

## La psiconeuroendocrinoimmunología, sus fundamentos moleculares

Luis Benítez-Bribiesca\*

La neurología, la endocrinología, la inmunología y la psiquiatría, son especialidades del conocimiento médico con campos de actividad claramente definidos y personalidad propia. Es cierto sin embargo, que desde tiempo atrás se habían identificado zonas de interacción, por ejemplo entre la neurología y la psiquiatría y entre la inmunología y la endocrinología. Pero desde hace casi un siglo se sabía también que algunas partes del cerebro tenían una íntima asociación anatómica y funcional con la glándula endócrina reguladora, la hipófisis y en las últimas décadas se pudo definir con gran precisión la función endócrina del cerebro, con el descubrimiento de los factores liberadores de hormonas pituitarias en el hipotálamo. El descubrimiento de neurotransmisores, de citocinas y de sus receptores, revelaron en las últimas décadas la relación funcional entre el cerebro y el aparato inmune.

Ante la clara evidencia de interacción de todos estos sistemas, fue necesario proponer un concepto unitario y acutiar términos que sintetizaran estas relaciones. Así nacieron por ejemplo la neuroinmunomodulación, la psiconeuroinmunología y la psiconeuroendocrinoimmunología. Este nuevo enfoque de la fisiología y patología humanas no es más que un intento afortunado por entender la relación compleja y multidireccional entre todos los órganos, células y moléculas que constituyen a estos sistemas.

En esta forma y mediante la gran versatilidad y solidez de las técnicas de la biología celular, ha sido posible validar y ahora definir experimentalmente algunas observaciones empíricas, siempre vistas con recelo por la medicina experimental, del papel de los estados mentales en la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, los primeros intentos de esa visión armónica interactiva de todos los sistemas, los encontramos en Claudio Bernard con su concepto de *Milieu interieur* y después en Walter B. Cannon con su idea de Homeostasis.<sup>1</sup>

Pero es sin lugar a dudas Hans Selye el que incide directamente en el papel fundamental de la relación neuro-endócrino-inmunológica. Su muy criticado y debatido concepto del "Síndrome general de adaptación", emanado de tan aguda observación de lo que desde estudiante concibió como el "Síndrome de estar enfermo", es seguramente el punto de partida, de lo que ahora se reinventa como neuroendocrinoimmunomodulación.<sup>2</sup> El síndrome, ahora tan olvidado tiene tres fases claramente definidas: la reacción de alarma, el estado de resistencia y el período de agotamiento. El término *stress* también acuñado por él, se refiere a la reacción inespecífica y sistémica que provoca cualquier agente agresor, incluyendo las alteraciones psíquicas capaces de desencadenarla "reacción general de alarma". Ese síndrome se caracteriza por la hiperplasia de las suprarrenales, la hipersecreción de ACTH y cortisona, por la atrofia

\* Académico numerario. Jefe de la Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Luis Benítez Bribiesca, Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc No. 330, colonia Doctores, 06725, México, O. F.

del timo y de los ganglios linfáticos y por eosinopenia. Ahí está el esquema básico de la interacción del llamado "eje hipofiso-hipotálamo-suprarrenal" y el aparato inmune. El papel del efecto psicológico en este síndrome se demuestra cuando el agente inductor del stress no es físico ni químico, sino un estado de angustia agudo o crónico. Mediante este esquema y basado en miles de experimentos ingeniosos, Selye encontró que este síndrome adaptativo como respuesta a la agresión, en condiciones anormales era el determinante de numerosas enfermedades a las que agrupó como padecimientos del stress. En las décadas del 30 y del 40 no era posible llegar más allá. El precario desarrollo de la inmunología y de la biología molecular impedía un conocimiento más profundo.

Ahora, con el impresionante desarrollo de todas esas disciplinas, ha sido posible expandir y entender con gran precisión los mecanismos moleculares subyacentes. La columna vertebral de esta compleja interacción sigue siendo el eje hipofiso-hipotálamo-suprarrenal (HHS), pero hacia arriba y hacia abajo se conocen ahora moléculas y estructuras que agregan los elementos necesarios para descifrar las vías y mensajes que se desencadenan durante el stress. El descubrimiento de los factores liberadores de hormonas en el núcleo paraventricular del hipotálamo permitió conocer el papel central del Factor Liberador de Corticotrofina (FLCT).

Los estímulos periféricos llegan al núcleo paraventricular por diferentes vías; las emociones por el sistema límbico y por el cerebro anterior y los estímulos dolorosos por las vías espinales y las fibras sensitivas de los nervios craneales. La serotonina, la norepinefrina y la acetilcolina, actúan a su vez al hipotálamo. Aumenta la secreción de corticotrofina, 3-endorfina, hormona de crecimiento y prolactina, aunque estas dos últimas son inhibidas tempranamente, probablemente por la estimulación de la secreción de somatostatina. Este conjunto de cambios hormonales y de neurotransmisores tiene efecto inmunosupresor, en particular los corticoesteroides.<sup>3</sup>

Los hallazgos más recientes señalan una relación multidireccional entre el sistema nervioso, el endócrino y el inmune. Se sabe que las células mononucleares de la sangre periférica tienen re-

ceptores para varios neurotransmisores y sintetizan proopiomelanocortina, en esta forma se explica la modulación de las funciones inmunes por estas moléculas al estimularse el sistema nervioso. Pero también se ha demostrado que las respuestas inmunes pueden modular la secreción de neurotransmisores y así estimular ciertas áreas del cerebro. Finalmente se ha encontrado que algunas citocinas son capaces de modular la síntesis de los factores liberadores del hipotálamo como el FLCT y de hormonas hipofisarias, con lo que se completa el ciclo de interacción de los tres sistemas.

Ahora es posible afirmar que las citocinas, las hormonas y los neuropéptidos son mensajeros ubicuos que manifiestan su acción en el tipo de célula en que se encuentra su receptor específico y que éstos están en los tres sistemas señalados sin ser privativos de ninguno de ellos. Ante estos hallazgos, Blalock y cols. han propuesto que el sistema inmune en este contexto, debiera ser considerado como otro órgano sensorial capaz de reconocer estímulos no cognoscitivos como bacterias, virus, neoplasias o antígenos, mientras que el sistema nervioso sería el encargado de reconocer los "estímulos cognoscitivos" como los físicos, químicos y emocionales. Ya que los tres sistemas interactúan liberando citocinas, neurotransmisores y hormonas, es posible entender cómo el estímulo de cualquiera de ellos necesariamente afecta a los otros dos.<sup>4</sup>

La respuesta al stress con toda su complejidad, es una respuesta adaptativa a una amenaza homeostática que parece diseñada para enfrentar al organismo al agresor en dos formas fundamentales: "la huida o el ataque", de acuerdo a Cannon. Dentro de esta visión simplista es fácil entender que una vez logrado el objetivo todos los sistemas involucrados en la reacción de alarma buscarían regresar el equilibrio funcional original.

Ahora bien, cuando esos sistemas interactivos se alteran conducen a enfermedad. La alteración podría ocurrir por exceso o por defecto. En el primer caso, recurriendo al antiguo esquema trifásico de Selye, el exceso de estímulos de stress, conduciría a la fase de agotamiento, en la cual los mecanismos homeostáticos no se recuperarían. El segundo es cuando la deficiencia anatómica o funcional de cualquiera de los sistemas

involucrados, impide la respuesta adaptativa al agente agresor y el organismo puede enfrentarse con éxito al *stress*.<sup>3</sup>

Aunque ya el mismo Selye había clasificado a numerosos padecimientos como enfermedades de la adaptación, es hasta ahora que se cuenta con suficientes datos experimentales para entender su complicada fisiopatología. Así por ejemplo, en el síndrome de fatiga crónica se ha observado una disminución de la respuesta hipofisaria-suprarrenal al FLCT y lo mismo parece ocurrir en la artritis reumatoide y otros padecimientos. En el caso contrario, cuando existe hiperactividad del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal como en el *stress* crónico, la depresión o el deterioro mental y la inmunosupresión resultante, se traduce en mayor susceptibilidad a las infecciones, particularmente a las virales e inclusive en la aparición de ciertas neoplasias malignas.<sup>4</sup>

El estudio del papel del *stress psicogénico* por una parte o del *stress cognoscitivo*, por la otra, en la fisiopatología de la enfermedad, ha adquirido nuevamente gran relevancia y es uno de los campos más activamente investigados en la actualidad. @a psico-neuro-endocrino-inmunología, nos ofrece un marco de referencia preciso para entender las complejidades etiopatogénicas de multitud de padecimientos, basados en tres principios sólidamente demostrados:

- 1) Las células de los sistemas inmune y neuro-endócrino, comparten señales moleculares y receptores comunes.
- 2) Las hormonas y los neuropéptidos pueden alterar las actividades funcionales de las células inmunes.
- 3) El sistema inmune y sus productos, como las citocinas, pueden modular las funciones neuroendócrinas. En esta forma se puede integrar un sistema de retroalimentación entre

los tres sistemas, cuya rama aferente es el sistema inmune que puede estimular el eje HHS por medio de la liberación de moléculas específicas por los linfocitos activados y con una rama eferente representada por la activación de la del FLCT que induce la secreción de ACTH y corticoesteroides, los que a su vez modulan al sistema inmune.<sup>1</sup>

En esta forma es posible afirmar que la psico-neuroendocrinoimmunología es una nueva forma de entender los complejos sistemas homeostáticos y el *stress*. Pero quizás lo más importante es que con los descubrimientos moleculares de los receptores y mensajeros responsables de estas interacciones, se ofrece una explicación biológica precisa de mecanismos patogénicos otrora negados o relegados. Por último, las posibilidades de una farmacología diferente y multidireccional se hacen cada vez más evidentes. El futuro de este enfoque es altamente promisorio.

## Referencias

1. Cannon WB. The Wisdom of the Body. Norton. New York. 1932.
2. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 138:32-34, 1936.
3. Black PH. Psychoneuroimmunology: Brain and Immunity. *Science & Medicine*. 2:16-25, 1995.
4. Panerai AE. Problems and perspectives in the approach to neuroendocrine-immunomodulation studies. *Ann New York Acad Sci*. 741:81-84, 1994.
5. Covelli V. What is Stress?. How does it correlate with the immune system?. *Ann New York Acad Sci*. 741:212-215, 1994.
6. Ursin H. Stress, Distress, and Immunity. *Ann New York Acad Sci*. 741 204-211, 1994.
7. Falaschi P, Martocchia A, Proietti A., Pastore R, D'Urso R. Immune system and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Common words for a single language. *Ann New York Acad Sci* 741:223-233, 1994