



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 extrínsecas 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.

Se conoce que las citocinas podrían ser liberadas no sólo por células no neuronales, sino también por células nerviosas y actuar como neuromoduladoras¹⁰. En efecto, las citocinas participan en la activación glial y en la modulación de la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores.

Diversos estudios han puesto en relieve la contribución de las interacciones entre células neuronales y células de la glía en la hipersensibilidad al dolor. Los elementos moleculares en tales interacciones, así como las vías a través de las cuales esta activación glial central repercute en la hiperalgesia, están siendo investigados de forma muy activa.

Se considera que la activación glial depende de la llegada de señales nerviosas a partir de la lesión nerviosa periférica (que pone en marcha la respuesta y la liberación de mediadores químicos). También participarían las células del sistema inmunitario que pueden migrar o infiltrar el SNC, de forma que los mediadores inflamatorios participen en esta respuesta glial¹¹. Concretamente, las citocinas inflamatorias liberadas por la glía (caso de la IL-1 β) pueden facilitar la transmisión dolorosa a través de su acoplamiento a receptores glutamatérgicos presentes en las membranas neuronales.

En definitiva, hay una comunicación recíproca neuronal-glial, con participación de las citocinas que responden a la activación a largo plazo que se produce tanto en la glía como en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal y en la inducción de un estado de «sensibilización central» que subyace en muchos dolores crónicos.

El factor de necrosis tumoral

El TNF- α es una citocina proinflamatoria que actúa a través de receptores específicos (TNF-R1 y TNF-R2). Se ha considerado que estos receptores participan de manera diferencial en las acciones de esta citocina en el SNC. Concretamente, el tipo R1 contribuiría al daño neuronal y el tipo R2 sería neuroprotector, aunque no está clara la participación en la neurogénesis en el cerebro adulto. Estudios en modelos animales apuntan hacia un papel del TNF-R1 como regulador negativo de la proliferación de neuronas, tanto en cerebros sanos como en los procedentes de animales con estatus epiléptico¹².

El NFAT (*nuclear factor of activated T-cells* 'factor nuclear de células T activadas') es un factor de transcripción que se expresa en varios tipos celulares implicados en la patogenia de respuestas inmunes e inflamatorias y regula la expresión de citocinas. Además, puede estar implicado en procesos de excitabilidad neuronal a largo plazo, que perpetúan las respuestas y causan, por ejemplo, hipersensibilidad dolorosa. Podemos suponer que la inhibición del NFAT a través de moléculas específicas puede convertirse en una alternativa farmacológica en dolores crónicos, de carácter neuropático o reumatológico.

Relación entre sistema inmunitario, depresión y estrés

Durante mucho tiempo se ha discutido e investigado la relación entre estrés y depresión, así como los circuitos cerebrales que podrían relacionarlos. A partir de estudios de neuroimagen, parece claro que en la depresión las áreas cerebrales implicadas en la conducta motivada de forma positiva presentan una hipoactividad generalizada, mientras que las áreas que participan en la respuesta al estrés están hiperactivas¹³. Estos cambios podrían subyacer bajo las distintas formas clínicas de los trastornos afectivos y, además, los antidepresivos son capaces de normalizar ambas situaciones.

No sólo la modificación de los neurotransmisores sería responsable de la depresión, sino que también otros mediadores, como los glucocorticoides, las neurotrofinas o las citocinas,

podrían participar e, igualmente, los antidepresivos podrían influir de forma eficaz sobre ellos.

- Por otro lado, se ha propuesto que los factores que generan estrés ponen en marcha una cascada de sucesos bioquímicos que también implican la participación de mediadores inflamatorios del sistema inmunológico, cooperando todos ellos en la aparición y expresión de la depresión¹⁴.

La activación del sistema inmunitario inflamatorio provoca numerosos cambios tanto en el eje neuroendocrino (en el que la secreción de ACTH constituye un punto central) como a nivel de la neurotransmisión. Se ha observado que estas alteraciones se asemejan a las que inducen elementos estresantes físicos o psíquicos, de manera que parece que el cerebro interpretaría la activación inmunológica como un factor estresante.

Entre los participantes en estos bucles de activación por el estrés destaca la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (CRH-ACTH-cortisol), que a su vez parece disminuir la secreción de ciertas citocinas, como la IL-1 o el TNF, así como la actividad serotoninérgica, lo que concatenaría una serie de reacciones, en las que participan el BDNF (*brain derived neurotrophic factor*, factor neurotrófico derivado del cerebro) y otros neurotransmisores, que podrían conducir a la depresión. Los efectos se asemejan a los que provoca la activación del sistema inmunitario, en especial el impacto de moléculas como la IL-1 α , la IL-6 y el TNF- β sobre el sistema neuroendocrino, la neurotransmisión y la función BDNF. Por último, los factores estresantes y las citocinas pueden tener una influencia sinérgica a nivel bioquímico y comportamental, además de participar en procesos a largo plazo mediante una sensibilización de la respuesta al estrés.

- Entre las acciones claves de las citocinas que pueden conducir a depresión, destaca la posibilidad de sensibilizar los circuitos del estrés y de empeorar directamente la actividad de los circuitos positivos. Se sabe que las citocinas disparan y sensibilizan la actividad neuronal en los circuitos del estrés en el cerebro. Fundamentalmente se ha implicado, aunque no exclusivamente, a la IL-1 β , que es capaz de estimular áreas cerebrales además de provocar una producción local intracerebral de citocinas y prostaglandina E₂; ésta a su vez puede activar núcleos catecolaminérgicos y serotoninérgicos, participando todas estas modificaciones en las modificaciones que se aprecian en la depresión^{15,16}.

Si las citocinas tienen una acción directa a largo plazo dificultando la neurotransmisión no está claro, aunque sí pueden empeorar la neurotransmisión dopaminérgica y posiblemente serotoninérgica y también pueden afectar de forma negativa a la función de los receptores noradrenérgicos α 1, pero no se sabe si éstos son efectos primarios o secundarios a la activación de los circuitos de estrés¹³.

- El mecanismo de acción analgésico de los antidepresivos puede tener vertientes muy diferentes, que incluyen la acción sobre las vías descendentes reguladoras de la transmisión del dolor, a nivel del tallo cerebral y de la médula espinal, y la acción periférica sobre citocinas. Todas estas acciones son útiles para provocar analgesia, de forma que el efecto analgésico de estos fármacos sería independiente del efecto antidepresivo¹⁷.

Nuevas posibilidades farmacológicas en el tratamiento del dolor

Una mejora en la estrategia analgésica puede pasar por un conocimiento minucioso de la participación de las vías inflamatorias en la génesis y en el mantenimiento del dolor. El empleo de sustancias que contrarresten los efectos de las citocinas

proinflamatorias es una alternativa razonable en algunos tipos de dolor, es el caso de las sustancias que neutralizan el TNF- α . Así, el alivio de la cialgia en clínica mediante la administración de moléculas con propiedades «anticitocinas» subraya las posibilidades de manipular farmacológicamente la respuesta inflamatoria-inmune para conseguir aliviar el dolor. No obstante, es preciso ampliar los estudios de seguridad y eficacia de estas nuevas moléculas.

Conclusiones

- Modelos experimentales de dolor neuropático revelan una importante modificación de los niveles de diversas citocinas en los mismos.
- Diversos datos clínicos subrayan el papel de los mediadores proinflamatorios en la modulación del dolor.
- Los antidepresivos pueden actuar sobre los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica, especialmente noradrenérgica y serotoninérgica, pero también sobre las interleucinas y el factor de necrosis tumoral. Todos ellos participan tanto en la depresión como en el dolor y en la inflamación, por lo que podrían contribuir simultáneamente al efecto analgésico de los antidepresivos.

Financiación

FIS PI-070687.

Bibliografía

1. Michaud K. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:885-906.
2. Üçeyler N, Sommer C. Cytokine-induced pain: Basic science and clinical implications. *Rev Analg.* 2007;9:87-103.
3. Schäfers M, Geis C, Svensson CI, Luo ZD, Sommer C. Selective increase of tumour necrosis factor-alpha in injured and spared myelinated primary afferents after chronic constrictive injury of rat sciatic nerve. *Eur J Neurosci.* 2003;17:791-804.
4. Kleinschnitz C, Brinkhoff J, Sommer C, Stoll G. Contralateral cytokine gene induction after peripheral nerve lesions: Dependence on the mode of injury and NMDA receptor signaling. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005;136:23-8.
5. Lee HL, Lee KM, Son SJ, Hwang SH, Cho HJ. Temporal expression of cytokines and their receptors mRNAs in a neuropathic pain model. *Neuroreport.* 2004;15:2807-11.
6. Covey WC, Ignatowski TA, Renauld AE, Knight PR, Nader ND, Spengler RN. Expression of neuron-associated tumour necrosis factor alpha in the brain is increased during persistent pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2002;27:357-66.
7. Sommer C, Schäfers M, Marziniak M, Toyka KV. Etanercept reduces hyperalgesia in experimental painful neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2001;6:67-72.
8. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: A hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:743-9.
9. Üçeyler N, Valenza M, Stock R, Schedel R, Sprotte G, Sommer C. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2656-64.
10. Gosselin RD, Dansereau MA, Pohl M, Kitabqi P, Beaudet N, Sarret P, et al. Chemokine network in the nervous system: A new target for pain relief. *Curr Med Chem.* 2008;15:2866-75.
11. Ren K, Dubner R. Neuron-glia crosstalk gets serious: Role in pain hypersensitivity. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:570-9.
12. Iosif RE, Ekdahl CT, Ahlenius H, Pronk CJ, Bonde S, Kokaia Z, et al. Tumour necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci.* 2006;26:9703-12.
13. Stone EA, Lin Y, Quartermain D. A final common pathway for depression? Progress toward a general conceptual framework. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:508-24.
14. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: Implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34:4-20.
15. Hayley S, Poulter MO, Merali Z, Anisman H. The pathogenesis of clinical depression: Stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience.* 2005;135:659-78.
16. Dantzer R. Cytokine, sickness behaviour, and depression. *Neurol Clin.* 2006;24:441-60.
17. Micó JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschaliier A. Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27:348-54.