



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Efectos neurológicos de la exposición a xenobióticos  
y su relación con el trastorno depresivo**

Autor: Irina Ribeiro Bas

Fecha: 22/07/2020

Tutora: Maria Victoria Naval

## CONTENIDO

1	Resumen.....	2
2	Introducción y antecedentes.....	3
2.1	Xenobióticos: Polución ambiental.....	3
2.2	¿Qué ocurre con las PM una vez difunden al torrente sanguíneo?.....	4
2.3	SNC: Sistema límbico y bases fisiológicas .....	6
2.4	¿Por qué se produce el trastorno depresivo? .....	7
3	Objetivos .....	8
4	Resultados y discusión.....	9
4.1	Neuroinflamación como consecuencia de las PM <sub>2.5</sub> .....	9
4.2	CYP4AF, mediador de la neuroinflamación en la glía.....	12
4.3	Inhibición de CYP2D6 y desregulación del metabolismo aminérgico.....	13
4.4	Inducción de CYPs: Desregulación del eje HHA y del metabolismo de neuroesteroides activos en el sistema límbico .....	15
5	Conclusiones .....	18
6	Bibliografía .....	18

**Abstract** *Recent studies have pointed out that air pollution might be responsible of an increase of the depressive disorder by inducing a systemic inflammatory response in brain. In this article we hypothesize the mechanisms behind the depressive disorder due to the exposure to PM<sub>2.5</sub> to set the bibliographical basis for further research.*

## 1 Resumen

La situación de contaminación atmosférica que viven muchas ciudades hoy en día podría relacionarse con el incremento del trastorno depresivo. A pesar de que la depresión es la enfermedad más frecuente dentro de los trastornos de la salud mental, su etiología no está bien definida debido al amplio rango de formas en las que se manifiesta y a la variabilidad de sus causas. La polución ambiental podría ser una de estas causas.

La contaminación ambiental está formada por una mezcla compleja de partículas entre las que se encuentran las PM<sub>2.5</sub>, también llamadas “partículas en suspensión”, que debido a su tamaño, cuando las inhalamos involuntariamente pueden difundir a través de los alveolos y pasar al torrente sanguíneo. Por ello, las PM<sub>2.5</sub> son xenobióticos, del griego “xeno” (extraño) y “bio” (vida), que se encuentran en contacto constante con nuestro organismo y constituyen una amenaza persistente para nuestros sistemas de defensa. Las PM<sub>2.5</sub> pueden circular hasta llegar a la Barrera Hematoencefálica que protege las estructuras del Sistema Nervioso Central. Esta barrera está formada por una red de capilares sanguíneos estrechamente unidos y por células gliales: los astrocitos, la microglía y los oligodendrocitos. Las PM<sub>2.5</sub> tienen capacidad de difusión a través de esta barrera donde su presencia puede causar daños en la estructura del cerebro debido a su toxicidad. Sin embargo, nuestro sistema nervioso consta de mecanismos de protección enzimáticos que van más allá de las barreras físicas. El protagonista en esta revisión es la superfamilia enzimática CYP. Esta familia juega un papel imprescindible en el metabolismo de compuestos tanto endógenos como exógenos y se expresa de forma ubicua en nuestro organismo, incluido el cerebro y las células de la glía. El metabolismo de CYP tiene un papel protector, con la finalidad de detoxificar y eliminar a los xenobióticos de nuestro organismo, por lo que actúa como un filtro inicial. Sin embargo, su inducción o inhibición por sustancias externas o la activación de estas a productos más tóxicos puede tener efectos negativos sobre el organismo.

Para esta memoria se realizó una revisión sobre cómo la entrada de las PM<sub>2.5</sub> produce una disrupción de la homeostasia del sistema límbico, lo que tiene como consecuencia que las células de la glía se transformen en glía reactiva. Este fenotipo secreta factores neurotóxicos y pro-inflamatorios que desencadenan un proceso de neuroinflamación en el cerebro. Se ha documentado que los pacientes con depresión tienen una alteración de los marcadores inmunológicos que se secretan precisamente durante esta transformación, por lo que la neuroinflamación está estrechamente relacionada con el trastorno depresivo. En esta revisión procedemos a proponer diferentes mecanismos metabólicos por los cuales las PM<sub>2.5</sub> pueden incrementar el riesgo de padecer trastorno depresivo. Para ello, nos fijamos en los marcadores que se encuentran alterados en el trastorno depresivo y más concretamente en aquellos que también se alteran como consecuencia a la exposición de PM<sub>2.5</sub> y hemos tratado de elucidar los mecanismos que relacionan ambos procesos.

Como conclusión general de este estudio bibliográfico, el citocromo CYP4AF puede jugar un papel importante a la hora de desencadenar dicho proceso inflamatorio. En segundo lugar, conseguimos elucidar que las PM<sub>2.5</sub> pueden ser responsables de una modificación de la transmisión aminérgica a través de una inducción del citocromo CYP2D6 y por último, proponemos un tercer mecanismo por el que también se podría incrementar el riesgo de padecer trastorno depresivo por inhalación de las PM<sub>2.5</sub>: la disrupción del equilibrio del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal.

## **2 Introducción y antecedentes**

### **2.1 Xenobióticos: Polución ambiental**

La contaminación del aire representa un importante riesgo medioambiental para la salud. Para hacernos una idea más exacta, según los últimos datos tomados en 2016, el 91% de la población vivía en lugares donde no se respetaban las directrices de la OMS para la calidad del aire, tanto en ciudades como en zonas rurales de todo el mundo, lo que causa aproximadamente 4,2 millones de defunciones prematuras al año. Esto no afecta a todos los países por igual, ya que el mayor porcentaje de estas defunciones se produce en países con rentas per cápita medias o bajas. Según los datos de la OMS, las mayores tasas de morbilidad<sup>1</sup> asociadas a la contaminación ambiental se registran en regiones de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. (1) Además de la contaminación del aire exterior, el humo en los interiores representa un grave riesgo para la salud. Aún hoy en día unos 3000 millones de personas cocinan y calientan sus hogares con combustibles de biomasa y carbón. La contaminación del aire en los hogares, según los últimos datos de la OMS, también es el causante de un porcentaje importante de dichas muertes prematuras. (2)

En cuanto a la implicación en el ámbito de la salud, muchos estudios han asociado los efectos adversos de la polución ambiental con desórdenes respiratorios, cardiovasculares y neurovasculares. Además, aunque a primera vista pueda no ser evidente, los contaminantes ambientales pueden causar trastornos cognitivos y tener efectos negativos sobre la salud mental. (3)(4)

El tema de interés en esta revisión fueron los xenobióticos y su relación con el trastorno depresivo. Los xenobióticos son compuestos químicos extraños al cuerpo humano. Sin embargo, este es un término muy amplio ya que se refiere a cualquier sustancia que no forma parte de la composición de un organismo vivo. Se encuentran en todos los compartimentos de nuestro entorno (aire, comida, etc.) y la exposición puede ser deliberada (por ejemplo, en el caso de las drogas) o involuntaria (por ejemplo, en el caso de los contaminantes). (5)

La polución ambiental también es un término global y complejo, la cual se compone de una mezcla de muchos compuestos ya contaminantes de por sí, incluyendo la llamada “materia particulada” (PM), contaminantes gaseosos, compuestos metálicos y orgánicos. Las PM son partículas sólidas o líquidas que tienen diferente tamaño molecular pudiendo causar distintos efectos patológicos en el organismo. Los principales componentes de las PM son los sulfatos, los nitratos, el amoníaco, el cloruro de sodio, el hollín, los polvos minerales y el agua. (6)

Acorde a la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) cuando respiramos estas partículas pueden ser inhaladas. Aquellas que miden más de 10 micrómetros quedan retenidas en las vías respiratorias altas, las que miden entre 10 y 2,5 micrómetros pueden llegar a los bronquios y las que miden menos de 2,5 micrómetros, también llamadas “partículas en suspensión” (PM<sub>2.5</sub>), pueden llegar a los alveolos y difundir al torrente sanguíneo. (4)

Nuestra revisión se centró en las PM<sub>2.5</sub>. Por un lado, porque son en sí un sistema complejo, heterogéneo y general, y por otro lado, debido a que son las responsables en mayor

---

<sup>1</sup> Morbilidad: concepto epidemiológico que se refiere al número de personas enfermas respecto a la población total en un tiempo y lugar determinado (INE)

proporción del impacto de la polución ambiental sobre la salud mental. (6) De hecho, la inhalación de estas partículas conlleva efectos negativos incluso a concentraciones muy bajas, ya que son tóxicas de por sí y no se ha podido identificar ningún umbral por debajo del cual no se hayan observado daños para la salud. Es por ello que la OMS considera los niveles de PM como un indicador representativo de la contaminación del aire y marca sus límites en la Directriz sobre la calidad del aire de 2005.<sup>2</sup>

Hasta hace poco, las líneas de estudio que relacionan la contaminación ambiental y la salud iban más dirigidas a argumentar cómo estas partículas actúan como promotoras de enfermedades respiratorias, ya que la vía de entrada de las PM es predominantemente por inhalación. Sin embargo, cada vez hay más indicadores que apuntan a que las PM<sub>2.5</sub> por su tamaño pueden difundir al torrente circulatorio a través de los alveolos y llegar al Sistema Nervioso Central (SNC), lo que causa deterioro de la salud mental y, por tanto, aumento en la incidencia de padecer trastorno depresivo. (7)

Recientemente se han realizado estudios con animales y humanos que correlacionan la exposición de PM<sub>2.5</sub> con el incremento de marcadores de neuroinflamación, como la activación glial, el estrés oxidativo y el aumento de la producción de cortisol, marcadores comunes que encontramos también cuando examinamos la fisiopatología del trastorno depresivo (Li *et al.* 2017). Esto se apoya en estudios de años anteriores que sugieren que las PM<sub>2.5</sub> pueden afectar al desarrollo cognitivo (Zang *et al.* 2018), así como predisponer a la demencia, el estrés y al bienestar psicológico (Mehta *et al.* 2015, Orru *et al.* 2016). (8)

La oxidación es un proceso bioquímico en el que se produce una pérdida de electrones por un átomo o molécula, asociados siempre a la captación de éstos por otras moléculas en otro proceso simultáneo que se conoce como reducción. El estrés oxidativo se da cuando se produce un exceso de oxidación, concepto que se formuló en biología y medicina redox en 1985. Esta situación se caracteriza por la generación de radicales libres muy reactivos que tienen capacidad de atacar a estructuras moleculares, lo que conlleva daño celular. (9)(10)

## **2.2 ¿Qué ocurre con las PM una vez difunden al torrente sanguíneo?**

Una vez en sangre, las PM<sub>2.5</sub> pueden circular libremente por el torrente sanguíneo hasta llegar al cerebro. Hay que tener en cuenta que este no es un proceso sencillo, y que no todos los xenobióticos difundidos en sangre llegarán a las estructuras de este órgano. Esto es debido a que el cerebro es la estructura mejor protegida de nuestro organismo, por lo que la entrada de xenobióticos va a estar muy regulada. Nuestro organismo posee estructuras de protección y un amplio rango de enzimas y reacciones químicas para defenderse de estos xenobióticos. Entre ellas, la Barrera Hematoencefálica (BHE) y el complejo enzimático CYP450, juegan un papel imprescindible.

La BHE es una barrera física y metabólica que aísla el Sistema Nervioso Central (SNC) del resto del organismo. Es una estructura plástica capaz de responder rápidamente a cambios externos y comunicar dichos cambios al cerebro. Así, es capaz de separar y proteger al cerebro de compuestos circundantes en el resto del organismo y de metabolizar sustancias presentes en la sangre. La BHE está compuesta por capilares periféricos y por células de la glía, de las cuales un 80% son astrocitos. Los capilares periféricos son permeables, presentan

---

<sup>2</sup> Límites establecidos en la Directriz de 2005 para partículas finas (PM<sub>2.5</sub>): 10µg/m<sup>3</sup> de media anual y 25µg/m<sup>3</sup> de media en 24horas (OMS)

uniones estrechas y sus paredes están compuestas por una sola capa de células endoteliales. Esto impide el paso de la mayoría de sustancias, sin embargo hay tres zonas del cerebro que no están protegidas por la BHE. La primera es la eminencia media del hipotálamo, que no se encuentra protegida para poder permitir el paso de hormonas hacia la hipófisis. La segunda es el área postrema del tronco encefálico inferior, que permite que las sustancias tóxicas presentes en la sangre puedan desencadenar la respuesta del vómito. Y la tercera es la glándula pineal, que no tiene BHE para recibir las hormonas que regulan los ritmos circadianos. (11)

La BHE también puede definirse como una propiedad funcional de los vasos sanguíneos. Esto es debido a que impide el intercambio libre de iones y de moléculas orgánicas entre el plasma sanguíneo y el tejido nervioso. Esta propiedad se basa principalmente en la permeabilidad selectiva del endotelio vascular del SNC. Los capilares de este endotelio se encuentran envueltos por los astrocitos. Estos, en forma de estrella, presentan numerosas prolongaciones filiformes que terminan en expansiones parecidas a “pies” que cumplen la función de envolver los vasos sanguíneos y las sinapsis. En la década de los 80 se demostró que eran los astrocitos, y más concretamente esta envoltura pericapilar mediante sus pies gliales, los que constituyen el factor determinante para el desarrollo de la BHE. De hecho, la propiedad de permeabilidad de la BHE solo es posible cuando a un vaso capilar lo envuelven las prolongaciones celulares de los astrocitos. Las células epiteliales de los capilares se adhieren entre sí mediante uniones estrechas y sellan el espacio extracelular cerebral al paso de moléculas gracias a la interacción entre el pie glial y la lámina basal del capilar. (12)

Cabe destacar un tercer elemento imprescindible para la propiedad de permeabilidad de la BHE: un espacio extracelular compartimentado y con una concentración iónica estable. (12) Si no existiese la BHE, los cambios de concentraciones del medio sanguíneo se equilibrarían en cada momento con los cambios producidos en el medio extracelular cerebral, y se enmascararían los cambios generados por la actividad neuronal. Por el contrario, cuando el medio extracelular del SNC se encuentra aislado de la sangre mediante una barrera, la BHE, los astrocitos son capaces de detectar la actividad neuronal. Así los astrocitos no solo construyen una barrera física, sino que gracias a ellos la BHE es una estructura que puede desarrollar numerosas funciones de manera simultánea, analizar y dar respuesta a información procedente del medio externo. (11)

Según la naturaleza de los xenobióticos en relación con el paso a través de la BHE, distinguimos tres grupos. El primero muy hidrofóbico, que no atraviesa la BHE a no ser que se encuentre en muy altas concentraciones, y que por lo tanto queda retenido en la membrana. Un segundo grupo menos hidrofóbico, que puede atravesar la membrana difundiendo al sistema nervioso central y un tercer grupo de compuestos hidrofílicos incapaces de atravesar la membrana a no ser que se encuentren en altas concentraciones. (13) Las PM<sub>2.5</sub> por sus características pertenecen al segundo grupo. Estas sustancias atraviesan la BHE principalmente por difusión y en menor medida por el sistema transportador ATP-binding cassettes (transportadores proteicos de tipo ABC). (12)

El metabolismo de compuestos ajenos a nuestro organismo es importante para la detoxificación y eliminación de los xenobióticos. Es por ello que existen barreras enzimáticas que actúan como un filtro inicial antes del paso de xenobióticos al cerebro. (14) Por este motivo debemos introducir el papel protector del Citocromo P450. CYP450 es el término colectivo para designar a una superfamilia de enzimas que contienen el grupo hemo en su estructura y que juegan un papel muy importante en el estrés oxidativo y en el metabolismo

de compuestos endógenos y exógenos, como hormonas esteroideas y xenobióticos respectivamente. A su vez, los xenobióticos pueden interactuar y modular los circuitos moleculares del sistema límbico a través de esta superfamilia enzimática, tanto por una inducción como por una inhibición de la actividad de dichos citocromos. CYP450 se expresa de forma ubicua en nuestro organismo, pero esta revisión se centró en las isoformas que se expresan en el cerebro, especialmente en las células de la glía en la BHE y en el fluido cerebroespinal. (5)

### 2.3 SNC: Sistema límbico y bases fisiológicas

El SNC es un tejido complejo formado por un conjunto de células que conforman una red de comunicación altamente organizada. Las neuronas se reconocen como los elementos celulares responsables del procesamiento de la información, mientras que durante mucho tiempo se consideraron a las células de la glía como un simple soporte de la estructura del tejido nervioso. Sin embargo, hoy en día se sabe que estas células tienen un papel activo en la modulación y transmisión de señales nerviosas (Kirchhoff y cols., 2001). A principios del siglo XX se redefinen las funciones de los tres tipos principales de células gliales en el SNC: los astrocitos, de los que hemos hablado anteriormente en la formación de la BHE, la microglía y los oligodendrocitos. (15)

Los oligodendrocitos sintetizan y mantienen una de las estructuras celulares más especializadas del organismo, las vainas de mielina, que recubren los axones neuronales y facilitan la rapidez de la propagación del impulso nervioso. (15)

La microglía, junto a las neuronas, contribuye al control negativo de las funciones inmunes del SNC, y en condiciones normales se mantiene en estado quiescente. Sin embargo, depende de las señales que reciba del medio externo, la microglía es capaz de promover la supervivencia o exacerbar la muerte neuronal. Además, la proximidad entre los diferentes tipos celulares de esta permite que los factores liberados por la microglía activada sean efectivos a concentraciones muy bajas, por lo que la respuesta defensiva ante un daño externo será muy eficaz. Así, ante cualquier cambio o deterioro del tejido nervioso, las células de la glía experimentan cambios morfológicos y funcionales y se transforman en su fenotipo ameboide, que tiene la capacidad de producir citoquinas pro-inflamatorias. A esto se le denomina *gliosis reactiva* o *glía activada* (16)

Este mecanismo de activación de la glía tiene en principio un papel protector. Sin embargo, una activación excesiva, por ejemplo por un estímulo persistente, puede producir neurodegeneración. Esto ocurre debido a que, cuando el estímulo dañino es constante, se produce una pérdida de comunicación específica entre las neuronas dañadas, lo que conduce a un estado de activación permanente de la glía reactiva que origina una situación de inflamación persistente. (15)

Los pacientes con depresión presentan alterados sus marcadores inmunológicos, entre los que destaca un aumento de la actividad de las citoquinas proinflamatorias, lo que ocurre también por la exposición de las PM<sub>2.5</sub>. A su vez, si el estado de inflamación es crónico, puede inducir neurodegeneración, lo que también constituye un factor de riesgo en el trastorno depresivo. (17) La neurodegeneración, como consecuencia de dicha inflamación, puede producir además una alteración del sistema neuroendocrino y una modificación de la neurotransmisión. (18). Las PM<sub>2.5</sub> son tóxicas de por sí, y su exposición se relaciona con cambios en la estructura del cerebro y neurodegeneración, como veremos más adelante.

Para comprender cómo trasladamos estos hechos al trastorno depresivo nos centramos en el sistema límbico. El sistema límbico consiste en una interconexión compleja de estructuras en el cerebro, que incluye: hipocampo, amígdala, tálamo, hipotálamo y el córtex límbico. El sistema límbico se encarga del procesamiento de la información interna y externa al organismo, de la síntesis de neuroesteroides activos y de su acción sobre: memoria, comportamiento, neuroprotección, envejecimiento, neurotransmisión, desarrollo del cerebro, de su función y plasticidad. Así, regula el componente emocional, autónomo, motor, respuestas cognitivas y tiene un papel importante en la memoria y la motivación, así como la cognición, comportamiento sexual y procesamiento de estrés y miedo. (13)

Muchos de estos parámetros están regulados por los llamados neuroesteroides activos, de origen gonadal o cerebral, como la testosterona, el estradiol y los glucocorticoides. El sistema límbico se considera de hecho la región del cerebro donde estos se sintetizan en mayor proporción. (13)

Es por ello que no es sorprendente pensar que una disrupción del sistema neuroendocrino por agentes externos pueda desencadenar desórdenes como comportamiento depresivo, déficit de apetito sexual o defectos en la cognición.

#### **2.4 ¿Por qué se produce el trastorno depresivo?**

La depresión es una de las enfermedades más comunes dentro de los trastornos de la salud mental, de hecho, es la patología más frecuente. Según los datos de la OMS, es el segundo motivo de baja laboral e incapacidad más frecuente por detrás de la baja por motivos osteomusculares (lumbalgia, ciática...). En 2015, más de 300 millones de personas sufrían depresión, lo que supone un 4,4% de la población mundial. Además, al contrario de lo que podría esperarse, tiene mayor incidencia durante la juventud que durante la vejez (WHO). Como consecuencia, los gastos indirectos asociados a la enfermedad son altos por las bajas laborales y por incrementar las tasas de muerte prematura y debido a la correlación directa con el aumento de las tasas de suicidio (19). A pesar del fuerte impacto de esta enfermedad, su etiología sin embargo, es vaga. Hoy en día se considera el trastorno depresivo como una enfermedad multifactorial inducida por la interacción de diversos factores sociales, psicológicos y biológicos. Por lo tanto, no existe una teoría clara y definida que pueda ilustrar su mecanismo por sí sola. Hasta ahora, para estudiar las bases del trastorno depresivo hemos tenido que combinar técnicas genéticas, de neuroimagen, neuroinflamación, neuroendocrinas y estudios del ritmo biológico. A pesar de ello, aún carecemos de marcadores efectivos y eficientes para diagnosticar el trastorno depresivo. (3)

Si nos apartamos de la perspectiva social para centrarnos en el punto de vista aportado por psiquiatría, el trastorno depresivo se caracteriza por una alteración del estado de ánimo: presencia de tristeza, disminución del interés y del placer, humor irritable, junto con cambios somáticos y cognitivos (Battle 2013; Zhao y cols. 2018). Una de las razones por las que hay tantas definiciones de este trastorno, es el amplio abanico de formas en las que se puede manifestar y las consecuencias que puede tener tanto sobre el individuo como sobre su entorno (20).

Por ello, nos vamos a centrar en los cambios fisiopatológicos que se producen durante la depresión, en vez de en definiciones subjetivas. Se ha descrito la implicación de diversos mecanismos en el trastorno depresivo, incluidos la alteración de sistemas como el

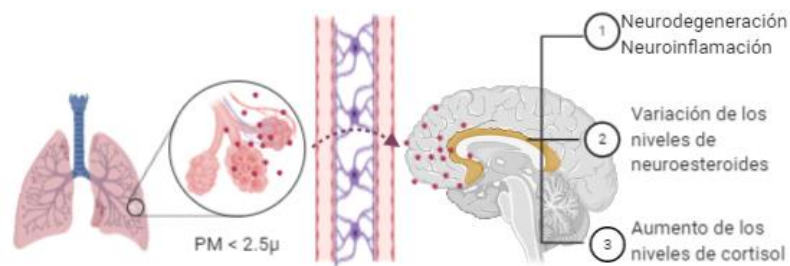


serotonérgico, dopaminérgico, noradrenérgico, glutamatérgico, así como un aumento de la inflamación, anomalías en el eje HHA, cambios vasculares y una disminución de la neurogénesis y neuroplasticidad. (3)

La revisión se ha centrado en aquellos marcadores que se clasifican en la literatura como causa del trastorno depresivo, y que al mismo tiempo, aparecen como consecuencia de las PM<sub>2.5</sub> en los artículos más recientes: la neurodegeneración y cambios en la estructura del cerebro, el aumento de citoquinas proinflamatorias, la variación de los niveles de neuroesteroides en el sistema límbico y el aumento de los niveles de cortisol. Esto permitió asentar la base para posteriormente poder relacionar la exposición a las PM<sub>2.5</sub> con el aumento de la incidencia de trastorno depresivo.

### 3 Objetivos

Como hemos visto en la parte introductoria de esta revisión, las PM<sub>2.5</sub> pueden atravesar la BHE y pasar al cerebro, y afectar al sistema límbico, lo que produce una alteración en las células de la glía que se transforman en gliosis reactiva. Esta glía activada o transformada por el estímulo persistente de la contaminación ambiental, produce en última instancia citoquinas proinflamatorias, así como otros productos neurotóxicos que desencadenan una inflamación sistémica en el SNC. A su vez la disrupción de la BHE puede desembocar en un desequilibrio del eje endocrino, ya que la entrada de PM<sub>2.5</sub> produce una variación en los niveles de neuroesteroides y un aumento de los niveles de cortisol. Ambos hechos y sus consecuencias se sintetizan en la Figura 1 y pueden ser los causantes de un aumento en la incidencia del trastorno depresivo. Sin embargo, los mecanismos exactos por los cuales estos xenobióticos producen neuroinflamación todavía no se han discernido, y de momento sólo hay hipótesis.



**Figura 1:** Objetivo general: 1) Cómo se produce la activación de las células de la glía y por qué se produce una neuroinflamación. Objetivos específicos: 2) Cómo se produce la disrupción del sistema endocrino, y la variación de la concentración de neuroesteroides y 3) Qué justificaría un aumento de cortisol. Fuente: creación propia con el servidor libre *Biorender*

El objetivo general fue estudiar y revisar la bibliografía existente, desde un enfoque fisiopatológico y metabólico, para definir cuál es la vía por la que se produce neuroinflamación como consecuencia de las PM<sub>2.5</sub>. Para ello nos vamos a centrar en el estudio de la toxicidad de los xenobióticos en el sistema límbico, y la implicación de la súper familia de enzimas CYP en el metabolismo de los xenobióticos. Esto se debe a que junto con la BHE, es el principal mecanismo de defensa que posee el SNC frente a compuestos exógenos y que al mismo tiempo está implicado en el metabolismo de compuestos endógenos.

Como objetivos específicos queremos:

- Determinar si el metabolismo de CYP en las células de la glía está implicado en el proceso de neuroinflamación. En dicho caso, ¿Qué isoformas son las mayoritariamente implicadas?

- Evaluar si es posible que las PM<sub>2.5</sub> interactúen con CYP produciendo la disminución de los niveles de neuroesteroides observada por la exposición de estas partículas. ¿Puede ser también un factor de riesgo para padecer trastorno depresivo?
- Introducir la posibilidad de que las PM<sub>2.5</sub> produzcan una desregulación hormonal del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) ¿Puede estar también mediado por el metabolismo de CYP exacerbando el proceso depresivo?

Con ello dejamos una puerta abierta para futuras revisiones y para la continuidad de esta línea de investigación.

## 4 Resultados y discusión

### 4.1 Neuroinflamación como consecuencia de las PM<sub>2.5</sub>.

La neuroinflamación parece jugar un papel decisivo en la depresión tanto a corto como a largo plazo. Se ha observado cómo los niveles de IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  y PGE2 se encuentran incrementados en pacientes con depresión (Felger y Lotrich, 2013) y experimentalmente se ha comprobado que la inducción de inflamación en modelos animales y humanos causa depresión. (3)

Las citoquinas pro-inflamatorias modulan el comportamiento, la cognición y el estado de ánimo al reducir los niveles de monoaminas cerebrales, activar las respuestas neuroendocrinas, promover la excitotoxicidad por un aumento de los niveles de glutamato y alterar la plasticidad cerebral. Otro hecho que avala que los procesos inflamatorios están relacionados con este trastorno es que los pacientes con depresión tienen una mayor tasa de trastornos autoinmunes y de manera recíproca, hay un aumento de las tasas de depresión en pacientes con enfermedades inflamatorias (Pasco *et al.* 2010). (3)

Se piensa que los agentes que disminuyen los niveles de citoquinas, como los inhibidores de la enzima ciclooxigenasa y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, tienen un potencial importante en el tratamiento de los síntomas de la depresión. (21) El precedente de este hecho fue el estudio realizado por Tying *et al.* en 2006, donde se demostró cómo el Etanercept<sup>3</sup> puede aliviar la fatiga y los síntomas de la depresión en un estudio en pacientes con Psoriasis. (22) A día de hoy, los medicamentos antiinflamatorios que reducen las concentraciones de citoquinas se encuentran en investigación como coadyuvantes en la terapia antidepresiva. Está todavía en estudio cómo el sistema inmune influye en el cerebro, también cómo las citoquinas, los factores de crecimiento y la activación de las células microgliales influyen en el trastorno depresivo. La hipótesis que se postula sobre el tratamiento coadyuvante de la depresión con medicamentos inmunosupresores y antiinflamatorios, se basa precisamente en que los monocitos y la microglía pueden volver a su nivel basal de funcionamiento en pacientes con trastorno depresivo, precisamente por una disminución de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias por acción de estos medicamentos. (20)

A pesar de algunas contradicciones en estos estudios, en un último ensayo aleatorizado, doble ciego con antidepresivos y Celecoxib<sup>4</sup>, se ha demostrado que Celecoxib tiene un efecto antidepresivo positivo. Además, se han obtenido resultados similares de los estudios que

---

<sup>3</sup> Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO)

<sup>4</sup> Celecoxib: antiinflamatorio no esteroideo (AINEs), concretamente pertenece al subgrupo conocido como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

investigan la combinación de Celecoxib y Sertralina<sup>5</sup>, así como Celecoxib y Fluoxetina<sup>5</sup>. Se concluyó que estos antiinflamatorios mejoraron significativamente las alteraciones del estado de ánimo en pacientes depresivos. (21)

Con estos datos en mente, volvamos a nuestro xenobiótico elegido. Recordemos de la introducción, que tanto en humanos como en animales, la exposición a PM<sub>2.5</sub> induce el estrés oxidativo y la inflamación neurosistémica, además las PM<sub>2.5</sub> son por sí solas directamente tóxicas y su exposición se asocia a cambios en la estructura del cerebro y a neurodegeneración. Por ejemplo, en Foken *et al.* 2011, la exposición de ratones a partículas de PM<sub>2.5</sub> hizo que estos mostraran un mayor comportamiento depresivo y se elevaran los niveles de citoquinas pro-inflamatorias. (8) Calderón-Garcidueñas *et al.* 2008, observó un aumento de lesiones en la materia blanca del cerebro a través de la técnica de resonancia magnética por imagen (MRI) en niños de un área con polución ambiental de la ciudad de Méjico en comparación con niños de áreas rurales. Este mismo estudio también se hizo con perros: en los expuestos a altos niveles de polución con PM se observó mediante MRI, glicosis y patología vascular asociada con la neuroinflamación. (8)(23)

Así pues, la bibliografía existente nos guía de manera coherente a pensar que efectivamente las PM<sub>2.5</sub> pueden incrementar el riesgo de padecer trastorno depresivo, mediado por un proceso neuroinflamatorio y neurodegenerativo. Nos centramos en tratar de elucidar el/los mecanismo/s por los que se podría producir el proceso de neuroinflamación.

La neuroinflamación es una respuesta cerebral destinada a inactivar o eliminar un daño potencial, por lo que es un mecanismo de protección propio de la BHE. Este se encuentra mediado principalmente por las células de la glía, los linfocitos, monocitos y los macrófagos del sistema hematopoyético. La entrada de PM<sub>2.5</sub> al sistema límbico podría considerarse por las definiciones que hemos visto en la introducción como una amenaza o intrusión que disrumpe los mecanismos de protección neuronales de la BHE.

Se considera que, en estado normal, el microambiente del SNC inhibe tónicamente la activación glial de manera que se bloquea la activación de la cascada inflamatoria. Es por ello que las células de la glía se activan solo como consecuencia de muerte o lesión neuronal o cuando se produce una disrupción entre las células gliales y las neuronas (Lui y Hong 2003). (16)

Cuando las células de la glía se activan formando la “glía reactiva o glía activada” se produce una serie de cambios morfológicos y de expresión en su perfil antigénico. Estas células son ahora capaces de proliferar y expresar en su exterior moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II) y moléculas coestimuladoras, lo que les permite tener las funciones básicas de una célula presentadora de antígenos, además de dotar a la glía activada de capacidad fagocítica. Es por ello que en la literatura también se refiere a estos cambios en la glía como fenotipo ameboide fagocítico (Vilhardt 2005). (16) Durante este proceso, las células gliales activadas producen una gran variedad de factores neurotóxicos y pro-inflamatorios, que incluyen citoquinas, metabolitos de ácidos grasos y radicales libres como el ión superóxido y el monóxido de nitrógeno (NO) que son capaces de amplificar la respuesta inflamatoria (Ladeby y cols. 2005; Kim y Vellis, 2005). (16)(24) Esto tiene en

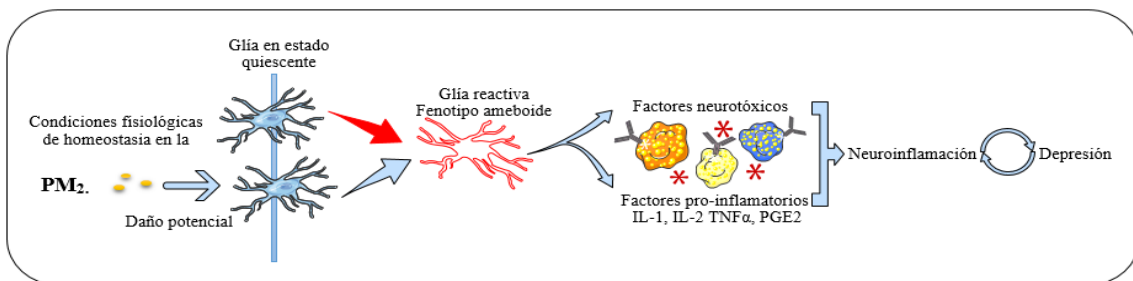
---

<sup>5</sup> Sertralina y Fluoxetina: grupo de medicamentos denominados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); estos medicamentos se usan para tratar la depresión y/o trastornos de ansiedad.

principio un papel protector, con la finalidad de eliminar el agente disruptor de la homeostasia de la glía, en este caso, con el fin de eliminar las  $PM_{2.5}$ .

Sin embargo, la exposición a las  $PM_{2.5}$  no es un hecho puntual, sino un estímulo persistente que entra en contacto con nuestro organismo por inhalación involuntaria y por lo tanto en muchas ocasiones es inevitable. Por ello, las  $PM_{2.5}$  son el equivalente a lo que se describe en la literatura como un “estímulo constante” que amenaza las barreras de protección fisiológicas de nuestro sistema nervioso. Durante el periodo de exposición a las  $PM_{2.5}$ , tanto a corto como a largo plazo, las células de la glía del sistema límbico reciben un estímulo dañino que les obliga a transformarse en su fenotipo ameboide fagocítico. La activación permanente de este sistema de defensa tiene como consecuencia la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de las células de la glía activada. Como hemos comentado, esto tiene en un principio un papel protector con la finalidad de eliminar aquellas  $PM_{2.5}$  que han conseguido atravesar la primera barrera física que protege nuestro sistema límbico. Sin embargo, debido a que estas  $PM_{2.5}$  forman parte de la polución ambiental y no podemos evitar su inhalación, se puede dar una sobreproducción de citoquinas pro-inflamatorias que contribuiría a los cambios fisiológicos que se observan en el trastorno depresivo (Figura 2).

Llegados a este punto podemos comprender por qué se desencadena un proceso de neuroinflamación en el cerebro, más concretamente en el sistema límbico. La bibliografía acerca de la polución ambiental y su relación con la neuroinflamación, ilustra de manera genérica cómo las  $PM_{2.5}$  actúan como un estímulo mecánico que amenaza la homeostasia del SNC al atravesar la BHE. (8)(25)(26)(27) Cuando hablamos de estímulo mecánico nos referimos al mero contacto de las  $PM_{2.5}$  con el SNC que, al ser tóxicas de por sí a concentraciones muy bajas, ya produce daño en la estructura y las células de la BHE. Esto provoca, por un lado neurodegeneración y por otro lado una activación de las células de la glía.



**Figura 2:** Cuando se produce un daño potencial en la BHE las células de la glía que se encontraban en estado quiescente pasan a transformarse en glía reactiva. Esto origina neuroinflamación y contribuye a los mecanismos que producen trastorno depresivo. Fuente: creación propia con el servidor libre *Smart*

Sin embargo, en estos artículos no se ha profundizado en ningún mecanismo molecular o enzimático que pueda explicar esta activación a glía reactiva por parte de las  $PM_{2.5}$ . Es por ello que nosotros en esta revisión planteamos posibles mecanismos por los que se puede producir este proceso y/o en su defecto, vías alternativas que relacionen la entrada de  $PM_{2.5}$  con el trastorno depresivo. Nuestro foco de atención se centró en el papel de CYP en estos procesos. Esto es debido a que CYP es el principal encargado de metabolizar compuestos tanto endógenos como exógenos en las células de la BHE. (13) Por ello, es posible que el metabolismo de las  $PM_{2.5}$  por parte de CYP sea el responsable de la producción de la neuroinflamación y de la desregulación de otras funciones que podrían dar lugar a una disrupción de la homeostasia del sistema límbico o de vías hormonales, que podrían incrementar el riesgo de padecer trastorno depresivo.

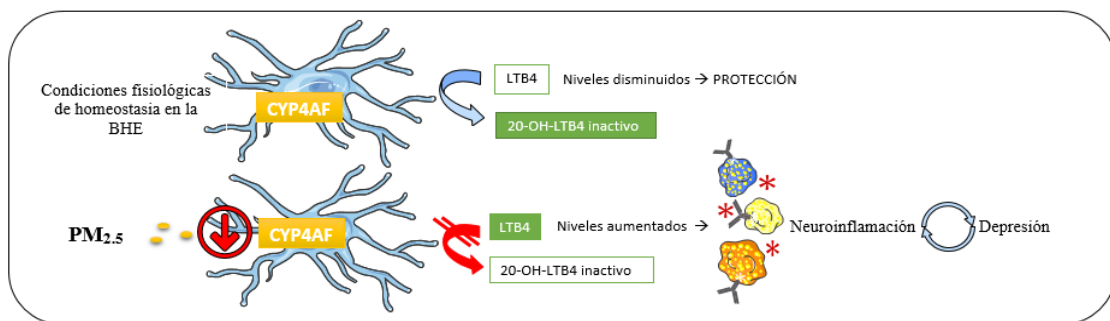
#### 4.2 CYP4AF, mediador de la neuroinflamación en la glía

Hay muchas isoformas de la superfamilia enzimática CYP que se expresan en altas proporciones en el cerebro, y existen resultados prometedores en estudios con ratones que nos guían a pensar que hay un metabolismo local y específico en el cerebro de xenobióticos presentes en la polución ambiental mediado por CYP. Además, cada isoforma se expresa en diferente proporción en distintas regiones del cerebro. Esto también apoya la idea de que es probable que cada isoforma tenga funciones específicas en el desarrollo de la fisiología cerebral. Sin embargo, hay pocos estudios desarrollados directamente sobre el cerebro. (5)

Las familias de CYP450 de 2-4 están involucradas en el metabolismo de xenobióticos y a su vez en el metabolismo esteroideo, mientras que las familias de CYP450 de 5-52 están implicadas en el metabolismo de esteroides y síntesis de vitaminas. Estas familias se expresan de manera ubicua en el cuerpo y por lo tanto también en el cerebro, especialmente en las células de la glía de la BHE y el fluido cerebroespinal. (5) El protagonista del mecanismo que proponemos es el citocromo CYP4AF. Nuestra hipótesis se basa en un artículo reciente (28) que señala a CYP4AF como una potencial diana terapéutica para limitar la neuroinflamación. CYP4AF se expresa de manera ubicua en el cerebro y en varios tipos de células, incluidas las neuronas y la microglía.

Los principales mediadores de la respuesta inflamatoria son los eicosanoides, incluidos los leucotrienos, particularmente el leucotrieno B4 (LTB4). Este tiene un papel pro-inflamatorio, induce la quimiotaxis de leucocitos y su agregación, incrementa la permeabilidad vascular, la proliferación de las células T y aumenta de la secreción de  $IFN\gamma$ , IL-1 e IL-2. (28)(29)

CYP4AF se encuentra en las células de la glía del cerebro y es capaz de modificar la cascada inflamatoria por la hidroxilación de LTB4 a su producto 20-hidroxilado inactivo. Por ello, juega un papel importante en la regulación de la respuesta inflamatoria. La inducción de este citocromo, reduce los niveles de LBT4 y proporciona protección a las células de la microglía, mientras que los inhibidores de CYP4AF producen el efecto contrario, lo que aumenta la respuesta inflamatoria. Por ahora estos estudios se han llevado a cabo únicamente en ratones, donde se ha comprobado que la regulación de la expresión génica, mediante inhibidores químicos de este citocromo, produce un aumento de los niveles de LTB4 y por lo tanto, un aumento de la respuesta inflamatoria, mientras que la expresión elevada de CYP4AF disminuye los niveles de LTB4 lo que proporciona neuroprotección. (28)



**Figura 3:** En condiciones fisiológicas CYP4AF mantiene los niveles de LTB4 disminuidos evitando la inflamación. Con la entrada de las PM<sub>2.5</sub> se produciría una disminución de la actividad de este citocromo y un aumento de los niveles de LTB4. Fuente: creación propia con el servidor libre *Smart*

La entrada de las PM<sub>2.5</sub> produce neuroinflamación y un aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias, pero no se conoce exactamente el mecanismo por el cual esto se produce.

En base a este artículo, podríamos especular que las PM<sub>2.5</sub> podrían ser metabolizadas por CYP4AF en las células de la glía de manera que se produzca una inhibición o una regulación a la baja de la expresión de dicho citocromo, y que en consecuencia aumente la cantidad de marcadores inflamatorios que parecen ser los responsables, entre otros, del desarrollo de un proceso depresivo (Figura 3).

### **4.3 Inhibición de CYP2D6 y desregulación del metabolismo aminérgico**

CYP2D6 es el citocromo más importante en el cerebro para el metabolismo de compuestos exógenos y está implicado en los mecanismos cognitivos. Además, es el citocromo más comúnmente relacionado con desórdenes de personalidad y desórdenes neurológicos, tanto por polimorfismos como por una actividad anormal en el cerebro de esta isoforma en el sistema límbico. (5)

Se han realizado estudios con “metabolizadores pobres” de CYP2D6 que relacionan el tratamiento con fármacos psicotrópicos en pacientes con depresión y/o esquizofrenia con el tiempo de hospitalización. Se ha observado que los “metabolizadores pobres” para esta enzima están más tiempo en el hospital. (5) Este término es parecido al de “metabolizador lento”, de hecho muchas veces ambos términos se usan indistintamente e incluso se plantean como sinónimos. Sin embargo en farmacogenética “lento” se refiere únicamente a la velocidad de metabolismo del enzima, mientras que “pobre” se refiere a la actividad total del citocromo y no exclusivamente a la velocidad. Se considera “metabolizador pobre” cuando la enzima tiene una actividad residual inferior al 10% por lo que muchas veces ante diferentes fármacos metabolizados por un “metabolizador pobre” para ese citocromo, los pacientes se clasificarán como “no respondedores” ante ese medicamento. (30)

De este estudio se dedujo que los “metabolizadores pobres” para CYP2D6, es decir aquellas personas en las que esta isoforma tenga una menor actividad, expresión y/o velocidad de metabolización, serán más propensas a padecer trastorno depresivo. (5) Además del metabolismo de compuestos exógenos, CYP2D6 también se encarga del metabolismo de compuestos endógenos. Para esta hipótesis es especialmente importante la implicación de este citocromo en el metabolismo de las llamadas “aminas traza”. La desregulación de la transmisión aminérgica es un factor común y bien estudiado en los pacientes con trastorno depresivo. (5)(30) Las aminas traza<sup>6</sup> se metabolizan esencialmente por CYP2D6, de hecho algunas de ellas como la Tiramina solo se pueden metabolizar por esta isoforma. La desregulación de las concentraciones de estas aminas en el sistema límbico está implicada en la mayoría de los desórdenes psiquiátricos ya que estos compuestos son capaces de modular a nivel pre y post-sináptico los sistemas de catecolamina e indolamina. (31)

En condiciones normales CYP2D6 metaboliza las aminas traza de forma fisiológica transformándolas en las llamadas aminas biógenas, de manera que en condiciones fisiológicas las aminas traza se encuentran en concentraciones muy bajas, mientras que las aminas biógenas como la Dopamina, la Serotonina, y la Histamina se encuentran en los niveles adecuados para ejercer sus funciones (niveles basales). Hay que tener en consideración que el metabolismo de las aminas traza es de vital importancia ya que son compuestos endógenos que no se almacenan, de manera que actúan inmediatamente sobre sus receptores de los que hablamos también en el desarrollo de esta hipótesis. (31)(32)

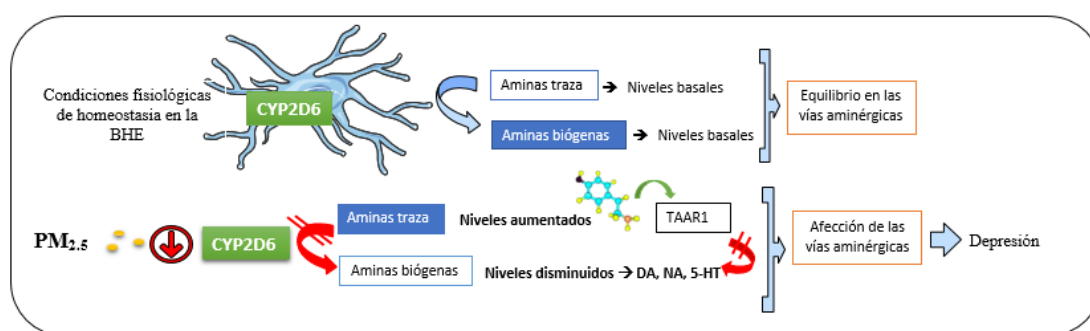
---

6 Aminas traza: grupo de compuestos endógenos que actúan como agonistas del receptor TAAR1 y por lo tanto, como neuromoduladores monoaminérgicos. Están metabólicamente y estructuralmente relacionados con los neurotransmisores de monoaminas clásicos

Como ejemplo práctico para comprender el funcionamiento de este citocromo fijémonos en la conversión de la Tiramina (amina traza) a Dopamina (amina biógena). CYP2D6 es el encargado de realizar esta conversión. Cuando se aplica un anti-suero de CYP2D6 que inhibe la actividad de este citocromo se observa cómo la concentración de Tiramina se eleva, mientras la concentración de la correspondiente amina biógena, la Dopamina, disminuye. (32)

En base a la bibliografía, es posible que esta situación se reproduzca de manera parecida en los metabolizadores pobres: al estar la actividad de este citocromo disminuida se produciría un aumento de la amina traza, y a su vez una disminución de la amina biógena. Recalcamos, como hemos explicado anteriormente, que se ha observado cómo las concentraciones de las aminas traza se encuentran elevadas en diferentes desórdenes psiquiátricos, entre los que se encuentra el trastorno depresivo.

Además de no estar transformándose en aminas biógenas, con lo que los niveles de DA, 5-HT e Histamina se encuentran disminuidos, hay que tener en cuenta un segundo mecanismo: cuando estas aminas trazan se encuentran en concentraciones más altas que las fisiológicas se produce una mayor activación de sus receptores. Estos receptores son los llamados “trace amine associated receptors” (TAARs). En concreto TAAR1, al activarse ejerce un efecto inhibitorio sobre la transmisión Dopaminérgica y se hipotetiza que también sobre la Noradrenérgica y Serotoninérgica, lo que contribuye a producir trastorno depresivo, ya que es una enfermedad clásicamente relacionada con la disminución de los niveles de estos neurotransmisores en el sistema límbico. (31)(32)



**Figura 4:** La inhibición de CYP2D6 produce un aumento de las aminas traza a favor de una disminución de las aminas biógenas. Disminuyen los niveles de DA, NA y 5-HT y simultáneamente el aumento de estas aminas traza provoca una mayor unión a sus receptores que actúan inhibiendo las vías aminérgicas. Esto en última instancia es lo que contribuiría a la producción de trastorno depresivo. Fuente: creación propia con el servidor *Smart*

Mediante la recopilación de información sintetizada en la Figura 4, se aprecia que la neuroinflamación no es el único camino por el que las PM<sub>2.5</sub> pueden causar depresión. Las PM<sub>2.5</sub> como compuesto exógeno, pueden interferir en la actividad del citocromo CYP2D6 como cualquier xenobiótico, al igual que lo hacía en la hipótesis anterior con el CYP4AF.

En base a la información recabada y sintetizada en esta memoria, otro posible mecanismo por el cual las PM<sub>2.5</sub> pueden incrementar el riesgo de sufrir depresión podría ser precisamente por una interacción con el citocromo CYP2D6, que actúa de una manera parecida al anti-suero CYP2D6: con una disminución de las aminas biógenas y un aumento de las aminas traza. Por otro lado, estas PM<sub>2.5</sub> podrían disminuir la actividad de CYP2D6 o su expresión, lo que produce unos efectos parecidos a los que se dan cuando se nos presenta un fenotipo de “metabolizador pobre” para esta isoforma. En esta situación la concentración de aminas traza también se encuentra igualmente aumentada, en contrapartida con las aminas biógenas cuyas concentraciones se encuentran disminuidas. En última instancia, este desequilibrio en las vías aminérgicas sería un factor decisivo para el desarrollo del trastorno depresivo.

#### **4.4 Inducción de CYPs: Desregulación del eje HHA y del metabolismo de neuroesteroides activos en el sistema límbico**

El eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) es el principal encargado de la regulación de la respuesta al estrés por producción de hormonas como el cortisol. Es por ello que la disrupción del equilibrio de este eje está íntimamente relacionado con el aumento de la ansiedad y la depresión, trastornos que se encuentra frecuentemente vinculados. (3) Es posible que las PM<sub>2.5</sub> además de causar neuroinflamación en el sistema límbico, actúen sobre el funcionamiento basal de este eje, ya que se ha observado un aumento del cortisol como consecuencia de la exposición a la polución ambiental (Li *et al.*, 2017). (8)

Como hemos ido viendo a lo largo del desarrollo de esta memoria, la familia enzimática de CYP450 está implicada en el metabolismo de compuestos tanto endógenos como exógenos. En cuanto a compuestos endógenos, ahora nos centramos en cómo CYP450 media la expresión de receptores de Andrógenos (AR), receptores de Estrógenos (ER $\alpha$ , ER $\beta$ ) y receptores de Glucocorticoides (GR). Estos son los receptores de los llamados neuroesteroides activos, tanto de origen gonadal como de origen cerebral, entre los que se incluyen la testosterona, el estradiol y los glucocorticoides (GC). (13) Recordemos de la introducción (2.3) que el sistema límbico es la región del cerebro donde estos se sintetizan en mayor proporción y que los neuroesteroides activos juegan un papel importante en el desarrollo de funciones de neuroprotección, neurotransmisión.

La bibliografía nos señala la posibilidad de que un cambio en la expresión de estos receptores puede dar lugar a una alteración del metabolismo esteroideo, una desregulación hormonal y, por lo tanto, a aumentar el riesgo de padecer trastornos en la salud mental.

En las revisiones existentes acerca de la inducción de la familia CYP450 en el sistema límbico y sus consecuencias (13), podemos observar cómo la entrada de xenobióticos puede producir tanto una inducción como una inhibición de la actividad metabólica de CYP450 en las células de la glía de la BHE. Esto interfiere con el metabolismo basal de los neuroesteroides activos por parte de estos mismos citocromos, dando lugar a una disrupción de la regulación hormonal. Este proceso se conoce en la literatura como “drug hormone cross talk”. (14)

Para ver cómo esto podría afectar al eje HHA, debemos comprender primero cómo funciona CYP450 en condiciones normales en relación a los neuroesteroides.

Esta familia de citocromos, entre otras funciones, media la reacción de hidroxilación de los neuroesteroides activos convirtiéndolos en sus derivados endocrinos inactivados. Por lo tanto, a priori, una inducción de los CYPs produce un desequilibrio en esta reacción que provoca la disminución de las concentraciones de neuroesteroides activos en el sistema límbico. Por el contrario, una inhibición o regulación a la baja de este citocromo aumenta las concentraciones de neuroesteroides activos. (13)

Sin embargo, no todas las isoformas que ejercen este papel se expresan en las mismas áreas del cerebro ni en las mismas concentraciones y además presentan diferente selectividad. Por ejemplo, las isoformas CYP2D10, 3A11 y 3A4 metabolizan testosterona en el sistema límbico, mientras que la isoforma CYP2B1 metaboliza testosterona específicamente en la BHE y astrocitos. Otras isoformas no metabolizan testosterona selectivamente, sino todos los neuroesteroides que hemos nombrado, como por ejemplo las isoformas CYP2D4, 2D6 y 3A9. (5) Es decir, que la presencia de distintas isoformas, que tienen diferente función metabólica

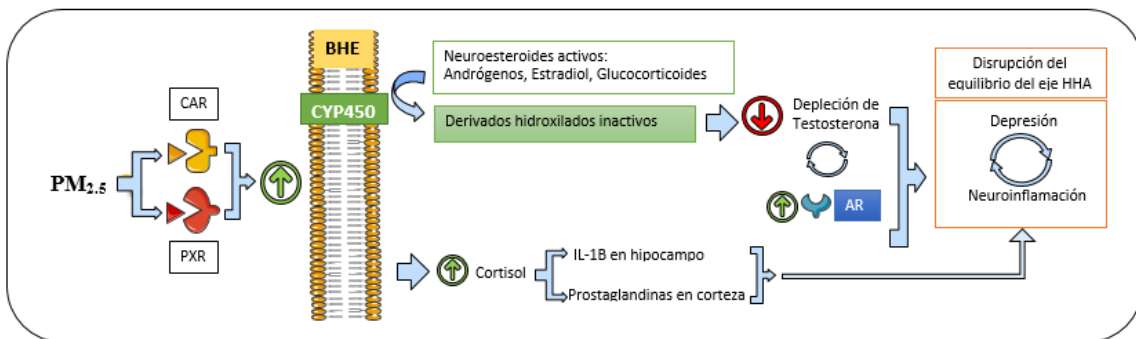


de compuestos tanto endógenos como exógenos, hace que sea difícil poder afirmar qué citocromos y de qué manera están implicados en el proceso “drug hormone cross talk”. (14)

Además, hay que tener en cuenta que los xenobióticos pueden actuar como inductores, sustrato o inhibidores de estos citocromos, de manera que la actividad de una isoforma puede estar incrementada mientras que la actividad de otra isoforma puede estar disminuida por la presencia de PM<sub>2.5</sub>. A pesar de la complejidad, los estudios acerca de estas isoformas progresan lentamente, ya que, para mayor complicación, también se descubrió que las isoformas en el cerebro tienen funciones diferentes a las mismas isoformas expresadas en el hígado, donde estas han sido más estudiadas. (14)(30)

A pesar de no poder afirmar qué isoformas se ven afectadas exactamente ni de qué manera, sí sabemos experimentalmente que los xenobióticos y, por lo tanto, las PM<sub>2.5</sub>, tienen la capacidad de unirse a un tipo especial de receptores llamados xenosensores, como el “Pregnane X Receptor” (PXR) o el “Constitutive Active Receptor” (CAR). Cuando esto sucede se produce una inducción mayoritaria de los CYPs que metabolizan Andrógenos y Glucocorticoides. (13)

También se ha demostrado experimentalmente que por acción de los xenobióticos se produce un aumento de la expresión de los receptores de andrógenos (AR) en las neuronas por otra vía diferente aún no especificada, tanto a nivel de mRNA como a nivel proteico. Además, la señalización hormonal dependiente de AR se eleva. Por otro lado, como consecuencia de la inducción de los CYPs, la testosterona androgénica se metaboliza en mayor medida a hidroxitestosterona, que como hemos explicado, es el derivado inactivo producto de una reacción dependiente de las isoformas de CYP metabolizadoras de testosterona y de neuroesteroides en el sistema límbico. (13)



**Figura 5:** Hipótesis sobre la relación entre la desregulación del eje HHA y el aumento del cortisol con la neuroinflamación. Fuente: creación propia con el servidor *Smart*

A pesar de que pueda parecer contradictorio que se produzca una depleción de los niveles de testosterona y a su vez un aumento de los niveles de los receptores androgénicos, esto tiene su explicación. Los datos bibliográficos apuntan a un ciclo de señalización que comienza con la inducción mediada por el xenobiótico de CYP, el posterior agotamiento de los niveles de testosterona por conversión de esta a su derivado inactivo y por otro lado, por una vía diferente no mediada por CYP, una mayor expresión de AR en las células diana para compensar el menor contenido de testosterona activa (Figura 5). (13)

Esta sobreexpresión de AR es lo que probablemente conduce a una alteración de las cascadas de señalización de las hormonas esteroideas en el cerebro. Esta hipótesis metabólica ha sido corroborada por varios estudios *in vitro* e *in vivo* donde se han observado efectos similares sobre la regulación de AR dependiente de andrógenos y coincide con los estudios que muestran que la testosterona regula negativamente la expresión de AR en el cerebro. (13)

Para respaldar de nuevo la importancia de la homeostasia de este eje y cómo su disrupción puede afectar al trastorno depresivo, cabe destacar que hay varias líneas de investigación en roedores y humanos, que apoyan una influencia estimuladora de la serotonina (5-HT) sobre el eje HHA, mediada en parte por el subtipo de receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Por ejemplo, los estrógenos disminuyen la función de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en sitios pre-sinápticos e incrementan la expresión de estos receptores en sitios post-sinápticos. Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> pre-sinápticos, disminuyen la excitabilidad de las neuronas del Rafe y reducen la síntesis y liberación de 5-HT en estas células, mientras que los receptores 5-HT<sub>1A</sub> post-sinápticos, median la transferencia de señales a neuronas no serotoninérgicas del cerebro anterior. Así, el receptor 5-HT<sub>1A</sub> no sólo maneja el efecto estimulador de la serotonina sobre el eje HHA sino que también es un factor determinante de la respuesta antidepresiva de la serotonina. (3)

En definitiva, en base a estos estudios experimentales, a la bibliografía seleccionada y al estudio crítico que hemos realizado, creemos que esta es una vía muy interesante a estudiar, con perspectiva de elucidar los mecanismos por los que las PM<sub>2.5</sub> que se encuentran en la polución ambiental inducen la superfamilia CYP, qué isoformas específicamente, y si igual que otros xenobióticos con los que ya se ha trabajado experimentalmente, pueden ser un factor determinante que afecte a la desregulación del eje HHA y en consecuencia contribuya al desarrollo del trastorno depresivo.

Dentro de este planteamiento mencionamos el aumento de los niveles de cortisol observado por la exposición a la polución ambiental. CYP también media la expresión de los receptores de glucocorticoides (GR), como hemos mencionado previamente de manera breve. En condiciones normales, los GR se encuentran libres de ligando modulando el ritmo circadiano y ocupados en situaciones de estrés. Las principales áreas cerebrales de la acción de los glucocorticoides incluyen el hipocampo (mediador de la memoria declarativa), la amígdala (mediadora de la respuesta al temor) y la corteza prefrontal (mediadora de la memoria de trabajo). El cortisol (hidrocortisona) es una hormona esteroidea, o glucocorticoide, producida por la glándula suprarrenal, también llamada “Hormona del estrés”. (3)

Antes de proseguir recordemos que en la bibliografía previa se dan a conocer dos puntos clave. En primer lugar, que los xenobióticos interactúan con la superfamilia de CYPs como respuesta mayoritaria o general y, en segundo lugar, que la exposición a las PM<sub>2.5</sub> conlleva un aumento de la producción de cortisol, que se encuentra a su vez elevada en los trastornos depresivos. (3)(33)

Así, de igual manera que se produce una inducción de los receptores de AR, sería interesante estudiar qué ocurre con los receptores de GC debido a lo que se ha observado como consecuencia a la exposición a las PM<sub>2.5</sub>.

Además, si se estudia con mayor profundidad las acciones del cortisol sobre el sistema límbico, se podría llegar a comprender cómo el propio incremento de los niveles de cortisol puede producir neuroinflamación y por lo tanto un incremento del riesgo de padecer trastorno depresivo. (3) Para mayor evidencia, varios estudios sugieren que el estrés agudo, producido por una elevación del cortisol, está asociado con incrementos en la neurotransmisión glutamatérgica excitadora en el hipocampo y la corteza prefrontal, lo que produce un aumento de la expresión de interleucina 1 $\beta$  en el hipotálamo y la producción de prostaglandinas en la corteza cerebral. (3)(34) Estos cambios en los factores de señalización neuroinmunes están asociados a signos de neuroinflamación y activación de la glía a glía reactiva, proceso que tenemos constancia que se produce paralelamente por el paso de PM<sub>2.5</sub> a través de la BHE. A pesar de que no se ha aclarado el mecanismo exacto que regula la expresión de citoquinas, el

glutamato también puede participar en la respuesta neuroinmune al estrés. (3) Además, la noradrenalina también puede actuar como disparador de la expresión de citoquinas, también inducido por el estrés (3), y recordemos de la hipótesis anterior como la transmisión aminérgica se encuentra alterada ante la exposición de las PM<sub>2.5</sub>

Por último, sabemos que las citoquinas tienen la capacidad de inducir o aumentar la actividad del eje HHA, por lo que tenemos evidencia suficiente para poder intentar relacionar la actividad de este eje, con la exposición de las PM<sub>2.5</sub> y el trastorno depresivo. (34)

## **5 Conclusiones**

Tras la investigación bibliográfica realizada en este trabajo, respondemos a nuestro objetivo general ya que hemos logrado estudiar en mayor profundidad la relación entre la exposición de las PM<sub>2.5</sub> (causa) y el incremento del trastorno depresivo (consecuencia). Hemos establecido como proceso fisiopatológico entre ambas la neuroinflamación en el sistema límbico, causada por una activación de las células de la glía de la BHE. Además, abordamos los objetivos específicos de la revisión con juicio crítico y extraemos una serie de ideas fundamentales de nuestro estudio:

- ✓ Además de la activación de las células de la glía, CYP puede estar implicado en el proceso de neuroinflamación como consecuencia de las PM<sub>2.5</sub> y proponemos específicamente una isoforma responsable: CYP4AF.
- ✓ La neuroinflamación no es el único mecanismo por el cual las PM<sub>2.5</sub> pueden incrementar el riesgo de trastorno depresivo. Argumentamos que las PM<sub>2.5</sub> pueden producir una disminución de la actividad de la isoforma CYP2D6 que está íntimamente relacionada con una desregulación del eje aminérgico, incrementando también el riesgo de padecer depresión.
- ✓ Por último, el eje HHA puede estar influenciado por las PM<sub>2.5</sub> produciendo una desregulación hormonal, que junto con un aumento de los niveles de cortisol, también puede incrementar el riesgo de padecer trastorno depresivo.

Creemos que para comprender el mecanismo basal por el cual se produce un incremento del trastorno depresivo como consecuencia de la polución ambiental es necesario estudiar este proceso desde un enfoque integrado por diferentes ramas de la ciencia como la fisiopatología, la bioquímica y las ciencias ambientales y, sobre todo, hacerlo en una mayor profundidad.

Con estas hipótesis dejamos abierta una puerta para la continuidad de esta línea de investigación tal y como nos marcamos al principio de la revisión, ya que desde nuestro punto de vista, sería interesante corroborar las hipótesis teóricas planteadas en este trabajo con datos experimentales.

## **6 Bibliografía**

1. World Health Organization. Health, environment and climate change. Road map for an enhanced global response to the adverse health effects of air pollution. Seventy-First World Health Assembly. 2018;2016(April):1–8.
2. WHO. Indoor Air Quality Guidelines: Household Fuel Combustion. World Health Organization [Internet]. 2014;1–172. Available from: <http://www.who.int/iris/bitstream/10665/141496Summary> in 6 languages: [http://apps.who.int/iris/handle/10665/144309/http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/141496/1/9789241548885\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/handle/10665/144309/http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/141496/1/9789241548885_eng.pdf?ua=1)

3. Dean J, Keshavan Ma. The Neurobiology of Depression: and Integrated View. *Asian J Psychiatr.* 2017;22:62–305.
4. Ali NA, Khoja A. Growing evidence for the impact of air pollution on depression. *Ochsner J.* 2019;19(1):4.
5. Dutheil F, Beaune P, Lorient MA. Xenobiotic metabolizing enzymes in the central nervous system: Contribution of cytochrome P450 enzymes in normal and pathological human brain. *Biochimie.* 2008;90(3):426–36.
6. Dirección general de Salud pública, García Nieto A, Morales, Marta I. Calidad del ambiente interior en edificios de uso público [Internet]. Consejería de Sanidad. 2018. Available from: <file:///C:/Users/User/Downloads/fvm939e.pdf>
7. Vert C, Sánchez-Benavides G, Martínez D, Gotsens X, Gramunt N, Cirach M, et al. Effect of long-term exposure to air pollution on anxiety and depression in adults: A cross-sectional study. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 Aug;220(6):1074–80.
8. Braithwaite I, Zhang S, Kirkbride JB, Osborn DPJ, Hayes JF. Air pollution (Particulate matter) exposure and associations with depression, anxiety, bipolar, psychosis and suicide risk: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2019;127(12).
9. Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biol* [Internet]. 2015;4:180–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>
10. Galindo M santos. La respuesta glial a estímulos inflamatorios: diferencias sexuales y regulación por moduladores de la esteroidogénesis y compuestos estrogénicos. 2012.
11. Bernhardt R Von. La Barrera Hemato-Encefálica en la patología del Sistema Nervioso Central: su importancia en la Respuesta Inflamatoria. *Rev chil- neuro-psiquiatr* [Internet]. 2004;42(2):121–30. Available from: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272004000200005&lng=es&nrm=iso](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272004000200005&lng=es&nrm=iso)
12. Pascual-garvi JM, González-Illanos F, Prieto-arribas R, Cerdán S, Roda JM. La barrera hematoencefálica. 2004;38(6):565–81. Available from: [http://digital.csic.es/bitstream/10261/81117/1/barrera\\_hematoencefálica.pdf](http://digital.csic.es/bitstream/10261/81117/1/barrera_hematoencefálica.pdf)
13. Meyer RP, Pantazis G, Killer N, Bürck C, Schwab R, Brandt M, et al. Xenobiotics in the limbic system--affecting brain's network function. *Vitam Horm.* 2010;82(10):87–106.
14. Meyer RP, Gehlhaus M. A role for CYP in the drughormone crosstalk of the brain. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(6):675–87.
15. Martínez-Gomez. Medicina e Investigación Comunicación entre células gliales y neuronas I . Astrocitos , células perisinápticas. *Rev de medicina e Investig* [Internet]. 2014;2(2):75–84. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medicina-e-investigacion-353-pdf-S2214310615300029>
16. Pérez Capote K. Respuesta de las células gliales al daño neuronal" in vitro". In *Vitro* [Internet]. 2006;28. Available from: <http://www.tesisenred.net/handle/10803/876>
17. Hurley L, Y T. Asociación entre neuroinflamación, neurodegeneración y depresión. *Neurotox Res.* 2013;23(2):131–44.
18. Ströhle A, Romeo E, Hermann B, Pasini A, Spalletta G, Di Michele F, et al. Concentrations of 3 $\alpha$ -reduced neuroactive steroids and their precursors in plasma of patients with major depression and after clinical recovery. *Biol Psychiatry.* 1999;45(3):274–7.
19. Hong W, Zhang Q. Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement and Management. Vol. 1180, *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2019. 117–133 p.

20. Stringaris A. Editorial: What is depression? *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2017;58(12):1287–9.
21. Vojvodic J, Mihajlovic G, Vojvodic P, Radomirovic D, Vojvodic A, Vlaskovic-Jovicevic T, et al. The impact of immunological factors on depression treatment – relation between antidepressants and immunomodulation agents. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(18):3064–9.
22. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet (London, England).* 2006 Jan;367(9504):29–35.
23. Calderón-Garcidueñas L, Medina-cortina H, Mora-tiscare A. Impacto de la contaminación ambiental en el niño clínicamente sano. *Acta Pediátrica México.* 2012;33(3):142–7.
24. Antón M. Efectos protectores de la oleoiletanolamida en la neuroinflamación inducida por la administración de lipopolisacárido o por el consumo intensivo de alcohol. Tesis Dr UCM. 2015;
25. Zhang X, Chen X, Zhang X. The impact of exposure to air pollution on cognitive performance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(37):9193–7.
26. Chen X. Happiness in the Air: How Does a dirty sky affect mental health and subjective well-being. 2018;81–94.
27. Budnik LT, Adam B, Albin M, Banelli B, Baur X, Belpoggi F, et al. Diagnosis, monitoring and prevention of exposure-related non-communicable diseases in the living and working environment: DiMoPEX-project is designed to determine the impacts of environmental exposure on human health. *J Occup Med Toxicol.* 2018;13(1):1–22.
28. Sehgal N, Agarwal V, Valli RK, Joshi SD, Antonovic L, Strobel HW, et al. Cytochrome P4504f, a potential therapeutic target limiting neuroinflammation. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2011;82(1):53–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2011.03.025>
29. Zamora MB, Edecio D, Zamora S, Pérez VM. Leucotrienos y antileucotrienos en medicina basada en la evidencia. *Rev Latinoam Patol Clínica y Med Lab.* 2015;62(3):157–62.
30. Prior-gonzález OA, Garza-gonzález E, Fuentes- HA, Fuente D, Rodríguez-leal C, Maldonado-garza HJ, et al. Farmacogenética y su importancia en clínica. *Med Univ.* 2011;13(50):41–9.
31. Farooqui, Tahira. Trace Amines and Their relevance to neurological disorders. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2016;17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2013.09.004>
32. Hiroi T, Imaoka S, Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;249(3):838–43.
33. Thomson EM, Filiatreault A, Guénette J. Stress hormones as potential mediators of air pollutant effects on the brain: Rapid induction of glucocorticoid-responsive genes. *Environ Res* [Internet]. 2019;178(August):108717. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108717>
34. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. *Rev Chil Neuro-Psiquiatria* [Internet]. 2010;48(4):307–18. Available from: [www.sonepsyn.cl](http://www.sonepsyn.cl)