



TNF y citocinas y dolor: más allá de la inflamación tisular

M.^a Remedios Moreno Brea y Juan Antonio Micó *

Departamento de Neurociencias, Universidad de Cádiz, CIBER de Salud Mental (CIBERSAM), Cádiz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2009
Aceptado el 15 de mayo de 2009

Palabras clave:

Dolor
Hiperalgnesia
Depresión
Citocinas
Factor de necrosis tumoral
Receptores de TNF
Antidepresivos

Keywords:

Pain
Hyperalgesia
Depression
Cytokines
TNF Receptors
Tumor Necrosis Factor
Antidepressive Agents

RESUMEN

Numerosos datos apoyan la participación de las citocinas en la transmisión del dolor, especialmente en el dolor de tipo neuropático. Tanto resultados obtenidos a partir de diferentes modelos experimentales de dolor como varios datos procedentes de la clínica implican a diversas citocinas, especialmente a algunas de carácter proinflamatorio, en la fisiopatología del dolor crónico. La manipulación farmacológica selectiva de moléculas claves en estas vías puede suponer una oportunidad de tratamiento que dé respuesta a patologías dolorosas de difícil solución con los medios habituales.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

TNF and cytokines and pain: Beyond the tisular inflammation

ABSTRACT

Numerous studies support the participation of cytokines in the transmission of pain, especially in neuropathic pain. Results obtained both from different experimental pain models as well as studies from a clinical perspective implicate diverse cytokines, especially some of a proinflammatory nature, in the physiopathology of chronic pain. Selective pharmacologic manipulation of these pathways key molecules represents and constitutes a treatment opportunity and an answer to this painful pathology which currently has a difficult solution.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El dolor se encuentra en la encrucijada de procesos biológicos/somáticos, emocionales/mentales y otros que podríamos llamar socioambientales. Todos estos factores de distinta naturaleza pueden influir de manera notable en su percepción y vivencia. El conocimiento de la participación en la regulación endógena del dolor de diversas áreas, tanto periféricas como centrales (léase espinales o supraespinales), permite, hoy en día, una mejor comprensión de los mecanismos implicados en el dolor y, por tanto, un abordaje más eficaz de éste.

Aunque el interés en la investigación del dolor se ha centrado clásicamente en los neurotransmisores que participan en la propia transmisión del dolor y su regulación (opioides, monoaminas,

sustancia P, etc.), hoy en día está cobrando gran interés la participación en la regulación nociceptiva endógena de los mediadores de la respuesta inflamatoria e inmune. De hecho, de manera similar a lo previamente comentado para el dolor, es sabido que la respuesta inmunitaria puede verse influenciada tanto por factores meramente biológicos como ambientales e incluso psicológicos.

Más aún, referencias cada vez más numerosas parecen indicar que todos estos procesos se relacionan y potencian entre sí, compartiendo vías de comunicación celular y molecular que comienzan a ser aclaradas en la actualidad.

Por otro lado, también parece bien establecida la relación entre dolor (crónico) y depresión, lo que es de destacar en el sentido de este artículo, ya que en la regulación de los trastornos afectivos pueden participar los mediadores anteriormente citados y puede cerrarse un círculo vicioso dolor-depresión-dolor de difícil ruptura. En este círculo, las citocinas parecen ser grandes protagonistas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanantonio.mico@uca.es (J.A. Micó).

En la práctica clínica es frecuente la presencia de depresión en personas que sufren enfermedades crónicas, por ejemplo las reumatológicas. En el caso de la artritis reumatoide, con una base inmunológica clara, se sabe que con frecuencia en estos pacientes coexisten otras afecciones sin que tengan que compartir forzosa-mente una base etiopatogénica común. Además de la destacada presencia de problemas cardiovasculares, especialmente el infarto de miocardio, o las afecciones pulmonares, que pueden determinar una mortalidad precoz en estos pacientes (así como las fracturas, los ictus o la diabetes), la comorbilidad puede condicionar claramente la calidad de vida del paciente. En términos de discapacidad, por su potencial para afectar tanto a la condición social como a la laboral y a la autopercepción de salud, se ha destacado la presencia de trastornos depresivos en los enfermos con artritis reumatoide, siendo también causa de hospitalización frecuente¹. Por tanto, la confluencia de dolor/enfermedades reumatológicas/depresión parece clara.

A continuación, abordamos sucintamente las relaciones mediadores inmunitarios-dolor y sistema inmunitario-depresión.

Relación dolor-sistema inmunitario

Las células del sistema inmunitario, que no son, obviamente, de estirpe nerviosa, pueden influir en la percepción del dolor así como en su modulación por el sistema nervioso.

Dichas células participan en numerosas respuestas a través de la producción y la secreción de numerosos mediadores, destacando las citocinas, por ser el vehículo fundamental de comunicación intercelular en el sistema inmune.

Además de su papel fundamental en la aparición y mantenimiento de la respuesta inmune, humoral y celular, se sabe que las citocinas juegan también un importante papel en diversos procesos fisiológicos, como el sueño o la fatiga, o patológicos, como las enfermedades de base inmunológica, pero también en el estrés o en la depresión. Estas acciones extrainmunitarias son posibles por su capacidad para regular la actividad de otros sistemas. Al mismo tiempo, la respuesta de las células del sistema inmune es modulada por señales procedentes del sistema nervioso o del endocrino, estableciéndose complejos circuitos de interacción mutua entre ellos.

Las citocinas incluyen a las interleucinas (IL), las linfocinas, los interferones, las monocinas y las quimiocinas. Ejercen sus efectos a través de receptores específicos de membrana situados en las células efectoras; de hecho, su capacidad para unirse a un tipo u otro de receptores determina su clasificación. De entre las que interesan en el tema que nos ocupa destacan la familia del receptor de la IL-6, de la IL-1 y del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF). Todas ellas, junto a otras, son mediadoras de la inmunidad natural y participan en el reclutamiento linfocitario. Además, las citocinas pueden ser liberadas por células que no pertenecen al propio sistema inmunitario, como los fibroblastos o las células de Schwann.

En general, se ha considerado que las citocinas pueden ser proinflamatorias o antiinflamatorias, aunque algunas de ellas pueden presentar ambas características en diferentes circunstancias y ambientes celulares.

Además de su clara participación en el dolor en enfermedades de base inflamatoria e inmunológica, como la artritis reumatoide, parece que las citocinas pueden participar en otros tipos de dolor, como es el neuropático²; de forma que un aumento en la expresión de mediadores proinflamatorios puede alterar la respuesta analgésica.

Investigaciones, tanto básicas como clínicas, realizadas en los últimos años han destacado a diversos miembros de la familia de las citocinas y sus receptores como puntos clave en la modulación

de la transmisión de la señal nociceptiva, sobre todo la aferente. A continuación, revisamos brevemente algunos de los datos más significativos.

a) Citocinas y modelos experimentales de dolor

La participación de las citocinas ha sido demostrada en varios modelos experimentales de dolor crónico neuropático e inflamatorio.

- Concretamente, la «neuritis» que se desarrolla en el modelo experimental de dolor neuropático por constricción del nervio ciático es el reflejo, en cierto modo, de una respuesta inflamatoria. Además, la lesión del nervio provoca toda una cascada de respuestas inmunes. El daño en el nervio provoca una infiltración de macrófagos de la zona, con activación de células T y aumento de la expresión de citocinas proinflamatorias. Se ha observado un aumento rápido y sostenido de las concentraciones y la sensibilidad de los receptores del TNF, la IL-1 β e IL-6, tanto en el propio nervio lesionado como en los correspondientes ganglios de las raíces dorsales³, así como en el nervio contralateral⁴. Aun más, las modificaciones en las concentraciones de citocinas también se aprecian a nivel espinal⁵ o supraespinal⁶, concretamente se ha apreciado un aumento de la actividad correspondiente al TNF a nivel de hipocampo y locus coeruleus. Asimismo, en este modelo de dolor, la administración de un inhibidor del TNF produce una respuesta analgésica evidente⁷.
- También en el modelo de sección del nervio ciático se ha observado un aumento local del TNF, IL-1 α e IL-1 β ³, atribuyéndose la hiperalgesia propia del modelo experimental a esta respuesta proinflamatoria neural.
- Por otro lado, roedores carentes genéticamente (*knock-out*) de células T presentan tolerancia a la hiperalgesia en modelos animales de dolor crónico.

b) Citocinas y dolor crónico en clínica

En los últimos años se ha investigado la posible participación de las citocinas en la fisiopatología de diferentes estados de dolor crónico. Se sabe, por ejemplo, que existe una correlación temporal entre la evolución del dolor postquirúrgico (en estudios controlados) y la cinética de ciertos mediadores inflamatorios.

Aunque algunos autores han apreciado un aumento de los niveles plasmáticos del TNF en pacientes con fibromialgia⁸, otros no han replicado este hallazgo, al menos a nivel sistémico, si bien sí se apreciaba disminución de las citocinas antiinflamatorias⁹.

También se han encontrado modificaciones de los niveles de citocinas proinflamatorias en pacientes con neuropatías periféricas dolorosas, síndrome doloroso regional complejo e incluso neuralgia postherpética, aunque no siempre los resultados son coincidentes.

Podríamos resumir que una «regulación a la alta» (*up-regulation*) de algunas citocinas y de sus receptores en distintas áreas del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) se asocia con el dolor crónico¹⁰.

Papel de las citocinas en la hipersensibilidad central

Es sabido que la lesión nerviosa periférica pone en marcha respuestas, tanto periféricas como centrales, en las que participan activamente tanto las neuronas como la glía. Esta participación puede, además, subyacer en la hipersensibilidad central que parece existir en el dolor crónico de tipo neuropático. Por este motivo, se ha estudiado también la posible implicación de las citocinas.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3383342>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3383342>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)