



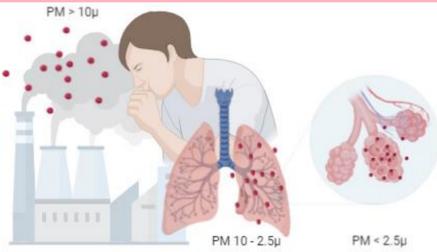
Efectos neurológicos de la exposición a xenobióticos y su relación con el trastorno depresivo

Autor: Irina Ribeiro Bas

Grado de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

· INTRODUCCIÓN ·

Contexto ambiental



Xenobiótico: compuesto químico ajeno al cuerpo humano. ("xeno" ajeno, "bio" vida)

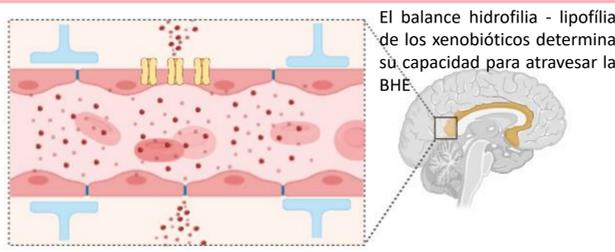
La **polución ambiental** es responsable de aproximadamente 4,2 millones de defunciones prematuras al año. Es causante de desórdenes respiratorios, cardiovasculares y también de trastornos cognitivos y sobre la **salud mental**.

La polución ambiental contiene una mezcla de muchos compuestos contaminantes llamada "**materia particulada**" o PM.

Destacan las **PM_{2.5}** también llamadas "**partículas en suspensión**"

- Son consideradas por la OMS como un indicador representativo para medir la calidad del aire.
- Por si solas son tóxicas a concentraciones bajas y su exposición se asocia a cambios en la estructura del cerebro y neurodegeneración.
- Las PM_{2.5} por su tamaño pueden difundir a través de los alveolos pulmonares y circular hasta llegar a la BHE
- La exposición a PM_{2.5} se correlaciona con neuroinflamación, activación glial y aumento de la producción de cortisol, marcadores comunes en la fisiopatología del trastorno depresivo.

Contexto metabólico



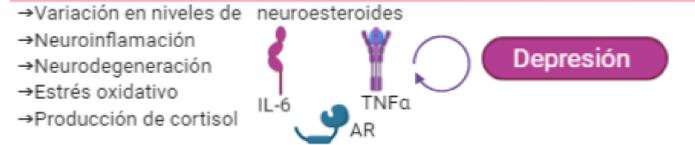
La **BHE** no es solo una barrera física y metabólica sino también una propiedad funcional del SNC formada por:

- ✓ Conforman la envoltura pericapilar mediante pies gliales
 - ✓ Sellan el paso extracelular
 - ✓ Permiten a la BHE desarrollar funciones en paralelo y dar respuesta al medio externo
- 1** **Astrocitos**
- 2** **Oligodendrocitos**
- ✓ Sintetizan y mantienen las vainas de mielina
- 3** **Microglia**
- Quiescente → Estímulo dañino persistente → Activada → **Glia reactiva**
- Neurodegeneración
→ Pérdida de comunicación específica entre neuronas
→ Inflamación persistente hasta eliminar el estímulo

CYP: superfamilia enzimática que ejerce un papel protector: barrera metabólica. Se expresan de forma ubicua en el organismo, incluido en las células de la glía de la BHE. Es el principal metabolizador de compuestos tanto endógenos como exógenos (**PM**) en la BHE → "**Drug-Hormone cross talk**"

Familias CYP450 de 2-4: metabolismo de xenobióticos y metabolismo esteroideo.
Familias CYP450 5-52: metabolismo de esteroides y síntesis de vitaminas.

Contexto fisiopatológico



Sistema límbico (SL): síntesis de neuroesteroides activos afectando a la memoria, comportamiento, motivación, cognición, comportamiento sexual, procesamiento del estrés y miedo.

La **depresión** segundo motivo de baja laboral e incapacidad más frecuente. Es el resultado de una compleja interacción de diversos factores sociales, psicológicos y biológicos.

Cambios fisiopatológicos en el trastorno depresivo:

- Neuroinflamación
- Alteración de los niveles de monoaminas
- Anormalidades en el eje HHA
- Cambios vasculares, disminución de la neurogénesis, neuroplasticidad y en ocasiones neurodegeneración

· OBJETIVOS ·

Los mecanismos moleculares por los cuales las **PM_{2.5}** producen neuroinflamación e incremento del riesgo del trastorno depresivo, no se han establecido, de momento solo se han considerado como un daño mecánico que irrumpe la homeostasia de la BHE. Queremos estudiar las consecuencias de las **PM_{2.5}** en el SL:

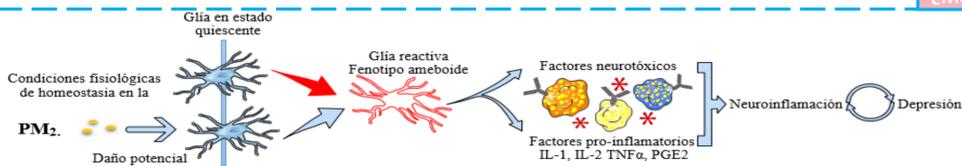
- 1.Cuál es la vía por la que se produce neuroinflamación.
2. Si CYP en las células de la glía está implicado en el proceso de neuroinflamación por interacción con las **PM_{2.5}**.
3. Si la interacción con CYP puede producir además una desregulación de las vías aminérgicas.
4. Si es posible que provoque una desregulación hormonal del eje HHA y si CYP también está implicado en ese proceso.

· RESULTADOS y DISCUSIÓN ·

1 Neuroinflamación como consecuencia de las **PM_{2.5}** y trastorno depresivo

Exposición a **PM_{2.5}** → inflamación neurosistémica → riesgo de padecer trastorno depresivo.

- ✓ Los pacientes con depresión tienen los niveles de IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α y PGE2 incrementados
- ✓ Las citoquinas pro-inflamatorias modulan el comportamiento y la cognición: reducen los niveles de monoaminas cerebrales, activan las respuestas neuroendocrinas y promueven la excitotoxicidad.
- ✓ Los pacientes con depresión tienen una mayor tasa de trastornos autoinmunes y viceversa
- ✓ Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos son potencialmente útiles en el tratamiento coadyuvante de los síntomas de la depresión por disminución de las concentraciones de citoquinas pro-inflamatorias.

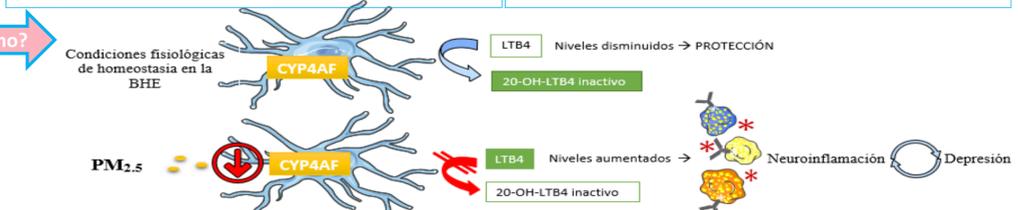


PM_{2.5} como daño mecánico persistente sobre la BHE que produciría la activación de la glía en estado quiescente a glía reactiva: secreta factores neurotóxicos y pro-inflamatorios.

2 CYP4AF: mediador de la neuroinflamación en las células de la glía

Los principales mediadores de la respuesta inflamatoria son los eicosanoides, en concreto el leucotrieno B4 (LTB4). Tienen un papel pro-inflamatorio, induce la quimiotaxis de leucocitos y su agregación, aumenta la permeabilidad vascular, produce una proliferación de células T y un aumento de la secreción de INFγ, IL-1 e IL-2.

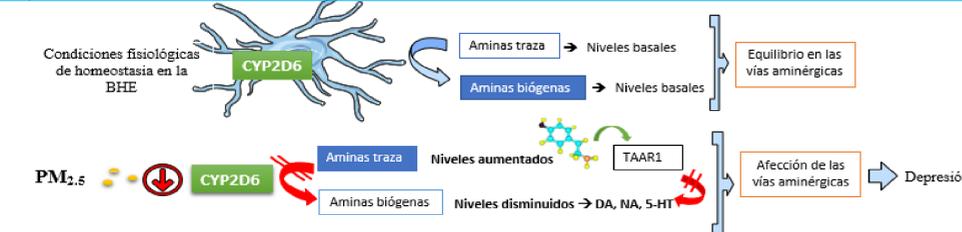
CYP4AF se expresa en el cerebro de manera ubicua, inclusive en las neuronas y la microglía. Este citocromo es capaz de modificar la cascada inflamatoria por hidroxilación de LBT4 a su producto 20-hidroxilado inactivo. Inhibidores químicos de este citocromo producen un aumento de los niveles LBT4 y un aumento de la respuesta inflamatoria.



Las **PM_{2.5}** podrían interaccionar con CYP4AF en las células de la glía produciendo una inhibición o una regulación a la baja de la expresión de este citocromo → Neuroinflamación → Depresión

3 Inhibición de CYP2D6: desregulación de la transmisión aminérgica

- Es el citocromo más importante en el cerebro para el metabolismo de compuestos exógenos.
- ✓ Una actividad anormal en el cerebro de este citocromo se asocia a desórdenes neurológicos por regular el metabolismo de aminos traza (Dopamina, Serotonina, Histamina).
- ✓ Los metabolizadores pobres de este citocromo son mas propensos a padecer trastorno depresivo por encontrarse disminuida su actividad. Esto es debido a que de manera fisiológica transforma las aminos traza en aminos biógenas.
- ✓ El anti-suero de CYP2D6 inhibe su actividad aumentando la concentración de aminos traza a favor de una disminución de las aminos biógenas, con lo que los niveles de DA, 5-HT e Histamina se encontrarían por debajo de los niveles basales. Sus recetores TAAR, se encuentran activados en mayor proporción.
- ✓ TAAR1 ejerce un efecto inhibitorio sobre la transmisión dopaminérgica.

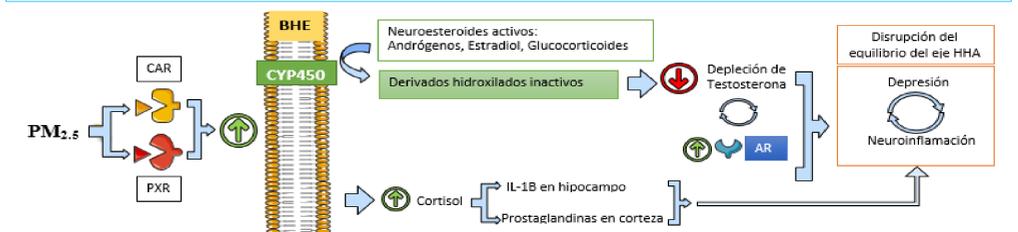


Las **PM_{2.5}** podrían actuar de una manera parecida al anti-suero CYP2D6 y ejercer efectos parecidos a los de un "metabolizador pobre" de CYP2D6.

4 Inducción de CYP: desregulación del eje HHA y de los niveles de neuroesteroides

- ✓ Media la expresión de receptores de andrógenos (AR), estrógenos y los receptores de glucocorticoides (GR) de los neuroesteroides activos de origen gonadal y cerebral.
- ✓ Hidroxila los neuroesteroides activos convirtiéndolos en sus derivados endocrinos inactivos. Los xenobióticos tienen la capacidad de unirse a xenosensores como el PXR y el CAR produciendo una inducción de los CYPs metabolizadores de AR y GC. Esto produce una disminución de los niveles de testosterona activa y por una vía diferente no especificada, una mayor expresión de los receptores de AR para compensar esta disminución.

- Además...** la exposición a **PM_{2.5}** produce un aumento del cortisol
- ✓ El aumento de los niveles de cortisol se asocia con un aumento de los niveles de la neurotransmisión glutamatérgica, un aumento de la expresión de IL-1β y de prostaglandinas.
- ✓ Las propias citoquinas tienen la capacidad de inducir la actividad del eje HHA.



Si las **PM_{2.5}** actúan como el resto de xenobióticos pueden alterar el equilibrio del HHA produciendo una disminución de los niveles de neuroesteroides activos y aumento del cortisol.

· CONCLUSIONES ·

- ✓ Establecemos cómo la neuroinflamación se produce por activación de las células de la glía de la BHE por un daño mecánico por parte de las **PM_{2.5}**.
- ✓ Proponemos como mediador enzimático del proceso de neuroinflamación a CYP, específicamente la isoforma CYP4AF. Dicha neuroinflamación será uno de los motivos que producen un aumento de la incidencia de trastorno depresivo.
- ✓ La neuroinflamación no es el único mecanismo por el cual las **PM_{2.5}** incrementan el riesgo de padecer trastorno depresivo. Argumentamos cómo éstas pueden producir una disminución de la actividad de la isoforma CYP2D6 produciendo una disminución de las concentraciones de aminos biógenas en el sistema límbico.
- ✓ Además hipotetizamos cómo las **PM_{2.5}** pueden producir una desregulación hormonal del eje HHA por la alteración de los niveles de neuroesteroides activos y un aumento de los niveles de cortisol, todo ello retroalimentado por la situación de neuroinflamación persistente.

· BIBLIOGRAFÍA ·

