

Nuevos enfoques en el estudio de las Interacciones Neuroinmunoendocrinológicas

Jorge Morales Montor
María Dolores Ponce Regalado
Luis Enrique Becerril Villanueva



Universidad de Guadalajara

Nuevos enfoques
en el estudio de las Interacciones
Neuroinmunoendocrinológicas

La impresión de este libro fue apoyada con recursos del proyecto “P/PFCE-2017-14MSU0010Z-16”, proyecto perteneciente al programa de fortalecimiento de la calidad educativa del Centro Universitario de los Altos.

Se extiende un agradecimiento a la Sociedad Mexicana de Neuroinmunoendocrinología, A.C., por su valiosa colaboración en la realización de este libro.

Primera edición 2018

D.R. © 2018, Universidad de Guadalajara
Centro Universitario de Los Altos
Km 7.5 carretera a Yahualica
A.P. 58; C.P. 47600
Tel/fax: 01 (378) 782 80 33 al 37
Tepatitlán de Morelos, Jalisco, México

ISBN: 978-607-547-414-4

Impreso y hecho en México / *Printed in Mexico*

Nuevos enfoques
en el estudio de las Interacciones
Neuroinmunoendocrinológicas

Jorge Morales Montor
María Dolores Ponce Regalado
Luis Enrique Becerril Villanueva



Universidad de Guadalajara

Prólogo

La Sociedad Mexicana de Neuroinmunoendocrinología (SMNIE) tiene el honor de editar el presente libro, conjuntamente con la Universidad de Guadalajara. Contiene 12 capítulos y es el resultado de la contribución de varios colaboradores que asistieron al III Congreso Nacional de la SMNIE.

A medida que la ciencia se ha desarrollado, hay disciplinas que se siguen estudiando, como las neurociencias, la endocrinología o la inmunología. Estas áreas de la ciencia en la actualidad se comprenden mejor si se consideran desde la perspectiva integrativa, más que la reduccionista. Es el caso de la Neuroinmunoendocrinología. Hacer este tipo de ciencia integrativa, nos da la ventaja de ver las ciencias biológicas como una red y considerar los aspectos más amplios de la fisiología integrativa. Por definición, la Neuroinmunoendocrinología es el estudio científico de las interacciones entre el sistema nervioso, el sistema inmune y los sistemas hormonales (endocrinología) del organismo. En términos prácticos, esto es relativamente un área nueva de investigación. Los sistemas inmune y neuroendocrino están integrados por una red compleja de hormonas, neurohormonas, citocinas, quimiocinas, neurotransmisores y neuropéptidos que sirven para mantener la homeostasis. Un aspecto importante a nivel celular que ha surgido de los estudios de la comunicación neuroendocrinoimmunológica, es la redundancia entre los diferentes sistemas, tanto en la síntesis como en la liberación de los mensajeros químicos (arriba mencionados) responsables de esta comunicación. La identificación de un número relativamente alto de nuevos emisarios celulares responsables de la coordinación de las interacciones entre los sistemas homeostáticos, puede anunciar un cambio fundamental en nuestra comprensión de dicho proceso fisiológico, como la neurotransmisión, la neuromodulación o la respuesta inmune del hospedero. Por lo tanto, existe una red neuroinmunoendocrina (NIE) extremadamente compleja que implica muchas moléculas, incluyendo citocinas, neurotransmisores, hormonas y neurohormonas, que prevé interacciones potentes en eventos que se atribuyen generalmente a la operación exclusiva de los sistemas individuales por separado, en respuesta a los preceptos simples (neurotransmisión, reproducción, defensa). La plasticidad y la multifuncionalidad en una red no están exentas de

riesgo. La pérdida de control en la red NIE podría estar implicada en algunas enfermedades del cerebro, en las que la inflamación es un efector prominente de la patología, o podría dar lugar a la pérdida de la tolerancia y la autoinmunidad, o participar en el compromiso inmunológico del envejecimiento. Esperamos que la investigación en NIE en nuestro país crezca y seamos capaces de entender completamente cómo el cerebro afecta los procesos de inflamación, la cicatrización de heridas y el dolor y, por el contrario, cómo la salud y la enfermedad afectan a nuestro cerebro.

¿Por qué este libro se dedica a la Neuroinmunoendocrinología?

La razón principal es que este campo de investigación ha progresado vigorosamente durante la última década en el mundo y en nuestro país. La proporción de publicaciones científicas dedicadas a la Neuroinmunoendocrinología ha aumentado casi 100% en la última década. Es importante destacar que, si bien a un ritmo diferente, un número creciente de científicos está dedicado a este campo en diferentes países, entre ellos los llamados países subdesarrollados. Este hecho se ejemplifica con el presente libro, donde el trabajo en este campo es presentado por autores de diferentes universidades e institutos de investigación de todo el país (Aguascalientes, Ciudad de México, Guadalajara, Nayarit, Puebla, Sinaloa, entre otros). Es importante mencionar que el reconocimiento o el impacto relativo de este campo, se mide por el número medio de citas de los artículos publicados, y es alta en los promedios mundiales en comparación con otros campos. Este libro no sólo servirá como plataforma para la comunicación y el intercambio del más alto nivel de investigación y conocer las técnicas utilizadas entre los neuroinmunoendocrinólogos. También servirá como una plataforma para que el público en general, religiosos, la prensa y los políticos tomen conciencia de la importancia de la investigación integrativa para el mantenimiento del bienestar del organismo y combatir las principales enfermedades, incluidas las infecciosas, autoinmunes o alérgicas.

Este texto recoge algunas líneas de investigación que se desarrollan en México. La idea es conjuntar esfuerzos, metodologías y talentos para avanzar sobre este tema en nuestro país. Con la creación de este texto, pretendemos incitar a los académicos interesados a que se sumen a este esfuerzo de investigación integrativa. Estamos convencidos de que el desarrollo de este campo, traerá soluciones a muchas enfermedades que hoy siguen siendo un enigma para la comunidad médica.

Índice

Capítulo 1.

Expresión génica de SLC6A4, HTR1A y S100A10 en linfocitos de sangre periférica: un potencial biomarcador de la depresión y nueva herramienta para incrementar la seguridad aérea..... 11

Olvera-Álvarez M.I, Becerril-Villanueva E, Hernández-Ferreira E.N, Pérez-Sánchez G, Valencia-Baños A, Torres-Serrano A.B, Sánchez-García H.O, Cepeda-González R, Chaparro-González Y.A, Aguilar-Zínser J.V, Pavón-Romero L.

Capítulo 2.

Interacciones electrofisiológicas, autonómicas e inmunológicas durante el trabajo de parto: análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y del electrohisterograma como indicadores de inflamación..... 43

Reyes-Lagos J.J, Peña-Castillo M.A, Echeverría J.C, Escalante-Gaytán J, Ledesma-Ramírez C.I, Becerril-Villanueva E, Pavón-Romero L, Pacheco-López G.

Capítulo 3.

Una visión integral del acto suicida..... 77

Ponce-Regalado M.D, Tovilla-Zárate CA, Contis-Montes de Oca A, Becerril-Villanueva E.

Capítulo 4.

El mutante de mielina *taiep* como un modelo de esclerosis múltiple progresiva con alteraciones neuroinmunoendocrinas. 109

Eguibar-Cuenca J.R, Cortés-Sánchez Ma. del C, Ugarte-Rojano A, León-Chávez B.A, Muñoz de la Torre P, Trujillo-Hernández A.

Capítulo 5.

Regulación endocrina de la respuesta inmunológica: las hormonas hipofisiarias y los esteroides sexuales como inmunomoduladores..... 133

Hernández-Cervantes R., Nava-Castro K.E, Morales-Montor J.

Capítulo 6.

La pleiotrofina, retrato de un péptido multifuncional neuroinmunomodulador. 155

Ortuño-Sahagún D, González-Castillo C, Juárez-Rodríguez P, Rojas-Mayorquín A.E.

Capítulo 7.

Medicina ambiental, respuesta inmunitaria y enfermedades parasitarias: un enfoque en los disruptores endocrinos. 185

Nava-Castro K.E, Morales-Montor J.

Capítulo 8.

Efectos neurológicos y neuroinflamatorios asociados a infecciones parasitarias. 209

Rodríguez A, Mosqueda J, Aguilar-Tipacamú G y Carvajal-Gómez B.I.

Capítulo 9.

El bisfenol A y su relación con el sistema inmunológico y la susceptibilidad a enfermedades infecciosas. 231

Del Río-Araiza V.H, Nava-Castro K.E, Chávez-Rueda K, Muñoz-Cruz S, Morales-Montor J.

Capítulo 10.

Trampas extracelulares de neutrófilos, un mecanismo benéfico y letal. 255

Contis-Montes de Oca A, Padilla-Mendoza J.R, Juárez-Ortega M. Becerril-Villanueva E, Pérez-Sánchez G, Pavón-Romero L, Vargas-Olmos R, Fragoso-Sandoval F, López-Reyes I.

Capítulo 11.

Influencia del sistema colinérgico en la respuesta inmune. 277

Toledo-Ibarra G.A, Covantes-Rosales C.E, Ventura-Ramón G.H, Díaz-Reséndiz K.J, Girón-Pérez M.I.

Capítulo 12.

Efectos pleiotrópicos de la toxicidad por cadmio sobre la red neuroinmunoendocrina. 299

Togno-Peirce C, Limón-Morales O, Montes-López S, Márquez-Aguiluz D, Rojas-Castañeda J, Bonilla-Jaime H., Arteaga-Silva M.

Expresión génica de SLC6A4, HTR1A y S100A10 en linfocitos de sangre periférica: un potencial biomarcador de la depresión y nueva herramienta para incrementar la seguridad aérea.

Olvera-Álvarez M.I,¹ Becerril-Villanueva E,²
Hernández-Ferreira E.N,² Pérez-Sánchez G,²
Valencia-Baños A,¹ Torres-Serrano A.B,¹ Sánchez-García H.O,¹
Cepeda-González R,¹ Chaparro-González Y.A,¹
Aguilar-Zínser J.V,¹ Pavón-Romero L.²

¹ Dirección General de Protección y Medicina Preventiva en el Transporte, Secretaría de Comunicaciones y Transportes.

² Laboratorio de Psicoimmunología, Dirección de Investigaciones en Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Resumen

Una de las medidas para aumentar la seguridad en el transporte aéreo consiste en la aplicación de un examen psicofísico integral a los pilotos. Dentro de las patologías que se busca detectar, se encuentran los trastornos del ánimo, cuyo diagnóstico hasta el momento es meramente clínico y se basa en una entrevista psiquiátrica en donde se aplican diversas escalas clinimétricas. Sin embargo, la capacidad de detección se basa en el juicio clínico y en la veracidad de la información proporcionada por el individuo evaluado. Dado que, en caso de que algún piloto sea diagnosticado con trastorno depresivo, se vería afectada su situación laboral, es de esperarse que esta entidad se encuentre subdiagnosticada.

Una propuesta interesante para resolver dicha problemática es el análisis de expresión de genes del sistema serotoninérgico en células mononucleares de sangre periférica (PBMC), que ya se ha investigado como marcador diagnóstico en el trastorno depresivo y que podría servir como una herramienta de tamizaje en los pilotos que están sometidos a estrés de forma crónica, lo que les convierte en una población en riesgo para desarrollar trastornos del ánimo.

Seguridad en el transporte aéreo

En el reporte del 2014 de la Organización de Aviación Civil Internacional (OACI), se contabilizaron 3,200 millones de usuarios de vuelos comerciales y se calculó un índice de accidentes anual de tres incidentes por cada millón de partidas (Organización de Aviación Civil Internacional 2015). La base de datos de seguridad en aviación que recopila datos de todo el mundo (Aviation Safety Network, ASN), perteneciente a la Fundación de Seguridad Aérea (Flight Safety Foundation, FSF) reporta que la causa principal de accidentes, incluidos los fatales y no fatales, fueron colisiones (10.61%), fallas en la aeronave (21.5%) y principalmente la vulnerabilidad en la seguridad (28.13%); dentro de la última categoría están incluidos los suicidios del personal aéreo, que contribuyen con menos de 1% como causa de eventos de seguridad, con nueve eventos fatales reportados hasta la fecha, que se traducen en 563 decesos (Tabla 1) (Aviation Safety Network 2016).

Tabla 1.
Lista de causas contribuyentes de accidentes aéreos fatales y no fatales de acuerdo a la ASN.

Problemas de seguridad aérea	Causa de accidentes	# de accidentes
	Falla de fuselaje, error de diseño, motores, superficies de vuelo, instrumentos, presurización, sistemas, tren de rodaje	1,484
Torre de control y navegación	Lenguaje / problemas de comunicación, vuelo VFR en IMC, instrucciones incorrectas o malinterpretadas	149
Carga	Centro de gravedad incorrecto, avión sobrecargado, etc.	198
Colisiones	Colisiones en el suelo y en el aire (aeronaves, aves y objetos)	732
Factor externo	Daño por objetos extraños (FOD), vórtice de estela.	166
Fuego	En hangar, tierra, vuelo, etc.	277
Aterrizaje	Desembarco rápido y pesado, timones/alerones bloqueados, configuración de despegue errónea, etc.	597
Mantenimiento	Incumplimiento, instalación incorrecta de partes, etc.	79
Clima	Formación de hielo, relámpago, tormenta, viento, etc.	578
Tripulación	Consumo de alcohol / drogas, desorientación, distracción en cabina, falta de monitorización de los instrumentos, incapacitación del piloto durante el vuelo, problemas de comunicación (lenguaje) con torre de control, condiciones mentales, incumplimiento de procedimientos, fatiga, problemas de juicio y error de navegación, personal no calificado.	287

Problemas de seguridad aérea	Causa de accidentes	# de accidentes
Seguridad (1941)	Suicidios de pilotos, copilotos.	9
	Ataque suicida.	8
	Robo de aeronave con suicidio.	2
	Hijack (secuestro).	1,074
	Destrucción en tierra.	296
	Bomba.	87
	Disparo.	465
Desconocido		413
Total		6,901

A pesar de que el suicidio del personal no es la causa más común de accidentes, el desafortunado evento del vuelo 9525 de Germanwings provocado por el copiloto Andreas Lubitz que cobró la vida de 150 personas, abrió el debate acerca de la existencia de los trastornos mentales como la depresión en los pilotos, y las estrategias a implementar para disminuir el riesgo de que este tipo de eventos se presenten. Ese mismo año la Agencia de Seguridad Europea de Aviación (EASA) emitió sus recomendaciones, destacando la necesidad de examinar más de cerca las evaluaciones de los pilotos y desarrollar mejores sistemas de diagnóstico para los pilotos y los examinadores (EASA 2015).

Es importante mencionar que en México, al igual que en otros países, se realiza una prueba psicofísica a navegantes aéreos, marítimos, terrestres y ferroviarios para poder otorgar la licencia federal, tras asegurarse de que los operadores se encuentran aptos, es decir, en óptimo estado de salud física y mental (Tabla 2). Para determinar la aptitud, entre otras condiciones, el operador no debe presentar historia clínica comprobada o diagnóstico de trastornos afectivos del humor, ni usar psicofármacos por prescripción médica que interfieran o puedan interferir con el desempeño seguro y eficiente de las atribuciones que su licencia federal le confiere (Secretaría de Comunicaciones y Transportes 2004). Esta cláusula en el otorgamiento de la licencia federal lleva a cuestionar si los casos de trastorno depresivo en pilotos se encuentran subdiagnosticados debido a las repercusiones laborales.

Tabla 2.
Aspectos que se evalúan en el examen psicofísico integral en México.

**Artículo 10 del Reglamento del Servicio de Medicina Preventiva
en el Transporte de la SCT.**

El examen psicofísico integral comprenderá lo siguiente:

- I. Historia clínica;
- II. Examen médico general;
- III. Exploración oftalmológica: agudeza visual, discriminación de color, fondo de ojo y campimetría;
- IV. Exploración audiológica: agudeza auditiva y otoscopia;
- V. Exploración neumológica: inspección, palpación, percusión y auscultación de ambos hemitórax;
- VI. Exploración cardiológica: inspección, palpación, percusión y auscultación del área;
- VII. Exploración neurológica: estado de alerta, reflejos oculares fotomotores y de acomodación, reflejos osteotendinosos, tono muscular y reflejos patológicos;
- VIII. Valoración y estudio psicológico.

Poco es lo que se conoce acerca de la prevalencia de depresión y otros trastornos mentales en pilotos. Durante la examinación médica periódica que se les practica a los pilotos aviadores en Australia, sólo 1% reporta estar tomando antidepresivos, porcentaje mucho menor que el de la población general, sugiriendo que está sub-reportado (Vuorio et al. 2012) lo que coincide con la situación de Gran Bretaña, donde se reporta que 41% y 67% de condiciones médicamente inadecuadas durante los exámenes psicomédicos, para los pilotos de la Fuerza Aérea y de líneas comerciales respectivamente, corresponden a problemas psiquiátricos, mientras que únicamente se atribuye 13.4% en los reportes de las compañías de seguros (Picano and Edwards 1996).

De acuerdo con la Junta Nacional de Seguridad del Transporte (National Transportation Safety Board, NTSB), el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) con o sin el uso de otras sustancias, es un factor contribuyente en al menos 9 de 61 accidentes (Akin and Chaturvedi 2003).

El estudio de la base de datos del Instituto Médico Aeroespacial Civil (Civil Aerospace Medical Institute, CAMI), que resguarda los análisis realizados de forma *post mortem* a los pilotos accidentados, reveló que de 4,184 accidentes de aviación fatales ocurridos entre 1990 y 2001, 61 pilotos presentaron residuos de ISRS con concentraciones que iban desde niveles subterapéuticos a niveles tóxicos, reportándose de 11 a 1,121 ng/ml para fluoxetina, de 47 a 13,102 ng/ml para ser-

tralina, de 68 a 1,441 ng/ml para paroxetina y de 314 a 462 ng/ml para citalopram (Akin and Chaturvedi 2003); de los 61 pilotos mencionados, siete (12%) reportaron tener depresión en los exámenes médicos, tres de ellos con tratamiento farmacológico, y seis de los siete pilotos refrieron remisión del trastorno depresivo, por lo que fueron certificados. De los 52 pilotos restantes que negaron enfermedades, 12 (20%) tenían un historial de psicopatología o uso de ISRS como se evidenció en el análisis *post mortem*, dando mayor soporte a la hipótesis de que el trastorno depresivo se encuentra subdiagnosticado en esta población (Sen et al. 2007).

Aunado a lo anterior, en diversos estudios psicofisiológicos se ha encontrado que los ritmos circadianos, de sueño y descanso/actividad influyen sobre los requerimientos de adaptación conductual y metabólica, esto es importante debido a que la planeación de los vuelos resta tiempo para que el reloj biológico se adapte a la nueva situación, lo que se traduce en fatiga y las consecuencias que conlleva. Se realizó un estudio con once controladores de tráfico aéreo del turno nocturno, a los cuales se les aplicó el inventario de ansiedad de rasgo de estado y se midieron concentraciones de cortisol, prolactina y testosterona, las cuales se incrementaron significativamente al final de la jornada en comparación con los valores basales tras ocho horas de sueño (Dell'Erba Pancheri, P., & Intreccialagli, B. 1988).

La depresión como un estado de emergencia mundial

El trastorno depresivo es una alteración del estado de ánimo que abarca las esferas psíquica, somática y conductual (Fuente 2007) y se acompaña de cambios en los mediadores solubles del sistema nervioso (Blier 2014), endócrino (Brouwer et al. 2006) or by genetic polymorphisms in the glucocorticoid receptor (GR e inmunológico (Pavon et al. 2006). Se caracteriza por la presencia de tres síntomas típicos: ánimo depresivo y anhedonia (esta última se define como la pérdida de interés y capacidad para disfrutar), así como aumento de la fatigabilidad (Organización Mundial de la Salud (OMS) 1992).

La OMS ha reconocido que esta enfermedad es una crisis mundial de salud (Lépine et al. 2011), ya que actualmente se estima que 350 millones de personas padecen depresión (World Federation for Mental Health 2012) y se calcula una prevalencia mundial a lo largo de la vida de 8 a 12% (Andrade et al. 2003) Latin America (Brazil, Chile, and Mexico; en México se ha reportado una prevalencia de 7.2% a lo largo de la vida, la cual varía de acuerdo al grupo de edad (Tabla 3) (Medina-Mora et al. 2007), mientras que la prevalencia en el último año se estima en 4.5% (IC 95%=4.1, 4.9) (Belló and Puentes-Rosas 2013).

Tabla 3.
Prevalencia del trastorno depresivo a lo largo de la vida
por grupo de edad en México.

	Total			18-29 años		30-44 años		45-54 años		>55 años		Valor de p.
	N	%	D.E.	%	D.E.	%	D.E.	%	D.E.	%	D.E.	
TDM	484	7.2	0.5	5.7	0.7	7.4	0.7	9	1.1	9.6	1.4	0.005

La carga de depresión es 50% mayor en mujeres que en hombres (Murray et al. 2012) En México el porcentaje de mujeres con depresión es de 5.8% (IC 95%=5.2, 6.5) contra el 2.5% en hombres (IC 95%=2.2, 3.0), esta diferencia se mantiene al estratificar por grupos de edad (Medina-Mora et al. 2007).

El trastorno depresivo fue la segunda causa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en 2010, representando 8.2% (5.9%–10.8%) de AVAD global (Ferrari et al. 2013) y se calcula que para 2030 será la primera causa de la carga mundial de morbilidad (World Federation for Mental Health 2012), por lo tanto, este padecimiento genera pérdidas económicas significativas ya que afecta a una población económicamente productiva y genera altos costos para las instituciones de salud, los pacientes e incluso sus empleadores (Theorell et al. 2015).

Estrés laboral como factor de riesgo para depresión

En la etiología de la depresión están involucrados varios mecanismos, como factores genéticos, epigenéticos, bioquímicos y psicosociales (Weizman et al. 2012; Aziz and Steffens 2013; Nestler 2014).

Hasta la fecha se sabe poco acerca de los factores de riesgo para el desarrollo del trastorno depresivo en trabajadores (Andrea et al. 2009). Desde los años 1990 se ha avanzado mucho en la definición y cuantificación de uno de los factores laborales adversos: el estrés psicosocial en el trabajo (Siegrist 2008).

Está documentado que la exposición a eventos estresantes de la vida se asocia con el desarrollo subsecuente de episodios depresivos y que, mientras más grave o importante sea el evento, mayor será el riesgo de presentar un primer episodio; por otro lado, los estresores que permanecen durante muchos meses, como es el caso del estrés laboral, se asocian más con el aumento de la gravedad del cuadro depresivo, una mayor recurrencia o un mayor número de recaídas, además, a diferencia de los eventos estresores de la vida que son inevitables, ciertas características del ambiente laboral pueden ser cambiadas, fomentando así la prevención (Bonde 2008).

De acuerdo con diversos autores, se puede definir el estrés laboral como una combinación de altas demandas / bajo poder de decisión (Bonde 2008) .

La forma de medir el estrés laboral es por medio de cuestionarios y entrevistas, entre las que destacan el cuestionario de contenido de trabajo que mide el modelo de control-demanda y el cuestionario estandarizado que mide el modelo de desequilibrio esfuerzo-recompensa. El primer modelo combina aspectos como la demanda psicológica alta, el bajo control sobre las tareas y la falta de autonomía y de soporte en el trabajo; mientras que el modelo de desequilibrio esfuerzo-recompensa se refiere al esfuerzo, extrínseco (demandas) o intrínseco (compromiso), que es inadecuadamente recompensado en términos monetarios, de oportunidades laborales, seguridad o valoración en el trabajo (Siegrist 2008).

La mayoría de los estudios que se han realizado al respecto de estrés laboral son transversales (Andrea et al. 2009) y tienen diversas desventajas, se establece una relación causal, además de los sesgos al reportar al mismo tiempo la percepción sobre los estresores y su salud mental, así como el sesgo de razonamiento circular (Bonde 2008).

Existen revisiones extensas sobre estrés laboral que incluyen sólo estudios prospectivos, en su mayoría con 12 meses de seguimiento (Bonde 2008), y controlan algunas variables confusoras, como edad, género, ingresos, estado civil, desempleo, nivel educativo, etc., de este modo, estiman de forma más objetiva el riesgo para desarrollar síntomas depresivos o trastorno depresivo (Theorell et al. 2015; Andrea et al. 2009; Siegrist 2008; Bonde 2008), si bien, otras variables de suma importancia, que tienen que ver con factores estresantes de la vida (muertes, separaciones, etc.), historia familiar de trastorno depresivo, morbilidades psiquiátricas y enfermedades crónicas degenerativas no fueron incluidas en la mayoría de los estudios, por lo que no debe descartarse por completo un sesgo en la estimación del riesgo (Bonde 2008).

De acuerdo con estas revisiones, la prevalencia de depresión en trabajadores se ha reportado desde 2.5 hasta 33%, esta variación puede deberse a que en la mayoría de los estudios no se calculó el riesgo para trastorno depresivo mayor con todos sus criterios, sino que también se reportaron cuadros subclínicos que presentaban síntomas depresivos (Andrea et al. 2009; Bonde 2008).

Los riesgos estimados son bastante consistentes, entre los estudios que reportan el estrés laboral como un factor de riesgo moderado para el desarrollo de síntomas depresivos, con un riesgo relativo de 1.8 sin diferir entre mujeres y hombres (Bonde 2008; Siegrist 2008) a pesar de que estudios recientes indican que las mujeres tienen niveles más altos de estrés laboral (Theorell et al. 2015).

Se encontró además que las altas demandas psicológicas en el trabajo incrementan el riesgo para desarrollar ansiedad (RM 52.12; IC 95% 1.35–3.31) y depresión (RM 52.26; IC 95% 1.28–4.01), mientras que el poco apoyo social se relacionó con ansiedad (RM 51.54; IC 95% 1.06–2.23) y la inseguridad laboral con el desarrollo de depresión (RM 51.98; IC 95% 1.25–3.13), estas asociaciones fueron independientes a variables confusas y a otras características psicosociales laborales (Andrea et al. 2009).

En el ámbito laboral del personal aéreo, se han realizado algunos estudios para identificar los factores de riesgo. Durante la evaluación de rutina de 109 pilotos en Jakarta, tras hacer una entrevista sobre factores de estrés (condiciones de trabajo, condiciones físicas del entorno de trabajo, desarrollo profesional, relaciones organizacionales e interpersonales) y aplicar el cuestionario SCL 90 (Symptom Checklist 90), los autores encontraron una prevalencia de trastornos mentales y emocionales de 39.4%, los cuales se relacionaron significativamente con los factores de estrés laboral [riesgo relativo ajustado (RRA) = 4.64; intervalo de confianza de 95% (IC) = 1.01 – 19.65] y moderadamente con la tensión en el hogar (P = 0.184) (Indah Suci 2007).

Otro estudio analizó de forma retrospectiva las órdenes de referencia a la clínica de la salud mental en el centro de entrenamiento de la aviación del ejército de Estados Unidos en Fort Rucker, AL.; de 99 casos de estudiantes de piloto referidos por alteraciones en la adaptación al trabajo, se encontraron como causas: ansiedad (26%), conflicto matrimonial (22%), somatización (15%), depresión (13%), reacciones fóbicas (12%) y mala conducta (11%) (Picano and Edwards 1996).

La teoría del estrés y el papel de la inflamación en la fisiopatología de la depresión

El estrés es cualquier cambio en el ambiente, interno o externo, que altera la homeostasis (Leonard 2006) cabe aclarar que no sólo se trata de estímulos periféricos como las infecciones o lesiones, sino que también consisten en señales neurosensoriales, como el estrés psicosensorial (Del Rey and Besedovsky 2017).

En la regulación de la homeostasis de un organismo, la estrecha comunicación que existe entre los diversos sistemas que lo componen, permite una respuesta adecuada ante los estímulos (Leonard 2006) la respuesta al estrés protege al individuo del daño y, por otro lado, la adaptación es la respuesta aprendida para ajustarse a futuras situaciones adversas (Dean and Keshavan 2017).

Las interacciones entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico, denominadas INEI, modulan una respuesta coordinada ante un estímulo estresante

del entorno o la regulación del comportamiento de un organismo en respuesta a una alteración fisiológica (Figura 1) (Haroon et al. 2012; Blalock and Smith 2007; Pavón Romero, Lenin; Jiménez Martínez, María C.; Garcés Álvarez 2016; Leonard 2006).

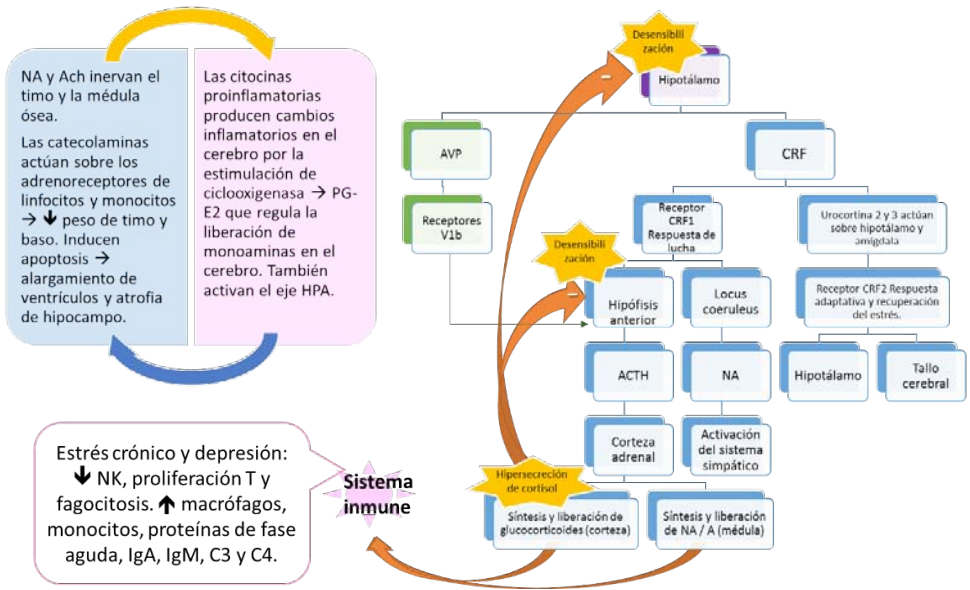


Figura 1. Cascada de eventos activada por el estrés agudo y crónico.

El fundamento biológico de la correlación entre estrés laboral y depresión tiene que ver con los mecanismos neuroendocrinoimmunológicos de respuesta sistémica al estrés; para explicarlo mejor es conveniente abordar las denominadas ‘interacciones neuroendocrinoimmunológicas’ (INEI).

Estas INEI ocurren en varias direcciones, se ha descrito que las células del sistema inmunológico expresan receptores para hormonas, neurotransmisores y neuropéptidos que afectan los procesos inmunológicos, mientras que, en la dirección opuesta, los productos de las células del sistema inmunológico, como las citocinas, ejercen efectos sobre las funciones cerebrales (p.ej. liberación de CRH en neuronas estimulado por IL1) (Del Rey and Besedovsky 2017), algunas citocinas como IL-1 e IL-6 son producidas por células gliales y otras neuronas, y tienen la capacidad de afectar la plasticidad de la sinapsis, al ser mediadores de las interacciones entre los astrocitos y las neuronas pre y postsinápticas, lo que se conoce como sinapsis tripartita, que se ha propuesto como un sistema de retransmisión de la comunicación entre el sistema nervioso central y el inmunológico (Besedovsky and Del Rey 2011).

Las células de un organismo detectan los estímulos estresantes externos o del propio ambiente celular, envían dicha información al cerebro y éste se encarga de coordinar la respuesta fisiológica; esto es particularmente importante en el sistema inmunológico, ya que actúa como un órgano sensorial enviando información al cerebro acerca del tipo de proceso inmunológico que se encuentra en curso, y el SNC a su vez dispara las respuestas neuroendocrinas regulatorias (Del Rey and Besedovsky 2017).

Entre los diversos procesos regulados por las INEI, uno de los más estudiados es la respuesta inflamatoria periférica mediante la vía neural y la vía humoral (Pavón Romero, Lenin; Jiménez Martínez, María C.; Garcés Álvarez 2016). En la vía neural los estímulos inmunológicos activan las vías aferentes vagales de forma directa mediante citocinas, o indirecta por la interacción de células quimio-receptoras asociadas al paraganglio vagal (Pavlov and Tracey 2012). En cuanto a la vía humoral, los estímulos estresantes favorecen la producción de diversas citocinas proinflamatorias durante la activación de la sinapsis tripartita. Los efectos de dichas citocinas sobre las funciones cerebrales y sobre la inmunoregulación neuroendócrina depende mucho de dónde, cuándo y cómo ocurrió el estímulo (Del Rey and Besedovsky 2017).

Las citocinas regulan la transmisión de la señal hacia el cerebro, cruzando la barrera hematoencefálica mediante un transportador saturable dependiente de la concentración de citocinas (del Rey et al. 2013) a su vez proporcional a la intensidad del reto inmunológico, lesión o estrés psicológico al que está expuesto un individuo (Besedovsky and Del Rey 2011); la comunicación entre las citocinas y el cerebro también puede llevarse a cabo en los sitios circunventriculares que carecen de barrera hematoencefálica (Mahar et al. 2014) y mediante receptores ubicados en la superficie del endotelio vascular en el cerebro (Pavón Romero, Lenin; Jiménez Martínez, María C.; Garcés Álvarez 2016; Besedovsky and Del Rey 2011).

La respuesta inflamatoria a nivel cerebral induce efectos neuroquímicos como la secreción de neurotransmisores, neuroendócrinos con la activación del eje HHA (hipotálamo-hipófisis-adrenal), HHG (hipotálamo-hipófisis-gonadal) e HHT (hipotálamo-hipófisis-tiroideo) e inmunológicos con la activación de los astrocitos y la microglía para la secreción de citocinas proinflamatorias, quimioquinas y especies reactivas de oxígeno. Estos cambios se asocian con la modificación de la conducta y de la percepción (Pavón Romero, Lenin; Jiménez Martínez, María C.; Garcés Álvarez 2016).

Enfocándonos en el eje HPA, tras su activación por las citocinas proinflamatorias durante el estrés, ocurre la secreción de CRF (factor liberador de corticotropina) a nivel hipotalámico, que induce la síntesis y liberación de ACTH (hormona

adrenocorticotrópica) en la hipófisis anterior y por consiguiente se estimula la corteza adrenal, dando por consecuencia un aumento en los niveles de cortisol que propicia la reacción de «fuga o lucha». En el estrés agudo, los glucocorticoides inician una retroalimentación negativa para volver al estado basal, por medio de diversos mecanismos que incluyen la estimulación de los receptores mineralocorticoides a nivel central, la activación de la síntesis de citocinas antiinflamatorias como IL-4 e IL-10 y la supresión de factores nucleares como NF-KB que regulan la síntesis de citocinas como TNF- α , IL-1 β , IL-8 e IFN- γ , asimismo inhiben la proliferación de las células mediadoras de la respuesta inmunológica y la expresión de moléculas de adhesión (del Rey et al. 2013; Pavón Romero, Lenin; Jiménez Martínez, María C.; Garcés Álvarez 2016).

Cuando el estrés es crónico, ocurre el llamado ‘síndrome de adaptación’, como resultado de la hipersecreción de glucocorticoides, la desensibilización de los receptores mineralocorticoides, la activación continua del sistema simpático adrenal y, de forma general, una hipersensibilidad del eje HPA al estrés (Leonard 2006; Mahar et al. 2014).

Se conocen algunos mecanismos que maximizan la capacidad de respuesta del eje HPA a diferentes niveles. A nivel celular ocurre un aumento de la producción de CRH y AVP (arginina vasopresina) por las neuronas del núcleo paraventricular hipotalámico y reorganización de la expresión de los receptores de los neurotransmisores; a nivel de sinapsis mejora la excitabilidad celular y se reduce el tono inhibitorio y, por último, a nivel estructural, aumenta la densidad de las terminales glutamatérgicas y noradrenérgicas / adrenérgicas en las neuronas CRH para favorecer la inervación excitatoria (Herman and Tasker 2016). Además, se eleva la circulación periférica de citocinas antiinflamatorias como IL-13, IL-4 e IL-5, con el fin de generar una regulación inmunológica entre citocinas pro y antiinflamatorias (Pavón Romero, Lenin; Jiménez Martínez, María C.; Garcés Álvarez 2016).

Estos mecanismos compensatorios pueden considerarse como componentes de la «carga alostática» o adaptación por medio del cambio que mantiene el sistema equilibrado en caso necesario. Sin embargo, el estrés crónico puede superar dicha capacidad adaptativa, más aún si el individuo no se encuentra en un contexto adecuado, aumentando el riesgo de presentar enfermedades relacionadas con el estrés (Herman and Tasker 2016), como diabetes, acumulación de grasa abdominal, hipertensión, aumento del estado proinflamatorio y cambios psicológicos, como ansiedad, depresión, entre otros (Leonard 2006; Mahar et al. 2014).

Amplia cantidad de evidencia ha permitido documentar la capacidad de las citocinas proinflamatorias para generar efectos conductuales que, en su conjunto, se denominan como *sickness behavior* (Maes et al. 2012; Dantzer et al. 2008; Pavón

Romero, Lenin; Jiménez Martínez, María C.; Garcés Álvarez 2016) *for example, behavioral inhibition, anorexia and weight loss, and melancholic (anhedonia*. El *sickness behavior* se observa en animales de laboratorio que padecen infecciones y en los que presentan síntomas similares a los observados en la depresión mayor, como anhedonia, fatiga, enlentecimiento psicomotor, disminución del apetito, alteraciones en el patrón de sueño e incremento en la sensibilidad del dolor. Estos síntomas pueden ser inducidos por la administración individual o conjunta de citocinas proinflamatorias, por la administración de mitógenos o por la presencia de agentes infecciosos en modelos animales de depresión (Dunn et al. 2005; Dellagioia and Hannestad n.d.; Stepanichev et al. 2014).

Las similitudes entre los efectos del *sickness behavior* y los síntomas del trastorno depresivo han permitido establecer una hipótesis sobre la participación del sistema inmunológico en la fisiopatología de la depresión. La contribución de una respuesta inmune activada en la fisiopatología del trastorno depresivo fue propuesta como la teoría macrófaga de la depresión, la cual propone que la secreción de algunas citocinas como IL-1 β y TNF α puede generar en algunos casos el trastorno depresivo (Smith 1991).

Entre los diversos hallazgos que apoyan la teoría inflamatoria del TDM, se encuentran el incremento en los niveles de citocinas proinflamatorias y de tipo Th1, proteína C reactiva, haptoglobina, anticuerpos, anti-colesterol-LDL oxidado, fosfolípidos oxidados y bajos niveles de antioxidantes, incluido el glutatión, la vitamina E y la coenzima Q (Leonard and Maes 2012; Liu et al. 2013). Otras vías relacionadas con la inflamación y la activación de la respuesta inmune celular incluyen el incremento del estrés oxidativo y nitrosativo, que en parte pueden ser consecuencia de la elevación de las citocinas proinflamatorias y que a su vez, puede causar una peroxidación lipídica, daño al ADN y una desregulación de la respuesta inmune (Maes et al. 2012; Leonard and Maes 2012).

Aunado a la teoría inflamatoria del *sickness behavior*, las manifestaciones clínicas del trastorno depresivo se han asociado primordialmente a un defecto en el funcionamiento de los neurotransmisores (Rothermundt et al. 2001). Los sistemas de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA) se originan en el tronco encefálico y se proyectan hacia diferentes regiones cerebrales, donde sus acciones son mediadas por sus transportadores y receptores afines, dando lugar a la aparición de los diferentes síntomas de depresión (Saltiel and Silvershein 2015).

Durante el estrés agudo se estimula la enzima triptófano hidroxilasa que cataliza la conversión de triptófano a serotonina, que a su vez activa las células del núcleo paraventricular para la liberación de CFR y modula la liberación de AVP que

actúa sobre los receptores V1b de la hipófisis anterior para liberar ACTH (Leonard 2006).

De forma opuesta, durante el estrés crónico, la elevación de los glucocorticoides adrenales activa a la enzima triptófano 2-3 dioxigenasa (TDO) que cataliza la oxidación de triptófano a N-formilquinurenina. De acuerdo con la hipótesis neurodegenerativa de la depresión, existe evidencia de que los productos finales de la vía de las quinureninas son neurotóxicos y generan cambios estructurales como la reducción del tamaño del hipocampo, la disminución del número de astrocitos y la pérdida neuronal de la corteza frontal y del estriado; estos cambios a su vez se encuentran relacionados con el inicio del trastorno de depresión (Figura 2) (Leonard 2006; Dantzer et al. 2008).

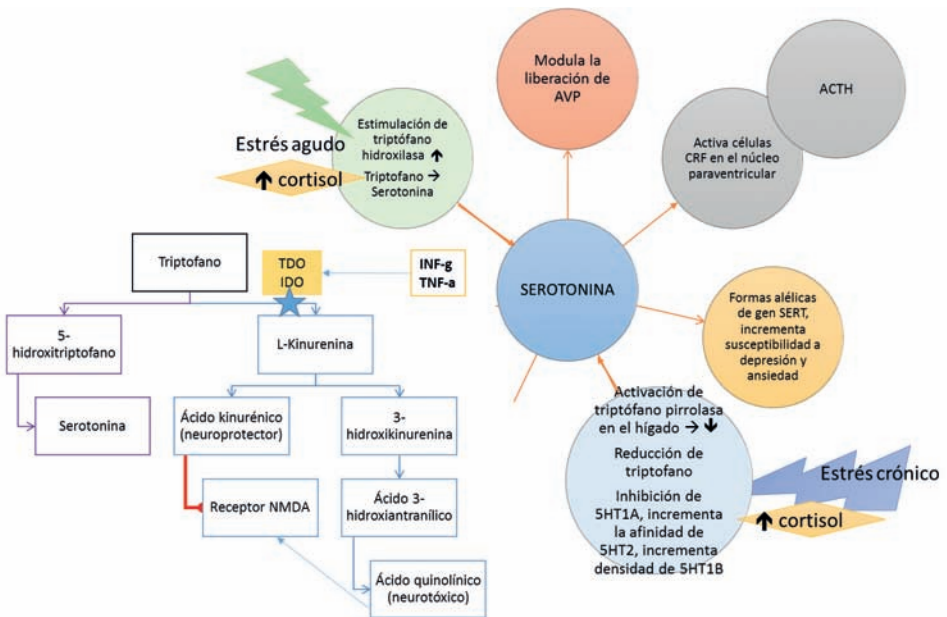


Figura 2. Estrés y sistema serotoninérgico. TDO: triptófano 2-3 dioxigenasa o triptófano pirrolasa, IDO: indolamina 2-3 dioxigenasa.

La inflamación aún de baja intensidad y la activación de la respuesta inmune celular pueden traducirse en neuroinflamación y en la activación de la microglía, con cambios en el comportamiento en algunos individuos (Noto et al. 2014; Dantzer et al. 2008) mientras que otros no desarrollan dichos cambios. Esto se explica por la resiliencia al estrés, que se refiere a la capacidad de los individuos para mantener niveles normales de funcionamiento psicológico, biológico y social tras un evento traumático (Dulka et al. 2017). La resiliencia no es simplemente la ausencia

de una respuesta patológica al estrés, sino que involucra un proceso de alostasis, que se define como un proceso activo por el cual el organismo responde a los eventos diarios para mantener la homeostasis (McEwen 2008; Dulka et al. 2017).

Poco se sabe acerca de las causas exactas por las que ciertas personas son resilientes al estrés, se ha hipotetizado su relación con factores biológicos como la carga genética, la plasticidad cerebral (hipocampo, amígdala y corteza prefrontal) (McEwen 2008), la producción de moléculas de protección contra el estrés oxidativo (en la corteza prefrontal ventromedial y el núcleo accumbens) (Dulka et al. 2017), así como con factores psicosociales como son las estrategias adecuadas en el cuidado de la salud, la red de apoyo social, los rasgos de personalidad, las estrategias de afrontamiento y una baja carga alostérica (Jeckel et al. 2010).

La alostasis crónicamente desregulada puede conducir a la enfermedad. Se denomina ‘carga o sobrecarga alostática’ al desgaste que resulta de un exceso de estrés o de un manejo ineficiente de la alostasis, e incluye aquellos cambios en el comportamiento, tales como problemas del sueño, del apetito, adicciones, entre otros (McEwen 2008).

En resumen, el mantenimiento de una respuesta inmune activada y alterada debida a estrés crónico, en individuos vulnerables con una mala adaptación a dicha respuesta, puede generar un episodio depresivo e incluso un trastorno depresivo (Toben and Baune 2015). El estrés ha sido relacionado con un perfil proinflamatorio que ocurre frecuentemente en asociación con el TDM, lo que exacerba la desregulación inmunológica (Brydon et al. 2005; Jaremka et al. n.d.; Kiecolt-Glaser et al. n.d.).

En el orden de las ideas anteriores, es importante mencionar el modelo de diátesis-estrés que proporciona una base neurobiológica que conecta al estrés con el trastorno depresivo; esta teoría explica que en las personas vulnerables existe cierta predisposición a una respuesta negativa al estrés, dicha predisposición puede ser psicológica o biológica y, dentro de esta última, el estrés crónico o desde la vida temprana puede condicionar una desregulación continua del eje HPA con hipersensibilidad al estrés, lo que más que generar los síntomas específicos de la depresión, predispondría a que una ruptura de la diátesis biológica por un estresor agudo dispare la cascada de eventos expuestos anteriormente que conducirán finalmente al desarrollo de la depresión (Dean and Keshavan 2017). Por ello es tan importante evaluar correctamente y dar seguimiento a las personas sometidas a estrés crónico, como los pilotos aviadores, pues son vulnerables al desarrollo de un trastorno depresivo, entre otras enfermedades.

Desarrollo de biomarcadores para el diagnóstico del trastorno depresivo

El diagnóstico de TDM requiere de un periodo de al menos dos semanas consecutivas en el que la persona manifiesta un mínimo de cinco síntomas, de los cuales al menos uno tiene que ser estado de ánimo depresivo o anhedonia (Tabla 4) (*American Psychiatric Association 2014*).

Tabla 4.
Criteria diagnósticos del DSM-V para TDM

<p>A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo periodo de dos semanas y representan un cambio de funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) o (2).</p> <ol style="list-style-type: none">(1) Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por otras personas.(2) Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).(3) Pérdida importante de peso sin hacer dieta, o aumento de peso, o disminución del apetito, casi todos los días.(4) Insomnio o hipersomnia casi todos los días.(5) Agitación o retraso psicomotor casi todos los días.(6) Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.(7) Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).(8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por otras personas).(9) Pensamientos de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.
<p>B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.</p>
<p>C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.</p>
<p>D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.</p>
<p>E. Nunca ha habido un episodio maniaco o hipomaniaco.</p>

La CIE-10 y el DSM V ofrecen un conjunto de criterios para orientar el juicio clínico, pero debe recalcar que la entrevista clínica es el estándar de oro en el diagnóstico de la depresión. Los médicos psiquiatras se fundamentan en su experiencia clínica y en el apoyo de escalas clinimétricas con diferente grado de estructuración como instrumentos de medida de la gravedad de la depresión y de su respuesta al tratamiento.

En los últimos años, diversos autores concuerdan en que las escalas clinimétricas utilizadas para el seguimiento clínico de los pacientes con TDM son insuficientes para establecer una correlación con la condición fisiopatológica del paciente (Anderson and Haddad 2009), indicando que existen limitaciones del enfoque operacional, y esta incertidumbre posiblemente introduzca una varianza de interpretación en la aplicación de los criterios del DSM-5 para la depresión mayor que puede reducir la fiabilidad de ese diagnóstico ($\kappa = 0.20-0.35$ en los estudios de campo para el DSM-5) (Maj 2009). Esta limitación se ve reflejada en el problema que nos concierne, en cuanto al subdiagnóstico de depresión en pilotos.

En este contexto, se ha investigado sobre potenciales biomarcadores que pudieran servir de apoyo a los médicos psiquiatras en la detección del trastorno depresivo (Tabla 5), dando como resultado el desarrollo de pruebas como la de supresión con dexametasona desarrollada a finales de los años 1970, la cual se convirtió en uno de los temas más controvertidos de la psiquiatría moderna. Aunque siguió siendo aplicada en diferentes estudios, esta prueba reportaba una sensibilidad y una especificidad de 36% y 56% respectivamente (Fuente and Ortega 1987); posteriormente se añadió a la prueba la infusión de hormona liberadora de corticotropina, que elevó la sensibilidad a 61% y la especificidad a 71% (Watson et al. 2006). En los últimos años, con la mayor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, se han desarrollado biomarcadores con mayor exactitud y precisión, como los trabajos de Spijker con la expresión de genes inducidos por lipopolisacáridos en cultivo celular, aunque dicha estimulación necesitaba una incubación de seis horas, o el trabajo de Papakostas con biomarcadores proteicos en suero (Watanabe et al. 2015). Sin embargo, no se ha llegado a un consenso en el uso de alguna de estas metodologías en la práctica diaria de los médicos psiquiatras, debido a la dificultad ejecutiva, a sus costos y a la variabilidad en la sensibilidad y especificidad de las pruebas.

Tabla 5.
Biomarcadores desarrollados para la detección del trastorno depresivo

Prueba de supresión con Dexametasona	Test Dexametasona / hormona liberadora de corticotropina (dex / CRH)	Medición de expresión de 7 genes inducidos por LPS	Niveles séricos de 9 biomarcadores proteicos
<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad 36% • Especificidad 56% (ansiedad, esquizofrenia, alcoholismo, demencia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad 61% • Especificidad 71% 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad: 76.9% • Especificidad: 71.8% 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad: 92% • Especificidad: 81%

Análisis de expresión génica en PBMC

La expresión de los componentes serotoninérgicos está diferencialmente regulada entre los diversos tejidos y tipos celulares (Arreola et al. 2015).

Se ha reportado que diversas células del sistema inmunológico poseen la maquinaria para producir, degradar, almacenar, liberar y responder a 5HT (Chen et al. 2015; Arreola et al. 2015). Las células dendríticas, macrófagos, monocitos y células cebadas internalizan 5HT, de forma que la regulación de los niveles de 5HT se han asociado a la regulación de la inflamación, la quimiotaxis y la fagocitosis (Baganz and Blakely 2013; Arreola et al. 2015). Además, se ha reportado que la 5HT contribuye en la interacción entre monocitos y células NK, así como la activación de los linfocitos T vía estimulación por macrófagos y en la modulación de la diferenciación de células dendríticas a partir de monocitos (Arreola et al. 2015; Noto et al. 2014).

Diversos estudios han propuesto un proceso inmunológico crónicamente activado con la participación activa de células T en la progresión y resolución de un evento depresivo (Toben and Baune 2015; Baganz and Blakely 2013). Esto convierte a los linfocitos periféricos en herramientas biológicas esenciales para la determinación de la participación del sistema inmunológico en la fisiopatología de la depresión, aunado a ello, se ha demostrado que, adicionalmente a las neuronas, los linfocitos expresan de forma constitutiva proteínas del sistema serotoninérgico, como SERT y los receptores para 5HT (5HT1A, 5HT2, etc.) (Marazziti et al. 2013; Miller 2010; Chen et al. 2015). En pacientes con depresión mayor se detectan, tanto en neuronas como en linfocitos, los mismos defectos numéricos y funcionales de las proteínas del sistema serotoninérgico, que consisten en una disminución del SERT y en defectos funcionales en los receptores (Tsao et al. 2006; Iga et al. 2005). Cuando los pacientes reciben tratamiento con antidepresivos tricíclicos o ISRS, el número de SERT presente en los linfocitos de sangre periférica se incrementa después de seis semanas de tratamiento (Lima and Urbina 2002).

En una gran proporción de casos, la sintomatología del trastorno depresivo se desarrolla en un contexto de estrés psicosocial, lo que altera la homeostasis del organismo y la intercomunicación de las INEI (Toben and Baune 2015).

Actualmente, las observaciones clínicas parecen apuntar a un modelo complejo del trastorno depresivo. En dicho modelo, las células del sistema inmunológico, como los linfocitos, interactúan con las células inmunes innatas del SNC y otras células inmunes periféricas, así como con el sistema neuroendocrino, determinando los perfiles inflamatorios que se pueden encontrar en algunos subtipos del trastorno depresivo (Toben and Baune 2015; Noto et al. 2014). Por lo tanto, la determinación e identificación del papel de estas células en individuos en riesgo de padecer depresión es fundamental para la identificación oportuna de síntomas depresivos y disminuir los posibles efectos que pueden provocar los mismos en la vida de los individuos que presenten esta enfermedad.

A raíz de estos descubrimientos, se realizaron estudios de expresión génica como el de Watanabe, que por medio de microarreglos analizó 40 genes candidatos y encontró que la cuantificación de la expresión génica de cinco de ellos (PDGFC, SLC6A4, ARHGAP24, PRNP, y HDAC5), daban una sensibilidad de 80% y una especificidad de 92% para distinguir casos con trastorno depresivo mayor y controles sanos (Watanabe et al. 2015).

Trabajo preliminar: Asociación de la expresión génica de SLC6A4, HTR1A, S100A10, IFNG e IL2 en PBMC en la eficacia del tratamiento con ISRS en pacientes con depresión mayor

En este sentido, vale la pena mencionar el trabajo de investigación realizado en México por el Laboratorio de Psicoimmunología del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM), que se ha enfocado en el estudio de las alteraciones en la expresión de genes asociados al sistema serotoninérgico tales como SLC6A4 (codifica para SERT), HTR1A (codifica para 5-HT_{1A}) y S100A10 (codifica para p11) en linfocitos de sangre periférica.

El transportador de serotonina (SERT) es el blanco terapéutico de los antidepresivos ISRS y parcialmente de los duales (Rivera-Baltanas et al. 2012), los cuales bloquean a SERT para inducir un incremento farmacológico de los niveles de serotonina en los pacientes con TDM, lo que induce a los cambios conductuales (Lima and Urbina 2002). Cuando los pacientes reciben ISRS, incrementa la expresión de SERT en linfocitos después de seis semanas de tratamiento.

El receptor 5-HT_{1A} es el receptor de serotonina más abundantemente expresado en el cerebro, se expresa también de forma constitutiva en linfocitos T. Su

disminución o alteraciones funcionales están asociadas con el establecimiento de conductas relacionadas al TDM, su expresión está ligada al adecuado funcionamiento de este tipo celular, además es el blanco de nuevos fármacos antidepresivos (Albert and Le François 2010) and is treated with antidepressant compounds that increase serotonin (5-HT).

La expresión de la proteína intracitoplasmática 11 (p11) favorece el incremento de receptores de serotonina como el 5-HT_{1B} y el 5-HT₄ (Niciu et al. 2013). En los pacientes con diagnóstico de TDM se han reportado niveles significativamente bajos de expresión de p11, lo que mejora considerablemente tras 20 semanas de tratamiento (Blier 2014).

Un estudio realizado en el INPRFM en pacientes con TDM durante 52 semanas de tratamiento con ISRS mostró que los niveles de expresión de los genes codificantes para SERT, 5-HT_{1A} y p11 en PBMC fueron significativamente diferentes en pacientes con reciente diagnóstico de TDM que no habían recibido tratamiento, en comparación con los individuos control sin depresión (Tabla 6). Tras iniciar el tratamiento farmacológico, los pacientes mostraron mejoría clínica desde la semana 20 de tratamiento farmacológico, con una mejoría en el puntaje de las escalas HDRS y BDI (Figura 3); mientras que, al evaluar la expresión cuantitativa de los genes mencionados, se observó el restablecimiento de los niveles de expresión después de 20 semanas de tratamiento (figuras 4, 5 y 6), siendo concordante con los resultados de las escalas clinimétricas.

Tabla 6.

Participantes que recibieron ISRS a lo largo de 52 semanas y los tiempos en los que se aplicaron las pruebas clinimétricas y se determinaron los niveles de expresión génica.

Tratamiento	Tiempo de muestra	Pacientes evaluados
ISRS	Semana 0	n=31
ISRS	Semana 20	n=24
ISRS	Semana 36	n=20
ISRS	Semana 52	n=10

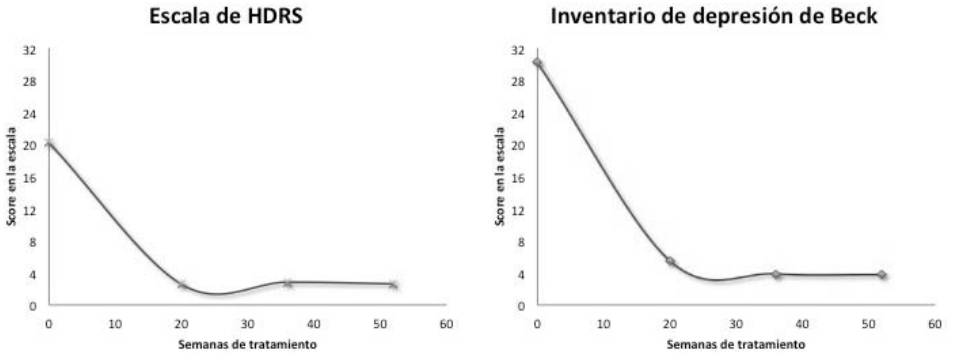


Figura 3. Evaluaci3n por medio de las escalas clinim3tricas HDRS y BDI.

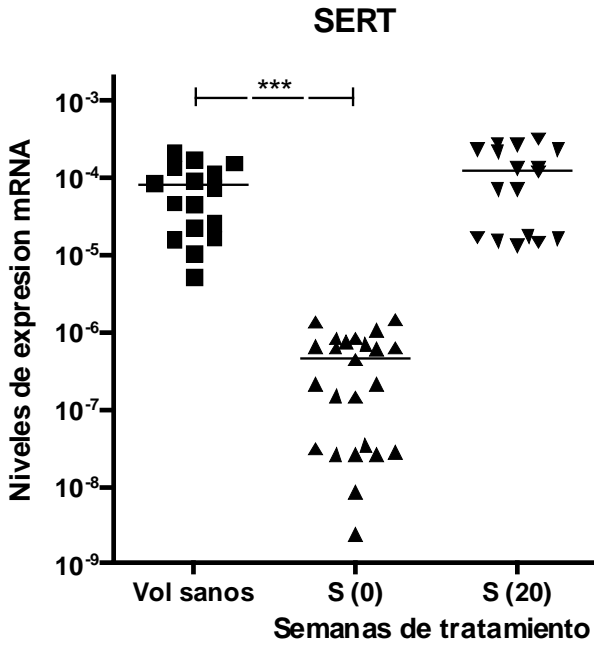


Figura 4. Gr3fico comparativo de la expresi3n de *SERT* en voluntarios sanos y pacientes a la semana 0 y semana 20 de tratamiento.

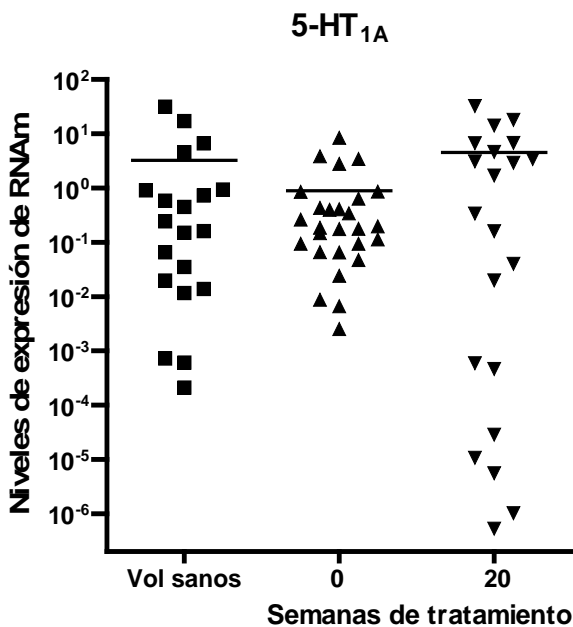


Figura 5. Gráfico comparativo de la expresión de *5-HT1A* en voluntarios sanos y pacientes a la semana 0 y semana 20 de tratamiento.

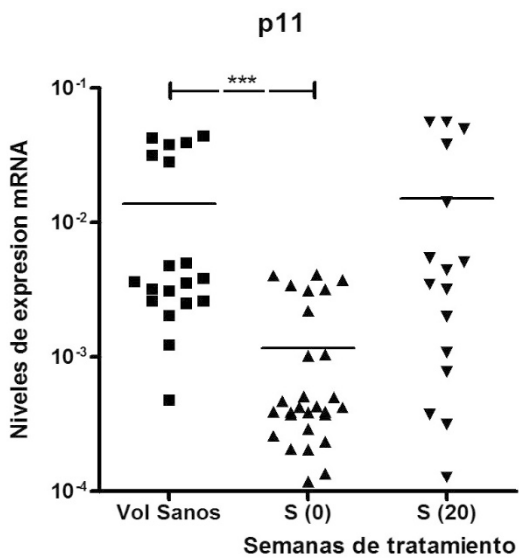


Figura 6. Gráfico comparativo de la expresión de *p11* en voluntarios sanos y pacientes a la semana 0 y semana 20 de tratamiento.

Conclusiones y perspectivas

Con base en los trabajos realizados por diversos autores así como en los resultados, no publicados, obtenidos por el equipo del Laboratorio de Psicoimmunología del INPRFM, los investigadores propusieron que la determinación conjunta de los niveles de expresión génica de SLC6A4, HTR1A y S100A10 en PBMC podría permitir la confirmación del diagnóstico de TDM en población no hospitalaria, como son los pilotos aviadores, que, como se comentó, están sometidos a estrés laboral, que interacciona con otros factores psicosociales de su entorno y con su propia biología elevando el riesgo de presentar trastorno depresivo.

La importancia de estos estudios moleculares radica en contar con nuevas herramientas de diagnóstico en el ejercicio de la medicina laboral, en este caso en el ámbito aéreo. El objetivo es detectar oportunamente el trastorno depresivo, valiéndose de herramientas como las presentadas en el presente capítulo y fomentar la prevención de los trastornos afectivos y de ansiedad, ya sea por medio de cambios organizacionales en el trabajo o intervenciones dirigidas al cuidado de la salud mental.

Agradecimientos

A los colaboradores de este capítulo.

A los directivos de la SCT, al Q.C. José Antonio José Alfallo y a todos los trabajadores, por su disposición en proyectos de investigación.

A los investigadores y alumnos adscritos al INPRF.

A nuestras familias y personas que nos inspiran cada día.

Bibliografía

- Akin, A. and Chaturvedi, A.K., 2003. Selective serotonin reuptake inhibitors in pilot fatalities of civil aviation accidents, 1990-2001. *Aviat Space Environ Med*, 74(11), pp.1169-1176.
- Albert, P.R. and Le François, B., 2010. Modifying 5-HT_{1A} receptor gene expression as a new target for antidepressant therapy. *Frontiers in Neuroscience*, 4(Jun).
- American Psychiatric Association, 2014. *DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5°*, Panamericana.
- Anderson, I.M. and Haddad, P.M., 2009. CANMAT guidelines for depression: clear and user-friendly. *J Affect Disord*, 117 Suppl, pp.S3-4.
- Andrade, L., Caraveo-Anduaga, J.J., Berglund, P., Bijl, R. V., De Graaf, R., Vollebergh, W., Dragomirecka, E., Kohn, R., Keller, M., Kessler, R.C., Kawakami, N., Kiliç, C., Offord, D., Ustun, T.B. and Wittchen, H.U., 2003. The epidemiology of major depressive episodes: Results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 12(1), pp.3-21.
- Andrea, H., Bültmann, U., van Amelsvoort, L.G.P.M. and Kant, Y., 2009. The incidence of anxiety and depression among employees--the role of psychosocial work characteristics. *Depression and anxiety*, 26(11), pp.1040-8.
- Arreola, R., Becerril-Villanueva, E., Cruz-Fuentes, C., Velasco-Velázquez, M.A., Garcés-Alvarez, M.E., Hurtado-Alvarado, G., Quintero-Fabian, S. and Pavón, L., 2015. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. *Journal of immunology research*, 2015, p.354957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25961058>.
- Aviation Safety Network, 2016. 1996-2017 Aviation Safety Database. (June).
- Aziz, R. and Steffens, D.C., 2013. What are the causes of late-life depression? *The Psychiatric clinics of North America*, 36(4), pp.497-516.
- Baganz, N.L. and Blakely, R.D., 2013. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chemical Neuroscience*, 4(1), pp.48-63.
- Belló, M. and Puentes-Rosas, E., 2013. Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Pública de México*, 47, pp.4-11.

- Besedovsky, H.O. and Del Rey, A., 2011. Central and peripheral cytokines mediate immune-brain connectivity. *Neurochemical Research*, 36(1), pp.1–6.
- Blalock, J.E. and Smith, E.M., 2007. Conceptual development of the immune system as a sixth sense. *Brain, behavior, and immunity*, 21(1), pp.23–33.
- Blier, P., 2014. Rational site-directed pharmacotherapy for major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17(7), pp.997–1008.
- Bonde, J.P.E., 2008. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occupational and environmental medicine*, 65(7), pp.438–45.
- Brouwer, J.P., Appelhof, B.C., van Rossum, E.F., Koper, J.W., Fliers, E., Huysen, J., Schene, A.H., Tijssen, J.G., Van Dyck, R., Lamberts, S.W., Wiersinga, W.M. and Hoogendijk, W.J., 2006. Prediction of treatment response by HPA-axis and glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 31(10), pp.1154–1163.
- Brydon, L., Edwards, S., Jia, H., Mohamed-Ali, V., Zachary, I., Martin, J.F. and Steptoe, A., 2005. Psychological stress activates interleukin-1beta gene expression in human mononuclear cells. *Brain, behavior, and immunity*, 19(6), pp.540–546.
- Chen, Y., Leon-Ponte, M., Pingle, S.C., O’Connell, P.J. and Ahern, G.P., 2015. T lymphocytes possess the machinery for 5-HT synthesis, storage, degradation and release. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 213(4), pp.860–867.
- Dantzer, R., O’Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W. and Kelley, K.W., 2008. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), pp.46–56.
- Dean, J. and Keshavan, M., 2017. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*, 27, pp.101–111.
- Dell’Erba Pancheri, P., & Intreccialagli, B., G., 1988. Hormonal assessment and workload correlates in air traffic controllers at the end of night shift: The stress perspective. *New Trends in Experimental & Clinical Psychiatry*.
- Dellagioia, N. and Hannestad, J., A critical review of human endotoxin administration as an experimental paradigm of depression.
- Dulka, B.N., Bourdon, A.K., Clinard, C.T., Muvvala, M.B.K., Campagna, S.R. and Cooper, M.A., 2017. Metabolomics reveals distinct neurochemical profiles associated with stress resilience. *Neurobiology of Stress*, 7, pp.103–112.
- Dunn, A.J., Swiergiel, A.H. and de Beaurepaire, R., 2005. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29(4–5), pp.891–909.

- EASA, 2015. *Task Force on Measures Following the Accident of Germanwings Flight 9525 Final Report*,
- Ferrari, A.J., Charlson, F.J., Norman, R.E., Patten, S.B., Freedman, G., Murray, C.J.L., Vos, T. and Whiteford, H.A., 2013. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Medicine*, 10(11).
- Fuente, J.R.D. la and Ortega, H., 1987. La prueba de supresión con dexametasona en psiquiatría. *Salud Mental*, 10(1), pp.23–30.
- Fuente, R. de la, 2007. *Psicología médica*, México: Fondo de Cultura Económica.
- Haroon, E., Raison, C.L. and Miller, A.H., 2012. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(1), pp.137–162.
- Herman, J.P. and Tasker, J.G., 2016. Paraventricular Hypothalamic Mechanisms of Chronic Stress Adaptation. *Frontiers in endocrinology*, 7, p.137.
- Iga, J., Ueno, S., Yamauchi, K., Motoki, I., Tayoshi, S., Ohta, K., Song, H., Morita, K., Rokutan, K. and Ohmori, T., 2005. Serotonin transporter mRNA expression in peripheral leukocytes of patients with major depression before and after treatment with paroxetine. *Neurosci Lett*, 389(1), pp.12–16.
- Indah Suci, W., 2007. High level of work stressors increase the risk of mental-emotional disturbances among airline pilots. *Medical Journal of Indonesia*, 16(2), pp.117–121.
- Jaremka, L.M., Lindgren, M.E. and Kiecolt-Glaser, J.K., Synergistic Relationships Among Stress, Depression, and Troubled Relationships: Insights from Psychoneuroimmunology.
- Jeckel, C.M.M., Lopes, R.P., Berleze, M.C., Luz, C., Feix, L., Argimon, I.I. de L., Stein, L.M. and Bauer, M.E., 2010. Neuroendocrine and immunological correlates of chronic stress in “strictly healthy” populations. *Neuroimmunomodulation*, 17(1), pp.9–18.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Gouin, J.-P. and Hantsoo, L., Close Relationships, Inflammation, and Health.
- Leonard, B. and Maes, M., 2012. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(2), pp.764–785.
- Leonard, B.E., 2006. HPA and immune axes in stress: involvement of the serotonergic system. *Neuroimmunomodulation*, 13(5–6), pp.268–276.

- Lépine, J.-P., Briley, M., Lariboisière, H. and Widal, F., 2011. NDT-19617-the-increasing-burden-of-depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7, pp.3–7.
- Lima, L. and Urbina, M., 2002. Serotonin transporter modulation in blood lymphocytes from patients with major depression. *Cell Mol Neurobiol*, 22(5–6), pp.797–804.
- Liu, H., Luiten, P.G.M., Eisel, U.L.M., Dejongste, M.J.L. and Schoemaker, R.G., 2013. Depression after myocardial infarction: TNF-alpha-induced alterations of the blood-brain barrier and its putative therapeutic implications. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37(4), pp.561–572.
- Maes, M., Berk, M., Goehler, L., Song, C., Anderson, G., Gałeczki, P. and Leonard, B., 2012. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways.
- Mahar, I., Bambico, F.R., Mechawar, N. and Nobrega, J.N., 2014. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 38, pp.173–192.
- Maj, M., 2009. El «criterio clínico» y el diagnóstico de depresión mayor según el DSM-5. *Revista Oficial de la Asociación Mundial de Psiquiatría (WPA)*, 11(2), pp.89–91.
- Marazziti, D., Landi, P., Baroni, S., Vanelli, F., Bartolommei, N., Picchetti, M. and Dell'Osso, L., 2013. The role of platelet/lymphocyte serotonin transporter in depression and beyond. *Curr Drug Targets*, 14(5), pp.522–530.
- McEwen, B.S., 2008. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European journal of pharmacology*, 583(2–3), pp.174–185.
- Medina-Mora, M.E., Borges, G., Benjet, C., Lara, C. and Berglund, P., 2007. Psychiatric disorders in Mexico: Lifetime prevalence in a nationally representative sample. *British Journal of Psychiatry*, 190(JUNE), pp.521–528.
- Miller, A.H., 2010. Depression and immunity: A role for T cells? *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(1), pp.1–8.
- Murray, C.J., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A.D., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J.A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S.Y., Ali, M.K., Alvarado, M., Anderson, H.R. et al., 2012. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), pp.2197–2223.
- Nestler, E.J., 2014. Epigenetic mechanisms of depression. *JAMA psychiatry*, 71(4), pp.454–456.

- Niciu, M.J., Ionescu, D.F., Mathews, D.C., Richards, E.M. and Zarate, C.A., 2013. Second messenger/signal transduction pathways in major mood disorders: moving from membrane to mechanism of action, part I: major depressive disorder HHS Public Access. *CNS Spectr*, 18(5), pp.231–241.
- Noto, C., Rizzo, L.B., Mansur, R.B., McIntyre, R.S., Maes, M. and Brietzke, E., 2014. Targeting the Inflammatory Pathway as a Therapeutic Tool for Major Depression and Program for Recognition and Intervention in Individuals in At-Risk Mental States. *Neuroimmunomodulation*, 21, pp.131–139.
- Organización de Aviación Civil Internacional, 2015. Informe de seguridad operacional.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), 1992. *Décima revisión de la Clasificación Internacional de los Trastornos Mentales y del Comportamiento CIE-10. Descripciones Clínicas y Pautas para el Diagnóstico*, MEDITOR.
- Pavlov, V.A. and Tracey, K.J., 2012. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nature reviews. Endocrinology*, 8(12), pp.743–754.
- Pavon, L., Sandoval-Lopez, G., Eugenia Hernandez, M., Loria, F., Estrada, I., Perez, M., Moreno, J., Avila, U., Leff, P., Anton, B. and Heinze, G., 2006. Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. *J Neuroimmunol*, 172(1–2), pp.156–165.
- Pavón Romero, Lenin; Jiménez Martínez, María C.; Garcés Álvarez, M.E., 2016. *Inmunología molecular, celular y traslacional*, Barcelona: Wolters Kluwer.
- Picano, J.J. and Edwards, H.F., 1996. Psychiatric syndromes associated with problems in aeronautical adaptation among military student pilots. *Aviat Space Environ Med*, 67(12), pp.1119–1123.
- Del Rey, A., Balschun, D., Wetzell, W., Randolph, A. and Besedovsky, H.O., 2013. A cytokine network involving brain-borne IL-1beta, IL-1ra, IL-18, IL-6, and TNFalpha operates during long-term potentiation and learning. *Brain, behavior, and immunity*, 33, pp.15–23.
- Del Rey, A. and Besedovsky, H.O., 2017. Immune-Neuro-Endocrine Reflexes, Circuits, and Networks: Physiologic and Evolutionary Implications. *Frontiers of hormone research*, 48, pp.1–18.
- Rivera-Baltanas, T., Olivares, J.M., Calado-Otero, M., Kalynchuk, L.E., Martinez-Villamarin, J.R. and Caruncho, H.J., 2012. Serotonin transporter clustering in blood lymphocytes as a putative biomarker of therapeutic efficacy in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 137(1–3), pp.46–55.

- Rothermundt, M., Arolt, V., Fenker, J., Gutbrodt, H., Peters, M. and Kirchner, H., 2001. Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251(2), pp.90–97.
- Saltiel, P.F. and Silvershein, D.I., 2015. Major depressive disorder: Mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, pp.875–888.
- Secretaría de Comunicaciones y Transportes, 2004. *Reglamento del Servicio de Medicina Preventiva en el Transporte*,
- Sen, A., Akin, A., Canfield, D.V. and Chaturvedi, A.K., 2007. Medical histories of 61 aviation accident pilots with postmortem SSRI antidepressant residues. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 78(11), pp.1055–1059.
- Siegrist, J., 2008. Chronic psychosocial stress at work and risk of depression: Evidence from prospective studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258(SUPPL. 5), pp.115–119.
- Smith, R.S., 1991. The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses*, 35(4), pp.298–306.
- Stepanichev, M., Dygalo, N.N., Grigoryan, G., Shishkina, G.T. and Gulyaeva, N., 2014. Rodent Models of Depression: Neurotrophic and Neuroinflammatory Biomarkers.
- Theorell, T., Hammarström, A., Aronsson, G., Träskman Bendz, L., Grape, T., Hogstedt, C., Marteinsdottir, I., Skoog, I. and Hall, C., 2015. A systematic review including meta-analysis of work environment and depressive symptoms. *BMC Public Health*, 15(1), p.738.
- Toben, C. and Baune, B.T., 2015. An Act of Balance Between Adaptive and Maladaptive Immunity in Depression: a Role for T Lymphocytes. *Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 10(4), pp.595–609.
- Tsao, C.W., Lin, Y.S., Chen, C.C., Bai, C.H. and Wu, S.R., 2006. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30(5), pp.899–905.
- Vuorio, A., Laukkala, T. and Navathe, P., 2012. Major depression and fitness to fly by different aviation authorities. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 83(9), pp.909–911.
- Watanabe, S.Y., Iga, J.I., Ishii, K., Numata, S., Shimodera, S., Fujita, H. and Ohmori, T., 2015. Biological tests for major depressive disorder that involve leukocyte gene expression assays. *Journal of Psychiatric Research*, 66–67, pp.1–6.

- Watson, S., Gallagher, P., Smith, M.S., Ferrier, I.N. and Young, A.H., 2006. The dex/CRH test-Is it better than the DST? *Psychoneuroendocrinology*, 31(7), pp.889–894.
- Weizman, S., Gonda, X., Dome, P. and Faludi, G., 2012. Pharmacogenetics of antidepressive drugs: a way towards personalized treatment of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacologia Hungarica : a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület lapja = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, 14(2), pp.87–101.
- World Federation for Mental Health, 2012. Depresión: Una Crisis Global. Dia Mundial de la Salud Mental 2012. USA, p.50.

Interacciones electrofisiológicas, autonómicas e inmunológicas durante el trabajo de parto: análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y del electrohisterograma como indicadores de inflamación.

Reyes-Lagos J.J.,¹ Peña-Castillo M.A.,²
Echeverría J.C.,² Escalante-Gaytán J.,¹
Ledesma-Ramírez C.I.,¹ Becerril-Villanueva E.,³
Pavón-Romero L.,³ Pacheco-López G.⁴

¹ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMéx), Toluca, México.

² División de Ciencias Básicas e Ingeniería; Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), Unidad Iztapalapa México.

³ Departamento de Psicoimmunología, Instituto Nacional de Psiquiatría (INPRFM), México.

⁴ División de Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM, Unidad Lerma, México.

Resumen

Nuestro conocimiento acerca de las adaptaciones e interacciones electrofisiológicas, autonómicas e inmunológicas que existen en el trabajo de parto es aún limitado; sin embargo, la participación de un mecanismo homeostático como la respuesta colinérgica antiinflamatoria (RCA) podría disminuir la inflamación en la mujer durante esta etapa de culminación del embarazo. Dicho mecanismo podría modular la dinámica eléctrica cardíaca y uterina para resolver el proceso inflamatorio, debido a que el corazón y el útero poseen eferencias vagales. Este capítulo ayudará al lector a entender el proceso de inicio del trabajo de parto (TP) desde una perspectiva fisiológica integrativa que incorpora las perspectiva endocrinológica e inmunológica, así como también busca aportar evidencia de la existencia de asociaciones entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), una medición indirecta del sistema nervioso autónomo (SNA), y el proceso inflamatorio sistémico que involucra el TP. Finalmente, reflexionamos acerca del potencial uso de la actividad eléctrica uterina mediante el registro del electrohisterograma (EHG) para explorar su posible correlación con la concentración de citocinas liberadas por el músculo (miosinas) durante el TP.

Introducción

El parto pretérmino es uno de los principales problemas obstétricos en la actualidad y en México se reporta una incidencia de prematuridad de 19.7%, que contribuye con 38.4% de las muertes neonatales (Pérez Zamudio et al., 2013); por lo que es un escenario fisiológico de suma importancia para su estudio. A pesar de que el trabajo de parto a término y espontáneo es un proceso natural, los mecanismos precisos de su desencadenamiento no han sido dilucidados en su totalidad. Algunos estudios en humanos han revelado el papel que juegan las citocinas en el inicio y mantenimiento del mismo (Neal et al., 2015; Vassiliadis et al., 1998), identificándolo como un proceso inflamatorio que parece coincidir con el retiro funcional de la progesterona al final del embarazo (Astle et al., 2003). Hallazgos previos sugieren una posible relación entre la actividad del SNA y una respuesta antiinflamatoria durante el trabajo de parto (Reyes-Lagos et al., 2015). Un método electrofisiológico no invasivo para evaluar indirectamente la actividad del SNA es por medio del análisis de la VFC (Malik et al., 1996), que incluso ha sido considerado como una importante «ventana» para entender las interacciones neuroinmunes que involucran al nervio vago (Huston y Tracey, 2011). De manera interesante, algunos autores han considerado al análisis lineal y no lineal de la VFC como una técnica diagnóstica prometedora debido a la naturaleza no invasiva de las mediciones involucradas y a las correlaciones establecidas con procesos inflamatorios (Scheff et al., 2014).

El EHG es una medición electrofisiológica también prometedora para el monitoreo del embarazo y la detección temprana de partos prematuros (Marque et al., 2013). Se han estudiado en el trabajo de parto diversos índices lineales como no lineales para explorar la dinámica uterina (García-González et al., 2013) EHG. Sin embargo, existe nula información en la literatura acerca de las asociaciones entre la actividad eléctrica uterina en el trabajo de parto y las miosinas, que son aquellas citocinas u otros péptidos producidos, expresados o liberados por las fibras musculares (Pedersen, 2011). Algunos trabajos han centrado su investigación únicamente en las asociaciones entre la actividad eléctrica del músculo esquelético con la liberación de la miosina IL-6 en deportistas (Minetto et al., 2006).

Este capítulo explora algunos índices autonómicos de bienestar materno-fetal y su posible asociación con marcadores inflamatorios, así como plantea la conveniencia del uso del EHG como un registro relevante para explorar asociaciones entre la dinámica uterina y las miosinas en el trabajo de parto.

El trabajo de parto: un enfoque fisiológico, endocrinológico e inmunológico

El trabajo de parto es un proceso fisiológico por el cual el feto es expulsado del útero hacia el exterior. Éste se define como un aumento en la actividad miometrial o, más precisamente, un cambio en el patrón de contractilidad miometrial desde las contracciones irregulares (de poca duración, de baja frecuencia y poca intensidad) a las contracciones regulares (de mayor duración, alta frecuencia y mayor intensidad), dando como resultado el borramiento y la dilatación del cuello uterino (Nathanielsz et al., 1997). En el trabajo de parto de bajo riesgo parece existir una relación temporal entre los cambios bioquímicos en el tejido conectivo del cuello uterino, que usualmente precede a las contracciones uterinas y la dilatación cervical. Todos estos eventos suelen ocurrir antes de la ruptura espontánea de las membranas (Thiery et al., 1988).

La duración media del embarazo humano es de 280 días (40 semanas) a partir del primer día posterior a la fecha de última menstruación (FUM). El parto a término se produce entre las 37 a 42 semanas de gestación (Kota et al., 2013). El trabajo de parto a término es considerado fisiológicamente como la eliminación natural y espontánea de los efectos inhibitorios presentes en el embarazo sobre el miometrio (López Bernal et al., 1995). De hecho, se sabe que tejido miometrial quiescente de úteros a término en solución isotónica, presenta efectos contráctiles vigorosos y espontáneos sin necesidad de estímulos adicionales (Garrioch, 1978; López Bernal et al., 1995). *In vivo*, sin embargo, es probable que ambos mecanismos sean importantes.

El trabajo de parto y la expulsión involucran una significativa actividad muscular y representan para la mujer un sustancial esfuerzo físico e importante gasto metabólico (DeCherney et al., 2012). Durante la contracción uterina, el cierre de los vasos uterinos provocado por la contracción de las fibras musculares deriva, aproximadamente, 300 cc de sangre a la vena cava; por otra parte, la elevación que sufre el útero, provocada por la tracción que ejercen los ligamentos redondos, descomprime la vena cava y la sangre que se encontraba en las extremidades inferiores retorna con mayor presión a ésta. Estos dos factores tienen como consecuencia en la mayoría de los casos un aumento del gasto cardiaco, de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca en la mujer.

La regulación de la actividad uterina durante el embarazo y el trabajo de parto puede dividirse en cuatro fases fisiológicas distintas (Challis et al., 2000). Durante el embarazo, el útero se mantiene en estado de quiescencia funcional (fase 0) gracias a la acción de varios inhibidores, incluyendo la progesterona, la prostaciclina, la relaxina, el óxido nítrico, el péptido relacionado con la hormona paratiroidea, la hormona liberadora de corticotropina, el lactógeno placentario humano, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la adrenomedulina y el péptido intestinal vasoactivo. Antes del término, el útero sufre una activación (fase 1) y una estimulación (fase 2). La activación se produce en respuesta a las uterotropinas, incluyendo el estrógeno, y se caracteriza por el aumento de la expresión de una serie de contracciones asociadas a proteínas (incluyendo los receptores miométriales para las prostaglandinas y la oxitocina), la activación de ciertos canales iónicos y un aumento de la conexina 43 (un componente clave de las uniones intercelulares *gap*). Un aumento de las uniones *gap* entre las células miométriales adyacentes resulta en la sincronía eléctrica del miometrio y permite la coordinación eficaz de las contracciones uterinas. Una vez activado, el útero puede ser estimulado adicionalmente al contraerse por la acción de las uterotoninas tales como la oxitocina y las prostaglandinas. La involución del útero después del parto ocurre en la fase 3 y también está mediada principalmente por la oxitocina (Norwitz et al., 1999).

La disminución de los niveles de progesterona, acompañada del aumento de los estrógenos al final del embarazo, modifica la síntesis de las prostaglandinas (PG) uterinas y por ende favorece al desencadenamiento del trabajo de parto (Kota et al., 2013).

En general, podemos considerar que el proceso fisiológico del inicio del trabajo de parto es un evento dicotómico. Es decir, o no se dispara y se mantiene el embarazo, o por el contrario, dicho proceso se desencadena. Si se inicia el trabajo de parto, el tejido conectivo cervical y el músculo liso deben ser capaces de dilatarse para permitir el paso del feto desde el útero. En síntesis, los procesos endocrinos que involucran el inicio del trabajo de parto son: 1) un cambio en las concentraciones de la progesterona hacia la dominancia de los estrógenos; 2) un aumento de la respuesta a la oxitocina mediante la regulación de la expresión de los receptores de oxitocina miométriales; 3) un incremento en la síntesis de prostaglandinas en el útero; 4) un decremento de la actividad del óxido nítrico; 5) una elevación del flujo de calcio a los miocitos (Garfield et al., 1998; Sanborn, 1995) dependiente de la unión de la miosina a la actina (Kota et al., 2013) y, 6) un aumento de la endotelina que produce un mayor flujo sanguíneo uterino y actividad miométrial (Weiss, 2000).

Adicionalmente, se ha considerado que durante el embarazo el feto debe ser inmunológicamente tolerado por la madre para permitir que se desarrolle (Goli-

ghtly et al., 2011). Dado que el trabajo de parto puede ser un evento fisiológico mediado por citocinas proinflamatorias, al exhibir éste características de inflamación, algunos autores han considerado que los privilegios inmunológicos que la interfaz feto-placentaria disfruta durante el embarazo son suprimidos en el momento de inicio del trabajo de parto (Peltier, 2003). En ese sentido, diversos estudios apoyan la hipótesis de que el trabajo de parto involucra un evento inflamatorio (Ledingham et al., 2001; Osman et al., 2003; Sennström et al., 2000; Thomson et al., 1999; Winkler et al., 1998; Young et al., 2002; Yuan et al., 2009).

La respuesta inmunológica generalmente se puede dividir en la inmunológica innata y la inmunológica adaptativa. La primera es una respuesta inespecífica que proporciona una defensa inmediata contra patógenos, mientras que la segunda es más específica, caracterizada por el involucramiento de los linfocitos T y B. Aunque existe un vínculo entre estos linfocitos, los linfocitos B y sus anticuerpos dan lugar principalmente a la inmunidad humoral, mientras que los linfocitos T proporcionan principalmente inmunidad mediada por células (Abrams y Miller, 2011). Los linfocitos Th1 segregan citocinas con efectos proinflamatorios tales como la interleucina (IL)-1, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), mientras que los linfocitos Th2 secretan citocinas antiinflamatorias como la IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos o (GM-CSF, por sus siglas en inglés) (Mosmann y Sad, 1996).

En condiciones de salud, estas citocinas se hallan en equilibrio, pero, dependiendo del tipo de estímulo, se promoverá una u otra respuesta. Ambos grupos de citocinas son inhibitorias entre sí; por ejemplo, las Th1 inhibirán la vía Th2 mediante la liberación IFN- γ y, de forma inversa, los linfocitos Th2 mediante la liberación de IL-10 pueden inhibir la vía Th1 (Inés Barañao, 2011).

Wegmann et al. desarrollaron por primera vez la hipótesis de que durante el embarazo hay un cambio de una respuesta predominante Th1 a una Th2 que induce funcionalmente la tolerancia materna e inmunomodulación (Wegmann et al., 1993). De acuerdo con esta noción, la administración de interleucinas tipo Th1 como el IFN- γ (Mattsson et al., 1991) e IL-2 (Tezabwala et al., 1989) conduce a abortos y trabajos de parto prematuros en ratones. Del mismo modo, ratones CBA \times DBA/2 que tienen placentas deficientes en IL-4 e IL-10 son propensos a la reabsorción fetal. Sin embargo, el tratamiento con IL-10 intraperitoneal protege a los fetos de ser reabsorbidos (Chaouat et al., 1995).

Así, durante el embarazo los linfocitos T parecen participar en el mantenimiento de la tolerancia periférica materno-fetal. Colectivamente, estas células crean un microambiente antiinflamatorio que mantendrá el embarazo. Pero se su-

giere que los siguientes eventos inmunológicos podrían desencadenar el trabajo de parto (Gomez-Lopez et al., 2014) (1) la activación de los leucocitos que participan en la respuesta innata y adaptativa aumenta su capacidad migratoria; (2) los tejidos reproductivos y la interfaz materno-fetal reclutan las células activadas mediante la liberación de quimiocinas tales como CXCL10, CXCL8, CCL2 y CCL5; (3) los leucocitos infiltrados amplifican el microambiente proinflamatorio en la interfaz materno-fetal que conlleva al trabajo de parto. Un estímulo desencadenador (por ejemplo, infección / inflamación, estrés, etc.) podría provocar también la activación prematura de esta vía, produciendo un cambio de un microambiente antiinflamatorio a un microambiente proinflamatorio y, consecuentemente, al trabajo de parto prematuro. Las membranas fetales muestran reclutamiento de linfocitos B durante el parto a término, también estas células se encuentran en los tejidos deciduales y el cordón umbilical (Gomez-Lopez et al., 2014).

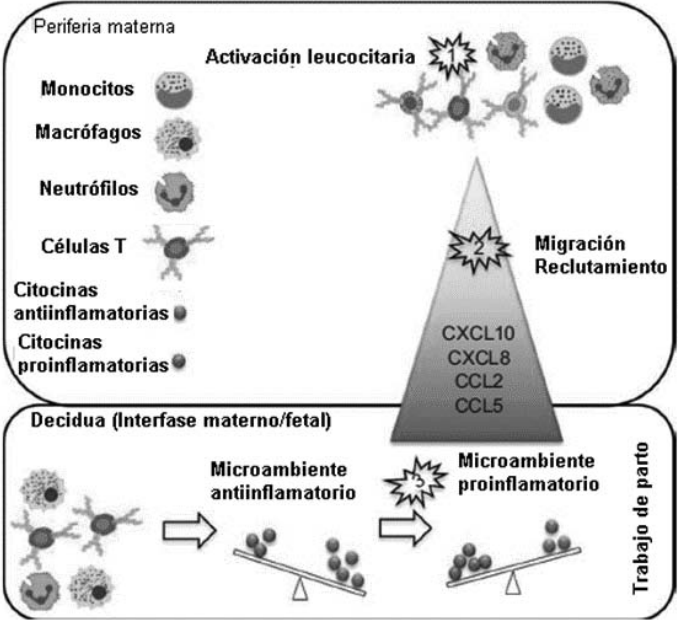


Figura 1. Vía sugerida que conduce al trabajo de parto a término o prematuro: (1) la activación de leucocitos que participan en la respuesta innata y adaptativa aumenta su capacidad migratoria; (2) la interfaz materno-fetal recluta las células activadas mediante la liberación de quimiocinas tales como CXCL10, CXCL8, CCL2 y CCL5; (3) los leucocitos infiltrados amplifican el microambiente proinflamatorio en la interfaz materno-fetal que llevan al trabajo de parto. Un estímulo desencadenador (por ejemplo, infección / inflamación, inflamación estéril, estrés, etc.) podría provocar también la activación prematura de esta vía, resultando en un cambio de un microambiente antiinflamatorio a un microambiente proinflamatorio y, consecuentemente, a un trabajo de parto prematuro. Imagen adaptada de Gomez-Lopez et al., 2014.

En resumen, la paradoja inmunológica del embarazo se basa en un equilibrio tanto de la tolerancia inmunológica como de la inmunomodulación (Sykes et al., 2012b). De esta manera, la colaboración entre la respuesta innata y adaptativa del sistema inmunológico es necesaria para mantener el embarazo hasta el término. Una interrupción de cualquiera de las respuestas podría resultar en un parto prematuro.

La respuesta colinérgica antiinflamatoria (RCA) durante el trabajo de parto

El nervio vago es el nervio principal de la división parasimpática del SNA, pues regula la función de varios órganos, incluyendo la frecuencia cardíaca, la motilidad intestinal y la constricción bronquial a través de fibras motoras eferentes colinérgicas (Rosas-Ballina y Tracey, 2009). Aproximadamente 80% de las fibras del nervio vago son sensoriales (aférentes) que recogen información de las vías respiratorias, el corazón, el hígado y el tracto gástrico por medio de receptores que responden a la presión y la temperatura (Berthoud y Neuhuber, 2000). La evidencia experimental sugiere que el componente aferente del nervio vago también transmite información al cerebro sobre los procesos inflamatorios que ocurren en la periferia (i.e. inmunocepción). Por ejemplo, la administración intraperitoneal de la citocina proinflamatoria IL-1 β induce la expresión del marcador de activación neural *c-Fos* en las neuronas aferentes del nervio vago (Goehler et al., 1998), que expresan los receptores IL-1 β (Goehler et al., 1997). La vagotomía abroga el comportamiento de enfermedad o *sickness behavior* originado en el SNC en respuesta a inyecciones intraperitoneales de IL-1 β o lipopolisacárido (LPS). De esta manera el sistema inmunitario «acopia» la información generada en la periferia y sirve al cerebro como un órgano sensorial de estímulos dañinos (Blalock, 2005). Las fibras aferentes del nervio vago alcanzan el bulbo raquídeo y terminan en el núcleo del tracto solitario (NTS), donde la liberación de glutamato se incrementa en respuesta a la administración periférica de LPS o IL-1 β . La información que llega al NTS es llevada al núcleo motor dorsal del vago (NMDV), que es el origen de las neuronas preganglionares cuyos axones originan el componente eferente del nervio vago. La conexión entre el NTS y el NMDV coordina las señales aferentes vagales y las respuestas eferentes vagales. El SNA, por medio de esta estructura anatómica, «recoge» la información de las respuestas inflamatorias periféricas y responde en un corto plazo a través de las fibras eferentes del nervio vago que mantienen la homeostasis, un mecanismo conocido como el reflejo antiinflamatorio (Tracey, 2002).

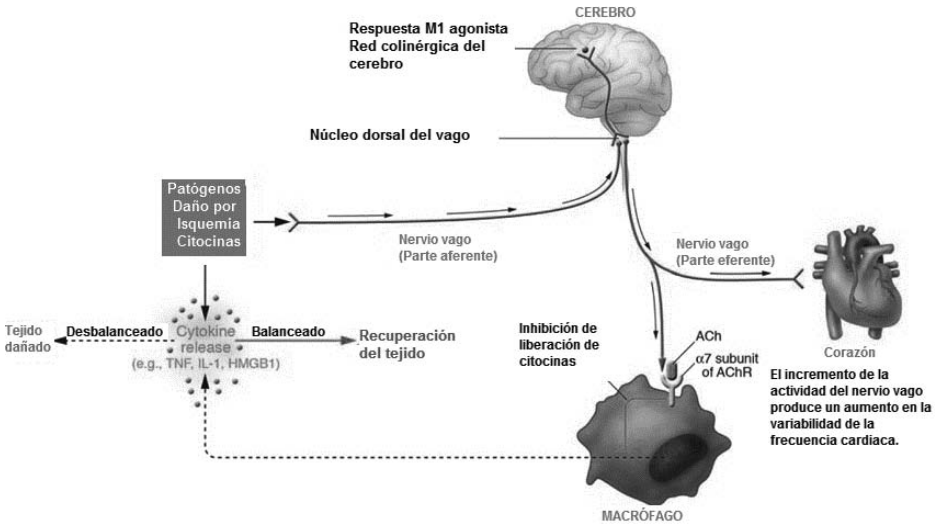


Figura 2. Respuesta colinérgica antiinflamatoria y su vinculación con la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Los agentes patógenos, así como la isquemia y otras formas de lesión, activan la producción de citocinas, lo cual normalmente restaura la salud. Pero si la respuesta de citocinas es excesiva, estos mismos mediadores podrían causar alguna enfermedad. Las señales eferentes del nervio vago inhiben la producción de citocinas a través de vías que dependen del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ ($\alpha 7nAChR$) en los macrófagos y otras células. La actividad del nervio vago eferente también aumenta la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Existe una red cerebral colinérgica que es sensible a los agonistas M1 y que aumenta la actividad de ruta colinérgica antiinflamatoria y también aumenta de forma instantánea la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Las señales aferentes llevadas hacia el nervio vago activan una respuesta eferente que inhibe la liberación de citocinas, denominado el reflejo antiinflamatorio. Imagen adaptada de Garzoni et al., 2013.

El trabajo de parto se puede identificar como un proceso inflamatorio estéril asociado con el incremento de citocinas proinflamatorias (Challis et al., 2009; Golightly et al., 2011; Gotsch et al., 2008; Sykes et al., 2012a). Por lo anterior es plausible proponer que durante el trabajo de parto debe existir un proceso homeostático antiinflamatorio para contener la liberación de citocinas proinflamatorias y moderar, entre otros factores, el consumo energético. En este sentido, el reflejo antiinflamatorio a través de la vía vagal propuesto por Tracey es una opción pertinente. Adicionalmente, en algunas condiciones puede existir una coactivación o sinergia de los sistemas simpático / parasimpático que se manifiesta por medio de la liberación de adrenalina / noradrenalina y acetilcolina (ACh), respectivamente (Tracey, 2002). Debido a que los reflejos de dolor y lucha se manifiestan probablemente durante el trabajo de parto, una participación simpática también

podría estar involucrada. Por lo tanto, ambos sistemas probablemente actúan para regular la inflamación. Esto es apoyado por el hecho de que algunos autores han mencionado que los sistemas simpático y parasimpático modulan el flujo uterino de sangre que producen las contracciones; lo que ha sido documentado experimentalmente en ratas (Sato et al., 1996).

En este contexto y considerando que el trabajo de parto debe iniciarse espontáneamente y en condiciones libres de microbios (Donati et al., 2010) el trabajo de parto de bajo riesgo y a término podría ser conceptualizado como un «evento inflamatorio estéril» (Reyes-Lagos et al., 2014). Un conjunto de indicios clínicos apoya esta propuesta, con algunos resultados mostrando que la vía IL-1 juega un papel clave en la inflamación neutrofílica a diversos estímulos estériles, incluyendo una variedad de partículas irritantes y células muertas (Rock et al., 2010).

Esta misma citocina ha sido implicada en el mecanismo del parto, ya que se ha reportado que mujeres embarazadas sin evidencia de encontrarse en trabajo de parto tuvieron concentraciones indetectables de IL-1 α en comparación con un grupo de mujeres en trabajo de parto con niveles altos de IL-1 circulante (Romero et al., 1992).

Una de las citocinas que podría ser clave para el mantenimiento del embarazo es la IL-10, o incluso la familia de la IL-10, puesto que estas citocinas desencadenan diversos mecanismos de defensa, principalmente en las células epiteliales, incluyendo el endometrio (Ouyang et al., 2011). La regulación de la citocina antiinflamatoria IL-10 conduce a la supresión de las células *natural killer* (NK) y los linfocitos T frente a los aloantígenos fetales (Mobini et al., 2016). Los factores que alteran la expresión de la IL-10, incluyendo infecciones y variaciones genéticas dentro del gen de IL-10, podrían influir determinadamente en el resultado del embarazo. Además, la alteración en la expresión de la IL-10 también está asociada con la incidencia en partos prematuros. Por otro lado, la administración exógena de IL-10 puede disminuir los efectos adversos de la inflamación que son frecuentes en el parto prematuro (Mobini et al., 2016).

En la Figura 3 se presenta un esquema que sugiere los procesos que desencadenan el trabajo de parto a término y su vinculación con el SNA: un estímulo tisular estéril (ej. ruptura de tejido, ácido úrico) es censado por los receptores del tipo Toll (TL), produciendo un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias: IL-1, TNF- α , IL-8, IL-6, y proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1, por sus siglas en inglés), entre otras. Estas citocinas y quimiocinas podrían aumentarse entre sí para facilitar su producción, así como para reclutar neutrófilos y macrófagos a la interfaz materno-fetal e incrementar la producción de mediadores de infla-

mación (entre los más importantes parecen estar las prostaglandinas y las metaloproteinasas de la matriz). Estos distintos mediadores tienen una variedad de efectos en distintos tejidos; produciendo así contracciones uterinas, dilatación y borramiento del cérvix y estimulando la producción de miosinas. Entre otros posibles factores, el reflejo colinérgico antiinflamatorio también se activaría para restringir la inflamación, produciendo la mitigación o inhibición de la síntesis de citocinas proinflamatorias y el incremento de receptores de citocinas antiinflamatorias (Tracey, 2002).

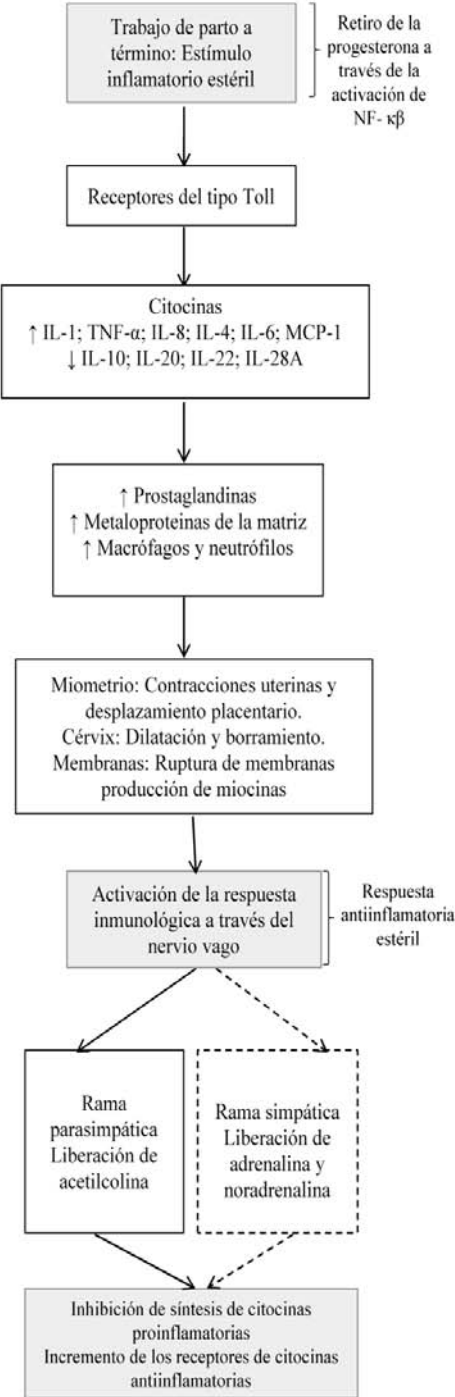


Figura 3. Diagrama del proceso inflamatorio durante el trabajo de parto y su posible relación con una respuesta estéril antiinflamatoria. De acuerdo con Tracey 2002, esta respuesta a veces presenta una coactivación de los sistemas simpático y parasimpático para contender con la inflamación. La familia de la citocina interleucina-10 también podría estar involucrada. Imagen adaptada de Reyes-Lagos et al., 2014.

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC)

Un método no invasivo para evaluar indirectamente la actividad del SNA es el análisis de las fluctuaciones o variabilidad de la frecuencia cardiaca. En principio, el análisis de la VFC tiene como objetivo separar y cuantificar la respuesta cardiaca a la regulación autonómica en simpática (adrenérgica) y parasimpática (colinérgica). Las ramas simpática y parasimpática del SNA y sus influencias, particularmente de las segundas, en la frecuencia cardiaca (FC) y en la VFC están bien establecidas. La actividad simpática tiende a aumentar la FC y reducir la VFC, mientras que la parasimpática tiende a disminuir la FC y aumentar la VFC (Malik et al., 1996). Los intervalos de tiempo entre latidos cardiacos consecutivos se pueden medir en el electrocardiograma (ECG) desde el máximo de la onda R hasta la siguiente onda R. Se denominan convencionalmente intervalos R-R. Por lo tanto, la VFC se identifica en la variación temporal de intervalos R-R consecutivos; esta variación depende del control autonómico del corazón. Las variaciones en los periodos cardiacos consecutivos pueden ser evaluadas o cuantificadas por varios métodos matemáticos, ya sean métodos en el dominio del tiempo, métodos en el dominio de la frecuencia, métodos no lineales, entre otros (Malik et al., 1996).

Un grupo de investigadores inició en 2006 una serie de debates sobre el papel de la VFC como un indicador adecuado del control autonómico. Un grupo de éstos concluyó que las diferentes técnicas de análisis de la VFC ofrecen índices que pueden ser efectivamente asociados con el control autonómico del corazón (Parati et al., 2006). Varios estudios han relacionado específicamente la actividad antiinflamatoria colinérgica con los cambios en algunos de estos índices de la VFC; por lo tanto, son considerados como parámetros útiles para la exploración de la actividad de dicha vía (Huston y Tracey, 2011). En particular, dado que la raíz cuadrada del promedio de la suma de las diferencias cuadráticas entre intervalos R-R adyacentes (*Root Mean Square of the Successive Differences*, por sus siglas en inglés RMSSD) es comúnmente usada como un índice autonómico vinculado al control cardiaco vagal, y que está estrechamente ligada a la respiración por medio de la arritmia sinusal respiratoria (Berntson et al., 2005), se ha propuesto este parámetro como una de las herramientas del dominio temporal que puede vincularse al reflejo colinérgico antiinflamatorio (Thayer y Fischer, 2009). La actividad parasimpática también se puede cuantificar mediante el análisis espectral de la VFC, proporcionando el índice de alta frecuencia (*High frequency*, en sus siglas en inglés HF) en la banda de 0.15-0.4 Hz.

El análisis de la VFC y su vinculación con procesos inflamatorios

Algunos autores han reportado que diversos procesos inflamatorios pueden modificar la VFC identificada a partir de diversos índices o parámetros. Por ejemplo, las enfermedades atópicas, tales como la dermatitis, se han vinculado con cambios en la modulación autonómica hacia una mayor actividad parasimpática. Los pacientes con dermatitis presentaron valores elevados de los parámetros vagales (ej. una RMSSD aumentada) con respecto a los controles. Con base en estos resultados, Boettger et al. llegaron a la conclusión de que los ajustes autonómicos son probablemente causados por una activación colinérgica para aliviar los síntomas de la dermatitis atópica (Boettger et al., 2009). Es importante mencionar que otros estudios refuerzan la consideración de que la actividad cardiovagal, cuantificada por el análisis de la VFC, podría proporcionar indicios para comprender el reflejo colinérgico antiinflamatorio, ya que se ha demostrado que cuando la VFC está disminuida, las influencias que inhiben la inflamación se interrumpen, resultando en un exceso en los niveles de citocinas proinflamatorias periféricas (Tonhajzerova et al., 2013).

También existen otros estudios que han vinculado a diversos marcadores inflamatorios en personas sanas, como el factor de necrosis tumoral TNF- α , las citocinas IL-8 e IL-6, el fibrinógeno, el receptor activador de plasminógeno uroquinasa (SuPAR), la proteína C reactiva (CRP) y el número de leucocitos con algunos parámetros de la VFC (Intzilakis et al., 2013; Sloan et al., 2007). En estos trabajos se concluyó que existe una asociación inversa entre algunos marcadores inflamatorios con los parámetros extraídos de la VFC, además de que se presenta una disminución de actividad vagal que promueve la producción de citocinas proinflamatorias. Se han estudiado escenarios que conllevan a procesos inflamatorios específicos, donde se observó un cambio en los índices de la VFC, como la exposición a partículas ambientales, entre ellas el sulfato de níquel (NiSO₄). En dicho trabajo se reportaron valores del logaritmo natural de RMSSD y de la desviación estándar de los valores NN (*standard deviation of all normal R-R intervals* por sus siglas en inglés, SDNN) aumentados en ratas durante 72 horas después de la exposición a NiSO₄, lo que se atribuye a un desequilibrio autonómico cardiaco debido a estrés oxidativo e inflamación (Chuang et al., 2013).

Otro escenario inflamatorio sistémico es el de endotoxemia inducida por LPS; éste se ha estudiado tanto en humanos como en modelos animales. Huang et al. demostraron en 2010 que las descargas de los nervios vagales aferentes y eferentes en ratas aumentaron después de la inyección de LPS, así como el número de descargas en el NTS (Huang et al., 2010) including the nucleus tractus solitarii (NTS). Los parámetros de la VFC como las altas frecuencias (*high frequency*, por sus

siglas en inglés HF), las bajas frecuencias (*low frequency*, por sus siglas en inglés LF), la razón entre bajas y altas frecuencias (*ratio between low and high frequency components*, LF/HF por sus siglas en inglés) y las muy bajas frecuencias (*very low frequency*, por sus siglas en inglés VLF) se incrementaron después de la inyección de LPS. Este estudio concluyó entonces que tanto el sistema simpático como el parasimpático están aumentados debido a la endotoxemia para activar la protección en contra de la inflamación. Pero Godin et al. mostraron que la endotoxemia inducida por LPS causa la disminución de la VFC, como también causa el incremento de la regularidad en la VFC al ser medido por la entropía aproximada (ApEn). Dicho estudio indica que dicha pérdida de complejidad es coincidente con un modelo de patogénesis por falla orgánica múltiple, en el cual existe un desacople fisiológico entre los sistemas de regulación (Godin et al., 1996).

Asimismo, Fairchild et al. experimentaron al aplicar diversas dosis intraperitoneales de LPS (altas de 10 mg/kg y bajas de 0.01 mg/kg) en ratones C57BL/6. Los autores reportaron que las dosis altas de LPS provocaron en ratones machos de esta cepa una disminución de la temperatura y FC una hora posterior a la inyección de LPS, seguidas de un largo periodo de disminución de la VFC (Fairchild et al., 2009) Por otro lado, el descenso en la temperatura y en la FC coincidió con el pico de liberación de TNF- α una hora post-LPS, y la máxima disminución de la VFC coincidió con el pico en los niveles de múltiples citocinas post LPS como, por ejemplo: IL-10, IL-6 y MCP-1. Estos autores encontraron también una relación dependiente entre dosis de LPS y parámetros de la VFC (SDNN, en particular) asociados con la inflamación, además hallaron una dosis mínima (0.01 mg/kg) para producir modificaciones en la VFC debido a la inflamación.

Gholami *et al.* experimentaron en ratas Sprague-Dawley macho, aplicando una dosis intraperitoneal de LPS (1 mg/kg). Ellos observaron nuevamente una disminución en la VFC en las ratas en endotoxemia y además lo asociaron con una respuesta disminuida a la estimulación colinérgica del atrio aislado (Gholami et al., 2012). Estos resultados sugieren que la endotoxemia sistémica podría provocar un desacoplamiento parcial del marcapasos del corazón y el SNA. Así, la reducción en la VFC podría no ser concordante con la hipótesis de que una respuesta colinérgica está presentándose durante la endotoxemia; sin embargo, los autores discuten acerca de la posible participación de la respuesta antiinflamatoria colinérgica, sugiriendo que podría tener un papel relevante en sus resultados, ya que se encontraron patrones bifásicos en las aceleraciones y desaceleraciones de la frecuencia cardíaca post LPS. Además, dichos autores hacen hincapié en que se necesitan más estudios para entender si los cambios en los parámetros de la VFC están vinculados a una respuesta colinérgica antiinflamatoria.

Mazloom et al. estudiaron el receptor nicotínico de acetilcolina alfa siete ($\alpha 7nACHR$) por medio de la VFC en ratas que se les indujo un estado de endotoxemia. Ellos supusieron que dichos receptores pueden modular la disminución de la VFC en ese escenario, puesto que los $\alpha 7nACHR$ juegan un papel importante en la activación de la respuesta antiinflamatoria colinérgica vagal (Mazloom et al., 2013). En ese estudio se experimentó con ratas Sprague-Dawley macho y se aplicaron dosis de LPS de 0.1 mg/kg y 1 mg/kg, así como agonistas y antagonistas del $\alpha 7nACHR$. Se llegó a la conclusión de que el bloqueo de $\alpha 7nACHR$ podría reducir aún más la VFC y provocar una respuesta febril en ratas endotoxémicas. Por otro lado, el agonista de los $\alpha 7nACHR$ fue incapaz de modular la frecuencia cardiaca en ratas endotoxémicas, pero pudo prevenir el efecto de la endotoxina en la temperatura. Los autores sugieren un papel relevante para los receptores nicotínicos de la ACh en la modulación de la dinámica de la frecuencia cardiaca durante la inflamación sistémica.

En humanos, Lehrer et al. encontraron que, posiblemente debido a la biorretroalimentación (*biofeedback*: técnica para buscar controlar conscientemente variables fisiológicas autonómicas), se disminuyó la disfunción autonómica en un grupo de personas expuesto a LPS en comparación de uno que no usó la biorretroalimentación (Lehrer et al., 2010). Dicha técnica disminuyó los síntomas de dolor de cabeza y sensibilidad a la luz, pero no afectó el nivel de citocinas proinflamatorias. Jan et al. (2009) estudiaron el efecto de la epinefrina en sujetos con endotoxemia inducida por LPS; estos autores reportaron cambios en la mayoría de los parámetros temporales y espectrales de la VFC ($p < 0.01$) debido a la inflamación, asimismo notaron que la administración de epinefrina disminuye la liberación de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-6 e IL-8 ($p < 0.01$). Los autores llegaron a la conclusión de que la aplicación de epinefrina tiene efectos protectores contra la inflamación; sin embargo, ésta reduce la actividad vagal. En un estudio posterior, no encontraron diferencias de género en los parámetros de la VFC al inducir la endotoxemia por LPS entre hombres y mujeres (Jan et al., 2010) as measured by heart rate variability (HRV). Adicionalmente encontraron una correlación del porcentaje de intervalos R-R consecutivos que difieren en más de 50 ms (pNN50) además del componente HF con el TNF- α , ambos parámetros vinculados a la modulación vagal.

Kox et al. llegaron a la conclusión que distintos patrones de respiración (como la hiperventilación o la respiración pausada) no afectan los índices de la VFC durante endotoxemia por LPS, además de que los parámetros temporales (SDNN, RMSSD) y espectrales (HF, LF) de la VFC mostraron una disminución después de la aplicación de LPS (Kox et al., 2011) Otra situación que está vinculada con un

proceso inflamatorio es la depresión, ya que de acuerdo con el estudio de Kop et al., en el cual se estudiaron 907 personas mayores a 65 años, se hallaron valores elevados de marcadores inflamatorios en personas deprimidas. Asimismo, se calcularon índices de la VFC en el tiempo, frecuencia y no lineales y encontraron asociaciones entre los parámetros de la VFC y los parámetros inflamatorios (Kop et al., 2010). En este estudio se concluyó entonces que la disfunción autonómica e inflamación pueden contribuir a incrementar la muerte por riesgo cardiovascular asociado con la depresión.

En uno de nuestros estudios, se exploró la actividad autonómica cardíaca por medio de las VFC en un modelo animal de endotoxemia en conjunto con la administración de oxitocina exógena. Nuestros hallazgos indican que dicha hormona reduce síntomas del comportamiento de enfermedad (*sickness behavior*) y modifica la VFC en conjunto con la frecuencia respiratoria en roedores a los que se les indujo una inflamación sistémica por endotoxinas (Elorza-Ávila et al., 2017; Reyes-Lagos et al., 2016). Estos hallazgos abren la puerta para dilucidar el uso de la oxitocina como un potencial agente antiinflamatorio y explorar otras técnicas de análisis de la VFC que reflejan la manifestación de los procesos inflamatorios y, particularmente, la respuesta antiinflamatoria.

Recientemente (2015), Cooper et al. reportaron la existencia de correlaciones entre parámetros vagales del análisis de la VFC (HF) y marcadores inmunológicos como el fibrinógeno, la CRP y la IL-6 en una muestra grande, diversa y representativa (n=1,225 participantes) en Estados Unidos de Norteamérica. De manera interesante, estos resultados confirman y amplían los estudios de Thayer y Fischer de 2009, que demostraron una relación indirecta entre el parámetro HF con la CRP y el conteo de glóbulos blancos después de controlar la actividad simpática en una muestra pequeña y homogénea compuesta principalmente de hombres. La relación indirecta entre la VFC y los marcadores inflamatorios apoya nuevamente el papel de la actividad del nervio vago en la limitación y la prevención de reacciones inflamatorias excesivas (Cooper et al., 2015).

Estudio de la actividad eléctrica uterina durante el trabajo de parto

Al registro no invasivo de la actividad eléctrica uterina durante el trabajo de parto se le conoce como electrohisterograma (EHG) o también como electromiograma (EMG) uterino (Jóhannsdóttir, 2015). Por lo general, la señal de EHG es registrada en la superficie abdominal y representa la actividad eléctrica que desencadena la contracción mecánica del miometrio. Se ha demostrado que ésta es representativa de la actividad eléctrica uterina registrada internamente (Devedeux et al., 1993).

Considerada como el desencadenante de la contracción mecánica, su análisis es un método prometedor para el reconocimiento temprano de riesgos asociados a los trabajos de parto prematuros (Marque et al., 2007). La eficiencia de la contracción uterina se relaciona con un aumento de dos fenómenos fisiológicos: la excitabilidad celular y la propagación de la actividad eléctrica (Garfield y Maner, 2007) que podrían ser reflejadas y monitoreadas por medio del EHG.

Varias herramientas de procesamiento de señales en el área de la ingeniería biomédica han sido recientemente desarrolladas para el análisis del EHG (Chen and Hao, 2017). Éstas permiten el análisis de la excitabilidad y de la sincronización de la actividad eléctrica uterina (como los parámetros de frecuencia, análisis de complejidad y propagación lineal y no lineal) con la finalidad de extraer información específica para diferenciar las contracciones del embarazo y las del trabajo de parto (Figura 4).

Con la obtención del registro de EHG la señal se puede analizar en dos áreas de frecuencia: el área de baja frecuencia, que oscila por debajo de los 0.005 Hz con un periodo igual a la duración de las contracciones, y una onda de alta frecuencia que se superpone a la de baja frecuencia. Las ondas en la banda rápida están relacionadas con la actividad celular y representan la actividad uterina. De esta manera, se pueden clasificar en dos: una banda rápida de baja frecuencia (FW_L) que se encuentra en el rango entre 0.2-0.45 Hz, y la banda rápida de alta frecuencia (FW_H) que se encuentra entre 0.8 y 3 Hz. Estos componentes de frecuencia pueden ser relacionados a la propagación y a la excitabilidad. Dadas las características del registro EHG, para su análisis se requiere acudir a estrategias de procesamiento que proporcionen información sobre la contracción. Por ejemplo, el valor RMS (*root mean square*) de la señal de EMG lo utilizó Villarroya-Aparicio et al. (2005) para determinar el grado de fatiga, argumentando que este método es más sensible a esta variable que el cálculo de las frecuencias media y mediana (Villarroya-Aparicio, 2005). Por otro lado, el cálculo del área bajo a curva se ha utilizado por Vrhovec y Lebar (2012) para determinar la intensidad de las contracciones uterinas (Vrhovec y Lebar, 2012). Otro valor relevante es la entropía muestra (SampEn), que es un parámetro asociado a la regularidad/irregularidad de series de tiempo y que de acuerdo con García-González et al. (2013) parece ser un parámetro útil para predecir la vía de nacimiento (parto o cesárea) en trabajos de parto de bajo riesgo, a partir de la señal de EHG (Garcia-Gonzalez et al., 2013).

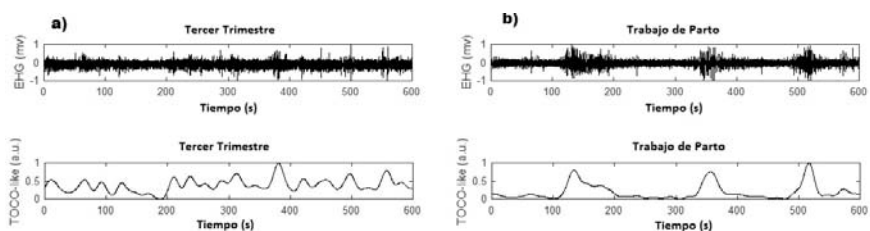


Figura 4. a) Registro de electrohisterograma (EHG) en una participante en el tercer trimestre de embarazo, en la parte inferior se observa la envolvente de la señal, que es aproximada a la morfología de un registro tocográfico. b) Registro de EHG de la misma participante en el trabajo de parto activo, en la parte inferior se observa la envolvente de la señal. Visualmente se puede observar coordinación y mayor amplitud en las contracciones uterinas en el trabajo de parto, en comparación con la de tercer trimestre de embarazo.

Aunque usualmente se utiliza el cardiotocógrafo en el área clínica para la monitorización de las contracciones durante el trabajo de parto, una de las ventajas al realizar un EHG es la capacidad de detectar la propagación de las contracciones del miometrio (Garfield and Maner, 2007). Algunas pacientes han reportado sentirse más cómodas durante el registro del EHG (Rauf et al., 2011) ya que para la medición de este biopotencial se usan electrodos en vez de transductores piezoeléctricos, que en algunas ocasiones son estorbosos en el monitoreo cardiotocográfico convencional.

La miosina IL-6 en el trabajo de parto y su potencial asociación con el EHG

La IL-6 es una citocina que se produce ante la estimulación a distintas células, como pueden ser monocitos, macrófagos, fibroblastos y células vasculares endoteliales. En particular, se ha observado una asociación de la actividad muscular con la actividad del sistema inmunológico (Akira et al., 1993; Minetto et al., 2006). Varios estudios han demostrado que los músculos activos expresan la miosina IL-6 (Hiscock et al., 2004; Steensberg et al., 2003). MacIntyre et al. encontraron una correlación positiva entre el aumento de la miosina IL-6 y proteínas contráctiles varios días después de la presencia de daño muscular (MacIntyre et al., 2001). De hecho, el daño muscular es seguido por mecanismos de reparación, incluyendo la invasión local de macrófagos, en donde estas células son responsables de la producción de IL-6 que ocurre posteriormente y que es de menor magnitud que la relacionada con las contracciones musculares (Steensberg et al., 2000). Se ha demostrado que la liberación de IL-6, debido a contracciones musculares, es función

de la intensidad del ejercicio realizado (Ostrowski et al., 2000) y de la producción de lactato (Ostrowski et al., 1998). Debido a la relación con el contenido de glucógeno, la producción de IL-6 se ha sugerido como un sensor del trabajo que ejerce la contracción muscular (Steensberg, 2003). Además, la IL-6 tiene una serie de propiedades de señalización y es capaz de incrementar la lipólisis y la oxidación de grasas (Pedersen et al., 2003).

Los músculos expresan y liberan miosinas en el torrente sanguíneo en respuesta a la contracción muscular por la actividad física. Dado que las fibras musculares expresan la miosina IL-6, algunos estudios apoyan la relación entre un efecto antiinflamatorio del ejercicio y la IL-6, debido a que estas miosinas estimulan la producción moléculas antiinflamatorias clásicas como la IL-1ra (Starkie et al., 2003; Steensberg et al., 2003).

Respecto al útero, se ha reportado una vinculación entre los tres principales fenotipos del miometrio (es decir, proliferativo, sintético y contráctil) y las tres fases de la transformación inmunológica (es decir, la iniciación, la tolerancia y la activación) (Shynlova et al., 2013). Dado estos hechos debemos reconocer que las miosinas del miometrio tienen una función significativa durante el trabajo de parto. Algunos reportes sugieren que el estiramiento de los miocitos uterinos aumenta la expresión de RNAm de IL-8 durante el inicio del trabajo de parto (Loudon et al., 2004). Por otra parte, se ha comprobado que las citocinas IL-1 β , IL-6 e IL-8 presentan niveles más altos en el suero materno durante el inicio del trabajo de parto, en comparación a mujeres sin evidencia de estar en él (Hebisch et al., 2004). Los niveles altos de IL-6 durante el trabajo de parto sugieren un rol importante de esta citocina proinflamatoria en el inicio y el mantenimiento de las contracciones uterinas durante el trabajo de parto (Greig et al., 1997). Específicamente en cuanto al rol de la miosina IL-6 en el trabajo de parto, hipotetizamos que adicionalmente a su efecto proinflamatorio canónico, también podría tener un potencial efecto antiinflamatorio modulado por la RCA, ya que se ha demostrado que el nervio vago sirve de conexión entre el útero y el SNC en ratas (Collins et al., 1999), además de que otros estudios sugieren una conexión bidireccional compleja entre el útero y el nervio vago en el que el núcleo paraventricular hipotalámico podría desempeñar un papel integrador (Ortega-Villalobos et al., 1990). De manera interesante, en un estudio reciente se revela un nuevo vínculo entre la glicólisis anaeróbica y el control de la inflamación uterina, en la que altos niveles de lactato producido durante el trabajo de parto actúan sobre el receptor GPR81 uterino para regular a la baja la inflamación (Madaan et al., 2017).

El registro EMG ha sido útil en investigaciones para la detección de las relaciones que existen entre las contracciones musculares y el incremento de ciertas

citocinas, como es el caso de la IL-6 (Minetto et al., 2006). Adicionalmente, se ha demostrado que los cambios del EMG registrado superficialmente durante y después de contracciones musculares se correlacionan con la producción de lactato (Falla et al., 2003). Es por esto que los cambios relacionados con la contracción en las variables electromiográficas superficiales (velocidad de conducción de las fibras musculares, amplitud de la actividad eléctrica muscular y variables espectrales) se han definido como «manifestaciones mioeléctricas de fatiga» (Merletti and Rainoldi, 2004). En un estudio en atletas realizado por Minetto et al. (2006) se determinó que la IL-6 se genera después de una actividad física extenuante. Dado que durante el trabajo de parto aumenta la fuerza de las contracciones del músculo liso abdominal, hipotetizamos que estas contracciones podrían ser equivalentes a la actividad física descrita por Minetto et al., 2006 para otros grupos musculares. Esto se podría comprobar experimentalmente estimando los valores de RMS y área bajo la curva del EHG, parámetros lineales asociados con el grado de fatiga e intensidad de las contracciones. Al hacer esta analogía entre el ejercicio y el trabajo de parto, hipotetizamos que la fuerte actividad uterina en el trabajo de parto también contribuye junto con otros factores descritos en este capítulo a inducir una condición de inflamación por medio de la producción de miosinas. Sin embargo, esto queda por ser comprobado empíricamente.

En resumen, consideramos que la producción de IL-6 muscular en el trabajo de parto debe ser dependiente de las contracciones uterinas (a su vez relacionadas con manifestaciones mioeléctricas del EHG). Así, las modificaciones de la señal de EHG en el trabajo de parto, podrían deberse a cambios en la función de la acumulación de lactato y disminución del pH.

Conclusión y perspectivas

En este capítulo explicamos y describimos algunos de los mecanismos electrofisiológicos, autonómicos e inmunológicos involucrados en el trabajo de parto a término y de bajo riesgo. Así, entender dichos mecanismos en el trabajo de parto de bajo riesgo, conllevaría a la realización de nuevos estudios para comprender los trabajos de parto distócicos. Adicionalmente la posibilidad de encontrar un correlato entre un parámetro electrofisiológico extraído de biopotenciales (por ejemplo: electrocardiogramas o electrohisterogramas) proveniente de un registro no invasivo, con un parámetro inmunológico extraído de una muestra de sangre o tejido (invasivo), indica el valor de ofrecer alternativas diagnósticas / pronósticas en torno al procesamiento de señales fisiológicas en el área de la ingeniería biomédica.

Bibliografía

- Abrams, E.T., Miller, E.M., 2011. The roles of the immune system in Women's reproduction: Evolutionary constraints and life history trade-offs. *Am. J. Phys. Anthropol.* 146, 134–154. doi:10.1002/ajpa.21621
- Akira, S., Taga, T., Kishimoto, T., 1993. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv. Immunol.* 54, 1–78.
- Astle, S., Slater, D.M., Thornton, S., 2003. The involvement of progesterone in the onset of human labour. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 108, 177–81.
- Berntson, G.G., Lozano, D.L., Chen, Y.-J., 2005. Filter properties of root mean square successive difference (RMSSD) for heart rate. *Psychophysiology* 42, 246–252. doi:10.1111/j.1469-8986.2005.00277.x
- Berthoud, H.-R., Neuhuber, W.L., 2000. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton. Neurosci.* 85, 1–17. doi:10.1016/S1566-0702(00)00215-0
- Blalock, J.E., 2005. The immune system as the sixth sense, in: *Journal of Internal Medicine*. pp. 126–138. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01441.x
- Boettger, M.K., Bär, K.J., Dohrmann, A., Müller, H., Mertins, L., Brockmeyer, N.H., Age-link, M.W., 2009. Increased vagal modulation in atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 53, 55–59. doi:10.1016/j.jdermsci.2008.08.003
- Challis, J.R., Lockwood, C.J., Myatt, L., Norman, J.E., Strauss, J.F., Petraglia, F., 2009. Inflammation and pregnancy. *Reprod. Sci.* 16, 206–215. doi:10.1177/1933719108329095
- Challis, J.R.G., Matthews, S.G., Gibb, W., Lye, S.J., 2000. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr. Rev.* doi:10.1210/edrv.21.5.0407
- Chaouat, G., Assal Meliani, A., Martal, J., Raghupathy, R., Elliott, J.F., Elliot, J., Mosmann, T., Wegmann, T.G., 1995. IL-10 prevents naturally occurring fetal loss in the CBA x DBA/2 mating combination, and local defect in IL-10 production in this abortion-prone combination is corrected by in vivo injection of IFN-tau. *J. Immunol.* 154, 4261–8.
- Chen, L., Hao, Y., 2017. Feature Extraction and Classification of EHG between Pregnancy and Labour Group Using Hilbert-Huang Transform and Extreme Learning Machine. *Comput. Math. Methods Med.* 2017, 1–9. doi:10.1155/2017/7949507

- Chuang, H.-C., Hsueh, T.-W., Chang, C.-C., Hwang, J.-S., Chuang, K.-J., Yan, Y.-H., Cheng, T.-J., 2013. Nickel-Regulated Heart Rate Variability: The Roles of Oxidative Stress and Inflammation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 266, 298–306. doi:10.1016/j.taap.2012.11.006
- Collins, J.J., Lin, C.E., Berthoud, H.R., Papka, R.E., 1999. Vagal afferents from the uterus and cervix provide direct connections to the brainstem. *Cell Tissue Res.* 295, 43–54.
- Cooper, T.M., McKinley, P.S., Seeman, T.E., Choo, T.-H., Lee, S., Sloan, R.P., 2015. Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain. Behav. Immun.* 49, 94–100. doi:10.1016/j.bbi.2014.12.017
- DeCherney, A.H., Nathan, L., Goodwin, T.M., Laufer, N., 2012. Current obstetric & gynecologic diagnosis & treatment. *Sex. Transm. Dis.* 701.
- Dedevedeux, D., Marque, C., Mansour, S., Germain, G., Duchêne, J., 1993. Uterine electromyography: a critical review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169, 1636–53.
- Donati, L., Di Vico, A., Nucci, M., Quagliozzi, L., Spagnuolo, T., Labianca, A., Bracaglia, M., Ianniello, F., Caruso, A., Paradisi, G., 2010. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 281, 589–600. doi:10.1007/s00404-009-1318-3
- Elorza-Ávila, A.R., Reyes-Lagos, J.J., Hadamitzky, M., Peña-Castillo, M.Á., Echeverría, J.C., Ortiz-Pedroza, M. del R., Luckemann, L., Schedlowski, M., Pacheco-López, G., 2017. Oxytocin's role on the cardiorespiratory activity of endotoxemic rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 236, 19–22. doi:10.1016/j.resp.2016.10.008
- Fairchild, K.D., Saucerman, J.J., Raynor, L.L., Sivak, J. a, Xiao, Y., Lake, D.E., Moorman, J.R., 2009. Endotoxin depresses heart rate variability in mice: cytokine and steroid effects. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 297, R1019–R1027. doi:10.1152/ajpregu.00132.2009
- Falla, D., Rainoldi, A., Merletti, R., Jull, G., 2003. Myoelectric manifestations of sternocleidomastoid and anterior scalene muscle fatigue in chronic neck pain patients. *Clin. Neurophysiol.* 114, 488–95.
- Garcia-Gonzalez, M.T., Charleston-Villalobos, S., Vargas-Garcia, C., Gonzalez-Camarena, R., Aljama-Corrales, T., 2013. Characterization of EHG contractions at term labor by nonlinear analysis. *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS* 7432–7435. doi:10.1109/EMBC.2013.6611276
- Garfield, R.E., Maner, W.L., 2007. Physiology and electrical activity of uterine contractions. *Semin. Cell Dev. Biol.* 18, 289–295. doi:10.1016/j.semdb.2007.05.004

- Garfield, R.E., Saade, G., Buhimschi, C., Buhimschi, I., Shi, L., Shi, S.Q., Chwalisz, K., 1998. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour, in: *Human Reproduction Update*. pp. 673–695. doi:10.1093/humupd/4.5.673
- Garrioch, D.B., 1978. The effect of indomethacin on spontaneous activity in the isolated human myometrium and on the response to oxytocin and prostaglandin. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 85, 47–52. doi:10.1111/j.1471-0528.1978.tb15825.x
- Garzoni, L., Faure, C., Frasca, M.G., 2013. Fetal cholinergic anti-inflammatory pathway and necrotizing enterocolitis: the brain-gut connection begins in utero. *Front. Integr. Neurosci.* 7, 57. doi:10.3389/fnint.2013.00057
- Gholami, M., Mazaheri, P., Mohamadi, A., Dehpour, T., Safari, F., Hajizadeh, S., Moore, K.P., Mani, A.R., 2012. Endotoxemia is Associated With Partial Uncoupling of Cardiac Pacemaker From Cholinergic Neural Control in Rats. *Shock* 37, 219–227. doi:10.1097/SHK.0b013e318240b4be
- Godin, P.J., Fleisher, L.A., Eidsath, A., Vandivier, R.W., Preas, H.L., Banks, S.M., Buchman, T.G., Suffredini, A.F., 1996. Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized, crossover trial. *Critical care medicine*. doi:10.1097/00003246-199607000-00009
- Goehler, L.E., Gaykema, R.P., Hammack, S.E., Maier, S.F., Watkins, L.R., 1998. Interleukin-1 induces c-Fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve. *Brain Res.* 804, 306–310. doi:10.1016/S0006-8993(98)00685-4
- Goehler, L.E., Relton, J.K., Dripps, D., Kiechle, R., Tartaglia, N., Maier, S.F., Watkins, L.R., 1997. Vagal paraganglia bind biotinylated interleukin-1 receptor antagonist: a possible mechanism for immune-to-brain communication. *Brain Res. Bull.* 43, 357–64.
- Golightly, E., Jabbour, H.N., Norman, J.E., 2011. Endocrine immune interactions in human parturition. *Mol. Cell. Endocrinol.* 335, 52–59. doi:10.1016/j.mce.2010.08.005
- Gomez-Lopez, N., StLouis, D., Lehr, M.A., Sanchez-Rodriguez, E.N., Arenas-Hernandez, M., 2014. Immune cells in term and preterm labor. *Cell. Mol. Immunol.* 11, 571–81. doi:10.1038/cmi.2014.46
- Gotsch, F., Romero, R., Kusanovic, J.P., Erez, O., Espinoza, J., Kim, C.J., Vaisbuch, E., Than, N.G., Mazaki-Tovi, S., Chaiworapongsa, T., Mazor, M., Yoon, B.H., Edwin, S., Gomez, R., Mittal, P., Hassan, S.S., Sharma, S., 2008. The anti-inflammatory limb of the immune response in preterm labor, intra-amniotic infection/inflammation, and spontaneous parturition at term: a role for interleukin-10. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 21, 529–547. doi:10.1080/14767050802127349

- Greig, P.C., Murtha, A.P., Jimmerson, C.J., Herbert, W.N., Roitman-Johnson, B., Allen, J., 1997. Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 90, 465–9.
- Hebisch, G., Neumaier-Wagner, P.M., Huch, R., von Mandach, U., 2004. Maternal serum interleukin-1 beta, -6 and -8 levels and potential determinants in pregnancy and peripartum. *J. Perinat. Med.* 32, 475–80. doi:10.1515/JPM.2004.131
- Hiscock, N., Chan, M.H.S., Bisucci, T., Darby, I.A., Febbraio, M.A., 2004. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. *FASEB J.* 18, 992–4. doi:10.1096/fj.03-1259fje
- Huang, J., Wang, Y., Jiang, D., Zhou, J., Huang, X., 2010. The sympathetic-vagal balance against endotoxemia. *J. Neural Transm.* 117, 729–735. doi:10.1007/s00702-010-0407-6
- Huston, J.M., Tracey, K.J., 2011. The pulse of inflammation: Heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy. *J. Intern. Med.* 269, 45–53. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02321.x
- Inés Barañao, R., 2011. *Inmunología del embarazo.* Invest Clin 52, 175–194.
- Intzilakis, T., Hartmann, G., Mouridsen, M.R., Eugen-Olsen, J., Kumarathurai, P., Madsbad, S., Almdal, T.P., Haugaard, S.B., Sajadieh, A., 2013. Soluble urokinase plasminogen activator receptor, C-reactive protein and triglyceride are associated with heart rate variability in non-diabetic Danes. *Eur. J. Clin. Invest.* 43, 457–468. doi:10.1111/eci.12070
- Jan, B.U., Coyle, S.M., Macor, M. a, Reddell, M., Calvano, S.E., Lowry, S.F., 2010. Relationship of basal heart rate variability to in vivo cytokine responses after endotoxin exposure. *Shock* 33, 363–368. doi:10.1097/SHK.0b013e3181b66bf4
- Jan, B.U., Coyle, S.M., Oikawa, L.O., Lu, S.-E., Calvano, S.E., Lehrer, P.M., Lowry, S.F., 2009. Influence of acute epinephrine infusion on endotoxin-induced parameters of heart rate variability: a randomized controlled trial. *Ann. Surg.* 249, 750–756. doi:10.1097/SLA.0b013e3181a40193
- Jóhannsdóttir, M.S., 2015. The Effect of Different Electrode Design on the Electrohysterogram Signal The Effect of Different Electrode Design on the Electrohysterogram Signal 33.
- Kop, W.J., Stein, P.K., Tracy, R.P., Barzilay, J.I., Schulz, R., Gottdiener, J.S., 2010. Autonomic Nervous System Dysfunction and Inflammation Contribute to the Increased Cardiovascular Mortality Risk Associated With Depression. *Psychosom. Med.* 72, 626–635. doi:10.1097/PSY.0b013e3181eadd2b

- Kota, S., Gayatri, K., Jammula, S., Kota, S., Krishna, S.V.S., Meher, L., Modi, K., 2013. Endocrinology of parturition. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 17, 50. doi:10.4103/2230-8210.107841
- Kox, M., Pompe, J.C., van der Hoeven, J.G., Hoedemaekers, C.W., Pickkers, P., 2011. Influence of different breathing patterns on heart rate variability indices and reproducibility during experimental endotoxaemia in human subjects. *Clin. Sci. (Lond.)* 121, 215–222. doi:10.1042/CS20110027
- Ledingham, M.A., Thomson, A.J., Jordan, F., Young, A., Crawford, M., Norman, J.E., 2001. Cell adhesion molecule expression in the cervix and myometrium during pregnancy and parturition. *Obstet. Gynecol.* 97, 235–42.
- Lehrer, P., Karavidas, M.K., Lu, S.E., Coyle, S.M., Oikawa, L.O., MacOr, M., Calvano, S.E., Lowry, S.F., 2010. Voluntarily produced increases in heart rate variability modulate autonomic effects of endotoxin induced systemic inflammation: An exploratory study. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* 35, 303–315. doi:10.1007/s10484-010-9139-5
- López Bernal, A., Rivera, J., Europe-Finner, G.N., Phaneuf, S., Asbóth, G., 1995. Parturition: activation of stimulatory pathways or loss of uterine quiescence? *Adv. Exp. Med. Biol.* 395, 435–51.
- Loudon, J.A.Z., Sooranna, S.R., Bennett, P.R., Johnson, M.R., 2004. Mechanical stretch of human uterine smooth muscle cells increases IL-8 mRNA expression and peptide synthesis. *Mol. Hum. Reprod.* 10, 895–899. doi:10.1093/molehr/gah112
- MacIntyre, D.L., Soricter, S., Mair, J., McKenzie, D.C., Berg, A., 2001. Markers of inflammation and myofibrillar proteins following eccentric exercise in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 84, 180–186. doi:10.1007/s004210170002
- Madaan, A., Nadeau-Vallée, M., Rivera, J.C., Obari, D., Hou, X., Sierra, E.M., Girard, S., Olson, D.M., Chemtob, S., 2017. Lactate produced during labor modulates uterine inflammation via GPR81 (HCA1). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 216, 60.e1-60.e17. doi:10.1016/j.ajog.2016.09.072
- Malik, M., Bigger, J., Camm, A., Kleiger, R., 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J.* 17, 354–381. doi:0195-668X/96/030354 + 28 \$18.00/0
- Marque, C., Laforet, J., Rabotti, C., Alexandersson, A., Germain, G., Gondry, J., Karlsson, B., Leskosek, B., Mischi, M., Muszinski, C., Oei, G., Peuscher, J., Rudel, D., 2013. A multiscale model of the electrohysterogram the BioModUE-PTL project, in: *Proceedings*

- of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS. IEEE, pp. 7448–7451. doi:10.1109/EMBC.2013.6611280
- Marque, C.K., Terrien, J., Rihana, S., Germain, G., 2007. Preterm labour detection by use of a biophysical marker: the uterine electrical activity. *BMC Pregnancy Childbirth* 7 Suppl 1, S5. doi:10.1186/1471-2393-7-S1-S5
- Mattsson, R., Holmdahl, R., Scheynius, A., Bernadotte, F., Mattsson, A., Van der Meide, P.H., 1991. Placental MHC class I antigen expression is induced in mice following in vivo treatment with recombinant interferon-gamma. *J. Reprod. Immunol.* 19, 115–29.
- Mazloom, R., Eftekhari, G., Rahimi, M., Khori, V., Hajizadeh, S., Dehpour, A.R., Mani, A.R., 2013. The role of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in modulation of heart rate dynamics in endotoxemic rats. *PLoS One* 8, 1–14. doi:10.1371/journal.pone.0082251
- Merletti, R., Rainoldi, A., 2004. Myoelectric Manifestations of Muscle Fatigue, in: *Electromyography: Physiology, Engineering, and Non-Invasive Applications*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, pp. 233–258. doi:10.1002/0471678384.ch9
- Minetto, M.A., Rainoldi, A., Gazzoni, M., Ganzit, G.P., Saba, L., Paccotti, P., 2006. Interleukin-6 response to isokinetic exercise in elite athletes: Relationships to adrenocortical function and to mechanical and myoelectric fatigue. *Eur. J. Appl. Physiol.* 98, 373–382. doi:10.1007/s00421-006-0285-7
- Mobini, M., Mortazavi, M., Nadi, S., Zare-Bidaki, M., Pourtalebi, S., Arababadi, M.K., 2016. Significant roles played by interleukin-10 in outcome of pregnancy. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 19, 119–24.
- Mosmann, T.R., Sad, S., 1996. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol. Today.* doi:10.1016/0167-5699(96)80606-2
- Nathanielsz, P., Giussani, D., Wu, W., 1997. Stimulation of the switch in myometrial activity from contractures to contractions in the pregnant sheep and nonhuman primate. *Equine Vet. J. Supplement*, 83–8. doi:10.1111/j.2042-3306.1997.tb05083.x
- Neal, J.L., Lamp, J.M., Lowe, N.K., Gillespie, S.L., Sinnott, L.T., McCarthy, D.O., 2015. Differences in inflammatory markers between nulliparous women admitted to hospitals in preactive vs active labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 212, 68e1-68e8. doi:10.1016/j.ajog.2014.07.050
- Norwitz, E.R., Robinson, J.N., Challis, J.R., 1999. The Control of Labor. *N. Engl. J. Med.* 341, 2098–2099. doi:10.1056/NEJM199912303412716

- Ortega-Villalobos, M., García-Bazán, M., Solano-Flores, L.P., Ninomiya-Alarcón, J.G., Guevara-Guzmán, R., Wayner, M.J., 1990. Vagus nerve afferent and efferent innervation of the rat uterus: an electrophysiological and HRP study. *Brain Res. Bull.* 25, 365–71.
- Osman, I., Young, A., Ledingham, M.A., Thomson, A.J., Jordan, F., Greer, I.A., Norman, J.E., 2003. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol. Hum. Reprod.* 9, 41–5.
- Ostrowski, K., Hermann, C., Bangash, A., Schjerling, P., Nielsen, J.N., Pedersen, B.K., 1998. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J. Physiol.* 513 (Pt 3), 889–94. doi:10.1111/j.1469-7793.1998.889ba.x
- Ostrowski, K., Schjerling, P., Pedersen, B.K., 2000. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans - effect of intensity of exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 83, 512–515. doi:10.1007/s004210000312
- Ouyang, W., Rutz, S., Crellin, N.K., Valdez, P.A., Hymowitz, S.G., 2011. Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. *Annu. Rev. Immunol* 29, 71–109. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101312
- Parati, G., Mancia, G., Di Rienzo, M., Castiglioni, P., 2006. Point:Counterpoint: Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J. Appl. Physiol.* 101, 676–682. doi:10.1152/jappphysiol.00446.2006
- Pedersen, B.K., 2011. Muscles and their myokines. *J. Exp. Biol.* 214, 337–346. doi:10.1242/jeb.048074
- Pedersen, B.K., Steensberg, A., Fischer, C., Keller, C., Keller, P., Plomgaard, P., Febbraio, M., Saltin, B., 2003. Searching for the exercise factor: Is IL-6 a candidate?, in: *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. pp. 113–119. doi:10.1023/A:1026070911202
- Peltier, M.R., 2003. Immunology of term and preterm labor. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 1, 122. doi:10.1186/1477-7827-1-122
- Pérez Zamudio, R., López Terrones, C.R., Rodríguez Barboza, A., 2013. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México. AMERBAC.*
- Rauf, Z., O'Brien, E., Stampalija, T., Ilioniu, F.P., Lavender, T., Alfirevic, Z., 2011. Home Labour Induction with Retrievable Prostaglandin Pessary and Continuous Telemetric Trans-Abdominal Fetal ECG Monitoring. *PLoS One* 6, e28129. doi:10.1371/journal.pone.0028129
- Reyes-Lagos, J.J., Echeverría-Arjonilla, J.C., Peña-Castillo, M.Á., García-González, M.T., Ortiz-Pedroza, M.D.R., Pacheco-López, G., Vargas-García, C., Camal-Ugarte, S., González-Camarena, R., 2015. A comparison of heart rate variability in women at

- the third trimester of pregnancy and during low-risk labour. *Physiol. Behav.* 149, 255–261. doi:10.1016/j.physbeh.2015.05.041
- Reyes-Lagos, J.J., Echeverría-Arjonilla, J.C., Peña-Castillo, M.Á., Montiel-Castro, A.J., Pacheco-López, G., 2014. Physiological , Immunological and Evolutionary Perspectives of Labor as an Inflammatory Process. *Adv. Neuroimmune Biol.* 5, 75–89. doi:10.3233/NIB-140085
- Reyes-Lagos, J.J., Hadamitzky, M., Peña-Castillo, M.Á., Echeverría, J.C., Bösch, K., Lückemann, L., Schedlowski, M., Pacheco-López, G., 2016. Exogenous oxytocin reduces signs of sickness behavior and modifies heart rate fluctuations of endotoxemic rats. *Physiol. Behav.* 165, 223–230. doi:10.1016/j.physbeh.2016.07.013
- Rock, K.L., Latz, E., Ontiveros, F., Kono, H., 2010. The sterile inflammatory response. *Annu. Rev. Immunol.* 28, 321–342. doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101311
- Romero, R., Mazor, M., Brandt, F., Sepulveda, W., Avila, C., Cotton, D.B., Dinarello, C.A., 1992. Interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta in preterm and term human parturition. *Am J Reprod Immunol* 27, 117–123.
- Rosas-Ballina, M., Tracey, K.J., 2009. Cholinergic control of inflammation. *J. Intern. Med.* 265, 663–79. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02098.x
- Sanborn, B.M., 1995. Ion channels and the control of myometrial electrical activity. *Semin. Perinatol.* 19, 31–40. doi:10.1016/S0146-0005(95)80045-X
- Sato, Y., Hotta, H., Nakayama, H., Suzuki, H., 1996. Sympathetic and parasympathetic regulation of the uterine blood flow and contraction in the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.* 59, 151–8.
- Scheff, J.D., Griffel, B., Corbett, S. a., Calvano, S.E., Androulakis, I.P., 2014. On heart rate variability and autonomic activity in homeostasis and in systemic inflammation. *Math. Biosci.* 252, 36–44. doi:10.1016/j.mbs.2014.03.010
- Sennström, M.B., Ekman, G., Westergren-Thorsson, G., Malmström, A., Byström, B., Endrén, U., Mlambo, N., Norman, M., Ståbi, B., Brauner, A., 2000. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol. Hum. Reprod.* 6, 375–81.
- Shynlova, O., Lee, Y.-H., Srihajan, K., Lye, S.J., 2013. Physiologic Uterine Inflammation and Labor Onset: Integration of Endocrine and Mechanical Signals. *Reprod. Sci.* 20, 154–167. doi:10.1177/1933719112446084
- Sloan, R.P., McCreath, H., Tracey, K.J., Sidney, S., Liu, K., Seeman, T., 2007. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol. Med.* 13, 178–84. doi:10.2119/2006-00112.Sloan

- Starkie, R., Ostrowski, S.R., Jauffred, S., Febbraio, M., Pedersen, B.K., 2003. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *FASEB J.* 17, 884–6. doi:10.1096/fj.02-0670fje
- Steensberg, A., 2003. The role of IL-6 in exercise-induced immune changes and metabolism. *Exerc. Immunol. Rev.* 9, 40–7.
- Steensberg, A., Fischer, C.P., Keller, C., Møller, K., Pedersen, B.K., 2003. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 285, E433–E437. doi:10.1152/ajpendo.00074.2003
- Steensberg, A., van Hall, G., Osada, T., Sacchetti, M., Saltin, B., Klarlund Pedersen, B., 2000. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J. Physiol.* 529 Pt 1, 237–42.
- Sykes, L., MacIntyre, D.A., Yap, X.J., Teoh, T.G., Bennett, P.R., 2012a. The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. *Mediators Inflamm.* 2012. doi:10.1155/2012/967629
- Sykes, L., MacIntyre, D. a., Yap, X.J., Ponnampalam, S., Teoh, T.G., Bennett, P.R., 2012b. Changes in the Th1:Th2 cytokine bias in pregnancy and the effects of the anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy- Δ (12,14)-prostaglandin J₂. *Mediators Inflamm.* 2012, 416739. doi:10.1155/2012/416739
- Tezabwala, B.U., Johnson, P.M., Rees, R.C., 1989. Inhibition of pregnancy viability in mice following IL-2 administration. *Immunology* 67, 115–9.
- Thayer, J.F., Fischer, J.E., 2009. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: Evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults. *J. Intern. Med.* 265, 439–447. doi:10.1111/j.1365-2796.2008.02023.x
- Thiery, M., Parewijck, W., Martens, G., 1988. Active management of premature rupture of membranes and unfavorable cervix in term and near-term pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* doi:10.1016/0002-9378(88)90056-7
- Thomson, A.J., Telfer, J.F., Young, A., Campbell, S., Stewart, C.J.R., Cameron, I.T., Greer, I. a., Norman, J.E., 1999. Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: Further evidence that labour is an inflammatory process. *Hum. Reprod.* 14, 229–236. doi:10.1093/humrep/14.1.229
- Tonhajzerova, I., Mokra, D., Visnovcova, Z., 2013. Vagal function indexed by respiratory sinus arrhythmia and cholinergic anti-inflammatory pathway. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 187, 78–81. doi:10.1016/j.resp.2013.02.002

- Tracey, K.J., 2002. The inflammatory reflex. *Nature* 420, 853–859. doi:10.1038/nature01321
- Vassiliadis, S., Ranella, a, Papadimitriou, L., Makrygiannakis, a, Athanassakis, I., 1998. Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in non-pregnant women, during pregnancy, labour and abortion. *Mediators Inflamm.* 7, 69–72. doi:10.1080/09629359891199
- Villarroya-Aparicio, M.A., 2005. Electromiografía cinesiológica. *Rehabilitación* 39, 255–264. doi:10.1016/S0048-7120(05)74359-0
- Vrhovec, J., Lebar, A.M., 2012. An Uterine Electromyographic Activity as a Measure of Labor Progression. *Appl. EMG Clin. Sport. Med.* 243–268.
- Wegmann, T.G., Lin, H., Guilbert, L., Mosmann, T.R., 1993. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol. Today* 14, 353–356. doi:10.1016/0167-5699(93)90235-D
- Weiss, G., 2000. CLINICAL REVIEW 118 Endocrinology of Parturition *. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4421–4425.
- Winkler, M., Fischer, D.C., Ruck, P., Horny, H.P., Kemp, B., Rath, W., 1998. [Cytokine concentrations and expression of adhesion molecules in the lower uterine segment during parturition at term: relation to cervical dilatation and duration of labor]. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 202, 172–5.
- Young, A., Thomson, A.J., Ledingham, M., Jordan, F., Greer, I.A., Norman, J.E., 2002. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biol. Reprod.* 66, 445–9.
- Yuan, M., Jordan, F., McInnes, I.B., Harnett, M.M., Norman, J.E., 2009. Leukocytes are primed in peripheral blood for activation during term and preterm labour. *Mol. Hum. Reprod.* 15, 713–724. doi:10.1093/molehr/gap054

Una visión integral del acto suicida

Ponce-Regalado M.D,¹ Tovilla-Zárate C.A,² Con-
tis-Montes de Oca A,^{3,4} Becerril-Villanueva E.⁴

¹ Departamento de Clínicas, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara.

² Laboratorio de Genómica DAM-Comalcalco. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

³ Universidad Autónoma de la Ciudad de México, Campus Cuauhtepc, Ciudad de México, México.

⁴ Laboratorio de Psicoinmunología, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Resumen

El establecimiento de la comunicación bidireccional entre la actividad periférica y el sistema nervioso central se ha vuelto más claro en gran número de patologías. Esta comunicación es atribuida a moléculas como citocinas, hormonas y neurotransmisores, las cuales en conjunto y bajo un adecuado equilibrio, son las encargadas de mantener el proceso homeostático en las funciones fisiológicas, incluyendo los estados de ánimo. El suicidio surge de una etiología compleja y multifactorial en donde factores como el estrés, el incremento en los niveles de cortisol, citocinas proinflamatorias y alteraciones en los niveles de neurotransmisores, incrementan su riesgo. Hasta el momento no han logrado identificar un marcador biológico diana que sirva como blanco terapéutico del acto suicida. Numerosas investigaciones se han enfocado en el papel de las interacciones neuroinmunoendocrológicas como posible herramienta para entender la compleja red multifactorial que lo rodea. En la presente revisión se muestra un panorama reciente y general de las alteraciones a nivel endocrínico, inmunológico y neuroquímico asociados a la conducta suicida, haciendo énfasis en aquellos que pudieran servir como un posible marcador de riesgo.

Epidemiología de la conducta suicida

El suicidio es un importante problema de salud pública mundial, con un estimado de 877,000 muertes por año. La OMS estima 1.5 millones de muertes por suicidio para el año 2020, lo que significa que más personas en el mundo intentarán suicidarse (Goldman-Mellor et al., 2014; Lipsicas et al., 2012). Se conoce que las personas de 75 años en adelante consuman el suicidio tres veces más que la población joven; sin embargo, en décadas recientes se ha incrementado el número de suicidio entre jóvenes de 15 a 25 años.

Para México, la muerte por suicidio es un problema de salud pública similar a lo observado en otros países debido a un incremento en los últimos diez años, especialmente entre adolescentes (Puentes-Rosas et al., 2004). El suicidio, es considerado ya la segunda causa de muerte en personas con un rango de edad de 15 a 19 años en nuestro país (Albores-Gallo et al., 2014; Dávila Cervantes et al., 2015; Hernández-Alvarado et al., 2016). De hecho, los reportes muestran que, en México, la ideación suicida se presenta a partir de los 10 años (Borges et al., 2010).

Por estas cifras surgió el interés de analizar los factores biológicos que están asociados a la conducta suicida. Recordemos que el suicidio involucra factores biológicos, psicológicos y sociales. Basándonos en esta compleja etiología, abordaremos de manera general las alteraciones a nivel endocrinológico, inmunológico y neuroquímico asociados a la conducta suicida. En los últimos años se han publicado numerosas evidencias que muestran que el sistema nervioso, el endócrino y el inmunológico establecen una comunicación multidireccional, la cual se le conoce como interacciones neuroinmunoendocrinológicas (INIE) (Brown and Blalock, 1990). Esta comunicación se lleva a cabo mediante la liberación controlada de mediadores solubles, entre los que destacan las hormonas, las citocinas y los neurotransmisores. La variación en los niveles de estos mediadores solubles influye en la regulación de los procesos fisiológicos y, a su vez, modula la respuesta del organismo ante los diversos factores como el estrés. Esta interacción neuroendocrinoinmunológica favorece el establecimiento de alteraciones de tipo conductual.

Enfoque teórico de la conducta suicida

La palabra ‘suicidio’ tiene su raíz en el latín *sui* (uno mismo) y *caedere* (matar). El comportamiento suicida presenta diversas conductas, que se catalogan como idea, amenaza, intento y suicidio consumado. La ideación suicida se refiere a los pensamientos persistentes que el sujeto tiene acerca del deseo de privarse de la vida y, en los adolescentes, la ideación suele representar un elevado factor de riesgo. El intento es todo acto realizado con el propósito de hacerse daño mirando al deseo de dejar de vivir, y el suicidio consumado indica el hecho de haberse quitado la vida voluntariamente (Sokero et al., 2003).

El término ‘suicidio’ fue empleado por primera vez en 1737 por Desfontaines; sin embargo, quien clasificó y definió la conducta suicida fue el francés Émile Durkheim en 1897. En este caso, el autor consideraba que era menos probable que se privaran de la vida aquellas personas que estaban integradas socialmente, y que sus deseos y aspiraciones se hallaran regulados por normas sociales (Alaszewski and Manthorpe, 1995; Durkheim, 1897).

A partir de las definiciones propuestas por Durkheim y los enfoques actuales entre el suicidio y el intento suicida, se generó un concepto más amplio y heterogéneo. El concepto de ‘acto suicida’ fue introducido en 1969 por la OMS (“World Health Organization,” 1969) como «todo hecho por el que un individuo se causa a sí mismo una lesión o cualquiera que sea el grado de intención letal y de conocimiento del verdadero móvil». En esta última definición de la OMS se han obviado aspectos tales como la voluntariedad, la finalidad del acto y las motivaciones conscientes o inconscientes (Hernández-Alvarado et al., 2016).

La ideación y el acto suicida son fenómenos complejos y, debido a sus implicaciones sociales, culturales, religiosas y psicopatológicas, resulta complicado ofrecer una definición universal que incluya a todos los factores que la desencadenan, como se muestra en la Figura 1.

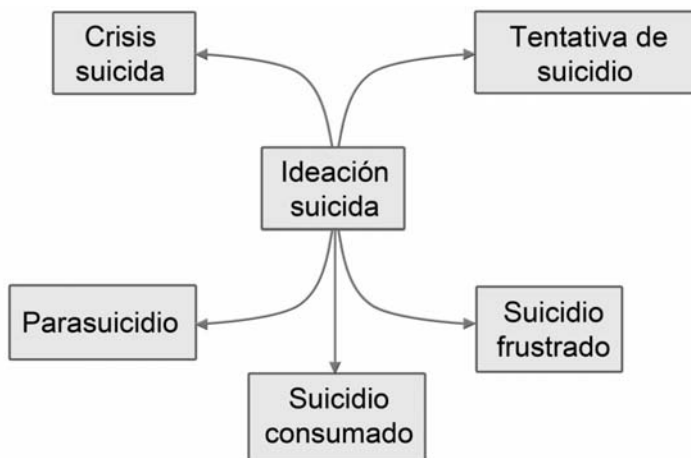


Figura 1. Ejemplificación de los pasos y las características desde un criterio de propósito: (i) la ideación suicida es considerada como toda aquella idea que contempla el suicidio como una solución real a los problemas. (ii) La crisis suicida es la etapa donde el individuo genera una idea estructurada de suicidio e inicia el plan suicida que llevara a cabo. (iii) El parasuicidio son todas aquellas conductas que generan autolesión sin la intención de acabar con la vida. (iv) La tentativa de suicidio es toda acción que busca el acto suicida, sin embargo durante el acto no se logra el propósito ya que los métodos empleados no son los adecuados para su fin. (v) El suicidio frustrado es todo acto suicida que tenía la finalidad de llevar a la muerte, sin embargo se ve frustrado por causas externas y ajenas al individuo, en este acto se tiene la firme voluntad de producirse la propia muerte. (vi) El suicidio consumado, que conlleva diferentes grados de planificación para cumplir con su finalidad. (Sokero et al., 2003).

Aspectos neurobiológicos de la conducta suicida

Los principales factores que se relacionan con una respuesta neurobiológica frente al suicidio son: las alteraciones anátomo-funcionales del sistema nervioso central (SNC), las variables en las concentraciones de neurotransmisores, los aspectos genéticos y las enfermedades psiquiátricas tales como la depresión, la esquizofrenia, los trastornos de ansiedad, trastornos de la personalidad y la adicción a sustancias psicotrópicas (Hawton et al., 2012). Adicionalmente a todas estas variables y gracias a evidencias clínicas recientes, se ha identificado la participación de algunos mediadores de la inflamación, por ejemplo citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento en la conducta suicida (Ganança et al., 2016).

Alteraciones anátomo-funcionales en la conducta suicida

Mediante el uso de imágenes cerebrales de pacientes con conductas suicidas, se ha logrado establecer la presencia de alteraciones estructurales a lo largo de la corteza orbitofrontal, en la amígdala, en las redes temporal-parietal-límbicas del hipocampo, así como en el putamen y en el cerebelo (Dombrovski et al., 2012; Lee et al., 2016; Peng et al., 2014). Adicionalmente a estos hallazgos, un metaanálisis reveló que el comportamiento suicida se asocia a déficits estructurales en la región del giro rectal, giro temporal superior y núcleo caudado, así como la sobreactivación funcional en el córtex del cíngulo anterior y posterior en pacientes con ideación suicida (van Heeringen et al., 2014).

Como ya se mencionó, la amígdala muestra alteraciones estructurales. La importancia de esta región se debe a que es una estructura subcortical que se encuentra situada en la parte interna del lóbulo temporal medial y posee conexiones con la mayor parte del encéfalo y con núcleos involucrados con eventos emocionales y de ansiedad (Pine, 2007). Adicionalmente, la amígdala también presenta una conexión con la corteza prefrontal e inferotemporal, que a su vez conecta con las regiones de los sistemas de memoria temporal medial, incluyendo el hipocampo y la corteza entorrinal. Otra conectividad más que se vuelve importante es con la corteza prefrontal ventromedial, la cual está vinculada a diferentes procesos que van de la valoración de la información sensorial, cognitiva y afectiva hasta la toma de decisiones. Con base en esto se explicaría el papel de las alteraciones morfológicas de la amígdala y su participación con la ideación y el acto suicida (Rasia-Filho et al., 2000; Smith et al., 2010). La corteza prefrontal y el hipocampo se encuentran relacionadas funcionalmente con la emoción, el estrés y las funciones cognitivas, así como con aspectos involucrados en la conducta suicida.

Neurotransmisores en la conducta suicida

Las aminas biogénicas juegan un papel fundamental para un adecuado mantenimiento en la salud mental y el proceso de homeostasis (Pendyam et al., 2012). Entre ellas se encuentran la serotonina (5-HT) y la dopamina (DA), dos neurotransmisores que han demostrado tener alteraciones significativas en los trastornos psiquiátricos, y también existen evidencias de alteraciones de ellos en el cerebro de personas que se han suicidado (Ryding et al., 2008b). Ahora bien, durante muchos años se aceptó de manera canónica que el papel de los neurotransmisores se encontraba estrictamente dentro del SNC; por fortuna este concepto

ha quedado fuera de tiempo, gracias a un amplio número de investigaciones que han demostrado que su actividad biológica va más allá del tejido nervioso; una actividad trascendental que se le ha atribuido a los neurotransmisores es su papel inmunomodulador (Arreola et al., 2016, 2015). En este sentido y resumiendo es que los neurotransmisores juegan un papel importante en el acto suicida, ya que se presentan como actores duales; por una parte desregulando la neuroquímica del SNC y por la otra interactuando con el sistema inmunológico.

Como parte de un enfoque neurobiológico y de la alta asociación entre los trastornos afectivos y las alteraciones en el sistema serotoninérgico, se ha planteado la hipótesis de que el funcionamiento anormal en los mecanismos de captación de serotonina (5-HT) y la disminución de los niveles de su transportador (SERT) influyen como un factor de riesgo para el suicidio (Arango et al., 2002; Miller et al., 2013).

Este sistema es muy importante en el individuo, ya que sus alteraciones están asociadas con desórdenes de ansiedad, depresión, agresividad e impulsividad. La neurotransmisión de la 5-HT está mediada por al menos catorce tipos de receptores y un transportador (SERT) (Jacobs and Azmitia, 1992). Entre los tipos de receptores de 5-HT que han sido asociados a las conductas suicidas se encuentran: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄ y 5-HTT, de entre éstos, el 5-HT_{1A} ha generado gran interés en la investigación del acto suicida debido a su papel en la memoria, el reconocimiento, la memoria de aprendizaje y la neurogénesis del hipocampo, así como su respuesta al tratamiento antidepresivo (Ögren et al., 2008). En particular los receptores 5-HT_{2C}, que son considerados los más abundantes y se encuentran distribuidos en diversas áreas del cerebro (Stefulj et al., 2004).

El sistema dopaminérgico ha centrado la atención para explicar el funcionamiento en el comportamiento y sobre todo en las emociones, ya que es un neurotransmisor que modula varias funciones entre las que se encuentran el estado de ánimo, la agresión y la atención (Ryding et al., 2008b). La dopamina es producida por las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral del mesencéfalo y la sustancia nigra (Jaber et al., 1996). Se ha observado que el contar con altos niveles de este neurotransmisor conduce a hiperactividad y conducta impulsiva; sin embargo el mantener los niveles bajos genera anhedonia (Ryding et al., 2008a). Esto responde a que la actividad no adrenérgica predispone a los eventos depresivos debido a una disminución de la densidad del transportador de dopamina.

Genética del suicidio

Durante los últimos años, diversos estudios de genéticos sugieren que el sistema serotoninérgico podría estar implicado en la patogénesis de los comportamientos suicidas, la impulsividad y la agresividad (Arango et al., 2003; Courtet et al., 2005; Du et al., 2001). Varios estudios ponen de manifiesto una asociación entre determinadas variantes polimórficas de los genes de la triptófano hidroxilasa (TPH), enzima limitante de la síntesis de serotonina; del transportador de serotonina (5-HTT, SERT o SLC6A4) y del receptor de serotonina 2A (5-HT_{2A}) con los comportamientos suicidas (Arango et al., 2003; Bondy et al., 2006; Rujescu et al., 2007).

El sistema de serotonina ha recibido atención ya que las alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica han sido bien documentadas en pacientes con intentos suicidas, especialmente en forma de niveles bajos de líquido cerebrospinal de un metabolito de serotonina (ácido 5-hidroxi-indol-acético) (Lidberg et al., 2000; Mann and Malone, 1997; Roy et al., 1986).

En consecuencia, debido a las alteraciones en el sistema serotoninérgico en los trastornos del ánimo y su alta asociación con el comportamiento suicida, se han establecido numerosas variaciones génicas entre los componentes relacionados con su síntesis, señalización y la recaptura.

Primeramente, el gen para la triptófano hidroxilasa (THP) en una enzima importante para la síntesis de serotonina (5-HT). Hasta la fecha se conocen dos isoformas: la THP-1 y la TPH-2. En la conducta suicida se ha asociado un polimorfismo en el intrón 7 consistente con una sustitución A por C en el nucleótido (A779C) y (A218C), siendo el genotipo AA el de mayor inmunoreactividad en 28 muestras de cerebro de pacientes *post mortem*. Aunque los datos para la TPH2 son contradictorios, se han observado 10 SNPs asociados a un alto desequilibrio y su asociación al acto suicida. Adicionalmente, un polimorfismo en la región promotora (T-473A), así como en el intrón 1 (Hcv245410) se han asociado a la conducta suicida en pacientes con esquizofrenia (De Luca et al., 2005). En el caso del transportador de serotonina (SERT) se han identificado dos variantes alélicas, una larga y otra corta en su región promotora, que difieren por una longitud de 44 pb; la versión corta presenta hasta 200% más de recaptura de serotonina que las heterocigotas ls o ss, por lo que se ha establecido su asociación del alelos de este polimorfismo con desórdenes como la ansiedad, la depresión y la conducta suicida (Hranilovic et al., 2003; Lesch et al., 1996; Mann et al., 2000). Para el receptor 5-HT_{2A} se ha descrito una asociación entre el alelo (102C) y pacientes con ideación suicida (Du et al., 2000). En el caso del receptor 5-HT_{1A} se ha descrito un polimorfismo en la región promotora (C-1019G) asociado a una frecuencia con el abuso de sustancias

psicotrópicas, la esquizofrenia y los ataques de pánico, pero no así al acto suicida; sin embargo, la hipótesis de su papel está encaminado a inhibir la unión del represor de la transcripción NURD en el núcleo del rafe y tallo cerebral, lo cual ha sido observado en cerebros *post mortem* de pacientes suicidas (Stockmeier et al., 1998).

Otro apartado relevante de la genética son las investigaciones de los factores distales (carga genética) que constituyen la «diátesis» individual del suicidio. El significativo de la diátesis es una persona con susceptibilidad genética hacia el acto suicida. Existen estudios de familias, con hijos gemelos y en adopción, que muestran que las tendencias suicidas se presentan en familias, independientemente de la presencia de un trastorno psiquiátrico (Brent et al., 2002; Brent and Mann, 2005).

Los estudios gemelares reportan estimaciones de heredabilidad que oscilan entre 21-50% y hasta 55% para un fenotipo más amplio que incluye ideación o planificación suicida (Antypa et al., 2013). Con respecto a los gemelos monocigóticos, se observa una mayor tasa de concordancia para el suicidio que los gemelos dicigóticos (Brent and Mann, 2005). Un segundo grupo de estudios que refuerzan de manera contundente el papel de la genética son aquellos trabajos donde se ha observado un mayor riesgo de intentos suicidas en individuos con antecedentes familiares de suicidio (Keyes et al., 2013; Roy et al., 1997). En su conjunto, todos estos trabajos han permitido el establecer algunos genes asociados con el acto suicida (Tabla 1).

Tabla 1.

Estudios de epidemiología genética de la conducta suicida basados en gemelos.*

		Concordancia	Concordancia		Heredabilidad	DC	Ideación	Intento
Estudio	N	Género	MC	DC	MC		N	
Statham	5995	Ambos	23.1	0	3.8	-	43	55
Glowinski	3416	Mujeres	25	12.8	5.6	4.0	-	48
Fu	7744	Hombres	-	-	12.1	7.4	43	30
							36	17 ^a

^aAjustado por heredabilidad de otros factores de riesgo.

*Tomado de Brent and Mann. Family genetic studies, suicide and suicidal behavior. Am J Psychiatry 2005; 133C:13-24.

MC: Monocigotos, DC: Dicigotos

Otra de las alteraciones génicas involucradas con el suicidio es la diátesis, la cual comienza con el riesgo genético del individuo y se desarrolla a medida que la

acumulación de eventos traumáticos, enfermedades mentales y físicas, así como pérdidas, conduce a cambios neurobiológicos en el organismo (Oquendo et al., 2014). En esta revisión abordaremos la comunicación multidireccional de tres sistemas (neuroinmunoendocrinológico) que intervienen en el equilibrio fisiológico y la liberación de moléculas que coadyuvan en el mantenimiento del organismo.

Neuroinmunoendocrinología en la conducta suicida

La anatomía de las INIE es en su conjunto una intrincada red de células, moléculas, tejidos y órganos que integran sistemas especializados; ellos son los encargados de mantener un estado homeostático: (i) el sistema nervioso está conformado por dos grandes brazos: el sistema nervioso central y el periférico. Su función primordial es coordinar todas las funciones cognitivas, así como censar y establecer una comunicación con el medio externo; (ii) el sistema inmunológico comprende un amplio repertorio de células, moléculas y tejidos especializados encargados de protegernos de un amplio abanico de microorganismos con capacidad de causar infecciones o enfermedad y (iii) el sistema endocrino, formado por numerosas glándulas repartidas por todo el organismo. Su papel primordial es secretar hormonas que regulan diversas funciones del organismo, tales como temperatura, estados de ánimo y el metabolismo. Las INIE son la comunicación multidireccional entre estos tres grandes sistemas que preservan la homeostasis del organismo. Esta intrincada comunicación es mediada por moléculas solubles, entre las que se encuentran las hormonas, los neurotransmisores y las citocinas las cuales, al interactuar con su receptor blanco, desencadenan una cascada de señalizaciones intracelulares que regularán procesos de transcripción, síntesis y producción de moléculas que coadyvarán al mantenimiento homeostático.

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en la conducta suicida

El eje HHA es de enorme relevancia, debido a que es la columna vertebral de las INIE. Uno de sus papeles primordiales es la activación de mecanismos efectores para contender contra todo aquel estímulo capaz de generar tensión en el organismo y restablecer lo más pronto posible un proceso homeostático adecuado. Cuando el organismo experimenta un estímulo estresante, ya sea por el ambiente que lo rodea, una percepción cognitiva de vulnerabilidad o por un agente potencialmente patógeno, la respuesta fisiológica del organismo es activar al eje HHA. Primariamente el núcleo paraventricular del hipotálamo libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH), y esta hormona tiene como blanco estimular a la hipófisis

para la liberación de adenocorticotropina (ACTH), que a su vez viaja hasta las glándulas adrenales para producir cortisol. Ahora bien, esta escalada de síntesis del eje HHA debe regularse, ya que su constante activación desencadena alteraciones a nivel celular, molecular y estructural en múltiples sistemas. Por ejemplo, en el caso particular de aquellos trastornos del estado del ánimo que se han relacionado con una alta incidencia en actos suicidas, se encuentra la depresión mayor, en la cual se ha podido establecer un incremento significativo en los niveles de cortisol debido a la hiperactividad del eje HHA, lo que correlaciona con el deterioro cognitivo, la toma de decisiones y el procesamiento emocional en pacientes con depresión mayor e intento suicida (Andela et al., 2015; Giletta et al., 2015). Otra función de importancia del cortisol es la liberación de energía, incrementando la movilización de proteínas y grasas, así como la regulación de procesos inflamatorios (Sapolsky et al., 2000). En relación con esto, estudios recientes han aportado evidencias sobre las alteraciones en la eje HHA y su asociación con el riesgo de suicidio (Turecki et al., 2012). En este sentido y en la búsqueda de marcadores biológicos para el intento de suicidio y el suicidio consumado, la literatura científica muestra que los niveles de cortisol plasmático están elevados en pacientes con intentos de suicidio, en comparación con individuos sanos (Westrin et al., 1999). De igual forma, se reconoce que las características clínicas de los pacientes y los aspectos metodológicos de los estudios se deben considerar al momento de analizar posible la asociación entre los niveles de cortisol plasmático y la conducta suicida para evitar falsos positivos (Hawton et al., 2012; Hawton and van Heeringen, 2009). Esto debido a que los niveles de cortisol aumentan como parte del envejecimiento normal (Hawton et al., 2012; Hawton and van Heeringen, 2009; O'Connor et al., 2016).

Haciendo una recapitulación de los estudios que han explorado una posible relación entre el eje HHA como un factor de riesgo en la conducta suicida, se encuentran los trabajos en pacientes con depresión mayor, abuso físico o sexual y en aquellos con una conducta impulsiva. Ahora bien, en todos ellos se han observado ciertas inconsistencias, por citar: Westrin y colaboradores (1999) reportaron niveles elevados de cortisol en pacientes suicidas *vs.* voluntarios sanos, mientras que Lindqvist encontró resultados opuestos (Lindqvist et al., 2008). Estas discrepancias pueden deberse a la variabilidad entre estudios, la dispersión de las muestras y el método de análisis.

Se sugiere que las altas concentraciones de cortisol en plasma están asociadas a insensibilidad en el receptor glucocorticoide (Mahon et al., 2013) y la proteína de unión 5 (FKBP5) (Holsboer, 2000). Un mecanismo propuesto para aumentar la producción de cortisol se basa en la sobreexpresión de FKBP5. Por lo que, en pacientes con intento de suicidio, se sugiere que la sobreexpresión de FKBP5 dis-

minuye la afinidad de unión del cortisol al complejo GR, aumentando la resistencia del GR y los niveles de cortisol plasmático.

En términos generales, los hallazgos son consistentes con la hipótesis de una pérdida o el incremento de la carga alostática propuesta por McEwen, en donde una actividad descontrolada del eje HHA suele desregular a diferentes sistemas, entre los que se incluyen las INIE (McEwen, 2000).

Como conclusión se ha podido establecer que existe un papel del eje HHA en la diátesis del acto suicida, por lo que unos biomarcadores de riesgo pueden ser los glucocorticoides y el cortisol (Lindqvist et al., 2008; Van Heeringen et al., 2000; Westrin et al., 1999).

Como se mencionó en secciones anteriores respecto a la existencia de una desregulación a nivel de neurotransmisores y hormonas en el acto suicida, en esta última sección abordaremos las evidencias existentes en las alteraciones a nivel inmunológico en estos pacientes.

El papel del sistema inmunológico en el acto suicida

De manera general, el sistema inmunológico es el encargado de resguardar y preservar la integridad contra todo aquello que potencialmente pueda ser causa de enfermedad, por ejemplo bacterias, virus, parásitos, hongos y toxinas. La respuesta inmunológica puede dividirse en dos grandes etapas: la primera es la llamada respuesta inmune innata y la segunda es la respuesta adaptativa. Ahora bien, en el caso de cada una de ellas intervienen linajes celulares característicos que durante su activación secretan mediadores solubles llamados citocinas o interleucinas, que desempeñan un papel fundamental como proteínas de activación y señalización. El papel de las citocinas en la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos se postuló al observar una mayor incidencia de síntomas depresivos en pacientes con un cuadro inflamatorio, así como en aquellos pacientes terapéuticamente tratados con citocinas (Ducasse et al., 2015; Lotrich, 2009). En los últimos años se ha estudiado el papel de las citocinas, los factores de crecimiento y las quimiocinas en la fisiopatología del comportamiento y del acto suicida asociados con trastornos de la conducta (Figura 2 y Tabla 2).

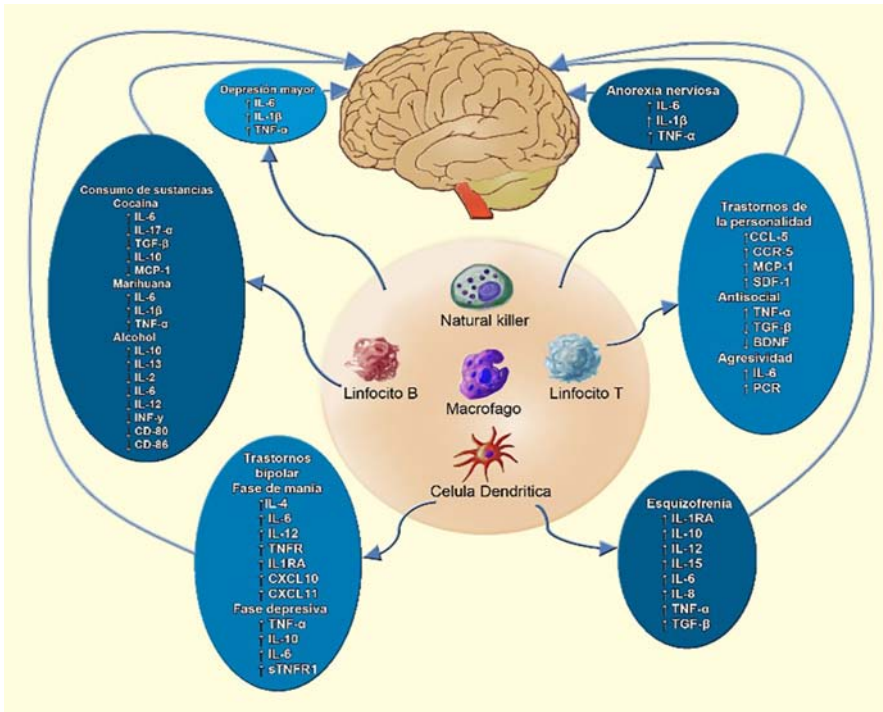


Figura 2. Poblaciones celulares y moléculas con participación en los diversos trastornos mentales que conducen al suicidio.

Interleucina 1 (IL-1)

Esta interleucina comprende una familia de once miembros. Es una citocina considerada proinflamatoria y dentro de esta familia está la IL-1α e IL-1β, y su síntesis es primordialmente por macrófagos. El papel de IL-1α como una citocina proinflamatoria activa ha sido evaluado en una población de pacientes con diversos trastornos psiquiátricos con intento suicida; sin embargo, los resultados observados no muestran una diferencia significativa. En el caso de IL-1β los resultados en suero y plasma no son contundentes; debido a que se han observado muestras de cerebro *post mortem* en donde esta citocina muestra un incremento en víctimas suicidas (Pandey et al., 2012). El posible papel que juega la IL-1β se relaciona con la actividad biológica que tiene a nivel del SNC, ya que se ha demostrado tener una actividad local en el funcionamiento neuronal y glial, así como en el neurodesarrollo y en la respuesta a lesiones (Vgontzas et al., 2005).

Interleucina 2 (IL-2)

Esta interleucina actúa como factor de crecimiento de linfocitos T, B y NK, y también interviene en la síntesis de interferón y en reacciones inflamatorias. Los niveles de IL-2 en pacientes con intento suicida muestran una disminución en comparación con pacientes deprimidos sin intento suicida. Una de las hipótesis asociada a esta disminución en los niveles de IL-2 se relaciona con el incremento de las concentraciones de sIL-2R en estos mismos pacientes, ya que el complejo sIL-2R/IL-2 se internaliza y sufre su degradación, lo que explicaría la disminución en sus niveles. Adicionalmente, Isun et al. (2012) reportó en una cohorte a lo largo de trece años de seguimiento que la disminución de IL-2 se asociaba con pacientes que completaron un intento suicida (Isung et al., 2012). Así también se ha postulado que los bajos niveles de IL-2 cerebral se pueden asociar con pérdida de neuronas colinérgicas del septum medial del hipocampo, repercutiendo en la comunicación que se da con la corteza cingulada (Meola et al., 2012).

Interleucina 4 (IL-4)

La IL-4 participa en la diferenciación de linfocitos Th2 y la maduración de células plasmáticas, y se encuentra fuertemente asociada a procesos alérgicos. Esta citocina muestra una disminución en sus niveles periféricos en pacientes suicidas con depresión mayor al compararse con voluntarios sanos. Estas observaciones se asocian preferencialmente al estado depresivo debido a que se observan cambios en los niveles entre pacientes con depresión e intento suicida. Con respecto a la IL-4 en cerebro, se ha reportado un incremento del RNAm en la corteza orbitofrontal en muestras *post mortem* de suicidas (Tonelli et al., 2008).

Interleucina 5 (IL-5)

La IL-5 promueve la proliferación, activación y diferenciación de eosinófilos y es producida primordialmente por linfocitos Th 2. Esta citocina se ha explorado en muestras *post mortem* en la región Brodmann 11 de pacientes suicidas; sin embargo, los niveles de expresión de ella no parecen mostrar una diferencia significativa en esta región de la corteza orbitofrontal que se asocia a la toma de decisiones, procesamiento de recompensa y memoria a largo plazo (Tonelli et al., 2008).

Interleucina 6 (IL-6)

La IL-6 es la citocina con mayor relevancia en el comportamiento suicida. Esta citocina juega un papel importante ya que se asocia con una inflamación de bajo grado en estos pacientes; su incremento en suicidas parece estar relacionada con una disminución en los niveles de 5-HT debido al incremento en la síntesis de IDO y la activación de la vía de las quineurinas. Adicionalmente se ha observado un incremento en los niveles de RNAm en tejido *post mortem* de la región Brodmann 10. Con respecto a los niveles de IL-6 en cerebro, se ha demostrado una disminución en líquido cefalorraquídeo (LCR), y esta caída en los niveles puede favorecer una pérdida parcial en la sinapsis de la médula oblonga, el hipotálamo, el hipocampo, así como en la plasticidad neuronal de pacientes con intento suicida. Por último, con respecto al incremento de IL-6 a nivel periférico, existe una alta correlación con el incremento en los niveles de cortisol que se mencionan en una sección previa (Vgontzas et al., 2005).

Interleucina 10 (IL-10)

La IL-10 es una citocina con una elevada actividad de inhibir la inflamación. Su papel en la ideación suicida no ha sido hasta el momento correlacionado debido a que no presentan variaciones en los niveles periféricos entre pacientes y voluntarios sanos, la hipótesis sugerida a esto va en el sentido de un perfil proinflamatorio en estos pacientes, situación similar a la observada en pacientes con depresión (Ducasse et al., 2015).

Interleucina 13 (IL-13)

Esta citocina ejerce un efecto inhibitor sobre macrófagos y es inductora de IgE, favoreciendo procesos alérgicos. Su papel en la conducta suicida ha sido observado preferencialmente en hombres, por lo que ha sido designada como un marcador de género en la conducta suicida; los niveles incrementados del RNAm de esta citocina se observaron en la corteza orbitofrontal en pacientes masculinos *post mortem* (Tonelli et al., 2008; Wunderlich et al., 2001).

Interferón gamma (INF- γ)

Esta citocina es producida primordialmente por linfocitos y uno de sus papeles fundamentales es la activación de macrófagos. Su relación con alteraciones en el

estado del ánimo se observaron en pacientes tratados con INF- γ y la aparición de síntomas depresivos (Lotrich, 2009). Esta relación es debido a que el INF- γ es un potente inductor de la indolamina 2-3 dioxigenasa (ido-1) y la triptófano 2,3 dioxigenasa (TDO-2), dos enzimas importantes en la vía de las quineurinas. La activación de esta vía bloquea la síntesis de triptófano hacia la serotonina, favoreciendo así la aparición de metabolitos neurotóxicos (Bradley et al., 2015). El incremento de esta vía ha sido implicado en estados depresivos suicidas al compararse con voluntarios sanos (Sublette et al., 2011).

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

El TNF- α es una citocina proinflamatoria clásica producida por macrófagos. Su papel en el suicidio no es del todo claro, pese a que estos pacientes presentan un incremento en citocinas proinflamatorias tales como IL-1 β e IL-6, (Vgontzas et al., 2005). Esto se debe a la comparación entre los grupos, ya que la gran mayoría de estudios involucra a pacientes con depresión en donde esta citocina se encuentra claramente incrementada (Tonelli et al., 2008). Sin embargo, en aquellos trabajos donde se incluye un grupo de control sin rasgos suicidas y depresión sí se pudo correlacionar un incremento a nivel periférico de esta citocina (Janelidze et al., 2011). Adicionalmente, los niveles del RNAm de esta citocina se encontraron elevados en la región Brodmann 10 de adolescentes víctimas de suicidio (Pandey et al., 2012).

Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β)

Esta citocina se encuentra asociada en el control del crecimiento celular, la proliferación, diferenciación y apoptosis. Su papel en la respuesta inmune es la regulación de la inflamación. Se ha reportado que los niveles del TGF- β se encuentran elevados en pacientes deprimidos suicidas en comparación con voluntarios sanos, por lo que esta citocina se ha relacionado con eventos estresantes para contrarrestar los efectos deletéreos del estrés en aquellos pacientes con una conducta suicida (Ducasse et al., 2015).

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Este factor de crecimiento está implicado en un adecuado funcionamiento del SNC; es por ello que sutiles cambios en la secreción o expresión se vuelven relevantes en padecimientos psiquiátricos. En el caso de pacientes con intento suicida se ha observado una disminución en sus valores periféricos en comparación con vo-

luntarios sanos; además estos resultados correlacionan con la severidad del cuadro depresivo y los valores disminuidos en LCR. Este hecho explicaría una regulación a la baja en la neurogénesis hipocampal y una inadecuada respuesta al tratamiento farmacológico (Gálvez-Contreras et al., 2016; Grassi-Oliveira et al., 2012).

Quimiocinas

Interleucina 8 (IL-8)

Esta citocina pertenece a la familia de las quimiocinas con actividad quimioatrayente. En el caso de IL-8 se ha observado una disminución en los valores periféricos de esta citocina y, con respecto a los valores en LCR, también se observa su disminución, lo que se relaciona también con una conducta ansiosa en pacientes con ideación suicida (Janelidze et al., 2011).

MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5

Las proteínas quimioatrayentes de monocitos 1 (MCP-1/CCL2) y RANTES/CCL5 presentan una disminución en el suero de pacientes con depresión e ideación suicida, en comparación con aquellos que sólo presentan un cuadro depresivo. El papel de estas quimiocinas en el acto suicida podría ser un factor importante en su fisiopatología, ya que se ha demostrado su papel protector dependiendo del estímulo inflamatorio que subyace en el momento de la toma de muestra (Janelidze et al., 2011).

Eotaxina/CCL11

En el caso de esta quimiocina se ha observado un incremento en sus valores en pacientes con depresión e ideación suicida en comparación con voluntarios sanos. El papel de esta quimiocina no es del todo claro en pacientes con ideación suicida debido al pequeño número de muestras analizadas, por lo que un mayor número de muestras debe ser analizado (Grassi-Oliveira et al., 2012).

Tabla 2.
Alteraciones en citocinas en pacientes suicidas y con ideación suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Citocina	Fuente	Pacientes analizados	Patologías asociadas	Ideación suicida	Intento suicida	Suicidio	Referencia
IL-1 α	Plasma	58	Depresión		✓		(Isung et al., 2012)
IL-1 β	Plasma <i>Post mortem</i> Plasma <i>Post mortem</i>	58 24 63 34	Depresión	✓	✓		(Isung et al., 2012; Lindqvist et al., 2008; Pandey et al., 2006; Tonelli et al., 2008)
IL-2	Plasma Plasma	58 47	Depresión	✓			(Isung et al., 2012; Janelidze et al., 2011)
IL-4	Plasma Plasma <i>Post mortem</i>	58 12 34	Depresión			✓	(Gabbay et al., 2009; Isung et al., 2012; Tonelli et al., 2008)
IL-5	<i>Post mortem</i>	34	Depresión			✓	(Tonelli et al., 2008)
IL-6	Plasma Plasma <i>Post mortem</i> Plasma	43 47 24 63	Depresión	✓	✓		(Isung et al., 2012; Janelidze et al., 2011; Lindqvist et al., 2008; Pandey et al., 2012)
IL-8	Plasma <i>Post mortem</i> Plasma	43 40 63	Depresión		✓	✓	(Boehm et al., 2010; Isung et al., 2012; Lindqvist et al., 2008)
IL-10	Plasma Plasma	58 18	Depresión		✓		(Isung et al., 2012; Mendlovic et al., 1999)
IL-13	<i>Post mortem</i>	34	Depresión			✓	(Isung et al., 2012; Mendlovic et al., 1999; Tonelli et al., 2008)
INF- γ	Plasma	12	Depresión			✓	(Gabbay et al., 2009)
TNF- α	Plasma Plasma <i>Post mortem</i> <i>Post mortem</i> Plasma <i>Post mortem</i>	64 47 24 40 63 34	Depresión	✓		✓	(Boehm et al., 2010; Janelidze et al., 2011; Li et al., 2013; Lindqvist et al., 2008; Pandey et al., 2012; Tonelli et al., 2008)
TGF- β	<i>In vitro</i> Plasma	48 36	Depresión	✓			(Kim et al., 2008; Lee and Kim, 2006)

Citocina	Fuente	Pacientes analizados	Patologías asociadas	Ideación suicida	Intento suicida	Suicidio	Referencia
VEGF	Plasma	58	Depresión			✓	(Isung et al., 2012)
MCP/ CCL2CCL5 Eotaxina/ CCL11	Suero	30	Depresión	✓			(Grassi-Oliveira et al., 2012)

Conclusiones

En esta revisión hemos resumido aquellas investigaciones relacionadas con las anomalías neuroinmunoendocrinológicas en la conducta suicida. Nos enfocamos en estudios involucrados a los receptores de monoaminas tales como (5HT, DA), cortisol y citocinas.

Los resultados, aunque no siempre son consistentes, indican anomalías en los subtipos de receptores de serotonina. Se cree que los déficits en la neurotransmisión serotoninérgica están asociados con alteraciones del lóbulo frontal, lo que podría explicar el comportamiento suicida. Hay pruebas claras de que la actividad de otro sistema desempeña un papel en la fisiopatología del comportamiento suicida. Esto incluye la hiperactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) con una mayor secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), esta hormona tiene como blanco estimular a la hipófisis para la liberación de adenocorticotropina (ACTH) para producir cortisol, lo que desencadenará estrés e inestabilidad emocional.

Otra interacción analizada, es entre el sistema inmune y el cerebro. Se conoce que hay una comunicación bidireccional, por medio de las citocinas. Los reportes de los cerebros *post mortem* presentan una fluctuación de citocinas pro y antiinflamatorias. Estas citocinas proinflamatorias pueden producir efectos fisiológicos y de comportamiento empleando diversos mecanismos, como la interacción con los sistemas serotoninérgicos.

La modulación del sistema neuroinmune podría proporcionar nuevos enfoques terapéuticos, así como biomarcadores potenciales para identificar a los pacientes con riesgo suicida, el poder contar con un tratamiento preventivo e intervenciones dirigidas.

Agradecimientos

Raúl Cardoso y colaborador, por su apoyo en el diseño de las imágenes presentadas en este capítulo.

Bibliografía

- Alaszewski, A., Manthorpe, J., 1995. Durkheim, social integration and suicide rates. *Nurs Times* 91, 34–35.
- Albores-Gallo, L., Méndez-Santos, J.L., Xóchitl-García Luna, A., Delgadillo-González, Y., Chávez-Flores, C.I., Martínez, O.L., 2014. Nonsuicidal self-injury in a community sample of older children and adolescents of Mexico City. *Actas españolas Psiquiatr.* 42, 159–68.
- Andela, C.D., van Haalen, F.M., Ragnarsson, O., Papakokkinou, E., Johannsson, G., Santos, A., Webb, S.M., Biermasz, N.R., van der Wee, N.J.A., Pereira, A.M., 2015. Mechanisms in endocrinology: Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Eur. J. Endocrinol.* 173, R1–R14. doi:10.1530/EJE-14-1101
- Antypa, N., Serretti, A., Rujescu, D., 2013. Serotonergic genes and suicide: A systematic review. *Eur. Neuropsychopharmacol.* doi:10.1016/j.euroneuro.2013.03.013
- Arango, V., Huang, Y.Y., Underwood, M.D., Mann, J.J., 2003. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J. Psychiatr. Res.* doi:10.1016/S0022-3956(03)00048-7
- Arango, V., Underwood, M.D., Mann, J.J., 2002. Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide, in: *Progress in Brain Research.* pp. 443–453. doi:10.1016/S0079-6123(02)36037-0
- Arreola, R., Alvarez-Herrera, S., Perez-Sanchez, G., Becerril-Villanueva, E., Cruz-Fuentes, C., Flores-Gutierrez, E.O., Garcés-Alvarez, M.E., de la Cruz-Aguilera, D.L., Medina-Rivero, E., Hurtado-Alvarado, G., Quintero-Fabian, S., Pavon, L., 2016. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. *J. Immunol. Res.* 2016, 3160486. doi:10.1155/2016/3160486
- Arreola, R., Becerril-Villanueva, E., Cruz-Fuentes, C., Velasco-Velázquez, M.A., Garcés-Alvarez, M.E., Hurtado-Alvarado, G., Quintero-Fabian, S., Pavon, L., 2015. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. *J. Immunol. Res.* 2015. doi:10.1155/2015/354957
- Boehm, J., Fischer, K., Bohnert, M., 2010. Putative role of TNF-alpha, interleukin-8 and ICAM-1 as indicators of an early inflammatory reaction after burn: a morphological

- and immunohistochemical study of lung tissue of fire victims. *J. Clin. Pathol.* 63, 967–971. doi:10.1136/jcp.2010.079863
- Bondy, B., Buettner, A., Zill, P., 2006. Genetics of suicide. *Mol. Psychiatry*. doi:10.1038/sj.mp.4001803
- Borges, G., Orozco, R., Benjet, C., Medina-Mora, M.E., 2010. [Suicide and suicidal behaviors in Mexico: Retrospective and current status]. *Salud Pública Mex.* 52, 292–304.
- Bradley, K.A.L., Case, J.A.C., Khan, O., Ricart, T., Hanna, A., Alonso, C.M., Gabbay, V., 2015. The role of the kynurenine pathway in suicidality in adolescent major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 227, 206–212. doi:10.1016/j.psychres.2015.03.031
- Brent, D.A., Mann, J.J., 2005. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am. J. Med. Genet. - Semin. Med. Genet.* doi:10.1002/ajmg.c.30042
- Brent, D.A., Oquendo, M., Birmaher, B., Greenhill, L., Kolko, D., Stanley, B., Zelazny, J., Brodsky, B., Bridge, J., Ellis, S., Salazar, J.O., Mann, J.J., 2002. Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 801–7. doi:10.1001/archpsyc.59.9.801
- Brown, S.L., Blalock, J.E., 1990. Neuroendocrine Immune Interactions. *Immunophysiology Role Cells Cytokines Immun. Inflamm* 306–319.
- Courtet, P., Jollant, F., Castelnaud, D., Buresi, C., Malafosse, A., 2005. Suicidal behavior: Relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am. J. Med. Genet. - Semin. Med. Genet.* 133 C, 25–33. doi:10.1002/ajmg.c.30043
- Davila Cervantes, C.A., Ochoa Torres, M. del P., Casique Rodriguez, I., 2015. [Analysis of the impact of mortality due to suicides in Mexico, 2000-2012]. *Salud Colect.* 11, 471–484.
- De Luca, V., Voineskos, D., Wong, G.W.H., Shinkai, T., Rothe, C., Strauss, J., Kennedy, J.L., 2005. Promoter polymorphism of second tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) in schizophrenia and suicidality. *Psychiatry Res.* 134, 195–198. doi:10.1016/j.psychres.2005.01.005
- Dombrowski, A.Y., Siegle, G.J., Szanto, K., Clark, L., Reynolds, C.F., Aizenstein, H., 2012. The temptation of suicide: striatal gray matter, discounting of delayed rewards, and suicide attempts in late-life depression. *Psychol. Med.* 42, 1203–1215. doi:10.1017/S0033291711002133
- Du, L., Bakish, D., Lapierre, Y.D., Ravindran, a V, Hrdina, P.D., 2000. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major

- depressive disorder. *Am. J. Med. Genet.* 96, 56–60. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(20000207)96:1<56::AID-AJMG12>3.0.CO;2-L
- Du, L., Faludi, G., Palkovits, M., Bakish, D., Hrdina, P.D., 2001. Serotonergic genes and suicidality. *Crisis*. doi:10.1027//0227-5910.22.2.54
- Ducasse, D., Olié, E., Guillaume, S., Artéro, S., Courtet, P., 2015. A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior. *Brain. Behav. Immun.* 46, 203–211. doi:10.1016/j.bbi.2015.02.004
- Durkheim, E., 1897. *El suicidio, Le suicide. Etudes de sociologie.*
- Gabbay, V., Klein, R.G., Guttman, L.E., Babb, J.S., Alonso, C.M., Nishawala, M., Katz, Y., Gaite, M.R., Gonzalez, C.J., 2009. A Preliminary Study of Cytokines in Suicidal and Nonsuicidal Adolescents with Major Depression. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 19, 423–430. doi:10.1089/cap.2008.0140
- Galvez-Contreras, A.Y., Campos-Ordóñez, T., Lopez-Virgen, V., Gomez-Plascencia, J., Ramos-Zuniga, R., Gonzalez-Perez, O., 2016. Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* doi:10.1016/j.cytogfr.2016.08.004
- Ganança, L., Oquendo, M.A., Tyrka, A.R., Cisneros-Trujillo, S., Mann, J.J., Sublette, M.E., 2016. The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior. *Psychoneuroendocrinology*. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.10.008
- Giletta, M., Calhoun, C.D., Hastings, P.D., Rudolph, K.D., Nock, M.K., Prinstein, M.J., 2015. Multi-Level Risk Factors for Suicidal Ideation Among at-Risk Adolescent Females: The Role of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Responses to Stress. *J. Abnorm. Child Psychol.* 43, 807–820. doi:10.1007/s10802-014-9897-2
- Goldman-Mellor, S.J., Caspi, A., Harrington, H., Hogan, S., Nada-Raja, S., Poulton, R., Moffitt, T.E., 2014. Suicide attempt in young people: a signal for long-term health care and social needs. *JAMA psychiatry* 71, 119–27. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2803
- Grassi-Oliveira, R., Brieztke, E., Teixeira, A., Pezzi, J.C., Zanini, M., Lopes, R.P., Bauer, M.E., 2012. Peripheral chemokine levels in women with recurrent major depression with suicidal ideation. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 34, 71–5. doi:10.1590/S1516-44462012000100013
- Hawton, K., Saunders, K.E.A., O'Connor, R.C., 2012. Self-harm and suicide in adolescents. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(12)60322-5
- Hawton, K., van Heeringen, K., 2009. Suicide. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(09)60372-X

- Hernández-Alvarado, M.M., González-Castro, T.B., Tovilla-Zárate, C.A., Fresán, A., Juárez-Rojop, I.E., López-Narváez, M.L., Villar-Soto, M., Genis-Mendoza, A., 2016. Increase in suicide rates by hanging in the population of Tabasco, Mexico between 2003 and 2012. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 13. doi:10.3390/ijerph13060552
- Holsboer, F., 2000. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. doi:10.1016/S0893-133X(00)00159-7
- Hranilovic, D., Stefulj, J., Furac, I., Kubat, M., Balija, M., Jernej, B., 2003. Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms in Croatian suicide victims. *Biol. Psychiatry* 54, 884–889. doi:10.1016/S0006-3223(03)00179-3
- Isung, J., Mobarrez, F., Nordström, P., Asberg, M., Jokinen, J., 2012. Low plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with completed suicide. *World J. Biol. Psychiatry* 13, 468–73. doi:10.3109/15622975.2011.624549
- Jaber, M., Robinson, S.W., Missale, C., Caron, M.G., 1996. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*. doi:S0028390896001001 [pii]
- Jacobs, B.L., Azmitia, E.C., 1992. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol. Rev.* 72, 165–229.
- Janelidze, S., Mattei, D., Westrin, Å., Träskman-Bendz, L., Brundin, L., 2011. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain. Behav. Immun.* 25, 335–339. doi:10.1016/j.bbi.2010.10.010
- Keys, M.A., Malone, S.M., Sharma, A., Iacono, W.G., McGue, M., 2013. Risk of Suicide Attempt in Adopted and Nonadopted Offspring. *Pediatrics* 132, 639–646. doi:10.1542/peds.2012-3251
- Kim, Y.K., Lee, S.W., Kim, S.H., Shim, S.H., Han, S.W., Choi, S.H., Lee, B.H., 2008. Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 32, 356–361. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.08.041
- Lee, K.-M., Kim, Y.-K., 2006. The role of IL-12 and TGF-beta1 in the pathophysiology of major depressive disorder. *Int. Immunopharmacol.* 6, 1298–1304. doi:10.1016/j.intimp.2006.03.015
- Lee, Y.J., Kim, S., Gwak, A.R., Kim, S.J., Kang, S.G., Na, K.S., Son, Y.D., Park, J., 2016. Decreased regional gray matter volume in suicide attempters compared to suicide non-attempters with major depressive disorders. *Compr. Psychiatry* 67, 59–65. doi:10.1016/j.comppsy.2016.02.013
- Lesch, K.-P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C.R., Hamer, D.H., Murphy, D.L., 1996. Association of Anxiety-Related Traits with a

- Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science* (80-). 274, 1527–1531. doi:10.1126/science.274.5292.1527
- Li, Z., Qi, D., Chen, J., Zhang, C., Yi, Z., Yuan, C., Wang, Z., Hong, W., Yu, S., Cui, D., Fang, Y., 2013. Venlafaxine inhibits the upregulation of plasma tumor necrosis factor-alpha (TNF-) in the Chinese patients with major depressive disorder: A prospective longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology* 38, 107–114. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.05.005
- Lidberg, L., Belfrage, H., Bertilsson, L., Evenden, M.M., Åsberg, M., 2000. Suicide attempts and impulse control disorder are related to low cerebrospinal fluid 5-HIAA in mentally disordered violent offenders. *Acta Psychiatr. Scand.* 101, 395–402. doi:10.1034/j.1600-0447.2000.101005395.x
- Lindqvist, D., Isaksson, A., Lil-Träskman-Bendz, Brundin, L., 2008. Salivary cortisol and suicidal behavior-A follow-up study. *Psychoneuroendocrinology* 33, 1061–1068. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.05.012
- Lipsicas, C.B., Makinen, I.H., Apter, A., De Leo, D., Kerkhof, A., Lönnqvist, J., Michel, K., Renberg, E.S., Sayil, I., Schmidtke, A., Van Heeringen, C., Värnik, A., Wasserman, D., 2012. Attempted suicide among immigrants in European countries: An international perspective. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* doi:10.1007/s00127-010-0336-6
- Lotrich, F.E., 2009. Major depression during interferon-alpha treatment: vulnerability and prevention. *Dialogues Clin. Neurosci.* 11, 417–25.
- Mahon, P.B., Zandi, P.P., Potash, J.B., Nestadt, G., Wand, G.S., 2013. Genetic association of FKBP5 and CRHR1 with cortisol response to acute psychosocial stress in healthy adults. *Psychopharmacology (Berl.)* 227, 231–241. doi:10.1007/s00213-012-2956-x
- Mann, J.J., Huang, Y.Y., Underwood, M.D., Kassir, S. a, Oppenheim, S., Kelly, T.M., Dwork, a J., Arango, V., 2000. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 729–38. doi:10.1093/yp/57.7.729 [pii]
- Mann, J.J., Malone, K.M., 1997. Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol. Psychiatry* 41, 162–171. doi:10.1016/S0006-3223(96)00217-X
- McEwen, B.S., 2000. Allostasis and allostatic load: Implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*. doi:10.1016/S0893-133X(99)00129-3
- Mendlovic, S., Mozes, E., Eilat, E., Doron, A., Lereya, J., Zakuth, V., Spitzer, Z., 1999. Immune activation in non-treated suicidal major depression. *Immunol. Lett.* 67, 105–108. doi:10.1016/S0165-2478(98)00145-X

- Meola, D., Huang, Z., Ha, G., Petitto, 2012. Loss of Neuronal Phenotype and Neurodegeneration: Effects of T Lymphocytes and Brain Interleukin-2. *J Alzheimers Dis Park.* 36, 490–499. doi:10.1124/dmd.107.016501.CYP3A4-Mediated
- Miller, J.M., Hesselgrave, N., Ogden, R.T., Sullivan, G.M., Oquendo, M.A., Mann, J.J., Parsey, R. V., 2013. Positron emission tomography quantification of serotonin transporter in suicide attempters with major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 74, 287–295. doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.024
- O'Connor, D.B., Ferguson, E., Green, J.A., O'Carroll, R.E., O'Connor, R.C., 2016. Cortisol levels and suicidal behavior: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* doi:10.1016/j.psyneuen.2015.10.011
- Ögren, S.O., Eriksson, T.M., Elvander-Tottie, E., D'Addario, C., Ekström, J.C., Svenningsson, P., Meister, B., Kehr, J., Stiedl, O., 2008. The role of 5-HT1A receptors in learning and memory. *Behav. Brain Res.* 195, 54–77. doi:10.1016/j.bbr.2008.02.023
- Oquendo, M.A., Sullivan, G.M., Sudol, K., Baca-Garcia, E., Stanley, B.H., Sublette, M.E., Mann, J.J., 2014. Toward a biosignature for suicide. *Am. J. Psychiatry.* doi:10.1176/appi.ajp.2014.14020194
- Pandey, G.N., Dwivedi, Y., Ren, X., Rizavi, H.S., Faludi, G., Sarosi, A., Palkovits, M., 2006. Regional distribution and relative abundance of serotonin2c receptors in human brain: Effect of suicide. *Neurochem. Res.* 31, 167–176. doi:10.1007/s11064-005-9006-6
- Pandey, G.N., Rizavi, H.S., Ren, X., Fareed, J., Hoppensteadt, D.A., Roberts, R.C., Conley, R.R., Dwivedi, Y., 2012. Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims. *J. Psychiatr. Res.* 46, 57–63. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.08.006
- Pendyarn, S., Mohan, A., Kalivas, P.W., Nair, S.S., 2012. Role of perisynaptic parameters in neurotransmitter homeostasis-Computational study of a general synapse. *Synapse* 66, 608–621. doi:10.1002/syn.21547
- Peng, H., Wu, K., Li, J., Qi, H., Guo, S., Chi, M., Wu, X., Guo, Y., Yang, Y., Ning, Y., 2014. Increased suicide attempts in young depressed patients with abnormal temporal-parietal-limbic gray matter volume. *J. Affect. Disord.* 165, 69–73. doi:10.1016/j.jad.2014.04.046
- Pine, D.S., 2007. Research review: A neuroscience framework for pediatric anxiety disorders. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01751.x
- Puentes-Rosas, E., López-Nieto, L., Martínez-Monroy, T., 2004. Mortality from suicides: Mexico, 1990-2001. *Rev. Panam. Salud Pública* 16, 102–109 8p. doi:S1020-49892004000800005 [pii]

- Rasia-Filho, A.A., Londero, R.G., Achaval, M., 2000. Functional activities of the amygdala: An overview. *J. Psychiatry Neurosci.*
- Roy, A., Schreiber, J., Mazonson, A., Pickar, D., 1986. Suicidal behavior in chronic schizophrenic patients: A follow-up study. *Can. J. Psychiatry* 31, 737–740. doi:10.1177/070674378603100808
- Roy, a, Rylander, G., Sarchiapone, M., 1997. Genetic studies of suicidal behavior. *Psychiatr. Clin. North Am.*
- Rujescu, D., Thalmeier, A., Möller, H.-J., Bronisch, T., Giegling, I., 2007. Molecular genetic findings in suicidal behavior: what is beyond the serotonergic system? *Arch. Suicide Res.* 11, 17–40. doi:10.1080/13811110600897317
- Ryding, E., Lindstrom, M., Traskman-Bendz, L., 2008a. The role of dopamine and serotonin in suicidal behaviour and aggression, in: *Serotonin-dopamine interaction: experimental evidence and therapeutic relevance.* pp. 307–315. doi:10.1016/S0079-6123(08)00915-1
- Ryding, E., Lindström, M., Träskman-Bendz, L., 2008b. The role of dopamine and serotonin in suicidal behaviour and aggression. *Prog. Brain Res.* doi:10.1016/S0079-6123(08)00915-1
- Sapolsky, R.M., Romero, L.M., Munck, A.U., 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.* doi:10.1210/er.21.1.55
- Smith, D. V., Hayden, B.Y., Truong, T.-K., Song, A.W., Platt, M.L., Huettel, S.A., 2010. Distinct Value Signals in Anterior and Posterior Ventromedial Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 30, 2490–2495. doi:10.1523/JNEUROSCI.3319-09.2010
- Sokero, T.P., Melartin, T.K., Rytsälä, H.J., Leskelä, U.S., Lestelä-Mielonen, P.S., Isometsä, E.T., 2003. Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 64, 1094–1100. doi:10.4088/JCP.v64n0916
- Stefulj, J., Büttner, A., Kubat, M., Zill, P., Balija, M., Eisenmenger, W., Bondy, B., Jernej, B., 2004. 5HT-2C receptor polymorphism in suicide victims: Association studies in German and Slavic populations. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 254, 224–227. doi:10.1007/s00406-004-0482-5
- Stockmeier, C.A., Shapiro, L.A., Dilley, G.E., Kolli, T.N., Friedman, L., Rajkowska, G., 1998. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression: postmortem evidence for decreased serotonin activity. *J. Neurosci.* 18, 7394–7401.

- Sublette, M.E., Galfalvy, H.C., Fuchs, D., Lapidus, M., Grunebaum, M.F., Oquendo, M.A., John Mann, J., Postolache, T.T., 2011. Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder. *Brain. Behav. Immun.* 25, 1272–1278. doi:10.1016/j.bbi.2011.05.002
- Tonelli, L.H., Stiller, J., Rujescu, D., Giegling, I., Schneider, B., Maurer, K., Schnabel, A., Möller, H.J., Chen, H.H., Postolache, T.T., 2008. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr. Scand.* 117, 198–206. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01128.x
- Turecki, G., Ernst, C., Jollant, F., Labonté, B., Mechawar, N., 2012. The neurodevelopmental origins of suicidal behavior. *Trends Neurosci.* doi:10.1016/j.tins.2011.11.008
- Van Heeringen, K., Audenaert, K., Van de Wiele, L., Verstraete, A., 2000. Cortisol in violent suicidal behaviour: Association with personality and monoaminergic activity. *J. Affect. Disord.* 60, 181–189. doi:10.1016/S0165-0327(99)00180-9
- van Heeringen, K., Bijttebier, S., Desmyter, S., Vervaet, M., Baeken, C., 2014. Is there a neuroanatomical basis of the vulnerability to suicidal behavior? A coordinate-based meta-analysis of structural and functional MRI studies. *Front. Hum. Neurosci.* 8. doi:10.3389/fnhum.2014.00824
- Vgontzas, A.N., Bixler, E.O., Lin, H.M., Prolo, P., Trakada, G., Chrousos, G.P., 2005. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation* 12, 131–140. doi:10.1159/000084844
- Westrin, A., Ekman, R., Träskman-Bendz, L., 1999. Alterations of corticotropin releasing hormone (CRH) and neuropeptide Y (NPY) plasma levels in mood disorder patients with a recent suicide attempt. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 9, 205–211.
- World Health Organization, 1969. *Prev. suicide.*
- Wunderlich, U., Bronisch, T., Wittchen, H.U., Carter, R., Wunderlich T.Wittchen, H.-U.Carter, R., U.B., H-u, W., Gender, C.R., Wunderlich T.Wittchen, H.-U.Carter, R., U.B., Wunderlich, U., Bronisch, T., Wittchen, H.U., Carter, R., Wunderlich T.Wittchen, H.-U.Carter, R., U.B., 2001. Gender differences in adolescents and young adults with suicidal behaviour. *Acta Psychiatr. Scand.* 104, 332–339. doi:doi:10.1034/j.1600-0447.2001.00432.x

El mutante de mielina *taiep* como un modelo de esclerosis múltiple progresiva con alteraciones neuroinmunoendocrinas.

Eguibar-Cuenca J.R,^{1,2} Cortés-Sánchez Ma. del C,¹
Ugarte-Rojano A,¹ León-Chávez B.A,³ Muñoz de
la Torre P,^{1,4} Trujillo-Hernández A.⁴

¹ Instituto de Fisiología, Dirección General de Investigación de la Vicerrectoría de Investigación.

² Estudios de posgrado.

³ Facultad de Ciencias Químicas.

⁴ Facultad de Ciencias Biológicas. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Apartado Postal 5-66. Puebla, Puebla. Col. Prados Agua Azul. CP 72530. México.

Resumen

Las enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central (SNC) tienen alta prevalencia y generan elevados índices de incapacidad. Entre ellas, las que afectan a la mielina, la capa que aísla a los axones de las neuronas, han sido menos estudiadas y se cuenta con pocos modelos animales disponibles.

El mutante de mielina *taiep* (acrónimo de ‘temblor, ataxia, inmovilidad, epilepsia y parálisis’) muestra una hipomielinización inicial seguida de una desmielinización progresiva del SNC, sin que se afecte el periférico. A nivel ultraestructural, los oligodendrocitos muestran una acumulación progresiva de microtúbulos, lo que altera los mecanismos de transporte intracelular de las proteínas recién sintetizadas. A nivel génico, la patología se hereda como un carácter autosómico recesivo y una mutación que afecta al gen *Tubb4a*, que corresponde a la tubulina β 4A y que se ha sido propuesto como el sustrato de las alteraciones de la mielina en las ratas *taiep*.

En estudios realizados en ratones, el mutante de mielina *taiep* muestra temblor en la cola y en las extremidades posteriores que se manifiesta al destete y disminuye de frecuencia con la edad, aumentando la amplitud de sus oscilaciones; la ataxia se presenta a partir del cuarto mes. Estos síntomas producen un decremento significativo de la velocidad de la marcha en los primeros seis meses de vida al compararlos con ratas normales Sprague-Dawley. A partir de los seis meses se presentan episodios de inmovilidad (EI) tónica que se acompañan de un electroencefalograma similar al del sueño con movimientos oculares rápidos, lo que lo asemeja a la narcolepsia-cataplejía de los perros y en el humano. De hecho los EI muestran una farmacología similar, ya que se incrementan por la administración de antagonistas α 1, agonistas α 2, antagonistas serotoninérgicos 1 o por la administración de agonistas sero-

tonérgicos 2, y disminuyen por antagonistas α_2 , por los agonistas serotoninérgicos 1a y 1b.

Las ratas *taiep* muestran descargas del tipo espiga-onda que se asemejan a las crisis de ausencia en humanos. Las crisis de ausencia se incrementan por la administración sistémica de pentilinetetrazol y disminuyen por la administración de fármacos anticrisis de ausencia, como lamotrigina o de etosuximida.

Las alteraciones que presenta el mutante de mielina *taiep* se asocian a incrementos de la actividad de las óxido nítrico sintasas, tanto neuronal como endotelial y la inducible, por lo que los niveles de nitritos y nitratos se incrementan tanto en cerebelo como en el tallo cerebral. Los niveles elevados de derivados del óxido nítrico favorecen la lipoperoxidación de las membranas celulares y la activación de la apoptosis. Estos cambios se asocian a cambios en los niveles de citocinas y sus receptores, que bloquean la posible remielinización por precursores de oligodendrocitos. Adicionalmente, las ratas *taiep* hembra muestran incrementos en el número de quistes ováricos e infertilidad.

Estos resultados soportan que las ratas *taiep* son un modelo adecuado de esclerosis múltiple progresiva, por lo que pueden ser empleadas para evaluar nuevos tratamientos para esta enfermedad altamente discapacitante.

Introducción

El mutante de mielina *taiep* es una rata de la cepa Sprague-Dawley única en su tipo, obtenida como una mutación espontánea en el proceso de selección de las ratas con una alta frecuencia espontánea de bostezo denominadas HY (de sus siglas en inglés *high-yawning*). Las ratas *taiep* se han mantenido y se han reproducido en el Bioterio de Investigación del Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor del Instituto de Fisiología por más de 25 años. *taiep* es el acrónimo de los síntomas que la caracterizan: temblor, ataxia, inmovilidad, epilepsia y parálisis, que se presentan de manera progresiva en el primer año de vida. La enfermedad se hereda como un carácter autosómico recesivo (Holmgren y cols., 1989).

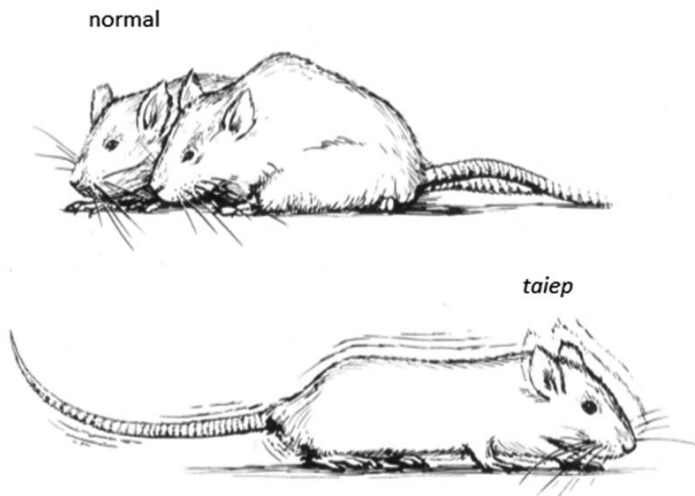


Figura 1. Rata con temblor *taiep*. Las ratas control Sprague-Dawley no muestran temblor, como se ilustra en el panel superior. Sin embargo, el mutante de mielina *taiep* presenta un temblor en la cola y las extremidades inferiores desde el destete (28 días) y a lo largo de su vida, como se ilustra en el panel inferior.

El temblor en la rata *taiep* se manifiesta en la cola y las extremidades posteriores en ambos sexos entre los 30 a 40 días de edad, siendo del tipo de intención y se caracteriza por un incremento de la oscilación y una disminución de la frecuen-

cia con la edad. De esta forma, al mes de edad presenta una frecuencia de 13.3 ± 1.2 Hz (media \pm E.E.M.), un mes después la frecuencia principal disminuye a 10.5 ± 0.9 Hz con un armónico de 5.7 ± 0.6 Hz. Cuando las ratas crecen sólo persiste el pico de más baja frecuencia y produce una clara oscilación que altera la marcha (Holmgren y cols., 1989).

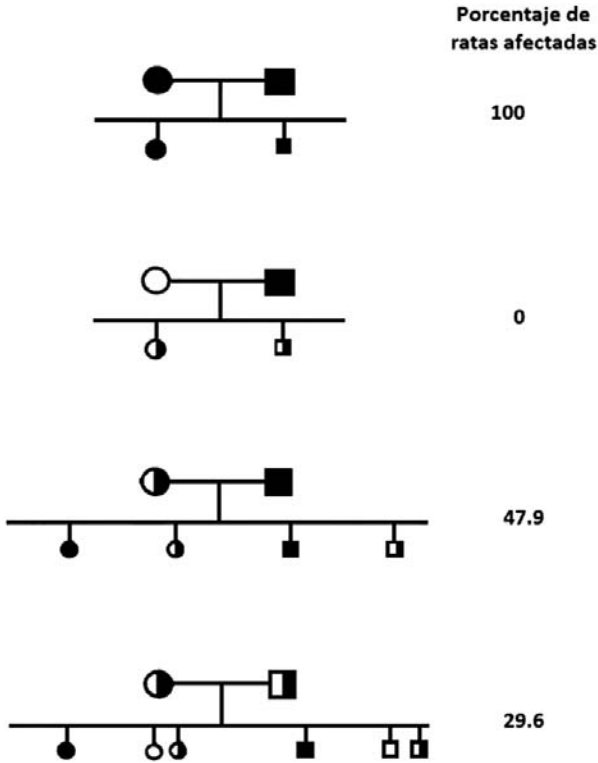


Figura 2. Patrón de herencia del fenotipo *taiep*. En el diagrama se muestra la transmisión de la patología del mutante de mielina *taiep*. En círculos se muestra a las hembras y con cuadrados a los machos. Las figuras llenas representan a los sujetos afectados y los vacíos a los sanos y los medio llenos a los portadores. En la columna de la derecha se muestra el porcentaje de sujetos afectados después de realizar las cruizas correspondientes.

Alrededor de los cuatro meses de edad, las ratas *taiep* muestran ataxia. La ataxia produce una marcha que se caracteriza por un incremento de la base de soporte y una disminución significativa en la velocidad a la cual las ratas *taiep* caminan por una pasarela, respecto a las ratas Sprague-Dawley; esto entre el mes y los seis meses de edad (Eguibar y cols., 2017).

Los episodios de inmovilidad tónica se manifiestan a partir del sexto mes, con un pico de expresión entre los ocho y nueve meses de edad, tanto espontáneos como inducidos, al sujetar a las ratas de la base de la cola o del tórax, siendo la primera manipulación más efectiva que la segunda (Cortés y cols., 2005). Los episodios de inmovilidad tónica son sexualmente dimórficos, siendo los machos más susceptibles que las hembras. La susceptibilidad a presentar episodios de inmovilidad tónica muestra dos picos a lo largo del ciclo circadiano, el primero en las primeras horas del periodo de luz y un segundo a mitad de la fase oscura (Cortés y cols., 2005).

Al describir a la rata *taiep* se caracterizaron crisis epilépticas tónico-clónicas de tipo audiogénico inducidas por una chicharra, que se incrementan desde 6.25% entre los tres a seis meses de edad hasta 62.5% en ratas de doce a trece meses de edad (Holmgren y cols., 1989).

Finalmente, las ratas *taiep* muestran una parálisis progresiva de las extremidades posteriores en animales de un año y mayores (Holmgren y cols., 1989; Eguibar y cols., 2014). Los primeros estudios genéticos del mutante permitieron mostrar que existe una alteración en el brazo largo del cromosoma 9 en una región cercana a las proteínas asociadas a los microtúbulos (Li y cols., 2003). Recientemente se ha determinado que la mutación afecta al gen *Tubb4a*, que corresponde a la tubulina β 4A y que se ha propuesto como el sustrato de las alteraciones de la mielina en las ratas *taiep* (Duncan y cols., 2017). Sin embargo, esto sólo aplica para la hipomielinización inicial que muestra el mutante y no para la desmielinización progresiva; estudios ulteriores nos permitirán determinar si ésta es la única alteración que presentan las ratas *taiep*.

Estudios morfológicos

Estos animales muestran al primer mes de vida una hipomielinización, la cual es seguida por una desmielinización progresiva de los axones del sistema nervioso central (SNC). La acumulación es progresiva con la edad y se correlaciona con la desmielinización de vías centrales de maduración tardía, como el nervio óptico y las columnas dorsolaterales de la médula espinal (Lunn y cols., 1997); pero no de aquellas con una mielinización temprana, como las columnas ventrales de la médula espinal (Lunn y cols., 1997). A nivel ultraestructural, los oligodendrocitos muestran una acumulación anormal de microtúbulos en el citoplasma de estas células gliales y en sus procesos (Duncan y cols., 1991; Lunn y cols., 1997). La acumulación de microtúbulos en los oligodendrocitos altera los mecanismos de transporte de las proteínas recién sintetizadas del retículo endoplásmico rugoso

hacia la porción Cis del aparato de Golgi (Couve y cols., 1997), lo que disminuye los niveles de las principales proteínas que componen la mielina, como la proteína básica de la mielina (PBM), la proteína proteolípídica (PLP), la enzima 2,3' nucleótido cíclico fosfodiesterasa (CNP) y la glicoproteína asociada a los oligodendrocitos (GAO); (Müller y cols., 1997). En estudios de inmunohistoquímica se ha podido mostrar que tanto la PLP como la GAO se acumulan en el citoplasma de los oligodendrocitos con niveles subnormales, determinados mediante análisis de proteínas empleando el método de Northern-blot. De manera importante, no existe una disminución de los niveles del ácido ribonucleico mensajero, con excepción de la PBM, la cual decrece con la edad de los animales (O'Connor y cols., 2000). Estos hallazgos implican que no existe una regulación génica negativa sobre los promotores u otros elementos reguladores de las síntesis de las proteínas de mielina. Estudios de hibridación *in situ* muestran que los transcritos se acumulan en el citoplasma de los oligodendrocitos y que no se distribuyen homogéneamente en todos los procesos de estas células gliales, lo que soporta que el defecto en los microtúbulos ocasiona una alteración en los mecanismos de transporte de los oligodendrocitos, los cuales son fundamentales para el mantenimiento e intercambio de los componentes de la mielina (O'Connor y cols., 2000).

Para determinar con más detalle los defectos en la mielinización en la rata *taiep* se ha estudiado el velo anterior del cerebelo, ya que esta estructura permite evaluar la morfología completa de oligodendrocitos individuales (Song y cols., 2011). Se ha podido mostrar que son los oligodendrocitos de tipo I/II de somas pequeños, pero de largos y finos procesos que producen numerosos nodos de Ranvier en axones de pequeño diámetro, los más afectados, respecto de los oligodendrocitos tipo III/IV, los cuales tienen somas más grandes y procesos más cortos y los cuales forman unos pocos nodos de Ranvier en axones de mayor diámetro. En la misma área del velo del cerebelo, empleando técnicas inmunohistoquímicas se ha mostrado que los niveles de β -tubulina son notablemente altos, así como de la proteína tau asociada a los microtúbulos, en los oligodendrocitos provenientes de las ratas *taiep* adultas (Song y cols., 2001). Estas evidencias muestran que en la rata *taiep* el defecto en los microtúbulos altera los mecanismos de transporte para mantener las vainas de mielina (Song y cols., 2001).

Al cultivar oligodendrocitos provenientes de ratas *taiep* adultas se ha podido mostrar que se forman fajos de microtúbulos firmemente asociados al citoplasma de los oligodendrocitos y que existe una mayor proporción de crecimiento de los microtúbulos en dirección contraria a las manecillas del reloj, respecto de los que crecen en dirección de las manecillas del reloj como sucede en condiciones normales en los procesos en crecimiento de estas células gliales (Song y cols., 1999). La

acumulación de microtúbulos se correlaciona con niveles subnormales de PLP y GAO, estas alteraciones se revierten al añadir al cultivo nocodazole, un antifúngico que desorganiza los microtúbulos, sugiriendo que el defecto de mielinización de la rata *taiep* se debe a las alteraciones en el ensamble y estabilidad de los microtúbulos (Song y cols., 1999). Estudios ulteriores han mostrado que no sólo el nocodazole es capaz de revertir los problemas de tráfico intracelular de los oligodendrocitos, sino que también se puede modificar al poner anticuerpos antidineína, una proteína encargada del transporte intracelular desde la periferia hacia el soma de las células. Esta proteína es contraria a la acción de la quinesina, de las cuales existen cuatro subtipos y que se encargan de transportar desde el soma hacia los procesos (Nirsch y cols., 2017). Los cambios de polaridad de los microtúbulos y de las proteínas asociadas a éstas, como la dineína y la quinesina, pueden contribuir a los defectos de transporte de los ácidos ribonucleicos recién sintetizados hacia los procesos de los oligodendrocitos (Song y cols., 2003), siendo estos cambios del transporte de distintos elementos la posible base de la desmielinización progresiva de este mutante de mielina, ya que se ha mostrado que en las ratas *taiep* de siete meses la mayoría de los axones de diámetro pequeño carece de vainas de mielina, a los diez meses la mayoría de los axones de diámetro pequeño y muchos de los de diámetro grande carecen de vainas de mielina. Finalmente, a la edad de 17 meses sólo algunos de los axones de diámetro grande permanecen escasamente mielinizados (Foote y Blake-more, 2005a). Es claro entonces que el mutante de mielina *taiep* es único, ya que lo que se altera es la estructura intracelular y los mecanismos de transporte que interrumpen el mantenimiento de los componentes de la mielina. Dada la ubicuidad de las proteínas de mielina se han estudiado más, siendo un componente fundamental los lípidos que forman la mielina, los cuales también son específicos y juegan un papel fundamental para que se dé la conducción saltatoria de los potenciales de acción. Nosotros hemos mostrado que tanto en la corteza cerebral, el cerebelo, el tallo del encéfalo como en la médula espinal del mutante *taiep* los niveles de lípidos totales, como por milígramo de proteína, disminuyen significativamente respecto a las Sprague-Dawley en ratas de ocho meses de edad (Eguibar y cols., 2012).

Estudios electrofisiológicos

La desmielinización del SNC produce cambios en los potenciales provocados por un *clíc* producido por pulsos cuadrados de 100 μ s de duración, con intensidades de entre 10 a 80 dB y registrando a la vía auditiva mediante electrodos de superficie entre el mentón y el vertex. Los potenciales auditivos provocados muestran alteraciones en su amplitud y retraso en las latencias en sus componentes centrales,

los cuales son producidos por las estructuras de relevo en la vía auditiva y que son mielinizados por oligodendrocitos, sin afectación de su componente periférico del nervio auditivo (VIII par craneal), el cual es mielinizado por células de Schwann (Roncagliolo y cols., 2000). En estudios subsecuentes hemos mostrado que los potenciales provocados somatosensoriales al estimular el nervio ciático se producen cambios en la morfología y en las latencias de los componentes centrales, y también los potenciales motores provocados, al estimular la corteza motora primaria, área 4 de Brodman y evaluando las contracciones musculares en el músculo cuádriceps o en tríceps sural (Benítez y cols., 1997; Eguibar y cols., 2008). Estos hallazgos se correlacionan con lo reportado en estudios de neurofisiología clínica en pacientes afectados de esclerosis múltiple (Cracco y Cracco, 1982).

Considerando que el nervio óptico es un tracto central mielinizado por oligodendrocitos que está organizado como un nervio periférico, además de que puede ser extraído fácilmente y se puede mantener en condiciones *in vitro* por largo tiempo perfundiéndolo con líquido cefalorraquídeo artificial, es posible evaluar, bajo estas condiciones, el potencial de acción compuesto (PAC) ante estimulaciones supraumbrales, las cuales activan a todas las fibras aferentes primarias; éstos son los componentes A, B y C del PAC. Las ratas *taiep* muestran alteraciones en las latencias y en las amplitudes en los tres componentes del PAC conforme se incrementa la edad, respecto de lo obtenido en ratas Sprague-Dawley (Roncagliolo y cols., 2006). Las velocidades de conducción del PAC en las ratas *taiep* entre uno y los seis meses de edad son significativamente menores que las ratas Sprague-Dawley, producto de la desmielinización progresiva (Roncagliolo y cols., 2006).

Para ahondar en el estudio de las respuestas electrofisiológicas del mutante de mielina *taiep* se han evaluado las respuestas monosinápticas en la preparación de la médula espinal neonatal *in vitro* y compararlas con ratas Sprague-Dawley. Las respuestas monosinápticas disminuyen su latencia y decrece su sensibilidad a la depresión por estimulación iterativa, estas respuestas alteradas permanecen hasta la segunda semana de vida postnatal, lo que muestra que la disfunción glial del mutante *taiep* altera el desarrollo de las respuestas monosinápticas en la médula espinal (Fuenzalida y cols., 2004). Empleando la técnica de fijación de voltaje en motoneuronas empaladas con electrodos de borosilicato, es factible hacer un sello en la membrana celular de las motoneuronas localizadas en la lámina IX de Rexed en rebanadas de la médula espinal neonata de entre 4 a 10 días postnatales. En ratas normales Sprague-Dawley se obtiene una disminución de la resistencia de entrada y un incremento de la capacidad, lo que incrementa a su vez la reobase, lo que a su vez incrementa la amplitud y decrece la duración de los potenciales de acción; en el caso de este mutante de mielina *taiep* no se obtuvieron dichos

cambios en las motoneuronas con la maduración de los animales. Adicionalmente, al bloquear farmacológicamente la neurotransmisión inhibitoria agregando al baño estriquina y picrotoxina, que bloquean la acción de la glicina y del ácido y aminobutírico, la estimulación intralaminar de la médula espinal produce potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE's) rápidos y con latencia monosináptica en ratas Sprague-Dawley, pero en las motoneuronas provenientes de ratas *taiep*, se obtienen dos tipos de PPSE's: el primero, monosináptico de iguales características a los obtenidos en las Sprague-Dawley, y un segundo componente que consta de potenciales asincrónicos y con mayor latencia, con duraciones de hasta 300 milisegundos, lo que muestra que en este mutante se retrasan los procesos de maduración de las respuestas electrofisiológicas de las motoneuronas y la maduración de las respuestas sinápticas, probablemente debido a alteraciones tempranas en la interacción neurona-glia (Bonansco y cols., 2004).





Para ahondar en el conocimiento de las características electrofisiológicas del mutante, a lo largo del desarrollo se han realizado también experimentos en rebanadas de hipocampo en ratas neonatas. Al estimular las colaterales de Schaffer y registrando en neuronas piramidales del área CA1 se obtienen respuestas rápidas de latencia monosináptica, tanto en ratas control como en *taiep*, pero en el caso de las ratas *taiep*, en 47% se registran adicionalmente corrientes sinápticas asincrónicas con latencias que oscilan entre 10 a 300 milisegundos, las cuales son sensibles a tetrodotoxina, esto es, son sodio-dependientes y también son sensibles a los bloqueadores de la transmisión de tipo glutamatérgica, al agregar al baño el ácido D-2-amino-5-fosfonoaléxico o el 6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona (Bonansco y cols., 2007). Los PPSE's en ratas *taiep* se incrementan con la edad desde el día postnatal 7 hasta el 30 en ambos grupos, siendo mayor en las *taiep* respecto a las ratas control (Fuenzalida y cols., 2009). El inmunomarcaje para sinaptofisina en las sinapsis entre las colaterales de Schaffer y el *stratum radiatum* en el hipocampo, ha podido mostrar que la formación y posterior poda de las sinapsis en el hipocampo ocurre de manera normal en el mutante, lo que muestra que la transmisión glutamatérgica es disfuncional y no se debe a contactos sinápticos aberrantes (Fuenzalida y cols., 2009).

Estudios empleando la técnica de electroencefalografía (EEG) han mostrado que en las ratas *taiep* presentan varias alteraciones como la aparición de descargas tipo espiga-onda en toda la corteza cerebral, las cuales han sido caracterizadas en estudios ulteriores que muestran que durante las descargas espiga-onda las ratas pierden el contacto con el medioambiente circundante y que son similares a las crisis de ausencia (Eguibar y Cortés, 2010). En estudios preliminares hemos podido mostrar que las ratas *taiep* incrementan las crisis de ausencia con el proconvulsi-

vante pentilinetetrazol y disminuyen con la administración sistémica de antiepi-
lépticos específicos para las crisis de ausencia como la lamotrigina, la 4-aminopiri-
dina y la etosuximida (Cortés y cols., 2016).

Tabla 1.

Efecto de distintas drogas sobre las crisis de ausencia en la rata *taiep* macho adultas.

Droga	Efecto	Referencia
Pilocarpina		Eguibar y Cortés., 2010.
Pentilinetetrazol		Callejas, 2009.
Lamotrigina		Corona, 2012.
Etosuximida		Callejas, 2009.

Hemos caracterizado también mediante electroencefalografía (EEG) los epis-
odios de inmovilidad en los cuales la corteza cerebral se encuentra en vigilia, esto
es, actividad beta con baja amplitud y una alta frecuencia de 12 a 30 Hz, que se
acompaña de ritmo theta en el hipocampo y una disminución del tono muscular
(hipotonía) o ausencia de ésta (atonía), que es característica del sueño con movi-
mientos oculares rápidos (MOR) (Cortés y cols., 2005). Estas características del
EEG se acompañan de un sueño desorganizado a lo largo del ciclo circadiano, de
tal forma que la cantidad de sueño MOR tanto en la fase de luz como de oscuridad
es significativamente menor en las ratas *taiep* macho que en las Sprague-Dawley
(Eguibar y cols., 2014). Las características del EEG antes descritas son compatibles
con el trastorno del sueño narcolepsia-cataplejía (Kornum y cols., 2017) Es impor-
tante mencionar que existen varios trastornos cerebrales que se acompañan de
narcolepsia-cataplejía como son la enfermedad de Nieman-Pick tipo III, esclerosis
múltiple, enfermedad de Alzheimer y otras demencias (Cortés, 2012).

Para caracterizar a los episodios de inmovilidad como narcolepsia-cataplejía
hemos probado varias drogas que se sabe tienen efecto en la cataplejía de perros
narcolépticos (Nishino y Mignot, 1997). Así hemos podido mostrar que la prazo-
sina, un antagonista $\alpha 1$ adrenérgico, incrementan los episodios de inmovilidad

en las ratas *taiep* tal y como sucede en humanos y en perros narcolépticos (Cortés y cols., 2007). Los agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos como la clonidina y la xilazina incrementan los episodios de inmovilidad y los antagonistas como el idaxozan y la yohimbina los disminuyen o abolen, respectivamente (Eguibar y cols., 2006). De manera importante, la administración continua de clonidina produce una mejora motora y la capacidad de las ratas de saltar, lo que implica que los circuitos espinales son capaces de producir comandos motores complejos (Eguibar y cols., 2006). La administración sistémica de los agonistas serotoninérgico 5-HT1a, el bromhidrato de 8-Hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT), o el agonista 5-HT1b el clorhidrato de 3-trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP) producen un decremento significativo en la frecuencia y duración de los episodios de inmovilidad. Por otra parte, la administración sistémica de espiperona o del (NAN-190), antagonistas 5-HT1, producen un incremento significativo en la frecuencia y duración de los episodios de inmovilidad (Ita y cols., 2009). Por último, la administración sistémica de agonista serotoninérgico postsináptico 5-HT2 específico clorhidrato de 1-(2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina) (DOI) disminuye significativamente la frecuencia y duración de los episodios de inmovilidad, pero este efecto no se obtuvo con un agonista inespecífico, como el maleato de metil-serotonina; efectos opuestos se obtuvieron con los antagonistas 5HT2 como la ketanserina y metergolina, los cuales disminuyen la frecuencia y duración de los episodios de inmovilidad a dosis bajas (Eguibar y cols., 2009). Estos resultados se resumen en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2.

Efecto de distintas drogas sobre los episodios de inmovilidad en ratas macho adultas *taiep*.

Droga	Receptor	Efecto	Referencia
Prazosina	Antagonista $\alpha 1$	↑↑↑	Cortés y cols., 2007.
Yohimbina	Antagonista $\alpha 2$	↓↓↓	Eguibar y cols., 2006.
Clonidina	Agonista $\alpha 2$	↑↑↑	Eguibar y cols., 2006.
7-OH-DPAT	Agonista 5-HT1a	↓↓	Ita y cols., 2009.

Droga	Receptor	Efecto	Referencia
TFMPP	Agonista 5-HT1b	↓	Ita y cols., 2009.
Espiperona	Antagonista 5-HT1	↑	Ita y cols., 2009.
NAN-190	Antagonista 5-HT1	↑	Ita y cols., 2009.
DOI	Agonista 5-HT2	↓↓	Eguibar y cols., 2009.
Ketanserina	Antagonista 5-HT2	↓↓	Eguibar y cols., 2009.
Metergolina	Antagonista 5-HT2	↓	Eguibar y cols., 2009.

7-OH-DPAT= 7-Hydroxy-N, N-di-n-propyl-2-aminotetralina; TFMPP=3-trifluoromethylphenilpiperazina; NAN-190= bromhidrato de 1-(2-metoxifenil)-4[4-(2-phthalimido) butil]piperazina DOI=1-(2,5-dimethoxi-4-iodoanfetamina).

En conclusión, los estudios electrofisiológicos han podido mostrar que la rata mutante de mielina *taiep* muestra alteraciones en sus respuestas electrofisiológicas desde edades postnatales tempranas y que éstas se prolongan hasta la edad adulta tardía de 12 a 18 meses de edad. Esta larga sobrevida permite establecer maniobras terapéuticas de largo aliento que son fundamentales, ya que los pacientes con enfermedades de mielina como la esclerosis múltiple o las adrenoleucodistrofias tienen precisamente expectativas de vida largas. Por otra parte, la farmacología sustenta que los episodios de inmovilidad son similares a la cataplejía que presentan los humanos y los perros narcolépticos Doberman-pinscher (Nishino y Mignot, 1997).

Estudios neuro-inmunológicos

Las ratas *taiep* son un modelo adecuado para el análisis de las interacciones neuroinmunoendocrinas porque la desmielinización progresiva del SNC puede co-

rrelacionarse con las respuestas electrofisiológicas y sus aspectos neuroinmunológicos, como se detalla a continuación. De manera importante, el proceso de desmielinización se asocia con una astrocitosis y una activación de los astrocitos determinados por la expresión de la proteína ácida fibrilar de la glía (GFAP, de sus siglas en inglés), la cual se incrementa con la edad de los animales *taiep* (León-Chávez y cols., 2001). Se ha mostrado que la astrocitosis se debe a una hipertrofia de los astrocitos y no a un aumento de estas células gliales (Krsulovic y cols., 1999; León-Chávez y cols., 2001). La hipertrofia de los astrocitos es de siete veces en la sustancia blanca y de tan sólo cuatro veces en la sustancia gris de la médula espinal, afectando por igual a ambos sexos, la cual inicia a los tres meses y se incrementa con la edad del mutante (Eguibar y cols., 2014). En cultivos de células gliales provenientes del cerebelo o de tallo cerebral de ratas *taiep* al ser expuestas a lipopolisacárido o al interferón gama se produce un incremento de los niveles de nitritos y nitratos debido a la activación de las tres distintas isoformas de la óxido nítrico sintasa: neuronal, endotelial e inducible (León-Chávez y cols., 2006) y una sobreexpresión de sus ácidos ribonucleicos mensajeros, lo que implica una activación de estas enzimas que se correlacionan con la astrocitosis y las áreas de desmielinización en el mutante (León-Chávez y cols., 2006). Adicionalmente, en el tejido nervioso de ratas *taiep* existe una infiltración del linaje microglía-macrófago las cuales son CD4 y CD8 positivas, siendo los linfocitos los inmunoreactivos a CD4 que se correlaciona con la activación de la microglía (León-Chávez y cols., 2006). Estos cambios en los niveles de óxido nítrico en el SNC de la rata *taiep* conllevan a incrementos en la concentración de peroxinitrito el cual a su vez causa daño por medio de la lipoperoxidación de las membranas plasmáticas, lo que produce incrementos significativos en los niveles de malondialdehído y del 4-hidroxialquenal (Soto-Rodríguez cols., 2012). De manera significativa los incrementos de la óxido nítrico sintasa neuronal e inducible en el cerebelo se sobreexpresa en las neuronas de Purkinje, y en los oligodendrocitos, mientras que en las células gliales se obtuvieron incrementos significativos en los niveles de la caspasa 3, lo que implica un incremento en la apoptosis en estas células (Soto-Rodríguez cols., 2012).

Dado que las quimiocinas son un factor de regulación de las interacciones neuro-immunoendocrinas, hemos determinado mediante un arreglo de ocho genes los niveles de ácido ribonucleico mensajero que codifican para quimiocinas, citocinas y sus receptores. Los resultados muestran que la quimiocina CXCL1 (*growth related oncogene α*, GRO α) y de CCL2 (*monocyte chemoattractant protein 1*, MCP-1) varían en su expresión en las ratas *taiep* y pueden contribuir al proceso de desmielinización y al déficit de células precursoras de oligodendrocitos (CPO's) con semejanza a lo reportado en la esclerosis múltiple (Eguibar y cols., 2014). También

se ha evaluado que el CCL5 está disminuido y puede contribuir a las zonas de desmielinización debido a que altera el flujo de comunicación entre el axón y la glía (Soto-Rodríguez y cols., 2015). De manera importante las citocinas proinflamatorias no están incrementadas, pero los niveles de proteína de los receptores para CXCL1, CCL2, CCR2, CCR5, CCR8, and CXCR4 en el tallo cerebral de ratas *taiep* de seis meses de edad se encuentran disminuidas (Soto-Rodríguez y cols., 2015). Esto hallazgos soportan que en el SNC de las ratas *taiep* tienen un estado de neuroinflamación crónica con deficiencia de factores remielinizantes como CXCL1, CXCR2, and CXCR4.

A la fecha, no se han realizado maniobras que reviertan el proceso de desmielinización progresiva que presenta este mutante de mielina. Es claro entonces que la rata *taiep* es un modelo adecuado de esclerosis múltiple con cambios en la expresión de algunas citocinas que promueven un ambiente de neuroinflamación, el cual contribuye al daño de la mielina (Eguibar cols., 2014).

Dadas las características de la rata *taiep* que presenta grandes áreas de desmielinización que se acompañan de astrocitosis, con limitada inflamación y una larga expectativa de vida de hasta dos años (Cortés y cols., 2005; Duncan y cols., 2017; Foote y Blakemore, 2005), es entonces un modelo ideal para analizar la desmielinización crónica como sucede en la esclerosis múltiple particularmente si se considera que algunas de las lesiones de desmielinización en la esclerosis múltiple se encuentran disminuidas de los CPO's, sugiriendo que durante el proceso de formación de la placa esclerótica, existen factores que impiden la repoblación de CPO's los que son fundamentales para remielinización de las lesiones que tienen un ambiente donde predomina la astrocitosis y que impiden que los precursores de oligodendrocitos remielinicen las lesiones. Estudios ulteriores han mostrado que la inyección en la médula espinal de CPO's a partir de cultivos produce tan sólo en la formación de pocas vainas de mielina nuevas y poca sobrevivencia de los precursores de oligodendrocitos, algo similar fue obtenido en las ratas Sprague-Dawley. Si se irradia el sitio de implante de los precursores de oligodendrocitos con 40 Gy en la médula espinal, para evitar la activación de los astrocitos, y favorecer la remielinización no se obtiene una mejora significativa. Estos resultados muestran que existen factores locales que impiden una remielinización adecuada en el mutante *taiep* (Foote y Blakemore, 2005a y b). Bajo estas condiciones tampoco se obtuvo una activación aparente de linfocitos o macrófagos como sucede en las placas escleróticas estables en la esclerosis múltiple en humanos (Foote y Blakemore, 2005a), en el caso de las ratas *taiep* no sabemos a la fecha si esta incapacidad se debe a que los axones crónicamente desmielinizados son incapaces de generar las señales apropiadas para atraer a los CPO's o que factores locales estarían alterados, entre

los cuales juega un papel central los secretaros por la glía, y que interfieren con el proceso de diferenciación de los CPO's hacia oligodendrocitos maduros capaces de mielinizar (Foote y Blakemore, 2005b).

Por último, en el SNC de la rata *taiep* se ha mostrado una alta expresión de neurofilamentos defosforilados en sus axones que se incrementan con la edad de los animales, y también de abundantes esferoides, los cuales representan axones lesionados por activación de factores que los dañan, como puede ser la activación de la caspasa 3 o la deficiencia de factores tróficos (Soto-Rodríguez y cols., 2012; Soto-Rodríguez y cols., 2015). También se ha reportado un incremento en la tinción de la proteína precursora de amiloide en tractos de sustancia blanca conforme avanza la edad de las ratas *taiep*, probablemente debido a las anomalías del transporte axónico (Wilkins y cols., 2010). Estas alteraciones están asociadas con la desmielinización en los axones a lo largo de la vida de la rata *taiep* y a la pérdida de los factores tróficos derivados de las células gliales, en particular los que provienen de los oligodendrocitos los cuales tienen efectos protectores de los axones mediante moléculas de señalización y factores de crecimiento (Zuchero y Barres, 2013).

Estudios reproductivos

A diferencia de otros mutantes de mielina, la rata *taiep* tiene un tiempo de vida normal, hasta dos años, y es capaz de reproducirse a pesar de los síntomas neurológicos y la desmielinización del sistema nervioso central que padece (Duncan y cols., 1992 y 2017; Eguibar y cols., 2014). En el caso de las hembras es imposible tener tres preñeces y sólo se logra reproducirlas en dos ocasiones, pero con camadas de tamaño similar a las Sprague-Dawley (datos no publicados).

Con base en lo antes expuesto, hemos analizado con detalle la actividad ovárica de las ratas *taiep*. En los animales púberes el número total de folículos en los ovarios es significativamente menor que en las ratas Sprague-Dawley, 778.3 ± 35.4 en las *taiep* respecto de $1,225 \pm 73.9$ en las Sprague-Dawley. En ratas adultas de 90 días persiste la disminución del número de folículos, pero no alcanza a ser significativa respecto de las Sprague-Dawley (375 ± 5.7 y 686 ± 33.7 , respectivamente). De manera importante, el número y el diámetro de los folículos no difieren entre ambos grupos de ratas, pero los ovarios provenientes de las ratas *taiep* muestran una mayor incidencia de quistes foliculares. Estos hallazgos sustentan la imposibilidad en las ratas *taiep* de tener tres o más preñeces (Muñoz de la Torre y cols., 2017), posiblemente a alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios o en alguna otra vía de regulación periférica de la función gonadal.

Conclusiones

La frecuencia de enfermedades de mielina es variable y depende de manera específica de la enfermedad que se analice. En el caso de la esclerosis múltiple, ser de raza blanca sumado a diferentes factores medioambientales, juega un papel muy importante en su prevalencia entre distintos países, esto es, la esclerosis múltiple es una enfermedad de carácter multifactorial. La esclerosis múltiple afecta a cerca de 2.5 millones de personas, con una frecuencia de 5 casos por cada 100,000 habitantes. En el caso de la esclerosis lateral amiotrófica y las adrenoleucodistrofias, tienen una base genética importante y con alteraciones primordialmente en la mielina del SNC; en estas patologías se ha descrito un componente autoinmune que contribuye a los signos y síntomas que presentan los pacientes. Adicionalmente, la mielina puede ser afectada en diferentes enfermedades metabólicas, nutricionales o traumáticas, las cuales se han incrementado debido a la alta prevalencia de diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, deficiencias de vitaminas como la B1 y la B6 o la alta prevalencia de accidentes automovilísticos, de motocicleta, etc. En todas estas enfermedades la evaluación de la velocidad de conducción y otras evaluaciones de neurofisiología clínica son fundamentales para determinar tanto los procesos de desmielinización, como la progresión de la remielinización (Cracco y Cracco, 1982).

Es necesario tener modelos fiables con cursos temporales y que sean capaces de remedar los efectos de la esclerosis múltiple sobre los tractos de sustancia blanca, como la inflamación y la degradación de la mielina, lo que ocasiona una variedad de síntomas neurológicos, pues dependiendo del lugar donde se forma la placa es el tipo de sintomatología que manifiesta el paciente, siendo los más frecuentes la vía visual, el habla, el sistema genito-urinario, entre otros. De manera importante, no existe un tratamiento específico para la esclerosis múltiple, ni siquiera alguna opción terapéutica que modifique el curso temporal de la enfermedad. Vale la pena destacar que, dentro de la esclerosis múltiple en humanos, se manifiesta en realidad un grupo de enfermedades con cursos temporales diferentes, siendo el más frecuente la del tipo con remisión-reemergencia, la cual se caracteriza por la formación de placas de desmielinización en distintas regiones del SNC. Sin embargo, hasta 16% de los pacientes manifiesta una enfermedad progresiva que es similar a la rata *taiep*, la cual tiene una larga sobrevida que es fundamental para analizar con detalle los cambios conductuales, electrofisiológicos y neuroinmunoendocrinos asociados a la enfermedad y, sobre todo, ser una opción para probar

nuevas maniobras terapéuticas en fase de ensayos preclínicos o para valorar posibles efectos indeseables en aquellos estudios de fase clínica I, IIa o IIb.

En conclusión, el mutante de mielina *taiep* es un modelo adecuado para determinar las interacciones neuro-inmuno-endocrinas que participan en el sostenimiento de la mielina en condiciones normales y patológicas, siendo en particular un modelo adecuado de esclerosis múltiple progresiva.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo del CONACYT, a través de los proyectos de ciencia básica Nos. 243247 y 243333 para José R. Eguibar y Ma. del Carmen Cortés, respectivamente. También recibimos apoyo de los proyectos VIEP-BUAP 2017 del área de la Salud BUAP para el Cuerpo Académico en Neuroendocrinología BUAP-CA-288. Patricia Muñoz de la Torre es becaria del CONACYT por sus estudios de maestría en Ciencias Fisiológicas.

Bibliografía

- Anch, A. M. and Laposky, A.D. Rat sleep and eye movement density as biological markers of demyelinating disease. *Physiology and Behavior*, 2000, 71: 269-275.
- Anch, A. M., Powell, E., Bloom, C., Dyche, J., Faulkner, K., Richter, R. R. Locomotor analysis of the *taiep* rat. *Journal of General Psychology*, 2000, 127:412-425.
- Benítez, J., Holmgren, B., Eguibar, J. R. and Roncagliolo, M. Multimodal sensory evoked potentials in a rat model of demyelinating diseases. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1997, 103: 189.
- Black, J.A., Fjell, J., Dib-Hajj, S., Duncan, I. D., O'Connor, L. T., Fried, K., Gladwell, Z., Tate, S. and Waxman, S. G. Abnormal expression of SNS/PN3 sodium channel in cerebellar Purkinje cells following loss of myelin in the *taiep* rat. *NeuroReport*, 1999, 10: 913-918.
- Bloom, C. M., Anch, A. M., Dyche, J. S. Behavioral effects of chronic melatonin and pregnenolone injections in a myelin mutant rat (*taiep*). *Journal of General Psychology*, 2002, 129:226-237.
- Bonansco, C., Fuenzalida, M. and Roncagliolo, M. Altered synaptic and electrical properties of lumbar motoneurons in the neurological glial mutant *taiep* rat. *Experimental Brain Research*, 2004, 156:104-110.
- Bonansco C., Fuenzalida M., Olivares V., Molina C. and Roncagliolo M. Asynchronous transmission in the CA3-CA1 hippocampal synapses in the neurological mutant *taiep* rat. *Journal of Neuroscience Research* (2007) 85: 223-229.
- Chavez, A.E., Pannicke, T., Roncagliolo, M., Reichenbach, A. and Palacios, A.G. Electrophysiological properties of retinal Müller glial cells from myelin mutant rat. *Glia*, 2004, 45:338-345.
- Chavez, A. E., Roncagliolo, M., Kuhrt, H., Reichenbach, A., Palacios, A. G. The retinal anatomy and function of the myelin mutant *taiep* rat. *Brain Research*, 2003, 964:144-152.
- Cortés Sánchez M. C. Estudio electroencefalográfico de los episodios de inmovilidad en la rata *taiep*: papel del sistema colinérgico. Tesis de doctorado en Ciencias Biomédicas en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México 2012, pp. 191.

- Cortés M. C., Gavito B., Ita M.L., Valencia J. and Eguibar J.R. Characterization of the spontaneous and gripping-induced immobility episodes on *taiep* rats. *Synapse* (2005) 58: 95–101.
- Cortés M. C., Arias-Montaña J.A., and Eguibar J.R. Prazosin increases immobility episodes in *taiep* rats without changes in the properties of $\alpha 1$ receptors. *Neuroscience Letters* (2007) 412: 159–162.
- Cracco, J.B. and Cracco R. Q. Spinal somatosensory evoked potentials: maturational and clinical studies. In: I. Bodis-Wollner (Ed.), *Evoked Potentials*. Annals of the New York Academy of Sciences, 388: 1982, pp. 526-537.
- Couve, E., Cabello, J. F., Krsulovic, J. and Roncagliolo, M. Binding of microtubules to transitional elements in oligodendrocytes of the myelin mutant *taiep* rat. *Journal of Neuroscience Research*, 1997, 47: 573-581.
- Duncan, I. D. and Hoffman, R. L. Schwann cell invasion of the central nervous system of the myelin mutants. *Journal of Anatomy*, 1997, 190:35-49.
- Duncan, I. D., Lunn, K. F., Holmgren, B., Urbá-Holmgren, R. and Brignolo-Holmes, L. The *taiep* rat: A myelin mutant with an associated oligodendrocyte microtubular defect. *Journal of Neurocytology*, 1992, 21: 870-884.
- Duncan I. D., Bugiani M., Radcliff A.B., Moran J. J., Lopez-Anido C., Duong P., August B. K., Wolf N. I., van der Knaap M. S., and Svaren J. A mutation in the *Tubb4a* gene leads to microtubule accumulation with hypomyelination and demyelination. *Annals Neurology*. 2017; 81: 690–702.
- Eguibar J.R., Cortés M.C., Valencia J. and Arias-Montaña J.A. $\alpha 2$ adrenoceptors are involved in the regulation of the gripping-induced immobility episodes in *taiep* rats. *Synapse*. (2006) 60: 362–370.
- Eguibar J.R., Cortés M.C. and Ita M.L. Serotonergic-postsynaptic receptors modulate gripping-induced immobility episodes in male *taiep* rats. *Synapse* (2009). 63: 737–744.
- Eguibar J.R. and Cortés M.C. Modelos de crisis de ausencia en roedores. *Gaceta Médica de México*. (2010) 146: 332-338.
- Eguibar J.R. and Cortés M.C. El mutante de mielina *taiep* como un modelo de crisis de ausencia. *Gaceta Médica de México*. (2010) 146: 11-18.
- Eguibar J. R., Cortés M. C., Lara-Lozano M. and Mendiola D.M. Dopaminergic D_2 -like agonists produce yawning in the myelin mutant *taiep* and Sprague–Dawley rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* (2012). 102: 118–123.
- Eguibar J.R., Cortés M.C., and Roncagliolo M. The myelin mutant rat *taiep* showed an alteration in the central components of somatosensory and motor evoked potentials.

- Abstracts of the 5th Latin American Congress of Clinical Neurophysiology/Clinical Neurophysiology, (2008), 119: S143–S177.
- Eguibar J.R., Cortés M. C., Ugarte A. and León-Chávez B. A. The myelin mutant rat *taiep* as a model of neuroimmunological disease. *Advances in Neuroimmune Biology* (2014) 5: 9–17. DOI 10.3233/NIB-140081
- Eguibar J. R., Cortés M.C., Hernández H. and Domínguez S. The myelin mutant rat *taiep* showed an alteration on the speed of walking in the catwalk system. 47th European Brain and Behavior Society Meeting. September, 2017. Bilbao, España.
- Flores, G., Flores, J., Mena, R. y Valencia, J. Mutant *taiep*, rats exhibit an increase in D1 binding in basal ganglia. *Brain Research*, 2002, 956:24-29.
- Foote A. K. and Blakemore W. F. Oligodendrocyte progenitor cells in the *taiep* rat: Repopulation of oligodendrocyte progenitor cell depleted tissue in a model of chronic demyelination. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, (2005a), 31: 105–114. doi: 10.1111/j.1365-2990.2004.00634.x
- Foote A. K. and Blakemore W. F. Inflammation stimulates remyelination in areas of chronic demyelination. *Brain* (2005b), 128: 528–539. doi:10.1093/brain/awh417.
- Fuenzalida M., Roncagliolo P., Bonansco C., Roncagliolo M. Immature developmental pattern of the monosynaptic reflex in isolated spinal cord of glial mutant *taiep* rats. *Developmental Brain Research* (2004) 153: 197–202.
- Fuenzalida M., Aliaga E., Olivares V., Roncagliolo M. and Bonansco C. Developmental increase of asynchronous glutamate release from hippocampal synapses in mutant *taiep* rat. *Synapse* (2009) 63:502–509.
- Holmgren, B., Urbá-Holmgren, R., Riboni, L. and Vega-Saenz de Miera, E. C. Sprague Dawley rat mutant with tremor, ataxia, tonic immobility episodes, epilepsy and paralysis. *Laboratory Animal Science*, 1989, 39: 226-228.
- Ita M. L., Cortés M. C., Valencia J. and Eguibar J.R. Activation of serotonin 5-HT₁-receptors decreased gripping-induced immobility episodes in *taiep* rats. *Neuroscience Letters* (2009) 449: 147–150.
- Krsulovic, J., Couve, E. and Roncagliolo, M. Dysmyelination, demyelination and reactive astrogliosis in the optic nerve of the *taiep* rat. *Biological Research*, 1999, 32: 253-262.
- Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, Pizza F, Jennum PJ, Dauvilliers Y, Overeem S. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 1-19.
- León-Chavez, B. A., Guevara, J., Galindo, S., Luna, J., Ugarte, A., Villegas, O., Mena, R., Eguibar, J.R. and Martinez-Fong, D. Regional and temporal progression of reactive

- astrocytosis in the brain of the myelin mutant *taiep* rat. *Brain Research*, 2001, 900: 152-155.
- León-Chavez, B. A., González-Barrios, J. A., Ugarte, A., Meraz, M. A., Martínez-Fong, D. Evidence in vitro of glial cell priming in the *taiep* rat. *Brain Research*, 2003, 965: 274-278.
- Leon-Chavez B. A., Aguilar-Alonso P., Gonzalez-Barrios J. A., Eguibar J.R., Ugarte A., Brambila E., Ruiz-Arguelles A., Martínez-Fong D. Increased nitric oxide levels and nitric oxide synthase isoform expression in the cerebellum of the *taiep* rat during its severe demyelination stage. *Brain Research* 2006, 1121: 221-230.
- Li, F. Y., Song, J., Duncan, I. D. Mapping of *taiep* rat phenotype to rat Chromosome 9. *Mammalian Genome*, 2003, 14:703-705.
- Lunn, K. F., Clayton, M. K. and Duncan, I. D. The temporal progression of the myelination defect in the *taiep* rat. *Journal of Neurocytology*, 1997, 26: 267-281.
- Lunn, K. F., Baas, P. W. and Duncan, I. D. Microtubule organization and stability in the oligodendrocyte. *The Journal of Neuroscience*, 1997, 17: 4921-4932.
- Lunn, K. F., Fanarraga, M. L. and Duncan, I. D. Myelin mutants: new models and new observations. *Microscopy Research Technology*, 1995, 32: 183-203.
- Möller J. R., Durr P.G., Quarles R.H. and Duncan I. D. Biochemical analysis of myelin proteins in a novel neurological mutant: the *taiep* rat. *Journal of Neurochemistry*, 1997, 69: 773-779.
- Muñoz de la Torre L.P., Cortés Sánchez M.C., Eguibar Cuenca J.R., Trujillo Hernández A. Follicle numbers in the ovary of the juvenile and adult *taiep* rat. Fourth World Congress of Reproductive Biology. Okinawa, Japan. September, 2017.
- Nishino S, Mignot E. 1997. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 52:27-78.
- O'Connor, L. T., Goetz, B. D., Couve, E., Song, J. and Duncan, I. Intracellular distribution of myelin protein gene products is altered in oligodendrocytes of the *taiep* rat. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2000, 16: 396-407.
- Powell, E., Anch, A. M., Dyche, J., Bloom, C., Richtert, R. R. The splay angle: A new measure for assessing neuromuscular dysfunction in rats. *Physiology & Behavior*, 1999, 67:819-821.
- Prieto, G. J., Urbá-Holmgren, R., and Holmgren, B. Sleep and EEG disturbances in a rat neurological mutant (*taiep*) with immobility episodes: a model of narcolepsy-cataplexy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1991, 79: 141-147.

- Roncagliolo, M., Benítez, J., Eguibar, J. R. Progressive deterioration of central components of auditory brainstem responses during postnatal development of the myelin mutant *taiep* rat. *Audiology and Neuro-Otology*, 2000, 5:267-275.
- Roncagliolo M., Schlageter C., León C., Couve E., Bonansco C., Eguibar J. R. Developmental impairment of compound action potential in the optic nerve of myelin mutant *taiep* rats. *Brain Research* (2006) 1067: 78-84.
- Song, J, Carson, J. H., Barbarese, E., Li, F. Y. and Duncan I. D. RNA transport in oligodendrocytes from the *taiep* mutant rat. *Molecular Cellular Neuroscience*, 2003, 24:926-938.
- Song, J., Goetz, B. D., Kirvell, S. L., Butt, A. M., and Duncan, I. Selective myelin defects in the anterior medullary velum of the *taiep* mutant rat. *Glia*, 2001, 33: 1-11.
- Song, J., O'Connor, L. T., Yu, W., Baas, P. W. and Duncan, I. Microtubule alterations in cultured *taiep* rat oligodendrocytes lead to deficits in myelin membrane formation. *Journal of Neurocytology*, 1999, 28: 671-683.
- Soto-Rodríguez G., Martínez-Fong D., Arroyo R., Aguilar-Alonso P.1, Rubio H., Eguibar J.R., Ugarte A., Torres-Soto M., González-Barríos J. A., Cebada J., Brambila E., León-Chávez B. A. Nitric oxide production is associated to increased lipoperoxidation and active caspase-3 in demyelinated brain regions of the *taiep* rat. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2012, 3: 695-704. doi:10.4236/abb.2012.326090 Published Online October 2012.
- Soto-Rodríguez G., González-Barríos J. A., Martínez-Fong D., Blanco-Álvarez V. M., Eguibar J. R., Ugarte A., Martínez-Pérez F., Brambila E., Millán-Pérez Peña L., Pazos-Salazar N. G., Torres-Soto M., García-Robles G., Tomas-Sanchez C., and León-Chávez B. A. Analysis of Chemokines and receptors expression profile in the myelin mutant *taiep* Rat. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015, Article ID 397310, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/397310>.
- Wilkins A., Kondo Y., Song J., Liu S., Compston A., Black J. A., Waxman S. G., Duncan I.D. Slowly progressive axonal degeneration in a rat model of chronic, nonimmune-mediated demyelination. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2010, 69: 1256-1269.
- Zuchero J.B., y Barres B. A. Intrinsic and extrinsic control of oligodendrocyte development. *Current Opinion in Neurobiología*. 2013, 29: 914-920.

Regulación endocrina de la respuesta inmunológica: las hormonas hipofisarias y los esteroides sexuales como inmunomoduladores

Hernández-Cervantes R.,¹
Nava-Castro K.E,² Morales- Montor J.¹

¹ Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas

² Laboratorio de Genotoxicología y Mutagénesis Ambientales, Departamento de Ciencias Ambientales, Centro de Ciencias de la Atmósfera, Universidad Nacional Autónoma de México, AP 70228, México D.F. 04510, México.

Resumen

Los sistemas inmunológico y neuroendocrino integran una compleja red fisiológica, en la cual citocinas, hormonas peptídicas, hormonas esteroides y neuropéptidos regulan y modifican la respuesta inmune, manteniendo la homeostasis del organismo. Dos de los principales componentes de esta red son los ejes hormonales hipotálamo-hipófisis-adrenales (HPA) e hipotálamo-hipófisis-gónadas (HPG). Las interacciones entre el sistema inmunológico y los ejes hormonales HPA y HPG repercuten de manera trascendental en el inicio y activación de la respuesta al estrés, misma que a su vez posee funciones inmunomoduladoras, importantes en la prevención de una excesiva respuesta inmune. Además, las funciones de ambos ejes inciden en la adaptación y mantenimiento de la homeostasis durante procesos patológicos severos, como los provocados por virus, bacterias, parásitos o enfermedades autoinmunes, por citar algunos. Un aspecto importante de la comunicación celular, que ha surgido como resultado del estudio de las interacciones neuroinmunoendocrinas, es la redundancia en el uso de una gran cantidad de mensajeros químicos. De esta manera, «la pérdida de la exclusividad» en el uso de mensajeros químicos por sistemas orgánicos específicos puede ser una regla más que una excepción. Sin embargo, aunque una gran cantidad de evidencias experimentales sugiere que 1) células neuronales, endocrinas e inmunológicas producen neurotransmisores, neurohormonas, hormonas peptídicas y esteroideas, así como citocinas, y 2) las mismas células sintetizan y expresan los receptores a tales moléculas, aún queda por esclarecer el papel de estas interacciones y esta red durante la salud y durante diversas enfermedades, particularmente en la red de comunicación entre la hipófisis y el sistema inmunológico.

Introducción

La homeostasis es un rasgo distintivo de todos los organismos vivos, caracterizado por el mantenimiento del equilibrio interno con respecto al medio exterior. Claude Bernard (1813-1878), eminente médico y biólogo teórico, considerado como el padre de la fisiología moderna, postuló en 1865 este término, poniendo especial énfasis en los distintos sistemas dinámicos que un organismo posee, con la finalidad de preservar una condición fisiológica estable, capaz de autoajustarse y llevar al organismo a un nuevo estado homeostático. En vertebrados superiores, particularmente mamíferos, existen diversos mecanismos homeostáticos que regulan múltiples aspectos fisiológicos, tales como la temperatura corporal, el balance electrolítico, el intercambio de gases (oxígeno), diversos procesos anabólico-catabólicos, entre otros. Sin embargo, estos mecanismos se encuentran regulados, a su vez, por sistemas homeostáticos más complejos, entre los cuales destacan por su importancia los sistemas nervioso central (SNC), el sistema endócrino (SE) y el sistema inmunológico (SI).

El SNC está constituido por el encéfalo y la médula espinal. Su función principal es recibir estímulos internos y externos, interpretarlos y coordinar una respuesta precisa por medio de distintos órganos efectores. El encéfalo se compone principalmente por dos tipos celulares, neuronas y células gliales. Las principales funciones de las células gliales, también conocidas como neuroglia, son las de proveer soporte y nutrición a las neuronas, así como la generación de nuevos cuerpos neuronales. Las neuronas, por su parte, están a cargo de la recepción de estímulos tanto internos como externos, y de la pronta orquestación de una respuesta gracias a la transmisión del impulso nervioso por medio de potenciales de acción y neurotransmisores. Gracias a cientos de conexiones axonales, las neuronas se comunican entre sí, formando una compleja pero eficiente red de procesamiento de información que regula y mantiene la homeostasis del organismo.

El SE constituye otro de los sistemas homeostáticos más importantes de los mamíferos. Su función principal es la de comunicar a las distintas células, tejidos, órganos y sistemas de un organismo, mediante la secreción de hormonas o mensajeros químicos. Las hormonas, de naturaleza química esteroide o proteínica,

son sintetizadas y liberadas por células especializadas en respuesta a un estímulo. Estas células se concentran en glándulas endocrinas, como son el hipotálamo y la hipófisis en el SNC, la glándula tiroidea y paratiroides, las adrenales, ovarios y testículos, entre las más importantes. Estas hormonas son depositadas en el torrente circulatorio, a través del cual pueden ser transportadas y encontrar a su célula blanco, aun en órganos sumamente alejados de la glándula donde originalmente se sintetizó la hormona. El efecto de las hormonas depende proporcionalmente de su concentración, así como de la presencia de receptores específicos para éstas en las células blanco.

Las hormonas esteroideas (17β -estradiol, progesterona, dehidroepiandrosterona, testosterona, aldosterona y cortisol) y proteínicas (hormona liberadora de corticotropina, hormona luteinizante, hormona foliculo estimulante, tiroxina, prolactina, oxitocina y hormona del crecimiento) mantienen permanente comunicación entre los sistemas nervioso y endócrino, constituyendo al sistema neuroendócrino (SNE), de bien sabida importancia en procesos tales como el crecimiento, la diferenciación y la reproducción (Besedovsky, 1996).

El SI constituye un sistema vital en el mantenimiento de la homeostasis interna de un organismo, particularmente cuando ésta se ve amenazada por un agente invasor, como pueden ser virus, bacterias y parásitos (intra y extracelulares), entre otros. Los primeros estudios realizados por investigadores tan eminentes como Elie Metchnikoff (1845-1916) o Paul Ehrlich (1854-1915), dejaron ver que el SI no sólo se encarga de la defensa del organismo, sino que éste es capaz de discriminar entre lo propio y lo extraño, una función sumamente dinámica a niveles moleculares y celulares que mantiene el equilibrio fisiológico intrínseco de un individuo y se ve interrumpido durante un proceso patogénico.

El SI está conformado por una gran variedad de tipos celulares, entre los cuales destacan los linfocitos T (colaboradores Th, T citotóxicos CD8, o los T γ/δ) y B (células plasmáticas), así como células presentadoras de antígenos (APC: macrófagos y células dendríticas) y otros tipos de granulocitos (eosinófilos, basófilos, mastocitos y neutrófilos). En su conjunto, todos estos tipos celulares constituyen la respuesta inmunológica que, dependiendo del estímulo antigénico, puede ser innata o adaptativa.

Las células del sistema inmune se comunican principalmente por medio de citocinas, que son mensajeros químicos de origen proteínico, capaces de estimular receptores específicos de membrana y regular de esta manera la respuesta inmune contra un patógeno, así como procesos de proliferación celular, quimiotaxis, producción de anticuerpos, fagocitosis, entre otros.

Paradójicamente, se consideraba anteriormente que el SI era regulado de forma autónoma, dejando de lado la trascendental comunicación multidireccional que este sistema posee con el SNE. De hecho, los distintos componentes del SI no son regulados exclusivamente por el mismo sistema. Así lo indicaron los primeros estudios realizados por Chiodi en 1940, en donde se observó que el tamaño del timo era mayor en conejos castrados y que la restitución de estos animales con andrógenos exógenos revertía la hipertrofia tímica (Chiodi, 1940; Grossman, 1979). Además, la tasa de producción de anticuerpos es mayor en mujeres que en hombres, debido a que los estrógenos son capaces de estimular la respuesta de células B. Este efecto tiene consecuencias directas sobre el advenimiento de distintas enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, síndrome de Sjögren, entre otros), de mayor incidencia en mujeres que en hombres (De León-Nava, 2006).

Se sabe que diversas citocinas como IL-1 β e IL-6, además del MIF (por sus siglas en inglés: *macrophage migration inhibitory factor*), poseen múltiples efectos sobre neuronas de hipocampo e hipofisarias (Tonelli, 2005). Estas estructuras cerebrales producen a su vez neuropéptidos como el VIP (péptido intestinal vasoactivo), la somatostatina y la sustancia P (SP), todas ellas con importantes repercusiones en la regulación de la inflamación sistémica y de mucosas (Agro, 1995).

Esta misma respuesta inflamatoria puede ser suprimida por la administración de glucocorticoides en dosis suprafisiológicas y farmacológicas, debido al efecto que estas hormonas esteroides poseen sobre la expresión de interferón gamma (IFN- γ) (Eñemkov, 2004). De esta manera, se puede apreciar que el SI no está exento de una macrorregulación sistémica, por el contrario, forma parte de ella, regulando diversas respuestas en el SNC y el SE y, de manera recíproca, siendo regulado por ambos. El resultado de esta comunicación multidireccional entre el sistema nervioso central, endocrino e inmune, es una compleja red de interacciones neuroinmunoendócrinas (NIE) con una función preponderante: preservar la homeostasis del organismo durante procesos de salud y enfermedad.

El objetivo de esta revisión es abordar el estudio de la red de interacciones NIE de manera integrativa, con ejemplos prácticos en donde se aprecie la participación individual y colectiva del SNC, SE y SI, en infecciones humanas y en modelos experimentales. Los alcances de este tipo de estudios son muy promisorios, ya que si conocemos con profundidad los componentes del sistema NIE que interactúan entre sí durante una infección parasitaria, podremos diseñar estrategias terapéuticas con la finalidad de prevenir, controlar y curar estas graves zoonosis humanas y veterinarias. Basados en este conocimiento y dado el auge de la biología molecular y otras modernas herramientas biotecnológicas, es posible diseñar nue-

vos fármacos que potencien el sistema NIE. Por último, el advenimiento de nuevas pandemias y otros factores que alteran la red de interacciones NIE, nos insta a tratar de entender de manera integral los sistemas homeostáticos involucrados en la defensa dinámica del organismo, sin dejar de lado los beneficios que el uso y las posibles aplicaciones de la red NIE puede traer a la salud humana.

Papel de la hipófisis y las hormonas hipofisarias en la regulación inmunológica

La glándula pituitaria o hipófisis es llamada la glándula «maestra» del sistema endocrino, debido a que controla las funciones de otras glándulas endocrinas. La glándula pituitaria es del tamaño de un chícharo, está situada en la base del cerebro, unida al hipotálamo (una parte del cerebro que afecta la glándula pituitaria) por las fibras nerviosas. Está formada por tres secciones anatómicas muy claras: el lóbulo anterior o adenohipófisis, el lóbulo intermedio y el lóbulo posterior o neurohipófisis.

Cada lóbulo de la glándula pituitaria produce ciertas hormonas. La adenohipófisis produce la hormona del crecimiento (GH), la prolactina (PRL), la hormona adenocorticotropica (ACTH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la hormona folículo-estimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH); el lóbulo intermedio produce principalmente a la melatonina (hormona estimulante de melanocitos); mientras que la neurohipófisis produce arginina vasopresina (AVP o también conocida como la vasopresina) y oxitocina.

Las enfermedades de la glándula pituitaria pueden conducir a la disfunción de los distintos ejes hormonales y de las manifestaciones clínicas correspondientes. La disfunción hipofisaria puede ser causada por una gran variedad de enfermedades que afectan a la glándula hipófisis, y el hipotálamo, y pueden producir manifestaciones clínicas principales, incluyendo coma pituitaria. Los adenomas hipofisarios son probablemente mucho más comunes que como antes se suponía, su prevalencia es aproximadamente de 1 por 1000 personas (Daly, 2007). Las causas conocidas de disfunción de la hipófisis incluyen tumores, hemorragia, cirugías y radioterapia. En los últimos años el déficit de los distintos ejes de la hipófisis después de un traumatismo en la cabeza ha llegado a ser reconocido como un problema clínicamente relevante (Petersenn, 2010).

Debido a esta entidad recientemente apreciada, la prevalencia de la disfunción de la hipófisis es probable que sea mucho más alta que la es-

timada previamente de 0.5 por cada 1000 habitantes (Schneider, 2007). Una vez que los déficits hormonales han sido diagnosticados, pueden ser tratados por suplementación (Figura 1), de modo que la calidad de vida del paciente se vuelve casi normal (Petersenn, 2010). Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas asociadas con una morbilidad considerable debido a los efectos de masas, la sobreproducción hormonal y la insuficiencia hipofisaria. En adenomas hipofisarios no funcionales (NFMAs), la morbilidad es causada por los efectos de masa del tumor que conducen a defectos del campo visual, disminución de la agudeza visual y la insuficiencia hipofisaria en la mayoría de los pacientes. En funcionalidad de los adenomas de hipófisis, la morbilidad es causada por la sobreproducción hormonal, además de los efectos de masa tumoral en los casos de macroadenomas. En la enfermedad de Cushing, el exceso de cortisol causa la obesidad central, resistencia a la insulina, hipertensión, hiperlipidemia y osteoporosis. Por otra parte, la sobreproducción de cortisol se asocia con mayor riesgo cardiovascular, continúa incluso después de la remisión de la enfermedad (Dekkers, 2007).

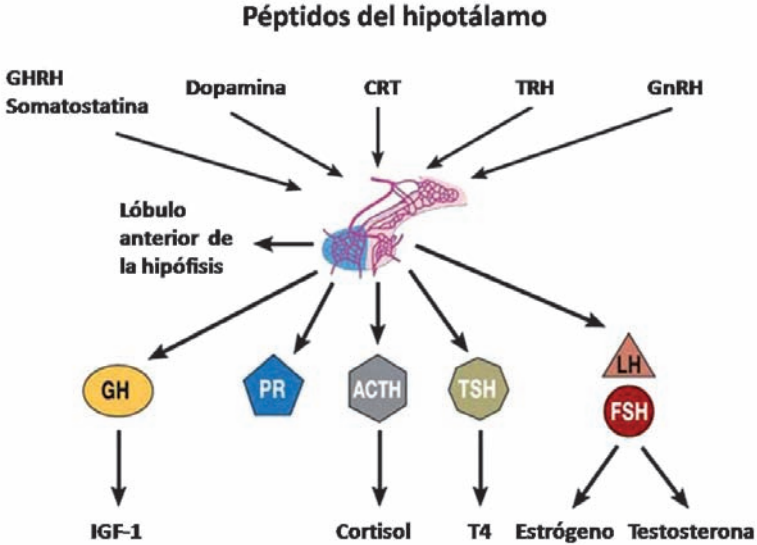


Figura 1. Las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis, su regulación por péptidos hipotalámicos y las hormonas de las glándulas endocrinas periféricas que están bajo su control: GHRH (hormona liberadora de la hormona de crecimiento); CRH (hormona liberadora de corticotropina); TRH (hormona liberadora de tirotrina); GnRH (hormona liberadora de gonadotropina); GH (hormona de crecimiento); IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1); PR (prolactina); ACTH (hormona adrenocorticotropa); TSH (hormona estimulante de la tiroides); T4 (tiroxina); LH (hormonaluteinizante); FSH (hormona estimulante del folículo). Obtenida y modificada de: Petersenn, S. et al., The Rational Use of Pituitary Stimulation Tests. *Dtsch Arztebl Int.* 107(25): 437-443 (2010).

Hormonas, citocinas y factores de crecimiento

Las citocinas son proteínas dotadas de actividad biológica, capaces de ejercer acciones sobre la misma célula secretora (acción autocrina) o sobre blancos celulares distantes (acción paracrina). Estos efectos están mediados por la interacción con receptores específicos e implican la transducción ulterior de la señal al núcleo de las células efectoras. Esta definición operacional hace que la distinción entre citocinas, factores de crecimiento y hormonas resulte frecuentemente imprecisa. En un sentido general, aunque el concepto de citocinas y factores de crecimiento es en esencia similar, se considera citocinas a las moléculas involucradas en mecanismos inmunológicos que actúan sobre los leucocitos, mientras que las moléculas que actúan sobre otras células somáticas son descritas como factores de crecimiento. La diferencia resulta más evidente cuando se trata de hormonas y citocinas que actúan fundamentalmente a nivel local, ejerciendo sus acciones principales en el sitio mismo de producción, mientras que su tiempo de vida media resulta limitado en la circulación general (un buen ejemplo es la presentación antigénica entre macrófagos y células T). En contraste, las hormonas se diseminan por el torrente sanguíneo a todo el organismo y actúan a distancia sobre un amplio rango de órganos diana (Montero, 2000).

Papel de las hormonas pituitarias en la red neuroinmunoendócrina

Hormonas de la adenohipófisis

El hipopituitarismo es la insuficiencia parcial o total de la secreción de hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y puede deberse a una enfermedad hipotalámica o hipofisiaria. Hay una incidencia reportada de 12-42 casos nuevos por millón, cada año y una prevalencia de 300 a 455 por millón. Las manifestaciones clínicas dependen del grado de la deficiencia de la hormona y no pueden ser específicos, tales como fatiga, hipotensión, intolerancia al frío, o pueden ser más indicativos como el retraso del crecimiento, en el caso a una deficiencia de GH. Un número de enfermedades inflamatorias, granulomatosas o neoplásicas, así como traumáticas o lesiones debidas a radiaciones, involucran la región hipotálamo-hipófisis. Inexplicables disfunciones gonadales, anomalías del desarrollo craneofacial, el síndrome de la silla vacía y la hemorragia asociada al embarazo o los cambios de la presión arterial puede estar asociados con un funcionamiento defectuoso de la adenohipófisis. El diagnóstico del hipopituitarismo se basa en la medición de la secreción basal y la estimulación de hormonas de la adenohipófisis,

además de que la RMN de la región hipotálamo-hipofisiaria puede proporcionar información esencial (Ascoli, 2006).

Hormona del crecimiento (GH)

La GH es una hormona hipofisiaria importante que participa principalmente en el crecimiento corporal y el metabolismo. En los mamíferos, el control del parasitismo por *Trypanosoma cruzi* en la fase aguda de la infección se considera extremadamente dependiente de la activación de los macrófagos por las citocinas directas. Un experimento con ratas Wistar macho tratadas con GH mostró una reducción significativa de tripomastigotes en sangre durante la fase aguda de la infección en comparación con los animales no tratados. Las observaciones histopatológicas de tejido cardíaco revelaron que la administración de GH también resultó en una menor carga de amastigotes, así como de menor tamaño. Estos resultados mostraron que la GH puede ser considerada como una sustancia inmunomoduladora para controlar la replicación del parásito y en combinación con el fármaco comúnmente utilizado puede representar en el futuro una nueva herramienta terapéutica para reducir los efectos nocivos de la enfermedad de Chagas (Frare, 2009).

Prolactina (PRL)

La PRL fue originariamente identificada como una hormona neuroendocrina de origen pituitario entre 1931 y 1934. Durante los cuarenta años siguientes se consideró que su función primaria estaba limitada a la glándula mamaria y no fue sino hasta 1974 cuando el pleiotropismo funcional de esta hormona con respecto a funciones tan distantes como reproducción, osmorregulación y comportamiento comenzó a ser reconocido (Nicoll, 1974). Además de controlar el desarrollo de la glándula mamaria, regular las secreciones de las glándulas reproductoras y la actividad osmótica, la PRL participa de una asombrosa variedad de procesos fisiológicos en numerosas especies de vertebrados y en los mamíferos ejerce una marcada actividad inmunorregulatoria (Montero, 2000).

La PRL mantiene una marcada interacción bidireccional con el sistema inmunológico: estimula la proliferación linfocitaria, estimulando de este modo la respuesta inmune, mientras que sus propias acciones biológicas se hallan bajo el control de citocinas capaces de modificar la concentración plasmática de PRL. Estos efectos recíprocos implican la presencia de receptores específicos para PRL, presentes en la membrana celular de numerosas clases de linfocitos y accesorias

(Sandoval, 1997; Clevenger, 1998). La unión de PRL a estos receptores estimula la síntesis y secreción de citocinas linfocitarias y es un factor de crecimiento esencial para al menos una línea celular linfoide y células accesorias. También se ha demostrado la presencia del mensajero correspondiente a PRL en el citoplasma de linfocitos estimulados por mitógenos, y se ha documentado la secreción efectiva de PRL por células linfoides. La PRL actúa sobre las células NK induciendo su diferenciación hacia células *killer* activadas por PRL (células PAK) de un modo dosis dependiente (activación a concentraciones fisiológicas e inhibición de la citotoxicidad a concentraciones 10 veces superiores). Además de actuar como un factor de diferenciación de células PAK, la PRL parece modular el efecto promotor de células LAK de la IL-2, y es un potente inductor de la síntesis de IFN- γ e IL-2, lo que sugiere su participación en la génesis de respuestas Th1. Este repertorio de propiedades inmunológicas hace que la PRL sea actualmente considerada como una citoquina y su participación en la respuesta inmune normal y en numerosos procesos patológicos plantea un importante espectro de potenciales aplicaciones terapéuticas (Montero, 2000). La existencia de nexos entre el sistema nervioso, endocrino e inmunológico ha sido sostenida desde 1930, cuando se descubrió por primera vez el fenómeno de involución tímica posthipofisectomía en ratas. Al respecto, resulta muy interesante que la hipofisectomía cause una profunda inmunodeficiencia (Nagy, 1991; Berczi, 1991), por cuanto demuestra que las hormonas «pituitarias» producidas por células inmunológicas en los órganos linfoides resultan insuficientes para contrarrestar los efectos inmunosupresores de la hipofisectomía y por lo tanto no están destinadas a funcionar como una «reserva» endocrina. Por el contrario, el hecho de que estas hormonas son producidas por diversas poblaciones celulares sugiere un rol en la inmunorregulación, probablemente mediante acciones autocrino-paracrina (Montero, 2000).

La hipofisectomía suprime la hematopoyesis y la proliferación celular del sistema inmunológico en las ratas, causando atrofia de los órganos linfoides y un deterioro progresivo de las funciones inmunológicas. Nagy y Berczi demostraron que las ratas hipofisectomizadas sufren un deterioro de la respuesta inmune humoral y celular (Clevenger, 1998), el cual revierte mediante la administración de PRL o de hormona de crecimiento (Montero, 2000). La expresión del gen de la PRL y la presencia de una proteína inmunorreactiva similar a la PRL de 14-kilodaltons (kDa) en el sistema hipotálamo-neurohipofisarias de la rata plantearon la posibilidad de que las variantes de PRL se liberan desde las terminales neurohipofisarias en la sangre (Torner, 1995). La actividad de las neuronas magnocelulares que sintetizan vasopresina y oxitocina en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo puede ser modulada por la liberación local de neuromediadores dentro

de los núcleos. Entre los péptidos bioactivos que pueden jugar un papel autócrino o parácrino en este sistema es la PRL. Las neuronas paraventricular y supraópticas expresan RNAm a PRL y contienen y secretan proteínas similares a la PRL de 23 y 14 kDa. Se investigó la localización de los receptores de PRL en las neuronas magnocelulares vasopresinérgicas y oxitocinérgicas con inmunofluorescencia de doble marcaje y los resultados demuestran que tanto la vasopresina y la oxitocina de las células endoteliales de los núcleos paraventricular y supraóptico contienen el receptor de PRL. Los resultados muestran que la PRL y un fragmento de 16 kDa N-terminal de la hormona que es análoga al fragmento neurohipofisario de 14-kDa de la PRL estimula la liberación de vasopresina. En conjunto, estos resultados apoyan la hipótesis de que las neuronas vasopresinérgicas y oxitocinérgicas del sistema de secreción magnocelular son regulados directamente por diferentes isoformas de PRL a través de mecanismos autocrinos/paracrinos (Mejía, 2003).

El papel de la PRL en enfermedades parasitarias

La elevación de los niveles séricos de la PRL (hiperprolactinemia) se produce en ambos sexos, aunque es más frecuente entre mujeres en edad reproductiva. Las principales causas de hiperprolactinemia patológica son: tumores hipofisarios (prolactinomas), hipotiroidismo primario, enfermedad hipotalámica, insuficiencia renal crónica, cirrosis y la ingestión de fármacos que bloquean el efecto inhibidor de PRL de la dopamina (Bernard, 2015). La toxoplasmosis es una zoonosis parasitaria producida en todo el mundo por el protozoo intracelular *Toxoplasma gondii*, el cual es un agente importante de enfermedades de animales y humanos relacionadas con defectos congénitos del nacimiento e inmunosupresión. En estas circunstancias se es incapaz de controlar la multiplicación del parásito, que a menudo resulta en aborto o trastornos neurológicos y patologías oftálmicas (Kodjikian, 2006). Por el contrario, en individuos inmunocompetentes, *T. gondii* induce una infección crónica, generalmente asintomática (Dzitko, 2008). Dzitko cols. mencionan que un alto nivel de PRL puede ser uno de los factores importantes para prevenir la infección por *T. gondii* en las mujeres (Dzitko, 2008).

Hormona adenocorticotrófica (ACTH)

El eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) desempeña un importante papel en el mantenimiento de la homeostasis del estrés. El hipotálamo controla la secreción de la ACTH de la hipófisis anterior, que a su vez estimula la secreción de glucocorticoides de la corteza suprarrenal. Los glucocorticoides, los finales efectores del eje

HPA, regulan un amplio espectro de funciones fisiológicas esenciales para la vida y ejercen sus efectos a través de sus receptores intracelulares que están ubicados por doquier. Las alteraciones en la actividad del eje HPA pueden presentarse con signos y síntomas de la deficiencia o el exceso de glucocorticoides. Una evaluación endocrinológica detallada es de vital importancia para determinar el diagnóstico o etiología de la condición subyacente (Chrousos, 2009).

El término 'síndrome de Cushing' se refiere a cualquier forma de exceso de glucocorticoides. La enfermedad de Cushing se refiere a un hipercortisolismo debido al aumento de la secreción de ACTH por la hipófisis anterior, mientras que el trastorno de origen no hipofisiario se denomina 'síndrome de Cushing ectópico'. El síndrome de Cushing iatrogénico se refiere a un hipercortisolismo debido a la administración de dosis supra fisiológicas de ACTH o corticoides (Batista, 2007; Savage, 2008). El síndrome de Cushing es poco frecuente en la infancia y los síntomas pueden variar, sin embargo, el diagnóstico debe ser considerado en cualquier niño con aumento de peso y falta de crecimiento. Los primeros signos de un exceso de glucocorticoides incluyen el aumento de apetito, aumento de peso y detención del crecimiento, sin un concomitante retraso en la edad ósea, mientras que el exceso crónico de glucocorticoides causa la típica *facies cushingoide* (la cara se ve más redonda, la piel se aprecia más fina y eritematosa, es frecuente observar mayor cantidad de vellos y lesiones de acné), aunque la joroba de búfalo y la distribución centrípeta de la grasa corporal puede sólo ser percibida en una enfermedad sin diagnosticar de larga duración (Chrousos, 2009). Adiposidad progresiva, dermatopatía (atrofia, estrías, equimosis, hirsutismo), miopatía, hipertensión, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, osteoporosis, disfunción gonadal, tiroidea, y la desaceleración de crecimiento en niños son las manifestaciones clásicas (Tsigos, 1996).

Hormona estimulante de la tiroides (TSH)

Jailer & Holub postularon en 1960 que un tumor pituitario podría ser responsable de cantidades excesivas de tirotropina (TSH) y de tirotoxicosis. Durante los veinte años siguientes a esta publicación, los informes de tumores pituitarios secretores de TSH fueron escasos (Jailer, 1960). El diagnóstico y tratamiento de estos tumores raros han evolucionado considerablemente en las últimas dos décadas, debido a la difusión del concepto de secreción inadecuada de TSH, los métodos ultrasensibles para la medición de TSH, la mejora de la imagen de la hipófisis que conducen a un mejor reconocimiento de los microadenomas hipofisarios y por último, a la disposición de análogos de la somatostatina (Socin, 2003).

Esteroides sexuales

Se ha demostrado que el sexo y los esteroides asociados a éste, son factores que influyen, de manera significativa, en varios aspectos del sistema inmune. Una gran cantidad de trabajos sobre la interacción entre el sistema inmune y el sistema neuroendocrino indican que diversas hormonas son capaces de afectar funciones inmunológicas de diversa índole y que entre ambos sistemas existe una conexión directa y bidireccional (Besedovsky, 1996). Las hormonas, además de las de naturaleza proteínica, incluyen tanto a los glucocorticoides, cuyo efecto antiinflamatorio se conoce desde hace décadas, como los esteroides sexuales estradiol (E2), progesterona (P4) y testosterona (Te). A lo largo de su vida, los machos y las hembras presentan diferencias basadas en la producción, secreción y concentraciones circulantes de estas hormonas. La base de estas diferencias se encuentra principalmente en la función y desarrollo del eje hipotálamo-pituitaria-gónadas (HPG). Las interacciones entre las hormonas producidas por el eje HPG y otras hormonas, además de productos de genes independientes del sexo, producen un fenotipo de macho o de hembra. Aunque existe una gran variación entre individuos, el fenotipo de hembra se caracteriza típicamente por elevaciones cíclicas de estrógenos y progesterona y bajos niveles de andrógenos. En contraste, el fenotipo hormonal de macho se caracteriza por bajos niveles de estrógenos y progesterona y altos niveles de andrógenos. De lo anterior, se deduce que una diferencia en niveles de esteroides sexuales entre un sexo y otro, también puede determinar la diferencia entre la respuesta inmune de uno u otro sexo al mismo estímulo antigénico o determinar funciones inmunológicas diferentes entre ambos sexos.

La importancia de la interacción de los sistemas inmune y endocrino se ve reflejada durante fenómenos como el embarazo, las enfermedades autoinmunes y algunas enfermedades infecciosas. En todos los casos existen evidencias de que los esteroides sexuales tienen un papel importante como inmunorreguladores. Aunque todavía falta mucho por esclarecer, actualmente se sabe que dichas hormonas son capaces de regular diferentes procesos implicados en la respuesta inmune, incluyendo la maduración y selección de timocitos, el tránsito celular, la expresión de moléculas y receptores del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, la proliferación de linfocitos y la producción de citocinas. Para llevar a cabo estas acciones, posee un repertorio de células altamente especializadas que llevan a cabo distintas funciones con precisión y eficacia. Estas células son delicadamente reguladas por moléculas secretadas por los componentes propios del sistema inmune, pero también son susceptibles a la regulación por parte de hormonas, neurohormonas o neurotransmisores, aparentemente lejanos de lo inmunológico. Así, original-

mente se creía que este sistema era autorregulado en un grado considerable, sin embargo, cada vez es más claro que, junto con el sistema neuroendocrino, ambos sistemas forman una interconexión directa y bidireccional (Besedovsky, 1996). De esta manera, los sistemas fisiológicos que integran a los organismos complejos interactúan entre sí formando redes de mutuo control que favorecen el cumplimiento correcto de sus funciones específicas y las más generales del organismo entero (Morales-Montor, 2004).

En 1979 se publicaron los primeros reportes describiendo la presencia de receptores de esteroides sexuales en timo (Grossman, 1979). En 1940 Chiodi descubrió que la castración en conejos incrementaba significativamente el peso del timo (Chiodi, 1940). Estos hallazgos, junto con los trabajos posteriores sobre la presencia de receptores de esteroides sexuales en timo (Grossman, 1979), sugirieron que los cambios observados en el peso del timo después de la castración fueron mediados por estos receptores. La observación adicional de que la restitución con esteroides sexuales revirtió la hipertrofia tímica inducida por la castración indicó que estos esteroides fueron los mediadores de este efecto. Las hormonas sexuales parecen jugar un papel importante en las diferencias de susceptibilidad asociadas al sexo en ciertas enfermedades infecciosas y autoinmunes (De León-Nava, 2006). Se sabe que las hembras de diferentes especies producen niveles más altos de inmunoglobulinas circulantes y presentan una respuesta inmune de tipo humoral más pronunciada en contra de la infección. La producción de una variedad de anticuerpos autorreactivos también es más frecuente en las hembras. Se ha comprobado que los estrógenos incrementan la respuesta de células B tanto *in vivo* como *in vitro*, mientras los andrógenos y la progesterona disminuyen la producción de anticuerpos. Existen evidencias de que las hormonas sexuales, además, son capaces de modular una gran cantidad de procesos implicados en la respuesta inmune, incluyendo la maduración y selección de timocitos, el tránsito celular, la proliferación linfocitaria, la expresión y adhesión de moléculas y receptores del complejo mayor de histocompatibilidad clase II y la producción de citocinas. Sin embargo los mecanismos por los que estas hormonas tienen efecto en estos procesos no se conocen del todo. De acuerdo con estas observaciones, se sugiere que los estrógenos potencian la inmunidad mediada por células B y suprimen algunos aspectos dependientes de células T. La testosterona parece suprimir tanto la respuesta mediada por células T como la mediada por células B (Grossman, 1989; Bebo, 1999; Da Silva, 1999; Olsen, 2001). Ahora se sabe que de toda la gama de hormonas que conforman el sistema neuroendocrino, los esteroides son moduladores importantes de la función inmune. Entre otros aspectos, se reconoce que estas hormonas tienen efectos sobre la maduración, la diferenciación y las funcio-

nes efectoras de las células del sistema inmune. Una población de estas células, los linfocitos T colaboradores (CD4+), es la encargada de orquestar una respuesta inmune apropiada contra un reto antigénico particular mediante la polarización de la respuesta inmune. Las dos principales subclases de células T colaboradoras, designadas como TH1 y TH2, poseen diferentes patrones de producción de citocinas y, como consecuencia, juegan diferentes papeles durante la respuesta inmune. Estas subclases se describieron originalmente con base en el patrón de producción de citocinas por parte de células T de ratón (Mosmann, 1986), pero el concepto también ha encontrado aplicación en células humanas (Abbas, 1996; Lucey, 1996; Mosmann 1996). Las células TH1 secretan IL-2 e IFN- γ , mientras que las células TH2 producen principalmente IL-4, IL-6 e IL-10. Cada subclase controla una serie de funciones inmunes coordinadas muy efectiva para controlar a algunos patógenos y padecimientos en particular, pero puede ser inefectiva o hasta patológica, en respuesta a otros tipos de retos inmunológicos (Mosmann, 1996; 1989). Además de los diferentes factores inmunes implicados en la regulación de la compleja red de citocinas, existen evidencias de que el género es un factor importante en determinar el patrón de secreción de estas proteínas (De León-Nava, 2006), lo que sugiere que los esteroides sexuales pueden ser los responsables de estas diferencias. Para que estas hormonas puedan ejercer un efecto sobre las células del sistema inmune, se requiere la presencia de receptores de hormonas en dichas células. Aunque existen evidencias de que las hormonas esteroides ejercen sus efectos en parte también mediante mecanismos no genómicos, actuando sobre receptores de superficie celular y desencadenando cascadas de señalización actualmente se acepta que la ruta principal de actividad biológica se lleva a cabo mediante receptores nucleares (NR) específicos, los cuales funcionan como factores de transcripción y coordinan, después de la unión con su ligando, la expresión de genes blanco. Los siguientes NR son mediadores de estos efectos: receptores de estrógenos (ER), ER α y ER β , cada uno codificado por un gen individual, su ligando predominante es el 17 β -estradiol (E2); receptor de progesterona (PR), con las variantes A y B que son generadas del mismo gen mediante *splicing* alternativo, su ligando principal es la progesterona (P4) y receptor de andrógenos (AR), codificado por un solo gen, sus ligandos son la testosterona (Te) y la DHT. Uno de los efectos de los esteroides que resulta clave en la regulación y funciones efectoras del sistema inmune que no ha sido completamente explorado es su acción en la producción de citocinas y la proliferación de linfocitos.

Agradecimientos

El presente trabajo fue apoyado con fondos del donativo IN-208105 del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México.

Bibliografia

- Abbas, A.K., Murphy, K.M., Sher, A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 38, 787-793 (1996)
- Agro, A., Stanisz, A.M. Neuroimmunomodulation: classical and non-classical cellular activation. *Adv Neuroimmunol*. 5(3), 311-319 (1995)
- Ascoli, P., Cavagnini, F., Hypopituitarism, *Pituitary*. 9(4):335-342 (2006)
- Batista, D.L., Riar, J., Keil, M., Stratakis, C.A. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics*. 120:e575–e586 (2007)
- Bebo, B.F.Jr., Schuster J.C., Vandenbark, A.A., Offner, H. Androgens alter the cytokine profile and reduce encephalitogenicity of myelin-reactive T cells. *J Immunol*. 162(1):35-40 (1999)
- Berczi, I., Nagy, E. in Effects of hypophysectomy on immune function. (ed. Psychoneuroimmunology) 339-375 (Academic Press Inc, New York, 1991)
- Bernard, V., Young, J., Chanson, P. and Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. *Nat. Rev. Endocrinol*. 11: 265-275 (2015)
- Besedovsky H.O., Del Rey, A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev*. 17(1), 64-102 (1996)
- Chiodi, H. The relationship between the thymus and the sexual organs. *Endocrinol*. 26, 107 (1940).
- Chrousos, G. P., Kino, T., Charmandari, E. Evaluation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Childhood and Adolescence. *Neuroimmunomodulation*. 16:272–283 (2009)
- Clevenger CV, Freier DO, Kline JB. Prolactin receptor signal transduction in cells of the immune system. *Review. J Endocrinol.*; 157: 187-197 (1998)
- Daly, A.F., Burlacu, M.C., Livadariu, E., Beckers, A. The epidemiology and management of pituitary incidentalomas. *Horm Res*. 68(Suppl 5):195–198 (2007)
- Dekkers, O. M., Biermasz, N. R., Pereira, A. M., Roelfsema, F., van Aken, M. O., Voormolen, J. H. C., Romijn, J. A. Mortality in Patients Treated for Cushing's Disease Is

- Increased, Compared with Patients Treated for Nonfunctioning Pituitary Macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(3):976-981 (2007)
- Da Silva, J.A. Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Ann N Y Acad Sci.* 876: 102-118 (1999)
- De León-Nava, M.A., Morales-Montor, J. Dimorfismo sexual inmunitario: ¿pueden los esteroides sexuales polarizar el perfil de citocinas Th1/Th2? *Rev Invest Clin.* 58(2), 161-169 (2006).
- Dzitko, K., Malicki, S., Komorowski, J. Effect of hyperprolactinaemia on *Toxoplasma gondii*, prevalence in humans. *Parasitol Res.* 102:723-729 (2008)
- Elenkov, I.J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci.* 1024:138-146 (2004)
- Frare EO, Santello FH, Caetano LC, Caldeira JC, Toldo MP, Prado JC Jr. Growth hormones therapy in immune response against *Trypanosoma cruzi*. *Res Vet Sci.* 88(2):273-278 (2009)
- Grossman, C.J., Sholiton LJ, Nathan, P. Rat thymic estrogen receptor. I. Preparation, location, and physiochemical properties. *Steroid Biochem.* 11(3), 1233-1240 (1979)
- Grossman, C.J. Possible underlying mechanism of sexual dimorphism in the immune response, fact and hypothesis. *J Steroid Biochem.* 34 (1-6):241-251(1989)
- Jailer, J.W., Holub, D.A. Remission of Grave's disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med.* 28: 497-500 (1960)
- Kodjikian, L., Wallon, M., Fleury, J., Denis, P., Binquet, C., Peyron, F., Garweg, J.G. Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol.* 244:14-21(2006)
- Lucey, D.R., Clerici, M., Shearer, G.M. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev.* 9(4), 532-562 (1996)
- Mejía, S., Torner, L.M., Jeziorski, M.C., Morales, M.A., de la Escalera, G.M., Clapp, C. Prolactin and 16K prolactin stimulate release of vasopressin by a direct effect on hypothalamo-neurohypophyseal system. *Endocrine.* 20(1-2):155-162 (2003)
- Montero, A., Giovannoni, A.G., Sen, L. Propiedades inmunológicas de la prolactina. *Medicina (Buenos Aires).* 60: 515-520 (2000)
- Morales-Montor, J., et al. Host gender in parasitic infections of mammals: an evaluation of the female host supremacy paradigm. *J. Parasitol.* 90(3), 531-546 (2004)

- Mosmann, T.R., Cherwinski, H., Bond, M.W., Giedlin, M.A., Coffman, R.L. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 136:2348-2357 (1986)
- 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)
- Mosmann, T.R., Sad, S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today.* 17, 138-146 (1996)
- Nagy, E., Berczi, I. Hypophysectomized rats depend on residual prolactin for survival. *Endocrinology.* 128:2776-2784 (1991)
- Nicoll CS. Physiological actions of Prolactin (Handbook of Physiology, Washington DC, 1974)
- Olsen, N.J., Kovacs, W.J. Effects of androgens on T and B lymphocyte development. *Immunol Res.* 23(2-3): 281-288 (2001)
- Petersenn, S. *et al*, The Rational Use of Pituitary Stimulation Tests. *Dtsch Arztebl Int.* 107(25): 437-443 (2010)
- Sandoval C, Fonseca ME, Ochoa R. The transcendence of prolactin and its relation to the immune response. *Ginecol Obstet Mex.* 65: 148-151 (1997)
- Savage, M.O., Chan, L.F., Afshar, F., Plowman, P.N., Grossman, A.B. Storr, H.L. Advances in the management of paediatric Cushing's disease. *Horm Res.* 69: 327-333 (2008)
- Schneider, H.J., Aimaretti, G., Kreitschmann-Andermahr, I., Stalla, G.K., Ghigo, E.. Hypopituitarism. *Lancet.* 369:1461-1470 (2007)
- Socin, H.V., Chanson, P., Delemer, B., Tabarin, A., Rohmer, V., Mockel, J., Stevenaert, A., Beckers, A. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol.* 148: 433-422 (2003)
- Tonelli, L.H., Postolache, T.T. Tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6 and major histocompatibility complex molecules in the normal brain and after peripheral immune challenge. *Neurol Res.* 27(7), 679-684 (2005)
- Torner, L., Mejia, S., López, F.J., Quintanar, A., Martínez de la Escalera, G., Clapp, C., A 14-kilodalton prolactin-like fragment is secreted by the hypothalamo-neurohypophyseal system of the rat. *Endocrinology.* 136(12):5454-5460 (1995)
- Tsigos, C. Differential diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Annu Rev Med.* 47: 443-461 (1996)

La pleiotrofina: retrato de un péptido multifuncional neuroinmunomodulador

Ortuño-Sahagún D,¹ González-Castillo C,¹
Juárez-Rodríguez P,¹ Rojas-Mayorquín A.E.^{1,2}

¹ Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (IICB), Departamento de Biología Molecular y Genómica. CUCS, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

² Departamento de Ciencias Ambientales, Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

Resumen

La pleiotrofina (PTN) es una citocina secretable de señalización intercelular que actúa como un factor de crecimiento asociado a la matriz extracelular, que se ha conservado a lo largo de la escala evolutiva. Es un péptido relativamente pequeño, de 136 residuos de aminoácido en su forma soluble, que puede ser fragmentado adicionalmente, mediante cortes proteolíticos, en al menos cinco péptidos funcionales diferentes. Lo cual implica la necesidad de reinterpretar, o al menos de reconsiderar, la mayor parte de los resultados reportados hasta la fecha al respecto de las funciones y efectos de la PTN. Además, posee diversos dominios funcionales que pueden interactuar diferencialmente con diversos receptores e incluso con complejos de receptores. La PTN se expresa de manera importante durante el desarrollo del sistema nervioso central y periférico, así como en los órganos que presentan una morfogénesis ramificada (como el pulmón, riñón y el tejido vascular), como durante la formación de huesos y cartílagos. Su expresión se localiza generalmente en la membrana basal de los epitelios en desarrollo y en los tejidos mesenquimales que están en remodelación. Durante la etapa adulta, su expresión se confina prácticamente al SNC, sin embargo, puede sobreexpresarse en respuesta al daño celular, así como en diversas patologías (tales como fibrogénesis, neovascularización y daño neuronal) y se ha involucrado directamente en la carcinogénesis, ya que acelera el crecimiento del tumor y estimula la angiogénesis. Por esta diversidad de acciones, su versátil participación en las interacciones celulares con la matriz extracelular, así como sus variadas funciones en diversos tejidos, la PTN resulta un péptido modulador extremadamente interesante.

Introducción

La pleiotrofina (PTN) es una citocina secretable que actúa en la señalización célula-célula como un factor de crecimiento asociado a la matriz extracelular. Fue descubierta prácticamente de manera simultánea por varios laboratorios hace aproximadamente 25 años. Recibió inicialmente diversos nombres, se le denominó ‘factor de crecimiento asociado a heparina’ (HBGF-8 por *Heparin-Binding Growth Factor*) (Milner et al. 1989); o bien ‘molécula de crecimiento de unión a heparina’ (HB-GAM por *Heparin-Binding Growth-Associated Molecule*) (Rauvala 1989; Merrenmies and Rauvala 1990); además de ‘factor neurotrófico de unión a heparina’ (HBNF por *Heparin-Binding Neurotrophic Factor*) (Kovesdi et al. 1990); e incluso ‘factor tipo 1 específico de osteoblastos’ (OSF-1 por *Osteoblast-Specific Factor 1*) (Tezuka et al. 1990), de ‘péptido regulador con afinidad por la heparina’ (HARP por *Heparin Affinity Regulatory peptide*) (Courty et al. 1991). Algunos de estos nombres dependieron del fenómeno biológico que se estudiaba cuando se descubrió, lo cual complicó su clara identificación en la literatura por algún tiempo, llevando a cierta confusión al respecto de la variedad de funciones con las que se empezó a identificar. Fue hasta que se consiguió identificar su secuencia completa que se puso en evidencia que todas estas moléculas de nombres diferentes correspondían a la misma. Dada la variedad de localizaciones y de funciones que le fueron atribuidas se le denominó como ‘Pleiotrofina’, un factor trófico de localización pleiotrópica y de múltiples funciones.

La PTN presenta una alta homología (mayor a 50%) con otro péptido, denominado midkina (MK). Ambos están muy conservados a lo largo de la escala evolutiva y se presentan en diversas especies, que van desde la *Drosophila melanogaster* hasta los seres humanos (Kadomatsu and Muramatsu 2004). A pesar de que ambos péptidos presentan funciones similares, su alta conservación significa que cada uno de ellos posee funciones específicas y no redundantes. Lo cual es evidente cuando ambos son suprimidos genéticamente en ratones *knockout*. Los ratones PTN^{-/-} y MK^{-/-} presentan cada uno sutiles anormalidades y, cuando se suprimen ambos genes de forma simultánea, presentan fenotipos sumamente anormales (Muramatsu et al. 2006; Zou et al. 2006; Gramage and Herradon 2010; Himburg

et al. 2012; Vicente-Rodríguez et al. 2013; González-Castillo et al. 2016), lo cual denota que, si bien ambos genes presentan cierto solapamiento de funciones, ya que la presencia de uno de ellos cubre parcialmente la ausencia del otro, cada uno de ellos tiene sus propias y particulares funciones, que dan cuenta de las alteraciones fenotípicas de su ausencia genética.

La PTN está sumamente conservada a lo largo de la escala evolutiva y su secuencia aminoacídica es prácticamente idéntica en diferentes especies (Figura 1). Resulta interesante enfatizar que existe aún mayor similitud entre las PTN de rata y de ratón con el humano, que entre la PTN del cerdo o la bovina con el humano (Figura 2), lo que resulta relevante para el estudio de este péptido en modelos murinos. También está presente en invertebrados, como en la *Drosophila*, en la cual está involucrada en funciones muy similares (González-Castillo et al. 2014), aunque con un menor grado de conservación de secuencia.

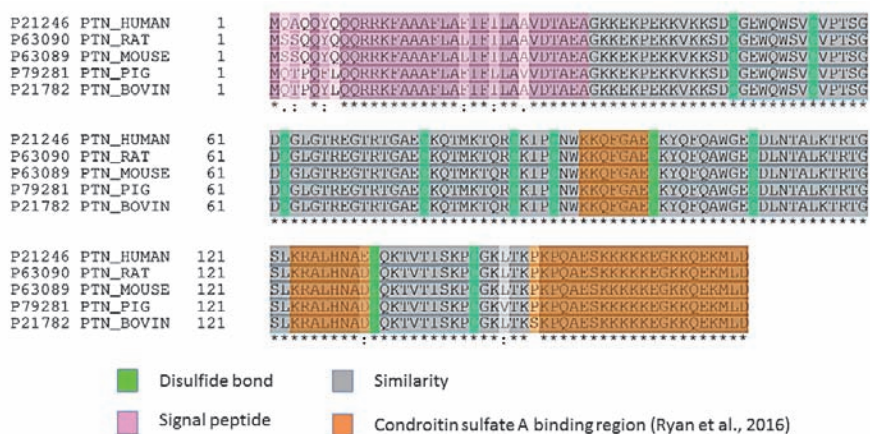


Figura 1. Alineamiento de secuencias de la pleiotrofina (PTN) de diferentes especies. El alineamiento se realizó con el *software* Clustal Omega (Sievers et al., 2011).

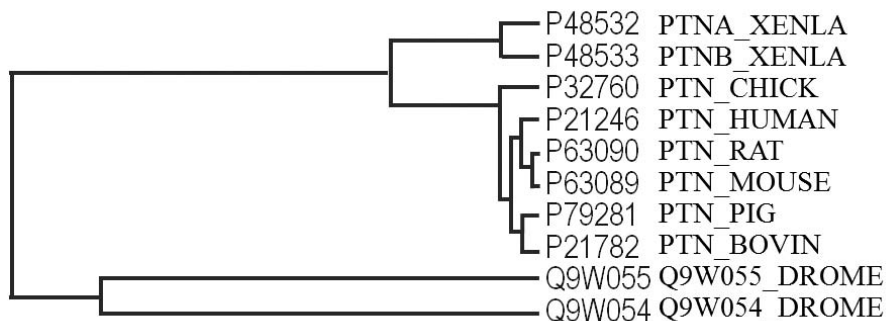


Figura 2. Árbol filogenético de comparación de secuencias de la pleiotrofina (PTN) en diferentes especies. El alineamiento fue realizado con el *software* Clustal Omega (Sievers et al., 2011).

La PTN está formada por 168 aminoácidos, los primeros 32 corresponden a una secuencia señal que es cortada para su secreción, y los 136 restantes constituyen el péptido maduro secretado (Pantazaka 2012; Rojas-Mayorquín y Ortuño-Sahagún, 2017). Es una proteína rica en aminoácidos básicos (24%) y rica en cisteínas (8%). Contiene diez residuos de cisteína, los cuales están conservados en los vertebrados y forman puentes disulfuro (Hulmes et al. 1993; Rojas-Mayorquín y Ortuño-Sahagún, 2017). A pesar de que el peso molecular calculado para este péptido es de 15.3 KDa, en una electroforesis se observa su migración en una banda de aproximadamente 18 KDa, lo que sugiere que la gran cantidad de residuos básicos le confiere un patrón de migración ligeramente más lento, por lo que pareciera de un peso molecular algo mayor (Pantazaka 2012).

Se ha descrito el corte proteolítico de la PTN por la plasmina (Polykratis et al. 2005) y por la metaloproteinasas de matriz MMP-2 (Dean et al. 2007). Los fragmentos generados se han relacionado con diferentes actividades biológicas, por ejemplo el crecimiento tumoral y la angiogénesis respectivamente. El corte por la MMP-2 separa los dos dominios con repeticiones de trombospondina-1, generando dos fragmentos de aproximadamente 6.6 y 6.4 KDa (Dean et al. 2007). Por lo tanto, la proteólisis elimina la actividad mitogénica de la PTN y reduce significativamente su efecto sobre la migración celular. Además, la unión de la PTN con el VEGF (*vascular endothelial growth factor*) previene la acción de la MMP-2 (Dean et al. 2007). Por lo tanto, esta metaloproteinasas modula la proliferación y migración celular inducidas por la PTN y su efecto cambia en presencia de VEGF (Rojas-Mayorquín y Ortuño-Sahagún, 2017).

Por otra parte, el corte proteolítico por la plasmina podría, en teoría, generar cinco diferentes péptidos; de 5.5, 7, 10, 13 y 16 KDa (Polykratis et al. 2005). Al

menos dos de éstos, los de 13 y 16 KDa, han sido detectados por diversos grupos (Bohlen and Kovessi 1991; Hampton et al. 1992). El corte en el segundo sitio posible de la forma soluble de la PTN (K92-K93) genera dos péptidos que contienen cada uno un solo dominio de lámina beta, los cuales regulan positivamente la angiogénesis *in vitro*, mientras que la forma de PTN que contiene a ambos dominios ejerce un efecto inhibitorio sobre la angiogénesis (Polykratis et al. 2005). Adicionalmente, la presencia de ambos dominios es requerida para su unión al VEGF₁₆₅ (Heroult et al. 2004).

El tercer sitio de corte remueve una pequeña porción, aún desconocida, de la región C-terminal, la cual parece estar así mismo implicada en la actividad angiogénica (Bernard-Pierrot et al. 2001; Papadimitriou et al. 2001; Papadimitriou et al. 2009). Este corte es necesario para la unión de la PTN con el receptor-cinasa ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) (Bernard-Pierrot et al. 2002; Ryan et al. 2016). Este tercer sitio de corte puede corresponder a la forma truncada descrita por Lu y cols. (Lu et al. 2005), la cual se procesa por un corte proteolítico que ocurre de forma natural y que deja doce residuos menos en el extremo C-terminal, generando una proteína de un peso molecular aparente de 15 KDa, denominada PTN15, para distinguirla de la forma completa, o PTN18 (Lu et al. 2005). Por lo tanto, la PTN está sujeta a cortes proteolíticos que regulan su funcionalidad, al menos por plasmina y MMP-2 y quizá por alguna otra proteasa, las cuales controlan y organizan sus efectos una vez que es secretada a la matriz extracelular.

Perfil de expresión de la PTN

A partir de las primeras descripciones del perfil de expresión de la PTN (Nakamoto et al. 1992; Vanderwinden et al. 1992), se ha acumulado la evidencia que apoya su expresión pleiotrópica. Durante la embriogénesis en mamíferos, la PTN se expresa de forma importante tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el sistema nervioso periférico (SNP), así como en órganos cuyo desarrollo implica la formación de ramificaciones tisulares, como por ejemplo; las glándulas salivares, los pulmones, el riñón, así como los sistemas digestivos y esquelético, los órganos de los sentidos, los procesos faciales y las extremidades (Mitsiadis et al. 1995). La PTN se localiza principalmente en las membranas basales de los epitelios en desarrollo y en los tejidos del mesénquima que sufrirán remodelaciones, lo cual sugiere que puede desempeñar un papel importante en las interacciones epitelio-mesénquima (Weng and Liu 2010). En la etapa adulta, la expresión de la PTN se restringe principalmente al SNC y particularmente a algunos fenotipos celulares en el mismo (González-Castillo et al. 2014). Sin embargo, en condiciones patológicas

puede ser sobreexpresada por las células quiescentes estelares hepáticas durante la fibrogénesis experimental, constituyendo una fuerte señal mitogénica para los hepatocitos que limita el daño a las células del parénquima durante la fibrogénesis hepática de tipo biliar (Antoine et al. 2005). Asimismo, su expresión en los discos intervertebrales humanos patológicos está asociada con procesos de neovascularización del tejido dañado adyacente a los discos (Johnson et al. 2007). Finalmente, también se ha visto sobreexpresada en algunos tipos de cáncer (ver adelante).

La existencia de al menos dos formas naturales de PTN (Lu et al. 2005) y el hecho recientemente demostrado de que cada una de ellas se une de forma diferente a distintos complejos de receptores (Ryan et al. 2016), así como la existencia de múltiples péptidos que pueden generarse por corte proteolítico (previamente descritos), implica necesariamente que se requiere reinterpretar, o al menos reconsiderar, prácticamente todos los resultados reportados hasta el momento en relación a las funciones de la PTN y sus efectos, de forma que éstos se puedan adjudicar específicamente a cada fragmento peptídico (ya sea a la PTN15 o a la PTN18, o bien a alguno de los fragmentos más pequeños). Además de poder identificar el respectivo receptor que se activa y la vía de señalización involucrada. Adicionalmente, la localización y la regulación de la expresión de las enzimas capaces de cortar a la PTN, como la plasmina y la MMP-2, adquiere relevancia en términos de la regulación de sus acciones y efectos.

La PTN señala a través de una variedad de receptores o bien de un complejo de multirreceptores

Al ser un factor de crecimiento, la señalización mediada por la PTN está generalmente relacionada con el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular, pero la PTN también se ha involucrado en otras funciones, actuando por medio de diferentes receptores. Principalmente, la PTN señala gracias a su unión con el receptor RPTP ζ (*receptor protein tyrosine phosphatase ζ*), EC = 3.1.3.48 (Maeda et al. 1996; Maeda et al. 1999; Meng et al. 2000), el cual es un proteoglicano de condroitín sulfato transmembranal que está presente en dos formas (la corta y la completa), que se puede unir a diversas moléculas de adhesión (NrCAM, L1/Ng-CAM, contactina, N-CAM, y TAG1), factores de crecimiento (PTN, MK, y FGF-2 (*fibroblast growth factor 2*)), así como a moléculas de la matriz extracelular (amfoterina, tenascina-C, y tenascina-R) (Maeda et al. 2010). Los efectos ejercidos por medio de este receptor pueden atribuirse principalmente a la PTN18, más que a la PTN15 (Ryan et al. 2016).

Los dominios intracelulares con actividad fosfatasa del receptor tipo proteína fosfatasa kappa (RPTP- κ) son procesados proteolíticamente en isoformas que presentan efectos opuestos sobre la actividad de la β -catenina. La subunidad P transmembranal del RPTP- κ interactúa y secuestra a la β -catenina en la membrana celular, donde puede asociarse con la E-cadherina y promover las interacciones celulares. Si hay una densidad celular elevada, el posterior procesamiento de la subunidad P genera la subunidad de la porción intracelular de la fosfatasa (PIC), la cual acompaña como chaperona a la β -catenina hacia el núcleo, en donde actúa como un factor de transcripción (Sanchez-Morgan et al. 2011). El receptor PTP ζ / β también desfosforila a la β -catenina, aunque es inactivado cuando se estimula con la PTN (Meng et al. 2000). Dicha estimulación induce la transición epitelio-mesénquima en células humanas (Perez-Pinera et al. 2008). De tal forma, el corte proteolítico del receptor RPTP ζ / β constitutivamente activo, produce el mismo efecto que la estimulación con PTN (Pariser et al. 2005). Por lo tanto, la señalización de PTN puede interactuar con la señalización de Wnt, alterando la actividad de la β -catenina (Weng and Liu 2010).

De acuerdo a Ryan y cols. (Ryan et al. 2016), la PTN15 es la forma truncada que actúa mediante el receptor ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) y ejerce las acciones reportadas (Stoica et al. 2001; Powers et al. 2002). Consecuentemente, las evidencias que sugieren que la acción de la PTN sobre el receptor ALK puede ocurrir luego de la interacción previa con el receptor RPTP ζ (Perez-Pinera et al. 2007) deben ser reconsideradas, o al menos reinterpretadas.

Adicionalmente, la PTN puede actuar por medio de varios otros receptores (González-Castillo et al. 2014). Por ejemplo: A) promueve el crecimiento neurítico a través del receptor de N-sindecano (Raulo et al. 1994; Kinnunen et al. 1996) o del receptor de neuroglicano C (NGC) (Nakanishi et al. 2010); B) interactúa con el receptor de integrina $\alpha\beta3$ (*alpha nu beta 3*), el cual es un receptor de membrana mecanosensitivo que participa en la adhesión celular (Mikelis et al. 2009), y C) interactúa con la proteína relacionada al receptor (LRP) de baja densidad de lipoproteína (LDL) (Kadomatsu and Muramatsu 2004). Sin embargo, en ninguno de estos casos se ha establecido aún cuál es la forma (PTN18 o PTN15 u otra) que interactúa con estos receptores. Por lo tanto, las diferentes interacciones de la PTN o afinidades por estos receptores aún no se han establecido, lo cual añade otro nivel de complejidad a la dilucidación de su funcionamiento fisiológico.

Se ha propuesto recientemente que la señalización mediada por PTN puede realizarse a través de un complejo de multireceptores (Xu et al. 2014), el cual combina los ya mencionados y probablemente otras proteínas adaptadoras, que interactúan bajo ciertas circunstancias dentro de microdominios de la membrana

plasmática, posiblemente asociados en configuraciones de balsas lipídicas. Esto puede explicar la variedad de funciones de la PTN en diferentes tejidos, en términos del análisis de combinaciones de los elementos presentes en cada lugar y en cada momento.

Finalmente, la acción de la PTN sobre los receptores puede señalar por diferentes vías (González-Castillo et al. 2014). El incrementar el conocimiento de la intrincada red de mecanismos moleculares involucrados en dicha señalización, así como la identificación de los complejos de receptores y las vías de señalización implicadas, además del avance en el descubrimiento de otras moléculas involucradas en dichas interacciones, permitirá en un futuro próximo el comprender de forma integral la variedad de funciones atribuidas a esta versátil y pleiotrópica molécula.

Funciones clásicas de la PTN durante el desarrollo

La PTN se desempeña principalmente como un factor de crecimiento, en la señalización para el crecimiento, proliferación y diferenciación celulares. La PTN funciona principalmente durante la formación de huesos y cartílagos, así como durante la formación de órganos con morfogénesis ramificada, tales como el riñón, pulmón, el tejido vascular y la angiogénesis (Figura 3).

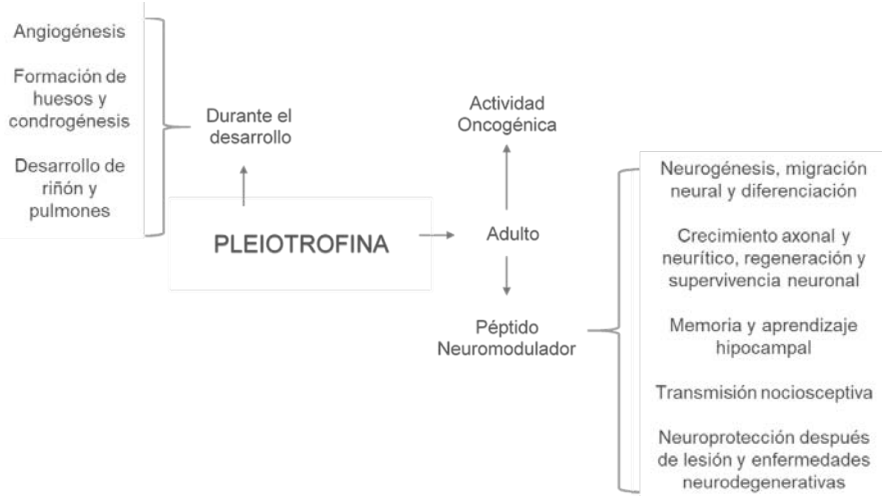


Figura 3. Acciones de la PTN.

En la formación de los huesos y los cartílagos

La PTN, también conocida originalmente como factor específico de osteoblastos tipo 1 (OSF-1), se expresa de manera importante en los tejidos cartilaginoso y óseo de los fetos y está implicada en su formación y remodelamiento (Tare et al. 2002). Durante las etapas tempranas de la diferenciación osteogénica, la PTN es sintetizada por los osteocitos y se localiza en los sitios de formación de hueso (Imai et al. 1998; Tare et al. 2002). Por lo tanto, y con base en su participación en los procesos de angiogénesis como un factor de crecimiento de unión a heparina, se le ha atribuido asimismo un papel en los procesos de reparación de huesos (Lamprou et al. 2014). Adicionalmente, la PTN exógena (y no la MK), es capaz de promover la condrogénesis en los cultivos de micromasas celulares de aves con células del mesénquima de las zonas de crecimiento de extremidades (Dreyfus et al. 1998). También, la PTN en alta concentración promueve la osteogénesis inducida por las proteínas morfogénicas de hueso (BMP) y presenta un efecto opuesto en baja concentración (Sato et al. 2002; Li et al. 2005).

Finalmente, la PTN puede actuar como un inductor hipertrófico durante la diferenciación condrogénica de las células del estroma de la médula ósea de humanos (hBMSC) (Bouderlique et al. 2014). En relación con alternativas terapéuticas, la PTN parece mediar los procesos de protección y reparación del cartílago osteoartrítico, por lo que constituye un factor promisorio para el tratamiento de la osteoartritis (Mentlein 2007).

En el desarrollo del riñón

Durante la organogénesis epitelial, la morfogénesis de las ramificaciones tisulares constituye un proceso central. Se ha descrito la participación de la PTN como un factor mesenquimal clave que regula la ramificación tisular durante el desarrollo de los túbulos renales (Sakurai et al. 2001). Adicionalmente, la expresión de la PTN está muy incrementada en células mesangiales humanas *in vitro* y las estimula a migrar (Martin et al. 2006).

En el desarrollo del pulmón

La PTN se ha involucrado, durante el desarrollo embrionario del pulmón, actuando de forma conjunta con el sistema Wnt/ β -catenina en la guía de las interacciones epitelio-mesénquima, durante la comunicación celular del epitelio con los fibroblastos (Weng et al. 2009; Weng and Liu 2010).

Función en la angiogénesis

El ratón $PTN^{-/-}$, presenta una disminución significativa del contenido de células precursoras hematopoyéticas (HSC) de médula ósea (BM), así como una regeneración hematopoyética alterada luego de la mielosupresión (Istvanffy et al. 2011). Por otra parte, el ratón deficiente del receptor $RPTP\zeta$, el cual es inactivado por la PTN, presenta un incremento significativo de su contenido de HSC de BM (Schinke et al. 2008).

Por lo anterior, la PTN se considera como un componente secretable del nicho vascular de la BM que regula la autorrenovación de las células HSC y su retención *in vivo* (Himburg et al. 2012). Además, la expresión endógena de PTN correlaciona con y parece estar involucrada en la angiogénesis *in vivo* en la membrana corio-alantoidea del embrión de pollo y su acción está mediada por la nucleolina (Koutsioumpa et al. 2012). La PTN es secretada por las células endoteliales derivadas de la BM e incrementa la tasa de sobrevivencia del ratón después de ser expuesto a radiación, o bien luego de ser sometido a un trasplante de médula mieoablatoiva, mediando la regeneración hematopoyética, mediante una señalización dependiente de RAS (Himburg et al. 2014). Adicionalmente, la PTN actúa como un inductor angiogénico, generando un medio pro-angiogénico, así como la respuesta migratoria de las células endoteliales y promoviendo el fenotipo prorregenerativo de los macrófagos (Palmieri et al. 2015). Finalmente, la PTN es capaz de inducir la angiogénesis *ex vivo* durante el envejecimiento, por lo que constituye una prometedora terapia para la promoción de la neovascularización en los tejidos envejecidos (Besse et al. 2013).

Una citocina secretable involucrada en el cáncer

La disolución de los contactos adhesivos célula-célula y el incremento en la adhesión de las células con la matriz extracelular, son características distintivas de las células cancerosas de fenotipo invasivo. Estos cambios son facilitados por factores de crecimiento que se unen a un receptor tipo tirosina cinasa (RTK). En células normales, las moléculas de adhesión celular (CAMs), además de algunos receptores de tipo tirosina fosfatasa (RPTP), antagonizan la señalización del RTK promoviendo la adhesión. En el cáncer, la señalización a través del RTK es constitutiva, debido a una mutación o a la amplificación del RTK, lo cual lleva a que funcione independientemente de los factores de crecimiento (Phillips-Mason et al. 2011).

La PTN se sobreexpresa en diferentes tumores humanos, en los cuales acelera su crecimiento y estimula la angiogénesis (Zhang et al. 2006; Perez-Pinera

et al. 2008), incluyendo los siguientes: i) cáncer pancreático (Yao et al. 2009; Yao et al. 2013), en el que contribuye al incremento de la invasión perineural y es de mal pronóstico; ii) melanomas (Wu et al. 2005), en los que se asocia con el potencial metastásico; iii) en glioblastomas (Lu et al. 2005) y astrocitomas (Peria et al. 2007), en los cuales se relaciona con el grado histopatológico; iv) constituye también un factor de crecimiento para la angiogénesis en cáncer de mama (Fang et al. 1992; Wellstein et al. 1992; Czubayko et al. 1995; Chang et al. 2007); v) cáncer colorrectal, en el que sirve como factor pronóstico, debido a que la PTN promueve la expresión de VEGF y la angiogénesis (Kong et al. 2012) y finalmente, vi) es una señal estimuladora en el cáncer de próstata (Hatziapostolou et al. 2006; Polytar-chou et al. 2009; Orr et al. 2011).

Recientemente, Elaohuel y cols. (Elahouel et al. 2015) demostraron que la PTN ejerce su acción interactuando directamente, a través de sus dominios tipo 1 de trombospondina, con la neuropilina 1 (NRP-1), la cual es un receptor de múltiples factores de crecimiento, que media la movilidad celular y que juega un papel importante en la angiogénesis y en la progresión de los tumores (Klagsbrun et al. 2002). Por lo tanto, la interacción NRP-1/PTN constituye un mecanismo recientemente descubierto para el control de la respuesta a la PTN por parte de las células endoteliales y tumorales, y puede explicar, al menos parcialmente, como la PTN contribuye en la angiogénesis tumoral y la progresión del cáncer (Elahouel et al. 2015).

La PTN como un péptido neuromodulador con múltiples funciones neurales

En el SNC de los vertebrados adultos, la PTN ejerce efectos protectores y neurotróficos. Adicionalmente, se le ha involucrado en algunas patologías neurodegenerativas. Consecuentemente, la PTN ha sido recientemente propuesta como un péptido neuromodulador en el SNC adulto (González-Castillo et al. 2014).

Participa en la neurogénesis, la migración y la diferenciación neural

La PTN regula la proliferación de células precursoras, tanto *in vivo* como *in vitro*. El ratón PTN^{-/-} exhibe una tasa de proliferación celular incrementada en las células precursoras neuronales en la corteza cerebral del adulto y la PTN administrada de forma exógena reduce dicha tasa de proliferación y promueve la diferenciación celular (Hienola et al. 2004). Además, la migración neural en la vía de migración rostral, está alterada en el ratón *knockout* del receptor de N-sindecano, que es uno de los receptores de la PTN (Hienola et al. 2006). Agregado a lo anterior, la PTN

promueve la producción de neuronas dopaminérgicas a partir de células precursoras embrionarias positivas a nestina (Jung et al. 2004). De tal forma que la PTN constituye un sistema modulador que participa en el establecimiento del equilibrio entre la proliferación y la diferenciación celular en el SNC de los vertebrados, lo cual parece ser facilitado por el Brd2, un antagonista de la PTN (Garcia-Gutierrez et al. 2014).

Contribuye al crecimiento axonal y neurítico, así como a la regeneración y sobrevivencia neuronal

La PTN funciona como una guía extracelular para el crecimiento axonal (Raulo et al. 2005), que induce neurogénesis (Bao et al. 2005), así como crecimiento neurítico (Kinnunen et al. 1996; Yanagisawa et al. 2010) y axonal (Mitsiadis et al. 1995; Kadomatsu and Muramatsu 2004). Además de lo anterior, la PTN participa en la dendritogénesis y en la sinaptogénesis (Asai et al. 2009). Por otra parte, la PTN constituye un factor relevante para la regeneración neural periférica bajo condiciones patológicas (Blondet et al. 2006), ya que es capaz de revertir la inhibición de la regeneración neural producida por los amino glicanos de condroitín sulfato (GAG) (Paveliev et al. 2016).

En el hipocampo la PTN está involucrada en el aprendizaje y la memoria

En el hipocampo, la potenciación de largo término (LTP) induce la expresión de PTN (Lauri et al. 1996) y ésta está a su vez involucrada en la regulación de la plasticidad sináptica (Lauri et al. 1998). Adicionalmente, la PTN es capaz de inhibir la inducción de la LTP por estimulación de alta frecuencia (HFS) (del Olmo et al. 2009). Conjuntamente, el ratón $PTN^{-/-}$ presenta una potenciación del LTP hipocampal (Amet et al. 2001), mientras que el ratón transgénico, que sobre-expresa a la PTN, presenta una atenuación en el LTP hipocampal (Pavlov et al. 2002) mediante la potenciación de la inhibición GABAérgica (Pavlov et al. 2006). Además, dos ratones *knockout* para receptores de la PTN presentan alteraciones en la memoria dependiente del hipocampo. El ratón deficiente en *sindecano 3* presenta una potenciación del LTP y una alteración en la memoria dependiente del hipocampo (Kaksonen et al. 2002). Asimismo, el ratón deficiente en $RPTP\zeta$ presenta alteraciones en la memoria contextual dependiente del hipocampo, debido a la fosforilación anormal de la p190 RhoGAP, una proteína GTPasa activadora de la Rho GTPasa (Tamura et al. 2006). Por lo tanto, la PTN es capaz de modular la LTP mediante la modulación de la plasticidad dependiente de actividad. Recientemente,

se ha demostrado que el entorno enriquecido incrementa la expresión de PTN, lo cual se correlaciona con un importante incremento en la cognición y en la expresión de marcadores de función cerebral en el ratón joven de senescencia acelerada SAMP8 (*senescence-accelerated prone mice*) (Griñan-Ferre et al. 2016).

Modula la transmisión nociocéptica

El ratón PTN^{-/-} presenta una alteración de la transmisión espinal nociocéptica en el control del procesamiento del dolor (Gramage and Herradon 2010), potenciando la analgesia causada por la estimulación de los adrenorreceptores $\alpha 2$ (Vicente-Rodríguez et al. 2013), la cual no está alterada en el ratón deficiente de MK^{-/-} (Gramage et al. 2012).

Como citocina secretada involucrada en la adicción a drogas

La expresión de PTN se incrementa en respuesta al consumo crónico de drogas (Mailleux et al. 1994; Le Greves 2005) y está sobreexpresada en diferentes regiones cerebrales luego de la administración de diferentes drogas de abuso (Herradón and Pérez-García 2014). La deficiencia de PTN confiere vulnerabilidad al desarrollo de procesos neurodegenerativos inducidos por las drogas de abuso en los humanos. La delección genética de la PTN, en el ratón, muestra una exacerbada neurotoxicidad causada por anfetaminas (Gramage et al. 2010). Además, en el ratón transgénico que sobreexpresa la PTN, las anfetaminas causan un incremento en la pérdida de terminales dopaminérgicas estriatales (Vicente-Rodríguez et al. 2016). La PTN previene los efectos neurotóxicos de las anfetaminas sobre las vías nigroestriatales y la PTN endógena también limita el sistema de recompensa de anfetaminas (Vicente-Rodríguez et al. 2016). De hecho, existen varias patentes para el uso de la PTN, así como para la MK, para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas, enfocadas en la neurotoxicidad, la neurodegeneración y los desórdenes causados por el uso de sustancias (Alguacil and Herradón 2015).

Participa en la neuroprotección luego de un daño y está involucrada en patologías neurodegenerativas

Se ha descrito un incremento en la expresión de la PTN en los astrocitos reactivos luego de una lesión hipocámpal (Takeda et al. 1995; Poulsen et al. 2000), así como después de un daño por congelamiento, en el cerebro del ratón, lo cual provee un medio favorable para la regeneración axonal (Iseki et al. 2002). Además, la PTN se

ha implicado en la denervación del estriado en ratas tratadas con levodopa (Ferrario et al. 2004), así como en la sobrevivencia *in vitro* de neuronas dopaminérgicas (Marchionini et al. 2007), proponiéndose como un agente neuroprotector en la reconstrucción de la vía dopaminérgica nigro-estriatal (Gombash et al. 2014). Adicionalmente, la PTN promueve la proliferación de la microglía y estimula la secreción de factores neurotróficos, a través de la vía de ERK1/2 luego de un daño por isquemia/reperfusión (Miao et al. 2012). En conjunto, esta evidencia ha llevado a proponer un efecto neuroprotector para la PTN.

La PTN se ha involucrado también en patologías neurodegenerativas. Se ha reportado su expresión en interneuronas estriatales (Taravini et al. 2005) y se ha demostrado que es capaz de promover la recuperación funcional cuando células que la sobreexpresan son transplantadas en el cuerpo estriado de ratas hemi-parkinsonianas (Hida et al. 2007). Así como también se ha visto que la PTN se sobreexpresa en la sustancia nigra en degeneración de pacientes con la enfermedad de Parkinson (Marchionini et al. 2007). Por lo que el bloqueo del receptor RPTP ζ / β se ha propuesto como una potencial estrategia terapéutica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Herradon et al. 2009), ya que se ha demostrado además, que la sobreexpresión de PTN provee de un medio de soporte trófico para las neuronas dopaminérgicas en ratas parkinsonianas (Taravini et al. 2011).

Además de lo anterior, se ha reportado que la PTN está sobreexpresada en los depósitos de beta-amiloide en los cerebros de pacientes con Alzheimer y síndrome de Down (Wisniewski et al. 1996). Sin embargo, estos resultados no se han vuelto a reportar en la literatura. Más recientemente, la PTN se ha involucrado en el desarrollo de los cambios degenerativos durante el envejecimiento (Grinan-Ferre et al. 2016), lo que la convierte en un blanco de estudio sumamente interesante y atractivo para el tratamiento de patologías neurodegenerativas.

Agradecimientos

Los autores agradecen los apoyos de: Universidad de Guadalajara PRO-SNI 2017 para DO-S, y los apoyos del CONACYT-México; CB-2012-180268 para AER-M, 256375 para CG-C y 621444 para PJ-J, así como el apoyo PROMEP/103.5/12/ 8143 para AER-M.

Bibliografía

- Alguacil LF, Herradon G. Midkine and Pleiotrophin in the Treatment of Neurodegenerative Diseases and Drug Addiction. *Recent patents on CNS drug discovery*. 2015;10:28-33.
- Amet LE, Lauri SE, Hienola A, Croll SD, Lu Y, Levorse JM, et al. Enhanced hippocampal long-term potentiation in mice lacking heparin-binding growth-associated molecule. *Molecular and cellular neurosciences*. 2001;17:1014-24. doi:10.1006/mcne.2001.0998.
- Antoine M, Tag CG, Wirz W, Borkham-Kamphorst E, Sawitza I, Gressner AM, et al. Up-regulation of pleiotrophin expression in rat hepatic stellate cells by PDGF and hypoxia: implications for its role in experimental biliary liver fibrogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;337:1153-64. doi:10.1016/j.bbrc.2005.09.173.
- Asai H, Yokoyama S, Morita S, Maeda N, Miyata S. Functional difference of receptor-type protein tyrosine phosphatase zeta/beta isoforms in neurogenesis of hippocampal neurons. *Neuroscience*. 2009;164:1020-30. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.09.012.
- Bao X, Mikami T, Yamada S, Faissner A, Muramatsu T, Sugahara K. Heparin-binding growth factor, pleiotrophin, mediates neuritogenic activity of embryonic pig brain-derived chondroitin sulfate/dermatan sulfate hybrid chains. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280:9180-91. doi:10.1074/jbc.M413423200.
- Bernard-Pierrot I, Delbe J, Caruelle D, Barritault D, Courty J, Milhiet PE. The lysine-rich C-terminal tail of heparin affn regulatory peptide is required for mitogenic and tumor formation activities. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276:12228-34. doi:10.1074/jbc.M010913200.
- Bernard-Pierrot I, Delbe J, Rouet V, Vigny M, Kerros ME, Caruelle D, et al. Dominant negative effectors of heparin affn regulatory peptide (HARP) angiogenic and transforming activities. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277:32071-7. doi:10.1074/jbc.M202747200.

- Besse S, Comte R, Frechault S, Courty J, Joel de L, Delbe J. Pleiotrophin promotes capillary-like sprouting from senescent aortic rings. *Cytokine*. 2013;62:44-7. doi:10.1016/j.cyto.2013.02.002.
- Blondet B, Carpentier G, Ferry A, Courty J. Exogenous pleiotrophin applied to lesioned nerve impairs muscle reinnervation. *Neurochemical research*. 2006;31:907-13. doi:10.1007/s11064-006-9095-x.
- Bohlen P, Kovesdi I. HBNF and MK, members of a novel gene family of heparin-binding proteins with potential roles in embryogenesis and brain function. *Progress in growth factor research*. 1991;3:143-57.
- Bouderlique T, Henault E, Lebouvier A, Frescaline G, Bierling P, Rouard H, et al. Pleiotrophin commits human bone marrow mesenchymal stromal cells towards hypertrophy during chondrogenesis. *PloS one*. 2014;9:e88287. doi:10.1371/journal.pone.0088287.
- Courty J, Dauchel MC, Caruelle D, Perderiset M, Barritault D. Mitogenic properties of a new endothelial cell growth factor related to pleiotrophin. *Biochemical and biophysical research communications*. 1991;180:145-51.
- Czubayko F, Schulte AM, Missner SC, Hsieh SS, Colley KJ, Wellstein A. Molecular and pharmacologic targeting of angiogenesis factors--the example of pleiotrophin. *Breast cancer research and treatment*. 1995;36:157-68.
- Chang Y, Zuka M, Perez-Pinera P, Astudillo A, Mortimer J, Berenson JR, et al. Secretion of pleiotrophin stimulates breast cancer progression through remodeling of the tumor microenvironment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104:10888-93. doi:10.1073/pnas.0704366104.
- Dean RA, Butler GS, Hamma-Kourbali Y, Delbe J, Brigstock DR, Courty J, et al. Identification of candidate angiogenic inhibitors processed by matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) in cell-based proteomic screens: disruption of vascular endothelial growth factor (VEGF)/heparin affinity regulatory peptide (pleiotrophin) and VEGF/Connective tissue growth factor angiogenic inhibitory complexes by MMP-2 proteolysis. *Molecular and cellular biology*. 2007;27:8454-65. doi:10.1128/MCB.00821-07.
- Del Olmo N, Gramage E, Alguacil LF, Perez-Pinera P, Deuel TF, Herradon G. Pleiotrophin inhibits hippocampal long-term potentiation: a role of pleiotrophin in learning and memory. *Growth Factors*. 2009;27:189-94. doi:10.1080/08977190902906859.

- Dreyfus J, Brunet-de Carvalho N, Duprez D, Raulais D, Vigny M. HB-GAM/pleiotrophin but not RIHB/midkine enhances chondrogenesis in micromass culture. *Experimental cell research*. 1998;241:171-80. doi:10.1006/excr.1998.4040.
- Elahouel R, Blanc C, Carpentier G, Frechault S, Cascone I, Destouches D, et al. Pleiotrophin exerts its migration and invasion effect through the neuropilin-1 pathway. *Neoplasia*. 2015;17:613-24. doi:10.1016/j.neo.2015.07.007.
- Fang W, Hartmann N, Chow DT, Riegel AT, Wellstein A. Pleiotrophin stimulates fibroblasts and endothelial and epithelial cells and is expressed in human cancer. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267:25889-97.
- Ferrario JE, Taravini IR, Mourlevat S, Stefano A, Delfino MA, Raisman-Vozari R, et al. Differential gene expression induced by chronic levodopa treatment in the striatum of rats with lesions of the nigrostriatal system. *Journal of neurochemistry*. 2004;90:1348-58. doi:10.1111/j.1471-4159.2004.02595.x.
- Garcia-Gutierrez P, Juarez-Vicente F, Wolgemuth DJ, Garcia-Dominguez M. Pleiotrophin antagonizes Brd2 during neuronal differentiation. *Journal of cell science*. 2014;127:2554-64. doi:10.1242/jcs.147462.
- Gombash SE, Manfredsson FP, Mandel RJ, Collier TJ, Fischer DL, Kemp CJ, et al. Neuroprotective potential of pleiotrophin overexpression in the striatonigral pathway compared with overexpression in both the striatonigral and nigrostriatal pathways. *Gene therapy*. 2014;21:682-93. doi:10.1038/gt.2014.42.
- González-Castillo C, Ortuno-Sahagun D, Guzman-Brambila C, Marquez-Aguirre AL, Raisman-Vozari R, Pallas M, et al. The absence of pleiotrophin modulates gene expression in the hippocampus in vivo and in cerebellar granule cells in vitro. *Molecular and cellular neurosciences*. 2016;75:113-21. doi:10.1016/j.mcn.2016.07.004.
- González-Castillo C, Ortuno-Sahagun D, Guzman-Brambila C, Pallas M, Rojas-Mayorquin AE. Pleiotrophin as a central nervous system neuromodulator, evidences from the hippocampus. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:443. doi:10.3389/fn-cel.2014.00443.
- Gramage E, Herradon G. Genetic deletion of pleiotrophin leads to disruption of spinal nociceptive transmission: evidence for pleiotrophin modulation of morphine-induced analgesia. *European journal of pharmacology*. 2010;647:97-102. doi:10.1016/j.ej-phar.2010.08.029.
- Gramage E, Martin YB, Herradon G. The heparin binding growth factors midkine and pleiotrophin regulate the antinociceptive effects of morphine through alpha(2)-adrenergic independent mechanisms. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2012;101:387-93. doi:10.1016/j.pbb.2012.02.001.

- Gramage E, Rossi L, Granado N, Moratalla R, Herradon G. Genetic inactivation of pleiotrophin triggers amphetamine-induced cell loss in the substantia nigra and enhances amphetamine neurotoxicity in the striatum. *Neuroscience*. 2010;170:308-16. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.06.078.
- Grinan-Ferre C, Perez-Caceres D, Gutierrez-Zetina SM, Camins A, Palomera-Avalos V, Ortuno-Sahagun D, et al. Environmental Enrichment Improves Behavior, Cognition, and Brain Functional Markers in Young Senescence-Accelerated Prone Mice (SAMP8). *Molecular neurobiology*. 2016;53:2435-50. doi:10.1007/s12035-015-9210-6.
- Hampton BS, Marshak DR, Burgess WH. Structural and functional characterization of full-length heparin-binding growth associated molecule. *Molecular biology of the cell*. 1992;3:85-93.
- Hatziapostolou M, Polytarchou C, Katsoris P, Courty J, Papadimitriou E. Heparin affinity regulatory peptide/pleiotrophin mediates fibroblast growth factor 2 stimulatory effects on human prostate cancer cells. *The Journal of biological chemistry*. 2006;281:32217-26. doi:10.1074/jbc.M607104200.
- Heroult M, Bernard-Pierrot I, Delbe J, Hama-Kourbali Y, Katsoris P, Barritault D, et al. Heparin affinity regulatory peptide binds to vascular endothelial growth factor (VEGF) and inhibits VEGF-induced angiogenesis. *Oncogene*. 2004;23:1745-53. doi:10.1038/sj.onc.1206879.
- Herradon G, Ezquerro L, Gramage E, Alguacil LF. Targeting the pleiotrophin/receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta signaling pathway to limit neurotoxicity induced by drug abuse. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2009;9:440-7.
- Herradon G, Perez-Garcia C. Targeting midkine and pleiotrophin signalling pathways in addiction and neurodegenerative disorders: recent progress and perspectives. *British journal of pharmacology*. 2014;171:837-48. doi:10.1111/bph.12312.
- Hida H, Masuda T, Sato T, Kim TS, Misumi S, Nishino H. Pleiotrophin promotes functional recovery after neural transplantation in rats. *Neuroreport*. 2007;18:179-83. doi:10.1097/WNR.0b013e328011398e.
- Hienola A, Pekkanen M, Rauho E, Vanttola P, Rauvala H. HB-GAM inhibits proliferation and enhances differentiation of neural stem cells. *Molecular and cellular neurosciences*. 2004;26:75-88. doi:10.1016/j.mcn.2004.01.018.
- Hienola A, Tumova S, Kuleskiy E, Rauvala H. N-syndecan deficiency impairs neural migration in brain. *The Journal of cell biology*. 2006;174:569-80. doi:10.1083/jcb.200602043.

- Himburg HA, Harris JR, Ito T, Daher P, Russell JL, Quarmyne M, et al. Pleiotrophin regulates the retention and self-renewal of hematopoietic stem cells in the bone marrow vascular niche. *Cell reports*. 2012;2:964-75. doi:10.1016/j.celrep.2012.09.002.
- Himburg HA, Yan X, Doan PL, Quarmyne M, Micewicz E, McBride W, et al. Pleiotrophin mediates hematopoietic regeneration via activation of RAS. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124:4753-8. doi:10.1172/JCI76838.
- Hulmes JD, Seddon AP, Decker MM, Bohlen P. Comparison of the disulfide bond arrangements of human recombinant and bovine brain heparin binding neurite-promoting factors. *Biochemical and biophysical research communications*. 1993;192:738-46. doi:10.1006/bbrc.1993.1476.
- Imai S, Kaksonen M, Raulo E, Kinnunen T, Fages C, Meng X, et al. Osteoblast recruitment and bone formation enhanced by cell matrix-associated heparin-binding growth-associated molecule (HB-GAM). *The Journal of cell biology*. 1998;143:1113-28.
- Iseki K, Hagino S, Mori T, Zhang Y, Yokoya S, Takaki H, et al. Increased syndecan expression by pleiotrophin and FGF receptor-expressing astrocytes in injured brain tissue. *Glia*. 2002;39:1-9. doi:10.1002/glia.10078.
- Istvanffy R, Kroger M, Eckl C, Gitzelmann S, Vilne B, Bock F, et al. Stromal pleiotrophin regulates repopulation behavior of hematopoietic stem cells. *Blood*. 2011;118:2712-22. doi:10.1182/blood-2010-05-287235.
- Johnson WE, Patterson AM, Eisenstein SM, Roberts S. The presence of pleiotrophin in the human intervertebral disc is associated with increased vascularization: an immunohistologic study. *Spine*. 2007;32:1295-302. doi:10.1097/BRS.0b013e31805b835d.
- Jung CG, Hida H, Nakahira K, Ikenaka K, Kim HJ, Nishino H. Pleiotrophin mRNA is highly expressed in neural stem (progenitor) cells of mouse ventral mesencephalon and the product promotes production of dopaminergic neurons from embryonic stem cell-derived nestin-positive cells. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2004;18:1237-9. doi:10.1096/fj.03-0927fe.
- Kadomatsu K, Muramatsu T. Midkine and pleiotrophin in neural development and cancer. *Cancer letters*. 2004;204:127-43. doi:10.1016/S0304-3835(03)00450-6.
- Kaksonen M, Pavlov I, Voikar V, Lauri SE, Hienola A, Riekkki R, et al. Syndecan-3-deficient mice exhibit enhanced LTP and impaired hippocampus-dependent memory. *Molecular and cellular neurosciences*. 2002;21:158-72.
- Kinnunen T, Raulo E, Nolo R, Maccarana M, Lindahl U, Rauvala H. Neurite outgrowth in brain neurons induced by heparin-binding growth-associated molecule (HB-GAM)

- depends on the specific interaction of HB-GAM with heparan sulfate at the cell surface. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271:2243-8.
- Klagsbrun M, Takashima S, Mamluk R. The role of neuropilin in vascular and tumor biology. *Advances in experimental medicine and biology*. 2002;515:33-48.
- Kong Y, Bai PS, Nan KJ, Sun H, Chen NZ, Qi XG. Pleiotrophin is a potential colorectal cancer prognostic factor that promotes VEGF expression and induces angiogenesis in colorectal cancer. *International journal of colorectal disease*. 2012;27:287-98. doi:10.1007/s00384-011-1344-z.
- Koutsioumpa M, Drosou G, Mikelis C, Theochari K, Vourtsis D, Katsoris P, et al. Pleiotrophin expression and role in physiological angiogenesis in vivo: potential involvement of nucleolin. *Vascular cell*. 2012;4:4. doi:10.1186/2045-824X-4-4.
- Kovesdi I, Fairhurst JL, Kretschmer PJ, Bohlen P. Heparin-binding neurotrophic factor (HBNF) and MK, members of a new family of homologous, developmentally regulated proteins. *Biochemical and biophysical research communications*. 1990;172:850-4.
- Lamprou M, Kaspiris A, Panagiotopoulos E, Giannoudis PV, Papadimitriou E. The role of pleiotrophin in bone repair. *Injury*. 2014;45:1816-23. doi:10.1016/j.injury.2014.10.013.
- Lauri SE, Rauvala H, Kaila K, Taira T. Effect of heparin-binding growth-associated molecule (HB-GAM) on synaptic transmission and early LTP in rat hippocampal slices. *The European journal of neuroscience*. 1998;10:188-94.
- Lauri SE, Taira T, Kaila K, Rauvala H. Activity-induced enhancement of HB-GAM expression in rat hippocampal slices. *Neuroreport*. 1996;7:1670-4.
- Le Greves P. Pleiotrophin gene transcription in the rat nucleus accumbens is stimulated by an acute dose of amphetamine. *Brain research bulletin*. 2005;65:529-32. doi:10.1016/j.brainresbull.2005.03.010.
- Li G, Bunn JR, Mushipe MT, He Q, Chen X. Effects of pleiotrophin (PTN) over-expression on mouse long bone development, fracture healing and bone repair. *Calcified tissue international*. 2005;76:299-306. doi:10.1007/s00223-004-0145-6.
- Lu KV, Jong KA, Kim GY, Singh J, Dia EQ, Yoshimoto K, et al. Differential induction of glioblastoma migration and growth by two forms of pleiotrophin. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280:26953-64. doi:10.1074/jbc.M502614200.
- Maeda N, Fukazawa N, Ishii M. Chondroitin sulfate proteoglycans in neural development and plasticity. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2010;15:626-44.

- Maeda N, Ichihara-Tanaka K, Kimura T, Kadomatsu K, Muramatsu T, Noda M. A receptor-like protein-tyrosine phosphatase PTPzeta/RPTPbeta binds a heparin-binding growth factor midkine. Involvement of arginine 78 of midkine in the high affinity binding to PTPzeta. *The Journal of biological chemistry*. 1999;274:12474-9.
- Maeda N, Nishiwaki T, Shintani T, Hamanaka H, Noda M. 6B4 proteoglycan/phosphacan, an extracellular variant of receptor-like protein-tyrosine phosphatase zeta/RPTPbeta, binds pleiotrophin/heparin-binding growth-associated molecule (HB-GAM). *The Journal of biological chemistry*. 1996;271:21446-52.
- Mailleux P, Preud'homme X, Albala N, Vanderwinden JM, Vanderhaeghen JJ. delta-9-Tetrahydrocannabinol regulates gene expression of the growth factor pleiotrophin in the forebrain. *Neuroscience letters*. 1994;175:25-7.
- Marchionini DM, Lehrmann E, Chu Y, He B, Sortwell CE, Becker KG, et al. Role of heparin binding growth factors in nigrostriatal dopamine system development and Parkinson's disease. *Brain research*. 2007;1147:77-88. doi:10.1016/j.brainres.2007.02.028.
- Martin J, Bowen T, Steadman R. The pluripotent cytokine pleiotrophin is induced by wounding in human mesangial cells. *Kidney international*. 2006;70:1616-22. doi:10.1038/sj.ki.5001800.
- Meng K, Rodriguez-Pena A, Dimitrov T, Chen W, Yamin M, Noda M, et al. Pleiotrophin signals increased tyrosine phosphorylation of beta beta-catenin through inactivation of the intrinsic catalytic activity of the receptor-type protein tyrosine phosphatase beta/zeta. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97:2603-8. doi:10.1073/pnas.020487997.
- Mentlein R. Targeting pleiotropin to treat osteoarthritis. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2007;11:861-7. doi:10.1517/14728222.11.7.861.
- Merenmies J, Rauvala H. Molecular cloning of the 18-kDa growth-associated protein of developing brain. *The Journal of biological chemistry*. 1990;265:16721-4.
- Miao J, Ding M, Zhang A, Xiao Z, Qi W, Luo N, et al. Pleiotrophin promotes microglia proliferation and secretion of neurotrophic factors by activating extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway. *Neuroscience research*. 2012;74:269-76. doi:10.1016/j.neures.2012.09.001.
- Mikelis C, Sfaelou E, Koutsoumpa M, Kieffer N, Papadimitriou E. Integrin alpha(v)beta(3) is a pleiotrophin receptor required for pleiotrophin-induced endothelial cell migration through receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2009;23:1459-69. doi:10.1096/fj.08-117564.

- Milner PG, Li YS, Hoffman RM, Kodner CM, Siegel NR, Deuel TF. A novel 17 kD heparin-binding growth factor (HBGF-8) in bovine uterus: purification and N-terminal amino acid sequence. *Biochemical and biophysical research communications*. 1989;165:1096-103.
- Mitsiadis TA, Salmivirta M, Muramatsu T, Muramatsu H, Rauvala H, Lehtonen E, et al. Expression of the heparin-binding cytokines, midkine (MK) and HB-GAM (pleiotrophin) is associated with epithelial-mesenchymal interactions during fetal development and organogenesis. *Development*. 1995;121:37-51.
- Muramatsu H, Zou P, Kurosawa N, Ichihara-Tanaka K, Maruyama K, Inoh K, et al. Female infertility in mice deficient in midkine and pleiotrophin, which form a distinct family of growth factors. *Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms*. 2006;11:1405-17. doi:10.1111/j.1365-2443.2006.01028.x.
- Nakamoto M, Matsubara S, Miyauchi T, Obama H, Ozawa M, Muramatsu T. A new family of heparin binding growth/differentiation factors: differential expression of the midkine (MK) and HB-GAM genes during mouse development. *Journal of biochemistry*. 1992;112:346-9.
- Nakanishi K, Tokita Y, Aono S, Ida M, Matsui F, Higashi Y, et al. Neuroglycan C, a brain-specific chondroitin sulfate proteoglycan, interacts with pleiotrophin, a heparin-binding growth factor. *Neurochemical research*. 2010;35:1131-7. doi:10.1007/s11064-010-0164-9.
- Orr B, Vanpoucke G, Grace OC, Smith L, Anderson RA, Riddick AC, et al. Expression of pleiotrophin in the prostate is androgen regulated and it functions as an autocrine regulator of mesenchyme and cancer associated fibroblasts and as a paracrine regulator of epithelia. *The Prostate*. 2011;71:305-17. doi:10.1002/pros.21244.
- Palmieri D, Mura M, Mambrini S, Palombo D. Effects of Pleiotrophin on endothelial and inflammatory cells: Pro-angiogenic and anti-inflammatory properties and potential role for vascular bio-prosthesis endothelialization. *Advances in medical sciences*. 2015;60:287-93. doi:10.1016/j.advms.2015.05.003.
- Pantazaka E PE. PTN (pleiotrophin). *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. 2012;16:821-37. doi:10.4267/2042/48231.
- Papadimitriou E, Mikelis C, Lampropoulou E, Koutsoumpa M, Theochari K, Tsirmoula S, et al. Roles of pleiotrophin in tumor growth and angiogenesis. *European cytokine network*. 2009;20:180-90. doi:10.1684/ecn.2009.0172.
- Papadimitriou E, Polykratis A, Courty J, Koolwijk P, Heroult M, Katsoris P. HARP induces angiogenesis in vivo and in vitro: implication of N or C terminal peptides. *Bio-*

- chemical and biophysical research communications. 2001;282:306-13. doi:10.1006/bbrc.2001.4574.
- Pariser H, Herradon G, Ezquerro L, Perez-Pinera P, Deuel TF. Pleiotrophin regulates serine phosphorylation and the cellular distribution of beta-adducin through activation of protein kinase C. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102:12407-12. doi:10.1073/pnas.0505901102.
- Paveliev M, Fenrich KK, Kislin M, Kuja-Panula J, Kuleskiy E, Varjosalo M, et al. HB-GAM (pleiotrophin) reverses inhibition of neural regeneration by the CNS extracellular matrix. *Scientific reports*. 2016;6:33916. doi:10.1038/srep33916.
- Pavlov I, Rauvala H, Taira T. Enhanced hippocampal GABAergic inhibition in mice overexpressing heparin-binding growth-associated molecule. *Neuroscience*. 2006;139:505-11. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.11.070.
- Pavlov I, Voikar V, Kaksonen M, Lauri SE, Hienola A, Taira T, et al. Role of heparin-binding growth-associated molecule (HB-GAM) in hippocampal LTP and spatial learning revealed by studies on overexpressing and knockout mice. *Molecular and cellular neurosciences*. 2002;20:330-42.
- Perez-Pinera P, Berenson JR, Deuel TF. Pleiotrophin, a multifunctional angiogenic factor: mechanisms and pathways in normal and pathological angiogenesis. *Current opinion in hematology*. 2008;15:210-4. doi:10.1097/MOH.0b013e3282fd69e.
- Perez-Pinera P, Zhang W, Chang Y, Vega JA, Deuel TF. Anaplastic lymphoma kinase is activated through the pleiotrophin/receptor protein-tyrosine phosphatase beta/zeta signaling pathway: an alternative mechanism of receptor tyrosine kinase activation. *The Journal of biological chemistry*. 2007;282:28683-90. doi:10.1074/jbc.M704505200.
- Peria FM, Neder L, Marie SK, Rosemberg S, Oba-Shinjo SM, Colli BO, et al. Pleiotrophin expression in astrocytic and oligodendroglial tumors and its correlation with histological diagnosis, microvascular density, cellular proliferation and overall survival. *Journal of neuro-oncology*. 2007;84:255-61. doi:10.1007/s11060-007-9379-2.
- Phillips-Mason PJ, Craig SE, Brady-Kalnay SM. Should I stay or should I go? Shedding of RPTPs in cancer cells switches signals from stabilizing cell-cell adhesion to driving cell migration. *Cell adhesion & migration*. 2011;5:298-305.
- Polykratis A, Katsoris P, Courty J, Papadimitriou E. Characterization of heparin affinity regulatory peptide signaling in human endothelial cells. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280:22454-61. doi:10.1074/jbc.M414407200.
- Polytarchou C, Hatzia Apostolou M, Poimenidi E, Mikelis C, Papadopoulou A, Parthymou A, et al. Nitric oxide stimulates migration of human endothelial and prostate can-

- cer cells through up-regulation of pleiotrophin expression and its receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta. *International journal of cancer*. 2009;124:1785-93. doi:10.1002/ijc.24084.
- Poulsen FR, Lagord C, Courty J, Pedersen EB, Barritault D, Finsen B. Increased synthesis of heparin affn regulatory peptide in the perforant path lesioned mouse hippocampal formation. *Experimental brain research*. 2000;135:319-30.
- Powers C, Aigner A, Stoica GE, McDonnell K, Wellstein A. Pleiotrophin signaling through anaplastic lymphoma kinase is rate-limiting for glioblastoma growth. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277:14153-8. doi:10.1074/jbc.M112354200.
- Raulo E, Chernousov MA, Carey DJ, Nolo R, Rauvala H. Isolation of a neuronal cell surface receptor of heparin binding growth-associated molecule (HB-GAM). Identification as N-syndecan (syndecan-3). *The Journal of biological chemistry*. 1994;269:12999-3004.
- Raulo E, Tumova S, Pavlov I, Pekkanen M, Hienola A, Klankki E, et al. The two thrombospondin type I repeat domains of the heparin-binding growth-associated molecule bind to heparin/heparan sulfate and regulate neurite extension and plasticity in hippocampal neurons. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280:41576-83. doi:10.1074/jbc.M506457200.
- Rauvala H. An 18-kd heparin-binding protein of developing brain that is distinct from fibroblast growth factors. *The EMBO journal*. 1989;8:2933-41.
- Rojas-Mayorquín A.E.,Ortuño-Sahagún D. Pleiotrophin. *Encyclopedia of Signaling Molecules 2nd edition*. Sangdun Choi (Ed), ISBN: 978-1-4614-6438-9 (Online). SPRINGER (2017).
- Ryan E, Shen D, Wang X. Structural studies reveal an important role for the pleiotrophin C-terminus in mediating interactions with chondroitin sulfate. *The FEBS journal*. 2016;283:1488-503. doi:10.1111/febs.13686.
- Sakurai H, Bush KT, Nigam SK. Identification of pleiotrophin as a mesenchymal factor involved in ureteric bud branching morphogenesis. *Development*. 2001;128:3283-93.
- Sanchez-Morgan N, Kirsch KH, Trackman PC, Sonenshein GE. The lysyl oxidase propeptide interacts with the receptor-type protein tyrosine phosphatase kappa and inhibits beta-catenin transcriptional activity in lung cancer cells. *Molecular and cellular biology*. 2011;31:3286-97. doi:10.1128/MCB.01426-10.
- Sato Y, Takita H, Ohata N, Tamura M, Kuboki Y. Pleiotrophin regulates bone morphogenetic protein (BMP)-induced ectopic osteogenesis. *Journal of biochemistry*. 2002;131:877-86.

- Schinke T, Gebauer M, Schilling AF, Lamprianou S, Priemel M, Mueldner C, et al. The protein tyrosine phosphatase Rptpzeta is expressed in differentiated osteoblasts and affects bone formation in mice. *Bone*. 2008;42:524-34. doi:10.1016/j.bone.2007.11.009.
- Stoica GE, Kuo A, Aigner A, Sunitha I, Souttou B, Malerczyk C, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase as a receptor for the growth factor pleiotrophin. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276:16772-9. doi:10.1074/jbc.M010660200.
- Takeda A, Onodera H, Sugimoto A, Itoyama Y, Kogure K, Rauvala H, et al. Induction of heparin-binding growth-associated molecule expression in reactive astrocytes following hippocampal neuronal injury. *Neuroscience*. 1995;68:57-64.
- Tamura H, Fukada M, Fujikawa A, Noda M. Protein tyrosine phosphatase receptor type Z is involved in hippocampus-dependent memory formation through dephosphorylation at Y1105 on p190 RhoGAP. *Neuroscience letters*. 2006;399:33-8. doi:10.1016/j.neulet.2006.01.045.
- Taravini IR, Chertoff M, Cafferata EG, Courty J, Murer MG, Pitossi FJ, et al. Pleiotrophin over-expression provides trophic support to dopaminergic neurons in parkinsonian rats. *Molecular neurodegeneration*. 2011;6:40. doi:10.1186/1750-1326-6-40.
- Taravini IR, Ferrario JE, Delbe J, Ginestet L, Debeir T, Courty J, et al. Immunodetection of heparin-binding growth associated molecule (pleiotrophin) in striatal interneurons. *Brain research*. 2005;1066:196-200. doi:10.1016/j.brainres.2005.10.055.
- Tare RS, Oreffo RO, Clarke NM, Roach HI. Pleiotrophin/Osteoblast-stimulating factor 1: dissecting its diverse functions in bone formation. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002;17:2009-20. doi:10.1359/jbmr.2002.17.11.2009.
- Tezuka K, Takeshita S, Hakeda Y, Kumegawa M, Kikuno R, Hashimoto-Gotoh T. Isolation of mouse and human cDNA clones encoding a protein expressed specifically in osteoblasts and brain tissues. *Biochemical and biophysical research communications*. 1990;173:246-51.
- Vanderwinden JM, Mailleux P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ. Cellular distribution of the new growth factor pleiotrophin (HB-GAM) mRNA in developing and adult rat tissues. *Anatomy and embryology*. 1992;186:387-406.
- Vicente-Rodríguez M, Perez-García C, Gramage E, Herradon G. Genetic inactivation of pleiotrophin but not midkine potentiates clonidine-induced alpha-2 adrenergic-mediated analgesia. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2013;110:185-91. doi:10.1016/j.pbb.2013.07.013.
- Vicente-Rodríguez M, Rojo González L, Gramage E, Fernández-Calle R, Chen Y, Perez-García C, et al. Pleiotrophin overexpression regulates amphetamine-induced reward and

- striatal dopaminergic denervation without changing the expression of dopamine D1 and D2 receptors: Implications for neuroinflammation. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2016. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.09.002.
- Wellstein A, Fang WJ, Khatri A, Lu Y, Swain SS, Dickson RB, et al. A heparin-binding growth factor secreted from breast cancer cells homologous to a developmentally regulated cytokine. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267:2582-7.
- Weng T, Gao L, Bhaskaran M, Guo Y, Gou D, Narayanaperumal J, et al. Pleiotrophin regulates lung epithelial cell proliferation and differentiation during fetal lung development via beta-catenin and Dlk1. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284:28021-32. doi:10.1074/jbc.M109.052530.
- Weng T, Liu L. The role of pleiotrophin and beta-catenin in fetal lung development. *Respiratory research*. 2010;11:80. doi:10.1186/1465-9921-11-80.
- Wisniewski T, Lalowski M, Baumann M, Rauvala H, Raulo E, Nolo R, et al. HB-GAM is a cytokine present in Alzheimer's and Down's syndrome lesions. *Neuroreport*. 1996;7:667-71.
- Wu H, Barusevicius A, Babb J, Klein-Szanto A, Godwin A, Elenitsas R, et al. Pleiotrophin expression correlates with melanocytic tumor progression and metastatic potential. *Journal of cutaneous pathology*. 2005;32:125-30. doi:10.1111/j.0303-6987.2005.00282.x.
- Xu C, Zhu S, Wu M, Han W, Yu Y. Functional receptors and intracellular signal pathways of midkine (MK) and pleiotrophin (PTN). *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2014;37:511-20.
- Yanagisawa H, Komuta Y, Kawano H, Toyoda M, Sango K. Pleiotrophin induces neurite outgrowth and up-regulates growth-associated protein (GAP)-43 mRNA through the ALK/GSK3beta/beta-catenin signaling in developing mouse neurons. *Neuroscience research*. 2010;66:111-6. doi:10.1016/j.neures.2009.10.002.
- Yao J, Hu XF, Feng XS, Gao SG. Pleiotrophin promotes perineural invasion in pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology*. 2013;19:6555-8. doi:10.3748/wjg.v19.i39.6555.
- Yao J, Ma Q, Wang L, Zhang M. Pleiotrophin expression in human pancreatic cancer and its correlation with clinicopathological features, perineural invasion, and prognosis. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54:895-901. doi:10.1007/s10620-008-0433-5.
- Zhang N, Zhong R, Perez-Pinera P, Herradon G, Ezquerro L, Wang ZY, et al. Identification of the angiogenesis signaling domain in pleiotrophin defines a mechanism

of the angiogenic switch. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;343:653-8. doi:10.1016/j.bbrc.2006.03.006.

Zou P, Muramatsu H, Sone M, Hayashi H, Nakashima T, Muramatsu T. Mice doubly deficient in the midkine and pleiotrophin genes exhibit deficits in the expression of beta-tectorin gene and in auditory response. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2006;86:645-53. doi:10.1038/labinvest.3700428.

Medicina ambiental, respuesta inmunitaria y enfermedades parasitarias: un enfoque en los disruptores endocrinos

Nava-Castro K.E,¹ Morales-Montor J.²

¹ Laboratorio de Genotoxicología y Mutagénesis Ambiental, Departamento de Ciencias Ambientales, Centro de Ciencias de la Atmósfera, UNAM.

² Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Escolar S/N C.P. 04510. México D.F., México.

Resumen

La actividad humana, particularmente la industrial, ha traído consigo el incremento de gran variedad de compuestos contaminantes en el medio ambiente, entre los que se encuentran los compuestos disruptores endocrinos. Estos compuestos tienen la capacidad de interactuar directamente con diversos receptores nucleares, incluyendo los esteroides sexuales, y funcionar como agonistas o antagonistas de los mismos. Derivada de su interacción con tales receptores, pueden presentar actividad estrogénica, antiestrogénica, antiandrogénica, etc. De estos contaminantes, son de particular importancia los que tienen actividad estrogénica debido a su abundancia en el medio ambiente. En el adulto se reconoce la influencia del ambiente hormonal, en la polarización de la respuesta inmunológica hacia tipo humoral o celular. Se acepta que la respuesta inmunológica muestra un dimorfismo sexual debido a que ciertas patologías inmunológicas se presentan preferentemente en un sexo y no en el otro. En el caso específico de las enfermedades parasitarias, es de particular importancia la participación de las hormonas del hospedero, particularmente los esteroides sexuales, tanto en la respuesta del hospedero ante la infección, como en el desarrollo y supervivencia del parásito. En este capítulo se revisan las interacciones entre los compuestos disruptores endocrinos y la respuesta inmune, así como su posible participación en el curso de las enfermedades parasitarias.

Introducción

Los compuestos disruptores endocrinos (CDE) son sustancias exógenas que pueden actuar como agonistas o antagonistas de diferentes receptores, modificando la síntesis, almacenamiento y metabolismo de hormonas (Sweeney, 2002). Estos compuestos tienen la capacidad de actuar en organismos intactos así como en su descendencia (Anway et al., 2008a, Anway et al., 2006, Anway et al., 2008b, Guerrero-Bosagna et al., 2009, Nilsson et al., 2008). Los CDE tienen diferentes orígenes. Pueden ser tanto de origen natural, como los fitoestrógenos contenidos en la soya, o bien de origen industrial, como los residuos producidos en la fabricación de pinturas y plásticos, así como diversos plaguicidas que incluyen al dicloro-difenil-tricloroetano (DDT). Estos compuestos pueden tener actividad estrogénica, antiestrogénica, antiandrogénica, o bien interactuar con otros ejes neuroendocrinos, como el eje tiroideo, también con el sistema inmune, o incluso pueden tener más de un tipo de actividad (Amaral Mendes, 2002, Chiappini et al., 2009, Sonne et al., 2009). En general, estos compuestos son altamente lipofílicos, lo que permite su almacenamiento por periodos prolongados en el tejido adiposo (Sweeney, 2002). Los efectos de los CDE en diferentes ejes neuroendocrinos dependen del periodo de exposición, la dosis, así como del estadio del desarrollo en que se presenta la exposición. La existencia de ventanas críticas durante el desarrollo produce variaciones en los efectos neuroendocrinos del CDE y se asocia con alteraciones fenotípicas irreversibles. La exposición a estos compuestos puede darse desde etapas muy tempranas del desarrollo. En el embarazo, el feto es expuesto por vía transplacentaria a los CDE con que entre en contacto la madre. Por su parte durante la lactancia, la exposición se da por medio de la leche materna; en esta etapa se presenta una gran movilización de las reservas lipídicas maternas, por lo que los CDE almacenados son liberados (Main et al., 2006). En etapas más tardías del desarrollo la exposición a CDE se puede presentar vía la ingesta de alimentos contaminados e incluso de manera ocupacional. En el caso del sistema inmunológico y dada su comunicación bidireccional con los ejes neuroendocrinos, resultan de gran importancia los CDE que emulan la acción de los esteroides sexuales.

Compuestos estrogénicos

Existe una gran cantidad de CDE con actividad estrogénica, que incluye contaminantes de origen industrial (octilfenol y bisfenol A) y fitoestrógenos (genisteína, daidzeína, coumestrol), sin embargo el CDE más ampliamente documentado es el xenoestrógeno dietilestilbestrol (DES). Este compuesto es un estrógeno sintético que interactúa con los receptores nucleares a estrógenos (ER) α y β (Kuiper *et al.*, 1998, Newbold, 1995).

El DES fue ampliamente utilizado durante las décadas de los 1950 y 1960 para prevenir abortos espontáneos y otras complicaciones del embarazo. En los 1970 fue retirado del mercado por su implicación en la creciente incidencia de anomalías urogenitales en las niñas y niños expuestos *in utero* (Veurink *et al.*, 2005). Las denominadas «hijas del DES» son mujeres con alta tasa de displasia cervical (Blatt *et al.*, 2003) hipoplasia vaginal, adenoma vaginal de células claras y malformaciones uterinas (Crews *et al.*, 2006, Veurink *et al.*, 2005), irregularidades menstruales, disminución de fertilidad (Veurink *et al.*, 2005) así como embarazo ectópico, aborto espontáneo y parto prematuro (Kaufman *et al.*, 2002). Mientras que los «hijos del DES» presentan quistes epididimales, hipospadias, criptorquidia y baja calidad del semen (Skakkebaek *et al.*, 2001, Veurink *et al.*, 2005). La exposición fetal en los periodos susceptibles del desarrollo, es la responsable de los efectos adversos del DES. Durante la vida intrauterina, en particular en el periodo correspondiente a la diferenciación de tejidos reproductivos, el DES interactúa con los receptores a estrógenos, alterando su diferenciación, lo cual da como resultado malformaciones en genitales internos (Greco *et al.*, 1993). Uno de los mecanismos propuestos para explicar la programación durante el desarrollo es la adquisición de improntas genómicas (Gluckman *et al.*, 2004). Durante el periodo fetal, la exposición a DES produce una expresión anormal del gen estrógeno dependiente de la lactoferrina, lo cual podría estar implicado en otras alteraciones reproductivas, particularmente uterinas (Hendry *et al.*, 1999). La administración de DES durante el desarrollo temprano muestra efectos similares en diversas especies animales como la oveja (Sweeney, 2002, Sweeney *et al.*, 2000) y el ratón (Fielden *et al.*, 2002). En animales de laboratorio, ha sido posible el estudio de los efectos de DES

incluso a nivel hipotalámico e hipofisario. En ratas hembra se ha observado la masculinización hipotalámica (Yamamoto et al., 2003) así como el incremento en las concentraciones de FSH y LH (Yamamoto et al., 2005).

Las isoflavonas y otros fitoestrógenos también presentan actividad estrogénica. A pesar de que se conocen sus efectos protectores contra el cáncer de seno y próstata en humanos y roedores (Fritz et al., 1998, Lamartiniere et al., 1998a, Lamartiniere et al., 1998b), existe controversia sobre la acción de estos fitoestrógenos durante el periodo neonatal sobre el eje reproductivo, ya que por un lado la administración de isoflavonas en ratas durante toda la lactancia incrementa el peso uterino, adelanta la pubertad y produce estro persistente (Lewis et al., 2003), mientras que otros autores reportan que la exposición a genisteína al final de la lactancia no produce alteraciones en el desarrollo sexual (Lamartiniere et al., 1998b).

Compuestos antiestrogénicos

Los compuestos derivados de dioxinas y compuestos similares a dioxinas como los bifenilos policlorados (PBC) se liberan al ambiente por plantas de incineración. Son utilizados en pesticidas, solventes, plásticos, además de ser los más estudiados por su actividad antiestrogénica (Rittler et al., 2002). Los PCB se han identificado en animales y humanos, en muestras de sangre, tejido adiposo, placenta, cerebro y en la leche materna (Siddiqi et al., 2003). Las dioxinas y PCB funcionan como agonistas del receptor a arilcarbonos, este último interactúa con diversos receptores, como los receptores a estrógenos, y modifica su función normal (Petersen et al., 2006), también están implicados en alteraciones del eje tiroideo (Wang et al., 2005).

El contacto con dioxinas previo a la pubertad aparentemente no tiene impacto en la edad de la menarca, sin embargo a pesar de no ser significativo, las niñas expuestas a este compuesto antes de los 8 años tienden a mostrar retraso en el inicio de la pubertad (Warner et al., 2004, Wolff et al., 2005). La exposición temprana a este tipo de compuestos se relaciona con el alargamiento de los ciclos menstruales (Eskenazi et al., 2002).

También existen evidencias de la acción de los CDE anti-estrogénicos en el desarrollo de cáncer de mama sensible a estrógenos. Las mujeres de Seveso, Italia (población altamente expuesta a dioxinas por un accidente industrial en 1976), parecen tener menor incidencia de este tipo de cáncer cuando el contacto con el CDE fue durante la infancia (Warner et al., 2002), mientras que si el contacto fue durante la vida adulta la probabilidad de desarrollar diferentes tipos de cáncer se incrementa (Manz et al., 1991, Warner et al., 2002).

Compuestos antiandrogénicos

Los andrógenos desempeñan un papel crucial en el desarrollo temprano de los machos, de ellos depende la masculinización de los órganos reproductivos y el cerebro. La exposición fetal a compuestos con actividad antagonista al receptor de andrógenos, o inhibidora de la síntesis de los mismos, es asociada con malformaciones urogenitales (Skakkebaek et al., 2001). En el humano estas malformaciones, así como la baja en la fertilidad masculina, forman parte del denominado síndrome de disgenesia testicular (SDT). De acuerdo a su grado de severidad, el cuadro clínico incluye uno o más de los siguientes síntomas: cáncer testicular, hipospadias, criptorquidia, baja calidad del semen (Skakkebaek et al., 2001). En muchos casos la incidencia de SDT se asocia con la región geográfica. En zonas conocidas por la presencia de contaminantes como el DDT y otros CDE, se ha observado alta incidencia de malformaciones urogenitales así como baja proporción de machos respecto a hembras en la fauna silvestre (Gray et al., 2001). La lista de CDE con actividad antiandrogénica incluye pesticidas como la vinclozolina y el DDE (metabolito bioacumulable y poco biodegradable del DDT). También se encuentran compuestos de origen industrial como los ftalatos, dioxinas y PCB, así como otros de uso farmacológico como la flutamida. Los niños expuestos a DDE intrauterina o durante la lactancia presentan hipospadias, criptorquia y politelia (Longnecker et al., 2007, Longnecker et al., 2002).

En especies de roedores se ha observado un cuadro similar al SDT por exposición prenatal a flutamida o ftalatos (Gray et al., 2001, Miyata et al., 2003). Los hallazgos en estas especies incluyen ciertos mecanismos involucrados en la baja calidad del semen como el alto índice de apoptosis en los estadios andrógeno-dependientes del desarrollo espermático (Bozec et al., 2004). Además se ha observado demasculinización hipotalámica y conductual por la exposición fetal a dioxinas y PCB (Gray et al., 2001).

En el caso de los antiandrógenos también se ha observado el paso transgeneracional de los efectos a nivel de células germinales. Para el caso particular de la vinclozolina, los ratones machos expuestos *in utero* al CDE heredan las alteraciones en la línea germinal hasta por cuatro generaciones. Tales anomalías incluyen baja cuenta espermática debida a la alta incidencia de apoptosis aunadas a la baja motilidad espermática (Anway et al., 2005, Anway et al., 2008a, Anway et al., 2006, Anway et al., 2008b).

CDE y sistema inmune

El sistema inmunológico es regulado principalmente por moléculas llamadas citocinas, secretadas por células del propio sistema inmunológico. El tipo de respuesta que se genera ante un reto antigénico depende de las células T cooperadoras (Th) y su diferenciación hacia uno de dos subtipos (Th1 o Th2) (Abbas et al., 1996, Abbas et al., 1991). Estos subtipos secretan de manera diferencial cierto tipo de citocinas. Las clonas de linfocitos Th1 producen principalmente interleucina (IL)-2, interferón (INF)- γ y factor de necrosis tumoral (TNF)- α , mientras que las de Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, e IL-13 (Mosmann et al., 1989). La respuesta mediada por linfocitos Th1 está involucrada en la inmunidad de tipo celular, participa en la activación de macrófagos, así como en la hipersensibilidad tardía. Por su parte, las citocinas producidas por los linfocitos Th2 participan en la respuesta inmune humoral promoviendo la proliferación de linfocitos B (De Leon-Nava et al., 2006). La respuesta en términos de estos subtipos de linfocitos es específica para controlar determinado tipo de reto inmunológico y puede ser ineficiente e incluso patológica en respuesta a un reto distinto.

En el contexto fisiológico del organismo, el sistema inmunológico interactúa con otros sistemas, como es el caso de los ejes neuroendocrinos. Diferentes hormonas y neuropéptidos modulan la función inmunológica (Armstrong et al., 2001, Gaillard, 2001). Actualmente, se acepta la existencia de una comunicación bidireccional entre el sistema inmune y los ejes neuroendocrinos (Gaillard, 2001). Por ejemplo, se ha demostrado la interacción entre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema inmune (Armstrong et al., 2001).

Por otra parte, se acepta que la respuesta inmunológica muestra un dimorfismo sexual, que se puede apreciar en el hecho de que ciertas patologías asociadas al sistema inmunológico se presentan preferentemente en un sexo y no en el otro. En diferentes especies de mamíferos, las hembras producen mayor cantidad de anticuerpos y tienden a exhibir respuestas inmunes de tipo humoral con mayor intensidad respecto a los machos (Grossman, 1989). También se ha observado la producción de anticuerpos autorreactivos como un fenómeno frecuente en hembras. La incidencia de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis múltiple es significativamente más alta en mujeres en edad reproductiva, lo cual sugiere un dimorfismo sexual en la respuesta inmunológica (Ahmed et al., 1989, Cooper et al., 2003, Lockshin, 2006).

Este dimorfismo puede ser resultado de un equilibrio distinto entre citocinas Th1/Th2 en hembras y machos. Se ha descrito que el patrón de secreción de citocinas es dependiente del ambiente endócrino (Da Silva, 1999). Los esteroides

sexuales pueden regular este dimorfismo en la respuesta inmune. Los estrógenos, en particular el 17 β -estradiol, se asocian con el incremento en la secreción de citocinas Th2 y la disminución de las Th1 (Lengi et al., 2006, Lengi et al., 2007, Verthelyi et al., 1998), lo cual explica la incidencia de autoinmunidad en hembras. Las progestinas estimulan la diferenciación de linfocitos Th2 y la secreción de IL-4. La progesterona, principal hormona durante el embarazo, participa en la inhibición de la respuesta de tipo celular que podría impedir la implantación y posteriormente ser nociva para el feto (Barrera et al., 2007). Si bien los andrógenos tienen efectos en la secreción de citocinas, éstos no son suficientes para dirigir la respuesta inmune hacia los tipos Th1 o Th2 (Burger et al., 2002).

Los CDE presentan efectos a diferentes niveles. La mayor parte de los estudios al respecto se ha enfocado en sus efectos a nivel reproductivo; siendo la exposición a estos compuestos directamente asociada con la creciente prevalencia del síndrome de disgenesia testicular en el hombre (Skakkebaek et al., 2001), así como a baja fertilidad, anormalidades menstruales y tumores urogenitales en la mujer (Welshons et al., 2006). Dada la importante influencia de las hormonas, particularmente de las esteroideas, en la regulación de la función inmunológica, se hace evidente la posible participación de CDE en la red neuro-inmuno-endocrina.

A este respecto se han identificado algunas alteraciones inmunológicas como consecuencia de la exposición a CDE. Compuestos estrogénicos como el DES y el bisfenol A, se han asociado con la producción de anticuerpos autorreactivos y enfermedades autoinmunes (Yurino et al., 2004). El compuesto dibutiltin, un estabilizador de plásticos de cloruro de polivinilo, es un compuesto inmunotóxico que inhibe la interacción del receptor de glucocorticoides con sus ligandos, lo cual bloquea sus funciones inmunomoduladoras, como la secreción de citocinas (Gumy et al., 2008). La presencia de lipopolisacárido (LPS) activa los macrófagos, que en respuesta secretan NO; su exposición a bisfenol A y una variedad de CDE estrogénicos inhibe la activación y secreción de este importante mediador vía mecanismos dependientes e independientes de ER (Ohnishi et al., 2008, Yoshitake et al., 2008). En ratones, la exposición prenatal a bisfenol A se asocia con alteraciones en el proteoma de órganos inmunológicos como el bazo y el timo (Yang et al., 2008). En el adulto el timo continúa siendo susceptible y no así el bazo; en el timo de ratones viejos expuestos a DES presentan un menor número de timocitos respecto a los ratones no expuestos (Calemine et al., 2003, Fenaux et al., 2004). La exposición a CDE estrogénicos en la etapa neonatal se asocia con una respuesta Th1 exacerbada con aumento en IFN- γ en hembras (Guzman et al., 2009); este mismo incremento aunado a

una alza en anticuerpos IgG2a e IL-12 se observa si la exposición es peripuberal (Alizadeh et al., 2006, Youn et al., 2002). Por su parte, la exposición a otro CDE estrogénico, el propanil, se asocia con el aumento en las células productoras de anticuerpos, particularmente de IgG2b, IgG2 e IgM en el bazo. Este efecto es dependiente de la síntesis de estrógenos, pero no de andrógenos, progesterinas o del ER (Salazar et al., 2006).

CDE y enfermedades parasitarias

Una de las estrategias para el control y la prevención de algunas enfermedades parasitarias en humanos, ha sido el uso de diferentes pesticidas para eliminar el vector transmisor del parásito, tal es el caso del DDT. Más allá del control de plagas, los efectos de este tipo de compuestos han incidido a diferentes niveles en humanos, en animales domésticos y de vida libre, así como de ciertos parásitos susceptibles.

En el caso de los animales de vida silvestre, es de particular interés la contaminación que estos compuestos producen en los mantos acuíferos. Diversas poblaciones de peces y anfibios muestran un desequilibrio entre las proporciones de hembras y machos, lo cual se ha asociado con la disminución en las poblaciones de estos animales (Kloas et al., 2009, Orton et al., 2009, Trubiroha et al., 2009a, Trubiroha et al., 2009b). Un fenómeno similar se ha reportado en parásitos. En la anguila europea (*Anguilla anguilla*) expuesta a CDE e infectada experimentalmente con el nemátodo *Anguillicola crassus* Kuwahara, se observa un crecimiento parasitario sesgado hacia machos (Fazio et al., 2008).

Diferentes especies de parásitos tienen la capacidad de modificar el ambiente hormonal de su hospedero. Especies de trematodos infectivos para moluscos como *Trichobilharzia ocellata* no sólo modifican la secreción hormonal de su hospedero, el caracol *Lymnaea stagnalis*, sino que incluso producen una «castración» del mismo. Otro trematodo, *Schistosoma mansoni* modifica la secreción de serotonina y dopamina en el caracol *Biomphalaria glabrata* (Morley, 2006). Estas estrategias resultan en un ambiente favorable para la proliferación parasitaria. La exposición del hospedero a ambientes contaminados con CDE representa de antemano una modificación del ambiente endocrino del hospedero que podría resultar benéfica o perjudicial para el desarrollo parasitario. En el caso específico de los moluscos se presenta un fenómeno denominado 'imposexo', donde después de la exposición a este tipo de compuestos se desarrollan gónadas discordantes con el sexo original del sujeto (Morley, 2006).

Como se ha mencionado, el sistema inmune es dependiente en gran medida de las variaciones en las concentraciones de esteroides sexuales. Esta susceptibilidad se ha asociado a su eficiencia para controlar o eliminar diferentes tipos de agentes patógenos, como ocurre en el caso de las enfermedades parasitarias. De esta manera, algunas parasitosis presentan dimorfismo sexual, con lo que un sexo es más susceptible a la infección que el otro. Estos efectos no son debidos únicamente a las interacciones neuro-inmuno-endocrinas del paciente (Figura 1). Los parásitos en sí mismos también muestran cierta susceptibilidad al ambiente hormonal del hospedero.

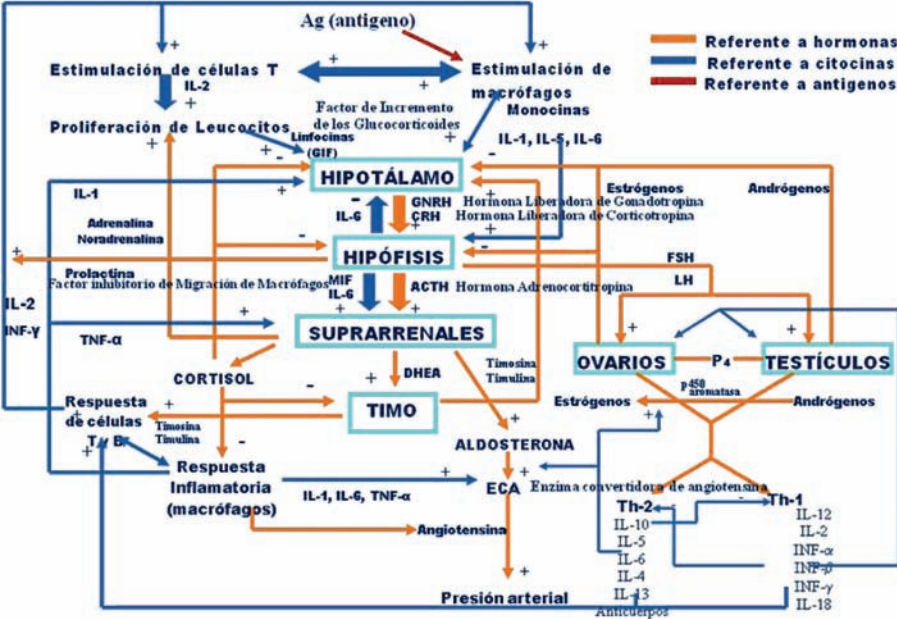


Figura 1. Red neuro-inmuno-endocrina. La regulación homeostática requiere de la comunicación multidireccional entre diferentes sistemas fisiológicos. De esta manera, los sistemas neuro endocrinos (hipotálamo-hipófisis-gonada, hipotálamo-hipófisis-adrenal) secretan hormonas que regulan la función del sistema inmune; éste a su vez secreta citocinas que regulan la función de los sistemas neuroendocrinos.

El modelo de cisticercosis experimental murina ha permitido el estudio de la polarización de la respuesta inmune y ha mostrado ser una herramienta muy útil en el estudio del ambiente hormonal sobre el curso de la infección y la respuesta inmune generada ante ésta. El modelo consiste en la inoculación de cisticercos de *Taenia crassiceps* en la cavidad peritoneal de ratones de la cepa BALB/c AnN o BALB/c J, que son susceptibles a la infección. En este modelo se han demostrado los

efectos directos de los esteroides sexuales en el parásito. El cisticerco de *T. crassiceps* prolifera a una tasa mayor cuando el ambiente es rico en estrógenos, mientras que, por el contrario, cuando hay altas concentraciones de andrógenos, su tasa de crecimiento es más baja (Morales-Montor et al., 2002, Morales-Montor et al., 2008, Vargas-Villavicencio et al., 2008).

La exposición a CDE pudiera modificar no sólo las interacciones neuro-inmuno-endocrinas, sino también las interacciones hospedero-parásito, derivadas de la participación de compuestos estrogénicos, antiestrogénicos o antiandrogénicos. Los datos experimentales muestran que los estrógenos promueven la reproducción parasitaria mediante un receptor de estrógenos sintetizado por el cisticerco. Tal receptor activa la expresión de *c-fos* y *c-jun* que forman parte del complejo transcripcional AP-1, implicado directamente en los efectos proliferativos de estradiol sobre este parásito (Escobedo et al., 2004, Morales-Montor et al., 2004). En este modelo, una exposición única a CDE estrogénicos durante el periodo neonatal, que ha mostrado incrementar la respuesta inmunológica tipo Th1, se ha asociado con la pérdida del dimorfismo sexual característico de la infección. Las cargas parasitarias después de 8 semanas de infección disminuyen drásticamente tanto en hembras como en machos, lo cual podría ser secundario a la exacerbación de la respuesta Th1, o bien a modificaciones en las concentraciones de esteroides sexuales del hospedero (Guzman et al., 2009).

Los efectos directos de los CDE en la fisiología parasitaria podrían estar relacionados con procesos dependientes de esteroides sexuales. En el caso de *T. crassiceps*, recientemente se ha descrito la presencia de una molécula similar al ER α (Ibarra-Coronado, 2009), por lo cual este parásito en particular podría mostrar una mayor susceptibilidad a compuestos estrogénicos y antiestrogénicos.

Respecto a la cisticercosis por *Taenia solium*, existen evidencias que sugieren un papel crucial de los esteroides sexuales. En cerdos, tanto la castración del macho como el embarazo, incrementan la frecuencia de cisticercosis (Morales et al., 2002, Pena et al., 2007).

Conclusiones

La existencia de una gran cantidad de CDE en el medio ambiente representa un riesgo para la población en general. Parte de la creciente incidencia de cánceres reproductivos que no remiten ante el tratamiento con fármacos moduladores de los receptores hormonales, podría explicarse por la exposición a este tipo de compuestos, que puede modificar irreversiblemente la función de los ejes neuroendocrinos. Tales alteraciones se pueden traducir en modificaciones en las concentraciones de

hormonas, particularmente de esteroides, modificando así la función de otros sistemas fisiológicos. El sistema inmune es altamente susceptible a la acción de los esteroides sexuales, por lo que la exposición constante a CDE representa un riesgo de alteraciones en la polarización de la respuesta inmunológica, así como en la susceptibilidad a patologías inmunológicas.

Hasta ahora, las alteraciones ocasionadas por los CDE en el sistema inmune no han sido totalmente documentadas. Sin embargo la evidencia reportada en la literatura sugiere que el sistema inmune es susceptible al ambiente endocrino desde periodos muy tempranos. La exposición a diferentes hormonas, particularmente estrógenos, podría establecer las diferencias inmunológicas entre sexos desde la etapa prenatal.

Este tipo de compuestos también puede tener efectos directos sobre diferentes parásitos de importancia médica y producir diferencias en la prevalencia, los patrones de infección o incluso la infectividad. De esta manera, es de gran importancia el estudio de los efectos de los CDE así como de su distribución, con miras en predecir regiones de riesgo para diferentes parasitosis.

Agradecimientos

El presente trabajo fue apoyado con fondos del donativo IN-208105 del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México.

Bibliografia

- Abbas, AK, Murphy, KM, Sher, A. (1996). Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*;383:787-793.
- Abbas, AK, Williams, ME, Burstein, HJ, Chang, TL, Bossu, P, Lichtman, AH. (1991). Activation and functions of CD4+ T-cell subsets. *Immunol Rev*;123:5-22.
- Ahmed, SA, Aufdemorte, TB, Chen, JR, Montoya, AI, Olive, D, Talal, N. (1989). Estrogen induces the development of autoantibodies and promotes salivary gland lymphoid infiltrates in normal mice. *J Autoimmun*;2:543-552.
- Alizadeh, M, Ota, F, Hosoi, K, Kato, M, Sakai, T, Satter, MA. (2006). Altered allergic cytokine and antibody response in mice treated with Bisphenol A. *J Med Invest*;53:70-80.
- Amaral Mendes, JJ. (2002). The endocrine disruptors: a major medical challenge. *Food Chem Toxicol*;40:781-788.
- Anway, MD, Cupp, AS, Uzumcu, M, Skinner, MK. (2005). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*;308:1466-1469.
- Anway, MD, Rekow, SS, Skinner, MK. (2008a). Transgenerational epigenetic programming of the embryonic testis transcriptome. *Genomics*;91:30-40.
- Anway, MD, Skinner, MK. (2006). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology*;147:S43-49.
- Anway, MD, Skinner, MK. (2008b). Epigenetic programming of the germ line: effects of endocrine disruptors on the development of transgenerational disease. *Reprod Biomed Online*;16:23-25.
- Armstrong, MD, Klein, JR. (2001). Immune-endocrine interactions of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis: integration, communication and homeostasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*;49:231-237.
- Barrera, D, Avila, E, Diaz, L. (2007). [Immunological role of progesterone in the maintenance of pregnancy]. *Rev Invest Clin*;59:139-145.
- Blatt, J, Van Le, L, Weiner, T, Sailer, S. (2003). Ovarian carcinoma in an adolescent with transgenerational exposure to diethylstilbestrol. *J Pediatr Hematol Oncol*;25:635-636.

- Bozec, A, Chuzel, F, Chater, S, Paulin, C, Bars, R, Benahmed, M, Mauduit, C. (2004). The mitochondrial-dependent pathway is chronically affected in testicular germ cell death in adult rats exposed in utero to anti-androgens. *J Endocrinol*;183:79-90.
- Burger, D, Dayer, JM. (2002). Cytokines, acute-phase proteins, and hormones: IL-1 and TNF-alpha production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Ann N Y Acad Sci*;966:464-473.
- Calemine, J, Zalenka, J, Karpuzoglu-Sahin, E, Ward, DL, Lengi, A, Ahmed, SA. (2003). The immune system of geriatric mice is modulated by estrogenic endocrine disruptors (diethylstilbestrol, alpha-zearalanol, and genistein): effects on interferon-gamma. *Toxicology*;194:115-128.
- Cooper, GS, Stroehla, BC. (2003). The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*;2:119-125.
- Crews, D, McLachlan, JA. (2006). Epigenetics, evolution, endocrine disruption, health, and disease. *Endocrinology*;147:S4-10.
- Chiappini, F, Alvarez, L, Lux-Lantos, V, Randi, AS, Kleiman de Pisarev, DL. (2009). Hexachlorobenzene triggers apoptosis in rat thyroid follicular cells. *Toxicol Sci*;108:301-310.
- Da Silva, JA. (1999). Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Ann N Y Acad Sci*;876:102-117; discussion 117-108.
- De Leon-Nava, MA, Morales-Montor, J. (2006). [Immune sexual dimorphism: can sex steroids affect the Th1/Th2 cytokine profile?]. *Rev Invest Clin*;58:161-169.
- Escobedo, G, Larralde, C, Chavarria, A, Cerbon, MA, Morales-Montor, J. (2004). Molecular mechanisms involved in the differential effects of sex steroids on the reproduction and infectivity of *Taenia crassiceps*. *J Parasitol*;90:1235-1244.
- Eskenazi, B, Warner, M, Mocarelli, P, Samuels, S, Needham, LL, Patterson, DG, Jr., Lipman, S, Vercellini, P, Gerthoux, PM, Brambilla, P, Olive, D. (2002). Serum dioxin concentrations and menstrual cycle characteristics. *Am J Epidemiol*;156:383-392.
- Fazio, G, Mone, H, Mouahid, G, Sasal, P. (2008). Biased sex ratio in the European eel (*Anguilla anguilla*) swim-bladder parasite *Anguillicola crassus*, experimentally induced by 11-ketotestosterone. *J Parasitol*;94:956-958.
- Fenaux, JB, Gogal, RM, Jr., Ahmed, SA. (2004). Diethylstilbestrol exposure during fetal development affects thymus: studies in fourteen-month-old mice. *J Reprod Immunol*;64:75-90.
- Fielden, MR, Halgren, RG, Fong, CJ, Staub, C, Johnson, L, Chou, K, Zacharewski, TR. (2002). Gestational and lactational exposure of male mice to diethylstilbestrol caus-

- es long-term effects on the testis, sperm fertilizing ability in vitro, and testicular gene expression. *Endocrinology*;143:3044-3059.
- Fritz, WA, Coward, L, Wang, J, Lamartiniere, CA. (1998). Dietary genistein: perinatal mammary cancer prevention, bioavailability and toxicity testing in the rat. *Carcinogenesis*;19:2151-2158.
- Gaillard, RC. (2001). Interaction between the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the immunological system. *Ann Endocrinol (Paris)*;62:155-163.
- Gluckman, PD, Hanson, MA. (2004). Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*;305:1733-1736.
- Gray, LE, Ostby, J, Furr, J, Wolf, CJ, Lambright, C, Parks, L, Veeramachaneni, DN, Wilson, V, Price, M, Hotchkiss, A, Orlando, E, Guillette, L. (2001). Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum Reprod Update*;7:248-264.
- Greco, TL, Duello, TM, Gorski, J. (1993). Estrogen receptors, estradiol, and diethylstilbestrol in early development: the mouse as a model for the study of estrogen receptors and estrogen sensitivity in embryonic development of male and female reproductive tracts. *Endocr Rev*;14:59-71.
- Grossman, C. (1989). Possible underlying mechanisms of sexual dimorphism in the immune response, fact and hypothesis. *J Steroid Biochem*;34:241-251.
- Guerrero-Bosagna, CM, Skinner, MK. (2009). Epigenetic transgenerational effects of endocrine disruptors on male reproduction. *Semin Reprod Med*;27:403-408.
- Gumy, C, Chandsawangbhuwana, C, Dzyakanchuk, AA, Kratschmar, DV, Baker, ME, Odermatt, A. (2008). Dibutyltin disrupts glucocorticoid receptor function and impairs glucocorticoid-induced suppression of cytokine production. *PLoS One*;3:e3545.
- Guzman, C, Camacho-Arroyo, I, De Leon-Nava, MA, Morales-Montor, J. (2009). Neonatal exposure to estradiol induces resistance to helminth infection and changes in the expression of sex steroid hormone receptors in the brain and spleen in adult mice of both sexes. *Brain Behav Immun*;23:709-715.
- Barra-Coronado, E. (2009). Determinación de la presencia del receptor a estrógenos en el cisticerco de *Taenia crassiceps*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores, Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México.
- Hendry, WJ, 3rd, DeBrot, BL, Zheng, X, Branham, WS, Sheehan, DM. (1999). Differential activity of diethylstilbestrol versus estradiol as neonatal endocrine disruptors in the female hamster (*Mesocricetus auratus*) reproductive tract. *Biol Reprod*;61:91-100.
- Kaufman, RH, Adam, E. (2002). Findings in female offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol*;99:197-200.

- Kloas, W, Urbatzka, R, Opitz, R, Wurtz, S, Behrends, T, Hermelink, B, Hofmann, F, Jagntsich, O, Kroupova, H, Lorenz, C, Neumann, N, Pietsch, C, Trubiroha, A, Van Balle-gooy, C, Wiedemann, C, Lutz, I. (2009). Endocrine disruption in aquatic vertebrates. *Ann N Y Acad Sci*;1163:187-200.
- Kuiper, GG, Shughrue, PJ, Merchenthaler, I, Gustafsson, JA. (1998). The estrogen receptor beta subtype: a novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*;19:253-286.
- Lamartiniere, CA, Murrill, WB, Manzillo, PA, Zhang, JX, Barnes, S, Zhang, X, Wei, H, Brown, NM. (1998a). Genistein alters the ontogeny of mammary gland development and protects against chemically-induced mammary cancer in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*;217:358-364.
- Lamartiniere, CA, Zhang, JX, Cotroneo, MS. (1998b). Genistein studies in rats: potential for breast cancer prevention and reproductive and developmental toxicity. *Am J Clin Nutr*;68:1400S-1405S.
- Lengi, AJ, Phillips, RA, Karpuzoglu, E, Ahmed, SA. (2006). 17beta-estradiol downregulates interferon regulatory factor-1 in murine splenocytes. *J Mol Endocrinol*;37:421-432.
- Lengi, AJ, Phillips, RA, Karpuzoglu, E, Ahmed, SA. (2007). Estrogen selectively regulates chemokines in murine splenocytes. *J Leukoc Biol*;81:1065-1074.
- Lewis, RW, Brooks, N, Milburn, GM, Soames, A, Stone, S, Hall, M, Ashby, J. (2003). The effects of the phytoestrogen genistein on the postnatal development of the rat. *Toxicol Sci*;71:74-83.
- Lockshin, MD. (2006). Sex differences in autoimmune disease. *Lupus*;15:753-756.
- Longnecker, MP, Gladen, BC, Cupul-Uicab, LA, Romano-Riquer, SP, Weber, JP, Chapin, RE, Hernandez-Avila, M. (2007). In utero exposure to the antiandrogen 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) in relation to anogenital distance in male newborns from Chiapas, Mexico. *Am J Epidemiol*;165:1015-1022.
- Longnecker, MP, Klebanoff, MA, Brock, JW, Zhou, H, Gray, KA, Needham, LL, Wilcox, AJ. (2002). Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol*;155:313-322.
- Main, KM, Mortensen, GK, Kaleva, MM, Boisen, KA, Damgaard, IN, Chellakooty, M, Schmidt, IM, Suomi, AM, Virtanen, HE, Petersen, DV, Andersson, AM, Toppari, J, Skakkebaek, NE. (2006). Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect*;114:270-276.

- Manz, A, Berger, J, Dwyer, JH, Flesch-Janys, D, Nagel, S, Waltsgott, H. (1991). Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet*;338:959-964.
- Miyata, K, Yabushita, S, Sano, M, Miyashita, K, Okuno, Y, Matsuo, M. (2003). Effects of perinatal exposure to flutamide on sex hormone responsiveness in F1 male rats. *J Toxicol Sci*;28:149-163.
- Morales-Montor, J, Baig, S, Hallal-Calleros, C, Damian, RT. (2002). *Taenia crassiceps*: androgen reconstitution of the host leads to protection during cysticercosis. *Exp Parasitol*;100:209-216.
- Morales-Montor, J, Escobedo, G, Rodriguez-Dorantes, M, Tellez-Ascencio, N, Cerbon, MA, Larralde, C. (2004). Differential expression of AP-1 transcription factor genes *c-fos* and *c-jun* in the helminth parasites *Taenia crassiceps* and *Taenia solium*. *Parasitology*;129:233-243.
- Morales-Montor, J, Escobedo, G, Vargas-Villavicencio, JA, Larralde, C. (2008). The neuro-immunoendocrine network in the complex host-parasite relationship during murine cysticercosis. *Curr Top Med Chem*;8:400-407.
- Morales, J, Velasco, T, Tovar, V, Fragoso, G, Fleury, A, Beltran, C, Villalobos, N, Aluja, A, Rodarte, LF, Sciutto, E, Larralde, C. (2002). Castration and pregnancy of rural pigs significantly increase the prevalence of naturally acquired *Taenia solium* cysticercosis. *Vet Parasitol*;108:41-48.
- Morley, NJ. (2006). Parasitism as a source of potential distortion in studies on endocrine disrupting chemicals in molluscs. *Mar Pollut Bull*;52:1330-1332.
- Mosmann, TR, Coffman, RL. (1989). TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*;7:145-173.
- Newbold, R. (1995). Cellular and molecular effects of developmental exposure to diethylstilbestrol: implications for other environmental estrogens. *Environ Health Perspect*;103 Suppl 7:83-87.
- Nilsson, EE, Anway, MD, Stanfield, J, Skinner, MK. (2008). Transgenerational epigenetic effects of the endocrine disruptor vinclozolin on pregnancies and female adult onset disease. *Reproduction*;135:713-721.
- Ohnishi, T, Yoshida, T, Igarashi, A, Muroi, M, Tanamoto, K. (2008). Effects of possible endocrine disruptors on MyD88-independent TLR4 signaling. *FEMS Immunol Med Microbiol*;52:293-295.
- Orton, F, Lutz, I, Kloas, W, Routledge, EJ. (2009). Endocrine disrupting effects of herbicides and pentachlorophenol: in vitro and in vivo evidence. *Environ Sci Technol*;43:2144-2150.

- Pena, N, Morales, J, Morales-Montor, J, Vargas-Villavicencio, A, Fleury, A, Zarco, L, de Aluja, AS, Larralde, C, Fragoso, G, Scitutto, E. (2007). Impact of naturally acquired *Taenia solium* cysticercosis on the hormonal levels of free ranging boars. *Vet Parasitol*;149:134-137.
- Petersen, SL, Krishnan, S, Hudgens, ED. (2006). The aryl hydrocarbon receptor pathway and sexual differentiation of neuroendocrine functions. *Endocrinology*;147:S33-42.
- Rittler, M, Castilla, EE. (2002). Endocrine disruptors and congenital anomalies. *Cad Saude Publica*;18:421-428.
- Salazar, KD, Miller, MR, Barnett, JB, Schafer, R. (2006). Evidence for a novel endocrine disruptor: the pesticide propanil requires the ovaries and steroid synthesis to enhance humoral immunity. *Toxicol Sci*;93:62-74.
- Siddiqi, MA, Laessig, RH, Reed, KD. (2003). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs): new pollutants-old diseases. *Clin Med Res*;1:281-290.
- Skakkebaek, NE, Rajpert-De Meyts, E, Main, KM. (2001). Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*;16:972-978.
- Sonne, C, Wolkers, H, Leifsson, PS, Iburg, T, Jenssen, BM, Fuglei, E, Ahlstrom, O, Dietz, R, Kirkegaard, M, Muir, DC, Jorgensen, EH. (2009). Chronic dietary exposure to environmental organochlorine contaminants induces thyroid gland lesions in Arctic foxes (*Vulpes lagopus*). *Environ Res*;109:702-711.
- Sweeney, T. (2002). Is exposure to endocrine disrupting compounds during fetal/post-natal development affecting the reproductive potential of farm animals? *Domest Anim Endocrinol*;23:203-209.
- Sweeney, T, Nicol, L, Roche, JF, Brooks, AN. (2000). Maternal exposure to octylphenol suppresses ovine fetal follicle-stimulating hormone secretion, testis size, and sertoli cell number. *Endocrinology*;141:2667-2673.
- Trubiroha, A, Frank, SN, Wurtz, S, Sures, B, Kloas, W. (2009a). Endocrine disrupting effects in fish induced by parasites. *Integr Environ Assess Manag*;5:354-355.
- Trubiroha, A, Kroupova, H, Wuertz, S, Frank, SN, Sures, B, Kloas, W. (2009b). Naturally-induced endocrine disruption by the parasite *Ligula intestinalis* (Cestoda) in roach (*Rutilus rutilus*). *Gen Comp Endocrinol*;
- Vargas-Villavicencio, JA, Larralde, C, Morales-Montor, J. (2008). Treatment with dehydroepiandrosterone in vivo and in vitro inhibits reproduction, growth and viability of *Taenia crassiceps* metacestodes. *Int J Parasitol*;38:775-781.

- Verthelyi, DI, Ahmed, SA. (1998). Estrogen increases the number of plasma cells and enhances their autoantibody production in nonautoimmune C57BL/6 mice. *Cell Immunol*;189:125-134.
- Veurink, M, Koster, M, Berg, LT. (2005). The history of DES, lessons to be learned. *Pharm World Sci*;27:139-143.
- Wang, SL, Su, PH, Jong, SB, Guo, YL, Chou, WL, Papke, O. (2005). In utero exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls and its relations to thyroid function and growth hormone in newborns. *Environ Health Perspect*;113:1645-1650.
- Warner, M, Eskenazi, B, Mocarelli, P, Gerthoux, PM, Samuels, S, Needham, L, Patterson, D, Brambilla, P. (2002). Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect*;110:625-628.
- Warner, M, Samuels, S, Mocarelli, P, Gerthoux, PM, Needham, L, Patterson, DG, Jr., Eskenazi, B. (2004). Serum dioxin concentrations and age at menarche. *Environ Health Perspect*;112:1289-1292.
- Welshons, WV, Nagel, SC, vom Saal, FS. (2006). Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*;147:S56-69.
- Wolff, MS, Britton, JA, Russo, JC. (2005). TCDD and puberty in girls. *Environ Health Perspect*;113:A17; author reply A18.
- Yamamoto, M, Shirai, M, Sugita, K, Nagai, N, Miura, Y, Mogi, R, Yamamoto, K, Tamura, A, Arishima, K. (2003). Effects of maternal exposure to diethylstilbestrol on the development of the reproductive system and thyroid function in male and female rat offspring. *J Toxicol Sci*;28:385-394.
- Yamamoto, M, Shirai, M, Tamura, A, Kobayashi, T, Kohara, S, Murakami, M, Arishima, K. (2005). Effects of maternal exposure to a low dose of diethylstilbestrol on sexual dimorphic nucleus volume and male reproductive system in rat offspring. *J Toxicol Sci*;30:7-18.
- Yang, M, Lee, HS, Pyo, MY. (2008). Proteomic biomarkers for prenatal bisphenol A-exposure in mouse immune organs. *Environ Mol Mutagen*;49:368-373.
- Yoshitake, J, Kato, K, Yoshioka, D, Sueishi, Y, Sawa, T, Akaike, T, Yoshimura, T. (2008). Suppression of NO production and 8-nitroguanosine formation by phenol-containing endocrine-disrupting chemicals in LPS-stimulated macrophages: involvement of estrogen receptor-dependent or -independent pathways. *Nitric Oxide*;18:223-228.
- Youn, JY, Park, HY, Lee, JW, Jung, IO, Choi, KH, Kim, K, Cho, KH. (2002). Evaluation of the immune response following exposure of mice to bisphenol A: induction of

Th1 cytokine and prolactin by BPA exposure in the mouse spleen cells. Arch Pharm Res;25:946-953.

Yurino, H, Ishikawa, S, Sato, T, Akadegawa, K, Ito, T, Ueha, S, Inadera, H, Matsushima, K. (2004). Endocrine disruptors (environmental estrogens) enhance autoantibody production by B1 cells. Toxicol Sci;81:139-147.

Efectos neurológicos y neuroinflamatorios asociados a infecciones parasitarias

Rodríguez A,¹ Mosqueda J,^{1,2}
Aguilar-Tipacamú G,² Carvajal-Gamez B.I.¹

¹ Licenciatura en Microbiología, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro.

² Cuerpo Académico Salud Animal y Microbiología Ambiental, Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootécnica, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro, Avenida de las Ciencias S/N Col. Juriquilla, Querétaro. México, 76230.

Resumen

Las infecciones en sistema nervioso central tienen gran relevancia en el área de salud debido a su incidencia y mortalidad. El conocer los mecanismos de patogenicidad y virulencia, que incluyen colonización, invasión, evasión de la respuesta del sistema inmune, entre otros, ha permitido entender la interacción huésped-parásito. Algunos de los microorganismos patógenos más estudiados por sus implicaciones clínicas y económicas son *Toxoplasma*, *Babesia bovis* y *Borrelia burgdorferi*, los cuales se han convertido en excelentes modelos de estudio para seguir avanzando en el entendimiento de los aspectos neuroinmunoendocrinológicos involucrados en estas patologías.

En este capítulo destacamos el papel de la respuesta inmune en presencia de los microorganismos, cómo éstos son capaces de evadir las estrategias inmunológicas y así desarrollar una enfermedad crónica, impactando en una respuesta más compleja en donde se modifican las funciones endocrinas y nerviosas, corrigiendo una respuesta sistémica.

Introducción

Las infecciones en el sistema nervioso central (SNC) tienen una relevancia preponderante debido a las complicaciones sistémicas y neurológicas que conllevan, destacando las secuelas del padecimiento y el alto índice de mortalidad. Estas infecciones pueden ser causadas por distintos agentes etiológicos, como bacterias, virus, hongos y parásitos. Si bien la población en general está expuesta, los más susceptibles son niños, adultos mayores de 60 años y pacientes inmunocomprometidos, debido a una inmadurez o disminución en la respuesta del sistema inmune (Agarwal & Busse 2010).

Algunos datos epidemiológicos permiten clasificar a las infecciones como comunitarias y hospitalarias, por el tipo de exposición y los patrones de resistencia. Esta clasificación se asocia a algunas intervenciones, como las neurocirugías (eliminan las barreras físicas primarias de defensa), procedimientos de desinfección o patrones de resistencia regional, como agentes de riesgo localizados (Brouwer & van de Beek 2017). Sin embargo, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que otras variables como las coinfecciones o la latencia del agente infeccioso son factores que aumentan el riesgo y la complejidad de la infección, provocando enfermedades asociadas no relacionadas directamente con el agente infeccioso inicial.

La meningitis es la patología más común en los servicios de urgencias neurológicas y cuidados intensivos asociados a enfermedades infecciosas del SNC (Brouwer & van de Beek 2017). Es una inflamación del espacio subaracnoideo en reacción a un patógeno y cursa con fiebre, cefalea y alteraciones del estado mental en sus fases agudas. Se divide en meningitis séptica, principalmente asociada a procesos bacterianos, y meningitis aséptica, en donde la etiología es muy variada, desde agentes biológicos como virus hasta medicamentos o procesos tumorales (García et al. 2013).

La meningitis de origen viral es la más común, es causada en 85% de los casos por enterovirus pertenecientes a la familia de picornavirus (Lee & Davies 2007). Se caracteriza por infiltración de linfocitos al líquido cefalorraquídeo (LCR) y, aunque la presencia de estas células en el LCR ya es indicio de anormalidad, el diagnóstico confirmatorio debe realizarse con citometría de flujo para determinar las diferen-

cias en tamaño y complejidad de las células, ya que serán un factor crítico para descartar de otro tipo de infecciones (Monteiro De Almeida et al. 2007).

La meningitis bacteriana tiene una gran cantidad de patógenos causales, siendo *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* los más comunes. Afortunadamente, con la implementación de vacunas pediátricas la incidencia ha descendido entre 99 y 70%, dependiendo del agente infeccioso (McIntyre et al. 2012). Casos especiales son las meningitis zoonóticas, como la neurobrucelosis (*Brucella* spp.) y leptospirosis (*Leptospira* spp.), en donde el aumento en los niveles de proteína y la infiltración de linfocitos al líquido cefalorraquídeo, son datos claves para el diagnóstico, sin embargo, la confirmación por PCR es determinante para la elección del tratamiento (Martínez-Girón & Pantanowitz 2017).

Los parásitos que tienen capacidad de afectar al SNC son muy variados, ya que lo hacen de forma directa o sistémica, debido a la forma que tienen de infectar al humano en sus distintos estadios: adultos, quistes o larvas, de helmintos y nematodos, o fases infectantes de protozoarios. Por lo tanto, aumenta el abanico de patologías que causan, pues depende de la localización anatómica en la que se alojen, aunado a su latencia o coinfección con otros agentes. Los principales parásitos descritos que afectan al SNC, son: cestodos - *Taenia solium*, *Echinococcus granulosus*, *E. multilocularis* y *Spirometra mansoni*. Nematodos - *Trichinella spiralis*, *Angiostrongylus cantonensis* y *A. contarcensis*, *Naegleria*, *Toxocara canis*, etc. y protozoarios - *Plasmodium falciparum*, *Tripanosoma brucei gambiense/rhodesiense*, *Trypanosoma cruzi*, y *Toxoplasma gondii* (Finsterer & Auer 2013).

Los síntomas y signos clínicos que se presentan ante una infección parasitaria son poco específicos, lo que ocasiona que cuando no son adecuadamente diagnosticados o tratados, los pacientes alcancen estados crónicos difíciles de combatir. Una infección parasitaria puede comenzar con dolores de cabeza y debilidad, hasta llegar a causar epilepsia, problemas en la visión y convulsiones (Sinha & Shankar Sharma 2012).

En México, la cisticercosis (infección de la forma larvaria de *Taenia solium*) representa 2.4% de las consultas en los servicios de neurología, principalmente por epilepsia, hidrocefalia y aneurismas. Los humanos y los cerdos son los principales intermediarios en su ciclo vital y la ingesta de este parásito en su estadio de quistes permite su dispersión por todo el organismo, pudiendo alojarse indistintamente en el cerebro, músculo y tejido ocular (Abdel Razek et al. 2011). Por lo tanto, la producción y venta de carne de cerdo por pequeños granjeros es, en algunos casos, un foco de infección importante, ya que puede perderse fácilmente el control respecto al tipo de alimentación en estas pequeñas granjas familiares y la venta de esta car-

ne no pasa por los controles sanitarios adecuados, constituyendo un problema de salud pública (Willingham & Engels 2006).

Las infecciones fúngicas en general son controladas por el sistema inmunitario, sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos, con HIV o trasplantados, se observa un alto índice de infecciones fúngicas cuyas complicaciones afectan al SNC, derivando en enfermedades como meningitis fúngicas causadas por *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* o *Blastomyces dermatitidis* (Bamberger et al. 2015; Sharma 2010).

Efectos neurológicos y neuroinflamatorios de la enfermedad de Lyme

Una de las meningitis zoonóticas emergentes de mayor relevancia es la ocasionada por la bacteria *Borrelia burgdorferi*, miembro del filo *Spirochaetes* por su característica morfológica, que incluye formas de espirales u órganos de movilidad que están formados por una membrana interna y una membrana externa (Burgdorfer et al. 1982; Tilly et al. 2008). Esta espiroqueta es el agente causal de la enfermedad de Lyme, la cual es transmitida por la mordedura de una garrapata *Ixodes* infectada con la bacteria. *Ixodes scapularis* e *I. pacificus* están presentes en Norteamérica, e *I. persulcatus* e *I. ricinus* se encuentran en Europa, Asia y África (Burgdorfer et al. 1982; Elena et al. 2014).

Esta infección presenta tres etapas. La etapa temprana de la infección se caracteriza por la presencia de síntomas inespecíficos como fiebre, cansancio, dolor de cabeza, rigidez de cuello, malestar general, fatiga, mialgias, linfadenopatía, entre otros. El signo patognomónico de esta enfermedad es el eritema migratorio (EM), el cual se genera en el sitio de la mordedura de la garrapata y está presente en 50-80% de los pacientes; suele aparecer a los 7-14 días postinfección, sin embargo, existen pacientes que no presentan EM durante esta primera fase (Applegren & Kraus 2017; Buechner et al. 1995; Skinner et al. 2007; Younger 2016).

El EM es parte de la respuesta local de un proceso inflamatorio en donde están presentes varias citocinas y quimiocinas, que incluyen a aquellas quimiocinas atrayentes de neutrófilos (CXCL1), de macrófagos (CCL3 y CCL4) y de células Th1 (CXCL9, CXCL10 y CXCL11). También se observan en lesiones de EM elevados niveles de expresión de la citocinas activadoras de macrófagos como la IL1 β y el TNF- α . Adicionalmente, se han encontrado bajos niveles de la quimiocina activadora de células B CXCL13. Las citocinas predominantes en las lesiones de EM son IL-6 y el INF- γ . Después de aproximadamente dos semanas se pueden encontrar anticuerpos en sangre. Los niveles encontrados de citocinas y células linfocitarias

pueden variar entre individuos (Jones et al. 2008; Müllegger et al. 2007; Salazar et al. 2003).

Si durante la primera fase no se dio el tratamiento adecuado, la enfermedad avanza a segunda y tercera fase, en donde la espiroqueta se disemina por la vasculatura, afectando diferentes sistemas como el cardiaco, dermatológico, musculoesquelético y el nervioso, ocasionando graves complicaciones, como la artritis de Lyme.

La artritis de Lyme es una manifestación tardía de la enfermedad que se presenta aun en los pacientes que recibieron tratamiento vía oral o intravenoso, sugiriendo que la artritis no es resultado de una infección persistente si no por la respuesta inmunológica severa; una de las causas podría ser la autoinmunidad (Drouin et al. 2013; Katchar et al. 2013). Los pacientes presentan inflamación y dolor en articulaciones por años, pudiendo presentarse después de meses de haber sido infectados por la espiroqueta y de que estuviera presente la respuesta inmune innata y adaptativa, esto es debido a la diseminación de la bacteria a articulaciones y tendones. La respuesta inmune adaptativa produce anticuerpos que neutralizan a *B. burgdorferi*, facilitando la fagocitosis y muerte del patógeno, sin embargo, esta complicación se presenta por la fuerte respuesta del sistema inmune innato y adaptativo, y es más frecuente en pacientes que presentan altos niveles de inflamación, con polimorfismos en el receptor TLR-1 y con alelos HLA-DR. Otro factor condicionante es el genotipo de *B. burgdorferi* que se ha detectado; existen dos marcadores genéticos que correlacionan con el desarrollo crónico de la enfermedad, el gen que codifica a la proteína de superficie C (OspC) y la región intergénica 16S-23S rRNA (RST) (Applegren & Kraus 2017; Arvikar & Steere 2016; Jones et al. 2008; Katchar et al. 2013).

La carditis de Lyme se presenta como un bloqueo aurículo-ventricular (AV) agudo intermitente en grados variables. Esta complicación se presenta en 10% de los pacientes y suele ocurrir tras meses o años de la infección, sin embargo se ha reportado un caso en el que el EM se presentó a las dos semanas postinfección (Applegren & Kraus 2017; K.P. et al. 2017). Esta enfermedad comienza con la presencia de células proinflamatorias como macrófagos y neutrófilos, seguida de la presencia de linfocitos, ocasionando inflamación transmural, lo cual puede desencadenar vasculitis, pericarditis, miocarditis, síndrome coronario agudo y aneurisma coronario (Chaudhry et al. 2017).

La neuroborreliosis de Lyme (LNB) se presenta cuando *B. burgdorferi* invade el SNC, lo que ocasiona la reacción del sistema inmunológico como un proceso inflamatorio local con la sobreexpresión de la quimiocina CXCL13 la cual recluta y activa a las células B; también se encontró la presencia de leucocitos y células

plasmáticas. Se ha encontrado elevación de la IL-2, y la IL-10 y del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) en muestra de fluido cerebro-espinal de pacientes con neuroborreliosis (Cepok et al. 2003; Nordberg et al. 2011; Rupprecht et al. 2009).

El diagnóstico en esta etapa es complicado debido a que existe especificidad de signos clínicos, lo cual genera confusión con otras enfermedades como síndrome de fatiga crónica o fibromialgias, provocando que se realice un diagnóstico erróneo a los pacientes. Estudios recientes han propuesto a CXCL13 como un biomarcador para el diagnóstico de neuroborreliosis de Lyme (Applegren & Kraus 2017; Skinner et al. 2007; Yang et al. 2017; Younger 2016).

El efecto en el sistema nervioso se presenta entre 10 y 15% de los pacientes. La meningitis por Lyme ocasiona cambios inflamatorios multifocales, cambios en el sistema nervioso periférico y también puede estar presente en SNC. La inflamación y la desmielinización neuronal mediadas por la respuesta inmune, ocasionan graves problemas como la falta de memoria, dificultad cognitiva, meningitis linfocítica (meningitis de Lyme), neuritis craneal, encefalomielitis y radiculoneuropatía, neuropatía craneal (con parálisis del nervio facial o parálisis bilateral de Bell), Alzheimer, mononeuropatía múltiple, trastornos del sueño como insomnio, depresión, ansiedad, psicosis, y recientemente se ha relacionado con suicidio (Applegren & Kraus 2017; Blum et al. 2017; Bransfield 2017; MacDonald 2007; Younger 2016). En años recientes se ha remarcado la importancia de los receptores tipo Toll (TLRs) en procesos inflamatorios crónicos, estableciéndose que la enfermedad de Lyme puede afectar la función de estos receptores, en particular TLR1, TLR2, TLR4 y TLR5. Un aspecto importante de la patogenicidad de la neuroborreliosis es la liberación de citocinas proinflamatorias desencadenadas por la respuesta de los TLRs. Estudios recientes han mostrado que la enfermedad de Lyme induce una función antagonista de la dopamina por la inactivación y la mejora de citocinas proinflamatorias, provocando deficiencia de receptores tipo Toll, específicamente el TLR3, lo cual podría estar induciendo estados de ansiedad y depresión en la enfermedad de Lyme (Bernardino et al. 2008; Blum et al. 2017).

El diagnóstico en etapas tardías de la enfermedad de Lyme se realiza actualmente mediante análisis moleculares de LCR. Sin embargo, en algunos casos no se encuentran anormalidades moleculares y sólo en un porcentaje bajo de pacientes se observa un incremento en la proteína con o sin pleocitosis, y producción de anticuerpos (Applegren & Kraus 2017). El tratamiento de soporte en estos casos es el uso de antiinflamatorios como la dexametasona, que inhibe el daño glial y neuronal ocasionado por la infección. De manera interesante, se ha observado que la neuroborreliosis está más asociada a la respuesta inmunológica del hospedero

que a la misma patogenia de la espiroqueta (Ramesh et al. 2017; Younger 2016). La presencia de *B. burgdorferi* está relacionada con la presencia de su vector, la cual, gracias al incremento del flujo migratorio, la urbanización, la invasión de áreas verdes, entre otras características, ha incrementado la incidencia de la infección de forma importante. En Norteamérica y Europa es considerada la enfermedad transmitida por vectores más frecuente (Wang et al., 2015). En México se ha reportado la presencia de la enfermedad y ésta se ha incrementado en los últimos años (Gordillo-Perez 2009). El diagnóstico confirmatorio se realizó por medio de técnicas histológicas, serología y PCR (Feria-Arroyo et al. 2014; Gordillo-Pérez et al. 2007, 2009). Estudios recientes mostraron que ratas y algunos otros roedores de Yucatán son portadores de *B. burgdorferi* en 17.2% y 42.5%, respectivamente, utilizando técnicas moleculares como la PCR, amplificando los genes *flaB*, *p66* y *OspC*, en dos zonas rurales del estado de Yucatán. Estos resultados sugieren que los roedores juegan un papel importante como portadores del patógeno y, de esta manera, al ser mordidos por una garrapata *Ixodes*, se continuará con el ciclo de transmisión de *B. burgdorferi* (Solís-Hernández et al. 2016).

Efectos neurológicos y neuroinflamatorios en la toxoplasmosis

Toxoplasma gondii es el parásito quizá con la más alta seroprevalencia mundial, la cual está entre 30 y 70% de la población (Hill et al. 2005). Es un protozoario intracelular obligado que infecta un amplio rango de células animales. La infección de estos parásitos se ha clasificado en las siguientes categorías, dependiendo del tiempo que se mantiene en su hospedero: remanente, crónica, críptica y latente (Hermes et al. 2008). La forma aguda de infección por este parásito es en su estadio de taquizoito, que es el más infectivo por su rápida proliferación, en una gran variedad de células nucleadas, permitiéndole distribuirse por todos los tejidos del hospedero. Una vez que el parásito ha infectado varios tipos celulares, éste pasa a su estadio de quiste (bradizoito) en los distintos órganos que infectó, estableciendo así la infección crónica que presenta particular tropismo a cerebro, corazón y músculo esquelético (Suzuki 2002). La problemática epidemiológica más importante es en pacientes inmunocomprometidos y en mujeres embarazadas, en las que, dependiendo del momento de la gestación en que han sido infectadas, las complicaciones pueden variar, produciendo ceguera en los fetos hasta la inducción del aborto (McLeod et al. 2009). En la mayoría de la población, las enfermedades que causa la infección por estos parásitos son autolimitantes y normalmente desapercibidas, facilitando la infección crónica considerada como de baja consecuencia clínica. Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos, estas infecciones

crónicas se han visto reactivadas, irrumpiendo el estado de quiste y promoviendo a su estadio infectivo de taquizoito, reactivando la proliferación y alterando las funciones del órgano infectado. En los últimos años se han reportado relaciones entre infecciones crónicas por *Toxoplasma gondii* en cerebro y alteraciones en comportamientos humanos, modificando funciones cognitivas o llegando a presentar esquizofrenia (Hermes et al. 2008; Stommel et al. 2001). En humanos hacen falta mucho estudios, sin embargo en modelos animales se tienen reportes en los que un cambio en el comportamiento de un ratón infectado con toxoplasma se refleja como una modificación de la aversión al olor del gato en atracción al mismo, aumentando las posibilidades de ser ingerido por el felino (Vyas et al. 2007). Sin embargo, estas modificaciones conductuales se han abordado mediante un análisis por microarreglos del genoma completo de un animal en estado crónico, proponiendo que una disminución en la inflamación se asocia con anormalidades conductuales (Hermes et al. 2008).

T. gondii estimula la inmunidad innata, dirigiendo la respuesta inmune adaptativa y controlando el crecimiento del parásito por la secreción de ligandos TLR-2 y TLR-4 (Debierre-Grockiego et al. 2007). Otro mecanismo que utiliza el parásito es la inducción de IL-12 por la interacción de su ciclofilina 18 con el receptor CCR-5, activando a macrófagos, células dendríticas y células NK (Aliberti et al. 2003).

Efectos neurológicos y neuroinflamatorios en la babesiosis bovina

Las enfermedades infecciosas que afectan el SNC en humanos también están presentes en los animales, requiriendo atención médica inmediata para comenzar con el tratamiento apropiado en fases tempranas de la infección. Esta problemática tiene graves consecuencias en el ámbito económico y por el riesgo sanitario que representan. Estas patologías también pueden ser ocasionadas por virus, parásitos, bacterias y hongos, y pueden ser peligrosas para quienes están cerca de los animales infectados, ocasionando zoonosis.

Algunos parásitos tienen capacidad para afectar el cerebro y médula espinal de los animales, entre los que se destacan estrongiloides (*Strongylus vulgaris*, *S. equinus*, y *Angiostrongylus cantonensis*), espirúridos (*Draschia megastoma*), filaroides (*Setaria* spp.) y larvas de moscas (*Hypoderma* spp.). La presencia de estos parásitos es detectada a partir del cuadro clínico y por análisis patológicos de LCR.

Quizá una de las enfermedades con mayor importancia en el mundo por las grandes pérdidas económicas que produce en cuanto a diagnóstico, tratamiento, control de la enfermedad y de su vector transmisor, se refiere es la babesiosis bovina, también conocida como piroplasmosis, aguas rojas, ranilla y fiebre de la garra-

pata. Es una enfermedad infecciosa transmitida por garrapatas y causada por protozoarios intraeritrocíticos del género *Babesia*. La enfermedad causada por *Babesia bovis* se caracteriza por la presencia de fiebre, anemia hemolítica, hemoglobinuria y signos nerviosos (Wright et al. 1989; Yusuf 2017).

B. bovis, como todas las especies de este género, es un parásito del filo apicomplexa, intracelular obligado que es transmitido a los bovinos por la mordedura de garrapatas principalmente del género *Rhipicephalus*. *B. bovis* es considerada como una babesia pequeña; las formas piriformes intraeritrocíticas miden aproximadamente $2\mu\text{m} \times 1.5\mu\text{m}$. *Babesia bovis* se transmite transováricamente a la progenie de las garrapatas alimentadas de sangre infectada y son las larvas de estas garrapatas las que transmiten la enfermedad al hospedero bovino (Yusuf., 2017; Bock y col., 2008ia). La enfermedad va relacionada con el ciclo biológico de ésta y se observa una fase de merogonia, gametogonia y esporogonia. El ciclo da inicio cuando una larva de garrapata infectada con *B. bovis* sube a un bovino y empieza a alimentarse. Las larvas infectadas inyectan los esporozoitos al torrente sanguíneo, los cuales inmediatamente infectan a los eritrocitos, donde se dividen asexualmente por fisión binaria para convertirse en merozoitos. Este ciclo de merogonia continúa hasta que el bovino muere o la sangre infectada es ingerida por hembras adultas de garrapata. Cuando la garrapata ingiere parásitos intraeritrocíticos, algunos de ellos salen y se transforman en fases sexuales, las cuales se fusionan para originar cigotos. Los cigotos se transforman en fases infectantes que penetran las células epiteliales de la pared intestinal de la garrapata, donde se produce la esquizogonia con la formación de esporoquinetos. Ciclos sucesivos de esquizogonia se producen entonces dentro de una variedad de tipos de células y tejidos. Los esporoquinetos (también llamados quinetos) migran a varios tejidos, incluyendo el ovario, donde penetran los ovocitos. Cuando los huevos son ovipositados, ya están infectados, y cuando las larvas eclosionan, suben al pasto en espera de nuevos bovinos para continuar el ciclo. *Babesia bovis* afecta a bovinos de diferentes edades, aunque los adultos son más susceptibles (Fig. 1). Se caracteriza por presentar signos clínicos como fiebre elevada, signos nerviosos asociados con el secuestro de eritrocitos infectados en el cerebro, hemoglobinuria, ataxia e incoordinación. La transmisión del agente no puede ser de forma directa, es decir, un animal enfermo no puede contagiar o infectar a otro animal susceptible de babesiosis, sino que necesariamente necesita de la presencia de un vector, en este caso la garrapata, para poder hacerlo. En el continente americano, las únicas garrapatas que participan como vectores en la transmisión de *B. bovis* son *Rhipicephalus microplus* y *Rhipicephalus annulatus*, las cuales son garrapatas de climas tropicales y subtropicales.

Ciclo de vida de Babesia bovis

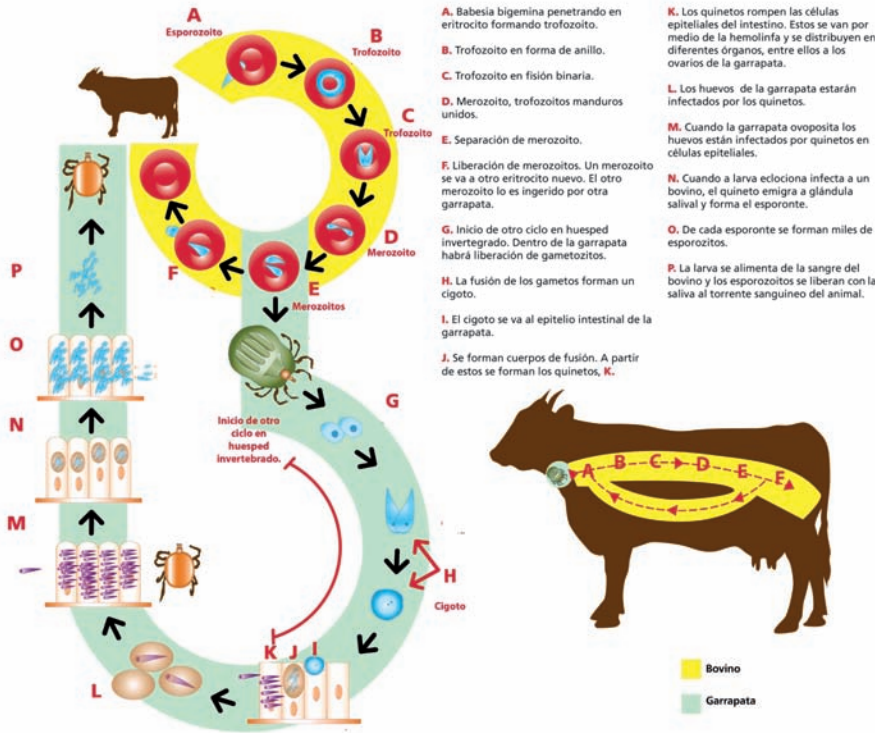


Figura 1. Ciclo de vida de *Babesia bovis*.

La enfermedad se manifiesta de 8 a 14 días después de que las garrapatas infectadas comienzan a alimentarse, presentándose fiebre de 41 a 42°C, pelo hirsuto, hemoglobinuria, ictericia, estreñimiento o constipación, deshidratación, temblor muscular, debilidad, postración y muerte (Bock et al. 2004). Pocas horas antes de la muerte, la temperatura del animal cae a niveles debajo de lo normal. *Babesia bovis* cursa de manera aguda durante 3 a 7 días, la temperatura rectal aumenta paralelamente al incremento de la parasitemia, causando fiebre mayor a 40°C durante un periodo prolongado. Se observa en el bovino infectado un periodo de inapetencia, depresión, aumento de la frecuencia respiratoria, debilidad e incapacidad para moverse, las heces son secas y con estrías de sangre. En casos muy severos, se presentan anemia, hemoglobinemia, seguidas de ictericia, ataxia, temblores musculares, alteraciones en células rojas como deformación y rigidez y daño a células del endotelio, llevando a un edema pulmonar y disfunción cerebral,

coma o muerte (Bock et al. 2004; Góes et al. 2007). Los signos observados en *B. bigemina* se encuentran relacionados a una rápida hemólisis intravascular que en algunas ocasiones puede ser masiva. También podemos encontrar hemoglobinuria y un rápido desarrollo de anemia severa, ictericia y muerte. A diferencia de la sintología mostrada por *B. bovis*, las infecciones por *B. bigemina* no provocan lesiones cerebrales (Bock et al. 2004; Schnittger et al. 2012; Wright 1972).

Dentro de los cambios patogénicos se puede observar como mecanismo primario una hemólisis intravascular que conduce a la aparición de algunos signos clínicos en los animales como hemoglobinuria y hemoglobinemia, además de la anemia, hipoxia y lesiones inflamatorias secundarias en diversos órganos, especialmente en hígado y riñones. El mecanismo secundario son los desequilibrios electrolíticos, la activación del complemento, los trastornos de la coagulación y la liberación de sustancias farmacológicamente activas como cininas y catecolaminas, ocasionando un incremento en la permeabilidad vascular y dilatación de los vasos sanguíneos, edema y shock hipovolémico. La babesiosis cerebral se caracteriza por la presencia de eritrocitos infectados con *B. bovis* citoadheridos al endotelio celular y su posterior invasión a los capilares cerebrales, originando neurovirulencia (Fig. 2). Signos de daño cerebral tales como movimiento de remo en miembros, ataxia, manía y coma, se observan en animales infectados por *Babesia bovis* (MacPherson et al. 1985; Nevils et al. 2000; Sondgeroth et al. 2013).

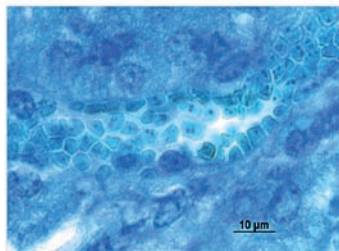


Figura 2. Eritrocitos infectados con *Babesia bovis*. Corte histológico de riñón de bovino muerto por babesiosis y teñidos con giemsa.

La respuesta inmune a la infección por *B. bovis* ha sido atribuida a algunos factores como edad o raza (Mahoney, DF; Ross 1972). En general, los becerros de menos de 8 meses de edad son menos susceptibles a las infecciones por babesia que los adultos, y el ganado *Bos indicus* es menos susceptible que el *Bos taurus*. En un estudio realizado para conocer la respuesta inmunológica a las infecciones con *B. bovis*, se demostró que existe una variación en la respuesta primaria del ganado bovino *B. taurus* frente a la infección por *B. bovis*. Los animales resistentes muestra-

ron niveles más bajos de parasitemia y reducciones en el volumen del paquete celular, sin embargo, fueron realmente capaces de generar respuesta humoral contra la infección. El comportamiento de los animales intermedios durante la infección fue muy similar a los individuos susceptibles, sin embargo, los animales intermedios fueron capaces de recuperarse de la babesiosis sin ayuda de un tratamiento específico. Los animales sensibles, por otro lado, no pudieron recuperarse sin tratamiento. Hasta la fecha se desconoce el aspecto neuroendocrinológico de esta enfermedad, por lo que estudios sobre este tema están siendo realizados.

La respuesta inmunológica desencadenada por la presencia de *B. bovis* está mediada por la respuesta innata y adaptativa basada en linfocitos T CD4+. Durante la presencia del parásito se inicia una fuerte respuesta inmune innata con la activación de macrófagos vía INF- γ , resultando en la muerte de los parásitos, su fagocitosis y la liberación de metabolitos tóxicos como el óxido nítrico (ON). Durante el reconocimiento del parásito por los macrófagos, se liberan citocinas que incluyen IL-2, IL-8, IL-12 y TNF- α . IL-12 induce la activación de células *natural killer* (NK), las cuales inducen la producción de altos niveles de INF- γ , la presencia de IL-12 estimula la proliferación de células T- $\gamma\delta$ (Brown, Wendy C. Palmer 1993; Brown 2001; Brown et al. 1996, 2006).

En animales reinfectados, la respuesta inmune adaptativa se activa mediante de linfocitos T CD4+ antígeno-específicos. A través de la cual los parásitos son opsonizados con anticuerpos específicos de isotipo IgG2 contra *B. bovis* (Brown et al. 2006; Estes & Brown 2002)

La liberación del ON es de suma importancia para inhibir la replicación del parásito, actuando de manera dosis dependiente (Johnson et al. 1996; Shoda et al. 2000). En estudios realizados sobre la respuesta inmune contra *B. bovis*, se demostró la presencia de células CD45RO y CD62L, las cuales influyen sobre la producción de INF- γ y TNF- α (Brown, Wendy C. Palmer 1993; Brown et al. 1993; Howard et al. 1991; Stich et al. 1998).

Hasta la fecha se sabe poco sobre el aspecto neuroinmunoendocrinológico asociado a infecciones parasitarias, por lo que se requiere estudios de asociación huésped-parásito que incluya análisis exhaustivos que relaciones los tres aspectos fundamentales.

Agradecimientos

Agradecemos a proyectos FOFI UAQ: FNN-2016-08 y FNV-2016-06; a proyectos FOPER UAQ, 2017 Ramírez Silva y a CONACYT Ciencia Básica 2015-01 proyecto 257257. Y a la IBT Tayde Gabriela Serrano Cano.

Bibliografía

- Abdel Razek, A. A. K., Watcharakorn, A., & Castillo, M. (2011). Parasitic diseases of the central nervous system. *Neuroimaging Clinics of North America*, **21**(4), 815–841.
- Agarwal, S., & Busse, P. J. (2010). Innate and adaptive immunosenescence. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, **104**(3), 183–190.
- Aliberti, J., Valenzuela, J. G., Carruthers, V. B., ... Sher, A. (2003). Molecular mimicry of a CCR5 binding-domain in the microbial activation of dendritic cells. *Nature Immunology*, **4**(5), 485–90.
- Applegren, N. D., & Kraus, C. K. (2017). Lyme Disease: Emergency Department Considerations. *Journal of Emergency Medicine*, **52**(6), 815–824.
- Arvikar, S. L., & Steere, A. C. (2016). HHS Public Access, **29**(2), 269–280.
- Bamberger, D. M., Pepito, B. S., Proia, L. A., ... Wheat, L. J. (2015). Cerebrospinal fluid Coccidioides antigen testing in the diagnosis and management of central nervous system coccidioidomycosis. *Mycoses*, **58**(10), 598–602.
- Bernardino, A. L. F., Myers, T. A., Alvarez, X., Hasegawa, A., & Philipp, M. T. (2008). Toll-Like Receptors: Insights into Their Possible Role in the Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis. *Infection and Immunity*, **76**(10), 4385–4395.
- Blum, K., Modestino, E. J., Febo, M., ... Antonia, S. (2017). HHS Public Access, **3**(3).
- Bock, R., Jackson, L., De Vos, A., & Jorgensen, W. (2004). Babesiosis of cattle. *Parasitology*, **129**(7), S247–S269.
- Bransfield, R. C. (2017). Suicide and lyme and associated diseases. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **13**, 1575–1587.
- Brouwer, M. C., & van de Beek, D. (2017). *Management of bacterial central nervous system infections. Handbook of Clinical Neurology*, 1st edn, Vol. 140, Elsevier B.V. doi:10.1016/B978-0-444-63600-3.00019-2
- Brown, Wendy C. Palmer, G. H. (1993). Babesia bovis characterization of the T helper cell response against the 42-kDa merozoite surface antigen (MSA-1) in cattle. *Experimental Parasitology*, **77**, 97–110.

- Brown, W. C. (2001). Molecular approaches to elucidating innate and acquired immune responses to *Babesia bovis*, a protozoan parasite that causes persistent infection. *Veterinary Parasitology*, **101**(3–4), 233–248.
- Brown, W. C., Davis, W. C., & Tuo Wenbin. (1996). Human Interleukin-12 Upregulates Production by Parasite Antigen- Stimulated Th Cell Clones and γ δ T Cells of Cattle. *Annals New York Academy of Sciences*, 321–324.
- Brown, W. C., Norimine, J., Knowles, D. P., & Goff, W. L. (2006). Immune control of *Babesia bovis* infection. *Veterinary Parasitology*, **138**(1–2), 75–87.
- Brown, W. C., Woods, V. M., Dobbelaere, D. A., & Logan, K. S. (1993). Heterogeneity in cytokine profiles of *Babesia bovis*-specific bovine CD4⁺ T cells clones activated in vitro. *Infection and Immunity*, **61**(8), 3273–81.
- Buechner, S. A., Lautenschlager, S., Itin, P., Bircher, A., & Erb, P. (1995). Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in patients with erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans, lymphadenosis benigna cutis, and morphea. *Archives of Dermatology*, **131**(6), 673–7.
- Burgdorfer, W., Barbour, A. G., Hayes, S. F., Benach, J. L., Grunwaldt, E., & Davis, J. P. (1982). Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science (New York, N.Y.)*, **216**(4552), 1317–9.
- Cepok, S., Zhou, D., Vogel, F., ... Hemmer, B. (2003). The immune response at onset and during recovery from *Borrelia burgdorferi* meningoradiculitis. *Archives of Neurology*, **60**(6), 849–855.
- Chaudhry, M. A., Satti, S. D., & Friedlander, I. R. (2017). Lyme carditis with complete heart block: management with an external pacemaker. *Clinical Case Reports*, **5**(6), 915–918.
- Debierre-Grockiego, F., Campos, M. A., Azzouz, N., ... Schwarz, R. T. (2007). Activation of TLR2 and TLR4 by Glycosylphosphatidylinositols Derived from *Toxoplasma gondii*. *The Journal of Immunology*, **179**(2), 1129–1137.
- Drouin, E. E., Seward, R. J., Strle, K., ... Costello, C. E. (2013). A novel human autoantigen, endothelial cell growth factor, is a target of T and B cell responses in patients with Lyme disease. *Arthritis Rheum*, **65**(1), 186–196.
- Elena, M., Meléndez, G., Taylor, C. S., César, J., & Alanís, S. (2014). Enfermedad de Lyme : actualizaciones, 84–95.
- Estes, D. M., & Brown, W. C. (2002). Type 1 and type 2 responses in regulation of Ig isotype expression in cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **90**(1–2), 1–10.

- Feria-Arroyo, T. P., Castro-Arellano, I., Gordillo-Perez, G., ... Esteve-Gassent, M. D. (2014). Implications of climate change on the distribution of the tick vector *Ixodes scapularis* and risk for Lyme disease in the Texas-Mexico transboundary region. *Parasites & Vectors*, **7**(1), 199.
- Finsterer, J., & Auer, H. (2013). Parasitoses of the human central nervous system. *Journal of Helminthology*, **87**(3), 257–270.
- García, S., Sauri-Suárez, S., Meza, E., Arrazola-Cortés, E., Sevilla-Álvarez, C., & De Jesús Villagómez, A. (2013). Procesos infecciosos del sistema nervioso central en el prelu dio del siglo XXI; una revisión analítica. *Medicina Interna de Mexico*, **29**(3), 276–289.
- Góes, T. S., Góes, V. S., Ribeiro, M. F. B., & Gontijo, C. M. (2007). Bovine babesiosis: Anti-erythrocyte antibodies purification from the sera of naturally infected cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **116**(3–4), 215–218.
- Gordillo-Pérez, G., Torres, J., Solórzano-Santos, F., ... Jaulhac, B. (2007). *Borrelia burgdorferi* infection and cutaneous lyme disease, Mexico. *Emerging Infectious Diseases*, **13**(10), 1556–1558.
- Gordillo-Pérez, G., Vargas, M., Solórzano-Santos, F., ... Torres, J. (2009). Demonstration of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto infection in ticks from the northeast of Mexico. *Clinical Microbiology and Infection*, **15**(5), 496–498.
- Hermes, G., Ajioka, J. W., Kelly, K. a., ... McLeod, R. (2008). Neurological and behavioral abnormalities, ventricular dilatation, altered cellular functions, inflammation, and neuronal injury in brains of mice due to common, persistent, parasitic infection. *Journal of Neuroinflammation*, **5**, 48.
- Hill, D. E., Chirukandoth, S., & Dubey, J. P. (2005). Biology and epidemiology of *Toxoplasma gondii* in man and animals. *Animal Health Research Reviews*, **6**(1), 41–61.
- Howardo, C. J., Soppo, P., Parsonso, K. R., ... Momsono, W. I. (1991). Howard1991, 2219–2226.
- Johnson, W. C., Cluff, C. W., Goff, W. L., & Wyatt, C. R. (1996). Reactive Oxygen and Nitrogen Intermediates and Products from Polyamine Degradation Are Babesiacidial In Vitroa. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **791**(1), 136–147.
- Jones, K. L., Muellegger, R. R., Means, T. K., ... Steere, A. C. (2008). Higher mRNA levels of chemokines and cytokines associated with macrophage activation in erythema migrans skin lesions in patients from the United States than in patients from Austria with Lyme borreliosis. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **46**(1), 85–92.

- K.P., P., P.D., F., J.J., J., & A.H., A. (2017). Early-onset Lyme carditis with concurrent disseminated erythema migrans. *American Journal of Cardiovascular Disease*, **7**(2), 53–56.
- Katchar, K., Drouin, E. E., & Steere, A. C. (2013). Natural killer cells and natural killer T cells in Lyme arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **15**(6), R183.
- Lee, B. E., & Davies, H. D. (2007). Aseptic meningitis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **20**(3), 272–277.
- MacDonald, A. B. (2007). Alzheimer's neuroborreliosis with trans-synaptic spread of infection and neurofibrillary tangles derived from intraneuronal spirochetes. *Medical Hypotheses*, **68**(4), 822–825.
- MacPherson, G. G., Warrell, M. J., White, N. J., Looareesuwan, S., & Warrell, D. A. (1985). Human cerebral malaria. A quantitative ultrastructural analysis of parasitized erythrocyte sequestration. *The American Journal of Pathology*, **119**(3), 385–401.
- Mahoney, D.F.; Ross, D. E. factor in the control of bovine babesiosis. (1972). Epizootical factor in the control of bovine babesiosis. *Australian Veterinary Journal*, **48**(1), 292–298.
- Martínez-Girón, R., & Pantanowitz, L. (2017). Cerebrospinal fluid cytology in nonmalignant aseptic meningeal disorders. *Diagnostic Cytopathology*, (July). doi:10.1002/dc.23797
- McIntyre, P. B., O'Brien, K. L., Greenwood, B., & Van De Beek, D. (2012). Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *The Lancet*, **380**(9854), 1703–1711.
- McLeod, R., Kieffer, F., Sautter, M., Hosten, T., & Pelloux, H. (2009). Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, **104**(2), 320–44.
- Monteiro De Almeida, S., Nogueira, M. B., Raboni, S. M., & Vidal, L. R. (2007). Laboratorial Diagnosis of Lymphocytic Meningitis. *BJID The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, **111**(4895), 489–495.
- Müllegger, R. R., Means, T. K., Shin, J. J., ... Steere, A. C. (2007). Chemokine signatures in the skin disorders of Lyme borreliosis in Europe: Predominance of CXCL9 and CXCL10 in erythema migrans and acrodermatitis and CXCL13 in lymphocytoma. *Infection and Immunity*, **75**(9), 4621–4628.
- Nevils, M. a, Figueroa, J. V, Turk, J. R., ... Carson, C. a. (2000). Cloned lines of Babesia bovis differ in their ability to induce cerebral babesiosis in cattle. *Parasitology Research*, **86**, 437–443.
- Nordberg, M., Forsberg, P., Johansson, A., ... Ekerfelt, C. (2011). Cytotoxic mechanisms may play a role in the local immune response in the central nervous system in neuroborreliosis. *Journal of Neuroimmunology*, **232**(1–2), 186–193.

- Ramesh, G., Martinez, A. N., Martin, D. S., & Philipp, M. T. (2017). Effects of dexamethasone and meloxicam on *Borrelia burgdorferi*-induced inflammation in glial and neuronal cells of the central nervous system. *Journal of Neuroinflammation*, **14**(1), 28.
- Rupperecht, T. A., Plate, A., Adam, M., ... Koedel, U. (2009). The chemokine CXCL13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme neuroborreliosis. *Journal of Neuroinflammation*, **6**(1), 42.
- Salazar, J. C., Pope, C. D., Sellati, T. J., ... Radolf, J. D. (2003). Coevolution of markers of innate and adaptive immunity in skin and peripheral blood of patients with erythema migrans. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, **171**(5), 2660–2670.
- Schnittger, L., Rodriguez, A. E., Florin-Christensen, M., & Morrison, D. A. (2012). Babesia: A world emerging. *Infection, Genetics and Evolution*, **12**(8), 1788–1809.
- Sharma, R. R. (2010). Fungal infections of the nervous system : Current perspective and controversies in management. *International Journal of Surgery*, **8**(8), 591–601.
- Shoda, L. K. M., Palmer, G. H., Florin-Christensen, J., Florin-Christensen, M., Godson, D. L., & Brown, W. C. (2000). Babesia bovis-stimulated macrophages express interleukin-1??, interleukin-12, tumor necrosis factor alpha, and nitric oxide and inhibit parasite replication in vitro. *Infection and Immunity*, **68**(9), 5139–5145.
- Sinha, S., & Shankar Sharma, B. (2012). Intraventricular neurocysticercosis: a review of current status and management issues. *British Journal of Neurosurgery*, **26**(3), 305–309.
- Skinner, T. C. M., Flores, G. M. S., Esquivel, V. J. A., ... Garza, E. M. A. (2007). Evidencia de la enfermedad de Lyme en una población de alto riesgo del noreste de México. *Medicina Universitaria*, **9**(36), 105–111.
- Solís-Hernández, A., Rodríguez-Vivas, R. I., Esteve-Gassent, M. D., & Villegas-Pérez, S. L. (2016). Prevalencia de *Borrelia burgdorferi* sensu lato en roedores sinantrópicos de dos comunidades rurales de Yucatán, México. *Biomédica*, **36**, 109–117.
- Sondgeroth, K. S., McElwain, T. F., Allen, A. J., Chen, A. V, & Lau, A. O. T. (2013). Loss of neurovirulence is associated with reduction of cerebral capillary sequestration during acute Babesia bovis infection. *Parasites & Vectors*, **6**(1), 181.
- Stich, R. W., Shoda, L. K. M., Dreewes, M., Adler, B., Jungi, T. W., & Brown, W. C. (1998). Stimulation of nitric oxide production in macrophages by Babesia bovis. *Infection and Immunity*, **66**(9), 4130–4136.
- Stommel, E. W., Seguin, R., Thadani, V. M., ... Kasper, L. H. (2001). Cryptogenic epilepsy: An infectious etiology? *Epilepsia*, **42**(3), 436–438.

- Suzuki, Y. (2002). Immunopathogenesis of cerebral toxoplasmosis. *The Journal of Infectious Diseases*, **186 Suppl**, S234-40.
- Tilly, K., Rosa, P. A., & Stewart, P. E. (2008). Biology of Infection with *Borrelia burgdorferi*. *Infectious Disease Clinics of North America*, **22**(2), 217-234.
- Vyas, A., Kim, S.-K., Giacomini, N., Boothroyd, J. C., & Sapolsky, R. M. (2007). Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104**(15), 6442-6447.
- Willingham, A. L., & Engels, D. (2006). Control of *Taenia solium* Cysticercosis/Taeniosis. *Advances in Parasitology*, **61**(5), 509-566.
- Wright, G., Goodger, B. V., Parrodi, F., Waltisbuhl, D. J., Buffington, G. D., & Clark, I. A. (1989). Immunopathophysiology of babesial infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **83**, 11-13.
- Wright, I. G. (1972). Studies on the pathogenesis of *Babesia argentina* and *Babesia bigemina* infections in splenectomised calves. *Zeitschrift Fur Parasitenkunde*, **39**(2), 85-102.
- Yang, J., Han, X., Liu, A., ... Dai, X. (2017). Chemokine CXC Ligand 13 (CXCL13) in Cerebrospinal Fluid Can Be Used as an Early Diagnostic Biomarker for Lyme Neuroborreliosis: A Meta-Analysis. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **0**(0), jir.2016.0101.
- Younger, D. S. (2016). Epidemiology of Lyme Neuroborreliosis. *Neurologic Clinics*, **34**(4), 875-886.
- Yusuf, J. J. (2017). Review on Bovine Babesiosis and Its Economical Importance, **4**(2).

El bisfenol A y su relación con el sistema inmunológico y la susceptibilidad a enfermedades infecciosas

Del Río-Araiza V.H,¹ Nava-Castro K.E,²
Chávez-Rueda K,³ Muñoz-Cruz S,⁴ Morales-Montor J.¹

¹ Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Laboratorio de Genotoxicología y Mutagénesis Ambiental, Departamento de Ciencias Ambientales, Centro de Ciencias de la Atmosfera, Universidad Nacional Autónoma de México.

³ Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

⁴ Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Resumen

El bisfenol A es un compuesto disruptor endocrino con actividad estrogénica que tiene afinidad en los receptores nucleares de estrógenos (ER α y ER β) y en los membranales. Es utilizado como monómero en la elaboración de plásticos de policarbonatos, resinas epóxicas (usadas en la fabricación de envases de alimentos y recubrimientos de latas, respectivamente) y selladores dentales, todos ellos materiales de uso cotidiano. El compuesto puede liberarse de estos materiales debido a una polimerización incompleta o hidrólisis de los enlaces éster de los polímeros que lo contienen, lo cual puede ocurrir al someterlos a altas temperaturas, condiciones ácidas o por mecanismos enzimáticos. La principal fuente de exposición en animales y humanos, son alimentos y bebidas que han estado en contacto con materiales fabricados con BPA (envases de almacenamiento de comida, botellas de agua, entre otros) que se desprenden y son ingeridos vía oral. Por otra parte, es importante destacar que los efectos del BPA sobre el funcionamiento del sistema inmunológico han sido poco estudiados. En los trabajos existentes se han reportado efectos muy diversos sobre componentes del sistema inmune, lo cual es atribuido a la enorme variedad de modelos animales usados, las diferentes dosis de BPA, los esquemas de tratamientos experimentales y retos antigénicos usados. La mayoría de estudios del efecto del BPA sobre la función inmune son *in vitro*, y los estudios *in vivo* no toman en cuenta que la función inmune se debe estudiar bajo un reto antigénico, por lo que se sabe muy poco acerca de los efectos que el BPA pueda ejercer sobre la función del sistema inmune. En la presente revisión se pretende abordar el efecto que ejerce el BPA sobre las células del sistema inmunológico, así como sus efectos durante distintos procesos infecciosos.

Introducción

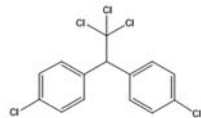
Compuestos disruptores endocrinos (CDE)

Los compuestos disruptores endocrinos son sustancias que existen en el ambiente como consecuencia de la actividad agrícola e industrial (dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), bisfenol A (BPA), bisfenol S (BPS), etc.), aunque también se pueden encontrar en productos de uso farmacéutico (etinilestradiol, dietil-estil-bestrol (DES)) o de manera natural en distintas plantas como la soya (fitoestrógenos; genisteína, daidzeína, coumestrol) (Fig.1) (Guzmán-Arriaga and Zambrano, 2007). Los CDE pueden presentar actividad estrogénica, antiestrogénica o antiandrogénica. Además, estos compuestos son altamente lipofílicos y se pueden almacenar por periodos prolongados de tiempo en el tejido adiposo. Durante el embarazo, el feto puede ser expuesto a ellos compuestos por vía transplacentaria y al momento del nacimiento por la vía lactogénica (Guzmán-Arriaga and Zambrano, 2007).

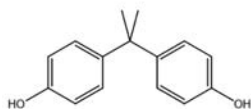
En distintos estudios se ha observado que los CDE pueden generar en diferentes especies alteraciones irreversibles en el eje reproductivo y en el sistema nervioso central de la descendencia, como consecuencia de la exposición transplacentaria y neonatal. La susceptibilidad a estos compuestos se presenta en cualquier edad, sin embargo, se ha observado que las etapas prenatal y neonatal son cruciales para el desarrollo de diferentes padecimientos durante la vida adulta (Sweeney, 2002).

Compuestos Disruptores Endócrinos (CDEs)

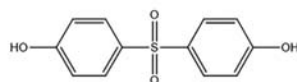
a) Origen sintético



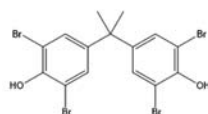
DDT



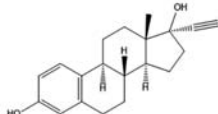
BPA



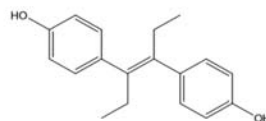
BPS



TetrabromoBPA

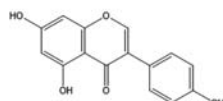


Etililestradiol

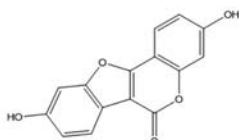


DES

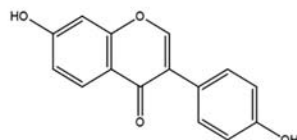
b) Origen natural



Genisteína



Coumestrol



Daidzeína

Figura 1. Estructura química de varios compuestos disruptores endocrinos (CDEs). a) Origen sintético: dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), bisfenol A (BPA), bisfenol S (BPS), tetrabromo bisfenol A (TetrabromoBPA), etinilestradiol, dietilestilbestrol (DES). b) Origen natural; genisteína, coumestrol, daidzeína.

Bisfenol A (BPA)

El BPA es ampliamente utilizado como monómero en la elaboración de plásticos como policarbonatos, resinas epóxicas y selladores dentales (Amaral Mendes, 2002). Este compuesto puede liberarse de dichos materiales debido a una polimerización incompleta o por hidrólisis de los enlaces éster de los polímeros que lo contienen, lo cual puede ocurrir al someterlos a altas temperaturas, condiciones ácidas o por mecanismos enzimáticos. La principal fuente de exposición en animales y humanos son los alimentos y bebidas que han estado en contacto con materiales fabricados con BPA (envases de almacenamiento de comida, botellas de agua, entre otros), el cual se desprende de su matriz y es ingerido vía oral (Welschons et al., 2006). El BPA es catalogado como un CDE con carácter estrogénico debido a que se puede unir a los receptores nucleares de estrógenos (ER α y ER β), pero con una afinidad mucho menor (<1,000) que su ligando natural, el 17 β -estradiol (Fig. 2) (Kuiper et al., 1998). Además, también puede unirse al receptor arilhidro-

carburo (AhR) (Bonefeld-Jørgensen et al., 2007) y al receptor de hormona tiroidea (ThR) (Zoeller et al., 2005). La Food and Drug Administration (FDA) y la European Food Safety Agency (EFSA) calculan la ingesta diaria tolerable de BPA en 50µg/kg/día (Environmental Protection Agency, 2011). Además, la FDA estima la exposición a BPA por envases de alimentos en 0.185µg/kg/día en adultos y hasta 2.42µg/kg/día en niños de 1 a 2 meses de edad (Environmental Protection Agency, 2011).

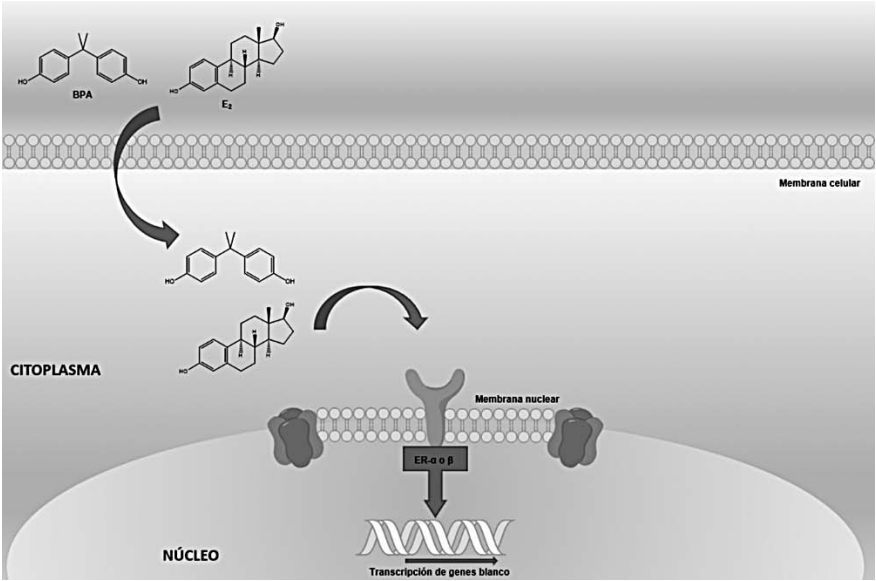


Figura 2. Representación esquemática de la interacción del E₂ y el BPA con los receptores nucleares para estrógenos. El BPA interactúa con los receptores nucleares para esteroideos. BPA: bisfenol A, E₂: estradiol; ER-α o β: receptor de estrógenos alfa o beta.

Efectos del BPA en el sistema inmunológico

Se han reportado distintos efectos del BPA sobre el sistema inmunológico, sin embargo éstos varían dependiendo si son realizados *in vivo* o *in vitro*, de la especie animal utilizada, de la dosis, de la vía de administración y de la etapa del desarrollo en el que se administra. Además, en los estudios *in vivo* muchas veces no se toma en cuenta que la función de la respuesta inmune debe ser estudiada bajo algún reto antigénico, por lo que existe poca información acerca de los efectos que el BPA puede estar ejerciendo sobre el sistema inmunológico durante un proceso infeccioso.

Efectos sobre células de la inmunidad innata

Macrófagos

Los macrófagos son una de las principales células fagocíticas, desempeñan un importante papel en el mantenimiento de la homeostasis en el organismo, además, se ha demostrado que expresan las dos isoformas del receptor a estrógenos (ER- α y ER- β) (Campesi et al., 2017; Wang et al., 2005), con lo cual el BPA podría ejercer sus efectos uniéndose a dichos receptores.

En cuanto a los trabajos en los cuales se reporta un efecto estimulador del BPA sobre los macrófagos, Hong y cols. (2004), usando la línea celular de macrófagos murinos RAW264, indican que el BPA a una concentración de 43nM potenció la producción de óxido nítrico (ON) inducida por lipopolisacárido (LPS), mientras que la producción de interferón-gamma (IFN- γ) no se vio alterada (Hong et al., 2004). En otro experimento realizado por Yamashita y cols. (2005), se reporta que el BPA a una concentración de 0.1 μ M estimula la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 e IL-12, además de aumentar la expresión de la molécula coestimuladora CD86 en macrófagos peritoneales murinos (Yamashita et al., 2005). En otro estudio donde se evaluó el efecto de un análogo del BPA (BPA-glicidil-metacrilato (BisGMA)), sobre la función de la línea celular de macrófagos RAW264.7, se reporta un aumento en la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), además de la expresión de moléculas de superficie como CD11, CD14, CD40, CD45, CD54 y CD80 (Y. H. Kuan et al., 2012). También se ha reportado un aumento en la producción de IL-1 β , IL-6, ON y la expresión de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) de una forma dosis dependiente, además de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) intra y extracelular (Yu Hsiang Kuan et al., 2012). En otro reporte, utilizando la línea celular de macrófagos humanos THP1, Liu y cols (2014) reportan que el BPA a una concentración de 0.1 μ M incrementa la producción de citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-6, y una disminución de las citocinas reguladoras IL-10 y TGF- β . Se observa que el uso del antagonista del receptor de estrógenos (ER) ICI 182,780 invierte la producción de estas citocinas, lo cual es un indicativo de que el BPA puede actuar por medio de estos receptores (Liu et al., 2014). Teixeira y cols. (2015), utilizando macrófagos derivados de monocitos de sangre periférica humana (PBMCs), estimulados o no con LPS o IL-4, reportan efectos distintos del BPA en la producción de citocinas en macrófagos clásicamente activados (M1) o alternativamente activados (M2). Ellos reportan que el BPA estimula la migración de M2, pero disminuye la producción de IL-6, IL-10 e IL-1 β en estas células. En el caso de los M1 reportan un aumento en la producción de IL-10

y una disminución de IL-6 (Teixeira et al., 2016). Finalmente, Yang y cols. (2015), utilizando macrófagos de carpa (*Cyprinus carpio*), reportan que el BPA incrementó la producción de ON y de ROS de una forma dosis-dependiente (Yang et al., 2015).

Por otra parte, también se han reportado efectos inhibitorios de BPA sobre la función de los macrófagos. Segura y cols. (1999) evaluaron la capacidad de adherencia de macrófagos peritoneales de rata expuestos a BPA, indicando que el BPA a una concentración de 10nM inhibe la adherencia de los macrófagos pero no altera su viabilidad (Segura et al., 1999). En otro estudio, Kim y Jeong (2003) evaluaron el efecto del BPA sobre la producción de ON, TNF- α e iNOS en macrófagos peritoneales de ratón. Ellos reportan que el BPA a una concentración de 50 μ M no afecta la producción de ON o de TNF- α , por el contrario, el BPA inhibe su producción cuando se da un estímulo con LPS, también disminuye la expresión de iNOS con un efecto dosis-dependiente (Kim and Jeong, 2003). Byun y cols. (2005) indican que macrófagos peritoneales de ratones tratados con BPA (500mg/kg/día) por 5 días consecutivos por 4 semanas y cultivados por 2 o 4 días con LPS tienen una disminución en la secreción de TNF- α y en la producción de ON, además, la administración de BPA a una concentración de 10 y 100 μ M al cultivo de macrófagos tiene el mismo efecto en la secreción de TNF- α y en la producción de ON (Byun et al., 2005). En otro reporte, utilizando la línea celular RAW 264, Ohnishi y cols. reportan que el BPA a una concentración de 100 μ M inhibe la activación del promotor de IFN- β cuando es inducido por LPS (Ohnishi et al., 2008). Utilizando la misma línea celular, Yoshitake y cols. (2008) reportan que el BPA suprime la producción de ON y la activación de NF κ B cuando es inducida por LPS de una forma dosis-dependiente. Además indican que estos efectos fueron bloqueados al usar el antagonista del ER ICI182780 (Yoshitake et al., 2008). Kim y cols. (2014) reportan que el tratamiento con BPA a una dosis de 200 μ M reduce la producción de ON e induce muerte celular por apoptosis en la línea celular RAW 264.7 (Kim et al., 2014).

Células dendríticas

Las células dendríticas (DCs) son las células presentadoras de antígeno por excelencia y juegan un papel fundamental en la regulación y polarización de las respuestas inmunológicas, además, se ha reportado que estas células también expresan el ER- α y el ER- β (Kovats, 2015).

Acerca de las acciones que puede tener el BPA sobre estas células, Guo y cols. (2010) reportan que DCs derivadas de PBMCs en presencia de TNF- α incrementan la expresión del ligando de la quimiocina 1 (CCL1), además de generar un aumento en la producción de IL-5, IL-10 e IL-13, así como en la expresión de GATA3 (Guo et

al., 2010). En otro experimento, Pisapia y cols. (2012) reportan un aumento en la diferenciación de las DCs, así como un aumento en la expresión de MHCII y CD86 en estas células (Pisapia et al., 2012). Por otra parte, Švajger y cols. (2016) indican que el BPA a una concentración de 50µM disminuye la capacidad endocítica de las DCs, así como la expresión de CD1a (Švajger et al., 2016) BPF and BPAF, on in vitro differentiation and maturation of MDDCs. Monocytes were treated with 17β-estradiol (E2). En otro reporte, Camarca y cols. (2016) indican que el BPA a una concentración de 1nM genera un aumento en la densidad de DCs que expresan CD1a, pero a su vez hay una disminución en la expresión de los marcadores de activación HLA-DR y CD86 en DCs diferenciadas de PMBCs humanas (Camarca et al., 2016).

Granulocitos

Los granulocitos son las células de la inmunidad innata más abundantes en el organismo. Se dividen en neutrófilos, que constituyen entre 90 y el 95% de su totalidad, los eosinófilos de 3 a 5% y los basófilos menos del 1%. En la literatura existen muy pocos reportes acerca del efecto que puede tener el BPA sobre estas células. En un experimento realizado por He y cols. (2016) se reporta que el BPA a dosis de 1mg/kg aumenta el reclutamiento de eosinófilos inducidos por OVA en los alveolos y submucosa de las vías aéreas (He et al., 2016). También se ha reportado que la exposición perinatal a BPA genera un aumento en la inflamación eosinofílica en las vías aéreas (Midoro-Horiuti et al., 2010).

En el caso de los neutrófilos, Watanabe y cols. (2003) evaluaron el efecto del BPA sobre la diferenciación neutrofilica de las células HL-60 inducida por dimeilsulfóxido (DMSO) y G-CSF, reportando que el BPA a dosis bajas genera un aumento en la diferenciación neutrofilica, además de una elevación de aproximadamente 20% la producción de superóxido y la expresión de CD18 en células HL-60 diferenciadas (Watanabe et al., 2003). Adicionalmente, reportan que al agregar tamoxifen (inhibidor competitivo del ER) no se suprime el efecto del BPA, lo cual sugiere que este efecto potenciador en la diferenciación de los neutrófilos se da por una vía independiente del ER (Watanabe et al., 2003). En otro estudio donde se revisó el efecto del tetrabromobisfenol A (TBBPA), se indica que el TBBPA propicia la producción de especies reactivas de oxígeno en los neutrófilos de forma dosis dependiente (Reistad et al., 2005).

Efectos sobre células de la inmunidad adaptativa

Linfocitos T

Los linfocitos T (TL) son células de la inmunidad adaptativa que se pueden dividir en linfocitos T citotóxicos (TcL) o en linfocitos T cooperadores (ThL), y éstos a su vez en Th1, Th2, Th9, Th17, etc., con base en el patrón de citocinas que secretan. Estas células han demostrado poseer receptores para distintas hormonas, entre los cuales podemos mencionar a los esteroides sexuales (Klein and Flanagan, 2016). Los esteroides sexuales a su vez pueden estar modulando la diferenciación de los TL y, con esto, regulando la respuesta inmune (Ansar Ahmed et al., 1985; Labib Salem et al., 2000). Al tener receptores para dichas hormonas, el BPA puede estar ejerciendo su efecto a través de ellos, como se ha reportado en distintos estudios, en los cuales hay diferentes resultados que difieren en cuanto a la polarización de la respuesta de los TL (Th1, Th2, Th17).

Entre los reportes que indican una polarización de la respuesta inmune hacia Th1, Youn y cols. (2002) cultivaron esplenocitos activados con concanavalina A (Con-A) de ratones expuestos a BPA por 4 semanas en el agua de bebida, donde reportaron que la exposición a BPA aumenta la proliferación de esplenocitos, sin que exista diferencia en los porcentajes de las distintas subpoblaciones celulares (ThL, TcL), además hubo un aumento en la expresión de IFN- γ y una reducción de IL-4 (Youn et al., 2002). Del mismo modo, Yoshino y cols. (2003) evalúan el efecto del BPA en un modelo de inmunización con lisozima de huevo de gallina (HEL), reportando que el tratamiento con BPA a dosis de 30 y 300 μ g/kg aumentó significativamente la secreción de IFN- γ , mientras que la producción de IL-4 aumentó a dosis de 300 y 3000 μ g/kg, con lo cual indican que existe una predominancia de la respuesta tipo Th1 (Yoshino et al., 2003); además, usando un esquema de exposición prenatal al BPA, donde las crías macho expuestas al BPA posteriormente fueron inmunizadas en la edad adulta con HLE, mostraron que el BPA generó un aumento tanto en los parámetros de respuesta Th1 (IFN- γ) como de Th2 (IL-4), pero el aumento en la respuesta Th1 fue mayor que en la Th2 (Yoshino et al., 2004). Alizadeh y cols. (2006), utilizando un modelo de alergia inducido por OVA, indican que hay un aumento en la producción de IL-12 e IFN- γ en cultivo de esplenocitos provenientes de animales expuestos a BPA (Alizadeh et al., 2006). Menard y cols. (2014) evaluaron el efecto de la exposición a BPA sobre la respuesta inmune específica contra el antígeno OVA, donde reportan que la exposición a BPA genera un aumento

en el porcentaje de LTh y en la secreción de IFN- γ (Menard et al., 2014). En un estudio donde se analizó el efecto de la exposición perinatal a BPA Holladay y cols. (2010) reportan que a nivel sérico, existe un aumento de G-CSF, GM-CSF, IL-12p70, IL-1 α , IL-1 β , TNF- α y Rantes (Holladay et al., 2010). Igualmente indican que en esplenocitos estimulados con Con-A hay un aumento de G-CSF, GM-CSF, IL-12p70, IL-17, IL-4, IL-6 y TNF- α , además que en los sobrenadantes de esplenocitos estimulados con LPS hay aumento de GM-CSF, IFN- γ e IL-17, con lo cual concuerdan que existe un aumento en las citocinas Th1 con sesgo hacia una respuesta de tipo Th17 (Holladay et al., 2010).

Respecto a lo anterior, Luo y cols. (2016) reportan que la exposición perinatal a BPA aumenta la expresión del factor de transcripción ROR γ t de manera dosis-dependiente, además de generar un aumento en la producción de IL-17, IL-21; IL-6 e IL-23, tanto en machos como en hembras, citocinas típicas de una respuesta Th17 (Luo et al., 2016) como anteriormente se había reportado (Holladay et al., 2010).

En cuanto a los estudios donde se reporta que el BPA genera polarización hacia una respuesta Th2, Lee y cols. (2010), en un experimento *in vitro*, utilizando BPA a una concentración de 50 μ M, reportan que los linfocitos aumentan la expresión de GATA-3, IL-4 e IL-10 y disminuye la de Tbet, lo que es un indicativo de que se genera una polarización hacia una respuesta Th2 (Lee and Lim, 2010). Similarmente, Lee y cols. (2003) indican que a la misma concentración de BPA aumenta la producción de IL-4 en linfocitos T activados (Lee et al., 2003). Tian y cols. (2003) reportan que el BPA a una concentración de 3 μ M genera un aumento en la producción de IL-4 por parte de células Th2 provenientes de ganglios linfáticos mesentéricos (GLM) obtenidos de ratones infectados con *Trichinella spiralis* y estimuladas con antígenos del parásito (Tian et al., 2003). Reportan que el BPA en una concentración de 3 y 10 μ M, generó un aumento en la producción de IL-4 en cultivos de esplenocitos provenientes de ratones infectados con *Leishmania major* y estimulados con antígenos del parásito (Tian et al., 2003). Adicionalmente, Miao y cols. (2008) utilizando un esquema de exposición gestacional, reportan que la exposición a BPA a dosis de 40 y 400 μ g/kg/día y donde posteriormente se evaluó la respuesta inmune en esplenocitos, genera que la expresión del ER α se encuentre disminuida en machos e incrementada en hembras mientras que la expresión de citocinas Th1 (IL-2, IL-12, IFN- γ y TNF- α) se encuentra disminuida tanto en machos como en hembras (Miao et al., 2008). Sawai y cols. (2003), mediante experimentos

in vitro en esplenocitos estimulados con Con-A, reportan que los machos expuestos a BPA producían en promedio 40% menos de IFN- γ y las hembras 28% menos, en comparación con los controles (Sawai et al., 2003). En cuanto a las células T reguladoras (Tregs), Oshima y cols. (2007) reportan que la administración perinatal de BPA genera una disminución en el número de células Tregs (Ohshima et al., 2007).

Linfocitos B y células plasmáticas

Yoshino y cols. (2003) reportan que el BPA incrementa la proliferación de esplenocitos, además de un aumento en la producción de anticuerpos de una forma dosis-dependiente; a 300 μ g/kg hay un aumento de IgG2 anti-HEL y a 3000 μ g/kg hay una producción mayor de IgG1 anti-HEL (Yoshino et al., 2003). Reportan que la exposición gestacional a BPA generó aumento en la producción de anticuerpos IgG1 e IgG2a, con predominio de anticuerpos IgG2a (Yoshino et al., 2004). Menard y cols. encuentran que existe un aumento en los anticuerpos anti-OVA IgG en ratas expuestas al BPA a dosis de 5 y 50 μ g/kg/día (Menard et al., 2014). Alizadeh y cols. (2006) indican que la exposición a BPA genera menores títulos de anticuerpos IgE y mayores niveles de IgG2a (Alizadeh et al., 2006). Lee y cols. (2003) similarmente indican que existe un aumento de IgE en ratones expuestos a BPA en la vida adulta (Lee et al., 2003). En otro estudio, utilizando ratonas NZB/NZW que fueron expuestas a BPA, se reporta que cuando existe una exposición a la sustancia se disminuye la producción de IgG2a (Sawai et al., 2003). Yurino y cols. (2004), utilizando ratones BWF1 (modelo de lupus eritematoso sistémico), reportan que la exposición a BPA genera un aumento en la producción de anticuerpos por parte de las células B1, así como la expresión de ER α tanto *in vitro* como *in vivo* (Yurino et al., 2004). Goto y cols. (2007), administrando BPA en ratones con TCR transgénico, reportan un aumento en la producción de IgG e IgA (Goto et al., 2007). Horiuti y cols. (2010), utilizando un modelo de asma, indican que la exposición perinatal a BPA aumenta los niveles de IgG anti-OVA (Midoro-Horiuti et al., 2010).

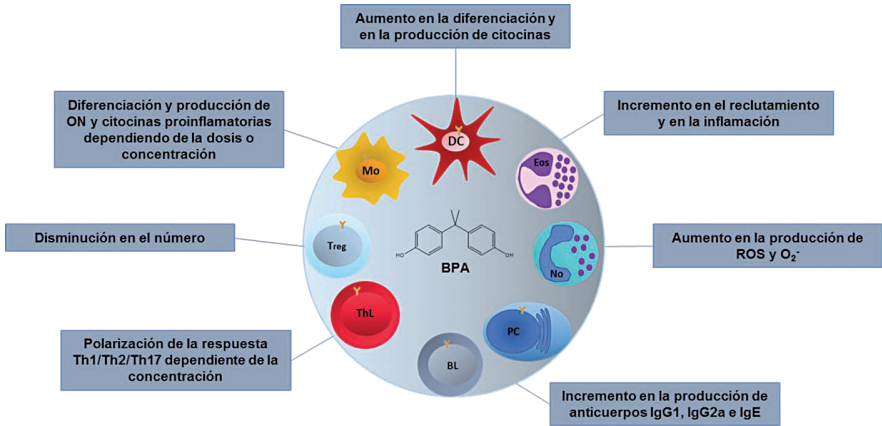


Figura 3. Efectos del BPA sobre las células del sistema inmunológico. Los efectos son muy variables dependiendo si son realizados *in vivo* o *in vitro*, de la especie animal utilizada, de la dosis, de la vía de administración y de la etapa del desarrollo en el que se administra. Mo: Macrófagos, DC: células dendríticas, Eos: eosinófilos, No: neutrófilos, PC: células plasmáticas, BL: linfocitos B, ThL: linfocitos T cooperadores, Treg: linfocitos T reguladores.

Efectos del BPA en infecciones

Roy y cols. (2012) evaluaron el efecto de la exposición perinatal a BPA sobre la respuesta inmune asociada a la infección por Influenza A durante la vida adulta en un modelo murino. En su reporte se indica que la exposición perinatal al CDE no afecta la respuesta inmune adaptativa específica contra el virus de la influenza a nivel pulmonar. Sin embargo, esta exposición reduce temporalmente el grado de inflamación pulmonar asociado a la infección, además de la expresión de genes antivirales (IFN- γ e iNOS) en el tejido pulmonar, con lo cual concluyen que la exposición perinatal a BPA modula la respuesta innata en la etapa adulta, pero no la respuesta adaptativa, que es fundamental para la eliminación del virus de la influenza (Roy et al., 2012).

En un experimento realizado por Konishi y cols. (2003), en el que determinaron el efecto del BPA sobre la defensa no específica contra *Escherichia coli* no patógena K12, se indica que la administración de BPA disminuyó la capacidad para eliminar a la bacteria a las 24 horas postinfección. Además, el BPA indujo la migración de neutrófilos a la cavidad peritoneal, pero redujo su capacidad fagocítica contra *E. coli* K12. Esto, aunado a una reducción en la población de macrófagos y linfocitos (Sugita-Konishi et al., 2003). En el análisis de la cantidad de bacterias en la cavidad peritoneal se indica que existe una mayor cantidad de unidades for-

madoras de colonias en los animales expuestos a dosis de BPA de 5mg/kg (Sugita-Konishi et al., 2003).

Yan y cols. (2008) evaluaron el efecto de la administración prenatal o en la etapa adulta de BPA sobre la respuesta inmune asociada a la infección con *L. major*. Ellos indican que existe un aumento en la inflamación del cojinete plantar dosis dependiente, después de la infección con *L. major*, además de una reducción en el número de células Tregs a nivel esplénico, tanto en los ratones que fueron expuestos al BPA prenatalmente o en la etapa adulta (Yan et al., 2008). Adicionalmente reportan que en los animales expuestos en la etapa adulta tienen un aumento en la producción de IL-4, IL-10 e IL-13 después de la infección y en el caso de los animales expuestos prenatalmente existe un aumento en los niveles de IL-4 e IFN- γ (Yan et al., 2008).

Tian y cols. (2003) reportan que la administración de BPA a una sola dosis de 228 μ g/ratón, en ratones adultos, dos horas después de la infección con *T. spiralis* y los cuales fueron sacrificados a los 42 días postinfección (dpi), genera un menor número de larvas musculares, lo cual es un indicativo de que el BPA en este caso, ocasiona una disminución en la susceptibilidad a la infección por *T. spiralis* (Tian et al., 2003).

Ménard y cols. (2014), utilizando un modelo de administración perinatal (día 15 de gestación-destete) de BPA en ratas, a una dosis de 5 μ g/kg/día en el agua de bebida e infectando con el parásito *Nippostrongylus brasiliensis* (*N. brasiliensis*), reportan un incremento en la susceptibilidad a la infección en las crías hembras jóvenes (25 días de edad) que fueron expuestas al BPA de manera perinatal (Ménard et al., 2014) humoral and cellular responses after oral tolerance or immunization protocol to ovalbumin (OVA).

En cuanto a los efectos directos que ejerce el BPA sobre los parásitos, Tan y cols. (2015) reportan que al exponer al nematodo *Caenorhabditis elegans* directamente a este compuesto, se reduce su esperanza de vida y acelera el proceso de envejecimiento mediante el incremento del estrés oxidativo mitocondrial y citosólico, así como por la generación de ROS (Tan et al., 2015). En otro reporte Mersha y cols. (2015) indican que la exposición de los embriones de *C. elegans* al BPA a concentraciones de 1 a 10 μ M disminuye la ovoposición de los parásitos durante la vida adulta (Mersha et al., 2015). Por otra parte, Zhou y cols. (2015), en un estudio multigeneracional usando como modelo a *C. elegans*, reportan que los cambios en los efectos fisiológicos a lo largo de cuatro generaciones varían, dependiendo de las concentraciones de exposición. En la primera generación, los parásitos expuestos al BPA tuvieron un crecimiento menor, se movían más lentamente y produjeron

menor descendencia que los controles no expuestos (Zhou et al., 2016b). También refieren que la exposición a largo plazo genera toxicidad crónica, referida como una baja en los indicadores fisiológicos (tamaño corporal, contracciones de la cabeza, curvatura del cuerpo, vida media), aunado a una respuesta de estrés mayor y a una disminución en el tamaño de la población (Zhou et al., 2016a).

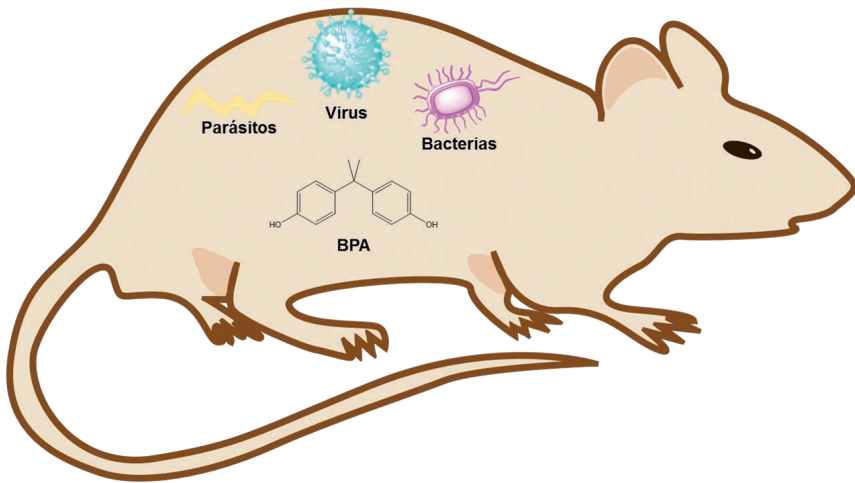


Figura 4. Efecto del BPA sobre la susceptibilidad a distintas infecciones.

Conclusiones

Los compuestos disruptores endocrinos son sustancias que, por su parecido con los esteroides endógenos, pueden estar uniéndose a dichos receptores modulando distintas funciones. Aunque sus efectos más estudiados son a nivel reproductivo, también pueden estar modulando la respuesta inmunológica a distintos patógenos, debido a que estas células poseen receptores para estas hormonas y se pueden estar uniendo a ellos. Aunque los resultados obtenidos en los distintos estudios son variables, el común entre ellos es que, independientemente de la concentración o dosis, de la etapa en la que se administre, o del reto antigénico utilizado, el BPA en todos los casos modula de manera diferencial la respuesta inmunológica. Sin embargo, se necesitan más estudios para poder dilucidar los posibles mecanismos por los cuales lleva esto a cabo.

Agradecimientos

El presente trabajo fue apoyado con fondos del donativo IN-208105 del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México.

Bibliografía

- Agency, U.S.E.P., Environmental Protection Agency, 2011. Bisphenol A Action Plan [WWW Document]. Environ. Heal. URL http://en.wikipedia.org/wiki/Bisphenol_A#Environmental_risk%5Cnhttp://www.epa.gov/oppt/existingchemicals/pubs/action-plans/bpa_action_plan.pdf
- Alizadeh, M., Ota, F., Hosoi, K., Kato, M., Sakai, T., Satter, M., 2006. Altered allergic cytokine and antibody response in mice treated with Bisphenol A. *J. Med. Invest.* 53, 70–80.
- Amaral Mendes, J.J., 2002. The endocrine disrupters: A major medical challenge. *Food Chem. Toxicol.* 40, 781–788. doi:10.1016/S0278-6915(02)00018-2
- Ansar Ahmed, S., Penhale, W.J., Talal, N., 1985. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. *Mechanisms of sex hormone action. Am. J. Pathol.* 121, 531–51.
- Bonefeld-Jørgensen, E.C., Long, M., Hofmeister, M. V., Vinggaard, A.M., 2007. Endocrine-disrupting potential of Bisphenol A, Bisphenol A dimethacrylate, 4-n-nonylphenol, and 4-n-octylphenol in vitro: New data and a brief review. *Environ. Health Perspect.* 115, 69–76. doi:10.1289/ehp.9368
- Byun, J.A., Heo, Y., Kim, Y.O., Pyo, M.Y., 2005. Bisphenol A-induced downregulation of murine macrophage activities in vitro and ex vivo. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 19, 19–24. doi:10.1016/j.etap.2004.02.006
- Camarca, A., Gianfrani, C., Ariemma, F., Cimmino, I., Bruzzese, D., Scerbo, R., Picascia, S., D'Esposito, V., Beguinot, F., Formisano, P., Valentino, R.V., 2016. Human peripheral blood mononuclear cell function and dendritic cell differentiation are affected by bisphenol-A exposure. *PLoS One* 11, 1–18. doi:10.1371/journal.pone.0161122
- Campesi, I., Marino, M., Montella, A., Pais, S., Franconi, F., 2017. Sex Differences in Estrogen Receptor α and β Levels and Activation Status in LPS-Stimulated Human Macrophages. *J. Cell. Physiol.* doi:10.1002/jcp.25425
- Goto, M., Takano-Ishikawa, Y., Ono, H., Yoshida, M., Yamaki, K., Shinmoto, H., 2007. Orally administered bisphenol A disturbed antigen specific immunoresponses in the naïve condition. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 71, 2136–43. doi:10.1271/bbb.70004

- Guo, H., Liu, T., Uemura, Y., Jiao, S., Wang, D., Lin, Z., Narita, Y., Suzuki, M., Hirose, N., Ichihara, Y., Ishihara, O., Kikuchi, H., Sakamoto, Y., Senju, S., Zhang, Q., Ling, F., 2010. Bisphenol A in combination with TNF- α selectively induces Th2 cell-promoting dendritic cells in vitro with an estrogen-like activity. *Cell. Mol. Immunol.* 7, 227–34. doi:10.1038/cmi.2010.14
- Guzmán-Arriaga, C., Zambrano, E., 2007. Endocrine disruptor compounds and their role in the developmental programming of the reproductive axis. *Rev. Investig. Clin.* 59, 73–81.
- He, M., Ichinose, T., Yoshida, S., Takano, H., Nishikawa, M., Shibamoto, T., Sun, G., 2016. Exposure to bisphenol A enhanced lung eosinophilia in adult male mice. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 12, 16. doi:10.1186/s13223-016-0122-4
- Holladay, S.D., Xiao, S., Diao, H., Barber, J., Nagy, T., Ye, X., Gogal, R.M., 2010. Perinatal bisphenol a exposure in C57B6/129svj male mice: Potential altered cytokine/chemokine production in adulthood. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 7, 2845–2852. doi:10.3390/ijerph7072845
- Hong, C.-C., Shimomura-Shimizu, M., Muroi, M., Tanamoto, K., 2004. Effect of endocrine disrupting chemicals on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α and nitric oxide production by mouse macrophages. *Biol. Pharm. Bull.* 27, 1136–1139. doi:10.1248/bpb.27.1136
- Kim, J.Y., Jeong, H.G., 2003. Down-regulation of inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α expression by bisphenol A via nuclear factor- κ B inactivation in macrophages. *Cancer Lett.* 196, 69–76. doi:10.1016/S0304-3835(03)00219-2
- Kim, K.H., Yeon, S.M., Kim, H.G., Choi, H.S., Kang, H., Park, H.D., Park, T.W., Pack, S.P., Lee, E.H., Byun, Y., Choi, S.E., Lee, K.S., Ha, U.H., Jung, Y.W., 2014. Diverse influences of androgen-disrupting chemicals on immune responses mounted by macrophages. *Inflammation* 37, 649–656. doi:10.1007/s10753-013-9781-1
- Klein, S.L., Flanagan, K.L., 2016. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* advance on. doi:10.1038/nri.2016.90
- Kovats, S., 2015. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell. Immunol.* 294, 63–69. doi:10.1016/j.cellimm.2015.01.018
- Kuan, Y.H., Huang, F.M., Li, Y.C., Chang, Y.C., 2012. Proinflammatory activation of macrophages by bisphenol A-glycidyl-methacrylate involved NF- κ B activation via PI3K/Akt pathway. *Food Chem. Toxicol.* 50, 4003–4009. doi:10.1016/j.fct.2012.08.019
- Kuan, Y.H., Li, Y.C., Huang, F.M., Chang, Y.C., 2012. The upregulation of tumor necrosis factor- α and surface antigens expression on macrophages by bisphe-

- nol A-glycidyl-methacrylate. *Int. Endod. J.* 45, 619–626. doi:10.1111/j.1365-2591.2012.02017.x
- Kuiper, G.G., Lemmen, J.G., Carlsson, B., Corton, J.C., Safe, S.H., van der Saag, P.T., van der Burg, B., Gustafsson, J. a., 1998. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 139, 4252–4263. doi:10.1210/endo.139.10.6216
- Labib Salem, M., Sohrab Hossain, M., Nomoto, K., 2000. Mediation of the Immunomodulatory Effect of β -Estradiol on Inflammatory Responses by Inhibition of Recruitment and Activation of Inflammatory Cells and Their Gene Expression of TNF- α and IFN- γ . *Int Arch Allergy Immunol* 121121.
- Lee, J., Lim, K.-T., 2010. Plant-originated glycoprotein (36 kDa) suppresses interleukin-4 and -10 in bisphenol A-stimulated primary cultured mouse lymphocytes. *Drug Chem. Toxicol.* 33, 421–9. doi:10.3109/01480541003739229
- Lee, M.H., Chung, S.W., Kang, B.Y., Park, J., Lee, C.H., Hwang, S.Y., Kim, T.S., 2003. Enhanced interleukin-4 production in CD4+ T cells and elevated immunoglobulin E levels in antigen-primed mice by bisphenol A and nonylphenol, endocrine disruptors: Involvement of nuclear factor- κ B and CA2+. *Immunology* 109, 76–86. doi:10.1046/j.1365-2567.2003.01631.x
- Liu, Y., Mei, C., Liu, H., Wang, H., Zeng, G., Lin, J., Xu, M., 2014. Modulation of cytokine expression in human macrophages by endocrine-disrupting chemical Bisphenol-A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 451, 592–598. doi:10.1016/j.bbrc.2014.08.031
- Luo, S., Li, Y., Li, Y., Zhu, Q., Jiang, J., Wu, C., Shen, T., 2016. Gestational and lactational exposure to low-dose bisphenol A increases Th17 cells in mice offspring. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 47, 149–158. doi:10.1016/j.etap.2016.09.017
- Ménard, S., Guzylack-Piriou, L., Lencina, C., Leveque, M., Naturel, M., Sekkal, S., Harkat, C., Gaultier, E., Olier, M., Garcia-Villar, R., Theodorou, V., Houdeau, E., 2014. Perinatal exposure to a low dose of bisphenol a impaired systemic cellular immune response and predisposes young rats to intestinal parasitic infection. *PLoS One* 9, 1–15. doi:10.1371/journal.pone.0112752
- Menard, S., Guzylack-Piriou, L., Leveque, M., Braniste, V., Lencina, C., Naturel, M., Moussa, L., Sekkal, S., Harkat, C., Gaultier, E., Theodorou, V., Houdeau, E., 2014. Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A. *FASEB J.* 28, 4893–4900. doi:10.1096/fj.14-255380
- Mersha, M.D., Patel, B.M., Patel, D., Richardson, B.N., Dhillon, H.S., 2015. Effects of BPA and BPS exposure limited to early embryogenesis persist to impair non-associative learning in adults. *Behav. Brain Funct.* 11, 27. doi:10.1186/s12993-015-0071-y

- Miao, S., Gao, Z., Kou, Z., Xu, G., Su, C., Liu, N., 2008. Influence of bisphenol a on developing rat estrogen receptors and some cytokines in rats: a two-generational study. *J. Toxicol. Environ. Health. A* 71, 1000–1008. doi:10.1080/15287390801907467
- Midoro-Horiuti, T., Tiwari, R., Watson, C.S., Goldblum, R.M., 2010. Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environ. Health Perspect.* 118, 273–277. doi:10.1289/ehp.0901259
- Ohnishi, T., Yoshida, T., Igarashi, A., Muroi, M., Tanamoto, K.I., 2008. Effects of possible endocrine disruptors on MyD88-independent TLR4 signaling. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 52, 293–295. doi:10.1111/j.1574-695X.2007.00355.x
- Ohshima, Y., Yamada, A., Tokuriki, S., Yasutomi, M., Omata, N., Mayumi, M., 2007. Transmaternal exposure to bisphenol a modulates the development of oral tolerance. *Pediatr. Res.* 62, 60–64. doi:10.1203/PDR.0b013e3180674dae
- Pisapia, L., Del Pozzo, G., Barba, P., Caputo, L., Mita, L., Viggiano, E., Russo, G.L., Nicolucci, C., Rossi, S., Bencivenga, U., Mita, D.G., Diano, N., 2012. Effects of some endocrine disruptors on cell cycle progression and murine dendritic cell differentiation. *Gen Comp Endocrinol* 178, 54–63. doi:10.1016/j.ygcen.2012.04.005
- Reistad, T., Mariussen, E., Fonnum, F., 2005. The effect of a brominated flame retardant, tetrabromobisphenol-A, on free radical formation in human neutrophil granulocytes: The involvement of the MAP kinase pathway and protein kinase C. *Toxicol. Sci.* 83, 89–100. doi:10.1093/toxsci/kfh298
- Roy, A., Bauer, S.M., Lawrence, B.P., 2012. Developmental exposure to bisphenol a modulates innate but not adaptive immune responses to influenza a virus infection. *PLoS One* 7, 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0038448
- Sawai, C., Anderson, K., Walser-Kuntz, D., 2003. Effect of bisphenol A on murine immune function: Modulation of interferon-gamma, IgG2a, and disease symptoms in NZB ?? NZW F1 mice. *Environ. Health Perspect.* 111, 1883–1887. doi:10.1289/ehp.6359
- Segura, J.J., Jiménez-Rubio, A., Pulgar, R., Olea, N., Guerrero, J.M., Calvo, J.R., 1999. In Vitro Effect of the Resin Component Bisphenol A on Substrate Adherence Capacity of Macrophages. *J. Endod.* 25, 341–344.
- Sugita-Konishi, Y., Shimura, S., Nishikawa, T., Sunaga, F., Naito, H., Suzuki, Y., 2003. Effect of Bisphenol A on non-specific immunodefenses against non-pathogenic *Escherichia coli*. *Toxicol. Lett.* 136, 217–227. doi:10.1016/S0378-4274(02)00388-0
- Švajger, U., Dolenc, M.S., Jeras, M., 2016. In vitro impact of bisphenols BPA, BPF, BPAF and 17 β -estradiol (E2) on human monocyte-derived dendritic cell generation, maturation and function. *Int. Immunopharmacol.* 34, 146–154. doi:10.1016/j.intimp.2016.02.030

- Sweeney, T., 2002. Is exposure to endocrine disrupting compounds during fetal/post-natal development affecting the reproductive potential of farm animals? *Domest. Anim. Endocrinol.* 23, 203–209. doi:10.1016/S0739-7240(02)00157-1
- Tan, L., Wang, S., Wang, Y., He, M., Liu, D., 2015. Bisphenol A exposure accelerated the aging process in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Toxicol. Lett.* 235, 75–83. doi:10.1016/j.toxlet.2015.03.010
- Teixeira, D., Marques, C., Pestana, D., Faria, A., Norberto, S., Calhau, C., Monteiro, R., 2016. Effects of xenoestrogens in human M1 and M2 macrophage migration, cytokine release, and estrogen-related signaling pathways. *Environ. Toxicol.* 31, 1496–1509. doi:10.1002/tox
- Tian, X., Takamoto, M., Sugane, K., 2003. Bisphenol A promotes IL-4 production by Th2 cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 132, 240–247. doi:10.1159/000074305
- Wang, Y., Wang, L., Zhao, J., Qiao, Z., 2005. Estrogen, but not testosterone, down-regulates cytokine production in nicotine-induced murine macrophage. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 27, 311–316. doi:10.1358/mf.2005.27.5.893666
- Watanabe, H., Adachi, R., Kusui, K., Hirayama, A., Kasahara, T., Suzuki, K., 2003. Bisphenol A significantly enhances the neutrophilic differentiation of promyelocytic HL-60 cells. *Int. Immunopharmacol.* 3, 1601–1608. doi:10.1016/S1567-5769(03)00182-6
- Welshons, W. V., Nagel, S.C., Vom Saal, F.S., 2006. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 147, 56–69. doi:10.1210/en.2005-1159
- Yamashita, U., Sugiura, T., Yoshida, Y., Kuroda, E., 2005. Effect of endocrine disrupters on macrophage functions in vitro. *J. UOEH* 27, 1–10.
- Yan, H., Takamoto, M., Sugane, K., 2008. Exposure to bisphenol A prenatally or in adulthood promotes TH2 cytokine production associated with reduction of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Environ. Health Perspect.* 116, 514–519. doi:10.1289/ehp.10829
- Yang, M., Qiu, W., Chen, B., Chen, J., Liu, S., Wu, M., Wang, K.J., 2015. The in vitro immune modulatory effect of bisphenol a on fish macrophages via estrogen receptor ?? and Nuclear Factor-??B signaling. *Environ. Sci. Technol.* 49, 1888–1895. doi:10.1021/es505163v
- Yoshino, S., Yamaki, K., Li, X., Sai, T.A.O., Takano, H., Hayashi, H., 2004. Prenatal exposure to bisphenol A up-regulates immune responses, including T helper 1 and T helper 2 responses, in mice. *Immunology* 112, 495. doi:10.1046/j.1365-2567.2004.01900.x
- Yoshino, S., Yamaki, K., Yanagisawa, R., Takano, H., Hayashi, H., Mori, Y., 2003. Effects of bisphenol A on antigen-specific antibody production, proliferative responses of

- lymphoid cells, and TH1 and TH2 immune responses in mice. *Br. J. Pharmacol.* 138, 1271–6. doi:10.1038/sj.bjp.0705166
- Yoshitake, J., Kato, K., Yoshioka, D., Sueishi, Y., Sawa, T., Akaike, T., Yoshimura, T., 2008. Suppression of NO production and 8-nitroguanosine formation by phenol-containing endocrine-disrupting chemicals in LPS-stimulated macrophages: involvement of estrogen receptor-dependent or -independent pathways. *Nitric oxide Biol. Chem.* 18, 223–8. doi:10.1016/j.niox.2008.01.003
- Youn, J.-Y., Park, H.-Y., Lee, J.-W., Jung, I.-O., Choi, K.-H., Kim, K., Cho, K.-H., 2002. Evaluation of the immune response following exposure of mice to bisphenol A: induction of Th1 cytokine and prolactin by BPA exposure in the mouse spleen cells. *Arch. Pharm. Res.* 25, 946–53. doi:10.1007/BF02977018
- Yurino, H., Ishikawa, S., Sato, T., Akadegawa, K., Ito, T., Ueha, S., Inadera, H., Matsushima, K., 2004. Endocrine disruptors (environmental estrogens) enhance autoantibody production by B1 cells. *Toxicol. Sci.* 81, 139–147. doi:10.1093/toxsci/kfh179
- Zhou, D., Yang, J., Li, H., Cui, C., Yu, Y., Liu, Y., Lin, K., 2016a. The chronic toxicity of bisphenol A to *Caenorhabditis elegans* after long-term exposure at environmentally relevant concentrations. *Chemosphere* 154, 546–551. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.04.011
- Zhou, D., Yang, J., Li, H., Lu, Q., Liu, Y., Di, Lin, K.F., 2016b. Ecotoxicity of bisphenol A to *Caenorhabditis elegans* by multigenerational exposure and variations of stress response in vivo across generations. *Environ. Pollut.* 208, 767–773. doi:10.1016/j.envpol.2015.10.057
- Zoeller, R.T., Bansal, R., Parris, C., 2005. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology* 146, 607–612. doi:10.1210/en.2004-1018

Trampas extracelulares de neutrófilos: un mecanismo benéfico y letal

Contis-Montes de Oca A,^{1,2,4} Padilla-Mendoza J.R,³
Juárez-Ortega M,¹ Becerril-Villanueva E,¹
Pérez-Sánchez G,¹ Pavón-Romero L,¹ Vargas-Olmos R,⁴
Fragoso-Sandoval F,⁵ López-Reyes I.²

¹ Laboratorio de Psicoimmunología, Departamento de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

² Universidad Autónoma de la Ciudad de México, Campus Cuauhtépec, Ciudad de México.

³ Laboratorio 2 de Biología Molecular, Departamento de Infectómica, Centro de Investigación y Estudios Avanzados, Ciudad de México.

⁴ Departamento de Microbiología, Escuela Militar de Medicina, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea.

⁵ Unidad de Displasias, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Resumen

Los neutrófilos polimorfonucleares son las primeras células de la respuesta inmune innata en llegar al sitio de infección, una vez ahí, presentan una serie de mecanismos efectores como: fagocitosis, degranulación, presentación antigénica, liberación de microvesículas y trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), estas últimas compuestas por fibras de ADN, histonas y proteínas granulares específicas, como la mieloperoxidasa y elastasa. Se ha demostrado que las NETs se inducen en presencia de virus, bacterias, hongos y protozoarios, así como en patologías no infecciosas o estrés. Las NETs tienen como finalidad contener la infección o evitar el daño exacerbado al tejido del huésped, éstas se presentan en neutrófilos, macrófagos, eosinófilos y basófilos tanto en humanos como en animales. Aunque su mecanismo de inducción no está del todo claro, se sabe que puede intervenir un nuevo mecanismo de muerte celular denominado ETosis, que molecularmente difiere de la necrosis y apoptosis, que no sólo está involucrado en la formación de NETs sino también se ha demostrado que puede tener un efecto perjudicial en el huésped, ya que provoca la liberación de proteínas intracelulares que conlleva al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias, deterioro tisular y se sugiere es precursor de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

Introducción

Los neutrófilos son las primeras células de la respuesta inmune innata en llegar al sitio de infección, destruyen a los microorganismos fagocitados mediante la acción de moléculas citotóxicas mediada por proteínas granulares y trampas extracelulares de neutrófilos. Este último se ha descrito como un mecanismo de retiene una alta cantidad de microorganismos, además de focalizar el ataque antimicrobiano y evitar daño exacerbado del tejido.

Se ha demostrado que los neutrófilos juegan un papel importante en la inflamación y su resolución, además proveen un puente de comunicación entre la inmunidad innata y adaptativa. Su activación ayudaría a reclutar otras células inmunes. Estudios recientes demuestran que los neutrófilos tienen una dualidad efectora: dan una respuesta protectora, pero a su vez el daño excesivo debido a una inflamación no controlada, puede llevar a generar destrucción tisular y enfermedades degenerativas.

Las células de antígeno son esenciales para «presentar» epítopes por medio del complejo mayor de histocompatibilidad, esto para que puedan activar a los linfocitos T y montar una respuesta específica. Los macrófagos y células dendríticas son los representantes por excelencia, sin embargo podemos incluir a los neutrófilos aun cuando se ha considerado su corto periodo de vida. Estudios recientes han demostrado que pueden ser provistos de un mayor tiempo en torrente sanguíneo o tejido, principalmente por las citocinas IL-1, IL-6, TNF- α e IFN- γ producidas en el sitio de inflamación, haciendo que se exprese MHC de clase I y II, previniendo su apoptosis, y los capacita para funcionar como APC. (Yang, Feng et al. 2017) (Fig. 1).

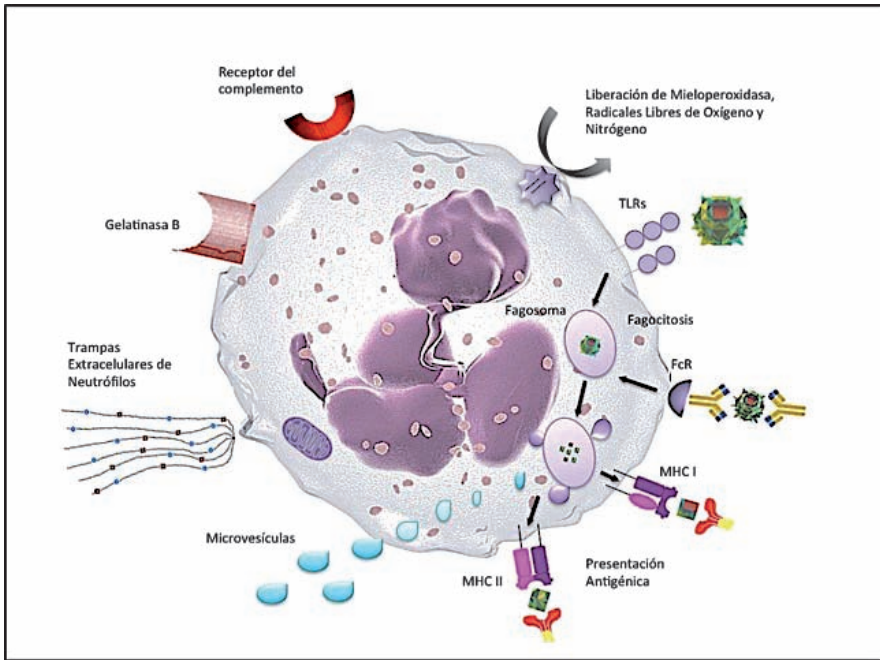


Figura 1. Mecanismos efectores de los neutrófilos. Los neutrófilos o leucocitos polimorfonucleares son la primera línea de defensa del sistema inmune innato, llegan inmediatamente al sitio de lesión o infección para desplegar una gran variedad microbicida, entre especies reactivas de oxígeno, degranulación, liberación de gelatinasa B, trampas extracelulares de neutrófilos y microvesículas. Además de fagocitar y presentar antígenos por medio del MHC clase I y II, los neutrófilos reconocen a los patógenos por medio de receptores TLR o receptores del Fc de anticuerpos.

El presente capítulo aborda los hallazgos recientes en la función de los neutrófilos, la liberación de trampas extracelulares de ADN y su efecto a largo plazo, principalmente sobre enfermedades degenerativas.

Neutrófilos

Los neutrófilos granulocitos, también denominados polimorfonucleares, son el más abundante tipo de células inmunológicas en sangre humana y constituyen la primera línea de defensa del sistema inmune innato (McDonald, Urrutia et al. 2012). Los neutrófilos se desarrollan en la médula ósea de un progenitor mieloide, su principal factor de regulación, proliferación, diferenciación, maduración y movilización es el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF: *granulocyte colony stimulating factor*).

Los neutrófilos polimorfonucleares son las primeras células en llegar al sitio de infección o inflamación en respuesta a señales quimiotácticas (Nathan 2006) secretadas por diferentes células cebadas o células epiteliales (Baggiolini, Imboden et al. 1992). Los neutrófilos son considerados potentes células inflamatorias causantes de daño a tejidos (Kumar and Sharman 2010), a su vez actúan sinérgicamente con otras células inmunológicas amplificando la reacción inflamatoria. Además, ellos sintetizan y liberan citocinas pro y antiinflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IFN- β , IFN- γ , TGF- β , G-CSF, M-CSF, TNF- α , APRIL, BAFF, MIF, TSLP, SCF) así como quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL22, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, MIP2), receptores para moléculas del complemento, receptores Fc-gamma, que activan a células endoteliales, macrófagos, linfocitos y mastocitos (Arazna, Pruchniak et al. 2013). Los neutrófilos expresan varios marcadores superficiales, entre ellos CD11b, CD11c, CD14, CD16, CD32, CD45, CD64 entre otros, así como una amplia gama de receptores de reconocimientos de patógenos (PRRs, por sus siglas en inglés, de *pattern recognition receptors*) que pueden interactuar con múltiples proteínas y estructuras presentes en los microorganismos (PAMPs, *pathogen-associated molecular patterns*). Estudios recientes indicaron que los neutrófilos presentan una plasticidad considerable, Tsuda y Takahashi identificaron en 2004 dos diferentes subgrupos de neutrófilos con diferentes citoquinas y quimiocinas, similar a los macrófagos. Los neutrófilos de tipo 1 definidos (N1) expresan principalmente IL-12 y CCL3 y muestran el fenotipo CD49d+, CD11b-, mientras que los neutrófilos de tipo 2 (N2) producen principalmente IL-10 y CCL2 y muestran fenotipo CD49d-, CD11b+. Los neutrófilos en reposo no tienen una producción significativa de citocinas y quimiocinas, y son CD49d-, CD11b-. Asimismo, se han propuesto los neutrófilos asociados a tumores (TANs) como mediadores clave de progresión tumoral, angiogénesis y modulación de la inmunidad antitumoral. Los TANs fueron propuestos como fenotipos N1 antitumorigénico y N2 protumorigénico; la actividad antitumoral de los N1 incluye una alta expresión de citocinas y quimiocinas inflamatorias, bajos niveles de arginasa y fuerte capacidad para eliminar células tumorales *in vitro*. Los neutrófilos N2 impulsados por TGF-beta en el tumor, adquieren un fenotipo protumoral, lo cual acumula la presencia de neutrófilos N1 e inhibe el crecimiento del tumor; además se han observado neutrófilos N2 en infecciones de tejido pulmonar provocado por *Nippostrongylus brasiliensis* (Sagiv, Michaeli et al. 2015).

La plasticidad de los neutrófilos fue confirmada por estudios de Sagiv et al. (2015) en cánceres, demostrando tres poblaciones distintas de neutrófilos circulantes, en los que los neutrófilos maduros de baja densidad (LDNs) muestran dete-

rioro de su función neutrofílica y propiedades inmunosupresoras, en contraste con los de neutrófilos maduros de alta densidad (HDNs). El cambio dinámico de estos subconjuntos de neutrófilos se produjo durante el curso de enfermedad en cáncer y la resolución de la inflamación, sin embargo, esta transición de HDNs a LDNs es evidente sólo en sangre extraída de ratones en la última etapa del cáncer.

Puga et al. (2011) mostraron muy bien que los neutrófilos colonizan la zona perimarginal (MZ) pero no áreas foliculares del bazo en ausencia de infección, y que éstos colonizan e invaden las áreas foliculares esplénicas después de una infección sistémica. Los neutrófilos esplénicos (neutrófilos colaboradores de células B, denominados 'células N_{BH} ') tenían un fenotipo distinto de los neutrófilos circulantes (neutrófilos convencionales, N_C). Las células N_{BH} se dividieron en dos diferentes subconjuntos, células N_{BH1} y N_{BH2} , con base en diversos parámetros que incluyen la expresión de CD15 y CD16. Aunque la diferencia en la expresión de citocinas y quimiocinas entre estos dos subconjuntos no es tan marcada, con respecto a los neutrófilos circulantes, la diferencia es muy alta.

Cerca de 100,000 millones de neutrófilos entran y salen del torrente sanguíneo diariamente. Estas células son de vida media corta (6-8 h), aunque recientes estudios han demostrado que bajo ciertas condiciones pueden llegar a 12.5 horas para ratón y 5.4 días en humanos, mientras que durante las infecciones pueden perdurar hasta siete veces su tiempo medio (Pillay, Ramakers et al. 2010), esto posiblemente debido a un proceso denominado 'transmigración reversa' (RT) (Buckley, Ross et al. 2006). Se producen de 5×10^{10} a 10×10^{10} células/día por medio de hematopoyesis en la médula ósea, donde maduran, producen enzimas y proteínas antimicrobianas que serán almacenadas en gránulos citoplasmáticos específicos.

Los neutrófilos deben su nombre a que no se tiñen con colorantes ácidos ni básicos, morfológicamente se caracterizan por presentar un núcleo de cromatina compacta y segmentada de 2 a 5 lóbulos. (Yam-Puc, Garcia-Marin et al. 2012). Los neutrófilos son reclutados al sitio de infección por medio de un proceso coordinado de citocinas, entre ellas la IL-8, IFN- γ , la proteína C5a del complemento y el leucotrieno B4, (Roitt, Brostoff et al. 2001).

Los neutrófilos son células esenciales para controlar el ingreso de microorganismos extraños, se ha demostrado que en algunas enfermedades que provocan pérdida funcional de los neutrófilos, no se pueden controlar las infecciones fúngicas o bacterianas (Lakshman and Finn 2001). Ellos pueden cambiar fenotipos y mostrar subpoblaciones funcionalmente distintas; pueden interactuar con células dendríticas, macrófagos, células NK, linfocitos T y B, así como modular la respuesta inmune innata o adaptativa, además de iniciar la resolución de la inflamación. (Li, Lv et al. 2016).

En 2004 se demostró que los neutrófilos principalmente presentan un mecanismo efector no antes descrito, en el cual muchos microorganismos inducen la muerte del neutrófilo y provocan la fuga de material genético (ADN), redes de cromatina decoradas con proteínas granulares e histonas, denominadas trampas extracelulares de neutrófilos (NETs: *neutrophils extracellular traps*). Aunque aún no se conoce perfectamente el origen de la formación y la bioquímica de este fenómeno, se sugiere que puede servir para atrapar o retener a los microorganismos sobrevivientes, aunque otros autores lo consideran como una consecuencia de un nuevo proceso de muerte celular denominado ‘netosis’, que culmina en la liberación de estas redes de ADN con capacidad de atrapar microorganismos de pequeño y gran tamaño, y sus enzimas generan daño a estos microorganismos atrapados (Jorch and Kuber 2007).

Los neutrófilos poseen grandes características inmunológicas, entre el establecimiento de la inflamación, su regulación y su resolución; en resumen, son células preparadas para actuar ante cualquier estímulo y eso conlleva tener un «arma de doble filo», pues por un lado beneficia una pronta respuesta inmunitaria, y por otro puede ocasionar daño tisular cuando la infección es progresiva, enfermedades autoinmunes e incluso propagación de cáncer.

Trampas extracelulares de neutrófilos

En 2004, Brinkmann y colaboradores (2004) observaron mediante microscopía electrónica e inmunofluorescencia estructuras filamentosas en forma de redes, éstas se extendían desde los neutrófilos hasta las bacterias cocultivadas con ellos. Los filamentos observados presentaban un diámetro de 15 a 17nm, con dominios globulares de 25nm y agregados mayores a 50nm, marca de fluorescencia positiva para proteínas de los gránulos sobre el ADN. Interesantemente para los investigadores, estas estructuras sólo eran degradadas por DNAsas. Los filamentos fueron nombrados ‘trampas extracelulares de neutrófilos’ (*neutrophils extracellular traps*: NETs), por su capacidad de «atrapar» y destruir a los patógenos. Actualmente se conoce que estas NETs están conformadas por ADN nuclear o mitocondrial (Yousefi, Mihalache et al. 2009) en unión con histonas y proteínas de gránulos primarios y secundarios como la mieloperoxidasa, elastasa, captosina G, lactoferrina, triptasa, gelatinasa, proteinasa 3, proteínas de permeabilidad bacteriana (BPI), entre otras (Papayannopoulos and Zychlinsky, 2009). Las redes de ADN pueden inmovilizar a los microorganismos por las interacciones electrostáticas entre las superficies cargadas negativamente del esqueleto del ADN, en donde se encuentran embebidas las moléculas catiónicas de las NETs así como las superficies aniónicas microbianas

(Brinkmann and Zychlinsky 2007). Las histonas son potentes antimicrobianos que promueven la lisis bacteriana (Papayannopoulos and Zychlinsky, 2009). Las enzimas y los péptidos antimicrobianos derivados de los gránulos tienen la capacidad de degradar los factores de virulencia, inhibir el crecimiento celular, permeabilizar las membranas y, finalmente, producir la muerte microbiana.

Una función importante de las NETs es concentrar y potenciar el ataque antimicrobiano en el sitio de la infección, para evitar la diseminación de moléculas tóxicas que pueden provocar daño al tejido circundante.

Estudios recientes han demostrado que bacterias, hongos, virus y protozoarios inducen la liberación de NETs, sin embargo no en todos los casos se ha encontrado un efecto microbicida, debido a que algunos microorganismos pueden escapar de dichas trampas por medio de la liberación de DNAsas que degradan el ADN en el que se encuentran atrapados (Guimaraes-Costa, Nascimento et al. 2009) (Fig. 2).

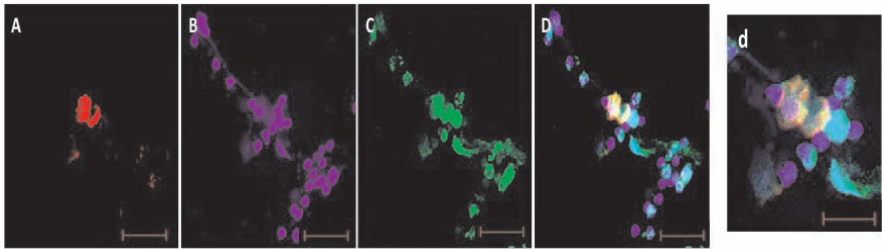


Figura 2. Trampas extracelulares de neutrófilos contra *Naegleria fowleri*. Éste es un parásito que ingresa por las fosas nasales de humanos y animales, se adhiere al epitelio olfatorio, migra al cerebro y provoca la muerte del huésped de 3 a 7 días postinfección. Esta amiba supera hasta en diez veces el tamaño de un neutrófilo, además de poseer un mecanismo de protección que es el desprendimiento parcial de su membrana celular para separarse de las células inmunes adheridas o de los anticuerpos que la reconocieron. En la figura se puede observar a *N. fowleri* (A: rojo) que está embebida en las redes compuestas de ADN (B: azul) e histonas (C: verde), que atrapan al trofozoíto con la finalidad de vaciar todos sus contenidos granulares. Bar. 50µm. Tomado y modificado de Contis-Montes de Oca et al. 2016.

Las trampas extracelulares de neutrófilos juegan un papel importante en la protección como parte de la inmunidad innata. Este mecanismo de defensa de los neutrófilos se ha observado en diferentes especies, como humanos, conejos, caballos, vacas, peces, ratones, gatos, pollos, aves, insectos y plantas (Wardini, Guimaraes-Costa et al. 2010). También se han identificado en diferentes tejidos, como circulación sanguínea, riñones, pulmones, piel (Bruns, Kniemeyer et al. 2010).

El principal mecanismo de acción de las NETs es su efecto microbicida, sin embargo su acción puede regular la magnitud de la respuesta inmune, ya sea exa-

cerbándola o limitándola. La presencia de LL37 en las redes es un estímulo que potencia la respuesta de las células dendríticas plasmacitoides, mientras que en los macrófagos, la fagocitosis de las NETs puede exacerbar o disminuir su respuesta frente a los patógenos. Otras proteínas presentes en las NETs, como las proteínas S 100 y azurocidina, aumentan la respuesta inflamatoria (Lande et al., 2007). Las NETs no son exclusivas de los neutrófilos, también se han reportado en diferentes tipos de células como mastocitos, eosinófilos y macrófagos (Vonk, Netea et al. 2012).

A partir del descubrimiento de las NETs como un mecanismo novedoso de defensa por parte de los neutrófilos, surgieron numerosas investigaciones sobre dicho mecanismo. Aunque en un inicio éstas estuvieron enfocadas sobre el efecto benéfico de las NETs en contra de patógenos, sus efectos perjudiciales en enfermedades con respuestas inflamatorias exacerbadas no tardaron en ser reconocidos.

Mecanismos moleculares en la formación NETs

Existe una diversidad de estímulos que induce a la formación de NETs. La mayoría de los estudios realizados *in vitro* son utilizando Phorbol-12-myristato-13-acetato (PMA) (Parker, Albrett et al. 2012), un compuesto químico activador de la vía de las proteínas cinasas (Shibasaki 2000), sin embargo el PMA al no unirse a receptores en la membrana citoplasmática, no exhibe la importancia de los elementos participantes en las vías de señalización desencadenadas por estímulos fisiológicos. Otros factores capaces de inducir la liberación de NETs son los microorganismos y sus componentes como el lipopolisacárido (LPS) o la toxina delta derivada del *Staphylococcus epidermidis* (Patel, Kumar et al. 2010). Los factores generados durante la respuesta inmune inducen la producción de NETs, tal es el caso de la IL-8, una quimiocina activadora de neutrófilos. Otros actores con la capacidad de producir NETs son el óxido nítrico, H_2O_2 , IFN- α/δ , plaquetas activadas, factor del complemento 5a y factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) (Aulik, Hellenbrand et al. 2010).

La producción de NETs involucra un mecanismo de muerte celular en el que interviene la actividad de la NADH oxidasa. Este proceso de muerte celular, reconocido principalmente como NETosis, en los neutrófilos es diferente a la apoptosis y necrosis (Goldmann and Medina 2012), aunque –como se menciona en párrafos anteriores– la liberación de trampas extracelulares no es exclusiva de los neutrófilos, de manera que la ETosis involucra de manera general la producción de trampas extracelulares por algunas otras células, sin embargo el mecanismo ha sido mejor estudiado en los neutrófilos (Tabla 1).

Tabla 1.
Diferencias entre necrosis, apoptosis y NETosis.

Tomado de Goldmann and Medina 2012.

Necrosis	Apoptosis	NETosis
Desintegración de organelos y membranas	Formación de "blebbing" membranales (vacuolas)	Vacuolización
Exposición de fosfatidil serina durante etapas tempranas de necrosis	Exposición de fosfatidil serina	No hay exposición de fosfatidilserina
Aumento de volumen celular y estallido	Condensación de la cromatina nuclear sin desintegración de la membrana nuclear	Descondensación de la cromatina sin desintegración de la membrana nuclear
Daño celular y liberación de contenido intracelular	Muerte celular programada	Muerte celular programada

Hasta 2007, predominaban en las publicaciones dos tipos de muerte celular: la apoptosis y necrosis. Con el descubrimiento de las NETs, la NETosis fue introducida como un mecanismo de muerte de defensa en contra de los patógenos. Este mecanismo organizado de «suicidio» hizo notar que la NETosis no compartía algunas características de la apoptosis, como la fragmentación del ADN, activación de caspasas o exposición de fosfatidil serina, piezas clave en la muerte celular programada (apoptosis), además de ser totalmente diferente a la necrosis (Goldmann and Medina 2012).

Los estudios realizados principalmente en los neutrófilos han permitido identificar hasta ahora dos mecanismos capaces de generar las NETs: la NETosis vital y la NETosis suicida o lítica. Ambos mecanismos inician con la activación de la NADH oxidasa mediante la proteína cinasa C (PKC) y la liberación de calcio, PKC activada fosforila gp91phox. Esta fosforilación induce el ensamblaje en la membrana citoplasmática de las subunidades que conforman de la NADH oxidasa, la enzima completa inicia la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) (Goldmann and Medina 2012). La cascada de señalización de Raf/MEK/ERK también se ha identificado como necesaria para la producción de ROS y la generación de NETs. Aunque no es de todo clara la participación de las ROS en la NETosis, se tiene la hipótesis de que las ROS favorecen la ruptura de la membrana nuclear y la combinación del material genético con los componentes citoplasmáticos, sin embargo esto no sería tan claro en la NETosis vital. Las ROS también inhiben la función de las caspasas (Yousefi, Mihalache et al. 2009), además se ha identificado la

producción de proteínas antiapoptóticas como Mcl-1, a través de la vía Raf/MEK/ERK. Estos hallazgos evidencian que la inhibición de la apoptosis es fundamental para desencadenar la NETosis (Hakkim, Furnrohr et al. 2010).

La intercomunicación por contacto celular influye sobre la respuesta de los neutrófilos. Las plaquetas, que son cuerpos derivados de los megacariocitos, poseen en su superficie una infinidad de proteínas capaces de interactuar con los neutrófilos. Múltiples estudios *in vitro* y en modelos animales demuestran que las plaquetas activadas inducen la NETosis de una manera independiente de la producción de ROS; se ha identificado que PI3K y ERK están involucrados en la inducción de NETosis independiente de ROS (Carestia, Kaufman et al 2010).

Otro evento primordial durante la NETosis es la ruptura de las histonas H1 y H4 por la elastasa, su inhibición evita la formación de NETs y promueve la necrosis aun en presencia de ROS (Papayannopoulos, Metzler et al. 2010). Aunque no se conoce el mecanismo por el cual es transportada a núcleo, algunos investigadores sugieren que la activación de MAC 1 promueve el rearrreglo del citoesqueleto tempranamente y por medio de esta vía se logra la translocación de la elastasa así como otros componentes del citoplasma (Neeli, Khan et al. 2008).

La citrulación de las histonas es otro fenómeno indispensable durante la NETosis, el cambio de arginina por citrulina en las histonas es llevado a cabo por la peptidil arginina desaminasa 4 (PAD4), las cargas electrostáticas generadas por los cambios de aminoácidos provocan la inestabilidad internucleosomal causando la ruptura. Los estudios en animales *knockout* de PAD4 demuestran que sus neutrófilos son incapaces de liberar el ADN, evento que pone de manifiesto la importancia de la PAD4 en la liberación de NETs más que en su inducción (Neeli, Khan et al. 2008). La mieloperoxidasa es otra enzima característica dentro de las NETs, su translocación dentro del núcleo es más tardía a la elastasa, sin embargo esta enzima contribuye a la ruptura de las histonas mediante la cloración, provocando el cambio de cargas en las histonas de manera similar a la citrulación. El resultado de ruptura de los nucleosomas es la descondensación del ADN, cambio morfológico característico de la muerte por NETosis.

Las diferencias entre la NETosis suicida y vital radica en el estímulo desencadenante, el tiempo y la forma para liberar el ADN. En la NETosis suicida, la elastasa y mieloperoxidasa son transportadas al núcleo, donde inician la descondensación de la cromatina junto con la PAD4. Subsecuentemente, la ruptura de la membrana nuclear y la asociación del ADN con los componentes citoplasmáticos, culminan con la liberación de las redes de ADN y la lisis celular, por la ruptura de la membrana citoplasmática. Este proceso puede tardar de 3 a 4 horas (Papayannopoulos, Metzler et al. 2010).

La NETosis vital es desencadenada por la estimulación de TLR 2 y C3aR, la activación de estos receptores provoca la descondensación del ADN pero no la ruptura de la membrana nuclear, la expulsión de ADN es por medio de vesículas que son transportadas por el citoplasma hasta que son fusionadas a la membrana citoplasmática. En este modelo, los neutrófilos anucleados mantienen la integridad de su membrana citoplasmática así como su capacidad de fagocítica y microbicida, además que es un proceso rápido de 6 a 60 minutos (Yipp, Petri et al. 2012).

La presencia de vacuolas de doble membrana durante el proceso de NETosis ha despertado interés en algunos investigadores sobre su relación con la autofagia. Si bien no se conoce cuál es el mecanismo por el que la autofagia favorece a la descondensación de la cromatina, el uso de inhibidores de autofagia evita la descondensación nuclear y la NETosis, sugiriendo que existen vías de señalización que son compartidas en ambos mecanismos. Otros componentes relacionados con la activación de la autofagia y la NETosis son las plaquetas, HGMB1plaquetario conduce a la autofagia e induce la NETosis. A pesar de que ya son 13 años del descubrimiento de las NETs, aún se sigue acumulando gran número de investigaciones acerca del mecanismo de la formación de las NETs, pero aún no está completamente esclarecido el proceso de la NETosis.

NETosis y trampas extracelulares en las enfermedades

Las trampas extracelulares de neutrófilos tienen un papel importante en la protección, además de evitar el daño exacerbado del tejido y la focalización del ataque antimicrobiano; sin embargo, la perpetuación de la inflamación y la liberación descontrolada de proteínas y material nuclear, puede ser parte del desarrollo de enfermedades autoinmunes, ya que el sistema inmune puede no excluir moléculas propias y presentarlas como antígenos, desarrollando autoanticuerpos.

En el asma, los neutrófilos presentes en los pulmones de pacientes liberan ADN nuclear, que a diferencia de los eosinófilos, aun viables y predominantes en el infiltrado de estos pacientes atópicos, liberan ADN mitocondrial. Se ha observado que tanto los neutrófilos como los eosinófilos expulsan el ADN de manera independiente a la exposición a los alérgenos, sugiriendo que el estímulo desencadenante de las NETs o EETs (*eosinophil extracellular traps*) es el resultado de estímulos inflamatorios como la IL 8 en los neutrófilos y eotaxina o C5a en los eosinófilos (Dworski, Simon et al. 2011).

En la autoinmunidad existe una pérdida de la regulación de la respuesta inmune; el reconocimiento de antígenos propios como el ADN de doble cadena, la

mieloperoxidasa y las histonas genera la producción de autoanticuerpos, como sucede en el lupus eritematoso sistémico. Se ha propuesto que las NETs tienen un importante papel en la inmunopatología de la enfermedad, debido a que existe una alteración en la degradación de las NETs por defectos en los genes que codifican para la DNAsas (Napirei, Karsunky et al. 2000). Esta incapacidad para degradar las NETs mantiene la exposición de los antígenos a células inmunocompetentes, generando su reconocimiento y producción de autoanticuerpos, además, como se ha mencionado anteriormente, los componentes de las NETs pueden exacerbar la respuesta inmune. Existe también una asociación entre la formación de NETs frente a cuadros infecciosos y la producción de autoanticuerpos; en niños con infección con *Plasmodium falciparum* se presenta incremento en los niveles de anticuerpos antinucleares (ANCA) (Khandpur, Carmona-Rivera et al. 2013) En estudios *in vitro* se ha observado que los ANCA son un estímulo eficiente para la producción de NETs, de manera que esto se vuelve un ciclo vicioso en la generación de autoanticuerpos y NETs. La modificación química en las histonas también favorece la antigenicidad de estas proteínas y, en consecuencia, la producción de autoanticuerpos.

Estudios recientes han relacionado las NETs a enfermedades no infecciosas, incluyendo lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes, aterosclerosis, vasculitis, trombosis, cáncer, cicatrización de heridas y traumatismos. Se han observado altos niveles de ADN libre en suero de personas sometidas a ejercicio intenso. Las NETs pueden dañar el tejido del huésped, contribuir en la formación de autoinmunidad y arrojar resultados disfuncionales como la metástasis, trombosis y coagulación inapropiada (Jorch and Kubes 2017).

La NETosis puede ocasionar la muerte o no del neutrófilo, se ha demostrado que los NETs se pueden liberar a través de microvesículas de envoltura nuclear sin comprometer al neutrófilo, así estas células pueden permanecer vivas y realizar otras funciones en defensa del huésped, incluyendo quimiotaxis, fagocitosis y muerte bacteriana, además este mecanismo puede evitar la extrusión de bacterias previamente fagocitadas y tener más control sobre la infección. Aunque también se puede atribuir al ADN derivado de las mitocondrias.

Asimismo, se ha involucrado el papel de la NETosis con la diabetes tipo 1; los altos niveles de elastasa del neutrófilo están estrechamente relacionados con el aumento en la autoinmunidad contra células productoras de insulina, además se ha demostrado que la NETosis es dependiente de glucosa, por lo tanto se ha demostrado que los neutrófilos de pacientes con diabetes tipo 1 y 2 son más susceptibles a formar NETs que los pacientes sanos, aunque también las altas concentraciones de glucosa pueden disminuir la actividad de los neutrófilos y volver a los pacientes susceptibles a infecciones (Wang, Xiao et al. 2014).

En la enfermedad de Alzheimer, que es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por el deterioro progresivo de las funciones cognitivas, entre sus características neuropatológicas incluye la acumulación de beta-amiloide, formación de placas neurofibrilares, pérdida de neuronas y sinapsis. La neuroinflamación es una característica bien establecida en la patogénesis de la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que en ratones con enfermedad de Alzheimer (EA), los neutrófilos juegan un papel importante al adherirse a los vasos sanguíneos cerebrales e invadir el parénquima; la inhibición de la migración de los neutrófilos utilizando bloqueadores de la integrina LFA-1 muestra una reducción de pérdida de memoria y de los daños neuropatológicos. Se ha evaluado la presencia de NETs en los vasos sanguíneos y en parénquima de ratones con EA, así como NETs en vasos corticales y parénquima de pacientes con EA, lo cual daña la barrera hematoencefálica y las células neurales. La presencia de NETs en el cerebro sugiere que esta formación puede promover el daño vascular y parenquimatoso.

La inflamación sistémica puede conducir a la activación cerebral, mientras que la inflamación cerebral puede a su vez influir en el sistema periférico mediante la liberación de señales de peligro y otros mediadores de la inflamación. La barrera hematoencefálica (BHE) es un punto de conexión entre la sangre, los leucocitos circulantes y el parénquima cerebral, esta barrera es una membrana de células endoteliales altamente especializadas que regulan el paso de nutrientes esenciales y leucocitos al sistema nervioso central, y facilitan la limpieza de moléculas potencialmente neurotóxicas del cerebro a la sangre (Pietronigro, et al. 2017).

Se ha demostrado que el estrés por restricción de sueño puede ocasionar una apertura de la barrera hematoencefálica, por lo cual facilita la migración de leucocitos al parénquima cerebral, además de mediadores inflamatorios que se acumulan durante la pérdida de sueño, lo cual a largo plazo puede generar susceptibilidad así como alteraciones cognitivas y fisiológicas. Como se ha mencionado, la neuroinflamación y la presencia de neutrófilos pueden liberar NETs y, a su vez, generar enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer o Parkinson. Son necesarios más estudios que puedan correlacionar estas evidencias. (Hurtado-Alvarado et al. 2017).

Conclusión

Los neutrófilos han pasado de ser simples células efectoras a responsables de controlar y modular la respuesta inflamatoria, así como ser mediadores entre la respuesta inmune innata y adaptativa. Recientes investigaciones han demostrado que los neutrófilos son capaces de liberar material nuclear para contener a los microorganismos; dicho mecanismo sacrifica no sólo la vida de la célula, sino además compromete material privilegiado, como es el ADN, y proteínas citoplasmáticas, lo que a largo plazo puede inducir la generación de autoanticuerpos y producir enfermedades autoinmunitarias, comprometiendo órganos y tejidos. El hallazgo de las trampas extracelulares de neutrófilos ha servido como base para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra este mecanismo y algunas enfermedades autoinmunes.

Bibliografía

- Arazna, M., M. P. Pruchniak, K. Zycinska, and U. Demkow. 2013. 'Neutrophil extracellular trap in human diseases', *Adv Exp Med Biol*, 756: 1-8.
- Aulik, N. A., K. M. Hellenbrand, H. Klos, and C. J. Czuprynski. 2010. 'Mannheimia haemolytica and its leukotoxin cause neutrophil extracellular trap formation by bovine neutrophils', *Infect Immun*, 78: 4454-66.
- Baggiolini, M., P. Imboden, and P. Detmers. 1992. 'Neutrophil activation and the effects of interleukin-8/neutrophil-activating peptide 1 (IL-8/NAP-1)', *Cytokines*, 4: 1-17.
- Brinkmann, V., and A. Zychlinsky. 2007. 'Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs', *Nat Rev Microbiol*, 5: 577-82.
- Bruns, S., O. Kniemeyer, M. Hasenberg, V. Aimanianda, S. Nietzsche, A. Thywissen, A. Jeron, J. P. Latge, A. A. Brakhage, and M. Gunzer. 2010. 'Production of extracellular traps against *Aspergillus fumigatus* in vitro and in infected lung tissue is dependent on invading neutrophils and influenced by hydrophobin RodA', *PLoS Pathog*, 6: e1000873.
- Buckley, C. D., E. A. Ross, H. M. McGettrick, C. E. Osborne, O. Haworth, C. Schmutz, P. C. Stone, M. Salmon, N. M. Matharu, R. K. Vohra, G. B. Nash, and G. E. Rainger. 2006. 'Identification of a phenotypically and functionally distinct population of long-lived neutrophils in a model of reverse endothelial migration', *J Leukoc Biol*, 79: 303-11.
- Carestia, A., T. Kaufman, L. Rivadeneyra, V. I. Landoni, R. G. Pozner, S. Negrotto, L. P. D'Atri, R. M. Gomez, and M. Schattner. 2016. 'Mediators and molecular pathways involved in the regulation of neutrophil extracellular trap formation mediated by activated platelets', *J Leukoc Biol*, 99: 153-62.
- Contis-Montes de Oca A, Carrasco-Yépez M, Campos-Rodríguez R, Pacheco-Yépez J, Bonilla-Lemus P, Pérez-López J, Rojas-Hernández S. (2016) Neutrophils extracellular traps damage *Naegleria fowleri* trophozoites opsonized with human IgG; *Parasite Immunol*, Aug;38 (8):481-95.
- Dworski, R., H. U. Simon, A. Hoskins, and S. Yousefi. 2011. 'Eosinophil and neutrophil extracellular DNA traps in human allergic asthmatic airways', *J Allergy Clin Immunol*, 127: 1260-6.

- Gafa, V., M. E. Remoli, E. Giacomini, M. C. Gagliardi, R. Lande, M. Severa, R. Grillot, and E. M. Coccia. 2007. 'In vitro infection of human dendritic cells by *Aspergillus fumigatus* conidia triggers the secretion of chemokines for neutrophil and Th1 lymphocyte recruitment', *Microbes Infect*, 9: 971-80.
- Goldmann, O., and E. Medina. 2012. "The expanding world of extracellular traps: not only neutrophils but much more", *Front Immunol*, 3: 420.
- Guimaraes-Costa, A. B., M. T. Nascimento, G. S. Froment, R. P. Soares, F. N. Morgado, F. Conceicao-Silva, and E. M. Saraiva. 2009. 'Leishmania amazonensis promastigotes induce and are killed by neutrophil extracellular traps', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106: 6748-53.
- Hakim, A., B. G. Furnrohr, K. Amann, B. Laube, U. A. Abed, V. Brinkmann, M. Herrmann, R. E. Voll, and A. Zychlinsky. 2010. 'Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis', *Proc Natl Acad Sci*, 107: 9813-8.
- Hurtado-Alvarado G., Velázquez-Moctezuma J. and Gómez-González. 2017. Chronic sleep restriction disrupts interendothelial junctions in the hippocampus and increases blood-brain barrier permeability. *J Microsc.* 268, (1). 28:38.
- Jorch, S. K., and P. Kubes. 2017. 'An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease', *Nat Med*, 23: 279-87.
- Khandpur, R., C. Carmona-Rivera, A. Vivekanandan-Giri, A. Gizinski, S. Yalavarthi, J. S. Knight, S. Friday, S. Li, R. M. Patel, V. Subramanian, P. Thompson, P. Chen, D. A. Fox, S. Pennathur, and M. J. Kaplan. 2013. 'NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis', *Sci Transl Med*, 5: 178ra40.
- Kumar, V., and A. Sharma. 2010. 'Neutrophils: Cinderella of innate immune system', *Int Immunopharmacol*, 10: 1325-34.
- Lakshman, R., and A. Finn. 2001. 'Neutrophil disorders and their management', *J Clin Pathol*, 54: 7-19.
- Li, D., B. Lv, L. Tan, Q. Yang, and W. Liang. 2016. 'Acetylome analysis reveals the involvement of lysine acetylation in diverse biological processes in *Phytophthora sojae*', *Sci Rep*, 6: 29897.
- McDonald, B., R. Urrutia, B. G. Yipp, C. N. Jenne, and P. Kubes. 2012. 'Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis', *Cell Host Microbe*, 12: 324-33.
- Napirei, M., H. Karsunky, B. Zevnik, H. Stephan, H. G. Mannherz, and T. Moroy. 2000. 'Features of systemic lupus erythematosus in Dnase1-deficient mice', *Nat Genet*, 25: 177-81.

- Neeli, I., S. N. Khan, and M. Radic. 2008. 'Histone deimination as a response to inflammatory stimuli in neutrophils', *J Immunol*, 180: 1895-902.
- Papayannopoulos, V., K. D. Metzler, A. Hakkim, and A. Zychlinsky. 2010. 'Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps', *J Cell Biol*, 191: 677-91.
- Papayannopoulos, V., and A. Zychlinsky. 2009. 'NETs: a new strategy for using old weapons', *Trends Immunol*, 30: 513-21.
- Parker, H., A. M. Albrett, A. J. Kettle, and C. C. Winterbourn. 2012. 'Myeloperoxidase associated with neutrophil extracellular traps is active and mediates bacterial killing in the presence of hydrogen peroxide', *J Leukoc Biol*, 91: 369-76.
- Patel, S., S. Kumar, A. Jyoti, B. S. Srinag, R. S. Keshari, R. Saluja, A. Verma, K. Mitra, M. K. Barthwal, H. Krishnamurthy, V. K. Bajpai, and M. Dikshit. 2010. 'Nitric oxide donors release extracellular traps from human neutrophils by augmenting free radical generation', *Nitric Oxide*, 22: 226-34.
- Pillay, J., B. P. Ramakers, V. M. Kamp, A. L. Loi, S. W. Lam, F. Hietbrink, L. P. Leenen, A. T. Tool, P. Pickkers, and L. Koenderman. 2010. 'Functional heterogeneity and differential priming of circulating neutrophils in human experimental endotoxemia', *J Leukoc Biol*, 88: 211-20.
- Pietronigro Enrica Caterina, Vittorina Della Bianca, Elena Zenaro and Gabriela Constantin. 2017. NeTosis in Alzheimer's Disease. *Front Immunol* 8:211
- Puga, I., M. Cols, C. M. Barra, B. He, L. Cassis, M. Gentile, L. Comerma, A. Chorny, M. Shan, W. Xu, G. Magri, D. M. Knowles, W. Tam, A. Chiu, J. B. Bussel, S. Serrano, J. A. Lorente, B. Bellosillo, J. Lloreta, N. Juanpere, F. Alameda, T. Baro, C. D. de Heredia, N. Toran, A. Catala, M. Torreadell, C. Fortuny, V. Cusi, C. Carreras, G. A. Diaz, J. M. Blander, C. M. Farber, G. Silvestri, C. Cunningham-Rundles, M. Calvillo, C. Dufour, L. D. Notarangelo, V. Lougaris, A. Plebani, J. L. Casanova, S. C. Ganal, A. Diefenbach, J. I. Arostegui, M. Juan, J. Yague, N. Mahlaoui, J. Donadieu, K. Chen, and A. Cerutti. 2011. 'B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen', *Nat Immunol*, 13: 170-80.
- Roitt, Ivan M., Jonathan Brostoff, and David K. Male. 2001. *Immunology* (Mosby: Edinburgh ; New York).
- Sagiv, J. Y., J. Michaeli, S. Assi, I. Mishalian, H. Kisos, L. Levy, P. Damti, D. Lumbroso, L. Polyansky, R. V. Sionov, A. Ariel, A. H. Hovav, E. Henke, Z. G. Fridlender, and Z. Granot. 2015. 'Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer', *Cell Rep*, 10: 562-73.

- Tsuda, Y., H. Takahashi, M. Kobayashi, T. Hanafusa, D. N. Herndon, and F. Suzuki. 2004. 'Three different neutrophil subsets exhibited in mice with different susceptibilities to infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*', *Immunity*, 21: 215-26.
- Vonk, A. G., M. G. Netea, and B. J. Kullberg. 2012. 'Phagocytosis and intracellular killing of *Candida albicans* by murine polymorphonuclear neutrophils', *Methods Mol Biol*, 845: 277-87.
- Wang, Y., Y. Xiao, L. Zhong, D. Ye, J. Zhang, Y. Tu, S. R. Bornstein, Z. Zhou, K. S. Lam, and A. Xu. 2014. 'Increased neutrophil elastase and proteinase 3 and augmented NETosis are closely associated with beta-cell autoimmunity in patients with type 1 diabetes', *Diabetes*, 63: 4239-48.
- Wardini, A. B., A. B. Guimaraes-Costa, M. T. Nascimento, N. R. Nadaes, M. G. Danelli, C. Mazur, C. F. Benjamim, E. M. Saraiva, and L. H. Pinto-da-Silva. 2010. 'Characterization of neutrophil extracellular traps in cats naturally infected with feline leukemia virus', *J Gen Virol*, 91: 259-64.
- Yam-Puc, J. C., L. Garcia-Marin, and L. E. Sanchez-Torres. 2012. '[Neutrophil extracellular traps (NET), consequence of a cellular suicide]', *Gac Med Mex*, 148: 68-75.
- Yang, F., C. Feng, X. Zhang, J. Lu, and Y. Zhao. 2017. 'The Diverse Biological Functions of Neutrophils, Beyond the Defense Against Infections', *Inflammation*, 40: 311-23.
- Yipp, B. G., B. Petri, D. Salina, C. N. Jenne, B. N. Scott, L. D. Zbytniuk, K. Pittman, M. Asadzaman, K. Wu, H. C. Meijndert, S. E. Malawista, A. de Boisleury Chevance, K. Zhang, J. Conly, and P. Kubes. 2012. 'Infection-induced NETosis is a dynamic process involving neutrophil multitasking in vivo', *Nat Med*, 18: 1386-93.
- Yousefi, S., C. Mihalache, E. Kozlowski, I. Schmid, and H. U. Simon. 2009. 'Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps', *Cell Death Differ*, 16: 1438-44.

Influencia del sistema colinérgico en la respuesta inmune

Toledo-Ibarra G.A,^{1,2} Covantes-Rosales C.E,¹
Ventura-Ramón G.H,^{1,2} Díaz-Reséndiz K.J,¹
Girón-Pérez M.I.^{1,2}

¹ Laboratorio de Inmunotoxicología, Universidad Autónoma de Nayarit, Secretaría de Investigación y Posgrado. Boulevard Tepic-Xalisco S/N, Cd. de la Cultura Amado Nervo. CP 63190. Tepic, Nayarit, México.

² Unidad Especializada Laboratorio Nacional para la Investigación en Inocuidad Alimentaria-LANIIA-Unidad Nayarit. Centro Nayarita de Innovación y Transferencia de Tecnología A.C. Calle Tres S/N, Col. Cd. Industrial C.P. 63173. Tepic, Nayarit, México.

Resumen

En el presente capítulo se analiza de forma general el funcionamiento del sistema colinérgico neuronal y leucocitario (no neuronal), haciendo especial énfasis en los receptores nicotínicos (nAChR) y muscarínicos (mAChR), y cómo por medio de éstos la respuesta inmune es regulada. La información discutida en el presente documento destaca la importancia biológica de la acetilcolina en la regulación neuroinmune, lo que tiene un alto potencial de aplicación en estrategias terapéuticas y define en gran medida la inmunocompetencia de un organismo.

Introducción

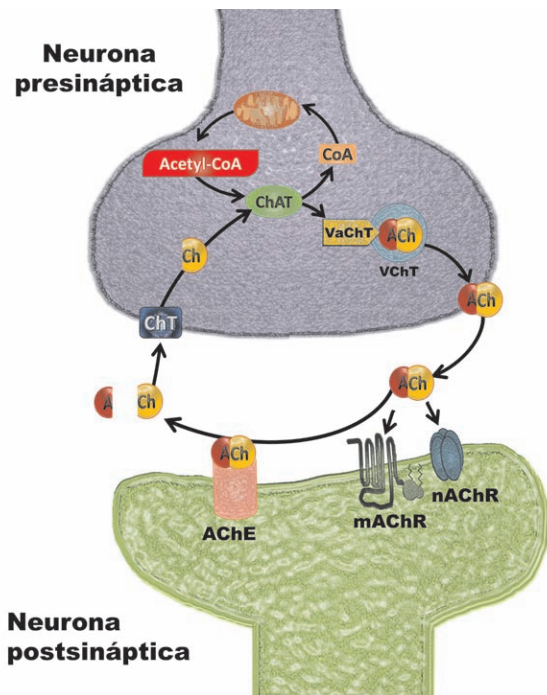
La molécula acetilcolina (ACh) es esencial en el funcionamiento de las células del sistema inmunológico; este neurotransmisor es sintetizado por linfocitos y otras células inmunitarias, lo que se conoce como 'sistema colinérgico leucocitario'. De esta manera, ACh tiene influencia en procesos moleculares relacionados con la proliferación y activación de linfocitos, producción de citocinas, polarización de la respuesta inmune, producción de anticuerpos, entre muchos otros procesos que en términos generales determinan la inmunocompetencia del organismo.

Sistema colinérgico: una visión general

El sistema colinérgico tiene un papel importante en la funcionalidad del sistema nervioso, ya que participa de manera activa en la regulación de eventos como proliferación y diferenciación celular, neurogénesis y maduración neuronal, así como en la plasticidad y desarrollo axonal (Abreu-Villaça et al., 2011). De manera general, este sistema está relacionado con procesos básicos del sistema nervioso, como la memoria y aprendizaje, así como en la activación de la placa neuromuscular, control de funciones viscerales y del tracto gastrointestinal (Bellier y Kimura, 2011; Bentley et al., 2011; Deiana et al., 2011; Graef et al., 2011).

El sistema colinérgico (Figura 1) está conformado por enzimas de síntesis como colina acetil-transferasa (ChAT, E.C. 2.3.1.6), la molécula transmisora ACh, elementos de almacenaje y transporte, como las vesículas (VCh) y el transportador vesicular de ACh (VChAT), receptores muscarínicos y nicotínicos de ACh (mAChR y nAChR, respectivamente), enzimas de degradación como acetilcolinesterasa (AChE, E.C. 3.1.1.7) y colinesterasas no específicas como la butirilcolinesterasa (BChE, E.C. 3.1.1.8.), así como el transportador de colina (ChT) (Wessler y Kirkpatrick, 2001).

Figura 1. Sistema colinérgico neuronal. El sistema está conformado por la molécula transmisora acetilcolina (ACh), enzimas de síntesis como colina acetil-transferasa (ChAT), elementos de almacenaje y transporte, como las vesículas (VCh) y transportador vesicular de ACh (VChAT), receptores muscarínicos y nicotínicos de ACh (mAChR y nAChR, respectivamente), enzimas de degradación como acetilcolinesterasa (AChE), así como transportador de colina (ChT).



El neurotransmisor ACh está ampliamente distribuido en el sistema nervioso central, tanto periférico como autonómico y entérico. Tiene un papel fundamental en sistema nervioso autónomo, siendo el principal neurotransmisor en las neuronas preganglionares tanto en sistema simpático como parasimpático, y como neurotransmisor en neuronas posganglionares en el sistema parasimpático (Abreu-Villaca et al., 2011; Nizri y Brenner, 2013). Esta molécula se ha conservado a lo largo de la evolución, encontrándose en diferentes sistemas biológicos de una amplia variedad de organismos (Wessler y Kirkpatrick, 2001). Este neurotransmisor es sintetizado en el citosol por la enzima ChAT, a partir de colina (Ch) y acetil-coenzima A (acetil-CoA). La Ch requerida para la síntesis de ACh puede provenir de la dieta, endosíntesis, hidrólisis de ACh, pero principalmente por el rompimiento de los fosfolípidos membranales que contienen Ch (fosfatidilcolina), mientras que el acetil-CoA se origina a partir del piruvato y lactato, por acción del complejo piruvato deshidrogenasa en la membrana mitocondrial (Wessler y Kirkpatrick, 2001; Abreu-Villaca et al., 2011).

Una vez sintetizada, la ACh es tomada por el VChT, que utiliza un gradiente transvesicular de protones ligados a una ATPasa para la acumulación de ACh en las VCh (Deiana et al., 2011). Cuando es necesaria la liberación, se activa una cascada de señalización de unión a la membrana que, junto con factores solubles, median su liberación de una forma altamente sincronizada, en función de los receptores postsinápticos, la actividad de colinesterasas y la concentración de ACh en el microambiente extracelular. Una vez liberada en el microambiente extracelular, dependiendo su localización, para ejercer su acción ACh puede interactuar con nAChR o mAChR (Wessler y Kirkpatrick, 2001; Abreu-Villaca et al., 2011).

La actividad colinérgica termina cuando la ACh es hidrolizada por la enzima AChE o BChE, produciendo Ch y acetato, regulando de esta manera la concentración extracelular de ACh. Además de su actividad enzimática, AChE tiene funciones importantes en el desarrollo del SNC, como adhesión, crecimiento de neurita, formación de circuitos e incluso en procesos apoptóticos (Abreu-Villaca et al., 2011). La enzima AChE se encuentra principalmente en cerebro, músculo, eritrocitos y neuronas colinérgicas (Schetinger et al., 2000), mientras que BChE está presente en diferentes tejidos, como intestino, hígado, riñón, corazón, pulmón y suero (Bodur y Layer, 2011; Scacchi et al., 2011).

Una vez hidrolizada la ACh, la Ch producto del hidrólisis es recuperada rápidamente por el ChT hacia la célula presináptica, lo que favorece la continua síntesis de ACh (Abreu-Villaca et al., 2011). Este receptor posee una alta afinidad por Ch ($K_m \sim 1 - 2 \mu M$) y su actividad es influenciada por un gradiente electroquímico de sodio. El ChT está localizado predominantemente en compartimientos intracelu-

lares, pasando por un ciclo entre estos compartimientos y la membrana celular, para posteriormente ser internalizado, esto es un proceso altamente controlado, el cual es activado sólo cuando se necesita incrementar la síntesis de ACh (Black y Rylett, 2012).

Receptores colinérgicos

El efecto modulador de la ACh dependerá del repertorio de receptores colinérgicos expresado en las células, debido a que poseen diferentes mecanismos de señalización, lo que provocará cambios en el estado y función de cada célula estimulada, necesarios para sincronizar los eventos celulares (Qian et al., 2011). Existen dos tipos de receptores colinérgicos: nAChR y mAChR, sus nombres derivan de la capacidad de respuesta a metabolitos secundarios (nicotina y muscarina, respectivamente) (Pohanka, 2012).

Receptores nicotínicos (nAChR)

Los nAChR son receptores ionotrópicos presentes en sistema nervioso central y periférico, preferentemente en la placa neuromuscular. Estos receptores son proteínas de membrana conformadas por cinco subunidades ordenadas en forma simétrica radial con un poro central (Figura 2). En mamíferos existen 17 homólogos de las subunidades, divididos en cinco subtipos: α (2-10), β (2-4), γ , δ , ϵ . Cada subunidad incluye cuatro hélices α transmembranales (TM1-4), con un dominio intracelular compuesto de una hélice α y un dominio extracelular con afinidad a la ACh y otros agonistas. La ACh se une en la cavidad formada por el puente disulfuro de los dos residuos de cisteína, esta cavidad se puede formar solamente por los subtipos $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ y $\alpha 8$. Los subtipos $\beta 2$, $\beta 4$, δ , γ , ϵ , pueden estabilizar la cavidad desde el exterior (Bencherif et al., 2011; Pohanka, 2012).

Por lo tanto, las subunidades que forman a los nAChR pueden generar varias combinaciones, lo que permite una variabilidad de funciones con diferente afinidad por su ligando, característica que permite clasificar a los nAChR como:

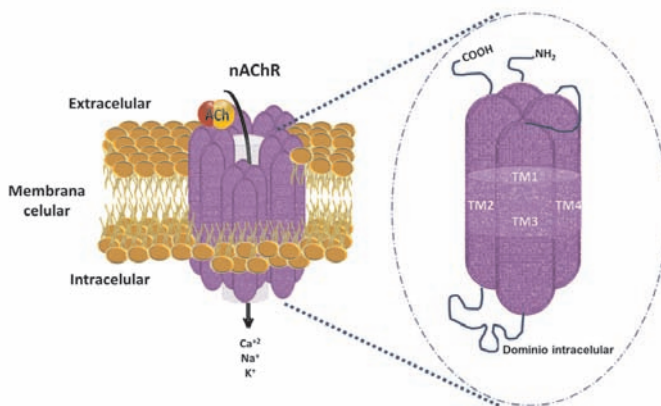


Figura 2. Estructura de receptores nicotínicos. Cada receptor está conformado por cinco subunidades en forma simétrica radial con poro central permeable a cationes (Ca^{2+} , Na^{+} y K^{+}) (izquierda). Cada subunidad tiene un dominio N-terminal de señal y un dominio de unión al ligando, la subunidad está compuesta por cuatro dominios transmembranales (TM1-4) (derecha).

1) homopentaméricos, que contienen subunidades iguales, principalmente $\alpha 7$, lo cual forma un receptor sumamente permeable a Ca^{2+} . 2) Heteropentaméricos, que contiene combinaciones de subunidades de diferente subtipo ($\alpha 2 - 6$ y $\beta 2 - 4$) (Abreu-Villaca et al., 2011; Qian et al., 2011). Los subtipos $\alpha 2-10$, $\beta 2-4$, γ , δ , ϵ se pueden combinar uno con otro con diferentes estequiometrías. Los nAChR más comunes son el homopentamérico formado por cinco subunidades de $\alpha 7$ ($\alpha 7_{(5)}$) y los heteropentaméricos formados por la combinación de dos subunidades de $\alpha 4$ y tres subunidades de $\beta 2$ ($\alpha 4_{(2)}\beta 2_{(3)}$), por la combinación de tres subunidades de $\alpha 4$ y dos subunidades de $\beta 2$ ($\alpha 4_{(3)}\beta 2_{(2)}$) y por la combinación de dos subunidades de $\alpha 4$, dos subunidades de $\beta 2$ y una subunidad de $\alpha 5$ ($\alpha 4_{(2)}\beta 2_{(2)}\alpha 5$) (Pohanka, 2012).

El mecanismo de función de los nAChR es el mismo para todos los receptores, independientemente de la presencia de diferentes subtipos. Se forma un canal de iones, sin embargo, la diferencia principal radica en cuáles iones se permite que fluyan a través del receptor. La presencia de regiones polares o de subtipo $\alpha 3$ permitirá el flujo selectivo de Na^{+} y K^{+} . Por otro lado, los residuos no polares y un alto nivel de ácido glutámico típico para el homopentámero $\alpha 7$, mejora la especificidad de Ca^{2+} . De esta forma, los dominios extracelulares con regiones amino terminal forman el receptor de alta afinidad para ACh y el dominio que atraviesa la membrana forma un canal iónico permeable a Na^{+} , K^{+} y Ca^{2+} (Bencherif et al., 2011; Pohanka, 2012).

Para que se lleve a cabo la transmisión colinérgica, dos moléculas de ACh se unen a la porción amino terminal de la subunidad α , el receptor sufre un cam-

bio conformacional que resulta en la apertura del canal, de esta manera los iones fluyen a través de un gradiente electroquímico que finalmente resulta en la despolarización de la célula efectora. Mediante la modulación de los niveles de Ca^{2+} , los nAChR son capaces de regular eventos como la activación de segundos mensajeros y la inducción de expresión de genes, debido a que permite la fosforilación de CREB. Este receptor se relaciona con la regulación del crecimiento neuronal, diferenciación y la formación de sinapsis durante el desarrollo, asimismo, es de vital importancia en procesos de aprendizaje y memoria (Kanehisa y Goto, 2000; Abreu-Villaca et al., 2011; Deiana et al., 2011).

Receptores muscarínicos (mAChR)

Los mAChR se encuentran en sistema nervioso central y periférico. En comparación con los nAChR, los mAChR están acoplados a proteínas G. Estos receptores pertenecen a la familia de metabotrópicos, se componen de una proteína con siete dominios transmembranales, el tercer dominio se ubica en la zona intracelular y es el que le da la funcionalidad característica a cada subtipo de receptor, debido a que es el dominio que interacciona con la proteína G (Figura 3). Se han identificado cinco genes que codifican para cinco subtipos de mAChR denominados como M1, M2, M3, M4 y M5. Diferentes vías de señalización se activan dependiendo del subtipo de mAChR, por lo que se pueden clasificar en dos grupos: estimuladores e inhibidores (Abreu-Villaca et al., 2011; Deiana et al., 2011; Drever et al., 2011).

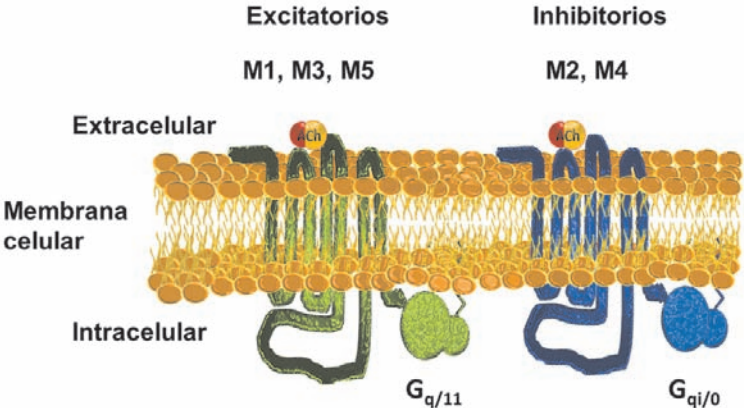


Figura 3. Estructura y clasificación de receptores muscarínicos. Los mAChR se componen de siete dominios transmembranales. El tercer dominio (intracelular) da la funcionalidad característica a cada subtipo de receptor debido a que interacciona con la proteína G. Los mAChR se dividen por su capacidad de unión a proteínas G, M1, M3 y M5 se une preferentemente a proteínas Gq/G11, mientras que, M2 y M4 se une a proteínas Gi/Go.

Los receptores estimuladores, M1, M3 y M5, son clasificados de esta manera debido a que ejercen su función sobre la actividad de fosfolipasa C; estos receptores se encuentran en neuronas postsinápticas y están acoplados a proteínas G_q y G_{11} , la proteína G activa fosfolipasa C, lo que provoca la formación de inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG), a su vez, IP3 moviliza Ca^{2+} y DAG que activa proteína cinasa C (PKC). Por el contrario, los receptores del tipo inhibitor suprimen la actividad de la enzima adenilato ciclasa (AC). Como es el caso de los receptores M2 y M4, se encuentran en neuronas pre y postsinápticas, están acoplados a una proteína G_i y G_o , después de la estimulación, provocan la inhibición de la enzima AC, lo que provoca una disminución de cAMP (Abreu-Villaca et al., 2011; Deiana et al., 2011; Drever et al., 2011; Carruthers et al., 2015).

Sistema colinérgico no neuronal

El sistema colinérgico no neuronal o extraneuronal, es llamado así debido a que células de origen no neuronal, como las epiteliales, endoteliales y del sistema inmune, poseen todos los componentes bioquímicos y moleculares para generar del *novo* ACh, independientemente de la inervación neuronal, capacidad que ha sido identificada no sólo en células humanas, sino también en otros mamíferos (ratas), invertebrados inferiores (esponjas, corales, ascidias, erizos de mar, turbellaria), protozoos, plantas, hongos e incluso en bacterias (Wessler et al., 1998; Kawashima y Fujii, 2000; Wessler y Kirkpatrick, 2008).

Algunos estudios han reportado que casi todas las células no neuronales tienen en citoplasma moléculas precursoras para la síntesis de ACh, acetyl-CoA y Ch (Wessler y Kirkpatrick, 2008); se ha demostrado la presencia de ChT1 (Hanna-Mitchell et al., 2007). Además, en estas células se ha reportado actividad de AChE y ChAT, esta última con una amplia distribución subcelular, incluyendo el núcleo, por lo que se sugiere que la síntesis de ACh tiene lugar en de toda la célula (Wessler et al., 2003; Abreu-Villaca et al., 2011).

Otros estudios han demostrado que las células no neuronales expresan mAChR y nAChR. De esta manera, ACh puede actuar como una molécula de señalización local, contribuyendo en la regulación de funciones celulares básicas (actividad ciliar, secreción de agua, iones y moco, organización del citoesqueleto e interacción célula-célula), por lo que ACh es considerada como una citomolécula universal, que puede interferir en casi todas las vías de señalización celular (Neumann et al., 2004; Wessler y Kirkpatrick, 2008; Abreu-Villaca et al., 2011; Kawashima et al., 2012; Kummer y Krasteva-Christ, 2014).

Sistema colinérgico e inmunorregulación

Sistema colinérgico leucocitario

En lo que respecta a la presencia del sistema colinérgico en leucocitos, se evidenció la síntesis de ACh catalizada por ChAT principalmente en células T CD4⁺ y en menor medida en células CD8⁺, células dendríticas, granulocitos y monocitos / macrófagos. Sin embargo, la síntesis de ACh es un proceso altamente regulado, en células T es necesaria la activación mediante la presentación de antígeno vía receptor de linfocitos T (TCR)/CD3 con la interacción con células presentadoras de antígeno (APC), lo que sugiere que la comunicación célula-célula aumenta la actividad colinérgica en linfocitos (Neumann et al., 2004; Kawashima et al., 2012).

En lo que respecta a los receptores colinérgicos, se ha demostrado que leucocitos, incluyendo linfocitos, células dendríticas, monocitos y macrófagos, expresan en diferente medida los mAChR y nAChR. La estimulación de los receptores por ACh causa cambios funcionales y bioquímicos en dichas células, como aumento de citotoxicidad, proliferación celular, acumulación de IP3 e incremento de Ca²⁺, sobre-regulación de *c-fos*, aumento de óxido nítrico e inducción en la señalización de diversas citocinas. De esta manera, ACh contribuye en la regulación de funciones celulares básicas y de manera importante en la modulación de funciones inmunes como en la comunicación mediada por citocinas; por ende, en la activación, proliferación y diferenciación celular (Neumann et al., 2004; Wessler y Kirkpatrick, 2008; Abreu-Villaca et al., 2011; Kawashima et al., 2012).

También se ha detectado actividad de AchE en leucocitos, como en células T y B. Se ha observado una modulación en la actividad de la enzima vía receptores M1/M5, pero de forma independiente con los nAChR. Lo que sugiere que la activación de las células T mediante estímulo antigénico sobre regula la síntesis de ACh, la expresión de los AChR y la degradación de ACh (Figura 4) (Kawashima et al., 2012).

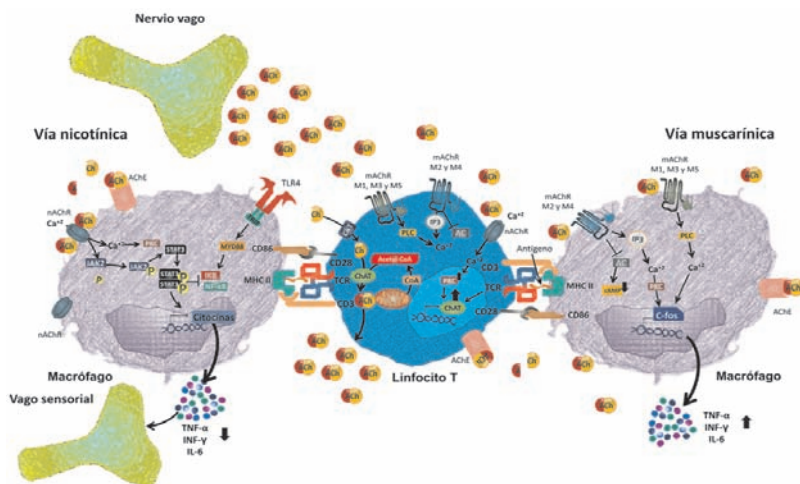


Figura 4. Mecanismos colinérgicos neuronales y no neuronales de modulación de la función inmune. En la figura se observa la influencia del nervio vago eferente liberador de ACh, así como la influencia de ACh liberada por leucocitos. Las vías de señalización activadas dependen del tipo de AChR estimulado. Abreviaturas: ACh: acetilcolina; AChE: acetilcolinesterasa; ChT: transportador de colina; CoA: coenzima A; IP3: inositol trifosfato; JAK: cinasa de Janus; mAChR: receptor muscarínico de acetilcolina; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; nAChR: receptor nicotínico de acetilcolina; NFκB: factor nuclear kappa b; PKC: proteína cinasa C; PLC: fosfolipasa C; STAT: transductor de señal y activador de la transcripción; TCR: receptor de células T; TLR: receptor tipo Toll.

Inmunoregulación mediante receptores nicotínicos

Se ha evidenciado que la respuesta inmune puede ser modulada por ACh a través de los nAChR, lo cual se conoce como «vía colinérgica antiinflamatoria». Este tipo de señalización colinérgica ha sido demostrado en células de inmunidad innata y adaptativa debido a que existen varios subtipos de nAChR en células inmunocompetentes. En lo que respecta a células de inmunidad innata, existen reportes que demuestran la expresión de los nAChR en neutrófilos (St-Pierre et al., 2016; Safrova et al., 2016), eosinófilos (Blanchet et al., 2007; Watson et al., 2015), basófilos (Sudheer et al., 2006; Mishra et al., 2010), mastocitos (Sudheer et al., 2006; Kindt et al., 2008; Mishra et al., 2010), monocitos (Benfante et al., 2011; St-Pierre et al., 2016), macrófagos (Kawashima et al., 2007; Su et al., 2010; Kiguchi et al., 2015) y células NK (Hao et al., 2013), el patrón de expresión de cada subunidad dependerá de la fisiología de cada célula y del estado de salud de cada organismo.

Existen estudios que demuestran la capacidad de respuesta de estas células a agonistas de nAChR. La información obtenida de diversos estudios evidencia

que la estimulación con ACh o nicotina (agonista) resulta en cambios funcionales como disminución en la producción de citocinas proinflamatorias, alteración en los procesos microbicidas (desgranulación) y de migración, debido a cambios en los patrones de expresión de moléculas de adhesión. Por ejemplo, se ha demostrado en macrófagos humanos y murinos que por medio del nAChR $\alpha 7$ se regula negativamente la expresión de TNF- α (Wang et al., 2003); mediante el uso de ratones *knockout* (KO) en conjunto con inmunización con ovoalbúmina (OVA) se evidenció el papel de los nAChR en la regulación negativa de TNF- α , IFN- γ e IL-6, por lo que se podría destacar su importancia en la regulación de citocinas proinflamatorias (Fujii et al., 2007). En lo que respecta a la regulación funcional de neutrófilos, se ha observado que la incubación con ACh incrementa significativamente la actividad quimiotáctica (Profita et al., 2005). Sumado a esto, Pabst et al., (1995) observaron alteraciones inducidas por nicotina sobre la capacidad microbicida.

Los linfocitos también son capaces de expresar nAChR funcionales que modulan la activación linfocitaria (De Rosa et al., 2009). Particularmente, en el caso de linfocitos B y T, el patrón de expresión dependerá de diversos factores como el estado de maduración, activación antigénica, entre otras. Por ejemplo, en linfocitos T la activación vía TCR modifica los receptores tanto a nivel de mRNA como de proteína; se ha reportado que en modelos murinos, linfocitos T CD4+ estimulados vía TCR/CD3 se induce la expresión de las subunidades $\alpha 4$ y $\alpha 7$, aumenta la expresión de las subunidades $\alpha 5$, $\alpha 10$ y $\beta 4$, y disminuye la de $\alpha 9$ y $\beta 2$, mientras que en linfocitos T CD8+ también se induce la expresión de las subunidades $\alpha 4$ y $\alpha 7$, se aumenta $\alpha 2$, $\alpha 5$ y $\beta 4$, pero disminuye la expresión de $\alpha 10$, $\beta 1$ y $\beta 2$ (Qian et al., 2011). Por otro lado, en linfocitos B se demostró que los nAChR se expresan de una forma diferencial dependiendo del estadio de maduración, mientras que en linfocitos B residentes de médula ósea (B220+IgM+) predominan las subunidades $\alpha 4$ y $\alpha 5$, en linfocitos B de bazo predomina la expresión de la subunidad $\alpha 7$. Se sugiere que estas subunidades de receptores nicotínicos ayudan a los linfocitos B durante el proceso de diferenciación y selección, pero que limitan su activación en un estado de maduración, debido a la relación con CD40 (Skok et al., 2007).

Los nAChR son capaces de modular la funcionalidad de los linfocitos, se ha reportado principalmente que existen sistemas de control de producción de citocinas que funcionan con la ACh producida de manera autócrina. En este sentido, mediante el uso de agonistas (nicotina), antagonistas (mecamilamina) y activadores de nAChR se demostró que los linfocitos T CD4+ polarizan la respuesta Th1 e inhiben la respuesta Th17 (Qian et al., 2011).

Inmunoregulación mediante receptores muscarínicos

Los agentes colinérgicos muscarínicos, al igual que los nicotínicos, son capaces de inducir alteraciones en la respuesta inmune, no obstante, existe poca información sobre la regulación mediada por mAChR en estas células. Sin embargo, se ha demostrado que los leucocitos en mamíferos expresan los cinco subtipos de mAChR (M1-M5); la intensidad de la expresión de cada subtipo depende del estado del sistema inmunológico (Kawashima y Fujii, 2004; Qian et al., 2011). En lo referente a las células de inmunidad innata, existe evidencia de la expresión de mAChR en neutrófilos (Profita et al., 2005; Milara et al., 2016), eosinófilos (Wallon et al., 2011), basófilos (Watson et al., 2015), mastocitos (Chahdi et al., 1998; Nemmar et al., 1999), monocitos (Lopker et al., 1980; Kawashima et al., 2007; Liu et al., 2015), macrófagos (Koarai et al., 2012) y células NK (Jiang et al., 2005).

En general, en células de inmunidad innata, existe poca evidencia sobre el efecto de la activación o bloqueo de la vía colinérgica mediada por mAChR. La información reportada hasta el momento evidencia la capacidad de activación o incremento en la intensidad de la respuesta inmune. En este sentido, se ha reportado que el tratamiento con agonistas (carbacol) de mAChR induce aumento en la producción de lisozima e histamina en granulocitos y de C2 del sistema complemento en monocitos (Dulis et al., 1979; Whaley et al., 1981; Chahdi et al., 1998), mientras que antagonistas clásicos colinérgicos (atropina y tubocurarina), afectan la capacidad fagocítica de neutrófilos; sin embargo, parámetros como liberación de ROS y la migración espontánea no se alteran por estas sustancias (Neumann et al., 2007).

Por otro lado, en células de inmunidad adaptativa la expresión de mAChR dependerá de una serie de factores. Por ejemplo, en linfocitos T se reportó que tras la activación vía TCR/CD3 se modifica la expresión de mAChR, en linfocitos CD4+ aumenta la expresión del subtipo M5, mientras que en linfocitos T CD8+ se aumenta la expresión de M1 y M4 y disminuye M3 (Qian et al., 2011). La activación de células B con estímulos antigénicos aumenta la expresión del subtipo M5, por lo que se sugiere que la activación inmunológica de linfocitos facilita la transmisión colinérgica, aumentando la síntesis de ACh y la expresión de mAChR, preferentemente M5 (Fujii et al., 2003).

Respecto al papel de los mAChR en la modulación de la respuesta de los linfocitos, se ha evidenciado la relación de M1 y M5 en la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-6) y la producción de anticuerpos (IgM) (Fujii et al., 2003). En este sentido, se demostró que en linfocitos T CD4+ el tratamiento con agonistas (muscarina) de mAChR y la activación vía TCR/CD3, produce incremen-

to en la expresión de IL-10 e IL-17, inhibición de la secreción de IFN- γ , efectos que fueron bloqueados con antagonistas de los receptores (atropina) (Qian et al., 2011), lo que indica que la señalización de ACh promueve el desarrollo de una respuesta Th2 y Th17. Mediante el uso de ratones *knockout*, se evidenció que los receptores M1 o M5 no están involucrados en la respuesta antiviral de los T CD8+ (Fujii et al., 2003).

Agradecimientos

Parte de la información mostrada en este capítulo fue generada en el marco del proyecto CONACYT-Ciencia Básica 2012-0179508. El primer autor es alumno del doctorado en Ciencias Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y recibe una beca (50963) de CONACYT, mientras que el segundo y cuarto autores son alumnos del doctorado en Ciencias Biológico-Agropecuarias de la Universidad Autónoma de Nayarit (No. de beca 421519 y 425359), respectivamente.

Bibliografia

- Abreu-Villaça, Y, Filgueiras, CC, Manhães, AC. 2011 Developmental aspects of the cholinergic system. *Behav Brain Res*;221(2):367-378.
- Bellier, JP, Kimura, H. 2011 Peripheral type of choline acetyltransferase: biological and evolutionary implications for novel mechanisms in cholinergic system. *J Chem Neuroanat*;42(4):225-235.
- Bencherif, M, Lippiello, PM, Lucas, R, Marrero, MB. 2011 Alpha7 nicotinic receptors as novel therapeutic targets for inflammation-based diseases. *Cell Mol Life Sci*;68(6):931-949.
- Benfante, R, Antonini, RA, De Pizzol, M, Gotti, C, Clementi, F, Locati, M, Fornasari, D. 2011 Expression of the $\alpha 7$ nAChR subunit duplicate form (CHRFAM7A) is down-regulated in the monocytic cell line THP-1 on treatment with LPS. *J Neuroimmunol*;230(1):74-84.
- Bentley, P, Driver, J, Dolan, RJ. 2011 Cholinergic modulation of cognition: insights from human pharmacological functional neuroimaging. *Prog Neurobiol*;94(4):360-388.
- Black, AG, Rylett, JR. 2012. Choline transporter CHT regulation and function in cholinergic neurons. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*;12(2):114-121.
- Blanchet, MR, Langlois, A, Israël-Assayag, E, Beaulieu, MJ, Ferland, C, Laviolette, M, Cormier, Y. 2007. Modulation of eosinophil activation in vitro by a nicotinic receptor agonist. *J Leukoc Biol*;81(5):1245-1251.
- Bodur, E, Layer, PG. 2011. Counter-regulation of cholinesterases: differential activation of PKC and ERK signaling in retinal cells through BchE knockdown. *Biochimie*; 93(3):469-476.
- Carruthers, SP, Gurvich, CT, Rossell, SL. 2015. The muscarinic system, cognition and schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*; 55:393-402.
- Chahdi, A, Daeffler, L, Bueb, JL, Gies, JP, Landry, Y. 1998. The M2 muscarinic receptor antagonist methoctramine activates mast cells via pertussis toxin-sensitive G proteins. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*;357(4):357-362.

- De Rosa, MJ, Dionisi, o L, Agriello, E, Bouzat, C, del Carmen Esandi, M. 2009. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor modulates lymphocyte activation. *Life Sci*;85(11):444-449.
- Deiana, S, Platt, B, Riedel, G. 2011. The cholinergic system and spatial learning. *Behav Brain Res*;221(2):389-411.
- Drever, BD, Riedel, G, Platt, B. 2011. The cholinergic system and hippocampal plasticity. *Behav Brain Res*; 221(2):505-514.
- Dulis, BH, Gordon, MA, Wilson, IB. 1979. Identification of muscarinic binding sites in human neutrophils by direct binding. *Mol Pharmacol*;15(1):28-34.
- Fujii, T, Watanabe, Y, Inoue, T, Kawashima, K. 2003. Upregulation of mRNA encoding the M5 muscarinic acetylcholine receptor in human T-and B-lymphocytes during immunological responses. *Neurochem Res*;28(3-4):423-429.
- Fujii, YX, Tashiro, A, Arimoto, K, Fujigaya, H, Moriwaki, Y, Misawa, H, et al. 2007. Diminished antigen-specific IgG 1 and interleukin-6 production and acetylcholinesterase expression in combined M 1 and M 5 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *J Neuroimmunol*;188(1):80-85.
- Graef, S, Schönknecht, P, Sabri, O, Hegerl U. 2011. Cholinergic receptor subtypes and their role in cognition, emotion, and vigilance control: an overview of preclinical and clinical findings. *Psychopharmacology*; 215(2):205-229.
- Hanna-Mitchell, AT, Beckel, JM, Barbadora, S, Kanai, AJ, de Groat, WC, Birder LA. 2007. Non-neuronal acetylcholine and urinary bladder urothelium. *Life Sci*;80(24):2298-2302.
- Hao, J, Shi, FD, Abdelwahab, M, Shi, SX, Simard, A, Whiteaker, P, Lukas, R, Zhou, Q. 2013. Nicotinic receptor $\beta 2$ determines NK cell-dependent metastasis in a murine model of metastatic lung cancer. *PloS One*;8(2):e57495.
- Jiang, JL, Qiu, YH, Peng, YP. 2005. Effect of acetylcholine on the cytotoxicity of natural killer cells. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*;21(3):330-333.
- Kanehisa, M, Goto, S. 2000. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic acids Res*;28(1):27-30.
- Kawashima, K, Fujii, T. 2004. Expression of non-neuronal acetylcholine in lymphocytes and its contribution to the regulation of immune function. *Front Biosci*;9(2063):85.
- Kawashima, K, Fujii, T. 2000. Extraneuronal cholinergic system in lymphocytes. *Pharmacol Ther*;86(1):29-48.

- Kawashima, K, Fujii, T, Moriwaki, Y, Misawa, H. 2012. Critical roles of acetylcholine and the muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of immune function. *Life Sci*;91(21):1027-1032.
- Kawashima, K, Yoshikawa, K, Fujii, YX, Moriwaki, Y, Misawa, H. 2007. Expression and function of genes encoding cholinergic components in murine immune cells. *Life Sci*;80(24):2314-2319.
- Kiguchi, N, Saika, F, Kobayashi, Y, Ko, MC, Kishioka, S. 2015. TC-2559, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor agonist, suppresses the expression of CCL3 and IL-1 β through STAT3 inhibition in cultured murine macrophages. *J Pharmacol Sci*;128(2):83-86.
- Kindt, F, Wiegand, S, Niemeier, V, Kupfer, J, Löser, C, Nilles, M, Kurzen, H, Kummer W, Gieler, U, Haberberger, RV. 2008. Reduced expression of nicotinic α subunits 3, 7, 9 and 10 in lesional and nonlesional atopic dermatitis skin but enhanced expression of α subunits 3 and 5 in mast cells. *Br J Dermatol*;159(4):847-857.
- Koarai, A, Traves, SL, Fenwick, PS, Brown, SM, Chana, KK, Russell, RE, et al. 2012. Expression of muscarinic receptors by human macrophages. *Eur Respir J*;39(3):698-704.
- Kummer, W, Krasteva-Christ, G. 2014. Non-neuronal cholinergic airway epithelium biology. *Curr Opin Pharmacol*; 16:43-49.
- Liu, F, Li, Y, Jiang, R, Nie, C, Zeng, Z, Zhao, N, Huang, C, Shao, Q, Ding C, Qing, C, Xia, L, Zeng, E, Qian K. 2015. miR-132 inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in alveolar macrophages by the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Exp Lung Res*;41(5):261-269.
- Lopker, A, Abood, LG, Hoss, W, Lionetti, FJ. 1980. Stereoselective muscarinic acetylcholine and opiate receptors in human phagocytic leukocytes. *Biochem Pharmacol*;29(10):1361-1365.
- Milara, J, Cervera, A, de Diego, A, Sanz, C, Juan, G, Gavalda A, Miralpeix, M, Morcillo, E, Cortijo, J. 2016. Non-neuronal cholinergic system contributes to corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Res*;17(1):145.
- Mishra, NC, Boyd, RT, Singh, SP, Gundavarapu, S, Langley, RJ, Razani-Boroujerdi, S, Sopori, ML. 2010. Nicotine inhibits Fc ϵ RI-induced cysteinyl leukotrienes and cytokine production without affecting mast cell degranulation through $\alpha 7/\alpha 9/\alpha 10$ -nicotinic receptors. *J Immunol*;185(1):588-596.
- Nemmar, A, Delaunois, A, Beckers, JF, Sulon, J, Bloden, S, Gustin, P. 1999. Modulatory effect of imetit, a histamine H₃ receptor agonist, on C-fibers, cholinergic fibers and mast cells in rabbit lungs in vitro. *Eur J Pharmacol*;371(1):23-30.

- Neumann, S, Razen, M, Habermehl, P, Meyer, CU, Zepp, F, Kirkpatrick, CJ, Wessler, I. 2007. The non-neuronal cholinergic system in peripheral blood cells: effects of nicotinic and muscarinic receptor antagonists on phagocytosis, respiratory burst and migration. *Life Sci*;80(24):2361-2364.
- Nizri, E, Brenner, T. 2013. Modulation of inflammatory pathways by the immune cholinergic system. *Amino Acids*;45(1):73-85.
- Pabst, MJ, Pabst, KM, Collier, JA, Coleman, TC, Lemons-Prince, ML, Godat, MS, Waring, MB, Babu, JP. 1995. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *J Periodontol*;66(12):1047-1055.
- Pohanka, M. 2012. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor is a target in pharmacology and toxicology. *Int J Mol Sci*; 13(2):2219-2238.
- Profita, M, Giorgi, RD, Sala, A, Bonanno, A, Riccobono, L, Mirabella, F, Gjomarkaj, M, Bonsignore, G, Bousquet, J, Vignola, AM. 2005. Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy*;60(11):1361-1369.
- Qian, J, Galitovskiy, V, Chernyavsky, AI, Marchenko, S, Grando, SA. 2011. Plasticity of the murine spleen T-cell cholinergic receptors and their role in in vitro differentiation of naive CD4 T cells toward the Th1, Th2 and Th17 lineages. *Genes Immun*;12(3):222-230.
- Safronova, VG, Vulfius, CA, Shelukhina, IV, Mal'tseva, VN, Berezhnov, AV, Fedotova, EI, Miftanova, RG, Kryukova, EV, Grinevich, AA, Tsetlin, VI. 2016. Nicotinic receptor involvement in regulation of functions of mouse neutrophils from inflammatory site. *Immunobiology*;221(7):761-772.
- Scacchi, R, Ruggeri, M, Corbo, RM. 2011. Variation of the butyryl-cholinesterase (BchE) and acetylcholinesterase (AChE) genes in coronary artery disease. *Clin Chim Acta*; 412:1341-1344.
- Schetinger, MR, Porto, NM, Moretto, MB, Morsch, VM, da Rocha, JT, Vieira, V, Moro, F, Neis, RT, Bittencourt, S, Bonacorso, HG. 2000. New benzodiazepines alter acetylcholinesterase and ATPDase activities. *Neurochem Res*; 25(7):949-955.
- Skok, MV, Grailhe, R, Agenes, F, Changeux, JP. 2007. The role of nicotinic receptors in B-lymphocyte development and activation. *Life Sci*; 80(24):2334-2336.
- St-Pierre, S, Jiang, W, Roy, P, Champigny, C, LeBlanc, É, Morley, BJ, et al. 2016. Nicotinic acetylcholine receptors modulate bone marrow-derived pro-inflammatory monocyte production and survival. *PloS One*;11(2): e0150230.

- Su, X, Matthay, MA, Malik, AB. 2010. Requisite role of the cholinergic $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor pathway in suppressing gram-negative sepsis-induced acute lung inflammatory injury. *J Immunol*;184(1):401-410.
- Sudheer, PS, Hall, JE, Donev, R, Read, G, Rowbottom, A, Williams, PE. 2006. Nicotinic acetylcholine receptors on basophils and mast cells. *Anaesthesia*;61(12):1170-1174.
- Wallon, C, Persborn, M, Jönsson, M, Wang, A, Phan, V, Lampinen, M, Vicario, M, Santos, J, Sherman, PM, Carison, M, Ericson, AC, McKay DM, Söderholm, JD 2011. Eosinophils express muscarinic receptors and corticotropin-releasing factor to disrupt the mucosal barrier in ulcerative colitis. *Gastroenterology*;140(5):1597-1607.
- Wang, H, Yu, M, Ochani, M, Amella, CA, Tanovic, M, Susarla S, Li, JH, Wang, H, Yang, H, Ulloa, L, Al-Abed, Y, Czura, CJ, Tracery, KJ. 2003. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*;421(6921):384-388.
- Watson, BM, Oliveria, JP, Nusca, GM, Smith, SG, Beaudin, S, Dua, B, Watson, RM, Assayaq, EI, Cormier, YF, Sehmi, R, Gauvreau, GM. 2015. Inhibition of allergen-induced basophil activation by ASM-024, a nicotinic receptor ligand. *Int Arch Allergy Immunol*;165(4):255-264.
- Wessler, I, Kirkpatrick, CJ. 2001. The non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways. *Pulm Pharmacol Ther*;14(6):423-434.
- Wessler, I, Kirkpatrick, CJ. 2008. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol*;154(8):1558-1571.
- Wessler, I, Kirkpatrick, CJ, Racké, K. 1998. Non-neuronal acetylcholine, a locally acting molecule, widely distributed in biological systems: expression and function in humans. *Pharmacol Ther*;77(1):59-79.
- Wessler, I, Reinheimer, T, Kilbinger, H, Bittinger, F, Kirkpatrick, CJ, Saloga, J, Knop, J. 2003. Increased acetylcholine levels in skin biopsies of patients with atopic dermatitis. *Life Sci*;72(18):2169-2172.
- Whaley, K, Lappin, D, Barkas, T. 1981. C2 synthesis by human monocytes is modulated by a nicotinic cholinergic receptor. *Nature*;293(5833):580-583.

Efectos pleiotrópicos de la toxicidad por cadmio sobre la red neuroinmunoendocrina

Togno-Peirce C,¹ Limón-Morales O,¹ Montes-López S,²
Márquez-Aguiluz D,³ Rojas-Castañeda J,⁴
Bonilla-Jaime H,¹ Arteaga-Silva M.¹

¹ Departamento de Biología de la Reproducción, DCBS. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.

² Departamento de Neuroquímica. Instituto de Neurología y Neurocirugía.

³ MBRA, DCBS. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.

⁴ Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Pediatría.

Resumen

Los sistemas inmunitario, endocrino y nervioso están comunicados, formando una red. La comunicación entre los sistemas se establece por medio de mensajeros químicos, como las citocinas, las hormonas y los neurotransmisores. Las células que conforman cada uno de estos sistemas expresan receptores para las moléculas producidas por los demás sistemas, respondiendo a ellos, de manera que los tres sistemas conforman la red neuroinmunoendocrina. Esta red mantiene la homeostasis mediante la regulación de los procesos fisiológicos, integrando distintos aspectos de la biología del organismo, como la fertilidad, la respuesta inmunitaria y la conducta. La pérdida del equilibrio en la red puede desembocar en la pérdida del embarazo, depresión y el desarrollo de enfermedades inflamatorias, entre otras afecciones. El cadmio (Cd) es un metal tóxico cuyos efectos se extienden sobre los componentes de la red, afectando el funcionamiento del hipotálamo, la hipófisis, las suprarrenales y las gónadas, así como de las células inmunitarias y los tejidos en general. El mecanismo principal de toxicidad del Cd subyace en la generación de estrés oxidativo, sin embargo, este metal es un disruptor endocrino que interfiere con la síntesis y señalización hormonal, además de interferir en varios procesos metabólicos. En este trabajo revisamos los efectos directos del Cd sobre varios de los componentes de la red, así como algunas consecuencias que podrían derivar de las alteraciones de la red neuroinmunoendocrina, como la preeclampsia, enfermedades autoinmunes e inflamatorias y depresión.

Introducción

Los sistemas inmunitario, endocrino y nervioso están comunicados, formando una red. La comunicación entre los sistemas se establece por medio de mensajeros químicos, como las citocinas, típicamente asociadas al sistema inmunitario, así como las hormonas producidas por el sistema endocrino y los neurotransmisores originados en el sistema nervioso. Las células que conforman a cada uno de estos sistemas expresan receptores para los mensajeros químicos producidos por estos sistemas, respondiendo a éstos. De esta manera, los tres sistemas conforman la red neuroinmunoendocrina, la cual no sólo regula los procesos fisiológicos, sino que integra distintos aspectos de la biología del organismo como la fertilidad, las respuestas inmunitarias y la conducta, coordinándolos finamente. El funcionamiento de la red immuno-neuro-endocrina es vital en el mantenimiento de la homeostasis, pues concierne procesos que se podrían antagonizar, como las respuestas inmunitarias T_H1 y el desarrollo del embarazo, o el interés en la interacción social y la respuesta de fase aguda durante una infección. Las fallas de la comunicación en la red neuroinmunoendocrina pueden comprometer la homeostasis del organismo y cada uno de sus sistemas; es decir, la pérdida del equilibrio en la red puede desembocar en problemas de fertilidad, como la pérdida del embarazo, depresión, así como el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas o de autoinmunidad.

El cadmio (Cd) es un metal sumamente tóxico al que, en menor o mayor medida, gran parte de la población está expuesta. La intoxicación aguda por este metal se ha caracterizado por causar vómito y diarrea, daño renal, hepático y pulmonar, además de tener conocidos efectos sobre la reproducción. Sin embargo, los efectos tóxicos del Cd se extienden sobre prácticamente todos los órganos que conforman a la red neuroinmunoendocrina. Se ha descrito que la exposición a este metal causa pérdida de la función o al menos alteraciones en varios órganos de la red, incluyendo el hipotálamo, varias glándulas endocrinas (como la hipófisis, las suprarrenales y las gónadas), así como a los leucocitos y células inmunitarias en los tejidos. A pesar de que gran parte de los efectos del Cd derivan del daño causado directamente a los órganos por estrés oxidativo, este metal es un disruptor endocrino que interfiere con la síntesis y señalización hormonal. Ya que la red neuroin-

munoendocrina regula la fertilidad, la inmunidad y la conducta, los efectos del Cd sobre la regulación de la red podrían sumarse a los mecanismos de toxicidad de este metal y estar íntimamente involucrados en el desarrollo de patologías particulares asociadas a la exposición, como preeclampsia, eczema y depresión. Presentamos una revisión de los efectos del Cd sobre el sistema nervioso central, el sistema endocrino y el sistema inmunitario, así como su relación con algunas patologías.

Exposición a Cd

El Cd es un metal usado principalmente para la manufactura, por ello se encuentra íntimamente ligado a las actividades antropogénicas y se le considera un elemento tóxico que actúa como disruptor endocrino (Ji et al., 2010). Es decir, los compuestos que contienen Cd afectan la función hormonal tanto en humanos como en animales y, al incrementar las actividades en las que se utilizan dichos compuestos, también se incrementan las concentraciones de este metal en el ambiente que pueden afectar a diferentes organismos.

Uno de sus principales usos es la producción de pinturas para plásticos, cerámicas, vidrio, baterías eléctricas recargables y cables eléctricos, en aleación con el cobre, aunque también puede encontrarse en los lixiviados de los vertederos de basura, escorrentías de suelos agrícolas y en residuos mineros, especialmente en minas de extracción de zinc (Zn) y plomo (Pb) (Muntau y Baudo, 1992).

Todo lo anterior hace del Cd uno de los mayores tóxicos en los ámbitos ocupacional y ambiental. La mayor parte de la población está expuesta a él por las vías del agua potable, comida, emisiones industriales y humo de cigarro (Walkees, 2000; Honda et al., 2010; Arteaga-Silva et al., 2015).

Debido a la gran dispersión que presenta en el ambiente, puede llegar a fuentes alimenticias, acumulándose principalmente en moluscos, pescado, vísceras de diferentes animales de pastoreo para consumo humano y cultivos como el arroz (Honda et al., 2010; Mead, 2011), por lo que se estima que en la dieta de los países europeos se consumen entre 10 a 30 µg por día (Nasreddine y Parent-Massin, 2002). En áreas no contaminadas, la fuente de exposición a Cd más importante es el cigarrillo, se estima que entre 0.2 y 1.0 µg de cadmio son asimilados con cada cigarrillo consumido (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, 1999) Los fumadores que consumen alrededor de un paquete de cigarrillos por día absorben 1-3 µg de Cd adicional a través de sus pulmones (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, 2012).

Al tener capacidad acumulativa, la vida media del Cd en el organismo es muy larga, oscila entre 7.4 y 26 años (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de

Enfermedades, 1999), aunque se calcula que puede tener una vida media en humanos de 20 a 40 años (Cheng et al., 2011).

Mecanismos de toxicidad del Cd

En el cuerpo, el Cd es absorbido por el estómago e intestinos, depositándose principalmente en riñones e hígado (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, 2012) acumulándose mayormente en el riñón, hígado, gónadas (testículos / ovarios), pulmón y cerebro (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, 1999; Yiin et al., 2001; Manca et al., 1991; Arteaga-Silva et al., 2015).

Otro punto por el cual el Cd resulta un elemento sumamente tóxico es que posee la cualidad de imitar nutrientes en muchas vías metabólicas, particularmente de las que incluyen metales divalentes, lo cual es una probable explicación para su toxicidad. Se ha encontrado que el Cd puede interactuar con los transportadores de membrana involucrados en el consumo de calcio (Ca), hierro (Fe) y zinc (Zn) por medio de un proceso de mimetismo iónico (Thompson y Bannigan, 2008; Bridges y Zalups, 2005). Se estima que entre 30 y 50% del Cd entra a las células a través de los canales de Ca (Souza et al., 1997), además, se introduce a las células al mimetizarse con el Zn, gracias a transportadores específicos, por ejemplo; en el testículo (Thompson y Bannigan, 2008; King et al., 1999).

También forma enlaces covalentes con las moléculas que contienen sulfhidrilos, como la cisteína y el glutatión, alterando su comportamiento al ser un mecanismo importante para su toxicidad (Thompson y Bannigan, 2008; Quig, 1998).

El sistema nervioso es sumamente susceptible a los efectos del Cd, ya que puede ser captado por las vías olfativas y llegar de manera directa al cerebro. Las vías olfatorias son la vía más directa de exposición al exterior, ya que en el sistema nervioso de los mamíferos las neuronas están expuestas y, por lo tanto, más vulnerables (Czarnecki et al., 2012). En este contexto, la barrera hematoencefálica (BHE) constituye una protección ante neurotóxicos ambientales que termina de desarrollarse llegada la adultez, por lo tanto, los efectos del Cd en neonatos y jóvenes es mayor, debido a que ésta barrera no está totalmente desarrollada y se incrementa la permeabilidad del Cd en el cerebro (Wang y Du, 2013; Méndez-Armenta y Ríos, 2011). Otra barrera de protección del SNC es el plexo coroideo, región responsable de formar el líquido cefalorraquídeo (LCR) y que, sirve de protección ante sustancias tóxicas (Bueno et al., 2014). Se ha encontrado que la concentración de Cd en el plexo coroideo es 2 a 3 veces mayor que en la sangre y la corteza cerebral (Ma et al., 2002). Incluso es mayor que en el LCR y otros tejidos cerebrales (Zheng,

2001) Por ello se ha considerado que el plexo coroideo, al ser una estructura de protección, es el principal sitio acumulación del Cd, sin embargo, puede dañar directamente su ultraestructura.

Se considera que el plexo coroideo posee diversos mecanismos de defensa ante el Cd, entre los cuales encontramos los sistemas antioxidantes, proteínas de choque térmico, proteínas de unión al metal (metalotioneínas) y metilación, entre otros (Wang y Du, 2013). Las metalotioneínas son proteínas con alto contenido de cisteína capaces de capturar iones metálicos (West et al., 2008). Otro mecanismo se refiere al aumento en la concentración de cistina, un aminoácido no esencial que se encuentra cuatro veces más que en el resto de la corteza cerebral y cuya función es la eliminación de sustancias nocivas (Zheng, 2001). Los efectos adversos de este metal incluyen daño oxidativo a diversos tejidos (Joseph, 2009; Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, 1999) y se sabe que el plexo coroideo emplea un aumento de acción de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx) a manera de defensa (Zheng et al., 1991).

Se debe tomar en cuenta que estos mecanismos celulares no pueden funcionar ilimitadamente, por lo que los cambios producidos por este contaminante pueden estar relacionados a dos eventos: a) exceder la capacidad protectora del plexo coroideo o b) disrupción de la BHE.

Alteraciones neuroendocrinas causadas por el Cd

Efectos del Cd en el hipotálamo

La exposición al Cd puede resultar en la acumulación de este metal en distintas partes del cerebro, incluyendo al hipotálamo. Dependiendo de la dosis y el tiempo de exposición, se pueden observar distintos efectos en este órgano. Sin embargo, algunos efectos parecen ser más comunes; por ejemplo, la exposición crónica a una concentración baja de Cd en el agua (5ppm un mes), en la dieta (18.5mg/kg durante un mes), o incluso una exposición aguda a una alta concentración en el agua (100ppm 24h), disminuyen la actividad de las bombas de sodio / potasio, aumenta la actividad de la enzima acetilcolinesterasa y de las bombas de Na/K en varias regiones del cerebro, como la corteza cerebral y el hipotálamo, alterando el metabolismo colinérgico y la ritmicidad circadiana de este órgano (Unno et al., 2014; Jiménez-Ortega et al., 2012). De igual manera, una exposición prolongada al Cd en el agua (25ppm) disminuye la concentración de algunos neurotransmisores en el hipotálamo, como la dopamina, la norepinefrina y la serotonina (Unno

et al., 2014; Jiménez-Ortega et al., 2012; Romero et al., 2011). En estas condiciones, las ratas presentan un incremento de las conductas asociadas a la ansiedad y alteraciones del patrón de sueño, además de disminución de la memoria y del aprendizaje (Abdalla, et al., 2014; Unno et al., 2014; Jiménez-Ortega et al., 2012; Gonçalves et al., 2012). Unno y colaboradores (2014) proponen que lo anterior podría ser el resultado del estrés oxidativo o de los mecanismos para su control en el hipotálamo, como el incremento de metalotioneínas, y de las enzimas SOD y GPx (Unno et al., 2014).

La intoxicación por Cd puede afectar la regulación neuroendocrina, al alterar los ciclos circadianos, la síntesis y liberación de hormonas hipotalámicas. Se sabe que la exposición crónica de una dosis baja de este metal (5ppm) afecta profundamente la regulación circadiana, desfasando la expresión de los genes circadianos *Per1*, *Per2* y *Cry2*, y anulando el patrón sinusoide de expresión de los genes circadianos *Clock* y *Bmal1* en el hipotálamo medio basal (Jiménez-Ortega et al., 2012). Respecto a la liberación de las hormonas hipotalámicas, el Cd es un conocido inhibidor del potencial de membrana disparado por los flujos de Ca activados por los canales dependientes de voltaje. De manera que el Cd puede interferir con la secreción de hormonas hipotalámicas, la cual depende de la excitación de las neuronas (Hiraizumi et al., 2008). Li y colaboradores (2014) sugieren que incluso bajas concentraciones de Cd podrían tener efectos disruptores del eje hipotálamo-hipófisis, afectando la liberación de hormonas por la adenohipófisis (Li, et al., 2014). De hecho, en peces bajas concentraciones de este metal (0.5 ppm) disminuye los niveles séricos de hormonas hipotalámicas, como la hormona adrenocorticotropa y GnRH. En contraste, algunos resultados sugieren que la exposición a Cd causa el incremento en la expresión de los genes *GnRH 1* y *GnRH 2* del salmón, y *GnRH 2* de la lobina negra (Vetillard y Bailhach, 2005; Martyniuk, et al., 2009). Hay tener presente que el aumento de la transcripción de estos genes podría responder a la disminución de la concentración sérica de GnRH, causado por el Cd sobre los mecanismos de secreción de esta hormona, o sobre los niveles de los esteroides sexuales que regulan negativamente la expresión de GnRH (Monsefi y Fereydouni, 2013).

Efectos del Cd sobre la hipófisis

Los efectos del Cd en la hipófisis se han estudiado desde hace algunos años. Se han reportado efectos neurotóxicos y cambios en la permeabilidad de la BHE (Shukla et al., 1996), y es sabido que se acumula en regiones relacionadas con la liberación de hormonas hipofisarias, como el hipotálamo y la eminencia media, afectando

de esta manera la concentración de diferentes neurotransmisores que regulan la actividad secretora de la hipófisis, como aminas biogénicas y aminoácidos (Pillai et al., 2003). Se sabe que el Cd produce apoptosis a las células de la hipófisis anterior (Poliandri et al., 2003) y modificación al contenido de lípidos (Calderoni et al., 2005), así como decremento en la fluidez de la membrana hipofisaria (Pavia-Júnior et al., 1997).

El Cd afecta la liberación de diferentes hormonas hipofisarias, como: gonadotropinas, prolactina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y hormona del crecimiento (GH) (Caride et al., 2010; Calderoni et al., 2005; Lafuente et al., 2003).

En este sentido, se sugiere que los gonadotropos son altamente sensibles al Cd (Lafuente, 2013; Girod, 1964; Allanson y Deanesly, 1962). En varones expuestos a Cd de manera ocupacional, se ha encontrado que reduce la secreción de la hormona FSH aun en cortos periodos de exposición (Ciarrocca et al., 2013), así también en mujeres premenopáusicas sanas (Pollack et al., 2011). Además, el Cd reduce las concentraciones y liberación de LH intrahipofisaria, posiblemente al mimetizar las acciones dadas por estradiol sobre la liberación de GnRH (Ronchetti et al., 2016).

En lactotropos en cultivo, el Cd produce un incremento de la síntesis y secreción de prolactina. Este efecto está dado por la acción xenoestrogénica del Cd sobre los receptores a estrógenos (RE), además, el Cd incrementa la expresión del RE α (Ronchetti et al., 2013). Estudios *in vivo* muestran que la exposición a Cd disminuye la expresión del ARNm para prolactina y el número de lactotropos, además del porcentaje de células inmunorreactivas a prolactina (Calderoni et al., 2010).

Aunada a ello, la exposición a 50 mg/L de CdCl₂ modifica el patrón de secreción de ACTH y hormona del crecimiento, e incrementa la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (Caride et al., 2010).

También se han encontrado bajas concentraciones de inhibina B relacionadas con la exposición a Cd, por lo que se relaciona a la aparición / progresión tardía de la pubertad (Gollenberg et al., 2010). Sin embargo, este metal se considera un xenoestrógeno, debido a que aumenta las concentraciones de proteína ER α 46 en la hipófisis anterior de manera similar al E₂ (Ronchetti et al., 2016).

Consecuencias de la exposición al Cd sobre las glándulas adrenales

Las glándulas adrenales están constituidas por dos diferentes tejidos, los cuales difieren en desarrollo, organización y función: la médula suprarrenal y la corteza suprarrenal, situadas sobre los riñones y ambas inervadas por el sistema nervioso

autónomo. La corteza adrenal secreta esteroides derivados del colesterol, mientras que la médula secreta catecolaminas. Las hormonas provenientes de corteza y médula son importantes en la respuesta al estrés, ya que las secreciones provenientes de ambas partes son estimuladas en respuesta a estresores (Rana, 2014).

El Cd se acumula en diferentes órganos, como hígado, riñones, pulmones y corazón, entre otros, causando efectos tóxicos y afectando su funcionamiento (Yiin et al., 2001; Manca et al., 1991). La exposición crónica a este metal en roedores (ingerido o inyectado) se ha relacionado con un incremento en la incidencia de feocromocitomas adrenales (Waalkes et al., 1999; Waalkes y Rehm, 1995; Waalkes et al., 1994); mientras que en humanos se tienen pocos reportes que vinculen al Cd como potencial causante de cáncer renal y se encuentra asociado principalmente a exposición ocupacional (Song et al., 2015; Mandel et al., 1995; Series et al., 1998; Kolonel, 1976).

Estudios previos muestran que la administración de Cd en roedores produce alteraciones anatómicas en las glándulas adrenales, al incrementar su peso (Selyes et al., 1986; Nishiyama y Takata, 1982; Rastogi y Singhal, 1975), además de hipertrofia e hiperplasia (Mgbonyebi et al., 1993). Múltiples reportes muestran que diferentes metales pesados, como el Cd, pueden causar estrés funcional en las glándulas adrenales de diferentes organismos, alterando su función endocrina. Por ejemplo, se sabe que la liberación de catecolaminas puede ser alterada por metales divalentes como mercurio y Cd (Hart y Borowitz, 1974). En este sentido, la exposición a $5\mu\text{g/L}$ y $20\mu\text{g/L}$ de Cd disuelto en agua a tritones (*Triturus carnifex*) durante tres meses provoca un incremento en las concentraciones séricas de adrenalina y aldosterona, mientras que la exposición por nueve meses presenta efectos diferenciales, dependiendo de la dosis utilizada. La dosis de $5\mu\text{g/L}$ incrementa las concentraciones de adrenalina y aldosterona, en contraste, la dosis de $20\mu\text{g/L}$ disminuye las concentraciones séricas de adrenalina y noradrenalina en este anfibio (Gay et al., 2013). En mamíferos, se ha reportado que el tratamiento crónico (45 días) con 1mg/kg de cloruro de Cd en ratas, aumenta las concentraciones de noradrenalina y adrenalina, así como la actividad de la enzima tirosin hidroxilasa adrenal (Rastogi y Singhal, 1975).

El Cd también afecta la producción de corticosterona, esto en células aisladas de la corteza adrenal de rata (Mgbonyebi et al., 1993; Ng y Liu, 1990). Estudios *in vitro* muestran que en células aisladas de la zona glomerulosa, zona fasciculada y zona reticularis, la incubación con Cd disminuye la viabilidad celular y la producción de corticosterona (Ng y Liu, 1990). Sin embargo, los resultados *in vivo* sobre los efectos del Cd sobre la producción de corticosterona son poco claros. En anfibios como *Triturus carnifex* la exposición durante tres meses a $5\mu\text{g/L}$ y $20\mu\text{g/L}$

de Cd produce una disminución en las concentraciones séricas de corticosterona (Gay et al., 2013). El tratamiento agudo con Cd a ratas macho incrementa las concentraciones de esta hormona una hora después de la administración (Hidalgo y Armario, 1987). Por el contrario, el tratamiento por siete días con 1mg/Kg de Cd provoca disminución en la concentración plasmática de corticosterona (Nishiyama y Nakamura, 1984; Nishiyama y Takata, 1982) y su tasa de metabolización aumenta, siendo un factor determinante en la disminución de su concentración (Nishiyama y Nakamura, 1984). Lo cual implica que los efectos como disruptor endocrino del Cd dependen de la duración de la exposición.

El mecanismo de acción por el cual el Cd altera la síntesis de hormonas adrenales esteroides aún no se ha dilucidado. Sin embargo, mediante diferentes estudios utilizando como modelo peces teleósteos, como la trucha (*Oncorhynchus mykiss*), se ha logrado establecer que al parecer el efecto tóxico de Cd sobre la síntesis de corticosteroides en células adreno-corticales se encuentra en la síntesis de pregnenolona, pues, demostraron que la secreción de cortisol estimulada por pregnenolona permaneció normal hasta que se alcanzaron las concentraciones citotóxicas de Cd y las células comenzaban a morir. Lo cual sugiere que el Cd altera las vías de señalización que conducen a la síntesis de corticosteroides en un paso previo a la síntesis de pregnenolona (Lacroix y Hontela, 2004). Además, al parecer su mecanismo de acción involucra canales de calcio, dado que existen evidencias de que la toxicidad de Cd se incrementa en ausencia de calcio extracelular, pero es prevenida por la adición de medio suplementado con calcio. Adicionalmente, el tratamiento con BAY K8644 (agonista de canales de calcio dependientes de voltaje) incrementa la inhibición de la secreción de hormonas corticosteroides por mediada por Cd (Lacroix y Hontela, 2006).

Trastornos causados por el Cd en la tiroides y el páncreas

Tiroides

La apropiada función de la tiroides es necesaria para regular diversos procesos metabólicos, así como el crecimiento y desarrollo (Krassas et al., 2010). Las principales medidas de la función tiroidea son la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la triyodotironina (T3) y la tiroxina (T4). La TSH estimula la producción de T3 y T4. Los altos niveles de T3 suprimen la producción de TSH y, por el contrario, bajos niveles de T3 y/o T4 estimulan la producción de TSH (Holt y Hanley, 2012).

Diversos estudios han demostrado relación entre la función tiroidea y diversos contaminantes ambientales, como los metales pesados (Kashiwagi et al., 2009;

Pearce y Braverman, 2009). Se sabe que el Cd puede inducir efectos tóxicos en la tiroides en el humano y varias especies animales. En humanos se ha encontrado que la exposición a Cd y otros metales pesados podría afectar la función tiroidea. Recientemente se ha encontrado que trabajadores expuestos a altos niveles de Cd y plomo presentan altas concentraciones de Cd y bilirrubina en sangre, lo cual aumenta el riesgo de alteraciones en la función tiroidea (Jurdziak et al., 2017). Un estudio epidemiológico muestra que en la población estadounidense existe una relación entre niveles altos de Cd en orina y un incremento en T3 y T4. Además, existe una correlación entre altos niveles de este metal en suero y una disminución en TSH sérico (Yorita-Christensen, 2013). Además, se ha encontrado una relación negativa entre la concentración de Cd en sangre de cordón umbilical y la concentración sanguínea de TSH en neonatos (Leblondel et al., 1992).

Estudios en roedores también han reportado que el Cd produce alteraciones en la función tiroidea, mostrando que hay una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de T3 (Pavia Júnior et al., 1997; Der et al., 1977) y T4 en ratas tratadas con Cd (Hammouda et al., 2008; Piłat-Marcinkiewicz et al., 2002; Pavia Júnior et al., 1997; Der et al., 1977). Además, estudios en ratas gestantes indican que la administración de Cd durante la última semana de gestación produce acumulación de este metal en las mitocondrias de las células del epitelio folicular de la tiroides, afectando la fosforilación oxidativa y causando con ello disminución en la síntesis de T3 y T4 (Yoshizuka et al., 1991). Otros reportes indican que el Cd produce proliferación de células positivas a calcitonina y sinaptofisina en células C tiroideas, esto se acompaña de una disminución de la concentración de calcio en suero (Piłat-Marcinkiewicz et al., 2002).

Recientemente, estudios realizados en híbridos de levadura establecieron que el CdCl₂ muestra actividad como antagonista del receptor a hormona tiroidea y disminuye la proliferación celular (Li et al., 2016), indicando un posible mecanismo de acción sobre la disrupción tiroidea. Sin embargo, no ha seguido la investigación a este respecto, por lo que el mecanismo de acción no está completamente dilucidado.

Páncreas

El páncreas es un órgano de secreción tanto exocrina como endocrina, principalmente realizada por las células que conforman los islotes de Langerhans; los cuales son formados por cuatro tipos principales de células secretoras: α que producen glucagón, β productoras de insulina, δ que producen somatostatina y las células productoras de polipéptido pancreático (Rana 2014; Dorrell et al., 2008).

La diabetes tipo 2 es causada por resistencia a la insulina o deficiencia en su producción por el páncreas, y actualmente es considerada una pandemia dado que ocupa los primeros lugares en morbilidad y mortalidad alrededor del mundo.

El Cd se acumula en diferentes órganos, entre ellos el páncreas (Lei et al., 2005). Diferentes evidencias sugieren que una exposición crónica a Cd, aun cuando sea en bajas concentraciones en el ambiente, podría estar asociada a un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus. Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos revelan que Cd en la orina se asocia con alteraciones de glucosa en ayuno y con la incidencia de diabetes, de manera dependiente de la concentración, incrementándose el riesgo entre mayor es ésta (Schwartz et al., 2003). Además, se han encontrado concentraciones altas de metales pesados como Cd en pacientes diabéticos y fumadores diabéticos, comparada con personas sin este padecimiento (Afridi et al., 2008). No obstante, esta asociación ha sido controversial, ya que otros investigadores no la han observado (Barregard et al., 2013; Swaddiwudhipong et al., 2012), lo cual podría deberse a las diferentes poblaciones estudiadas y los diferentes criterios de inclusión utilizados.

Estudios en modelos animales muestran que el Cd puede causar daño a las células β pancreáticas, suprimiendo la secreción de insulina e incrementando la intolerancia a la glucosa, produciendo efectos diabetogénicos (Han et al., 2003; Ithakissios et al., 1975). Además, se ha reportado un incremento en enzimas gluconeogénicas (Chapatwala et al., 1982).

En estudios *in vitro*, la exposición a diferentes concentraciones de entre 0.1 y $1\mu\text{mol/L}$ de Cd a células β pancreáticas resulta en una captación de Cd de manera dosis dependiente por estas células. Además, la exposición a Cd en células MIN6 y cultivos primarios de células pancreáticas de ratón produce un incremento en la expresión de metalotioneínas, acompañado de inhibición de la secreción de insulina (El Muayed et al., 2012). Recientemente Chang y cols. (2013), utilizando la línea de células β pancreáticas RIN-m5F, vincularon el Cd con un incremento en la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y producción de malondialdehído (MDA), disfunción mitocondrial, acompañado de disminución en la expresión de Bcl-2, incremento de p53 y activación de caspasas, propiciando la activación de apoptosis mediante la vía de cinasas JNK (Chang et al., 2013), apoyando la idea de que la exposición prolongada a Cd puede generar riesgo de desarrollar diabetes.

El Cd es considerado un carcinógeno en el humano (IARC, 2011; Akesson et al. 2008) y existen evidencias que vinculan a este metal con la aparición de cáncer de páncreas (Schwartz y Reis, 2000). Estudios en poblaciones humanas han mostrado que el alto consumo de cigarrillos, la exposición ocupacional al cadmio, alto consumo de granos y contaminación ambiental, se asocian positivamente con el

aumento de las concentraciones de Cd urinario (Luckett et al., 2012) y en sangre (Kriegel et al., 2006) con un incremento en la incidencia de cáncer pancreático.

Aunado a ello, se ha reportado que la exposición crónica a Cd produce características físicas típicas de tumores en células de epitelio ductal pancreático humano, incrementando la formación de colonias e invasión celular, así como una sobreexpresión de marcadores de pluripotencialidad (OCT4) y metástasis de tumores pancreáticos (CXCR4 y S100P), indicando que el Cd podría estar relacionado con la transformación de células normales a malignas y desarrollo de cáncer pancreático (Qu et al., 2012).

Efectos de la exposición al Cd sobre las gónadas y los esteroides sexuales

Útero y ovarios

Ha sido reportado que los ovarios son un tejido afectado por Cd (Samuel et al., 2011) en tejidos reproductivos. Se sabe que el Cd se acumula en útero y ovario (Nna et al., 2017), además disminuye el peso del útero (Nna et al., 2017; Samuel et al., 2011; Nampoothiri et al., 2007) y de los ovarios (Samuel et al., 2011). Estudios epidemiológicos muestran que la exposición a Cd puede causar aborto espontáneo, parto prematuro, insuficiencia placentaria y malformación fetal cuando la madre ha sido expuesta previamente a este metal pesado (Fagher et al., 1993). Sin embargo, existen pocos estudios sobre los efectos del Cd en humanos.

Gracias al estudio en roedores se sabe que el Cd en tejidos reproductivos femeninos altera la arquitectura histológica. Diferentes dosis de Cd en el agua provocan hiperplasia y proliferación anormal en el epitelio del ovario. En la zona interfolicular provoca desorganización, edema y necrosis (Lubo-Palma et al., 2006). Además, se ha encontrado que la exposición a este metal produce extensión del ciclo estral y retraso en el inicio de la pubertad (Dailiah Roopha y Padmalatha, 2012; Samuel et al., 2011), disminución de las concentraciones de testosterona (T), estradiol y progesterona (Monsefi y Fereydouni, 2013), además de una disminución en la expresión de gonadotropinas, alterando la actividad esteroideogénica de las células de la granulosa (Nampoothiri et al., 2007), esto como consecuencia de alteraciones en la maduración de los folículos, atresia folicular y crecimiento anormal en diferentes células del ovario (Wang et al., 2015).

En conejas preñadas, el Cd causa necrosis en placenta y útero, además de aborto en los días 17 y 18 de gestación (Dobranic et al., 2001). El Cd incrementa el estrés oxidativo en tejidos reproductivos. La administración de CdCl₂ a ratas dis-

minuye la actividad de las enzimas antioxidantes SOD, CAT y GPx, aunado a ello, disminuye la concentración de GSH en útero y ovarios (Nna et al., 2017).

Estudios en cerdos muestran que el Cd provoca apoptosis de las células de la granulosa, probablemente gracias al incremento en especies reactivas de oxígeno y la activación de la vía NF- κ B (Wang et al., 2013).

Testículo

Diferentes estudios han mostrado que los testículos de los mamíferos son un tejido vulnerable a los efectos tóxicos del Cd. En humanos, la exposición ocupacional a este metal se ha asociado a la infertilidad masculina, al disminuir la calidad espermática (Lafuente et al., 2004; Pant et al., 2003). Se ha asociado el Cd con hemorragia testicular, edema y atrofia, así como apoptosis en espermatogonias, reducción en el número y movilidad espermática, y disminución en la concentración de T plasmática (Thompson y Bannigan, 2008; Santos et al., 2006).

Uno de los principales efectos conocidos del Cd es el daño que causa en la barrera hematotesticular (Cheng et al., 2011; Hew et al., 1993), ya que provoca una disrupción en las uniones estrechas en las células de Sertoli, específicamente en las ocludinas, que son las proteínas responsables de la adhesión celular y funcionan mediante E-cadherinas, que al ser dependientes de Ca sufren competencia con el Cd, provocando descamación del epitelio seminífero (Oliveira et al., 2009).

Algunos reportes indican que las células de Sertoli y Leydig podrían ser uno de los blancos principales del Cd sobre la gónada masculina. Se sabe que bajas dosis de Cd pueden afectar la morfología y funciones de las células de Sertoli en rata (Chung y Cheng, 2001). Asimismo, que el Cd inhibe la producción de T en las células de Leydig de roedores (Lakey y Phelps, 1991), posiblemente al inhibir la función mitocondrial (Zhang et al., 2016). Recientes evidencias muestran que la exposición a Cd disminuye la expresión de moléculas intervinen en la esteroidogénesis, como STAR (proteína transportadora de colesterol a la mitocondria), CYP11A1 y CYP17A1 (enzimas importantes en la síntesis de pregnenolona y T) en las células de Leydig (Wu et al., 2017).

Uno de los mecanismos por el cual el Cd produce disminución en la producción de hormonas esteroideas es la generación de estrés oxidante, pues se producen especies reactivas de oxígeno, las cuales producen peroxidación lipídica en las membranas de los diferentes tipos celulares que conforman al testículo, así como daño al ADN del espermatozoide (Sahoo et al., 2008; Xu et al., 2003) y apoptosis de células germinales (Kim y Soh, 2009), el cual probablemente se da mediante la activación de caspasas 3 y 9 en el testículo (Angenard et al., 2010). Aunado a ello, se observa una disminución de SOD, CAT y GSH en testículo (Liu et al., 2016).

La administración aguda de 3mg/kg de CdCl₂ en ratas adultas produce lesión testicular, con una pérdida acelerada de células germinales a partir del epitelio seminífero y una destrucción de los microfilamentos de las células de Sertoli (Hew et al., 1993).

En tratamientos agudos, después de 6 horas de la administración de Cd, las espermátidas tienen un patrón de organización desorientado, esto puede indicar una pérdida de polaridad de la célula debido a la pérdida de proteínas, como los filamentos de actina. El cambio inicialmente altera la polaridad de las proteínas, así como la nucleación de la actina, alterando la polaridad de la célula en las células de Sertoli cercanas a la base de la membrana del tubo seminífero. Esto promueve el decremento de las células cercanas al epitelio, por lo tanto, disminuye el conteo espermático (Cheng et al., 2011; Wong et al., 2004).

Efectos del Cd sobre el sistema inmunitario

El estrés oxidativo y el ambiente proinflamatorio como consecuencia de la exposición al Cd, también puede interferir en procesos particulares de células especializadas, como la generación del potencial de membrana dependiente de canales de Ca en las neuronas o la síntesis de hormonas esteroides. Asimismo, el Cd puede interactuar con otros contaminantes comunes, como pesticidas, generando efectos sinérgicos sobre la salud. Por ejemplo, se han documentado los efectos de la exposición al Cd junto con el piretroide deltametrina o el organofosforado clorpirifós, que en conjunto requieren concentraciones consideradas como bajas para generar efectos tóxicos con la capacidad de comprometer las funciones inmunitarias (Rehman et al, 2017; Wang et al, 2017). A esto se suma el mecanismo general de toxicidad del Cd, que consiste en la generación de estrés oxidativo. Por su capacidad para interferir con el funcionamiento mitocondrial e inactivar los mecanismos de protección contra la oxidación celular, la toxicidad del Cd se extiende a prácticamente cualquier célula eucarionte, de manera que el estrés oxidativo causado por la exposición al Cd puede afectar distintos órganos como el cerebro, los pulmones o el hígado. Varios de los mecanismos de respuesta a la intoxicación por Cd son compartidos por estos órganos, que constan en el incremento de la expresión de moléculas para el control de las ERO, como las proteínas de choque térmico, el glutatión y las metalotioneínas (Granger Joly et al., 2017; Arambourou et al., 2017; Wang et al., 2016; Polykretis et al., 2016). Sin embargo, el estrés oxidativo causado por el Cd involucra dos procesos: por un lado, el Cd secuestra a las moléculas para el control de las ERO y a su vez interfiere con la respiración mitocondrial aumentando la generación de ERO (Gobe, 2010; Bagchi, 2000). La pérdida de moléculas

para el control de las ERO y el incremento de dichas especies resulta en el daño de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos por la oxidación, activando a su vez cascadas de señalización intracelular que pueden llevar a la apoptosis (Bagchi, 2000). Las cascadas de señalización activadas por la exposición al Cd también pueden derivar en procesos inflamatorios, sumado a los efectos tóxicos del Cd en los órganos, la activación del sistema inmunitario y los efectos de mediadores inflamatorios, como IL-1 β , IL-6, TNF- α , PGE2 y CRP (Iszowski et al., 2012) con conocidos efectos sobre la red neuroinmunoendocrina.

Efectos inflamatorios del Cd

La exposición *in vitro* de la línea de células de pulmón humano A549 a una concentración de 75 μ M de Cd, disminuye la viabilidad de las células cerca de 50%, altera la síntesis de varias citocinas, como IL-1 α , IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-15, IL-16, además de varias quimosinas y factores de crecimiento. Sin embargo, el incremento en la síntesis de citocinas más notorio reportado por este estudio, ocurre en el siguiente orden de magnitud: IL-13, IGF-1, IL-10, CCL24, FGF-7, FLT-3L e IGFBP-1. Asimismo, la exposición a Cd 75 μ M, incrementa la secreción de IL-5 y TGF- β 1, e inhibe la síntesis de otras moléculas como, EGF, TGF- β 3 y CCL18. IL-13 es una citocina involucrada en las respuestas TH2, IL-10, es una citocina supresora anteriormente considerada TH2, pues inhibe las respuestas TH1 y, de esta manera, facilita el establecimiento de TH2. Por su parte, CCL24 participa en el reclutamiento de eosinófilos y, en menor medida, de linfocitos y neutrófilos. Por otro lado, IGF-1 y FGF-7 son factores de crecimiento que estimulan la proliferación y la diferenciación celular en el pulmón, mientras que IGFBP-1 es un receptor para IGF, y FLT-3L participa en la diferenciación de células inmunitarias como las dendríticas (Odewumi et al., 2016). Lo anterior sugiere que la exposición al Cd induce en las mucosas pulmonares una respuesta inflamatoria polarizada hacia TH2, junto con la expresión de moléculas involucradas en la sobrevivencia celular y reparación del tejido. De manera interesante, al tratar a las células con un antioxidante como la N-acetilcisteína al momento de la exposición al Cd, se amortiguan los cambios en síntesis de la mayoría de las moléculas mencionadas, evidenciando el papel del estrés oxidativo en la respuesta de las células A549 expuestas al Cd. Sin embargo, la liberación IL-5 y GM-CSF se mantiene elevada a pesar del tratamiento con N-acetilcisteína, sugiriendo que el Cd podría estimular la liberación de estas citocinas por un mecanismo independiente al estrés oxidativo (Odewumi et al., 2016).

Respecto a los efectos del Cd sobre las células inmunitarias, bajas concentraciones *in vitro* (5-200nM) alteran el metabolismo de ácidos grasos y lípidos en los

macrófagos, como los ácidos araquidónico y palmitoléico, posiblemente alterando el comportamiento y estatus inflamatorio de macrófagos (Olszowski et al., 2017). En estas mismas condiciones, el Cd estimula la producción de citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y TNF- α por células de una línea de monocitos humanos (Freitas, 2011).

Efectos sistémicos

El consumo crónico de CdCl₂ (100mg/L) en agua durante cuatro semanas induce estrés oxidativo en ratas, como se puede ver por el incremento de MDA en el hígado y GSH sérico, además de la disminución de la concentración de varias moléculas involucradas en el control de especies reactivas de oxígeno, como GPx, SOD y CAT. En estas condiciones se puede observar aumento de la concentración sérica de citocinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF- α , e incremento del número de neutrófilos; también aumenta la concentración de la citocina reguladora IL-10 y disminuye la concentración de IL-2 e IFN- γ (El-Boshy et al., 2017). El incremento de las citocinas proinflamatorias parece ser causado por el estrés oxidativo, ya que el tratamiento con antioxidantes como el extracto de la hoja de *Cynara cardunculus* reduce el incremento de las moléculas involucradas en la respuesta al estrés oxidativo, pero también de las citocinas IL-1 β y TNF- α (El-Boshy et al., 2017). Asimismo, se ha descrito en las ratas que la exposición crónica al Cd en el agua causa el aumento dependiente de la concentración (50 o 100ppm) de la IL-6 sérica (Afolabi et al., 2012).

Cambios en la presentación antigénica, activación/supresión del sistema inmune

Monocitos / macrófagos

El Cd parece inducir apoptosis e inflamación en los monocitos en reposo. La exposición al Cd en moluscos causa apoptosis y disminuye la actividad fagocítica de los hemocitos (Granger et al., 2017). También se ha reportado que la exposición *in vitro* a una concentración de Cd 120 μ M disminuye la viabilidad de macrófagos diferenciados a partir de la línea de monocitos humanos THP-1, las concentraciones menores (60 μ M) bastan para inducir la activación de NF- κ B y la producción de las citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y TNF- α , sin afectar la expresión de IL-1 β (Freitas, 2011). La exposición al Cd *in vitro* altera el metabolismo de lípidos involucrados en la activación de macrófagos diferenciados a partir de la línea celular

humana THP-1, y se ha sugerido que la peroxidación de los lípidos de la membrana celular está involucrada en la inducción del perfil inflamatorio de los macrófagos expuestos al Cd (Olszowski et al. 2017). Por otro lado, el Cd parece interferir con la activación de los macrófagos estimulados por lipopolisacáridos. Los macrófagos responden a la presencia de lipopolisacáridos (LPS) produciendo una serie de mediadores inflamatorios, como IL-6, IL-8, TNF- α y CCXL2, esta respuesta es inhibida por la exposición al Cd en forma dependiente de la dosis (de 10 μ M a 100 μ M), ya sea que se trate de macrófagos obtenidos de lavados alveolares o diferenciados a partir de monocitos THP-1 (Cox et al., 2016). La inhibición del Cd sobre la activación de los macrófagos por LPS se extiende al factor nuclear NF- κ B, que permanece en el citoplasma asociado a I κ B (Cox et al., 2016). Sin embargo, los monocitos no diferenciados en macrófagos THP-1 mantienen su capacidad de responder a los LPS a pesar de la exposición al Cd, de hecho, se comportan de manera inversa a los macrófagos, aumentando la transcripción de IL-6 e IL-8 a mayores concentraciones de Cd (Cox et al., 2016). Lo anterior pone de manifiesto las diferencias de los efectos del Cd entre distintos tipos celulares.

Neutrófilos

La exposición de neutrófilos de pollo *in vitro* a concentraciones bajas de Cd (1 μ M) disminuye la expresión de las citocinas IL-4 e IL-17, mientras que incrementa la de las moléculas proinflamatorias IL-1 β , TNF- α , IFN- γ y prostaglandina E, así como de la citocina antiinflamatoria IL-10. En este estudio también describen que los neutrófilos expuestos a Cd incrementan la expresión del factor nuclear NF- κ B y la enzima iNOS, con el esperado incremento en la producción de óxido nítrico (Chen et al., 2017). De manera que los neutrófilos expuestos a Cd parecen ser más propensos a ser activados y sufrir la consecuente apoptosis regulada por las caspasas 3, 9 y 12 (Chen et al., 2017). Sin embargo, el Cd disminuye la cantidad de neutrófilos en la circulación de ratones expuestos al metal vía I.P. (1ml/kg por 2 semanas) (Rehman et al., 2017). En la rata se ha reportado lo opuesto, la exposición crónica al Cd en el agua (100mg/L) causa el incremento del número de neutrófilos en la circulación (El-Boshy et al., 2017).

Linfocitos T

La exposición crónica al Cd en combinación con clorpirifós, otro contaminante común, puede disminuir la respuesta proliferativa y producción de IFN- γ por las células del bazo estimuladas con ConA (Wang et al., 2017). En línea con lo anterior, en

la rata expuesta crónicamente al Cd en el agua (100mg/L) disminuye el número de linfocitos en la sangre, así como la concentración sérica de las citocinas TH1, IL-2 e IFN- γ (El-Boshy et al., 2017). Estos cambios parecen ser causados por el estrés oxidativo, ya que el tratamiento con antioxidantes previene la disminución del número de linfocitos y de las citocinas TH1 observados en los animales expuestos al Cd. Cabe mencionar que este estudio no analizó los efectos del Cd sobre las citocinas TH2 (El-Boshy et al., 2017). Se ha descrito una relación entre la concentración de metales en la sangre y alteraciones de la relación entre leucocitos y linfocitos en la circulación sanguínea. En el modelo murino, la exposición a Cd (1 ml/kg por 2 semanas) disminuye el número de linfocitos, neutrófilos y monocitos en la sangre (Rehman et al., 2017). De manera interesante, el tratamiento con estrógenos puede prevenir varios de los efectos del Cd sobre las poblaciones de linfocitos y otras células del sistema inmune (Mladenović et al., 2014).

Relación del Cd con enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas

Psoriasis (inflamatoria)

El Cd también se relaciona al padecimiento de psoriasis. Un estudio realizado en la población de Taiwán reporta que la concentración de Cd en la sangre de los pacientes con psoriasis es mayor en comparación a la concentración de la población general (Liaw et al., 2017), de igual manera, reportan una relación lineal entre la concentración de Cd y la gravedad de la psoriasis (Liaw et al., 2017).

Artritis (autoinmune)

El Cd parece tener un papel bivalente en el desarrollo de artritis. En modelos animales, la exposición a bajas dosis del metal (5ppm en el agua) durante la inducción de la artritis disminuye la severidad de varios parámetros asociados a la inflamación de las articulaciones, como la liberación de elastasa y la concentración de nitrito, así como el número de células positivas para de NF- κ Bp65, TNF- α e IL-6 (Ansari et al., 2015). Por el contrario, la exposición a una alta concentración (50ppm en el agua) incrementa la inflamación de las articulaciones, así como todos los parámetros mencionados anteriormente (Ansari et al., 2015). De manera interesante, un estudio realizado en personas expuestas laboralmente a metales como Al, Pb y Cd, sugiere mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes como la artritis, en las personas con mayor exposición a los metales (El-Sayed et al., 2003). Por

otro lado, se conoce el caso de una paciente con intoxicación por metales (Cd, Al y Pb) y artritis, que tras ser tratada durante un año con EDTA para quelar las trazas de los metales, presentó una disminución de los marcadores de estrés oxidativo y de inflamación en las articulaciones (Bamonti et al., 2011).

Enfermedad de tiroides autoinmune (autoinmune)

La exposición al Cd se asocia a alteraciones del funcionamiento de la glándula tiroidea y a la disminución de la concentración sérica de hormonas tiroideas y tiroxinas (Jancic, 2014). Los efectos del Cd sobre el funcionamiento de la tiroides se han confirmado en modelos animales. Por ejemplo, las ratas expuestas a Cd presentan una marcada disminución de la concentración de T4 (Hammouda et al., 2008). La disminución de las funciones de la tiroides se han asociado a la presencia de anticuerpos contra varios antígenos de esta glándula, particularmente contra la peroxidasa tiroidea y la tioroglobulina (Dong, 2014). De manera interesante, un estudio realizado en la población general del este de China muestra una relación entre la concentración de Cd, la concentración de anticuerpos contra los antígenos de la tiroides y la pérdida de función de esta glándula (Nie, 2017). Las mujeres expuestas al Cd parecen ser más propensas a desarrollar la enfermedad autoinmune de la tiroides en comparación a los hombres. Asimismo, la concentración de Cd asociada al desarrollo de esta enfermedad autoinmune es menor en las mujeres en comparación a los hombres (Nie, 2017). De hecho, es bien conocido que la frecuencia de varias de las enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple, presenta un claro dimorfismo sexual, siendo mayor en las mujeres.

La exposición a Cd durante la gestación y preeclampsia

Hay evidencia que sugiere que la exposición al Cd durante el embarazo es un factor de riesgo para desarrollo de preeclampsia. Aunque esta relación no explica todos los casos, un estudio realizado en una población iraní relaciona la concentración sérica de Pb con este padecimiento, pero no encuentra relación con el Cd (Vigeh, 2006). Un estudio realizado con pacientes de una ciudad en la costa Este de China muestra una fuerte relación entre la concentración de Cd en la sangre, la activación del sistema de complemento y la preeclampsia (Chen et al., 2016). Desde hace tiempo se conoce que durante los últimos cuatro días de gestación, las ratas expuestas a Cd son muy propensas a desarrollar un cuadro generalmente letal semejante a la preeclampsia, que incluye hipertensión, hematuria, hemorra-

gia y convulsiones. La dosis de Cd necesaria para inducir este cuadro es hasta 40 veces menor en comparación a la dosis media letal para ratas no gestantes (Parizek, 1965). De igual manera, las ratas expuestas a dosis bajas de Cd (de 0.25 o 0.125mg/kg) durante el día 9 de gestación, presentan un cuadro de hipertensión y proteinuria, además desarrollan crías de menor tamaño y peso en comparación a las ratas tratadas con solución salina (Chen et al., 2016). Las hembras expuestas a dosis bajas de Cd (0.125mg/kg por 6 días) durante la gestación presentan disminución de la capacidad capilar del riñón, degeneración grasa de hepatocitos e infiltrados de neutrófilos en la placenta (Chen et al., 2016). La molécula AICDA participa en el proceso de hipermutación durante la maduración de la afinidad de los anticuerpos. De manera interesante, la exposición al Cd durante el embarazo induce la expresión del gen AICDA en los linfocitos B del bazo, pero esto no ocurre en las ratas no gestantes (Chen et al., 2016). También *in vitro*, una concentración de Cd 10 μ M induce la expresión de AICDA en los linfocitos B cultivados. En este estudio reportan que la exposición a bajas concentraciones de Cd estimula la producción de IgG, ya sea en el embarazo o en ratas no gestantes. Sin embargo, en las ratas gestantes expuestas a Cd, los títulos de anticuerpos contra el receptor AT1 y la activación del sistema de complemento aumentan, en comparación a las ratas embarazadas o no gestantes y expuestas al Cd (Chen et al., 2016).

Cd y trastornos psiquiátricos desde el punto de vista neuroinmunoendocrino

El Cd tiene efectos neurotóxicos, induciendo apoptosis neuronal, alterando la liberación de neurotransmisores y dañando la barrera hematoencefálica (Méndez-Armenta y Ríos, 2007). Recientemente, se han reportado alteraciones conductuales en personas ocupacionalmente expuestas (Viaene et al., 2000; Hart et al., 1989) así como en modelos animales (Goncalves et al., 2012; Leret et al., 2003; Ali et al., 1990; Baranski 1984). Se ha asociado con diferentes enfermedades psiquiátricas como ansiedad o depresión, etc. (Orisakwe, 2014; Méndez-Armenta y Ríos, 2007; Stanley y Wakwe 2002). Diferentes reportes en humanos muestran que existe relación entre elevados niveles de Cd en sangre y síntomas de depresión (Kostrubiak et al., 2017; Scinicariello y Buser, 2015; Berk et al., 2014). Sin embargo, esto resulta controversial ya que algunos grupos no han podido demostrar la relación positiva entre altas concentraciones de Cd y vulnerabilidad a sufrir trastorno depresivo mayor (Kawada, 2016).

Estudios en ratas muestran que el Cd incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, haciendo que el Cd se acumule en las neuronas, alterando su función (Goncalves et al., 2010; Méndez-Armenta y Ríos 2007).

Existen diferentes teorías acerca del origen de estos padecimientos. Una de las más aceptadas es la teoría monoaminérgica, donde se postula que una alteración en el funcionamiento de los neurotransmisores monoaminérgicos está asociada con la aparición de trastornos como la ansiedad o la depresión (Lanni et al., 2009). Existen evidencias que muestran que la acumulación de Cd podría contribuir a la aparición del trastorno depresivo, al alterar el funcionamiento de diversos neurotransmisores monoaminérgicos. Se ha reportado que ratas macho adultas expuestas a Cd muestran una disminución en la concentración de serotonina, dopamina y norepinefrina en diferentes regiones cerebrales (Lafuente et al., 2001, 2003).

Otra teoría menciona que el estrés crónico es un factor esencial para desarrollar trastornos afectivos como la depresión (Xie et al., 2017). A este respecto, como se mencionó antes, la exposición aguda y crónica a Cd puede alterar la liberación de corticosteroides (Hidalgo y Armario, 1987; Nishiyama y Nakamura, 1984; Nishiyama y Takata, 1982), lo cual podría estar relacionado con cambios en la respuesta a estresores que podría desembocar en una mayor vulnerabilidad a sufrir trastornos depresivos. Se ha relacionado la activación continua del eje HHA con un incremento en las concentraciones de citocinas proinflamatorias (Kim y Won, 2017). Se ha reportado incremento en diversas citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α en pacientes deprimidos (Muller, 2014; Kim et al., 2007). Las citocinas proinflamatorias pueden ejercer un efecto neurotóxico directo en diferentes áreas cerebrales implicadas en la regulación de las emociones y el estado de ánimo, incluyendo el hipocampo y la amígdala; lo cual podría relacionarse con la patofisiología de la depresión (Kim y Won, 2017).

Agradecimientos

Damos las gracias al CONACYT por el apoyo financiero de CTP (CVU205207) y DJMA (CVU790933), y al financiamiento de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.

Bibliografía

- Abdalla, F.H., Schmatz, R., Cardoso, A.M., Carvalho, F.B., Baldissarelli, J., de Oliveira, J.S., Rosa, M.M., Gonçalves-Nunes, M.A., Rubin, M.A., da Cruz I.B., Barbisan, F., Dressler, V.L., Pereira, L.B., Schetinger, M.R., Morsch, V.M., Gonçalves, J.F., Mazzanti, C.M. 2014. Quercetin protects the impairment of memory and anxiogenic-like behavior in rats exposed to cadmium: Possible involvement of the acetylcholinesterase and Na (+), K(+)-ATPase activities. *Physiol Behav*; 135:152-167.
- Afridi, HI, Kazi, TG, Kazi, N, Jamali, MK, Arain, MB, Jalbani, N, Baig, JA, Sarfraz, RA. 2008. Evaluation of status of toxic metals in biological samples of diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract*; 80(2):280-288.
- Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. 1999. Resumen de Salud Pública Cadmio Resumen de Salud Pública Cadmio. *Medicina*, 10.
- Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. 2012. Toxicological Profile for Cadmium. *Public Health*.
- Akesson, A, Julin, B, Wolk, A. 2008. Long-term dietary cadmium intake and postmenopausal endometrial cancer incidence: a population-based prospective cohort study. *Cancer Res*; 68(15): 6435–6441.
- Ali, MM, Mathur, N, Chandra, SV. 1990. Effect of chronic cadmium exposure on locomotor behaviour of rats. *Indian J Exp Biol*; 28(7): 653-656.
- Allanson, M. y Deanesly, R. 1962. Observations on cadmium damage and repair in rat testes and the effects on the pituitary gonadotrophs. *J Endocrinol*; 24: 453–462.
- Angenard, G., Muczynski, V., Coffigny, H., Pairault, C., Duquenne, C., Frydman, R., Livera, G. 2010. Cadmium increases human fetal germ cell apoptosis. *Environ Health Perspect*; 118(3): 331–337.
- Ansari, M.M., Neha, Khan, H.A. 2015. Effect of cadmium chloride exposure during the induction of collagen induced arthritis. *Chem Biol Intera*; 238:55-65.
- Arambourou, H., Decamps, A., Quéau, H., Dabrin, A., Neuzeret, D., Chaumot, A. 2017. Use of *Gammarus fossarum* (Amphipoda) embryo for toxicity testing: A case study with cadmium. *Environ Toxicol Chem*; 36(9):2436-2443.

- Arteaga-Silva, M., Mendoza-Mendoza, T.N., Hernández-Rodríguez, J., Viguera-Villaseñor, R. M., Montes-López, S., Limón-Morales, O., Bonilla-Jaime, H., Vázquez-Palacios, G. (2015). La exposición postnatal al cadmio disminuye los niveles de testosterona y provoca un déficit de la motivación y ejecución sexual en ratas macho adultas. En Sanz-Martin A, Olvera-Cortés ME, Hernández-González M, Guevara-Pérez MÁ. Neurodesarrollo de la cognición y la conducta. Zapopan: Universidad de Guadalajara; 69-104.
- Bagchi D, Joshi SS, Bagchi M, Balmoori J, Benner EJ, Kuszynski CA, Stohs SJ. 2000. Cadmium- and chromium-induced oxidative stress, DNA damage, and apoptotic cell death in cultured human chronic myelogenous leucemic K562 cells, promyelocytic leukemic HL-60 cells, and normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Biochem Mol Toxicol*; 14:33-41.
- Bamonti, F., Fulgenzi, A., Novembrino, C., Ferrero, M.E. 2011. Metal chelation therapy in rheumatoid arthritis: a case report. Successful management of rheumatoid arthritis by metal chelation therapy. *Biometals*; 24(6):1093-1098.
- Barański B. 1984. Behavioral alterations in offspring of female rats repeatedly exposed to cadmium oxide by inhalation. *Toxicol Lett*; 22(1):53-61.
- Barregard, L, Bergström, G, Fagerberg, B. 2013. Cadmium exposure in relation to insulin production, insulin sensitivity and type 2 diabetes: a cross-sectional and prospective study in women. *Environ Res*; 121:104-129.
- Berk M, Williams LJ, Andrezza AC, Pasco JA, Dodd S, Jacka FN, Moylan S, Reiner EJ, Magalhaes PV. 2014. Pop, heavy metal and the blues: secondary analysis of persistent organic pollutants (POP), heavy metals and depressive symptoms in the NHANES National Epidemiological Survey. *BMJ Open*; 18:4(7):e005.
- Beveridge, R., Pintos, J., Parent, M.-E., Asselin, J., y Siemiatycki, J. 2010. Lung cancer risk associated with occupational exposure to nickel, chromium VI, and cadmium in two population-based case-control studies in Montreal. *Am. J. Ind. Med*; 53(5): 476-485.
- Bridges, CC, Zalups, RK. 2005. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicol Appl Pharmacol*; 204:274-308.
- Bueno, D, Parvas, M, García-Fernández, J. 2014. The embryonic blood- cerebrospinal fluid barrier function before the formation of the fetal choroid plexus: role in cerebrospinal fluid formation and homeostasis. *Croat Med J*; 55: 306-316.
- Calderoni AM, Biaggio V, Acosta M, Oliveros L, Mohamed F, Giménez MS. 2010. Cadmium exposure modifies lactotrophs activity associated to genomic and morphological changes in rat pituitary anterior lobe. *Biometals*; 23(1):135-43.

- Calderoni AM, Oliveros L, Jahn G, Anton R, Luco J, Giménez, M.S. 2005. Alterations in the lipid content of pituitary gland and serum prolactin and growth hormone in cadmium treated rats. *Biometals*; 18: 213–220.
- Caride A, Fernández-Pérez B, Cabaleiro T, Tarasco M, Esquifino AI, Lafuente A. 2010. Cadmium chronotoxicity at pituitary level: effects on plasma ACTH, GH, and TSH daily pattern. 2010. *J Physiol Biochem*; 66(3):213-20.
- Chang, KC, Hsu, CC, Liu, SH, Su, CC, Yen, CC, Lee, MJ, Chen, KL, Ho, TJ, Hung, DZ, Wu, CC, Lu, TH, Su, YC, Chen, YW, Huang, CF. 2013. Cadmium induces apoptosis in pancreatic β -cells through a mitochondria-dependent pathway: the role of oxidative stress-mediated c-Jun N-terminal kinase activation. *PLoS One*. 8(2):e54374.
- Chapatwala, KD, Hobson, M, Desai, D, Rajanna, B. 1982. Effect of cadmium on hepatic and renal gluconeogenic enzymes in female rats. *Toxicol Lett*; 12:27-34.
- Chen, J, Pan, T, Wan, N, Sun, Z, Zhang, Z, Li, S. 2017. Cadmium-induced endoplasmic reticulum stress in chicken neutrophils is alleviated by selenium. *J Inorg Biochem*; 170:169-177.
- Cheng, CY, Wong, EW, Lie, PP, Li, MW, Su, L, Siu, ER. 2011. Environmental toxicants and male reproductive function. *Spermatogenesis*; 1:2-13.
- Chung, NP, Cheng, CY. 2001. Is cadmium chloride-induced inter-sertoli tight junction permeability barrier disruption a suitable in vitro model to study the events of junction disassembly during spermatogenesis in the rat testis? *Endocrinology*; 142(5): 1878-1888.
- Ciarrocca, M, Capozzella, A, Tomei, F, Tomei, G, Caciari, T. 2013. Exposure to cadmium in male urban and rural workers and effects on FSH, LH and testosterone. *Chemosphere*; 90: 2077–2084.
- Czarnecki, LA, Moberly, AH, Turkel, DJ, Rubinstein, T, Pottackal, J, Rosenthal, MC, McCandlish, EFK, Buckley, B, McGann JP. 2012. Functional rehabilitation of cadmium-induced neurotoxicity despite persistent peripheral pathophysiology in the olfactory system. *Toxicol Sci*; 126: 534-544.
- Dailiah Roopha, P, Padmalatha, C. 2012. Effect of herbal preparation on heavy metal (cadmium) induced antioxidant system in female Wistar rats. *J Med Toxicol*; 8(2):101-107.
- Der R, Yousef M, Fahim Z, Fahim M. 1977. Effects of lead and cadmium on adrenal and thyroid functions in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*; 17(2):237-253.
- Dobranić, T, Štilinović, S, Cergolj, M, Tomašković, A, Marković, D. 2001. Influence of cadmium salts on gestation and fetuses in rabbits. *Veterinarski Archiv*; 71 (4): 203-214.

- Dorrell, C, Abraham, SL, Lanxon-Cookson, KM, Canaday, PS, Streeter, PR, Grompe, M. 2008. Isolation of major pancreatic cell types and long-term culture-initiating cells using novel human surface markers. *Stem Cell Res*; 1(3):183-194.
- El Muayed, M, Raja, MR, Zhang, X, MacRenaris, KW, Bhatt, S, Chen, X, Urbanek, M, O'Halloran, TV, Lowe, WL Jr. 2012. Accumulation of cadmium in insulin-producing β cells. *Islets*; 4(6):405-416.
- El-Boshy, M, Ashshi, A, Gaith, M, Qusty, N, Bokhary, T, AlTaweel, N, Abdelhady, M. 2017. Studies on the protective effect of the artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract against cadmium toxicity-induced oxidative stress, hepatorenal damage, and immunosuppressive and hematological disorders in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*; 24(13):12372-12383.
- El-Sayed, LH, Ghoneim, HM, El-Sayed, MH, Deimian, SR, Adam, AN, Abou Rawash, SN, Abou Rawash, NM, Ursos, P. 2003. Immunological abnormalities in workers exposed to pollutants at an Egyptian copper company. *Immunopharm Immunot*; 25(3):473-490.
- Fagher, U, Laudanski, T, Schütz, A, Sipowicz, M, Akerlund, M. 1993. The relationship between cadmium and lead burdens and preterm labor. *Int J Gynecol Obstet*; 40(2):109-114.
- Freitas M, Fernandes E. 2011. Zinc, cadmium and nickel increase the activation of NF- κ B and the release of cytokines from THP-1 monocytic cells. *Metallomics*; 3(11):1238-1243.
- Gay, F, Laforgia, V, Caputo, I, Esposito, C, Lepretti, M, Capaldo, A. 2013. Chronic exposure to cadmium disrupts the adrenal gland activity of the newt *Triturus carnifex* (Amphibia, Urodela). *Biomed Res Int*; 2013:424358.
- Girod, C. 1964. Study of the antehypophysial gonadotropic cells of the monkey *macaculus f. Cuv.* after cadmium chloride administration. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales*, 158, 948-949.
- Gobe, G, Crane D. 2010. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicol let*; 198(1):49-55.
- Gollenberg, AL, Hediger, ML, Lee, PA, Himes, JH, Louis, GM. 2010. Association between lead, cadmium, and reproductive hormones in peripubertal US girls. *Environ. Health Perspect*; 118: 1782-1787.
- Goncalves, JF, Fiorenza, AM, Spanevello, RM, Mazzanti, CM, Bochi, GV, Antes, FG, Stefanello, N, Rubin, MA, Dressler, VL, Morsch, VM, Schetinger, MR. 2010. N-acetylcysteine prevents memory deficits, the decrease in acetylcholinesterase activity and oxidative stress in rats exposed to cadmium. *Chem Biol Interact*; 186: 53-60.

- Gonçalves, JF, Nicoloso, FT, da Costa, P, Farias, JG, Carvalho, FB, da Rosa, MM, Gutierrez, JM, Abdalla, FH, Pereira, JS, Dias, GR, Barbosa, NB, Dressler, VL, Rubin, MA, Morsch, VM, Schetinger, MR. 2012. Behavior and brain enzymatic changes after long-term intoxication with cadmium salt or contaminated potatoes. *Food Chem Toxicol*; 50(10):3709-3718.
- Granger, J, de Boissel, P, Fournier, M., Rodriguez-Lecompte, JC, McKenna. 2017. Functional and molecular responses of the blue mussel *Mytilus edulis*' hemocytes exposed to cadmium - An in vitro model and transcriptomic approach. *Fish Shellfish Immunol*; 67:575-585.
- Hammouda, F, Messaoudi, I, El Hani, J, Baati, T, Saïd, K, Kerkeni, A. 2008. Reversal of cadmium-induced thyroid dysfunction by selenium, zinc, or their combination in rat. *Biol Trace Elem Res*; 126(1-3):194-203.
- Han, JC, Park, SY, Hah, BG. 2003. Cadmium induces impaired glucose tolerance in rat by downregulating GLUT4 expression in adipocytes. *Arch Biochem Biophys*; 413:213-220.
- Hart, DT, Borowitz, JL. 1974. Adrenal catecholamine release by divalent mercury and cadmium. *Arch Int Pharmacodyn Ther*; 209(1):94-99.
- Hart, RP, Rose, CS, Hamer, RM. 1989. Neuropsychological effects of occupational exposure to cadmium. *J Clin Exp Neuropsychol*; 11(6):933-943.
- Hew, KW, Heath, GL, Jiwa, AH, Welsh, MJ. 1993. Cadmium in vivo causes disruption of tight junction-associated microfilaments in rat Sertoli cells. *Biol Reprod*; 49:840-849.
- Hidalgo, J, Armario, A. 1987. Effect of Cd administration on the pituitary-adrenal axis. *Toxicology*; 45(1):113-116.
- Hiraizumi, Y, Nishimura, I, Ishii, H, Tanaka, N, Takeshita, T, Sakuma, Y, Kato, M. 2008. Rat GnRH neurons exhibit large conductance voltage- and Ca²⁺-Activated K⁺ (BK) currents and express BK channel mRNAs. *J Physiol Sci*; 58(1):21-29.
- Holt RIG, Hanley NA. 2012. *Essential Endocrinology and Diabetes*. John Wiley & Sons, Malden, MA.
- Honda, R, Swaddiwudhipong, W, Nishijo, M, Mahasakpan, P, Teeyakasem, W, Ruangyuttikarn, W, Nakagawa, H. 2010. Cadmium induced renal dysfunction among residents of rice farming area downstream from a zinc-mineralized belt in Thailand. *Toxicol Lett*; 198(1): 26-32.

- International Agency for Research on Cancer, "IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans: Cadmium and cadmium compounds," Vol. 100C, 2011, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsGroupOrder.pdf>
- Ithakissios, DS, Ghafghazi, T, Mennear, JH, Kessler, WV. 1975. Effect of multiple doses of cadmium on glucose metabolism and insulin secretion in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*; 31(1):143-149.
- Ji, YL, Wang, H, Liu, P, Wang, Q, Zhao, XF, Meng, XH, Yu, T, Zhang, H, Zhang, C, Zhang, Y, Xu, DX. 2010. Pubertal cadmium exposure impairs testicular development and spermatogenesis via disrupting testicular testosterone synthesis in adult mice. *Reproductive Toxicology*. 29, 176–183.
- Jiménez-Ortega, V., Cano-Barquilla, P., Scacchi, P.A., Cardinali, D.P., Esquifino, A.I. 2012. Cadmium-Induced Disruption in 24-h Expression of Clock and Redox Enzyme Genes in Rat Medial Basal Hypothalamus: Prevention by Melatonin. *Front Neurol*; 16:2:13.
- Joseph P. 2009. Mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol*; 238(3):272-279.
- Jurdziak, M, Gać, P, Poręba, M, Szymańska-Chabowska, A, Mazur, G, Poręba, R. 2017. Concentration of Thyrotropic Hormone in Persons Occupationally Exposed to Lead, Cadmium and Arsenic. *Biol Trace Elem Res*.
- Kashiwagi, T, Shindoh, K, Hirotsu, N, Ishimaru, K. 2009. Evidence for separate translocation pathways in determining cadmium accumulation in grain and aerial plant parts in rice. *BMC Plant Biol*; 21;9:8.
- Kawada, T.2016. Blood cadmium level in the elderly population: perspective for the cause of inconsistent results. *Occup Environ Med*; 73(5):355.
- Kim, J, y Soh, J. 2009. Cadmium-induced apoptosis is mediated by the translocation of AIF to the nucleus in rat testes. *Toxicol Lett*; 188(1): 45–51.
- Kim, K, Na, K.S, Shin, K.H, Jung, H.Y, Choi, S.H, Kim, J.B. 2007. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 31(5): 1044-1053.
- Kim, YK, Won, E. 2017. The influence of stress on neuroinflammation and alterations in brain structure and function in major depressive disorder. *Behav Brain Res*; 329:6-11.

- King, L. M., Banks, W. A., George, W. J. 1999. Differences in cadmium transport to the testis, epididymis, and brain in cadmium-sensitive and -resistant murine strains 129/J and A/J. *J Pharmacol Exp Therap*; 289(2):825–30.
- Kolonel, LN. 1976. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer*; 37(4):1782-1787.
- Kostrubiak, DE, Vacchi-Suzzi, C, Smith, DM, Meliker, JR. 2017. Blood cadmium and depressive symptoms: Confounded by cigarette smoking. *Psychiatry Res*; 256: 444-447.
- Krassas, GE, Poppe, K, Glinoeer, D. 2010. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*; 31(5):702-755.
- Kriegel, AM, Soliman, AS, Zhang, Q, El-Ghawalby, N, Ezzat, F, Soultan, A, Abdel-Wahab, M, Fathy, O, Ebidi, G, Bassiouni, N, Hamilton, SR, Abbruzzese, JL, Lacey, MR, Blake, DA. 2006. Serum cadmium levels in pancreatic cancer patients from the East Nile Delta region of Egypt. *Environ Health Perspect*; 114(1):113-119.
- Lacroix, A, Hontela, A. 2004. A comparative assessment of the adrenotoxic effects of cadmium in two teleost species, rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, and yellow perch, *Perca flavescens*. *Aquat Toxicol*; 67(1):13-21.
- Lafuente, A, González-Carracedo, A, Romero, A, Esquifino, A. 2003. Effect of cadmium on 24-h variations in hypothalamic dopamine and serotonin metabolism in adult male rats. *Exp Brain Res*; 149:200–206.
- Lafuente, A, Márquez, N, Pérez-Lorenzo, M, Pazo, D, Esquifino, AI. 2001. Cadmium effects on hypothalamic-pituitary-testicular axis in male rats. *Exp Biol Med*; 226:605–611.
- Lafuente, A. 2013. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis is target of cadmium toxicity. An update of recent studies and potential therapeutic approaches. *Food Chem Toxicol*; 59: 395–404.
- Lafuente, A., Cano, P, Esquifino, A. 2003. Are cadmium effects on plasma gonadotropins, prolactin, ACTH, GH and TSH levels, dose-dependent? *Biometals*; 16: 243–250.
- Lafuente, A., Gonzalez-Carracedo, A., Romero, A., Cano, P, Esquifino, A. I. 2004. Cadmium exposure differentially modifies the circadian patterns of norepinephrine at the median eminence and plasma LH, FSH and testosterone levels. *Toxicol Lett*; 146:175-82.
- Lanni, C, Govoni, S, Lucchelli, A, Boselli, C. 2009. Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects. *Cell Mol Life Sci*; 66:2985–3008.
- Laskey, JW, Phelps, PV. 1991. Effect of cadmium and other metal cations on in vitro Leydig cell testosterone production. *Toxicol Appl Pharmacol*; 108(2):296-306.

- Leblondel, G, Le Bouil, A, Allain, P.1992. Influence of thyroparathyroidectomy and thyroxine replacement on Cu and Zn cellular distribution and on the metallothionein level and induction in rats. *Biol Trace Elem Res*; 32:281-288.
- Lei, LJ, Jin, TY, Zhou, YF. 2005. Effects of cadmium on levels of insulin in rats. *Wei Sheng Yan Jiu*. 34(4):394-396.
- Leret, ML, Millán, JA, Antonio MT. 2003. Perinatal exposure to lead and cadmium affects anxiety-like behaviour. *Toxicology*;186(1-2):125-30.
- Li J, Liu Y, Kong D, Ren S, Li N. 2016. T-screen and yeast assay for the detection of the thyroid-disrupting activities of cadmium, mercury, and zinc. *Environ Sci Pollut Res Int*; 23(10):9843-9851.
- Li ZH, Chen L, Wu YH, Li P, Li YF, Ni ZH. 2014. Effects of waterborne cadmium on thyroid hormone levels and related gene expression in Chinese rare minnow larvae. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*; 161:53-57.
- Liaw, F.Y., Chen, W.L., Kao, T.W., Chang, Y.W., Huang, C.F. 2017. Exploring the link between cadmium and psoriasis in a nationally representative sample. *Sci Reprod*; 7(1):1723.
- Liu, XR, Wang, YY, Fan, HR, Wu, CJ, Kumar, A, Yang, LG. 2016. Preventive effects of β -cryptoxanthin against cadmium-induced oxidative stress in the rat testis. *Asian J Androl*;18(6):920-924.
- Ilszowski T, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. 2012. Pro-inflammatory properties of cadmium. *Acta Biochim Pol*; 59(4):475-482.
- Lubo-Palma, A, Nava-Leal, C, Villasmil, V, Quevedo, AL, Montiel, M, Simoes, D, Faria, C. 2006. Effects of cadmium on the ovarian parenchyma in Swiss albino mice. *Invest Clin*; 47(3):219-231.
- Luckett, BG, Su, LJ, Rood, JC, Fontham, ET. 2012. Cadmium exposure and pancreatic cancer in south Louisiana. *J Environ Public Health*; 2012:180186.
- Ma, M, Xu, Z, Li, B, Liu, Y. 2002. Effect of choroid plexus on sequestering cadmium and its pathomorphological change. *Wei Sheng Yan Jiu (Journal of hygiene research)*; 31, 335-339.
- Manca, D, Ricard, AC, Trottier, B, Chevalier, G. 1991. Studies on lipid peroxidation in rat tissues following administration of low and moderate doses of cadmium chloride. *Toxicology*; 67(3):303-323.
- Mandel, JS, McLaughlin, JK, Schlehofer, B, Mellempgaard, A, Helmert, U, Lindblad, P, McCredie, M, Adami, HO. 1995. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer*; 61(5):601-605.

- Mead, MN. 2011. Confusión por el cadmio ¿Los consumidores necesitan protección? *Salud Pública de México*, 53(2), 178–186.
- Méndez-Armenta, M, Ríos, C. 2007. Cadmium neurotoxicity. *Environ Toxicol Pharmacol*; 23:350–358.
- Mgbonyebi, OP, Smothers, CT, Mrotek, JJ. 1993. Modulation of adrenal cell functions by cadmium salts. 1. Cadmium chloride effects on basal and ACTH-stimulated steroidogenesis. *Cell Biol Toxicol*; 9(3):223-234.
- Mladenović, J, Ognjanović, B, Đorđević, N, Miloš. 2014. Protective effects of oestradiol against cadmium-induced changes in blood parameters and oxidative damage in rats. *Arh Hig Rada Toksikol*; 65:37-46.
- Monsefi, M, Fereydouni, B. 2013. The Effects of Cadmium Pollution on Female Rat Reproductive System. *J Infer Reprod Biol*; 1: 1-6.
- Muller, N. 2014. Immunology of major depression, *Neuroimmunomodulation*; 1(2-3)123-130.
- Muntau, H., and Baudo, R. 1992. Sources of cadmium, its distribution and turnover in the freshwater environment. IARC Scientific Publications, (118), 133–48. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1303936>
- Nampoothiri, LP, Agarwal, A, Gupta, S. 2007. Effect of co-exposure to lead and cadmium on antioxidant status in rat ovarian granulose cells. *Arch Toxicol*; 81(3):145-50.
- Nasreddine, L, Parent-Massin, D. 2002. Food contamination by metals and pesticides in the European Union. Should we worry? *Toxicol Lett*; 127(1–3), 29–41.
- Ng, TB, Liu, WK. 1990. Toxic effect of heavy metals on cells isolated from the rat adrenal and testis. *In Vitro Cell Dev Biol*; 26(1):24-28.
- Nie X, Chen C, Chen G, Chen C, Han B, et al. 2017. Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women. *Environ Pollut*; 230: 320-328.
- Nishiyama S, Nakamura K. 1984. Effect of cadmium on plasma aldosterone and serum corticosterone concentrations in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol*; 76(3):420-425.
- Nishiyama, S, Nakamura, K. 1984. Effect of cadmium on plasma aldosterone and serum corticosterone concentrations in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol*; 76(3):420-425.

- Nishiyama, S, Takata, T. 1982. Effects of cadmium on the level of serum corticosterone and adrenocortical function in male and female rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*; 37(1):65-79.
- Nna, VU, Usman, UZ, Ofutet, EO, Owu, DU. 2017. Quercetin exerts preventive, ameliorative and prophylactic effects on cadmium chloride - induced oxidative stress in the uterus and ovaries of female Wistar rats. *Food Chem Toxicol*. 102:143-155.
- Odewumi, C.O., Latinwo, L.M., Ruden, M.L., Badisa, V.L., Fils-Aime, S., Badisa, R.B. 2016. Modulation of cytokines and chemokines expression by NAC in cadmium chloride treated human lung cells. *Environ Toxicol*; 31(11):1612-1619.
- Oliveira, H., Spanò, M., Santos, C., y Pereira, M. de L. 2009. Adverse effects of cadmium exposure on mouse sperm. *Reprod Toxicol*, 28(4), 550–555.
- Olszowski, T., Gutowska, I., Baranowska-Bosiacka, I., Łukomska, A., Drozd, A., Chlubek, D. 2017. Cadmium Alters the Concentration of Fatty Acids in THP-1 Macrophages. *Biol Trace Elem Res*. 2017.
- Orisakwe OE. The role of lead and cadmium in psychiatry. *N Am J Med Sci*. 2014 6(8):370-6.
- Pant, N., Upadhyay, G., Pandey, S., Mathur, N., Saxena, D. K., Srivastava, S. P. 2003. Lead and cadmium concentration in the seminal plasma of men in the general population: correlation with sperm quality. *Reprod Toxicol*;17(4):447-50.
- Parizek J. 1965. The peculiar toxicity of cadmium during pregnancy -- an experimental "Toxaemia of pregnancy" induced by cadmium salts. *J Reprod Fertil*; 9:111-2.
- Pavia Júnior, M.A., Paier, B., Noli, M.I., Zaninovich, A.A. (1997). Evidence suggesting that cadmium induces a non- thyroidal illness syndrome in the rat. *J Endocrinol* 154:113– 117.
- Pearce, En, Braverman, LE. 2009. Environmental pollutants and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 23(6):801-813.
- Piłat-Marcinkiewicz B, Sawicki B, Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. 2002. Effect of chronic administration of cadmium on the rat thyroid: radioimmunological and immunohistochemical studies. *Folia Histochem Cytobiol*; 40(2):189-190.
- Pillai, A, Priya, L, Gupta, S. 2003. Effects of combined exposure to lead and cadmium on the hypothalamic–pituitary axis function in proestrous rats. *Food Chem Toxicol*; 41:379–384.

- Poliandri, AH, Cabilla, JP, Velardez, MO, Bodo, CC, Duvilanski, BH. 2003. Cadmium induces apoptosis in anterior pituitary cells that can be reversed by treatment with antioxidants. *Toxicol Appl Pharmacol*; 190:17–24.
- Pollack, AZ, Schisterman, EF, Goldman, LR, Mumford, SL, Albert, PS, Jones, RL, Wactawski-Wende, J. 2011. Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women. *Environmental Health Perspectives*; 119, 1156–1161.
- Polykretis, P, Delfino, G, Petrocelli, I, Cervo, R, Tanteri, G, Montori, G, Perito, B, Branca, JJ, Morucci, G, Gulisano, M. 2016. Evidence of immunocompetence reduction induced by cadmium exposure in honey bees (*Apis mellifera*). *Environ Pollut*. 218:826-834.
- Qu, W, Tokar, EJ, Kim, AJ, Bell, MW, Waalkes, MP. 2012. Chronic cadmium exposure in vitro causes acquisition of multiple tumor cell characteristics in human pancreatic epithelial cells. *Environ Health Perspect*; 120(9):1265-1271.
- Quig, D. 1998. Cysteine metabolism and metal toxicity. *Altern Med Rev*;3(4):262-70.
- Rana, SV. 2014. Perspectives in endocrine toxicity of heavy metals—a review. *Biol Trace Elem Res*;160(1):1-14.
- Rastogi, RB, Singhal, RL. 1975. Effect of chronic cadmium treatment on rat adrenal catecholamines. *Endocr Res Commun*; 2(1):87-94.
- Rehman, H, Aziz, AT, Saggi, S, VanWert, AL, Zidan, N, Saggi, S. 2017. Additive toxic effect of deltamethrin and cadmium on hepatic, hematological, and immunological parameters in mice. *Toxicol Ind Health*; 33(6):495-502.
- Romero, A, Caride, A, Pereiro, N, Lafuente A. 2011. Modulatory effects of melatonin on cadmium-induced changes in biogenic amines in rat hypothalamus. *Neurotox Res*; 20(3): 240-249.
- Ronchetti, SA, Novack, GV, Bianchi, MS, Crocco, MC, Duvilanski, BH, Cabilla, J P. 2016. In vivo xenoestrogenic actions of cadmium and arsenic in anterior pituitary and uterus. *Reproduction*; 152(1): 1–10.
- Sahoo, DK, Roy, A, Chainy, GB. 2008. Protective effects of Vitamin E and curcumin on l-thyroxine-induced rat testicular oxidative stress. *Chem Biol Interact*; 176: 121–8.
- Samuel, JB, Stanley, JA, Princess, RA, Shanthi, P, Sebastian, MS. 2011. Gestational cadmium exposure-induced ovotoxicity delays puberty through oxidative stress and impaired steroid hormone levels. *J Med Toxicol*; 7(3):195-204.
- Santos, FW, Graça, DL, Zeni, G, Rocha, JB, Weis, SN. 2006. Sub-chronic administration of diphenyl diselenide potentiates cadmium-induced testicular damage in mice. *Reprod Toxicol*; 22: 546–50.

- Schwartz, GG, Il'yasova, D, Ivanova, A. 2003. Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care*; 26(2):468-470.
- Schwartz, GG, Reis, IM. 2000. Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 9(2):139-145.
- Scinicariello, F, Buser, MC. 2015. Blood cadmium and depressive symptoms in young adults (aged 20-39 years). *Psychol Med*; 45(4):807-15.
- Selypes, A, Lorencz, R, Serényi, P. 1986. The preventive effect of prednisolone on the adrenal toxicity of cadmium. *J Appl Toxicol*; 6(5):377-378.
- Series, C, Ghorayeb, I, Guez, S, Verdun-Esquerre, C, Brochard, P, Poussin, A, Lafitte, JY, Pomies, F. 1998. Occupational exposure to cadmium and renal cancer. Apropos of a case. *Rev Med Interne*; 19(2):131-133.
- Shukla, A, Shukla, GS, Srimal, RC. 1996. Cadmium-induced alterations in blood-brain barrier permeability and its possible correlation with decreased microvessel antioxidant potential in rat. *Hum Exp Toxicol*; 15: 400-405.
- Song, Jk, Luo, H, Yin, Xh, Huang, Gl, Luo, Sy, Lin, du R, Yuan, DB, Zhang, W, Zhu, Jg. 2015. Association between cadmium exposure and renal cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*;11(5):17976.
- Souza, V, Bucio, L, Gutierrez-Ruiz, MC. 1997. Cadmium uptake by a human hepatic cell line (WRL-68 cells). *Toxicology*; 120:215-20.
- Stanley, PC, Wakwe, VC. 2002. Toxic trace metals in the mentally ill patients. *Niger Postgrad Med J*; 9(4):199-204.
- Swaddiwudhipong, W, Limpatanachote, P, Mahasakpan, P, Krintratun, S, Punta, B, Funkhiew, T. 2012. Progress in cadmium-related health effects in persons with high environmental exposure in northwestern Thailand: a five-year follow-up. *Environ Res*; 112:194-198.
- Thompson, J, Bannigan, J. 2008. Cadmium: toxic effects on the reproductive system and the embryo. *Reprod Toxicol*; 25: 304-15.
- Thompson, J, Bannigan, J. 2008. Cadmium: Toxic effects on the reproductive system and the embryo. *Reprod Toxicol*; 25(3):304-15.
- TSH daily pattern. *J Physiol Biochem*; 66(3): 213-220.
- Unno, K., Yamoto, K., Takeuchi, K., Kataoka, A., Ozaki, T., Mochizuki, T., Honda, K., Miura, N., Ikeda, M. 2014. Acute enhancement of non-rapid eye movement sleep in rats after drinking water contaminated with cadmium chloride. *J Appl Toxicol*; 34(2):205-13.

- Viaene, MK, Masschelein, R, Leenders, J, De Groof, M, Swerts, LJ, Roels, HA. 2000. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup Environ Med*; 57(1):19-27.
- Vigeh, M, Yokoyama, K, Ramezanzadeh, F, Dahaghin, M, Sakai, T, Morita, Y, Kitamura, F, Sato, H, Kobayashi, Y. 2006 Lead and other trace metals in preeclampsia: a case-control study in Tehran, Iran. *Environ Res*; 100(2):268-75.
- Waalkes, MP, Anver, MR, Diwan, BA. 1999. Chronic toxic and carcinogenic effects of oral cadmium in the Noble (NBL/Cr) rat: induction of neoplastic and proliferative lesions of the adrenal, kidney, prostate, and testes. *J Toxicol Environ Health A*; 58(4):199-214.
- Waalkes, MP, Rehm, S, Sass, B, Kovatch, R, Ward, JM. 1994. Chronic carcinogenesis and toxic effects of a single subcutaneous dose of cadmium in male NFS and C57 mice and male Syrian hamsters. *Toxic Subst J*; 13:15-28.
- Waalkes, MP, Rehm, S. 1995. Carcinogenic and chronic toxic effects of single or multiple subcutaneous doses of cadmium chloride in male Swiss mice. *Toxic Subst. Mech*; 14:79-92.
- Waalkes, MP. 2000. Cd carcinogenesis in review. *J Inorg Biochem*; 79: 241e244.
- Wang, B, Du, Y. 2013. Cadmium and its neurotoxic effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*; 1-12.
- Wang, C, Ma, W, Su, Y. 2013. NF- κ B pathway contributes to cadmium-induced apoptosis of porcine granulosa cells. *Biol Trace Elem Res*; 153(1-3):403-10.
- Wang, P, Wang, J, Sun, Y.J., Yang, L., Wu, Y.J. 2017. Cadmium and chlorpyrifos inhibit cellular immune response in spleen of rats. *Env Toxicol*; 32(7):1927-1936.
- Wang, Y, Wang, X, Wang, Y, Fan, R, Qiu, C, Zhong, S, Wei, L, Luo, D. 2015. Effect of Cadmium on Cellular Ultrastructure in Mouse Ovary. *Ultrastruct Pathol*; 39(5):324-8.
- Wang, Z., Shao, Y., Li, C., Zhang, W., Duan, X., Zhao, X., Qiu, Q., Jin, C. 2016. RNA-seq analysis revealed ROS-mediated related genes involved in cadmium detoxification in the razor clam *Sinonovacula constricta*. *Fish Shellfish Immunology*; 57:350-61.
- West, AK, Hidalgo, J, Eddins, D, Levin, ED, Aschner, M. 2008. Metallothionein in the central nervous system: roles in protection, regeneration and cognition. *Neurotoxicology*; 29: 488-502.
- Wong, CH, Mruk, DD, Lui, WY, Cheng, CY. 2004. Regulation of blood-testis barrier dynamics: an in vivo study. *J Cell Sci*; 117:783-98.

- Wu, X, Guo, X, Wang, H, Zhou, S, Li, L, Chen, X, Wang, G, Liu, J, Ge, HS, Ge, RS. 2017. A brief exposure to cadmium impairs Leydig cell regeneration in the adult rat testis. *Sci Rep*;7(1):6337.
- Xie, X, Chen, Y, Wang, Q, Shen, Q, Ma, L, Huang, L, Wu, T, Fu, Z. 2017. Desipramine rescues age-related phenotypes in depression-like rats induced by chronic mild stress. *Life Sci*; 188:96-100.
- Xu, DX, Shen, HM, Zhu, QX, Chua, L, Wang, QN, Chia, SE. 2003. The associations among semen quality, oxidative DNA damage in human spermatozoa and concentrations of cadmium, lead and selenium in seminal plasma. *Mutat Res*; 534(1-2):155-63.
- Yiin, SJ, Sheu, JY, Lin, TH. 2001. Lipid peroxidation in rat adrenal glands after administration cadmium and role of essential metals. *J Toxicol Environ Health A*; 12;62(1):47-56.
- Yorita Christensen, KL. 2013. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007-2008. *Int J Hyg Environ Health*; 216(6):624-632.
- Yoshizuka, M, Mori, N, Hamasaki, K, Tanaka, I, Yokoyama, M, Hara, K, Doi, Y, Umezu, Y, Araki, H, Sakamoto, Y. 1991. Cadmium toxicity in the thyroid gland of pregnant rats. *Exp Mol Pathol*; 55(1): 97-104.
- Zhang, Q, Huang, Y, Zhang, K, Huang, Y, Yan, Y, Wang, F, Wu, J, Wang, X, Xu, Z, Chen, Y, Cheng, X, Li, Y, Jiao, J, Ye D. 2016. Cadmium-induced immune abnormality is a key pathogenic event in human and rat models of preeclampsia. *Environmental Pollution*; 218:770-782.
- Zhang, Q. et al. Dihydroliipoamide dehydrogenase and cAMP are associated with cadmium-mediated Leydig cell damage. *Toxicol Lett* 205, 183–189 (2011).
- Zheng, W, Perry, DF, Nelson, DL, Aposhian, HV. 1991. Choroid plexus protects cerebrospinal fluid against toxic metals. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*; 5: 2188-2193.
- Zheng, W. 2001. Toxicology of choroid plexus: Special reference to metal-induced neurotoxicities. *Microscopy research and technique*; 52: 89-103.

**Referencia de imágenes
en color**

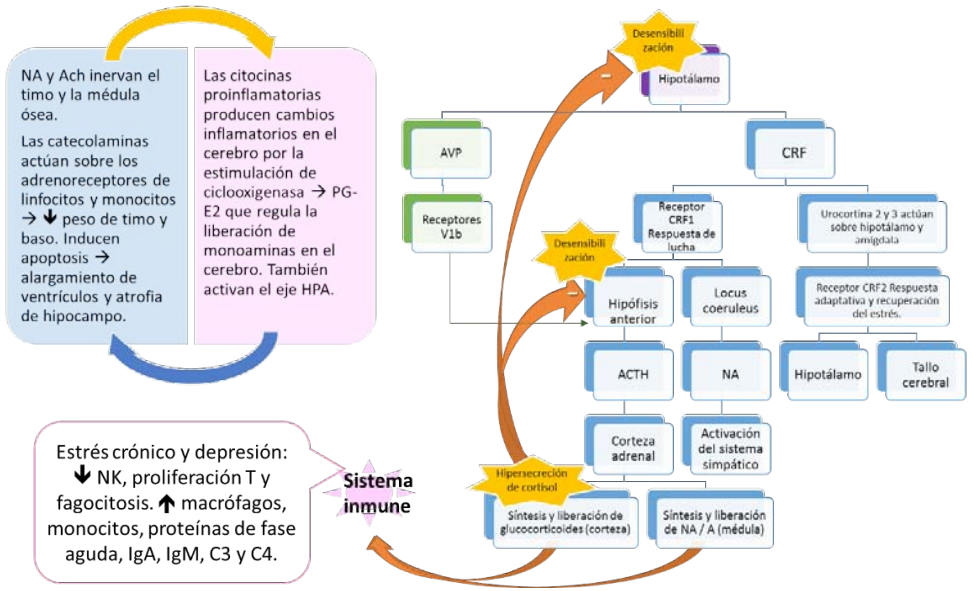


Figura 1. Cascada de eventos activada por el estrés agudo y crónico.

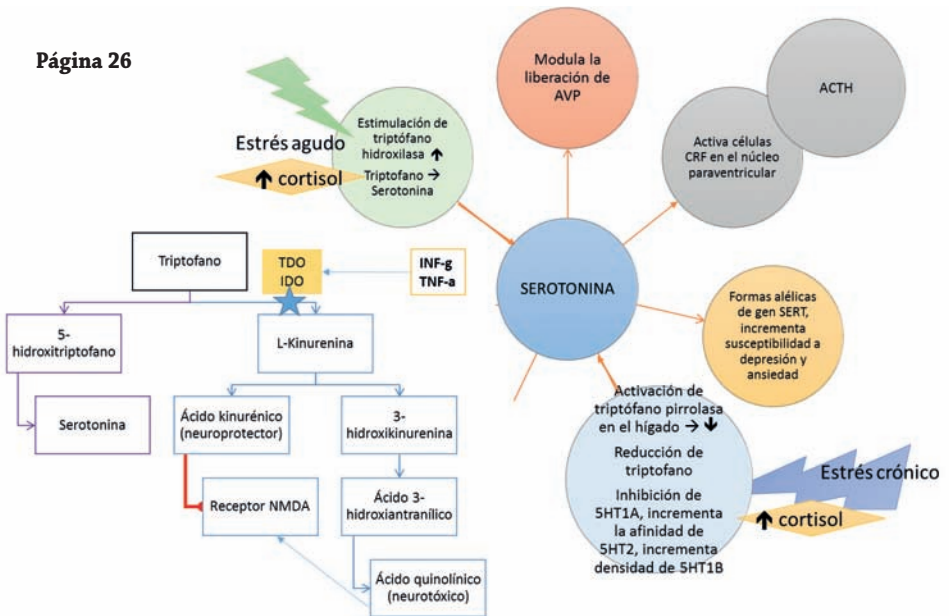


Figura 2. Estrés y sistema serotoninérgico. TDO: triptófano 2-3 dioxigenasa o triptófano pirrolasa, IDO: indolamina 2-3 dioxigenasa.

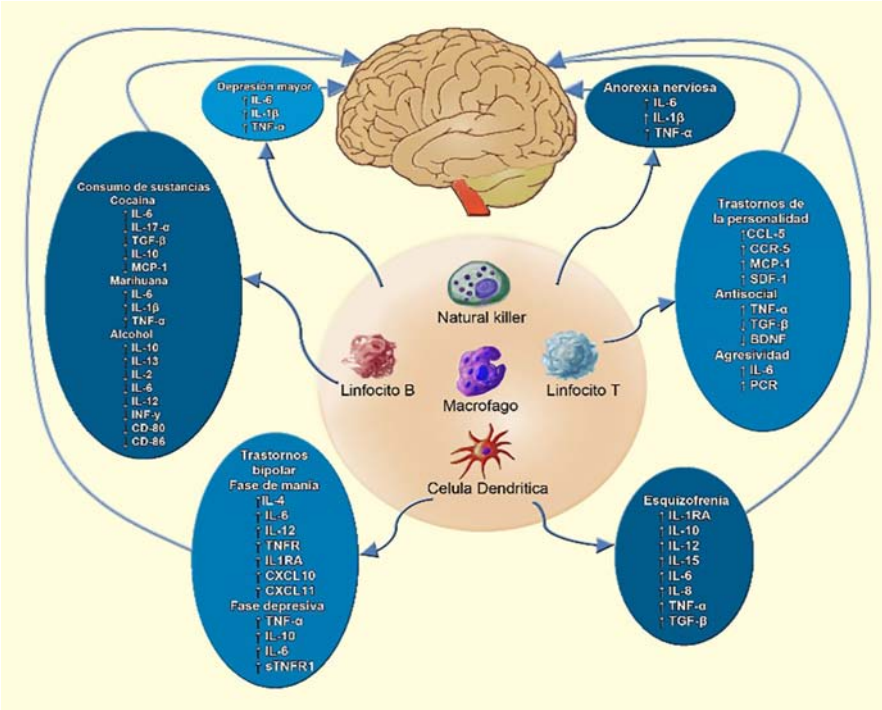


Figura 2. Poblaciones celulares y moléculas con participación en los diversos trastornos mentales que conducen al suicidio.

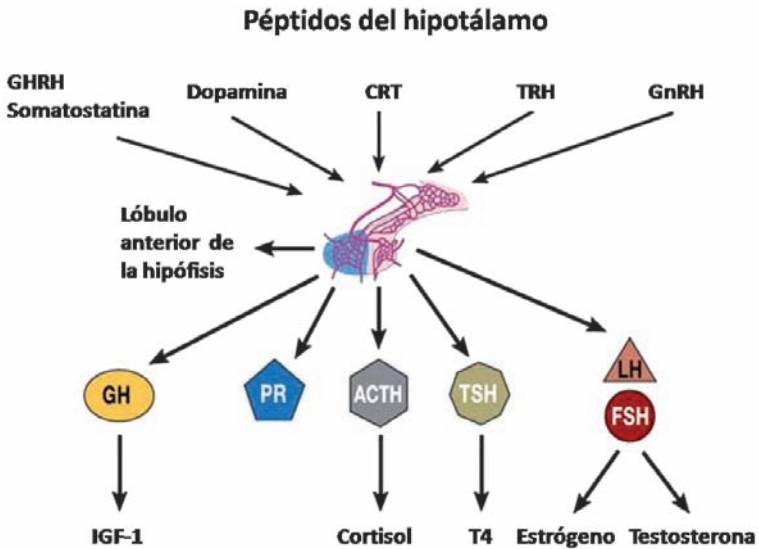


Figura 1. Las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis, su regulación por péptidos hipotalámicos y las hormonas de las glándulas endocrinas periféricas que están bajo su control: GHRH (hormona liberadora de la hormona de crecimiento); CRH (hormona liberadora de corticotropina); TRH (hormona liberadora de tiotropina); GnRH (hormona liberadora de gonadotropina); GH (hormona de crecimiento); IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1); PR (prolactina); ACTH (hormona adrenocorticotropa); TSH (hormona estimulante de la tiroides); T4 (tiroxina); LH (hormonaluteinizante); FSH (hormona estimulante del folículo). Obtenida y modificada de: Petersenn, S. et al., The Rational Use of Pituitary Stimulation Tests. *Dtsch Arztebl Int.* 107(25): 437-443 (2010).

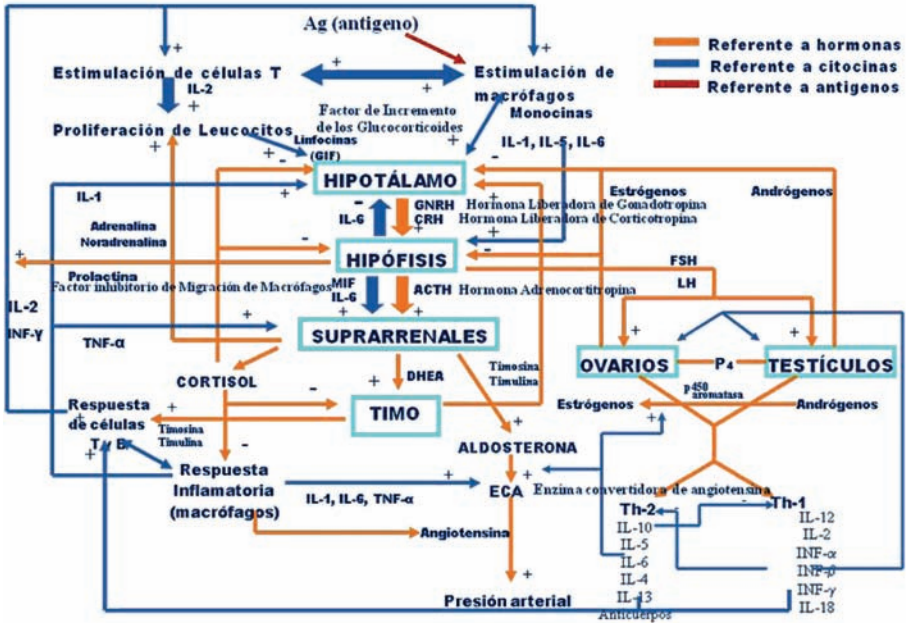


Figura 1. Red neuro-immuno-endocrina. La regulación homeostática requiere de la comunicación multidireccional entre diferentes sistemas fisiológicos. De esta manera, los sistemas neuro endocrinos (hipotálamo-hipófisis-gonada, hipotálamo-hipófisis-adrenal) secretan hormonas que regulan la función del sistema inmune; éste a su vez secreta citocinas que regulan la función de los sistemas neuroendocrinos.

Ciclo de vida de Babesia bovis

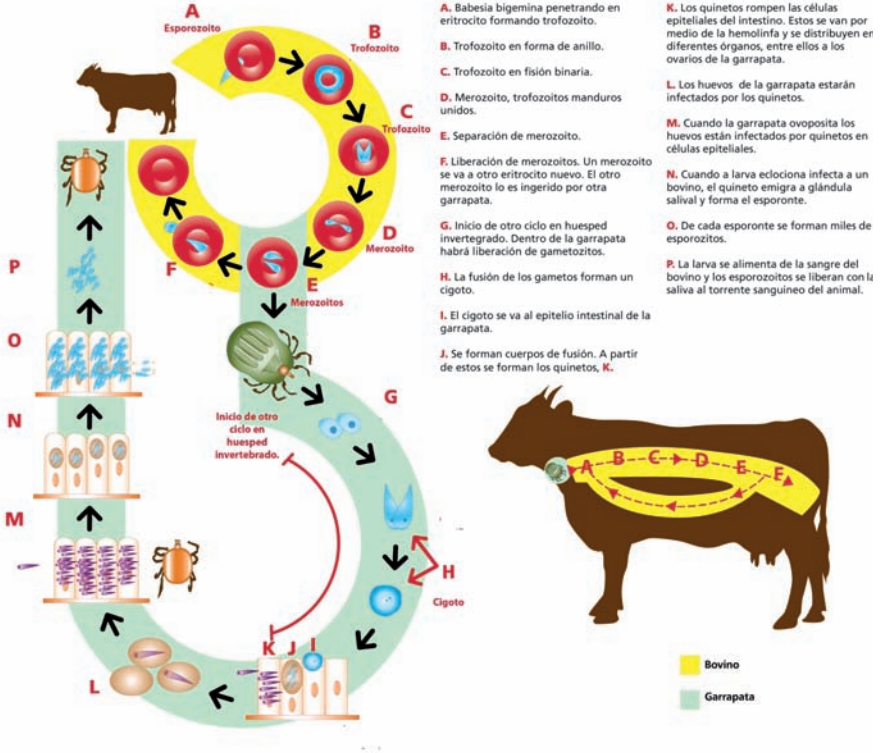


Figura 1. Ciclo de vida de Babesia bovis.

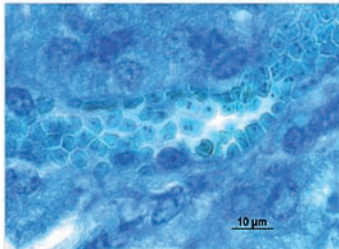


Figura 2. Eritrocitos infectados con Babesia bovis. Corte histológico de riñón de bovino muerto por babesiosis y teñidos con giemsa.

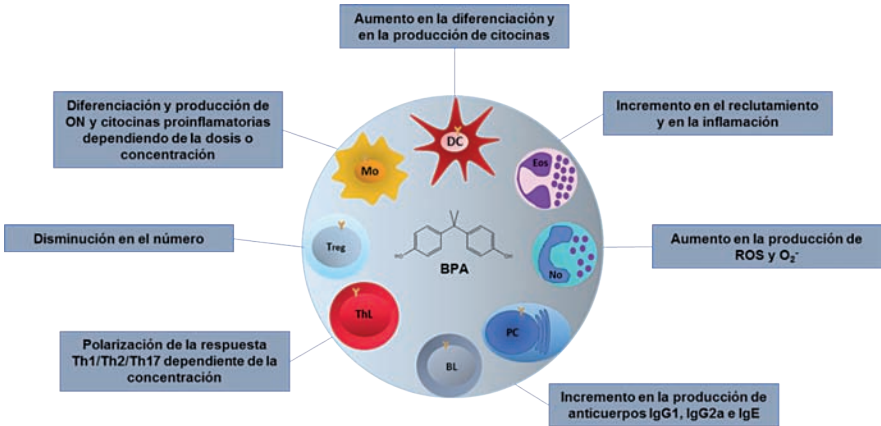


Figura 3. Efectos del BPA sobre las células del sistema inmunológico. Los efectos son muy variables dependiendo si son realizados *in vivo* o *in vitro*, de la especie animal utilizada, de la dosis, de la vía de administración y de la etapa del desarrollo en el que se administra. Mo: Macrófagos, DC: células dendríticas, Eos: eosinófilos, No: neutrófilos, PC: células plasmáticas, BL: linfocitos B, ThL: linfocitos T cooperadores, Treg: linfocitos T reguladores.

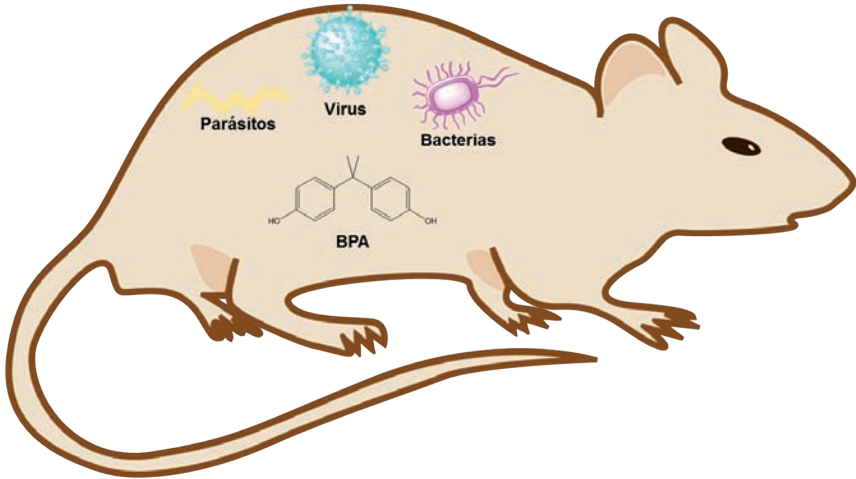


Figura 4. Efecto del BPA sobre la susceptibilidad a distintas infecciones.

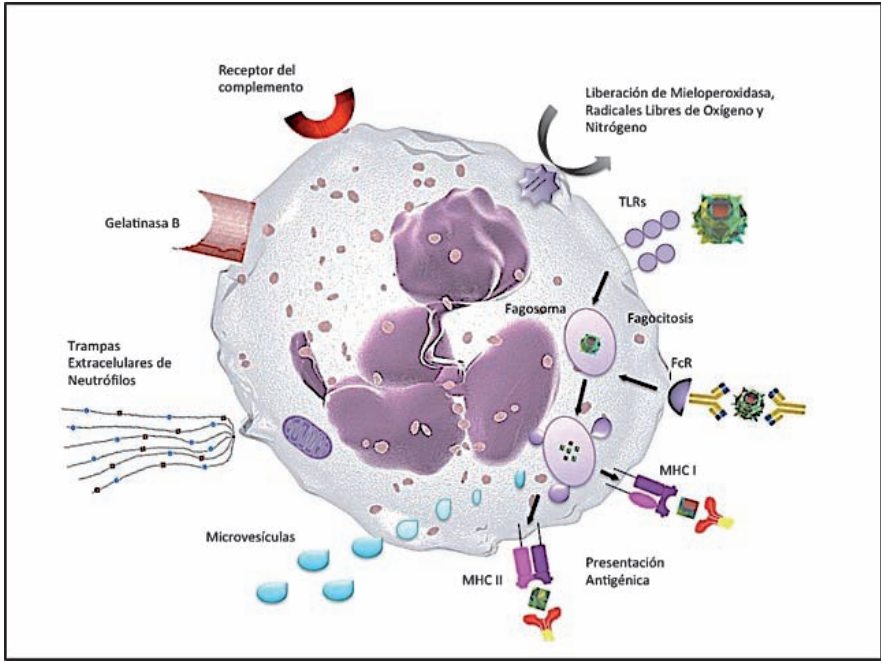


Figura 1. Mecanismos efectores de los neutrófilos. Los neutrófilos o leucocitos polimorfonucleares son la primera línea de defensa del sistema inmune innato, llegan inmediatamente al sitio de lesión o infección para desplegar una gran variedad microbicida, entre especies reactivas de oxígeno, degranulación, liberación de gelatinasa B, trampas extracelulares de neutrófilos y microvesículas. Además de fagocitar y presentar antígenos por medio del MHC clase I y II, los neutrófilos reconocen a los patógenos por medio de receptores TLR o receptores del Fc de anticuerpos.

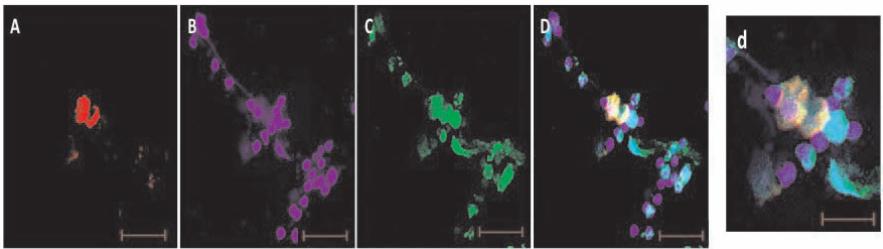


Figura 2. Trampas extracelulares de neutrófilos contra *Naegleria fowleri*. Éste es un parásito que ingresa por las fosas nasales de humanos y animales, se adhiere al epitelio olfatorio, migra al cerebro y provoca la muerte del huésped de 3 a 7 días postinfección. Esta amiba supera hasta en diez veces el tamaño de un neutrófilo, además de poseer un mecanismo de protección que es el desprendimiento parcial de su membrana celular para separarse de las células inmunes adheridas o de los anticuerpos que la reconocieron. En la figura se puede observar a *N. fowleri* (A: rojo) que está embebida en las redes compuestas de ADN (B: azul) e histonas (C: verde), que atrapan al trofozoíto con la finalidad de vaciar todos sus contenidos granulares. Bar. 50µm. Tomado y modificado de Contis-Montes de Oca et al. 2016.

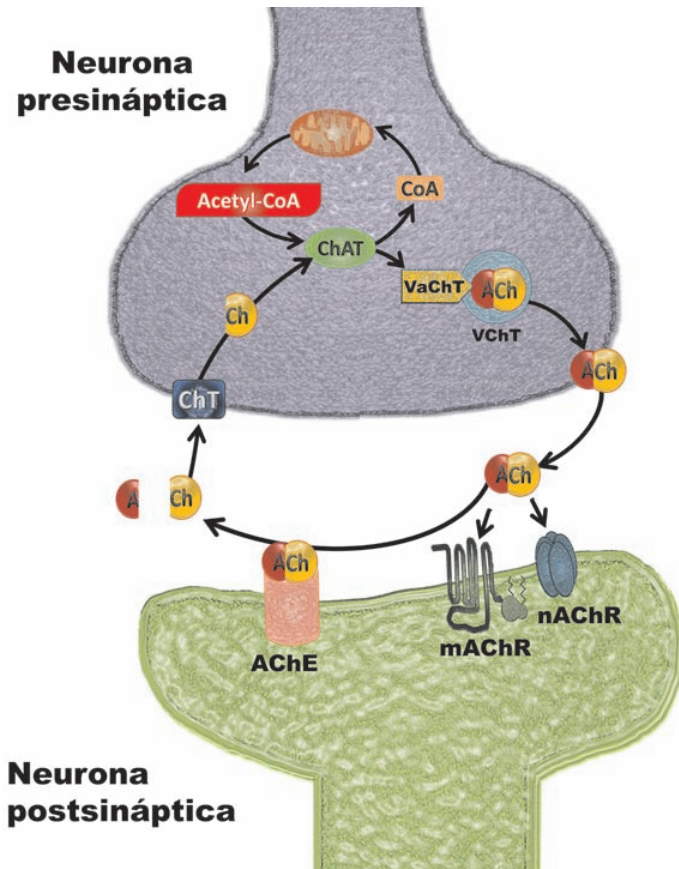


Figura 1. Sistema colinérgico neuronal. El sistema está conformado por la molécula transmisora acetilcolina (ACh), enzimas de síntesis como colina acetil-transferasa (ChAT), elementos de almacenaje y transporte, como las vesículas (VCh) y transportador vesicular de ACh (VChAT), receptores muscarínicos y nicotínicos de ACh (mAChR y nAChR, respectivamente), enzimas de degradación como acetilcolinesterasa (AChE), así como transportador de colina (ChT).

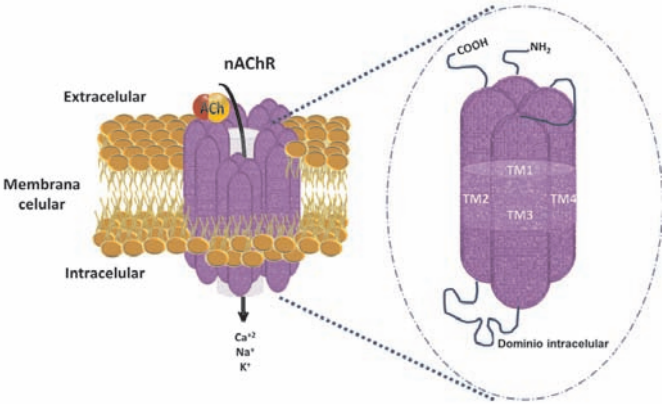


Figura 2. Estructura de receptores nicotínicos. Cada receptor está conformado por cinco subunidades en forma simétrica radial con poro central permeable a cationes (Ca^{2+} , Na^{+} y K^{+}) (izquierda). Cada subunidad tiene un dominio N-terminal de señal y un dominio de unión al ligando, la subunidad está compuesta por cuatro dominios transmembranales (TM1-4) (derecha).

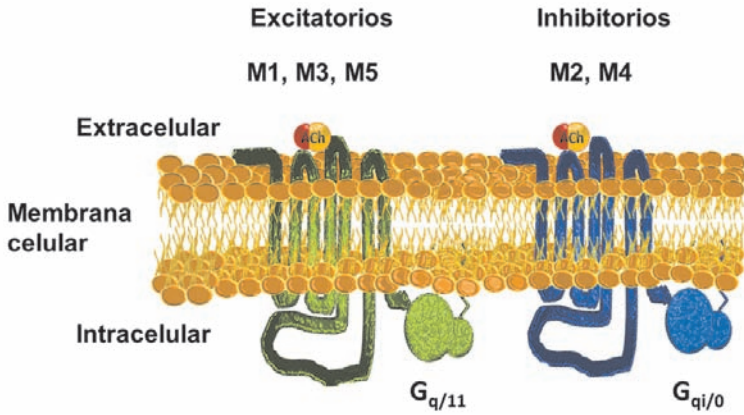


Figura 3. Estructura y clasificación de receptores muscarínicos. Los mAChR se componen de siete dominios transmembranales. El tercer dominio (intracelular) da la funcionalidad característica a cada subtipo de receptor debido a que interacciona con la proteína G. Los mAChR se dividen por su capacidad de unión a proteínas G, M1, M3 y M5 se une preferentemente a proteínas G_q/G₁₁, mientras que, M2 y M4 se une a proteínas G_i/G_o.

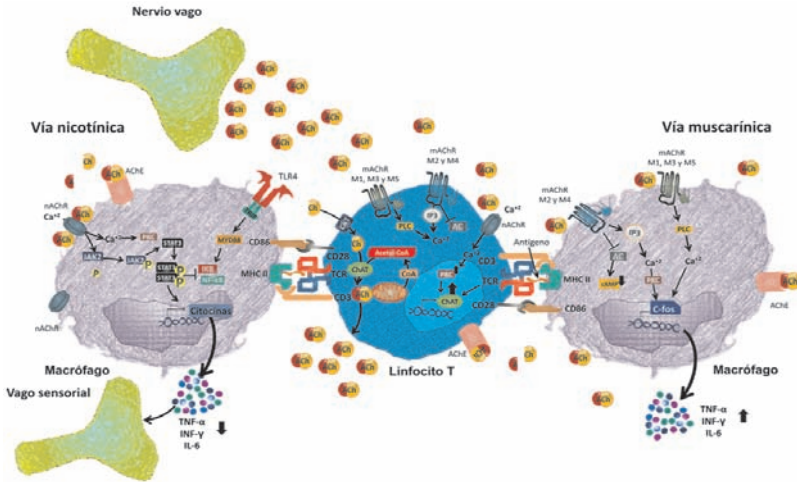


Figura 4. Mecanismos colinérgicos neuronales y no neuronales de modulación de la función inmune. En la figura se observa la influencia del nervio vago eferente liberador de ACh, así como la influencia de ACh liberada por leucocitos. Las vías de señalización activadas dependen del tipo de AChR estimulado. Abreviaturas: ACh: acetilcolina; AChE: acetilcolinesterasa; ChT: transportador de colina; CoA: coenzima A; IP3: inositol trifosfato; JAK: cinasa de Janus; mAChR: receptor muscarínico de acetilcolina; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; nAChR: receptor nicotínico de acetilcolina; NFkB: factor nuclear kappa b; PKC: proteína cinasa C; PLC: fosfolipasa C; STAT: transductor de señal y activador de la transcripción; TCR: receptor de células T; TLR: receptor tipo Toll.

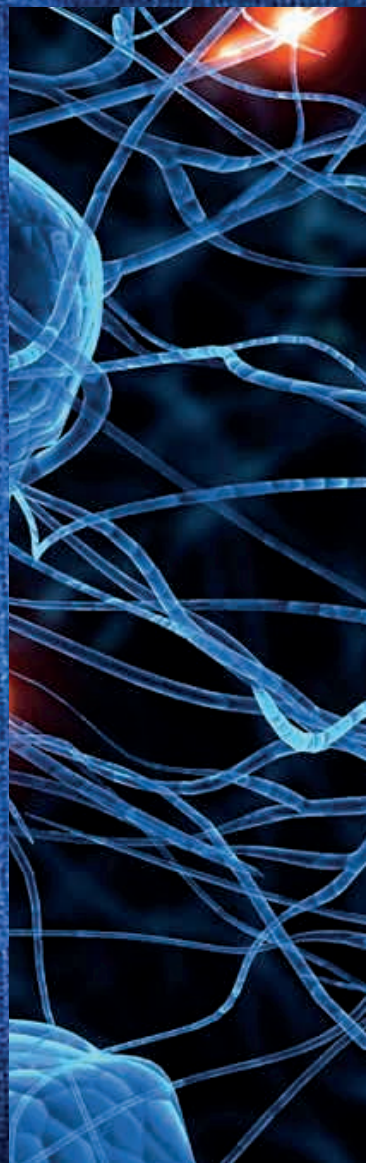
*Nuevos enfoques
en el estudio de las Interacciones
Neuroinmunoendocrinológicas*

Se terminó de imprimir y encuadernar en diciembre de 2018
en los talleres de Pandora Impresores,
Caña 3657, colonia La Nogalera,
44100, Guadalajara, Jalisco, México.



CGP-EGC/PR-1117
Impreso con papel certificado
y tinta con base de aceite vegetal
por Pandora Impresores.

El nuevo enfoque en el estudio de las Interacciones Neuroinmunoendrinológicas es una obra que recapitula un arduo trabajo de colaboradores e instituciones que suman esfuerzos para generar investigación de vanguardia e innovadora. La Neuroinmunoendocrinología, abre un nuevo y apasionante panorama en la ciencia integrativa y la investigación traslacional, es por ello que la SMNIE en mano con el compromiso y misión de la Universidad de Guadalajara, sumaron esfuerzos para compilar esta obra en beneficio de estudiantes y profesionales interesados en incursionar en la comunicación multidireccional que lleva a cabo entre los sistemas Nervioso, Endocrino e Inmunológico. Este libro se añade a la colección de obras ya generadas por la SMNIE, para cumplir con nuestro compromiso de divulgación científica de alto nivel. Esperamos que esta compilación resulte una herramienta útil y favorable para el desarrollo profesional del lector.



ISBN: 978-607-547-414-4



9 786075 474144