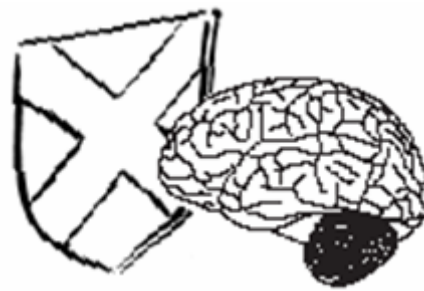


El Sistema Inmune



Hasta hace pocos años, se pensaba que el cerebro era un “órgano privilegiado inmunitariamente” ya que no estaba afectado por las respuestas inmunes o inflamación. Ciertamente, está protegido hasta cierto punto, por influencias externas, por la “barrera hematoencefálica”. Realmente no es una barrera, sino una serie de células endoteliales especializadas en los vasos sanguíneos del cerebro, que son relativamente resistentes al paso de grandes moléculas, o células inmunitarias de la sangre al cerebro. Sin embargo, esta concepción del cerebro como privilegiado ha cambiado dramáticamente en la última década como resultado de la investigación sobre las interacciones entre el cerebro y el sistema inmune. La Neuroinmunología es actualmente un área muy activa de investigación.

activa la producción y presencia de las células llamadas **leucocitos** y **macrófagos** y **proteínas de la fase aguda**, que viajan hasta la zona afectada, matando y eliminando los patógenos. Esta respuesta en la fase aguda genera los síntomas que todos nosotros hemos sentido alguna vez (fiebre, malestar, dolor, somnolencia, pérdida de apetito y de interés). Cada una de estas respuestas ayuda a combatir la infección, preserva la energía y ayuda a reparar el tejido afectado, aunque cuando se produce una activación excesiva y/o continuada puede ser incluso negativa, dañándonos. Por lo que tiene que estar cuidadosamente controlada.

Las defensas del cuerpo

El **sistema inmune** es nuestra primera línea de defensa contra los invasores externos. Estos invasores, virus y bacterias varían desde los poco peligrosos, como los de la gripe, hasta los altamente peligrosos que ponen en riesgo nuestra vida, como por ejemplo VIH, meningitis o incluso tuberculosis.

Nuestras defensas trabajan de distintas formas. La primera de ellas es directamente sobre el tejido infectado, dañado o inflamado causando, dolor, cambios en el flujo sanguíneo y liberación local de moléculas inflamatorias. De forma más general, la activación del sistema inmune

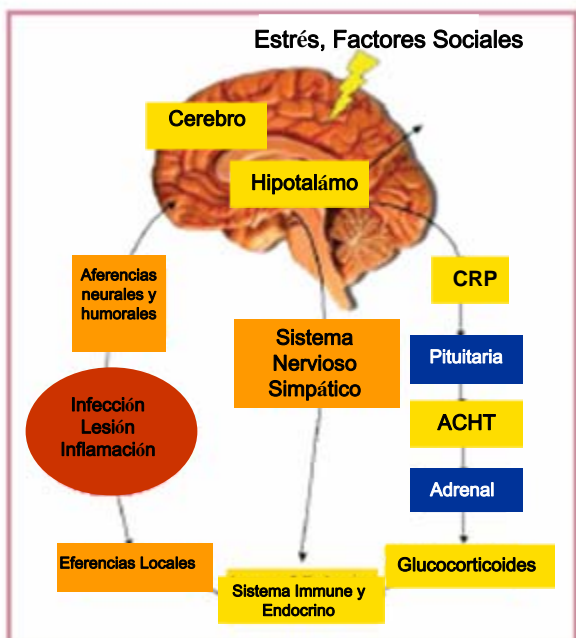
El cerebro y las respuestas defensivas

La visión del cerebro como un órgano inmunológicamente privilegiado ha dado lugar a una concepción diferente de su relación con el sistema inmune. Esto se debe a que en la actualidad se sabe que el cerebro puede y, de hecho lo hace, responde a las señales que recibe del sistema inmune así como del tejido dañado. La experimentación ha revelado que el cerebro presenta una gran variedad de respuestas inmunes e inflamatorias locales y que realmente ejerce un importante control sobre el sistema inmune y en particular sobre su respuesta en la fase aguda.

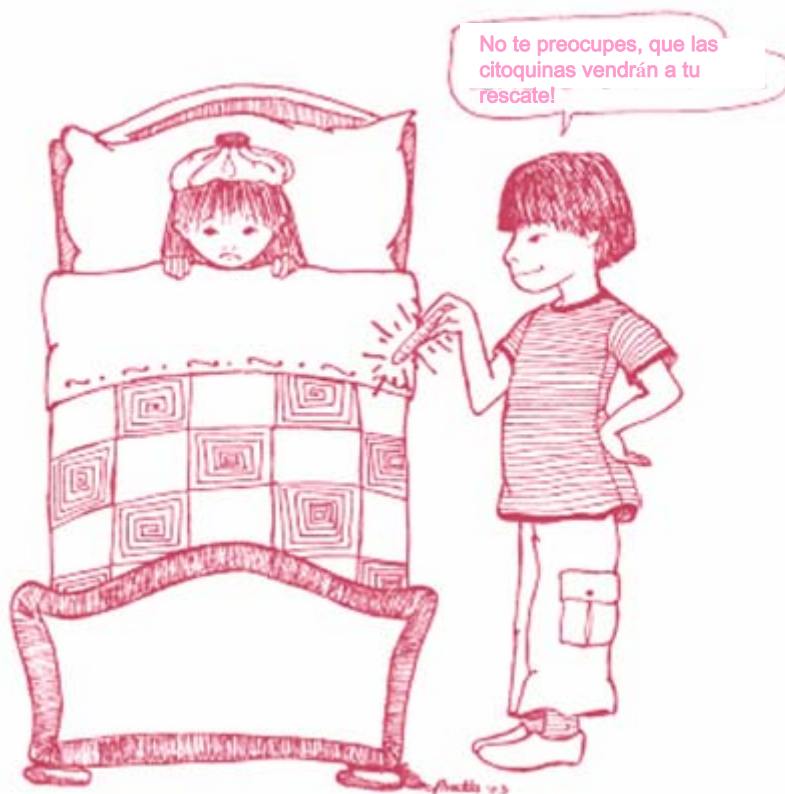
El cerebro recibe señales del tejido dañado o infectado, que pueden tener un origen nervioso (por medio de los nervios sensoriales) o humoral (por medio de moléculas específicas en el sistema circulatorio). Las señales nerviosas se transmiten por medio de las fibras C (que también transmiten el dolor, ver capítulo 5) y vía el nervio vago, desde el hígado, lugar fundamental en la producción de las proteínas presentes en la fase aguda. La naturaleza de las señales que circulan por el cerebro no se conocen en su totalidad, pero parecen incluir **prostaglandinas** (inhibidas por aspirina) y las **proteínas de complemento** (una cascada de proteínas que son de gran importancia para matar a las células invasoras). Aunque, probablemente, las señales más importantes son un grupo de proteínas que han surgido en los últimos 20 años y que se conocen como **citoquinas**.

Las citoquinas como moléculas de defensa

Las citoquinas son los gladiadores (retaliators) del cuerpo. Existen en la actualidad más de 100 y se siguen descubriendo otras nuevas. Normalmente, estas proteínas se producen en pequeñas cantidades, pero esta producción se activa rápidamente como respuesta al daño y a la enfermedad. Entre ellas se incluyen **interferones**, **interleukinas**, **factores de necrosis tumoral** y **quimiocinas**. Muchas de ellas son producidas de forma local en los tejidos dañados y actúan sobre las células vecinas, sin embargo, algunas entran en el flujo sanguíneo por medio del cual transmiten señales a órganos distantes incluyendo el cerebro. Son las citoquinas las que causan la mayoría de las respuestas a la enfermedad y a la infección.



Múltiples mecanismos se asocian a la hora de coordinar el cerebro y el sistema inmune.



Los desencadenantes de la producción de citoquinas incluyen los productos virales o bacteriales, el daño celular o los elementos que ponen en peligro la supervivencia celular, tales como las toxinas o los bajos niveles de oxígeno. Otro importante regulador de la producción de citoquinas es el cerebro, el cual a través de las señales nerviosas a los tejidos (fundamentalmente a través del sistema nervioso simpático) u hormonas (tales como el cortisol de las glándulas adrenales) puede activar o desactivar la producción de citoquinas.

Las citoquinas son proteínas que tienen numerosas funciones, particularmente sobre el sistema inmune. La mayoría de ellas estimulan el sistema inmune y los componentes clave de la inflamación como la hinchazón, los cambios locales en el flujo sanguíneo, y la liberación de la segunda ola de moléculas inflamatorias. Actúan prácticamente en la totalidad de los sistemas fisiológicos, incluyendo el hígado en donde estimulan la producción de las proteínas de la fase aguda. Sin embargo y aunque las citoquinas comparten muchas de sus acciones y funciones, también varían de forma significativa. Algunas son anti-inflamatorias e inhiben los procesos pro-inflamatorios; muchas de ellas actúan localmente sobre células vecinas situadas en proximidad a donde son sintetizadas, mientras que otras son liberadas al torrente circulatorio como las hormonas.

Estrés y sistema inmune

Todos hemos oído alguna vez que el estrés y la preocupación pueden disminuir nuestras defensas y hacernos más propensos a caer enfermos. Ahora estamos empezando a comprender no solo como el estrés puede afectar al cerebro directamente activando el eje HPA (descrito en el capítulo anterior), sino también como puede influenciar al sistema inmune- y de forma no sorprendente por medio de una vía indirecta que por supuesto pasa por el cerebro. El estrés puede influenciar el sistema inmune y nuestra susceptibilidad a enfermarnos, pero depende del tipo de estrés y de cómo respondemos-algunas personas pueden incluso mejorar.

Son los tipos de estrés que no podemos soportar los que inhiben nuestras defensas, tales como la sobrecarga de trabajo y las grandes tragedias. Los mecanismos precisos y responsables de esta relación entre estrés y sistema inmune no se conocen del todo bien, aunque si sabemos que un componente importante es la activación del **eje hipotalámico-pituitario-adrenal**. La principal respuesta del cerebro frente al estrés es el aumento en la producción de una proteína del hipotálamo llamada **factor liberador de corticotropina (CRF)**. El CRF viaja desde el hipotálamo hasta la glándula pituitaria en donde induce la liberación de otra hormona, el **factor liberador de adrenocorticotropina (ACTH)**. Esta hormona viaja a través del torrente circulatorio hasta las glándulas adrenales en donde liberan las hormonas esteroides (cortisol, en humanos), que son los supresores más potentes del sistema inmune y de la inflamación. Pero la historia es aun más complicada ya que intervienen otras hormonas así como otros elementos neurales, y también sabemos que algunas formas de estrés suave pueden mejorar activamente nuestra función inmune.

Respuestas inmunitarias e inflamatorias en el cerebro

La investigación reciente que muchas moléculas implicadas en los mecanismos de defensa tales como las citoquinas contribuyen de manera importante en el desarrollo de ciertas enfermedades cerebrales tales como la esclerosis múltiple, infarto y enfermedad de Alzheimer. Parece ser que la producción en exceso de estas moléculas en el cerebro puede dañar las neuronas- y en particular ciertas citoquinas. Algunos de los nuevos tratamientos para combatir enfermedades cerebrales se basan en la idea de inhibir la presencia de moléculas inmunes e inflamatorias. Por lo tanto, la neuroinmunología una nueva disciplina dentro de las Neurociencias puede proporcionar algunas pistas así como posibles tratamientos para alguna de las mayores enfermedades cerebrales.

