

INTERACCIÓN SISTEMA NERVIOSO-SISTEMA INMUNITARIO: NEUROINFLAMACIÓN EN RESPUESTA A ESTRESORES PSICOLÓGICOS

Ana Gabriela Ramírez Flores

*Departamento de Ciencias de la Salud,
Centro Universitario de los Valles.*

Tania Ferrer Villada

*Centro Universitario de Investigaciones
Biomédicas, Universidad de Colima*

Introducción

El sistema nervioso y el sistema inmunitario son las principales vías de comunicación entre los medios interno y externo, gracias a que ambos sistemas tienen la capacidad de reconocer, integrar, memorizar y responder a diversos estímulos con el fin de generar, aprender y perfeccionar respuestas adaptativas (Ordovas-Montanes *et al.*, 2015).

La presencia de receptores en las células de los dos sistemas posibilita el intercambio bidireccional de información por medio de moléculas que actúan como mensajeros químicos (González-Díaz *et al.*, 2017). Así, el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso se ve afectado por las citocinas secretadas por las células del sistema inmunitario y el funcionamiento del sistema inmunitario se ve afectado por los neurotransmisores y neuropéptidos provenientes del sistema nervioso (González-Díaz *et al.*, 2017).

Gracias a estas moléculas de señalización es que suceden las interacciones entre las células inmunitarias y las terminaciones nerviosas

periféricas que inervan los diversos órganos, lo que permite la regulación de la respuesta inmunitaria local (Dantzer, 2018). De igual forma, las células del sistema inmunitario y sus mediadores juegan un papel regulador en el sistema nervioso, participando por ejemplo en la plasticidad sináptica (Dantzer, 2018), en procesos neurales como la consolidación de la memoria, la potenciación a largo plazo (LTP) y la neurogénesis (Yirmiya & Goshen, 2011).

Aunque las citocinas fueron por años consideradas como moléculas típicamente inmunitarias, hay evidencias de que el sistema nervioso no sólo recibe, sino también produce citocinas. De igual forma, se han identificado diversos neurotransmisores y factores neurotróficos asociados al funcionamiento del sistema nervioso que son producidos por las células del sistema inmunitario y con funciones en la regulación inmunológica (González-Díaz *et al.*, 2017; Dantzer, 2018).

Las alteraciones en las vías de comunicación entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso pueden explicar muchas condiciones patológicas entre las que se encuentran, tanto enfermedades que cursan con trastornos psicológicos y psiquiátricos, como enfermedades mediadas y relacionadas con el sistema inmunitario (Ordovas-Montanes *et al.*, 2015).

En este capítulo nos enfocaremos en la relación funcional existente entre ambos sistemas, profundizando en las vías inducidas por estresores psicológicos que conducen a la generación de un ambiente proinflamatorio, la activación de la microglía y la neuroinflamación.

La inmunosupresión condicionada como primera evidencia

La relación entre las emociones y la salud ha sido un tema discutido desde hace más de 100 años. Las primeras evidencias se obtuvieron en los años 60 cuando el psiquiatra George F. Solomon demostró que, al someter a un grupo de ratas a situaciones estresantes, reducían la producción de anticuerpos (Solomon, 1969). Durante esta década y a través de varios años, Solomon realizó investigaciones sobre los efectos de los factores psicológicos en enfermedades autoinmunes con énfasis en la artritis reumatoide, a partir de las cuales publicó diversos estudios que

describen las historias de vida y las características de personalidad en pacientes, en un esfuerzo por comprender la asociación entre los estados emocionales, personalidades y el inicio y curso de esta enfermedad (Moos & Solomon, 1969; Solomon, 1981).

Sin embargo, fue en la década de los 70 que la investigación realizada por el grupo del psicólogo Robert Ader y del inmunólogo Nicholas Cohen se enfocó en la relación entre las emociones, cuyo sustrato biológico es el sistema nervioso, y la susceptibilidad a las enfermedades relacionada con el funcionamiento del sistema inmunitario, propiciando el desarrollo de un nuevo campo de estudio al que se le denominó psiconeuroinmunología (Ader & Cohen, 1975; Pincock, 2012; González-Díaz *et al.*, 2017).

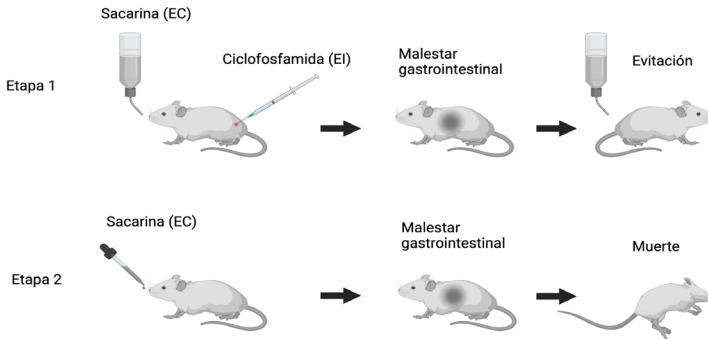
En un experimento clave que permitió tener las primeras evidencias objetivas sobre la relación funcional entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario, utilizaron como modelo el condicionamiento aversivo a sabores, una aversión aprendida que se desarrolló evolutivamente y que previene a los organismos de estímulos ambientales peligrosos y desconocidos. Se trata de una forma particular de condicionamiento clásico o pavloviano (Hadamitzky *et al.*, 2020) a través de la cual se provoca una inmunosupresión condicionada (Ader & Cohen, 1975; Ballesteros *et al.*, 2001; Molero-Chamizo, 2007).

El experimento consistió en lo siguiente (ver Figura 1): inicialmente alimentaron a un grupo de ratas con una solución de sacarina (EC, estímulo condicionado), siempre acompañada de una inyección de ciclofosfamida, un fármaco inmunosupresor que inhibe la replicación del ADN, provoca la apoptosis de células inmunocompetentes (Hadamitzky *et al.*, 2020) y que además induce malestar gastrointestinal (EI, estímulo incondicionado). Con el tiempo las ratas evitaron consumir la solución dulce (respuesta de evitación) para no sufrir el malestar por la inyección de ciclofosfamida, es decir, aprendieron a asociar el malestar gastrointestinal con la ingesta de sacarina (Ader & Cohen, 1975).

En la segunda etapa del experimento se obligó a las mismas ratas a tomar la solución de sacarina mediante un gotero. Aún en ausencia de ciclofosfamida las ratas sufrían malestar y algunas de ellas, las que habían recibido más sacarina y mostraban mayor conducta de evitación,

murieron (Ader & Cohen, 1975; Hadamitzky *et al.*, 2020; Ballesteros *et al.*, 2001; Molero-Chamizo, 2007).

Figura 1. Experimento de Ader y Cohen a partir del cual se demuestra la relación funcional entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario



Fuente: Figura creada con BioRender.com

Nota: EC, estímulo condicionado y EI, estímulo incondicionado.

A partir de estos resultados plantearon la hipótesis de que, además de condicionar la respuesta de evitación por aversión, también estaban condicionando los efectos inmunosupresores de la ciclofosfamida, es decir, la sacarina sola era suficiente para estimular señales nerviosas que suprimen el sistema inmunitario de las ratas, tal como si hubieran recibido una sobredosis del inmunosupresor.

Ader y Cohen (1982) confirmaron esta hipótesis en un experimento posterior, demostrando que el proceso de condicionamiento del comportamiento de evitación podía, al mismo tiempo, suprimir las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos, confirmando así la comunicación y la relación funcional entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario (Pincock, 2012; Hadamitzky *et al.*, 2020).

Posterior a esta temprana investigación sobre el condicionamiento de la respuesta inmunitaria a factores nerviosos, muchos otros grupos de investigación independientes han replicado los hallazgos de Ader y Cohen empleando condiciones experimentales similares (Hadamitzky

et al., 2020), lo cual ha permitido no solamente describir la red de comunicación que se establece a través de las moléculas producidas por las células de los sistemas inmunitario y nervioso, los principios de dicha comunicación y su relación con la salud de los individuos, sino que también ofrece la oportunidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para afectar el curso y el resultado de las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, es decir, utilizando diversos modelos clínicos de inmunomodulación condicionada por el comportamiento, los investigadores analizan si las respuestas inmunitarias aprendidas pueden afectar el curso y resultado de enfermedades alérgicas e inflamatorias crónicas, el crecimiento tumoral y la respuesta ante órganos trasplantados (Hadamitzky *et al.*, 2020).

Para comprender cómo se establece la comunicación y la relación funcional entre los sistemas nervioso e inmunitario es necesario conocer las bases del funcionamiento de cada sistema.

Sistema inmunitario

El sistema inmunitario está constituido por una red de moléculas, células, tejidos y órganos que funcionan en conjunto para vigilar e impedir el ingreso, o en su defecto, reconocer y eliminar principalmente bacterias, virus, parásitos y hongos que logran ingresar al organismo (Parkin & Cohen, 2001). Además de sus contribuciones a la defensa del huésped, el sistema inmunitario participa en la prevención de la malignidad mediante la detección y el reconocimiento de células propias que expresan nuevas moléculas, y también desempeña un papel destacado en la reparación del daño tisular mediante la inducción de un proceso denominado, inflamación (Goldman, 2020; Marshall *et al.*, 2018; Parkin & Cohen, 2001).

Respuestas inmunitarias

La respuesta inmunitaria se clasifica en dos tipos caracterizados por la velocidad y la especificidad de la reacción: respuestas innatas y respuestas adaptativas (Parkin & Cohen, 2001).

El término de inmunidad innata se utiliza para referirse a las barreras físicas, químicas y microbiológicas que impiden el acceso de microorganismos potencialmente patógenos, pero donde también se incluyen algunos elementos del sistema inmunitario que proporcionan una defensa inmediata al huésped. Esta es la primera respuesta en desencadenarse ante la presencia de agentes extraños; es una respuesta rápida (se inicia en minutos u horas después del ingreso del patógeno), poco específica y que no tiene memoria inmunológica, es decir, es incapaz de reconocer o memorizar al mismo patógeno para mejorar la respuesta en caso de que el organismo se exponga a él en el futuro (Goldman, 2020; Marshall *et al.*, 2018; Parkin & Cohen, 2001).

Las células que participan en la respuesta inmune innata son los mastocitos, polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos, macrófagos, células dendríticas y células asesinas naturales (NK, *Natural Killer*), todas ellas pertenecientes al grupo de los glóbulos blancos o leucocitos (Goldman, 2020).

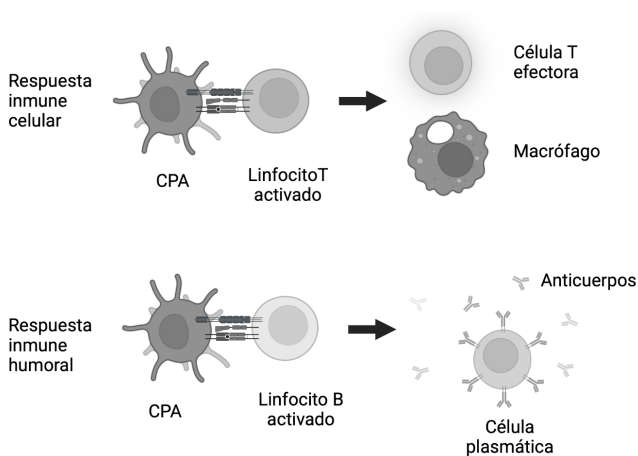
El hecho de que la respuesta innata es una respuesta altamente conservada desde el punto de vista evolutivo, que se observa incluso en los animales más simples, está confirmada su relevancia en la supervivencia y adaptación al medio (Parkin & Cohen, 2001). Además, cuando la inmunidad innata es ineficaz para eliminar los agentes infecciosos y se hace necesaria la participación de la respuesta adaptativa, la respuesta innata establece las condiciones necesarias para la generación de vías efectoras específicas para eliminar patógenos o células infectadas por patógenos (Marshall *et al.*, 2018).

La respuesta inmunitaria adaptativa consiste en reacciones específicas dirigidas hacia antígenos (fragmentos o moléculas específicas y propias del patógeno en cuestión, que desencadenan la respuesta inmunitaria), es una respuesta precisa, pero tarda varios días o semanas en desarrollarse; sin embargo tiene la ventaja de tener memoria, por lo que la exposición posterior al mismo antígeno conduce a una respuesta más vigorosa, más eficiente y más rápida (Marshall *et al.*, 2018; Parkin & Cohen, 2001).

En la respuesta inmunitaria adaptativa se desencadenan dos tipos de respuestas: la respuesta inmune celular y la respuesta inmune humoral (ver Figura 2) (Marshall *et al.*, 2018). La respuesta inmune celular

está dirigida a la destrucción de células infectadas. Este proceso inicia cuando las células presentadoras de antígenos (CPA), principalmente células dendríticas, pero también macrófagos, linfocitos B, fibroblastos y células epiteliales, fagocitan y destruyen un patógeno para posteriormente presentar un antígeno específico a los linfocitos T, y a partir del reconocimiento de dicho antígeno las células T proliferan y se activan (Marshall *et al.*, 2018; Parkin & Cohen, 2001). Si se trata de linfocitos T citotóxicos, ellos mismos destruyen a las células infectadas, y si se tratan de linfocitos T cooperadores, estos activan a los macrófagos los cuales gracias a su actividad fagocítica se encargan de la destrucción de las células infectadas (Marshall *et al.*, 2018).

Figura 2. Respuestas inmunes celular y humoral. Los dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas logran el reconocimiento, neutralización y destrucción de microorganismos patógenos y de células tumorales



Fuente: Elaboración propia utilizando la aplicación BioRender.com

Por su parte, la respuesta inmune humoral va dirigida a la destrucción de patógenos extracelulares. Este proceso inicia cuando los linfocitos B reconocen antígenos específicos, lo que les permite diferenciarse en células plasmáticas especializadas en la producción de unas proteínas inmunoglobulinas denominadas anticuerpos (Marshall *et al.*, 2018; Parkin & Cohen, 2001). Los anticuerpos producidos son específicos para

el antígeno inicialmente reconocido. Estos son solubles en plasma, por lo que circulan por el torrente sanguíneo hasta que logran reconocer al mismo antígeno que inició su producción. Algunos anticuerpos participan en la neutralización, es decir, impiden que el patógeno o partícula infecciosa tenga algún efecto biológico. Otros destruyen directamente a los patógenos que portan el antígeno, mientras que otros anticuerpos facilitan la tarea a otras células del sistema inmunitario para destruir al patógeno a través de diversos mecanismos (Marshall *et al.*, 2018).

Citocinas

La participación de las diversas células del sistema inmunitario en los diferentes tipos de respuestas es principalmente coordinada a través de la producción y liberación de factores solubles denominados citocinas (Dembic, 2015; Marshall *et al.*, 2018).

Las citocinas son mensajeros químicos, mayoritariamente polipéptidos, proteínas y glucoproteínas, cuyas funciones generales son el crecimiento, activación, proliferación, relocalización, diferenciación y hasta la muerte de una gran variedad de células. Esto permite, entre otras cosas, el rápido reclutamiento de células inmunitarias a los sitios de infección e inflamación y la activación de las respuestas humorales y celulares locales ante infecciones o lesiones, dirigidas a órganos trasplantados o a sitios donde se identifican células malignas (inmunidad tumoral) o células propias modificadas (autoinmunidad) (Dembic, 2015).

Las citocinas suelen ser producidas y liberadas en respuesta a la activación celular y actúan principalmente a distancias cortas (comunicación autocrina o paracrina); sin embargo y gracias a que las células del sistema inmunitario (glóbulos blancos) son capaces de migrar a casi cualquier tejido, las citocinas pueden estar presentes en muchos tejidos fuera del sistema inmunitario (Dembic, 2015).

Los efectos de las citocinas se realizan a través de su unión a receptores específicos localizados en la superficie celular. Esta unión promueve la participación de otras moléculas localizadas en la membrana plasmática o en el citosol, generando así señales de transducción y cascadas de mensajeros secundarios cuya finalidad es lograr cambios

funcionales en la célula para su participación en las respuestas inmunitarias (Dembic, 2015).

Se han identificado y caracterizado una gran cantidad de citocinas, la mayoría de las cuales pueden ser clasificadas en cinco grupos de acuerdo con su función principal:

1. Interferones: participan en la defensa en contra de virus y son reguladores de la inmunidad.
2. Interleucinas: permiten la comunicación intercelular de los glóbulos blancos y controlan la diferenciación y proliferación de algunas subpoblaciones.
3. Quimiocinas: estimulan la quimiotaxis, es decir, dirigen la migración de los glóbulos blanco hacia los sitios de respuesta inmunitaria.
4. Factores de crecimiento o estimulantes de colonias: promueven el desarrollo y proliferación de células madre para formar células del sistema inmunitario.
5. Factores de necrosis tumoral: ejercen efectos antitumorales.

Sin embargo, es necesario considerar que el efecto de una citocina en particular no se limita a una sola función, sino que cada citocina suele tener muchas funciones superpuestas y que cada función biológica suele estar mediada por más de una citocina.

Sistema nervioso

El sistema nervioso está compuesto por diversos órganos: los que conforman al encéfalo (cerebro, cerebelo y tronco encefálico), la médula espinal, los nervios y los ganglios, que llevan a cabo las actividades complejas del sistema nervioso (Chu *et al.*, 2015).

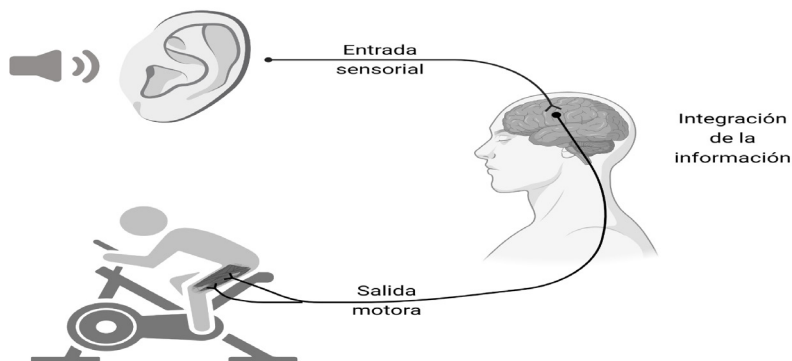
El sistema nervioso es el principal sistema de detección, integración, análisis, regulación y comunicación del organismo (Chu *et al.*, 2015). A través de sus receptores distribuidos por todo el cuerpo, el sistema nervioso detecta estímulos externos (del entorno) e internos (de otros órganos y sistemas) y los analiza para posteriormente dar una respuesta.

La actividad del sistema nervioso se puede dividir en tres funciones generales (ver Figura 3) (Chu *et al.*, 2015):

- *Función sensorial:* a través de los receptores sensoriales, este sistema detecta cambios internos y externos que actúan como estímulos. Los estímulos ambientales son sentidos (detectados) por los receptores que se encuentran en los órganos de los sentidos (tacto, olfato, vista, gusto y oído). Estos son capaces de detectar luz, cambios de presión y temperatura, ondas sonoras y moléculas químicas. Mientras que, para estímulos internos, el sistema identifica principalmente variaciones en la presión, el pH, las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono y los niveles de diversos electrolitos. Cuando los receptores localizados en los órganos de los sentidos o distribuidos por todo el organismo detectan la información sensorial, generan señales eléctricas denominadas potenciales de acción o impulsos nerviosos, que llevan la información hacia el centro integrador (médula espinal y encéfalo).
- *Función integradora:* La información proveniente de los receptores sensoriales se filtra, integra, analiza y se planea la respuesta correspondiente. Es decir, de manera permanente el sistema toma decisiones con base en la información sensorial que está recibiendo.
- *Función motora:* Con base en la información sensorial integrada, el sistema nervioso responde enviando señales a los músculos, lo que hace que se contraigan, o a las glándulas, lo que hace que produzcan y secreten compuestos entre los que se encuentran las hormonas. Los músculos y las glándulas se consideran y denominan efectores porque provocan un efecto en alguna parte del organismo en respuesta a las instrucciones del sistema nervioso.

Entre las funciones del sistema nervioso, específicamente del cerebro, se encuentran las funciones cognitivas, procesos mentales que permiten recibir, seleccionar, modificar, almacenar y recuperar información y que son la base de las conductas y emociones del ser humano. Entre ellas están la atención, memoria, pensamiento, lenguaje, gnosia, praxia, aprendizaje, etc.

Figura 3. Funciones generales del sistema nervioso. El sistema nervioso recibe la información sensorial a través de receptores periféricos (entrada sensorial), ésta es integrada, analizada y almacenada (funciones cognitivas) en el sistema nervioso central, para posteriormente dar una respuesta motora (salida motora)



Fuente: Elaboración propia, creada mediante BioRender.com

Células del sistema nervioso

Aunque el sistema nervioso es muy complejo, sólo hay dos tipos principales de células especializadas en el tejido nervioso: las neuronas y las células gliales (Chu *et al.*, 2015). Las neuronas son células que transmiten impulsos nerviosos lo que les otorga la capacidad de comunicarse unas con otras a través de un proceso denominado sinapsis. Mientras que las células gliales, también llamadas neuroglia o glía, son células que proporcionan un sistema de apoyo estructural, de protección, nutricional, metabólico y funcional a las neuronas.

Con base en su anatomía y fisiología, el sistema nervioso se clasifica en dos tipos: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP) (Chu *et al.*, 2015). El encéfalo y la médula espinal son los órganos del sistema nervioso central, mientras que los nervios y los ganglios forman el sistema nervioso periférico. Los nervios periféricos se extienden desde el SNC hasta los órganos corporales de modo que existe una vía aferente (sensorial) que transmite impulsos desde los

órganos periféricos al SNC, y una vía eferente (motora) que transmite impulsos desde el SNC hacia los órganos periféricos.

La división eferente o motora se subdivide en el sistema nervioso somático (voluntario) y el sistema nervioso autónomo (involuntario) (Chu *et al.*, 2015). El sistema nervioso somático envía información a los músculos esqueléticos para el movimiento, mientras que el sistema nervioso autónomo proporciona impulsos nerviosos al músculo cardíaco, músculo liso y glándulas de diversos órganos.

El sistema nervioso autónomo se subdivide en sistema nervioso simpático y sistema nervioso parasimpático. La mayoría de los órganos del cuerpo están inervados por nervios tanto simpáticos como parasimpáticos que realizan funciones opuestas: mientras el simpático se activa en situaciones de estrés, peligro o actividad física, el parasimpático se activa para retornar el funcionamiento del órgano a su actividad basal (Chu *et al.*, 2015). Por ejemplo, si el sistema nervioso simpático acelera la frecuencia del latido cardíaco porque el sujeto está realizando ejercicio físico, el sistema nervioso parasimpático disminuye la frecuencia cardíaca a los valores de reposo.

Neurotransmisores y neuropéptidos

Las principales moléculas involucradas en la comunicación entre las células del sistema nervioso son los neurotransmisores (NT) y los neuropéptidos (NP) (Hökfelt *et al.*, 2018). Los NT son pequeñas moléculas que transmiten información de una neurona a otra durante la sinapsis. Hay una gran variedad de NT entre los que destacan los aminoácidos como el glutamato y la glicina; purinas como la adenosina trifosfato (ATP); aminas como la dopamina y la serotonina; gases como el óxido nítrico y el monóxido de carbono, etc. Mientras que los NP son un tipo de molécula mensajera que coexisten en las células nerviosas con uno o más neurotransmisores, que están conformados por tres o más aminoácidos (Hökfelt *et al.*, 2018), ejemplos de estos son las encefalinas, endorfinas, péptido Y y sustancia P.

Existen algunas diferencias en la síntesis y funcionamiento de los NT y los NP: los neurotransmisores y los neuropéptidos se empaquetan

en vesículas separadas llamadas vesículas de sinapsis y vesículas de núcleo denso, respectivamente, que se encuentran en el interior de la neurona. Los neuropéptidos son más eficientes que los neurotransmisores convencionales, sin embargo, los neurotransmisores más pequeños son de acción rápida, mientras que los neuropéptidos más grandes son de acción lenta (Hökfelt *et al.*, 2018).

Barrera hematoencefálica

El funcionamiento del sistema nervioso requiere de un microambiente altamente controlado. La existencia de barreras biológicas cercanas al tejido cerebral asegura una separación física del cerebro con respecto al resto del cuerpo y un control de las moléculas que ingresan al tejido cerebral o que salen de él (Kadry *et al.*, 2020).

Se pueden identificar tres diferentes tipos de barreras biológicas localizadas en tres interfases (Kadry *et al.*, 2020): la interfaz entre la sangre y el tejido cerebral, la interfaz entre la sangre y el fluido cerebroespinal y la interfaz entre los fluidos extracelulares del sistema nervioso central y el resto del cuerpo. De las tres, es la interfaz entre la sangre y el tejido cerebral la principal barrera que contribuye a la protección del sistema nervioso y al mantenimiento de la homeostasis cerebral. Esta barrera se conoce como barrera hematoencefálica (BHE).

La función de la BHE recae principalmente en la interacción entre sus principales componentes: las células del endotelio microvascular, los pericitos y los podocitos astrocíticos, que junto con las neuronas cerebrales conforman la unidad neurovascular (Kadry *et al.*, 2020; Daneman & Prat, 2015).

El principal constituyente de la BHE son las células endoteliales de los vasos sanguíneos cerebrales, las cuales presentan características morfológicas y funcionales distintivas que le dan la capacidad de regular el paso de moléculas hacia y desde el tejido cerebral (Daneman & Prat, 2015). Por un lado, poseen uniones estrechas que vuelven impermeables a las vías paracelulares entre células endoteliales adyacentes, evitando el paso de moléculas solubles en agua (polares) y que al mismo tiempo proporcionan una barrera alrededor de las células endoteliales,

separando su porción luminal en contacto con la sangre, de la región basolateral en contacto con el tejido cerebral. Por su característica de no poseer fenestraciones (poros para el paso de moléculas), el transporte de algunas moléculas, como el oxígeno transportado desde la sangre hacia el cerebro, el dióxido de carbono desde el tejido cerebral hacia la sangre y el paso de moléculas lipofílicas de bajo peso molecular, suceden por difusión. Mientras que moléculas más grandes o hidrofílicas como la glucosa, aminoácidos y otros nutrientes utilizan proteínas transportadoras, y moléculas aún más grandes como la insulina, leptina y transferrina se transportan a través de endocitosis mediada por receptores (Kadry *et al.*, 2020; Daneman & Prat, 2015).

Los pericitos o células murales son células contráctiles que rodean a los vasos sanguíneos cerebrales. La estrecha interacción de los pericitos con las células endoteliales de los microvasos permite el intercambio de iones y moléculas (metabolitos, segundos mensajeros y ácidos ribonucleicos) entre los dos tipos de células (Kadry *et al.*, 2020). Existen evidencias de que las células endoteliales asociadas a los pericitos son más resistentes a morir por apoptosis que las células endoteliales no asociadas a pericitos, lo que hace pensar que estas células participan en la integridad estructural de la BHE. Además, por su capacidad contráctil, los pericitos regulan en cierta medida el diámetro capilar y con esto el flujo sanguíneo cerebral (Kadry *et al.*, 2020; Daneman & Prat, 2015), y al tener capacidad fagocítica, también participan en la eliminación de metabolitos tóxicos (Kadry *et al.*, 2020).

Por su parte, los astrocitos son el tipo de célula glial más abundante del sistema nervioso central y tienen la característica de emitir prolongaciones que envuelven tanto la pared de los vasos sanguíneos cerebrales, como a los axones neuronales, formando los procesos pediculares o podocitos. Este tipo celular posee diversas funciones en el sistema nervioso central. Su participación en la BHE es proporcionar un vínculo funcional entre las neuronas y los vasos sanguíneos (Daneman & Prat, 2015). Este acoplamiento neurovascular permite que los astrocitos transmitan señales que regulan el flujo sanguíneo en respuesta a la actividad neuronal. Otra de sus funciones es estabilizar y asegurar la integridad estructural de la BHE a través del mantenimiento de las uniones estrechas entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos (Kadry

et al., 2020) y de la liberación de factores que regulan el funcionamiento de la BHE (Daneman & Prat, 2015).

De este modo y a través de todos sus componentes, la BHE funciona como una interfaz dinámica que contribuye con la protección y la homeostasis cerebral, al permitir el paso de las moléculas necesarias para su funcionamiento y evitar el paso de otras moléculas no deseadas, manteniendo así las concentraciones adecuadas de iones y nutrientes, regulando el nivel de los neurotransmisores y limitando el paso de proteínas plasmáticas potencialmente patógenas hacia el cerebro, protegiendo al cerebro de sustancias neurotóxicas endógenas y exógenas (Kadry *et al.*, 2020; Daneman & Prat, 2015).

Así, la BHE separa y al mismo tiempo conecta a los sistemas nervioso e inmunitario. De hecho, la situación de privilegio inmunitario del sistema nervioso central se atribuye en gran medida a la capacidad de la BHE para prevenir el intercambio no regulado de células y moléculas del sistema inmunitario, entre el tejido nervioso y la sangre. Ante esta separación física, es que la BHE posee los mecanismos que permiten la comunicación e interacción de los sistemas. Y al mismo tiempo el funcionamiento de la BHE está influenciada por eventos inmunitarios que se están produciendo tanto en la periferia como en el SNC.

Sin embargo, a pesar de la importancia de mantener protegido al sistema nervioso central, existen estructuras cerebrales que no poseen BHE; a los órganos que las componen se les denomina órganos circunventriculares por encontrarse a lo largo del tercer y cuarto ventrículos cerebrales. Estas estructuras incluyen al órgano vascular de la lámina terminal (OVLT), el órgano subfornical (SFO), la eminencia media, la glándula pineal, la neurohipófisis (hipófisis posterior), el órgano subcomisural (SCO) y el área postrema (AP) (Verheggen *et al.*, 2020).

Los órganos circunventriculares poseen capilares fenestrados (con poros) que permiten el paso relativamente libre de moléculas. Por lo tanto, las neuronas y las células gliales que residen en estos órganos tienen fácil acceso a estas. Además de la característica distintiva de los vasos sanguíneos, los órganos circunventriculares tienen un suministro de sangre abundante, lo que les permite actuar como sitio de enlace entre las señales metabólicas periféricas y los grupos de células dentro del

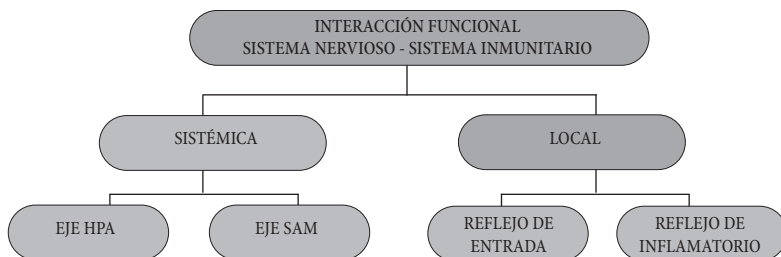
cerebro que regulan las respuestas endocrinas, cognitivas, emocionales y conductuales (Verheggen *et al.*, 2020).

Interacción funcional entre los sistemas nervioso e inmunitario

El SNC regula la función inmunitaria, la inflamación y las respuestas ante patógenos o dirigidas hacia los tejidos del huésped, gracias a que durante estas respuestas se producen citocinas y otras moléculas solubles que actúan como señales, llevando la información al cerebro. La detección de estas moléculas por el cerebro estimula respuestas que ejercen efectos reguladores sobre la función inmunitaria, lo cual es posible debido a que, como ya se dijo, las células del sistema inmunitario expresan en su superficie receptores para diferentes neurotransmisores y neuropéptidos (Dantzer, 2018).

La interacción funcional entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso sucede en dos niveles, de forma sistémica a través de los ejes hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y simpático-adrenomedular (SAM) (Schramm & Waisman, 2022); y de forma local a través de las respuestas reflejas denominadas reflejo de entrada y reflejo inflamatorio (Kamimura *et al.*, 2018) (ver Figura 4).

Figura 4. Niveles de interacción entre los sistemas nervioso e inmunitario



Fuente: Schramm y Waisman, 2022; Kamimura *et al.*, 2018.

Regulación sistémica

Para la regulación sistémica existen dos vías que permiten que las señales de las citocinas del sistema inmunitario lleguen al cerebro: la vía humoral y la vía neural.

La vía humoral posibilita que las citocinas producidas como parte de la respuesta inmunitaria y que se encuentran en el torrente sanguíneo lleguen al cerebro a través de los órganos circunventriculares que carecen de BHE y que, como se mencionó, actúen como sitio de enlace entre las señales metabólicas periféricas y las células cerebrales que regulan las respuestas endocrinas y conductuales. O a través de la interfase endotelio/glial en los vasos cerebrales, es decir, utilizando a la BHE como vía de ingreso. En ambos casos se propicia la activación de los ejes HPA y SAM que se abordarán más adelante (Godoy *et al.*, 2018; Schramm & Waisman, 2022; Dantzer, 2018).

Por su parte, en la vía neural, las citocinas periféricas estimulan a los nervios aferentes, principalmente a los nervios vagos (aferencias vagales) (Tsaava *et al.*, 2020; Dantzer, 2018). Los nervios vagos son los nervios craneales más largos y proporcionan una inervación generalizada de muchos órganos, músculos y depósitos de grasa, por lo que son considerados como una interfaz entre el cerebro y el resto del cuerpo, permitiendo al cerebro la detección del estado de los órganos internos (Schramm & Waisman, 2022; Tsaava *et al.*, 2020; Dantzer, 2018).

La estimulación del nervio vago sucede a través de las citocinas liberadas localmente en órganos del abdomen, tórax y cuello con inervación vagal (corazón, pulmones, estómago, intestinos, vesícula biliar, hígado, páncreas, riñones, bazo, etc.). Estas citocinas son producidas y liberadas por las células dendríticas, macrófagos y otras células del sistema durante las respuestas inmunitarias (Tsaava *et al.*, 2020; Dantzer, 2018). La información del estímulo es recibida en el sistema nervioso central, primero por neuronas del núcleo del tracto solitario (NTS) del bulbo raquídeo y, posteriormente, por el hipotálamo, la amígdala y la corteza insular. Uno de los núcleos hipotalámicos que reciben información proveniente del NTS es el núcleo paraventricular, que a través de la producción y liberación de la hormona liberadora de corticotropina

(CRH, por sus siglas en inglés) regula el funcionamiento del eje HPA y activa al eje SAM (Godoy *et al.*, 2018; Schramm & Waisman, 2022).

En síntesis, la vía humoral es utilizada durante los procesos inmunitarios que resultan en altos niveles de citocinas en la circulación, mientras que la vía nerviosa predomina cuando las citocinas son liberadas localmente en tejidos con innervación vagal. Ambas vías pueden funcionar de forma simultánea o de manera independiente y en ambas vías se activan los ejes HPA y SAM (Godoy *et al.*, 2018; Dantzer, 2018).

Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)

Como se dijo, una de las vías de interacción funcional y de regulación sistémica entre los sistemas inmunitario y nervioso es a través de la activación del eje HPA, el cual inicia con la estimulación de las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (Godoy *et al.*, 2018; Dantzer, 2018; Schramm & Waisman, 2022).

La comunicación entre el sistema inmunitario y el tejido cerebral por medio de las citocinas plasmáticas que llegan predominantemente a través de los órganos circunventriculares, lo hacen principalmente a través del área postrema, una estructura del bulbo raquídeo altamente vascularizada localizada en el piso caudal del cuarto ventrículo cerebral (Verheggen *et al.*, 2020).

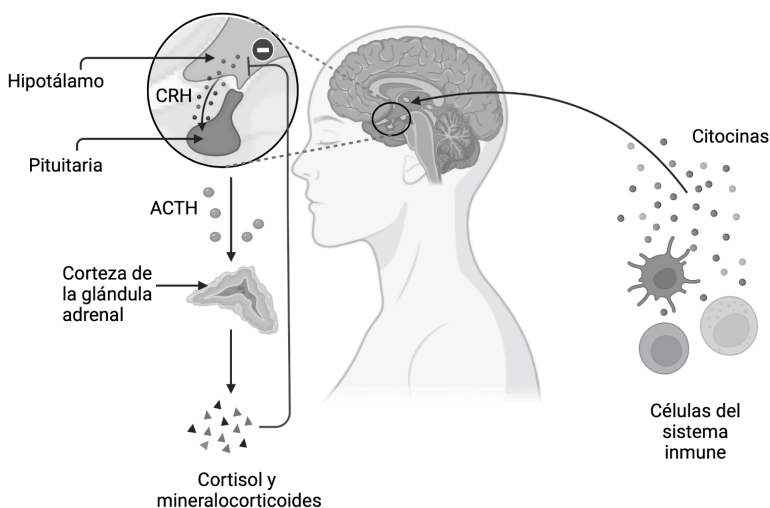
El efecto de las citocinas plasmáticas sobre el AP es a través de dos mecanismos: por un lado, propician que las neuronas del AP se comuniquen con las neuronas del núcleo del tracto solitario en el mismo bulbo raquídeo y éstas activan a las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo. Por otro lado, las citocinas plasmáticas inducen la liberación de prostaglandinas por las neuronas del AP las cuales también estimulan a las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (Dantzer, 2018).

Por su parte, las citocinas que alcanzan al cerebro atravesando la barrera hematoencefálica llegan al líquido cefalorraquídeo que fluye por el encéfalo y la médula espinal, y al fluido intersticial del tejido cerebral utilizando mecanismos de transporte saturables (Banks *et al.*, 1995). Estas citocinas transportadas por el torrente sanguíneo se unen a receptores localizados en la superficie del endotelio de los vasos sanguíneos cerebrales

estimulando la síntesis y la secreción de otros mediadores solubles como el óxido nítrico y las prostaglandinas que se difunden en el tejido cerebral y modulan el funcionamiento de diversos grupos de neuronas (Dantzer, 2018). Uno de los grupos de neuronas estimulado por las prostaglandinas son las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo.

Así, independientemente de la vía de acceso de las citocinas al tejido cerebral, estas estimulan a las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo a secretar CRH (ver Figura 5), paso inicial de la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (Dantzer, 2018; Schramm & Waisman, 2022).

Figura 5. Eje hipotalámico-pituitario-adrenal



Nota: Una vez que las citocinas alcanzan el cerebro provocan la activación del eje HPA. Así, el hipotálamo segrega la hormona liberadora de corticotropina (CRH) estimulando el lóbulo anterior de la pituitaria, induciendo la secreción de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). La ACTH va a actuar sobre la corteza de las glándulas adrenales produciendo la liberación de cortisol y mineralocorticoides.

Fuente: Figura creada con BioRender.com

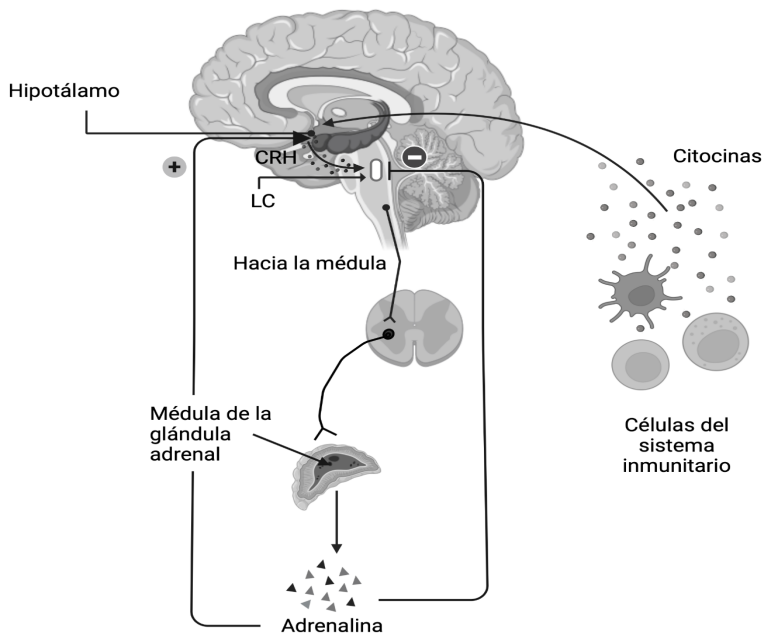
La CRH tiene la función de actuar como estímulo para que las células del lóbulo anterior de la glándula pituitaria secreten hormona adrenocorticotrófica (ACTH, por sus siglas en inglés). Esta hormona es

transportada por el torrente sanguíneo y al llegar a las glándulas adrenales estimula la secreción de cortisol y mineralocorticoides por células de la corteza adrenal y de adrenalina y noradrenalina por células de la médula adrenal (Schramm & Waisman, 2022). Estas moléculas, por un lado, retroalimentan negativamente la excitabilidad de las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo, lo que disminuye los niveles de CRH para retornar la función del eje HPA a niveles basales. Por otro lado, completan la vía de regulación sistémica al tener efectos moduladores sobre las células del sistema inmunitario (Schramm & Waisman, 2022).

Eje simpático-adrenomedular (SAM)

La activación del eje simpático-adrenomedular por medio de las citocinas liberadas en las respuestas inmunitarias se realiza a través del eje HPA (Godoy *et al.*, 2018; Baritaki *et al.*, 2019): como se describió, la señalización de las citocinas, por vía humoral o neural, llega al núcleo paraventricular del hipotálamo e induce la secreción de la hormona CRH. En el eje SAM (ver Figura 6), la hormona CRH estimula al *locus coeruleus* (LC), un grupo de neuronas que producen y responden al neurotransmisor noradrenalina (centro noradrenérgico) localizado en el tronco encefálico, las cuales a su vez activan a las neuronas simpáticas preganglionares de la médula espinal. La activación del sistema nervioso simpático hace que los nervios que inervan la parte medular de las adrenales estimulen la producción y liberación de catecolaminas, en particular, de adrenalina. Uno de los efectos de la adrenalina es retroalimentar a ambos ejes. Por un lado, promueve la actividad del eje HPA al estimular la producción de CRH y ACTH del hipotálamo y la hipofisis, respectivamente, creando así una retroalimentación bidireccional positiva, y por otro lado ejerce una retroalimentación negativa sobre el LC, para regresar la función del eje SAM a niveles basales (Godoy *et al.*, 2018; Baritaki *et al.*, 2019).

Figura 6. Eje simpático-adrenomedular



Nota: Una vez que las citocinas alcanzaron el tejido cerebral, la estimulación del hipotálamo provoca la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual va a actuar sobre el *locus coeruleus* (LC), conllevando a la activación de fibras simpáticas que promueven la liberación de adrenalina por parte de las glándulas adrenales.

Fuente: Figura creada con BioRender.com

Además del mecanismo anterior, el efecto inmunomodulador del sistema nervioso simpático sucede debido a que los órganos linfoides primarios donde se forman las células del sistema inmunitario (médula ósea y timo) y los órganos linfoides secundarios donde maduran, diferencian y se activan las células del sistema inmunitario (bazo, ganglios linfáticos y mucosa asociada a tejido linfoide) poseen inervación simpática (Ordovas-Montanes *et al.*, 2015). Cuando los nervios simpáticos son estimulados secretan neurotransmisores, principalmente adrenalina, y neuropéptidos como el neuropéptido Y, en un tipo especial de sinapsis denominada unión neuroinmune.

Además, los neurotransmisores y neuropéptidos secretados por los nervios simpáticos tienen la capacidad de difundirse ampliamente entre los tejidos, lo que les permite llegar a más células del sistema inmunitario tales como células dendríticas, linfocitos y macrófagos, que, al poseer receptores específicos para los neurotransmisores y los neuropéptidos, pueden ejercer efectos inmunomoduladores (Grebe *et al.*, 2010).

Regulación local

Por su parte, la regulación local sucede a través de respuestas reflejas. Un reflejo es una respuesta involuntaria del sistema nervioso que puede ser motora, secretora o vascular. Esta respuesta es evocada luego de sentir un estímulo, lo cual puede suceder de forma consciente o no. La respuesta al estímulo es una respuesta estereotipada e inalterable, esto es, no puede ser modificada o adaptada a las necesidades o circunstancias (Pedroso, 2008).

Reflejo de entrada

El reflejo de entrada explica cómo un tipo de células T ($CD4^+$ autorreactivas) son capaces de provocar inflamación en el tejido nervioso a pesar de que este está protegido por la BHE. Esto ocurre en respuesta a determinados estímulos, como la fuerza de gravedad, el dolor, el estrés, la luz y la estimulación eléctrica, los cuales inducen la liberación de noradrenalina por nervios del sistema nervioso autónomo (Arima *et al.*, 2012; Murakami *et al.*, 2021).

La liberación de noradrenalina conlleva a que se produzca un aumento de la expresión de quimiocinas (moléculas que inducen la migración de los glóbulos blancos), así como a una reducción de las moléculas que forman las uniones estrechas de la BHE lo que la hace altamente permeable, permitiendo así la acumulación de células T $CD4^+$ autorreactivas, las cuales provocan inflamación en el sistema nervioso central (Matsuyama *et al.*, 2021).

Por ejemplo, ante un estímulo doloroso se activan fibras sensoriales que estimulan a la corteza cingulada anterior (un área de procesamiento del dolor en el cerebro), la cual activa nervios simpáticos específicos que liberan noradrenalina alrededor de los vasos sanguíneos que irrigan a la médula espinal por su parte ventral (Arima *et al.*, 2015). La noradrenalina secretada estimula la producción de una quimiocina denominada CX3CL1, por parte de un grupo de monocitos muy abundantes a nivel de la quinta vértebra lumbar (L5), haciendo que la región L5 sea la más afectada tras la inducción del dolor. Luego, como estos mismos monocitos expresan el receptor para la quimiocina CX3CL1, se induce un mecanismo de retroalimentación positiva que atrae a más de estos monocitos, los cuales tienen la capacidad de presentar antígenos a las células T CD4⁺, lo que conduce a que estas últimas invadan el SNC y causen inflamación (Arima *et al.*, 2015; Matsuyama *et al.*, 2021; Murakami *et al.*, 2021).

Reflejo inflamatorio

Como se comentó, la inflamación es un proceso que forma parte de la respuesta del sistema inmunitario innato y la respuesta más estudiada es aquella que se desencadena ante una infección causada por patógenos (bacterias, hongos o virus), o ante una lesión o irritación por productos químicos, raspaduras, picaduras (por insectos o astillas, por ejemplo) o por radiación (Chen *et al.*, 2017). A nivel tisular, la respuesta inflamatoria se caracteriza por enrojecimiento, calor, hinchazón, dolor y pérdida de la función del tejido, resultado de la interacción de las células inmunitarias y vasculares en el sitio de la infección o lesión (Chen *et al.*, 2017).

Si bien la respuesta inflamatoria dependen de la naturaleza del estímulo inicial y su localización en el cuerpo, en todos los casos el mecanismo general sigue los siguientes pasos: 1) los receptores localizados en la superficie celular reconocen el estímulo; 2) por medio de moléculas que actúan como mediadores se activan las vías inflamatorias; 3) se liberan más mediadores inflamatorios (diversas proteínas como citocinas y enzimas); y 4) se reclutan células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos, linfocitos y monocitos principalmente) que

desarrollan la respuesta inflamatoria y se encargan de la resolución de la inflamación (Chen *et al.*, 2017).

Esta respuesta tiene como objetivo eliminar el estímulo nocivo inicial y activar los procesos de reparación tisular. Por lo general, durante las respuestas inflamatorias agudas (respuesta inmediata a la presencia del estímulo), los eventos e interacciones celulares y moleculares minimizan eficientemente la infección o lesión, lo que contribuye a la restauración de la homeostasis tisular y a la resolución del proceso inflamatorio. Sin embargo, la inflamación aguda no controlada puede volverse crónica (inflamación lenta y que puede durar meses o años), lo que suele tener consecuencias negativas para la salud (Chen *et al.*, 2017).

Entre los mediadores solubles que participan en las respuestas inflamatorias agudas y crónicas hay dos tipos de citocinas: las citocinas proinflamatorias que facilitan el proceso inflamatorio y las citocinas antiinflamatorias que lo inhiben. En ambos casos las citocinas son liberadas predominantemente por las células inmunitarias, incluidos los monocitos, los macrófagos y los linfocitos. Y son las citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ) las que se han asociado a daños en los tejidos, cambios hemodinámicos, insuficiencia orgánica y al desarrollo de una gran variedad de enfermedades crónicas cuando son producidas de forma excesiva, desregulada y crónica (Chen *et al.*, 2017).

Así, en el caso del reflejo inflamatorio, este controla la respuesta inmunitaria innata y la inflamación durante la invasión de patógenos o cuando se producen lesiones tisulares (Andersson & Tracey, 2012; Tracey, 2002, 2009). La función primordial de este reflejo es la detección de la inflamación, para luego suprimir la misma. Como ya se mencionó, el nervio vago (par craneal X) es el nervio principal del sistema nervioso parasimpático e inerva a un gran número de órganos, constituyendo así, uno de los principales componentes de este mecanismo de reflejo neural (Tracey, 2002).

En esta respuesta refleja, cuando se produce una lesión en un tejido, los macrófagos son activados y, en conjunto con otras células del sistema inmunitario, liberan citocinas proinflamatorias (Reardon *et al.*, 2018) las cuales son detectadas por neuronas aferentes primarias que

constituyen la vía de comunicación entre la señalización desencadenada por la inflamación y el sistema nervioso central.

Se ha demostrado que en las terminales aferentes del nervio vago hay receptores para IL-1 β y TNF- α (Ek *et al.*, 1998; Hermann *et al.*, 2004), por lo que estos mediadores proinflamatorios van a activar la vía aferente del nervio vago, llevando así la información al núcleo del tracto solitario del bulbo raquídeo (Tracey, 2002). En el núcleo del tracto solitario, estas terminales aferentes provocan la liberación de glutamato, activando neuronas dentro de este núcleo que se proyectan hacia el núcleo dorsal motor del nervio vago (Andresen & Yang, 1990), iniciando así la vía colinérgica antiinflamatoria, la cual constituye el brazo eferente del reflejo inflamatorio. En esta vía eferente, la acetilcolina activa a los receptores localizados en los macrófagos, monocitos, células dendríticas y células T del sistema inmunitario (Pavlov *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2003), provocando una disminución en la producción de citocinas proinflamatorias a través de vías de señalización que conllevan a una disminución de la translocación del factor de transcripción NF- κ B al núcleo y la activación de una cascada de señalización en los macrófagos y otras células inmunitarias que están implicadas en el control de la producción de citocinas proinflamatorias (Pavlov & Tracey, 2012; Tracey, 2009).

Respuesta a estresores psicológicos

El término *estrés* tiene dos significados; se refiere tanto a los desafíos o amenazas impuestos a un organismo por el ambiente externo o interno, pero también a los procesos activados en el organismo para hacer frente a dichas amenazas (Kinlein & Karatsoreos, 2020).

A lo largo de la mayor parte de la historia de la evolución humana, las principales amenazas han provenido del medio externo y han estado relacionadas con la supervivencia de la especie, como la obtención de alimentos o el enfrentar infecciones y lesiones. Sin embargo, durante los últimos años de evolución y gracias a los avances científicos, la probabilidad de que los individuos se enfrenten a desafíos para la supervivencia ha ido disminuyendo, y al estrés de la sociedad moderna se le han sumado desafíos generados de manera interna, principalmente debido a

la percepción individual de las situaciones que experimentan los individuos que con frecuencia son percibidas como situaciones amenazantes ante las cuales el individuo manifiesta sentirse rebasado, sobrecargado, tenso y preocupado (Kinlein & Karatsoreos, 2020). Estos desafíos que dependen de la percepción individual implican que una misma situación puede ser percibida de manera distinta por dos personas, o que el mismo individuo perciba una misma situación de manera diferente, en distintos momentos.

Desde este punto de vista, el estrés es una construcción biopsicosocial y las respuestas al estrés psicológico surgen de la interacción entre las demandas o amenazas (estresores psicológicos) y los recursos psicosociales que cada individuo posee para hacer frente a estas (Godoy *et al.*, 2018; Kinlein & Karatsoreos, 2020), de este modo dos individuos ante la misma amenaza tendrán dos respuestas diferentes.

Existen evidencias de que no únicamente la identificación de patógenos o de lesiones tisulares pueden activar una respuesta inflamatoria en el organismo, sino que el estrés psicológico es otro factor que puede activar este tipo de respuesta (Godoy *et al.*, 2018; Kinlein & Karatsoreos, 2020). Y a diferencia de los estresores que son predominantemente físicos y que evocan respuestas del sistema nervioso autónomo, los estresores psicológicos provocan, además, respuestas emocionales, conductuales y cognitivas en las que participan los componentes de circuitos neuronales localizados en la corteza cerebral, amígdala, hipotálamo, núcleo paraventricular del hipocampo, área tegmental ventral y núcleo accumbens, principalmente (Godoy *et al.*, 2018).

Para que estas estructuras reciban la información, primeramente deben ser sensados (detectados) los estímulos del entorno que forman parte de la experiencia que se está viviendo. Cuando un individuo sensa estos estímulos a través de los receptores localizados en los órganos de los sentidos (vista, olfato, gusto, oído y tacto), se genera un patrón específico de potenciales de acción que llevan la información así codificada al cerebro. Cuando la información de los sentidos llega a la corteza cerebral y a las estructuras subcorticales antes mencionadas, es integrada, interpretada, evaluada, comparada y almacenada en la memoria. De esta forma el individuo logra una percepción de la situación, le otorga

un significado que le permite comprender su realidad y almacena la información para futuras experiencias (Pulido, 2018).

La asociación de emociones durante este proceso juega un papel determinante en guiar la conducta del individuo. El tipo de emoción que se asocia depende de una primera valoración automática y subjetiva que el individuo hace de esta, influenciada por las vivencias y aprendizajes previos, el significado que el sujeto les haya otorgado, los recuerdos y el contexto del individuo, entre otros factores (Bisquerra, 2009). Inmediatamente después de esta primera valoración automática se realiza una valoración cognitiva más racionalizada que permite al individuo determinar si posee los medios para afrontar la situación. En esta segunda valoración se debe considerar que, debido a las mismas capacidades intelectuales de los humanos, las emociones pueden verse influenciadas por los recuerdos, inferencias, creencias e inventiva de cada individuo (Immordino-Yang, 2016).

Así, debido a que este proceso está fuertemente influenciado por las características y vivencias individuales, una misma experiencia puede ser percibida por algunas personas como estresante y que para otras no lo sea.

Cuando alguien experimenta un evento percibido como estresante, la amígdala, estructura subcortical que contribuye al procesamiento emocional, asocia la experiencia a una emoción negativa (ira, tristeza, miedo, etc.) y envía la información al hipotálamo. Este activa dos vías previamente descritas involucradas en la respuesta al estrés: el eje SAM y el eje HPA (Kinlein & Karatsoreos, 2020; Baritaki *et al.*, 2019).

El sistema simpático-adrenal induce la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) por las glándulas suprarrenales (Godoy *et al.*, 2018). Estas provocan una reacción inmediata conocida como *respuesta de lucha o huida*, caracterizada por incrementos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, dilatación de las pupilas, sudoración, liberación de glucosa y grasa desde los sitios de almacenamiento, etc., lo que permite preparar al organismo. Al mismo tiempo, las fibras nerviosas simpáticas noradrenérgicas que inervan a los órganos linfoides influyen en funciones básicas de las células inmunitarias como la proliferación, diferenciación, tráfico celular y la producción de citocinas, entre las que se encuentran las citocinas proinflamatorias.

Al mismo tiempo, las estructuras cerebrales que responden al estrés (amígdala e hipotálamo) también activan a las neuronas que conforman al *locus coeruleus*, sitio principal de producción de noradrenalina en el sistema nervioso central. Y debido a que las neuronas catecolaminérgicas del *locus coeruleus* inervan muchas regiones cerebrales, se produce una extensa liberación de noradrenalina en buena parte del cerebro (Schramm & Waisman, 2022). Esta señalización adrenérgica contribuye a la activación de la microglía, un tipo de célula glial que forma parte del sistema inmunitario en el cerebro.

Por otro lado, a medida que disminuye la oleada inicial de catecolaminas en la circulación periférica, el hipotálamo activa el segundo componente del sistema de respuesta al estrés, el eje HPA (Godoy *et al.*, 2018; Baritaki *et al.*, 2019; Kinlein & Karatsoreos, 2020). En este, tal como se describió, las neuronas del hipotálamo secretan hormona CRH, que a su vez estimula la secreción de hormona ACTH por la glándula hipófisis, y esta estimula a la corteza suprarrenal para producir glucocorticoides, principalmente cortisol.

El cortisol influye de manera importante en la homeostasis del sistema inmunitario, ejerciendo efectos antiinflamatorios al inhibir la acción y la transcripción de las citocinas proinflamatorias (Bendezú *et al.*, 2022). Además, y debido a que el cortisol puede atravesar la BHE, sus propiedades antiinflamatorias también promueven la adaptación cognitiva del individuo, disminuyendo la aparición de conductas asociadas a la irritabilidad, la fatiga o a los pensamientos negativos que podrían dificultar los esfuerzos de afrontamiento. Es decir, los patrones de respuesta al cortisol evidenciados en respuestas conductuales y emocionales apropiadas ante el estrés reflejan una función del eje HPA bien regulada, acompañada de una baja actividad de citocinas proinflamatorias (Bendezú *et al.*, 2022).

Por el contrario, en condiciones de estrés crónico, las alteraciones funcionales del eje HPA contribuyen a que el cortisol tenga un deficiente efecto para disminuir la actividad del sistema nervioso simpático (Bendezú *et al.*, 2022). Además, induce en las células inmunitarias resistencia a los glucocorticoides, por lo que las células se vuelven menos sensibles a las señales antiinflamatorias del cortisol, manteniendo así una alta producción y actividad de las citocinas proinflamatorias

periféricas (Chen *et al.*, 2017). Estas citocinas son moléculas hidrofílicas que, aunado a su peso molecular relativamente alto, en condiciones normales no pueden atravesar la BHE. Sin embargo, sí pueden ingresar al cerebro a través de los órganos circunventriculares carentes de la protección de la BHE, donde promueven el desencadenamiento de emociones y conductas que dificultan el afrontamiento.

El efecto del cortisol se realiza a través de su unión a dos tipos de receptores: receptores de glucocorticoides y receptores mineralocorticoides, presentes en una gran variedad de células entre las que se encuentran las células de la microglía. Estos dos receptores presentan diferentes afinidades por el cortisol, de modo que cuando hay una alta concentración de cortisol se activan preferentemente los receptores de glucocorticoides, resultando en un efecto antiinflamatorio y reduciendo la producción de citocinas proinflamatorias (Schramm & Waisman, 2022). Mientras que cuando las concentraciones de cortisol son más bajas, se activan preferentemente los receptores mineralocorticoides, lo que conduce, al igual que con las catecolaminas, a la activación de la microglía (Schramm & Waisman, 2022).

Activación de la microglía y neuroinflamación

La microglía son células del sistema inmunitario que participan en las respuestas innatas en el sistema nervioso central. En estado de reposo, la microglía posee una anatomía caracterizada por un soma con un núcleo pequeño, a partir del cual surgen finas y cortas ramificaciones que se extienden radialmente hacia el entorno celular, a manera de estrella. Dichas ramificaciones son altamente móviles, de forma que permanentemente exploran el microambiente extracelular en busca de potenciales amenazas y para establecer contacto con las células vecinas (Brown & Neher, 2014).

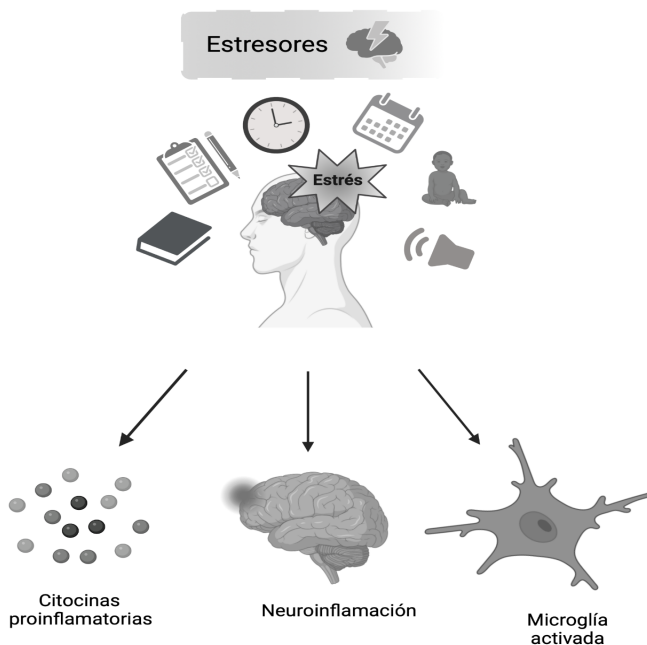
En un cerebro sano, la microglía realiza una gran diversidad de funciones neuroprotectoras: establece contacto con las sinapsis neuronales y en respuesta a la actividad neuronal fagocita elementos sinápticos para dar forma a las conexiones sinápticas. Además, participa en la formación de los vasos sanguíneos durante el desarrollo

cerebral; controla la neurogénesis interactuando con células precursoras de neuronas y oligodendrocitos e induce apoptosis durante el desarrollo neuronal, eliminando el exceso de neuronas presentes en etapa embrionaria (Schramm & Waisman, 2022). Adicionalmente, y cuando esta es activada, adquiere la capacidad de proliferar, migrar y fagocitar desechos celulares, células muertas y material identificado como no propio (Schramm & Waisman, 2022).

Durante los estados patológicos como los experimentados durante la respuesta a estresores psicológicos, cuando la microglía es activada cambia su fenotipo y sus propiedades funcionales, hacia unas con características potencialmente neurotóxicas. Adopta una morfología ameboidea, retrae y engrosa sus prolongaciones y expresa moléculas que facilitan las nuevas funciones adquiridas y que se utilizan como marcadores de activación (Schramm & Waisman, 2022). La activación de la microglía conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias y de especies reactivas del oxígeno, a la infiltración de leucocitos periféricos y a daño en el tejido nervioso a través de otra de las capacidades que adquiere al activarse, la de fagocitar neuronas viables a través de un proceso denominado fagoptosis, que parece estar mediado por las especies reactivas del oxígeno liberadas en un entorno proinflamatorio (Brown & Neher, 2014; Neher *et al.*, 2011). Todos estos cambios que suceden en condiciones patológicas dan por resultado un proceso de neuroinflamación (ver Figura 7).

La neuroinflamación es un mecanismo de defensa que tiene como objetivo proteger al cerebro, eliminando o inhibiendo diversos patógenos, reparando los tejidos y eliminando restos celulares. Sin embargo, las respuestas inflamatorias crónicas son perjudiciales y conducen a neurotoxicidad y a neurodegeneración, provocando envejecimiento neuronal y deterioro cognitivo (Kwon & Koh, 2020; Guzmán-Martínez *et al.*, 2019).

Figura 7. Efecto de estresores psicológicos sobre los sistemas inmunitario y nervioso



Nota: Cuando un estímulo es percibido como un estresor se activan los ejes HPA y SAM, resultando en la liberación de adrenalina y noradrenalina. Esto desencadena la producción de citocinas proinflamatorias que activan a la microglía, contribuyendo a la neuroinflamación.

Fuente: Figura creada con BioRender.com

La neuroinflamación suele mantenerse en el tiempo gracias a la persistencia de varios factores endógenos (mutaciones genéticas y agregación de proteínas, por ejemplo) o ambientales (infecciones, traumatismos y drogas) (Kwon & Koh, 2020) dando como resultado cambios en el metabolismo de los neurotransmisores donde se observa reducida la disponibilidad de neurotransmisores como la serotonina, norepinefrina, dopamina y glutamato (Rhie *et al.*, 2020); desregulación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal que conduce a un incremento en su actividad; activación patológica de células microgliales que mantienen la neuroinflamación, deterioro de la neuroplasticidad, muerte neuronal

y, con todo esto, cambios en la estructura y funcionamiento del cerebro que afectan la cognición, las emociones y las conductas. Es por esto que los individuos sometidos a estrés crónico pueden presentar afectaciones en el aprendizaje y la memoria, agitación, miedo, ansiedad, anhedonia, depresión e ideas suicidas (Woodburn *et al.*, 2021).

En el mismo sentido, la liberación prolongada y excesiva de citoquinas proinflamatorias por la microglía, que conduce a procesos neuroinflamatorios, también se ha asociado al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington, caracterizadas por la pérdida neuronal progresiva en ciertas áreas del cerebro como el hipocampo, el cuerpo estriado, la sustantia nigra pars compacta y la corteza cerebral (Woodburn *et al.*, 2021; Kwon & Koh, 2020).

A pesar de que para cada enfermedad neurodegenerativa se afectan diferentes áreas y poblaciones neuronales, estas enfermedades comparten un proceso de neuroinflamación mediado por la activación patológica de células de la microglía, inclinándose a un fenotipo más neurotóxico que neuroprotector, lo que conduce a los síntomas característicos presentes en las primeras etapas de dichas enfermedades: depresión, ansiedad, disfunción cognitiva y olfativa, entre otros (Kwon & Koh, 2020). De aquí que el uso de mediadores de la neuroinflamación se esté analizando como un posible tratamiento para este tipo de enfermedades (Kwon & Koh, 2020).

Conclusiones

Si bien durante muchos años se consideró al sistema nervioso como un sitio privilegiado, con la característica de mantenerse aislado y protegido de las influencias periféricas y de no verse afectado por las respuestas inmunitarias ahí generadas, los conocimientos actuales de la relación funcional entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario han permitido descubrir y explicar que existen vías de comunicación entre estos dos sistemas y que estas permiten una regulación bidireccional.

Inicialmente esta relación e interacción se describió para la exposición a patógenos, a células malignas o lesiones periféricas, con la finalidad

de explicar cómo es regulada la respuesta inmunitaria y por qué los individuos presentan cambios conductuales durante el desarrollo de una enfermedad. Sin embargo, el conocimiento de que la exposición crónica a situaciones percibidas como estresantes induce un estado proinflamatorio periférico, que afecta al sistema nervioso central al promover un estado de neuroinflamación, es, desde el punto de vista de la neuropsicología, una nueva perspectiva para comprender y tratar trastornos del estado de ánimo, de la conducta y enfermedades neurodegenerativas que afectan significativamente la calidad de vida de los individuos.

Referencias

- Ader, R., & Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, *37*, 333-340.
- Ader, R., & Cohen, N. (1982). Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*, *215*, 1534-1536. <https://doi.org/10.1126/science.7063864>
- Andersson, U., & Tracey, K. J. (2012). Reflex principles of immunological homeostasis. *Annual Review of Immunology*, *30*, 313-335. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075015>
- Andresen, M. C., & Yang, M. Y. (1990). Non-NMDA receptors mediate sensory afferent synaptic transmission in medial nucleus tractus solitarius. *American Journal of Physiology*, *259* (4 Pt 2), H1307-1311. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1990.259.4.H1307>
- Arima, Y., Harada, M., Kamimura, D., Park, J. H., Kawano, F., Yull, F. E., Kawamoto, T., Iwakura, Y., Betz, U. A. ... (2012). Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier. *Cell*, *148*(3), 447-457. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.022>
- Arima, Y., Kamimura, D., Atsumi, T., Harada, M., Kawamoto, T., Nishikawa, N., & Murakami, M. (2015). A pain-mediated neural signal induces relapse in murine autoimmune encephalomyelitis, a multiple sclerosis model. *eLife*, *4*, e08733. <https://doi.org/10.7554/eLife.08733>

- Ballesteros, M.A., Gallo, M., & Maldonado, A. (2001). Detección de aversiones gustativas inducidas por estímulos incondicionados débiles como la rotación. *Psicológica*, 22, 217-234.
- Banks, W.A., Kastin, A. J., & Broadwell, R.D. (1995). Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation*, 2(4), 241-248. <https://doi.org/10.1159/000097202>
- Baritaki, S., de Bree, E., Chatzaki, E., & Pothoulakis, C. (2019). Chronic stress, inflammation, and colon cancer: a CRH system-driven molecular crosstalk. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1669. <http://doi.org/10.3390/jcm8101669>
- Bendezú, J. J., Calhoun, C. D., Vinograd, M., Patterson, M. W., Rudolph, K. D., Giletta, M., Hastings, P., Nock, M. K., Slavich, G. M., & Prinstein, M. J. (2022). Exploring joint HPA-inflammatory stress response profiles in adolescent girls: Implications for developmental models of neuroendocrine dysregulation. *Developmental Psychobiology*, 64, e22247. <https://doi.org/10.1002/dev.22247>
- Bisquerra, A. R. (2009). *Psicopedagogía de las emociones*. Síntesis.
- Brown, G. C., & Neher, J. J. (2014). Microglial phagocytosis of live neurons. *Nature Reviews. Neuroscience*, 15(4), 209-216. <https://doi.org/10.1038/nrn3710>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Chu, L.A., Cuenca, B.S., & López, B.M. (2015). *Anatomía y fisiología del sistema nervioso*. Universidad Técnica de Machala.
- Daneman, R., & Prat, A. (2015). The blood-brain barrier. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(1), a020412. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020412>
- Dantzer, R. (2018). Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiological Reviews*, 1;98(1), 477-504. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016>
- Dembic, Z. (2015). *The cytokines of the immune system: the role of cytokines in disease related to immune response*. Elsevier.
- Ek, M., Kurosawa, M., Lundeberg, T., & Ericsson, A. (1998). Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta:

- role of endogenous prostaglandins. *Journal of Neuroscience*, 18(22), 9471-9479. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-22-09471.1998>
- Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & de Lima Umeoka, E. H. (2018). A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 12, 127. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>
- Goldman, L. (2020). *The innate immune system*. En L. Goldman & A. Schafer (eds.), *Goldman-Cecil Medicine* (pp. 198-202). Elsevier.
- González-Díaz, S. N., Arias-Cruz, A., Elizondo-Villarreal, B., & Monge-Ortega, O. P. (2017). Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications. *World Allergy Organization Journal*, 10, 19. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0151-6>
- Grebe, K. M., Takeda, K., Hickman, H. D., Bailey, A. L., Embry, A. C., Bennink, J. R., & Yewdell, J. W. (2010). Cutting edge: sympathetic nervous system increases proinflammatory cytokines and exacerbates influenza A virus pathogenesis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 184(2), 540-544. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903395>
- Guzmán-Martínez, L., Maccioni, R. B., Andrade, V., Navarrete, L. P., Pastor, M. G., & Ramos-Escobar, N. (2019). Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders. *Frontiers in Pharmacology*, 10(SEP), 1-17. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01008>
- Hadamitzky, M., Lückemann, L., Pacheco-López, G., & Schedlowski, M. (2020). Pavlovian conditioning of immunological and neuroendocrine functions. *Physiological Reviews*, 100(1), 357-405. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2018>
- Hermann, G. E., Hebert, S. L., Van Meter, M. J., Holmes, G. M., & Rogers, R. C. (2004). TNF alpha-p55 receptors: medullary brainstem immunocytochemical localization in normal and vagus nerve-transected rats. *Brain Res*, 1004(1-2), 156-166. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.11.078>
- Hökfelt, T., Barde, S., Xu, Z. D., Kuteeva, E., Rüegg, J., Le Maitre, E., Risling, M., Kehr, J., Ihnatko, R., Theodorsson, E., Palkovits, M., Deakin, W., Bagdy, G., Juhasz, G., Prud'homme, H. J., Mechawar,

- N., Diaz-Heijtz, R., & Ögren, S. O. (2018). Neuropeptide and small transmitter coexistence: fundamental studies and relevance to mental illness. *Frontiers in neural circuits*, 12, 106. <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00106>
- Immordino-Yang, M. H. (2016). *Emotions, learning, and the brain: Exploring the educational implications of affective neuroscience*. W.W. Norton & Company.
- Kadry, H., Noorani, B., & Cucullo, L. A. (2020). Blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS* 17, 69. <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00230-3>
- Kamimura, D., Ohki, T., Arima, Y., & Murakami, M. (2018). Gateway reflex: neural activation-mediated immune cell gateways in the central nervous system. *International Immunology*, 30(7), 281-289. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy034>
- Kinlein, S. A., & Karatsoreos, I. N. (2020). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a substrate for stress resilience: Interactions with the circadian clock. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 56, 100819. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100819>
- Kwon, H. S., & Koh, S. H. (2020). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*, 9(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00221-2>
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 14, 49. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
- Matsuyama, S., Tanaka, Y., Hasebe, R., Hojyo, S., & Murakami, M. (2021). Gateway reflex and mechanotransduction. *Frontiers in Immunology*, 12, 780451. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.780451>
- Molero-Chamizo, A. (2007). Aprendizaje aversivo gustativo: características, paradigma y mecanismos cerebrales. *Anales de Psicología*, 23, 57-64.
- Moos, R. H., & Solomon, G. F. (1969). Personality correlates of the rapidity of progression of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 23, 145-151.

- Murakami, K., Tanaka, Y., & Murakami, M. (2021). The gateway reflex: breaking through the blood barriers. *International Immunology*, 33(12), 743-748. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxab064>
- Neher, J. J., Neniskyte, U., Zhao, J. W., Bal-Price, A., Tolkovsky, A. M., & Brown, G. C. (2011). Inhibition of microglial phagocytosis is sufficient to prevent inflammatory neuronal death. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 186(8), 4973-4983. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003600>
- Ordovas-Montanes, J., Rakoff-Nahoum, S., Huang, S., Riol-Blanco, L., Barreiro, O., & von Andrian, U. H. (2015). The regulation of immunological processes by peripheral neurons in homeostasis and disease. *Trends in Immunology*, 36(10), 578-604. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.08.007>
- Parkin, J., & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *The Lancet*. 2; 357(9270):1777-89. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)
- Pavlov, V. A., Ochani, M., Yang, L. H., Gallowitsch-Puerta, M., Ochani, K., Lin, X., & Al-Abed, Y. (2007). Selective alpha7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis. *Crit Care Med*, 35(4), 1139-1144. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259381.56526.96>
- Pavlov, V. A., & Tracey, K. J. (2012). The vagus nerve and the inflammatory reflex-linking immunity and metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(12), 743-754. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.189>
- Pedroso, F. S. (2008). Reflexes. In M. M. Haith, & J. B. Benson (Eds.), *Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development* (pp. 11-23). Academic Press.
- Pincock, S. (2012). Robert Ader. *The Lancet*, 379 (9813), 308.
- Pulido, L. M. (2018). *Aprendizaje y cognición - Modelos cognitivos*. Fundación Universitaria del Área Andina.
- Reardon, C., Murray, K., & Lomax, A. E. (2018). Neuroimmune communication in health and disease. *Physiological Reviews*, 98(4), 2287-2316. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2017>
- Rhie, S. J., Jung, E. Y., & Shim, I. (2020). The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 16(1), 2-9. <https://doi.org/10.12965/jer.2040016.008>

- Schramm, E., & Waisman, A. (2022). Microglia as central protagonists in the chronic stress response. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 9(6), e200023. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200023>
- Solomon, G. F. (1969). Stress and antibody response in rats. *International Archives of Allergy and Immunology*, 35, 97-104.
- Solomon, G. F. (1981). Emotional and personality factors in the onset and course of autoimmune disease, particularly rheumatoid arthritis. En R. A. Ader (ed.). *Psychoneuroimmunology* (pp. 159-182). Academic Press.
- Tracey, K. J. (2002). The inflammatory reflex. *Nature*, 420(6917), 853-859. <https://doi.org/10.1038/nature01321>
- Tracey, K. J. (2009). Reflex control of immunity. *Nature Reviews Immunology*, 9(6), 418-428. <https://doi.org/10.1038/nri2566>
- Tsaava, T., Datta-Chaudhuri, T., Addorisio, M., Masi, E., Silverman, H., Newman, J., Imperato, G. ... (2020). Serum cytokine levels are modulated by specific frequencies, amplitudes, and pulse widths of vagus nerve stimulation. <https://doi.org/10.1101/2020.01.08.898890>
- Verheggen, I. C. M., de Jong, J. J. A., van Boxtel, M. P. J., Postma, A. A., Verhey, F. R. J., Jansen, J. F. A., & Backes, W. H. (2020). Permeability of the windows of the brain: feasibility of dynamic contrast-enhanced MRI of the circumventricular organs. *Fluids Barriers CNS*, 17, 66. <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00228-x>
- Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A., Tanovic, M., Susarla, S., Li, J. H., Wang, H., Yang, H., Ulloa, L., Al-Abed, Y., Czura, C. J., & Tracey, K. J. (2003). Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 421(6921), 384-388. <https://doi.org/10.1038/nature01339>
- Woodburn, S. C., Bollinger, J. L., & Wohleb, E. S. (2021). The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1), 258. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6>
- Yirmiya, R., & Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25, 2, 181-213. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.015>