



# Interacción neuro-inmunológica Depresión y Ansiedad

Lucimey Lima Pérez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Neuroquímica llima@cbb.ivic.ve

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

## INTRODUCCIÓN

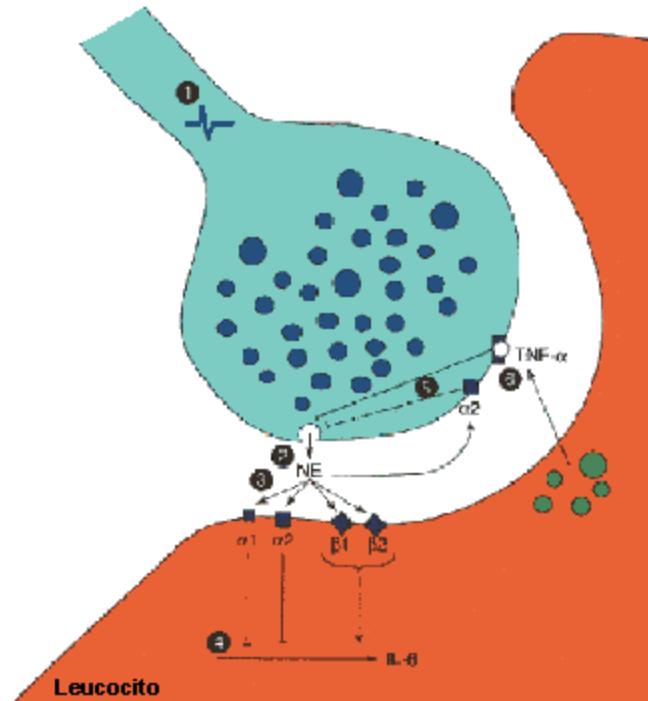
La interacción de los sistemas nervioso e inmunológico es un tema relativamente reciente, aunque existen evidencias en la literatura de una influencia endocrina en la respuesta inmune desde los años 40. Sin embargo, estudios directos que revelen marcadores específicos relacionados con esta comunicación sistémica han ocurrido en los últimos años, por lo que el desarrollo de una disciplina que podríamos llamar neuropsicoendocrinoinmunología está en desarrollo y es una de las líneas que recibe mayor atención en investigación en el presente, por lo que se ha hecho altamente competitivo en ciertos aspectos.

## INTERACCIÓN NEURO-INMUNOLÓGICA

### Interacción Neuro-Inmunológica

Las monoaminas, los esteroides y los neuropéptidos regulan la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (Owens y Nemeroff, 1991; Polstky et al., 1989). Los efectos de la noradrenalina, como los esteroides, aunque en forma directa, son inmunosupresores (Jackson y col., 1985), sin embargo en relación con la serotonina (5HT), los resultados son duales, pero favorecen una influencia inmunoestimuladora (Aune y col., 1993).

Aunque las citoquinas pueden ser producidas en el sistema nervioso central (CNS), tanto por células del sistema inmunológico (Merril y Jonakait, 1995) como por neuronas o glias Batfai y Schultzberg, 1993), la acción directa de neurotransmisores en linfocitos circulantes también ocurre y la información en este campo es tan creciente como interesante y poco comprendida. Los linfocitos de sangre circulante poseen receptores de 5HT (Aune y col., 1993, 1994), beta-adrenérgicos (Khan y col., 1986) y colinérgicos (Strom y col. 1981), entre otros. Además, los linfocitos de sangre periférica de humanos presentan un transportador de 5HT (Faraj y col., 1994; Urbina y col., 1999) y los de rata poseen capacidad de síntesis de esta indolamina (Cedeño y Lima, 1998).

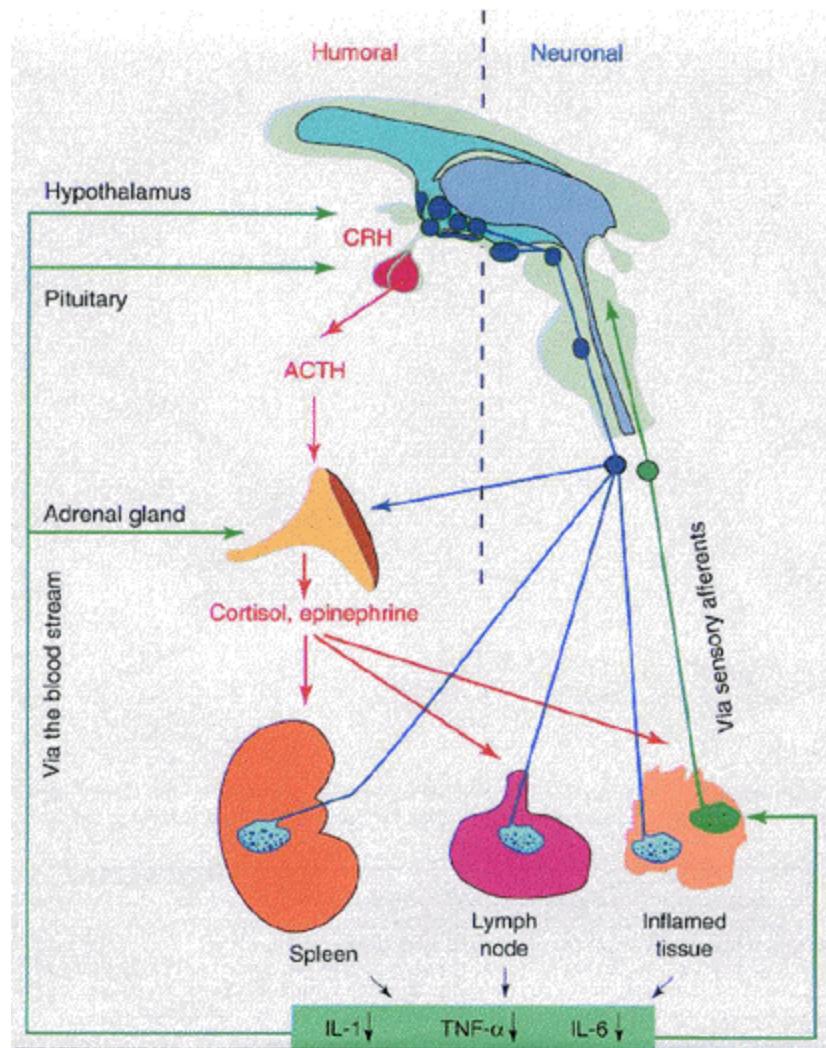


Existe una serie de trabajos que indican modificaciones en los linfocitos de sangre periférica humana en trastornos afectivos o de ansiedad. Se ha demostrado disminución del número y la función de los receptores beta-adrenérgicos en linfocitos periféricos de pacientes con trastorno de pánico (Maddock y col., 1993) y con trastornos depresivos (Maglizzi y col., 1989). Nosotros hemos estudiado el número de transportadores de 5HT presentes en los linfocitos de sangre periférica de pacientes con depresión mayor. Faraj y col. (1994) habían demostrado el transporte de [<sup>3</sup>H]5HT en linfocitos de humanos sin patología aparente. La demostración de este sistema de captura en plaquetas ha sido ampliamente documentada, aunque se encuentran datos controversiales en la literatura (Owens y Nemeroff, 1994), se considera que existe una disminución del transporte de 5HT y que corresponde con los resultados hallados en cerebro Post-morten.

La evaluación con el marcador específico del transportador de 5HT, [<sup>3</sup>H]paroxetina, en linfocitos de sangre periférica de pacientes con depresión mayor, indica una disminución del mismo en los pacientes no tratados y una recuperación parcial en los pacientes tratados por seis semanas con el antidepresivo, inhibidor específico del transporte de 5HT, la fluoxetina (Urbina y col. 1999). La disminución de este transportador en los linfocitos de sangre periférica de pacientes con depresión mayor podría indicar una mayor disponibilidad de la 5HT para actuar sobre los receptores 5HT<sub>1A</sub>, presentes en estas células y que poseen actividad proliferativa (Aune y col.,

1994). De esta manera el propio linfocito tendría un sistema serotoninérgico que incluye la síntesis, la liberación, la acción sobre receptores específicos y la recaptura de la 5HT.

Las modificaciones del sistema de 5HT en linfocitos podrían o no estar relacionadas con las alteraciones en el sistema nervioso central de pacientes con depresión o ansiedad, sin embargo, siempre indican una posible diferencia en la reacción linfocitaria quizás con influencia en la respuesta a agentes exógenos o endógenos. De igual manera, el tratamiento de la depresión, por ejemplo, podría ejercer un efecto sobre la disponibilidad de 5HT en los linfocitos y modificar su función. La facilidad en la obtención de la muestra y la variedad de estudios que pueden realizarse facilita la aproximación experimental y el mejor entendimiento de procesos inmunológicos y nerviosos.



Las concentraciones de 5HT en el plasma pobre en plaquetas de estos pacientes desciende en los pacientes tratados con fluoxetina, tal como se ha demostrado en animales de experimentación (Ortiz y Artigas, 1991). Sin embargo, en pacientes con ansiedad generalizada, no encontramos diferencias en la concentración de 5HT tanto en plasma pobre o rico en plaquetas, como en linfocitos de sangre periférica (estudios en curso).

La evaluación del sistema serotoninérgico en depresión y en ansiedad son de extraordinario interés en la comprensión de los procesos comunes a los sistemas nervioso e inmunológico y podrían

contribuir a la mejor aproximación terapéutica, tanto de las afecciones nerviosas como de las inmunológicas. Sin duda, las líneas a seguir son amplias y prometedoras.

## BIBLIOGRAFÍA

### Bibliografía

1. Aune, T. M., McGrath, K. M., Sarr, T., Bombara, M. P. y Kelley, K. A. (1993) Expression of 5HT<sub>1A</sub> receptors on activated human T cells: regulation of cAMP levels and T cell proliferation by 5HT. *J. Immunol.* 151, 1175-1180.
2. Aune, T. M., Golden, H. W. and McGrath, K. M. (1994). Inhibitors of serotonin synthesis and antagonists of serotonin 1A receptors inhibit T lymphocyte function in vitro and cell-mediated immunity in vivo. *J. Immunol.* 153, 489-497.
3. Bartfai, T. y Schultzberg, M. (1993) Cytokines in neuronal cell types. *Neurochem. Int.* 22, 435-444.
4. Cedeño N. y Lima L. (1998) Charaterization of serotonin transporter and serotonin concentration in blood peripheral lymphocytes of the rat. Effect of lipopolisacarides. Congreso de la Soiedad Internacional de Neuroinmunología. Montreal, Canada.
5. Faraj, B. A., Olkowski, L. y Jackson, R. T. (1994) Expression of high-affinity serotonin transporter in human lymphocytes. *Int. J. Immunopharmac.* 16, 561-567.
6. Jackson J. C., Cross R. J., Walker R. F., Markesberry W. R., Brooks W. H. y Roszman T. L. (1985) Influence of serotonin on the immune response. *Immunology* 54, 505-512.
7. Maddock R. J., Carter C. S., Magliozi J. R. y Gietzen D. W. (1993) Evidence that decreased function of lymphocyte b adrenoreceptors reflects regulatory and adaptive processes in panic disorder with agorafobia. *Am. J. Psychiatry* 150, 1219-1225.
8. Magliozi J. R., Gietzen D., Maddock R. J., Haack D., Doran A. R., Goodman T. y Weiler P. G. (1989) Lymphocyte beta-adrenoreceptor density in patients with unipolar depression and normal controls. *Biol. Psychiatry* 26, 15-25
9. Owens M. J. y Nemeroff C. B. (1991) Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol. Rev.* 43, 425-473.
10. Owens M. J. y Nemeroff C. B. (1994) Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin. Chem.* 40, 288-295.
11. Plotsky P. M., Cunningham E. T. Jr. y Widmaier E. P. (1989) Catecholaminergic modulation of corticotropin-releasing factor and adrenocorticotropin secretion. *Endocr. Rev.* 10, 437-458.
12. Strom B. T., Lane A. M. y George K. (1981) The parallel, time-dependent, bimodal change in lymphocyte cholinergic binding activity and cholinergic influence upon lymphocyte-mediated cytotoxicity after lymphocyte activation. *J. Immunol.* 127, 705-710.
13. Urbina M., Pineda S., Piñango L., Carreira I y Lima L. (1999) [3H]Paroxetine binding to human peripheral lymphocyte membranes of patients with major depression before and after treatment with fluoxetine. *Int. J. Immunopharmacol.* (en prensa).