



REGULACIÓN NERVIOSA DEL SISTEMA INMUNE: APLICACIONES FARMACOLÓGICAS

IRENE PEREIRA GONZÁLEZ
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. FACULTAD DE FARMACIA.
TRABAJO FIN DE GRADO. JUNIO 2019

INTRODUCCIÓN

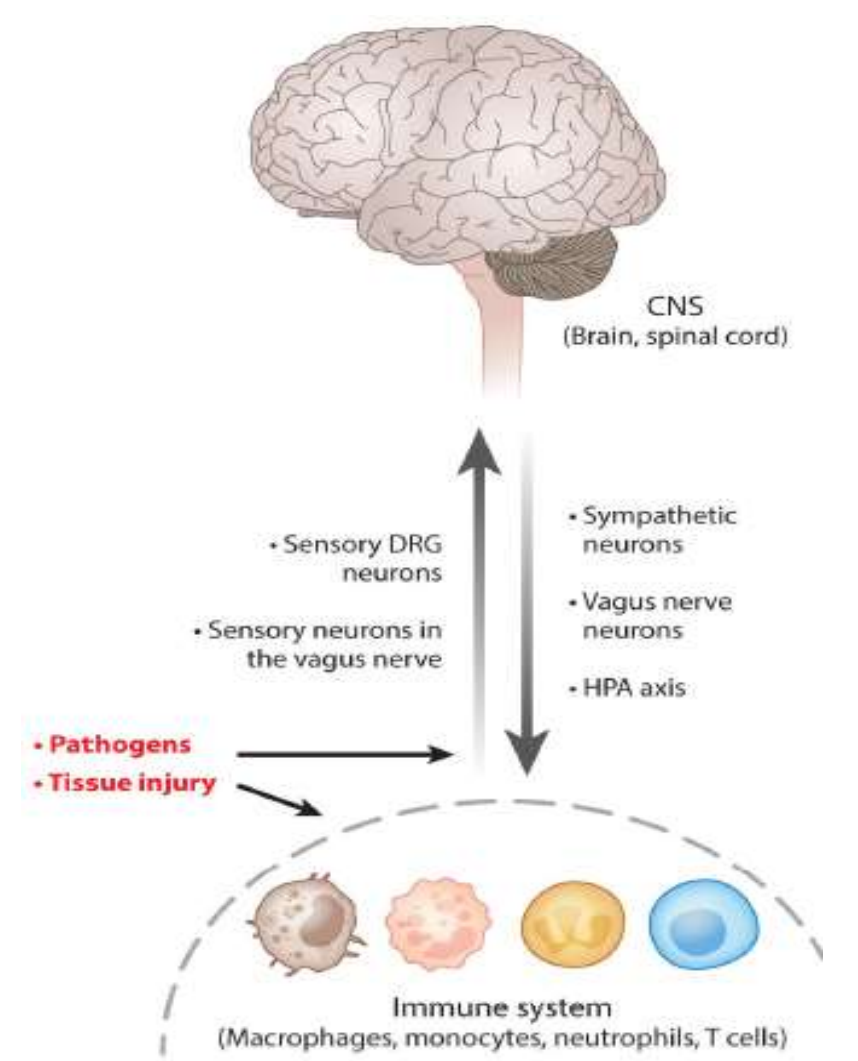


FIGURA 1. COMUNICACIÓN ENTRE EL SISTEMA INMUNE Y EL SISTEMA NERVIOSO. OBTENIDA DE PAVLOV ET AL (2018).

Vías de regulación nerviosa del sistema inmune:

- Vía colinérgica antiinflamatoria (CAIP): las fibras eferentes y aferentes del nervio vago constituyen el reflejo antiinflamatorio → Las fibras eferentes liberan acetilcolina → se une a sus receptores $\alpha 7nAChR$ → inhibición de liberación de citoquinas proinflamatorias como TNF- α .
- Eje HPA (Hipófisis-Pituitaria-Adrenal): vías aferentes del nervio vago.

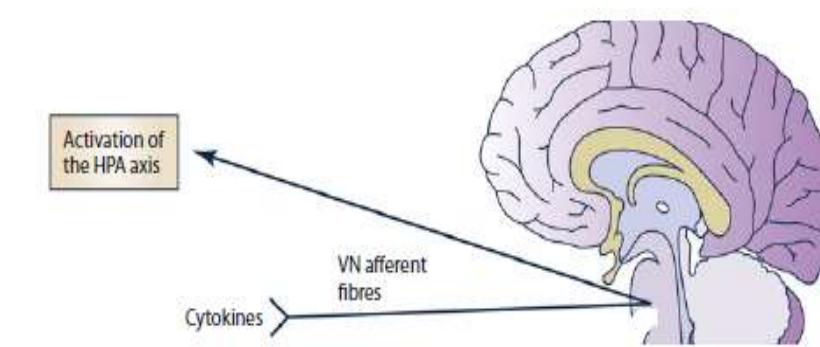


FIGURA 2. EJE HPA. OBTENIDO DE BONAZ, B. ET AL (2016)

- Regulación adrenérgica: la activación del Sistema Nervioso Simpático supone la liberación de catecolaminas, que regulan la inmunidad innata (células NK y macrófagos) y la adaptativa (regulación linfocitos Th).

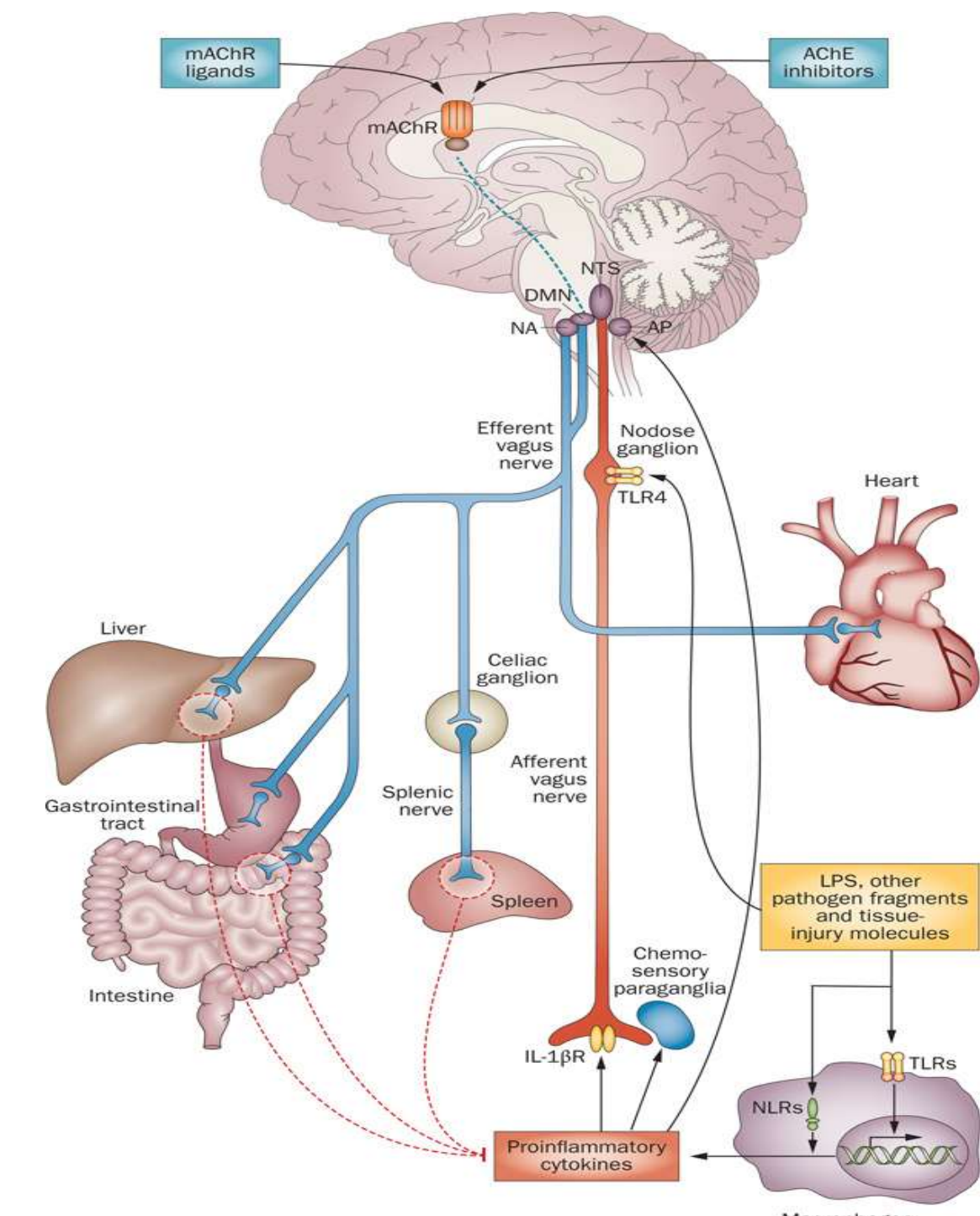


FIGURA 3. VÍA COLINÉRGICA ANTIINFLAMATORIA. OBTENIDO DE PAVLOV ET AL. 2012.

OBJETIVOS

- Revisión de las posibles aplicaciones terapéuticas en el reflejo antiinflamatorio: intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.
- Efecto de la inflamación en el SNC.
- Comprender las bases de la regulación adrenérgica y las terapias potenciales en ella.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando bases de datos como PubMed y NIH. Se han consultado publicaciones recientes con el fin de obtener la información más actualizada posible.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a. Las opciones terapéuticas a nivel del reflejo inflamatorio son:

- Estimulación bioeléctrica del nervio vago: importante en artritis reumatoide (1) y enfermedad inflamatoria intestinal (2). Se han realizado ensayos clínicos que ponen de manifiesto una remisión clínica de la enfermedad.

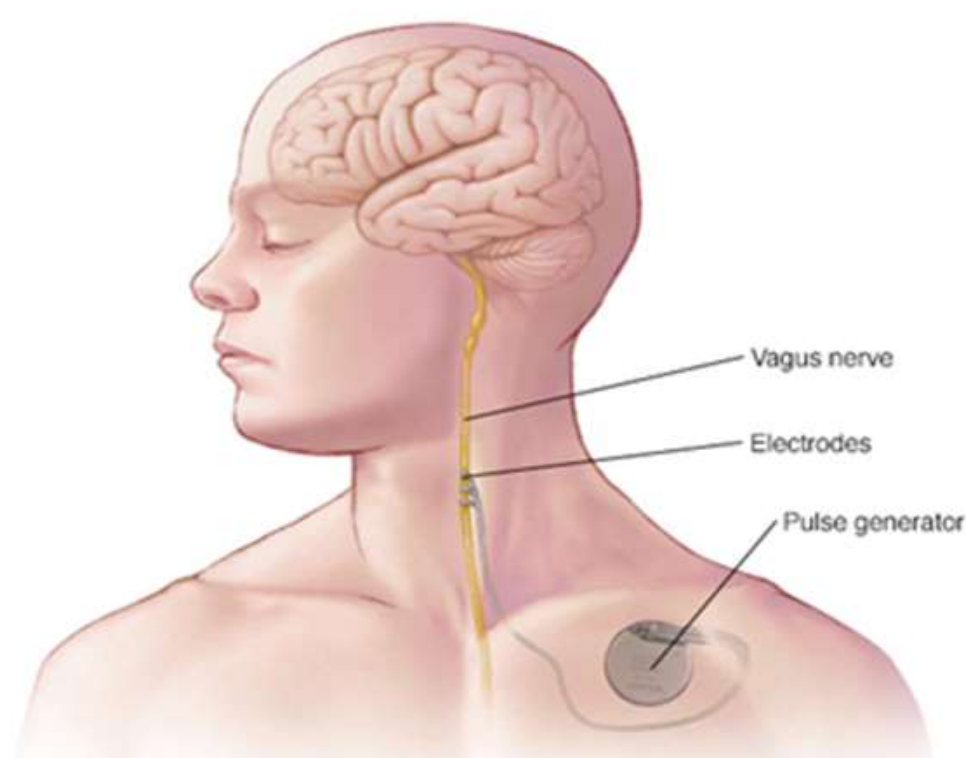


FIGURA 4. OBTENIDA DE MAYO CLINIC.

- Activación farmacológica de la vía colinérgica antiinflamatoria: fármacos que actúan sobre el $\alpha 7nAChR$ → agonistas (GTS-21) → producen una inhibición concentración-dependiente de la síntesis y liberación de mediadores proinflamatorios (3). Estudios experimentales y en ensayos clínicos.

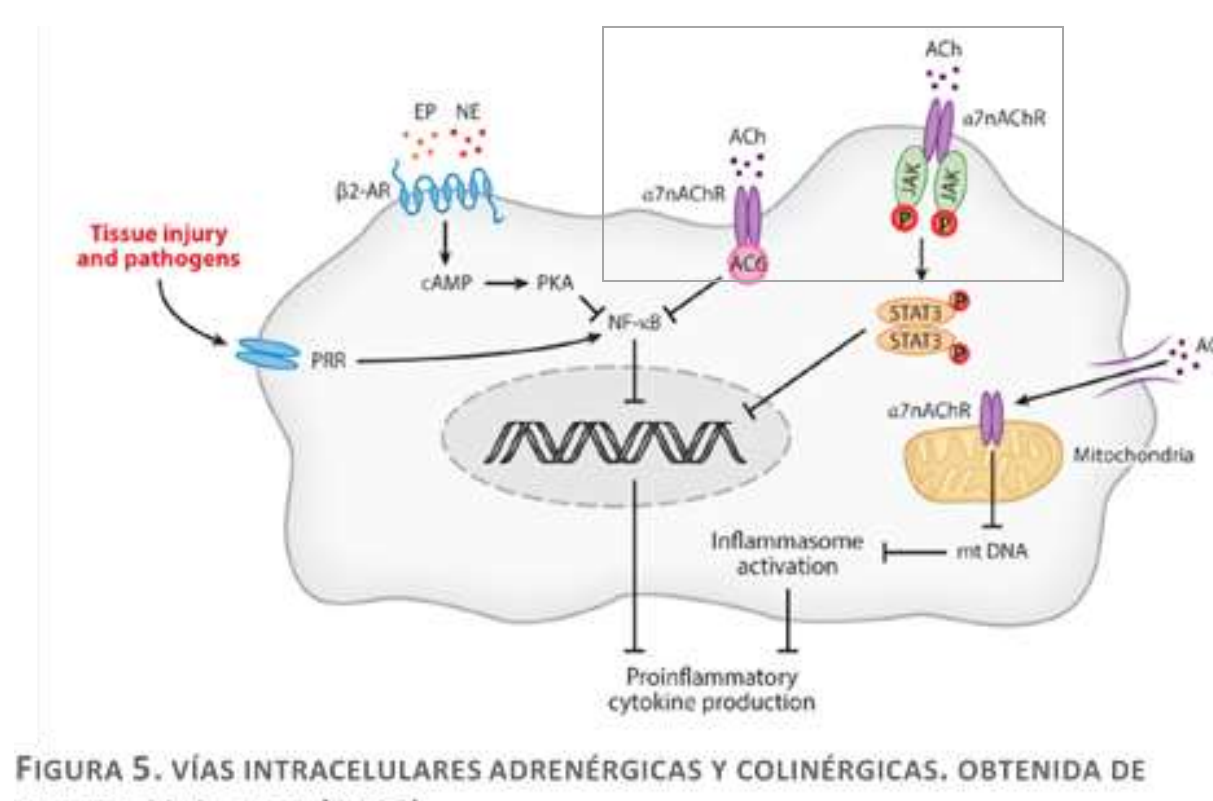


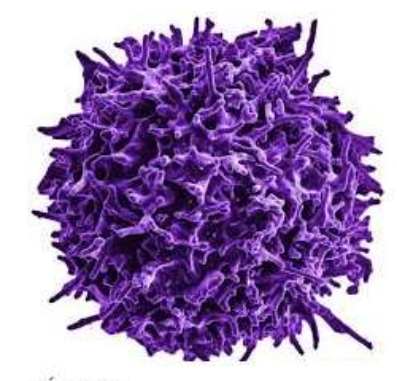
FIGURA 5. VÍAS INTRACELULARES ADRENÉRGICAS Y COLINÉRGICAS. OBTENIDA DE PAVLOV, V. A. ET AL (2018).

TIPO DE FÁRMACO	FÁRMACO
Agonista no selectivo	- Acetilcolina - Nicotina
Agonista selectivo $\alpha 7$	- Colina - AR-R1779
Agonista parcial $\alpha 7$	- GTS-21
Antagonista selectivo $\alpha 7$	- Alfa bungarotoxina (α -BTX) - Methyllycaconitine (MLA)
Moduladores alostéricos positivos	- Tipo I - Tipo II
	- Galantamina, ivermectina - PNU-120596

TABLA 1. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL RECEPTOR ALFA-7-NICOTÍNICO. OBTENIDA DE HOOVER D. B. (2017)

b. Episodios de sepsis suponen una disfunción cerebral. Se produce encefalopatía asociada a sepsis (SAE). La afectación de la función cerebral lleva a la pérdida de la regulación del sistema inmune, del sistema cardiovascular y de la homeostasis (4).

c. En cada célula, la unión de las catecolaminas a los receptores β -AR tiene diferentes efectos: en células NK, la activación de los receptores β -AR disminuye la citotoxicidad de las mismas (5) → los beta bloqueantes incrementarían el efecto de las células NK. Ese incremento de actividad puede ser útil para disminuir la inmunosupresión postoperatoria y la metástasis (ensayos clínicos recientes). El problema es la poca selectividad de estos fármacos.



CONCLUSIONES

- La vía de regulación nerviosa del sistema inmune que más aplicación terapéutica ofrece es el reflejo inflamatorio.
- La inflamación periférica afecta a la función cerebral y el daño de la función cerebral compromete la regulación del sistema inmune.
- Regulación adrenérgica: los fármacos que actúan a nivel de los receptores $\beta 2$ -AR y el estudio con respecto a las células NK y cáncer presenta potenciales aplicaciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Frieda A. Koopman, Sangeeta S. Chavan, Sanda Miljko, Simeon Grazio, Sekib Sokolovic, P. Richard Schuurman, Ashesh D. Mehta, Yaakov A. Levine, Michael Faltys, Ralph Zitnik, Kevin J. Tracey, Paul P. Tak. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. Proceedings of the National Academy of Sciences; Jul 2016, 113 (29) 8284-8289
- Hoover D.B. Cholinergic Modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation. Pharmacol Ther. 2017; 179: 1-16.
- Bonaz B, Sinniger V, Hoffmann D, Clarencon D, Mathieu N. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. Neurogastroenterol Motil. 2016; 28 (6): 948-953.
- Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. Nat Rev Neurol. 2012; 8: 557-662.
- Whalen MM, Bankhurst AD. Effects of beta-adrenergic receptor activation, cholera toxin and forskolin on human natural killer cell function. Biochem J. 1990; 272(2):327-331.
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nat. 2000; 405 (6785):458-462.
- Bonaz, B., Sinniger, V., Pellissier, S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. J Physiol. 2016; 594(20), 5781-5790.
- Marino F, Cosentino, M. Adrenergic modulation of immune cells: an update. Amino Acids. 2013; 45 (1): 55-71.

La revisión consta de un total de 24 referencias bibliográficas.