

## CITOCINAS, INFLAMACIÓN Y CONDUCTA

María Guadalupe Reyes García<sup>1\*</sup>  
Fernando García Tamayo<sup>1</sup>

### RESUMEN

El trabajo revisa la literatura publicada en los últimos años sobre las relaciones que existen entre la producción de citocinas inflamatorias (CI) por las células del sistema inmune y la aparición de varias alteraciones en las principales funciones del cerebro. Esas observaciones revelan una parte de las interacciones bidireccionales que existen entre las actividades de los sistemas nervioso, endocrino e inmune y son una consecuencia de que las células de los tres sistemas comparten la capacidad de sintetizar las mismas citocinas y de expresar sus receptores. De todas las citocinas conocidas, las que han sido más relacionadas con la actividad cerebral son aquellas que tienen la función de inducir y/o modular las reacciones inflamatorias, ya que en el suero de pacientes con desórdenes mentales se han encontrado cambios significativos en sus niveles. Algunos tratamientos farmacológicos anti-psicóticos, así como el tratamiento eléctrico convulsivante anti-depresivo normalizan la concentración de las citocinas inflamatorias en el suero. Después de éstos y otros estudios sobre esas relaciones, ha surgido una nueva área de investigación que ha sido denominado psico-neuro-endocrino-inmunología. Una parte importante de los trabajos en esta disciplina se ocupa de estudiar las consecuencias psico-neuro-endocrinológicas de las alteraciones en la producción de las citocinas.

**Palabras Clave:** *Citocinas, cerebro, conducta, estrés, interleucinas, inflamación.*

### Cytokines, inflammation and behavior

### SUMMARY

This paper is a brief review of the literature concerned with the relationships between the immune, endocrine and the nervous systems. This association implies a heterogeneous network which is characterized by bidirectional interactions among the immune, nervous and endocrine systems. The authors are particularly interested in the association between the increased production of some pro-inflammatory cytokines produced by the immune system cells and the outset of different abnormalities in brain functions. Diverse cells from each system share the ability of producing cytokines, hormones or neurotransmitters and their specific receptors. As a consequence, the increased production of cytokines by immune system cells can not only modulate the functions of lymphocytes and macrophages but also influence cell responses from the other two systems. In recent years, different studies have shown that cerebral functions can be mainly affected by cytokines characterized as mediators of inflammatory reactions.

**Key Words:** *Cytokines, brain, behavior, stress, interleukins, inflammation.*

ARTÍCULO RECIBIDO EL 29 DE SEPTIEMBRE DEL 2004 Y ACEPTADO EL 18 DE ABRIL DEL 2005.

### INTRODUCCIÓN

Entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune existen diversas interacciones bidireccionales<sup>1</sup>. Así por ejemplo, desde hace años se conoce que las hormonas del sistema endocrino y las citocinas del sistema inmune pueden influir sobre la actividad de las neuronas del cerebro, hasta el punto de que llegan a modificar el comportamiento de las personas<sup>2</sup>. Por otra parte, también se ha observado que algunas alteraciones en la conducta pueden influir sobre la concentración en el suero de varias hormonas y/o citocinas<sup>3</sup>.

No obstante, los efectos de las citocinas y las hormonas sobre las células del sistema nervioso son mucho más amplios y lo mismo se puede decir de las consecuencias que tiene una conducta alterada sobre los sistemas inmune y endocrino. En vista de tales interacciones, hoy en día las funciones de los tres sistemas se pueden estudiar de una manera conjunta<sup>4</sup>.

Una gran cantidad de trabajos está en favor de que existe una asociación neuro-inmunológica muy estrecha, ya que las citocinas participan tanto en el desarrollo del sistema nervioso central<sup>5</sup> como en la modulación de sus funciones<sup>6</sup>, al mismo tiempo que los neurotransmisores modulan las respuestas del sistema

<sup>1</sup>Lab. de Inmunología, Depto. de Biología, Facultad de Química, UNAM. E-mail: [mgreyes@correo.unam.mx](mailto:mgreyes@correo.unam.mx)

inmune<sup>3</sup>. Las relaciones entre las células de uno y otro sistema no solo son funcionales sino también anatómicas. Al estudiar los efectos neurológicos de las citocinas, algunos autores<sup>7</sup> han llegado a proponer que, dentro del cerebro, se mantiene activo un sistema inmune “endógeno”, el cual estaría formado principalmente por las células de la microglia, con propiedades similares a las de los macrófagos y los monocitos. Esta especie de “sucursal” del sistema inmune que rodea y se conecta con las neuronas, trabaja produciendo citocinas para modular el desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso y su actividad está, a su vez, controlada por numerosas moléculas inhibitorias que son producidas por las mismas células que ellos modulan. El punto de vista anterior sugiere la existencia de un delicado equilibrio entre los sistemas nervioso e inmune y aboga por la eliminación del viejo dogma que propone una barrera infranqueable entre ellos.

Este trabajo es una revisión breve de los estudios que han sido realizados en los últimos años sobre esas interacciones neuro-inmunológicas. Los autores desean enfatizar la importancia que se le ha dado recientemente<sup>8</sup> a las relaciones entre algunas citocinas del sistema inmune, los fenómenos inflamatorios que ellas modulan y varias alteraciones en la conducta.

#### LA RED NEUROENDOCRINOINMUNOLÓGICA

Las numerosas interacciones que existen entre las células de los sistemas nervioso, endocrino e inmune han sido comparadas con una “red”<sup>8</sup>. Ese entrecruzamiento de señales puede explicar que un exceso en la producción de algunas citocinas por parte de las células del sistema inmune es estimulante no sólo para los linfocitos, sino también para otras subpoblaciones de células localizadas en el cerebro y en las glándulas de secreción interna<sup>9</sup>. Algo parecido sucede después de un exceso en la producción de neurotransmisores y hormonas.

La existencia de esa especie de red se explica porque la mayor parte de las citocinas, los neurotransmisores y las hormonas estimulan simultáneamente las células de los tres grandes sistemas que las producen ya que éstas comparten la capacidad para expresar sus receptores específicos.

Las citocinas son las moléculas moduladoras e inductoras que utilizan las células del sistema inmune para comunicarse entre sí y con las de los otros sistemas. Por lo general tienen funciones pleiotrópicas. Según compartan o no los mismos receptores, vías de señalización y algunas actividades biológicas, las citocinas se han clasificado en diferentes familias, como interferones, interleucinas, factores necrosantes de tumores, neurotropinas, etc. Aunque pueden ser producidas en cualquier punto de la red neuro-endocrino-inmunológica, la síntesis de algunas de ellas predomina en los tejidos infiltrados por las células del sistema inmune.

Los linfocitos y los macrófagos son células del sistema inmune que se encuentran repartidas prácticamente en todos los tejidos del cuerpo. Ellas son los principales productores de interleucinas

(IL) y de factores necrosantes de tumores (TNF), que son dos clases de citocinas que no solo están relacionadas con la respuesta del sistema inmune, sino también con las respuestas inflamatorias<sup>10</sup> y con los cambios en la conducta<sup>11</sup>. Por eso en el dibujo de la Figura 1, que esquematiza las principales vías de la red para relacionar los tres sistemas, el macrófago se presenta como ejemplo de las células productoras de citocinas.

#### CITOCINAS Y CONDUCTA

Se ha observado que las citocinas que pueden influir sobre la conducta son las mismas que inducen y/o modulan la respuesta vascular de las reacciones inflamatorias y que, por lo tanto, pueden ser clasificadas como facilitadoras o inhibitorias de la inflamación. Entre las primeras se pueden enlistar la IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IL-18, IL-12, IFN $\gamma$ , IL-2 y las quimocinas. Entre las segundas, las más importantes son IL-10, IL-6, TGF $\beta$ , IL-4 e IL-13. Se puede observar que algunas citocinas, como la IL-6, pueden actuar tanto en uno como en el otro sentido.

Las citocinas son mensajeros que pueden utilizar las células de los tres sistemas para ayudar a reparar lesiones y conservar la salud, ya que sus señales mantienen la homeostasis entre funciones diferentes. Sin embargo, en otros casos esas mismas moléculas pueden provocar reacciones perjudiciales de hipersensibilidad en los tejidos, particularmente en el sistema nervioso, la piel y el aparato respiratorio. Además, en algunas ocasiones el aumento en la producción de citocinas pro-inflamatorias, aunque tenga una finalidad defensiva, puede modificar la conducta de las personas y provocar cambios notables en su comportamiento. El significado que tienen sus efectos pleiotrópicos y simultáneos sobre tres sistemas diferentes no está completamente aclarado. Es evidente que no todas las inflamaciones que dependen de un aumento en la producción de las citocinas requieren un cambio en la conducta, ni todos los cambios en el comportamiento deben repercutir sobre nuestras habilidades para desarrollar inflamaciones.

Las observaciones clínicas que inicialmente asociaron las citocinas y la conducta se realizaron sobre personas y animales con enfermedades infecciosas que evolucionaban con intensas reacciones inflamatorias extra-cerebrales. Los primeros trabajos señalaron que la producción excesiva de moléculas pro-inflamatorias destinadas a la defensa o la reparación de un tejido dañado, por lo general se acompaña de cambios importantes en la conducta sin que haya un compromiso aparente del sistema nervioso central<sup>11</sup>. Estudios posteriores han confirmado que las personas con una infección grave manifiestan, de una manera transitoria, cierta forma de malestar, lasitud, fatiga, entumecimiento, anorexia, depresión, anhedonismo y ansiedad<sup>12</sup>. Este síndrome se conoce como “la conducta del individuo enfermo”.

Una vez caracterizado el síndrome anterior, su inducción ha sido relacionada con un aumento en la producción de moléculas pro-inflamatorias por el sistema inmune. Algunos especialistas en el tema consideran que las citocinas deben ser clasificadas como

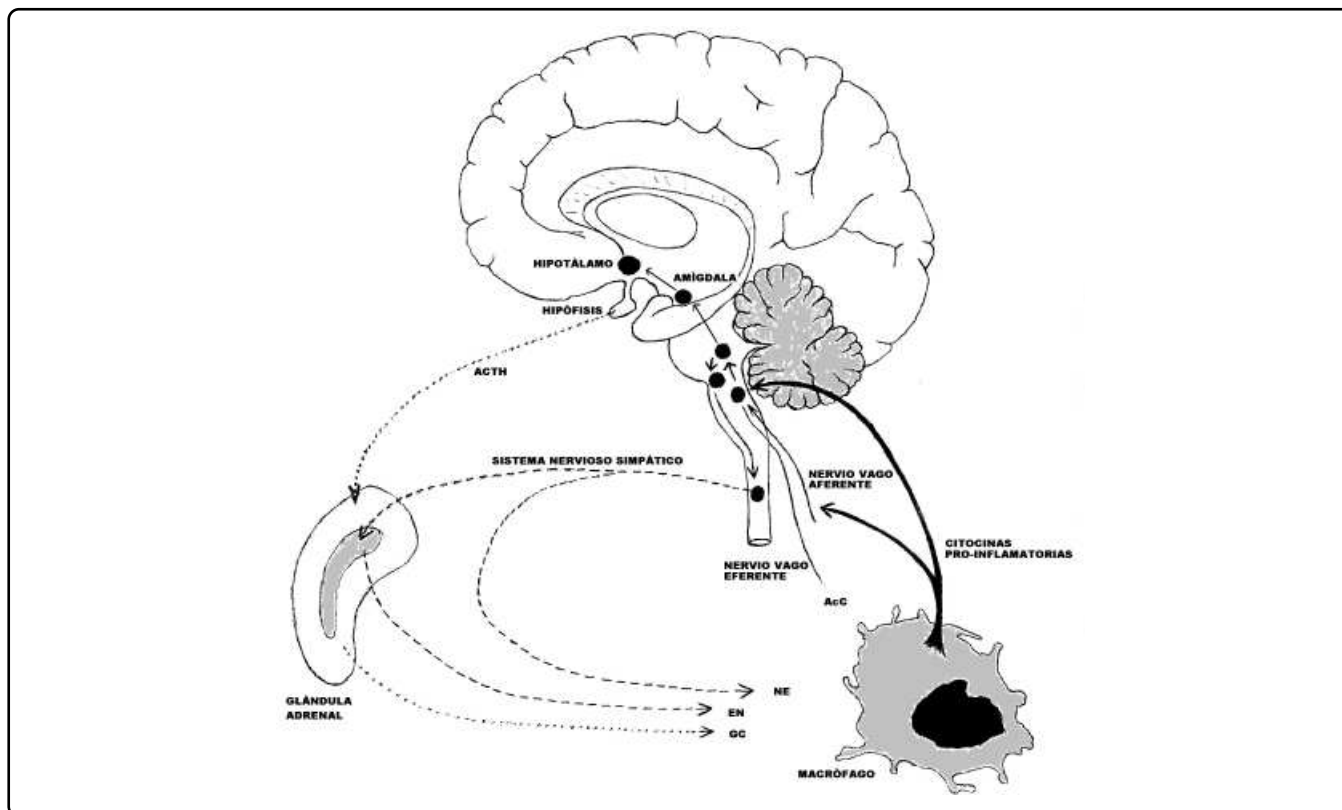


Figura 1. Diagrama, según modificaciones a una figura de Webster y colaboradores<sup>59</sup>, sobre las principales rutas de comunicación en la red que forman los sistemas nervioso, endocrino e inmune. El dibujo destaca, con las líneas más gruesas, la participación de las citocinas pro-inflamatorias producidas por los macrófagos en la estimulación tanto de las células del hipotálamo como de las neuronas del sistema nervioso simpático. Esto último representa el inicio en la estimulación de lo que se conoce como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA). Como una consecuencia, aumenta la producción periférica de catecolaminas (NE y EN) y, además, en el hipotálamo también aumenta la producción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual actúa sobre la hipófisis y provoca un incremento en la producción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que a su vez ejerce su acción sobre la corteza de las adrenales con la consiguiente elevación de los niveles de glucocorticoide en la sangre circulante. La figura además esquematiza la estimulación de la vía eferente del nervio vago y la subsiguiente liberación en sus terminaciones de acetilcolina (AcC), un neurotransmisor que modula tanto la actividad del sistema simpático como la de los macrófagos que producen citocinas pro-inflamatorias.

una familia nueva de neurotransmisores, que se producen en el cerebro y que son capaces de estimular funciones cerebrales. Los cambios conductuales que provocan se deben a que el cerebro tiene receptores específicos para casi todas las citocinas inflamatorias y para varias otras moléculas con actividades pro-inflamatorias similares. Así por ejemplo, se ha observado que la expresión en el cerebro de receptores para la histamina, tiene una clara relación con la conducta defensiva de las ratas<sup>13</sup>.

La expresión de sus correspondientes receptores cerebrales es necesaria para que se manifiesten los efectos de las citocinas sobre la conducta. Se ha podido observar que cuando, experimentalmente, se administran antagonistas y/o agonistas de los receptores para las citocinas inflamatorias (CI), se presentan de inmediato cambios en la memoria, el sueño y la conducta, así como en el pronóstico de sus enfermedades neurológicas<sup>14</sup>. Hoy día, los medicamentos anti-inflamatorios que reducen la producción de algunas CI o que bloquean sus receptores son útiles tanto para atenuar una inflamación articular, en la que el TNF $\alpha$  es la principal citocina responsable de las lesiones, como

para retrasar el decaimiento cognitivo en la enfermedad de Alzheimer<sup>15</sup>.

Varios autores<sup>16</sup> opinan que, en algunas enfermedades degenerativas del sistema nervioso central que se acompañan de alteraciones en la conducta, el aumento en la producción de las citocinas inflamatorias puede estar causado por un daño tisular inicial y que la activación de los mecanismos inflamatorios de reparación resulta un evento secundario.

### INFLAMACIÓN Y CONDUCTA

Actualmente ya no quedan dudas de que el aumento periférico en la producción de las CI a causa de una lesión extra-cerebral, traumática o infecciosa, provoca transitoriamente varios cambios notables en la conducta<sup>2</sup>. Manifestaciones similares se observan cuando algunas CI, por ejemplo la IL-12 o algunos interferones, se inyectan a las personas como parte de un tratamiento anticanceroso.

En las personas deprimidas también se ha encontrado que las

citocinas del suero tienen un perfil pro-inflamatorio muy evidente. Los niveles elevados de TNF $\alpha$  en el suero se reducen después del tratamiento con electroshocks que mejoran los síntomas de la depresión<sup>17</sup> y los principales síntomas de esta enfermedad se presentan con frecuencia en las personas que reciben tratamientos con citocinas inflamatorias como el IFN $\alpha$ <sup>18</sup>. Se ha observado que la administración de esa citocina a voluntarios sanos no solo los deprime y les estimula el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), aumentando la producción de cortisol, sino también aumenta la producción de IL-6<sup>18</sup>. Otros investigadores han demostrado que los niveles de las CI se reducen después de la administración de fármacos antidepressivos<sup>19</sup> o antipsicóticos<sup>20</sup> que normalizan el comportamiento de algunas personas. Es conveniente repetir que, en todos esos ejemplos, los efectos de las citocinas sobre la conducta dependen de que las células del sistema nervioso expresen, en un mayor o menor grado, los receptores específicos para esas moléculas que son mensajeros pro-inflamatorios del sistema inmune.

La historia de esta triple relación “depresión-inflamación-citocinas” es relativamente reciente. Apenas en 1991, Smith<sup>21</sup> propuso por primera vez que la manifestación de una conducta depresiva podía tener relación con una producción excesiva de IL-1, TNF $\alpha$  e IFN $\alpha$  por los macrófagos que participan en las reacciones inflamatorias. Trabajos posteriores han presentado resultados en apoyo a esta teoría que relaciona una enfermedad mental con la hiperactividad de una población de células del sistema inmune que se activan en el curso de las reacciones inflamatorias, particularmente cuando éstas tienen un curso crónico.

Sin embargo, no todas las investigaciones han proporcionado un apoyo para las teorías anteriores. Hasta ahora han sido contradictorios al menos una parte de los resultados obtenidos después de estudiar varias enfermedades mentales. Tal es el caso de las personas esquizofrénicas, en las cuales no es constante el aumento de las citocinas inflamatorias. En estos pacientes la IL-2 ha sido encontrada aumentada<sup>22</sup> pero también disminuida<sup>23</sup>. Numerosos estudios sobre la depresión y otras enfermedades mentales muestran que los niveles de varias citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$ , tienen las mismas tendencias irregulares que las observadas a propósito de la esquizofrenia y que algunas veces las causas de esos cambios son factores ajenos a la enfermedad mental<sup>24</sup>. Por otra parte, los resultados obtenidos en todos esos trabajos tienen la limitación de que sólo estudian la producción de las citocinas y sus niveles en el suero, pero no exploran o no pueden explorar la expresión de sus receptores en el cerebro o la concentración de esas moléculas del sistema inmune en el líquido-céfaloraquídeo (LCR). Un problema adicional consiste en que, no obstante la comprobación de que algunos enfermos mentales tienen un aumento en los niveles sanguíneos de las citocinas, no siempre se ha podido encontrar en ellos el foco inflamatorio responsable. Por esta última razón no han faltado las hipótesis que señalan la existencia de infecciones inaparentes (provocadas

por virus lentos, por ejemplo) como las causas de los cambios en la conducta de personas con algunos desórdenes mentales.

En una revisión reciente sobre las relaciones entre las citocinas y la depresión, Capuron y Dantzer<sup>6</sup> insisten en que la administración terapéutica o experimental de citocinas pro-inflamatorias, como IL-12, IL-2, IL-6 y TNF $\alpha$ , puede influir sobre el sueño, la temperatura corporal, el apetito, las conductas locomotora y exploradora, así como sobre el estado de ánimo<sup>6</sup>. Según otros autores<sup>25</sup>, todo parece indicar que no solo el aumento sino también la disminución en los niveles plasmáticos de varias CI pueden influir sobre las funciones cerebrales. De este modo, los tratamientos anti-CI que se aplican en enfermedades inflamatorias crónicas también llevan el riesgo de inducir algunos cambios en la conducta.

### LAS CITOCINAS INFLAMATORIAS Y EL ESTRÉS

El estrés es una respuesta de alarma, común a todos los seres vivos, que se inicia a continuación de una lesión, una agresión o una estimulación tóxica o desagradable, biológica o psicológica. Fue descrito por primera vez Selye<sup>26</sup> después de inyectar ratas con extractos de ovario disueltos en formalina. Independientemente del supuesto efecto hormonal que se buscaba, las inyecciones provocaron más bien intensas reacciones inflamatorias que dañaron los tejidos en los sitios donde se depositó la formalina, lo cual estimuló una respuesta caracterizada por aumento del tamaño de las adrenales, atrofia del tejido linfóide y úlceras en el estómago. Posteriormente se conoció que esa respuesta es una consecuencia del aumento en la producción de hormonas por las adrenales y de catecolaminas por el sistema neurovegetativo simpático. Más adelante se conoció que la misma respuesta de estrés puede ser inducida por otros extractos de glándulas solubilizados con la misma concentración de formalina y también en el curso de la mayoría de las reacciones inflamatorias, a causa de lesiones tisulares o infecciones<sup>27</sup>.

Hoy en día se puede sugerir (aunque nunca fue comprobado), que las ratas de los primeros experimentos de Selye tenían aumentados los niveles de sus citocinas a causa de las reacciones inflamatorias que provocó la formalina y que estas moléculas pro-inflamatorias influyeron en la estimulación de una respuesta por el eje hipofisario-hipotalámico-adrenal, a través de un mecanismo como el que viene esquematizado en el dibujo de la Figura 1. Más adelante, en el dibujo de la Figura 2 se resumen algunos de los mecanismos propuestos para explicar la interacción entre las citocinas pro-inflamatorias producidas por las células del sistema inmune y el tejido cerebral. Es evidente actualmente que, en el curso de esas interacciones, las neuronas se encuentran expuestas a factores que pueden influir en la conducta del individuo. Por esta razón, en el presente trabajo ahora se trata el tema de las relaciones entre las citocinas y la respuesta de estrés.

Al actuar sobre el sistema nervioso, las citocinas estimulan las neuronas que controlan la vida neurovegetativa y modifican la liberación de los neurotransmisores (las catecolaminas) que son

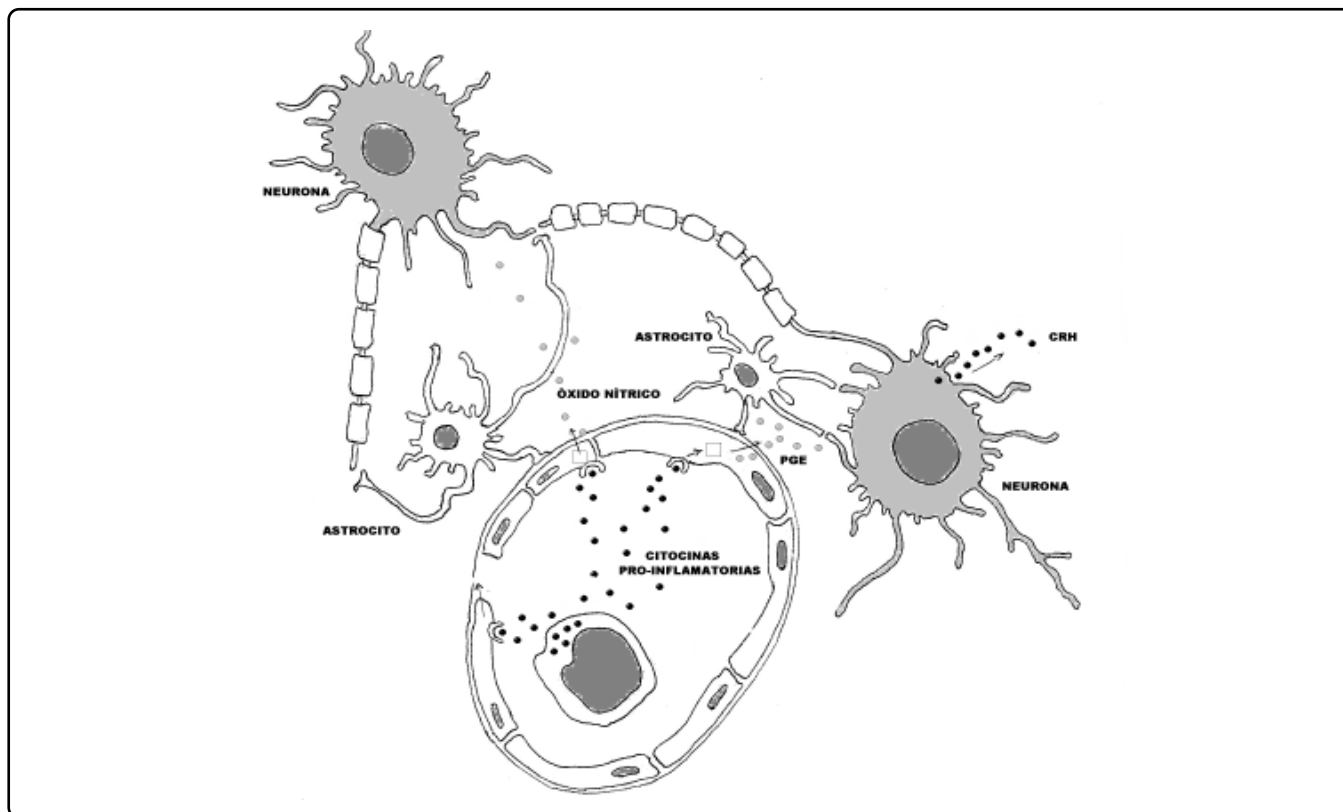


Figura 2. Dibujo, según modificaciones a uno presentado por Sternberg y Gold<sup>60</sup>, sobre las interacciones entre la mente y el sistema inmune. En el centro de la figura aparece un vaso capilar del sistema nervioso central, en cuyo interior se encuentra un monocito que produce la citocina inflamatoria IL-1 (puntos negros), para la cual existen receptores sobre la superficie de la membrana de las células endoteliales del vaso. Alrededor del capilar se dibujan neuronas y astrocitos como parte del tejido cerebral. Muy brevemente, las interacciones entre todas estas células se inician después de la unión de la IL-1 a sus receptores específicos, que se dibujan sobre la membrana de las células endoteliales. Esa unión representa una señal que puede activar enzimas de las células endoteliales (cuadrado sin relleno), como la sintasa del óxido nítrico o la ciclooxigenasa, con la consiguiente formación de óxido nítrico y prostaglandinas, las cuales difunden en el tejido intersticial del cerebro y actúan sobre las neuronas (citoplasma oscuro) y los astrocitos de la glía (citoplasma color claro). Una tercera forma por medio de la cual las citocinas pueden actuar sobre el tejido cerebral depende del efecto de las citocinas sobre la permeabilidad del endotelio (ver flecha que señala la separación de las células endoteliales por un rearrreglo en la expresión de cadherinas y moléculas de adhesión intercelular).

mediadores de las principales manifestaciones clínicas del estrés. Esas mismas moléculas también pueden actuar sobre los linfocitos y los macrófagos y modifican la respuesta del sistema inmune. Según algunos autores<sup>3</sup>, los neurotransmisores que produce el sistema neurovegetativo durante la respuesta de estrés representan una especie de interfase en las relaciones entre el cerebro y el sistema inmune. Nosotros interpretamos el efecto de los neurotransmisores sobre los linfocitos y macrófagos como un mecanismo más de retroalimentación que tiende a modular neurológicamente los mecanismos defensivos.

Los estudios de los últimos años han revelado varias rutas de la red que relacionan el aumento en la producción de citocinas inflamatorias, los cambios en la conducta y los efectos moduladores que tienen las respuestas de estrés que se acaban de mencionar. Una parte importante de las agresiones o lesiones que originan las respuestas de estrés pueden estimular la producción de citocinas pro-inflamatorias<sup>28</sup> y, a través de la catecolaminas, la expresión de una serie de manifestaciones

neurovegetativas que se caracterizan por miedo o angustia<sup>29</sup>. Sin embargo, esas mismas citocinas pro-inflamatorias que estimulan las neuronas neuroendocrinas del hipotálamo son las que provocan un aumento en la producción de glucocorticoides, que son hormonas anti-inflamatorias y, además, un aumento paralelo en la producción cerebral de GABA, que es un neurotransmisor inhibitorio<sup>30</sup> con una actividad biológica opuesta a la de las catecolaminas.

Estas respuestas complementarias suceden casi simultánea y automáticamente en el curso de las agresiones o de las lesiones tisulares, como por ejemplo en las infecciones y los traumatismos. La primera de las dos respuestas aumenta la actividad de los linfocitos TH1 y eleva más aún la concentración sanguínea de las citocinas pro-inflamatorias, lo cual estimula mecanismos defensivos como la fagocitosis y la actividad de células linfoides que son capaces de eliminar los tejidos dañados. Pero en seguida, la respuesta de estrés, anti-inflamatoria, aumenta los niveles sanguíneos de glucocorticoides y de GABA y tiende a

cambiar el tipo de actividad linfocítica predominante de TH1 a TH2, lo cual modifica los niveles de las citocinas en la sangre.

Esto significa que, durante las respuestas de estrés, la innervación autonómica o simpática de los órganos del sistema inmune es una parte de la red que permite modular las funciones de los linfocitos y de los macrófagos que son productores de las citocinas pro-inflamatorias<sup>29</sup>.

En líneas generales, con el predominio de la actividad de los linfocitos TH2, la respuesta de estrés aumenta la producción de citocinas anti-inflamatorias (IL-4, IL-10 y TGF $\beta$ ), las cuales modulan la intensidad de la primera respuesta, pro-inflamatoria. El estrés reduce la actividad de los linfocitos TH1 que inicialmente habían incrementado la producción de IL-2 e INF $\gamma$  con la consiguiente mayor actividad de las células fagocíticas.

#### LA OTRA CARA DE LA RELACIÓN ESTRÉS-CITOCINAS

Todos los cambios mencionados anteriormente son fisiológicos, resultan una consecuencia del delicado equilibrio u homeostasis que existe entre los tres sistemas y, por lo general, no influyen significativamente sobre la conducta. Solamente cuando estos cambios en el tipo y los niveles de las citocinas se prolongan a causa de que los agentes estresantes se mantienen activos durante demasiado tiempo, entonces la mayor producción de las citocinas tipo-TH1 o la concentración elevada de glucocorticoides se convierten en factores que pueden influir sobre la conducta y facilitan la depresión del individuo<sup>31</sup>.

Aunque el estrés es una respuesta fisiológica que ayuda a superar los retos, evadir las agresiones y sanar las lesiones, por razones obvias no puede cumplir esos objetivos defensivos cuando las situaciones de peligro son imaginadas (estrés psicológico). Otros casos en los cuales las respuestas de estrés dejan de representar un mecanismo defensivo se presentan cuando las agresiones o los daños se prolongan demasiado y se vuelven crónicos. Las personas proclives a desarrollar respuestas de estrés psicológico recurrentes o crónicas por lo general invierten los beneficios de la relación entre los sistemas nervioso e inmune. En ellos puede ser la conducta alterada la que influye desventajosamente para la salud, porque estimula una producción de citocinas pro-inflamatorias tipo-TH1 que no hacen falta porque no existe una agresión “real” sino imaginada o, en el otro caso, promueven una defensa prolongada que se vuelve desgastante.

Cuando el estrés se vuelve crónico, los aumentos prolongados en la producción de citocinas pro-inflamatorias y hormonas esteroides, se han encontrado asociados a varias alteraciones bioquímicas en algunas regiones del cerebro<sup>32,33</sup>. Los estudios de estos últimos años indican que la producción y la sobrevida de nuevas neuronas en el hipocampo pueden ser estimuladas o deprimidas por la experiencia pero también por las hormonas<sup>34</sup>. Las hormonas más estudiadas en este sentido son los esteroides de los ovarios (estradiol y progesterona) y de las adrenales (cortisol). Los primeros estimulan la neurogénesis<sup>35</sup>, mientras

que los glucocorticoides la inhiben<sup>36</sup>. Hormonas, glucocorticoides y citocinas influyen en la sobrevida y en las funciones de las neuronas y por lo tanto en la conducta. Los cambios bioquímicos que ocurren como una consecuencia de las experiencias estresantes crónicas, disminuyen la producción de células granulosas inmaduras en el cerebro, mientras que las experiencias enriquecedoras y agradables facilitan la sobrevida de las células nuevas<sup>36</sup>.

Por las razones anteriores, hoy en día se acepta que cuando el estrés crónico aumenta la producción de los esteroides adrenales, con el consiguiente aumento paralelo en la producción de las CI, se puede alterar el número o las funciones de las neuronas y ocurren varios cambios en las conexiones inter-neuronales. Éstas pueden ir desde la atrofia de unas dendritas hasta un aumento en la arborización de otras<sup>37</sup>. No está completamente estudiado el significado y el pronóstico de tales cambios. Pero parece probable que todos ellos influyen sobre la conducta de los individuos.

Desde hace años se han propuesto varias hipótesis para explicar cómo las citocinas que se producen o circulan en la sangre pueden atravesar la barrera hematoencefálica e influyen directamente sobre las neuronas y/o la conducta. En la Figura 2 se esquematiza un punto de vista que nos parece aceptable y que se apoya en la existencia de receptores para citocinas inflamatorias en la membrana del endotelio de los capilares cerebrales. Cada vez que esos receptores son estimulados por su correspondiente ligando, se activan enzimas endoteliales y aumenta la síntesis de óxido nítrico o prostaglandinas que pasan al tejido intersticial del cerebro y actúan sobre las neuronas y las células de la glía. Por otra parte, el aumento de la permeabilidad vascular que provocan las mismas citocinas pro-inflamatorias, es otro mecanismo por el cual no solo las moléculas sino también las células del sistema inmune pueden pasar al exterior de los vasos capilares y actuar directamente sobre el tejido cerebral. La extravasación de plasma y de células permite que las citocinas y también los linfocitos autorreactivos puedan alcanzar sus receptores y epitopes, respectivamente, sobre la membrana de las células del sistema nervioso central a pesar de que la barrera sangre-cerebro (BBB) no permita normalmente el paso de sustancias con la magnitud molecular de la citocinas. Las señales inmunológicas de las citocinas son mensajeros fisiológicos necesarios para modular la actividad de las células nerviosas. Sin embargo, en algunos casos esas mismas moléculas representan factores de riesgo porque pueden estimular la actividad de enzimas proteolíticas como las caspasas o aumentar la liberación de cantidades inadecuadas CRH por células del hipotálamo y de las amígdalas, con el consiguiente inicio de las respuestas de estrés.

Algunas investigaciones sugieren que, cuando el estrés y el aumento paralelo en la producción de citocinas inflamatorias ocurren tempranamente, pueden dejar “huellas” que se prolongan hasta la vida adulta. Nosotros hemos revisado la literatura publicada recientemente sobre la relación madre-hijo en roedores sometidos a varios experimentos estresantes en el laboratorio<sup>38</sup>.

Los resultados acumulados por diferentes grupos de investigadores muestran que el estrés inducido al comienzo de la vida puede influir más adelante sobre la conducta del animal adulto. Otros estudios<sup>39</sup> revelan que en los monos sucede algo parecido. Las consecuencias del estrés prenatal se pueden observar hasta en la juventud de esos animales, que tienen disminuidas sus respuestas de algunas CI, como TNF $\alpha$  e IL-6, cuando son retados con endotoxinas<sup>39</sup>. Parece que, mediados por las citocinas, los cambios bioquímicos del estrés pueden afectar de una manera permanente el volumen y la celularidad de varias regiones del cerebro<sup>40</sup> y que si esto sucede al comienzo de la vida extrauterina, esos cambios pueden repercutir en la conducta del individuo adulto.

### CITOCINAS PARA EL DESARROLLO Y LA INVOLUCIÓN DEL CEREBRO

En los últimos 20 años se han encontrado pruebas de que las CI también tienen una actividad muy importante durante el desarrollo embrionario del cerebro, tanto en humanos como en ratones. En los animales, se ha observado que los genes para varias interleucinas, principalmente TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , aumentan su expresión durante los periodos embrionarios del desarrollo y también en el curso de los procesos de reparación del tejido cerebral que resulta dañado traumáticamente<sup>41</sup>. Diferentes estudios realizados *in vitro* han mostrado que IL-6 estimula tanto la vasculogénesis cerebral del embrión<sup>42</sup>, como la expresión de neurotrofinas, particularmente del factor de crecimiento nervioso (NGF)<sup>43</sup>. Teóricamente, cualquier alteración en la producción de las CI durante el desarrollo embrionario del cerebro puede interferir con los resultados del mismo e influir sobre la conducta del individuo adulto.

La producción de las CI y los niveles de éstas en la sangre dependen principalmente de los linfocitos T colaboradores, los linfocitos T reguladores, los monocitos y los macrófagos. Pero las células de la microglia, relacionadas con la misma estirpe celular de los macrófagos y los monocitos, también producen cantidades importantes de las CI, aunque lo hacen en el tejido cerebral y hacia el LCR. El balance entre las estimulaciones que reciben esas diferentes subpoblaciones de células y sus respuestas es lo que determina al final el tipo de citocinas que van a predominar en el curso de las reacciones inflamatorias<sup>43</sup> y, muy probablemente, la intensidad de los cambios conductuales asociados. Lo mismo que sucede con los esteroides sexuales, las CI también pueden ser producidas y ejercer su acción dentro del cerebro.

Desde hace años se ha comprobado que, en el curso de varias enfermedades crónicas, el predominio prolongado de las respuestas de citocinas tipo-TH1 tiene consecuencias desfavorables para la salud. Por esa razón se han propuesto diversos tratamientos con el fin de que, en esos casos, se pueda desviar el perfil de la respuesta de citocinas hacia un tipo-TH2. Con algunos de estos tratamientos, al promover una respuesta autoinmune contra las citocinas pro-inflamatorias, particularmente contra el TNF $\alpha$ , se ha logrado revertir el perfil de la respuesta

crónica de citocinas tipo-TH1 hacia uno anti-inflamatorio del tipo-TH2. Al menos experimentalmente, estos procedimientos logran neutralizar las lesiones destructivas que acompañan las respuestas tipo-TH1 prolongadas<sup>44</sup> en el caso de algunas enfermedades degenerativas.

Ya que esta clase de tratamientos o la inhibición farmacológica de la actividad inflamatoria de las citocinas son cada vez más frecuentes, se tendrán que explorar los efectos que pueden tener, sobre la conducta, algunos cambios radicales en la producción de las principales citocinas del tipo-TH1 al tipo-TH2. En otros casos habría que analizar los riesgos que este cambio TH1/TH2, durante la gestación, puede tener para el desarrollo normal del cerebro de un embrión. Parece que lo más recomendable, terapéuticamente hablando, no es la polarización permanente de las respuestas (tipos TH1 o TH2) sino más bien conservar la flexibilidad y alternar el predominio en esa relación.

Los riesgos anteriores deben tenerse en cuenta porque es mediante esas respuestas pro- y anti-inflamatorias como los linfocitos del sistema inmune participan en la modulación del desarrollo embrionario del cerebro. No deja de ser interesante que, cuando el individuo adulto comienza a envejecer y se aproxima al final de la vida, su cerebro puede estimular, para su propia involución, la producción intracerebral de las mismas CI que influyeron en su desarrollo antes de nacer<sup>45</sup>. Los niveles de las CI en el suero se elevan a medida que la persona envejece<sup>46</sup> sin que eso implique, aparentemente, cambios progresivos en la conducta de los ancianos. Es interesante recordar que, entre los numerosos factores que inhiben la posibilidad de regenerar el tejido cerebral dañado, se encuentran los mecanismos inflamatorios, inducidos y modulados por las citocinas, cuya efectividad ha sido una barrera casi infranqueable hasta ahora para intentar la recuperación de lesiones en el sistema nervioso central.

Al comienzo de la vida también se encuentra aumentada la producción de las CI. Los trabajos<sup>5</sup> realizados sobre células cerebrales de embriones humanos de pocas semanas de gestación, han mostrado que existe un aumento progresivo de las citocinas pro-inflamatorias, como IL-1, IL-6, IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ , al mismo tiempo que un descenso tardío en la expresión del RNAm del TGF $\beta$ 2, que es anti-inflamatorio. La síntesis del TGF $\beta$ 2 parece que tiene una función reguladora sobre las demás citocinas. Pero tanto unas como otras son necesarias para diferentes etapas del desarrollo embrionario del encéfalo. Indudablemente, aún a esa edad, todas esas citocinas ejercen sus actividades biológicas sobre el sistema nervioso porque tanto las neuronas como la glía expresan receptores específicos para ellas<sup>9</sup>.

Se ha propuesto que, cuando existe un desorden temprano (prenatal) en la producción de las CI y las madres tienen un nivel elevado de TNF $\alpha$  en el suero al final del embarazo, se puede alterar el desarrollo del cerebro de sus hijos y facilitar la aparición posterior de algunos desórdenes psiquiátricos como la esquizofrenia y otras psicosis<sup>47</sup>. Efectos similares puede tener la

administración para-natal de fármacos anti-inflamatorios que influyen sobre la producción de las CI o las infecciones<sup>48</sup>. Los desórdenes en la producción pre-natal de CI han llamado la atención en los últimos años, aunque todavía no se conocen completamente los factores que los inducen ni su impacto sobre la conducta del adulto. Pero todavía se recuerdan las teorías que relacionan el origen de algunas enfermedades mentales con infecciones solapadas que se acompañan de niveles elevados de las principales citocinas pro-inflamatorias. No obstante, algunos autores<sup>49</sup> no han encontrado diferencias significativas entre los niveles de las CI en el suero de las madres de pacientes esquizofrénicos y los niveles de las mismas citocinas en el suero de las madres sanas cuyos hijos no tienen esa enfermedad. En algunos casos, una citocina solamente, el TNF $\alpha$ , resultó significativamente elevada en el grupo de las madres de los enfermos mentales en relación con las madres de los controles sanos<sup>47</sup>. Sin embargo, continúa siendo sumamente especulativa la proposición de asociar a infecciones de naturaleza diversa cualquier aumento en la producción de las CI.

### EL SISTEMA GABAÉRGICO Y LAS CITOCINAS

En otros experimentos realizados recientemente en animales de laboratorio, se ha encontrado que algunos fármacos moduladores de la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA) pueden afectar significativamente tanto la conducta como la producción de varias citocinas inflamatorias. El GABA es un neurotransmisor inhibitorio que se produce principalmente en las neuronas del sistema nervioso central aunque, a concentraciones inferiores, se ha encontrado presente en la sangre y en otros tejidos, principalmente del sistema endocrino. Del mismo modo, a pesar de que sus receptores están localizados principalmente en el cerebro, algunos hallazgos recientes muestran que el receptor A está ampliamente distribuido en otras células de los tejidos periféricos<sup>50</sup>, de tal forma que hasta los linfocitos pueden expresar el mismo receptor y reducir su respuesta o su producción de citocinas en presencia del GABA<sup>51</sup>.

Las relaciones entre GABA y la producción de citocinas inflamatorias se han estudiado en ratones inyectados intracerebralmente con sustancias agonistas o antagonistas de la actividad de GABA. Los resultados más interesantes se han obtenido en animales que se encuentran estresados. El muscimol, disminuye los niveles de la IL-6 en el plasma<sup>52</sup>. Estos y otros resultados similares han estimulado la búsqueda de fármacos que puedan reducir los efectos perjudiciales del estrés.

Por otro lado, la adición de IL-6 recombinante (rIL-6) y TNF $\alpha$  a cortes de tejido cerebral conservados *in vitro*, estimula la liberación de GABA y aumenta la actividad inhibitoria de este neurotransmisor tanto en el hipotálamo como en la pituitaria<sup>30</sup>. Resultados similares se obtuvieron en cultivos de neuronas corticales de cerebro de pollo en presencia de IL-1 y la actividad de GABA nuevamente se incrementó por el efecto de la interleucina<sup>53</sup>. Todos estos estudios han permitido sugerir que la misma relación bidireccional que existe entre los sistema nervioso e inmune se conserva entre las citocinas pro-

inflamatorias y el sistema GABAérgico. En cultivos de macrófagos a los cuales se ha añadido GABA, disminuye la producción *in vitro* de de IL-6, mientras que la adición de pircrotoxina al medio provoca un aumento significativo de la misma citocina<sup>54</sup>.

### EL CONTROL DE LAS CITOCINAS O EL CONTROL DE LAS EMOCIONES

Las relaciones entre el estrés y la producción de CI han permitido proponer la posibilidad de que las amígdalas del sistema nervioso central puedan ejercer alguna clase de control sobre la producción de las citocinas y sobre el curso de las reacciones inflamatorias. La pregunta a la que nos enfrentamos es si las emociones o los estímulos externos que son procesados a través de los núcleos amigdalinos pueden modular o no la síntesis de las CI, tanto periféricamente como dentro del cerebro. La situación contraria no parece menos interesante. Los resultados de varios experimentos<sup>55</sup> muestran que los aumentos de cortisol provocados por la estimulación a través de citocinas pro-inflamatorias influyen sobre el recambio de aminos en la amígdala y sugieren que la activación del sistema inmune puede influir sobre la conducta. Sin embargo, no se conocen los efectos de las citocinas sobre el trabajo de las amígdalas cuando sus núcleos tamizan la conducta o las respuestas de los estresados. Aunque se ha observado que, en el cerebro, los genes para la expresión de la IL-6, su receptor y la gp-130 están regulados por la citocina pro-inflamatoria IL-1 $\beta$ <sup>56</sup>. En cualquier caso, sólo los cambios en la expresión de sus receptores específicos podría explicar cualquier clase de respuesta.

En los primeros trabajos en este sentido<sup>57</sup> simplemente se estimularon las amígdalas en animales estresados y se encontraron cambios en la respuesta proliferativa de los linfocitos y en la actividad de los macrófagos productores de CI. En otros experimentos<sup>58</sup> se ha encontrado que la estimulación eléctrica de las amígdalas de las ratas aumenta transitoriamente la síntesis de IL-1 $\beta$ , IL-1R $\alpha$ , IL-1RI, TNF $\alpha$  y TGF $\beta$ 1 en la corteza y el hipocampo del cerebro de estos animales.

Esos resultados sugieren que la producción de las CI se puede modificar experimentalmente cuando se dañan o se estimulan regiones del cerebro relacionadas con la conducta. Por otra parte, como ya ha sido mencionado, la conducta de muchas personas sanas y/o enfermas se puede modificar cuando aumenta o disminuye la producción de algunas CI o cuando se bloquean o facilitan sus actividades biológicas.

Se puede apreciar que, en uno u otro caso y como una consecuencia de las interacciones que caracterizan la red, algunas personas enfermas suelen caminar sobre el filo de una navaja, con un margen estrecho de seguridad, tanto para el equilibrio de su conducta como para la efectividad de sus respuestas inmunológicas defensivas y anti-inflamatorias. Solucionar satisfactoriamente este problema es uno de los retos que tienen por delante los que trabajan actualmente sobre las relaciones entre las citocinas y el cerebro.



## REFERENCIAS

1. Besedovsky HO, Del Rey A. Immuno-neuro-endocrine interactions: facts and hypothesis. *Endocrine Rev* 1996, 17: 64-102.
2. Rivest S, Lacroix S, Vallières L, Nadeau S, Zhang J, Laflamme N. How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000, 223: 22-38.
3. Elenkov IA, Wilder RL, Chrousos GP and Vizi S. The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000, 52: 595-638.
4. Ader R, Felten DL, Cohen N. *Psychoneuroimmunology*. Academic Press, New York, 1991.
5. Mousa A, Sieger A, Kjaeldgaard A, Bakhiet M. Human first trimester forebrain cells express genes for inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Cytokine* 1999, 11: 55-60.
6. Capuron L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain, Behaviour and Immunity* 2003, 17: 119-24.
7. Streit WJ. Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. *Glia* 2002, 40: 133-39.
8. Szelenyi J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull* 2001, 54: 329-38.
9. Brown R. Cytokines and the interaction between the neuroendocrine and immune system. En: Brown R (Ed). *An introduction to neuroendocrinology*. Cambridge University Press. USA. 1994. p 302-45.
10. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. Cytokines. En: KUBY Immunology, Fourth edition. WH Freeman and Company. New York, 1999. pag. 301-27.
11. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain, Behavior, and Immunity* 2001, 15: 7-24.
12. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 2002, 25: 154-59.
13. Santos NR, Husto JP, Brandao ML. Further evidence for the involvement of histamine H2 receptors in the control of defensive behaviour generated in the midbrain tectum. *Behav Pharmacol* 2002, 13: 73-80.
14. Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine, a novel antipsychotic agent. *N Eng J Med* 1991, 324: 746-54.
15. Blasko I, Apochal A, Bocck G, Hartmann T, Grubeck-Loebenstien B, Ransmayr G. Ibuprofen decreases cytokine-induced amyloid beta production in neuronal cells. *Neurobiol Dis* 2001, 8: 1094-101.
16. Blasko I, Grubeck-Loebenstien B. Role of the immune system in the pathogenesis, presentation and treatment of Alzheimer's disease. *Drugs and Aging* 2003, 20: 101-13.
17. Hestad KA, Tonseth S, Stoen CD, Ueland T, Aukrust P. Plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J ECT* 2003, 19: 183-8.
18. Cassidy EM, Manning D, Byrne S, Bolger E, Murray F, Sharifi N, Wallace E, Keogan M, O'Keane V. Acute effects of low-dose interferon-alpha on serum cortisol and plasma interleukin-6. *J Psychopharmacol* 2002, 16: 230-4.
19. Kubera M, Simbirtsev A, Mathison R, Maes M. Effects of repeated fluoxetine and citalopram administration on cytokine release in C57BL/6 mice. *Psychiatry Research* 2000, 96: 255-66.
20. Pollmächer T, Haack M, Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D. Effect of antipsychotic drugs on cytokine networks. *J Psychiat Res* 2000, 34: 369-82.
21. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991, 35: 298-306.
22. Smith RS, Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. *Med Hypotheses* 1995, 45: 135-41.
23. Zhang FY, Wu GY. Decreased production of interleukin-2 (IL-2), IL-2 secreting cells and CD4+ cells in medication-free patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2002, 36: 331-36.
24. Toyooka K, Watanabe Y, Tritani S, Shimizu E, Iyo M, Nakamura R, Asama K, Makifuchi T, Kakita A, Takahashi H, Someya T, Nawa H. A decreased of interleukin-1 receptor antagonist expression in the pre-frontal cortex of schizophrenic patients. *Neurosci Res* 2003, 46: 299-307.
25. Pollmächer T, Haack M, Schuld A, Reichenberg A, Yirmiya R. Low levels of circulating inflammatory cytokines - Do they affect human brain functions? *Brain, Behavior and Immunity* 2002, 16: 525-32.
26. Selye H. *The stress of life*. The McGraw-Hill Co, Inc. New York, 1976. pag. 15-28.
27. Herman JP, Cullinan E. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 1997, 20: 78-84.
28. Nguyen KT, Deak T, Owens SM, Kohno T, Fleshner M, Watkins LR, Maier SF. Exposure to acute stress induces brain IL-1 $\beta$  protein in the rat. *J Neurosci* 1988, 18: 2239-46.
29. Felten DL and Kelly SP. Sympathetic innervation of the immune system and its role in modulation of immune responses, immune-related diseases models, and integrative medicine. En: Bienenstock J, Goetzl EJ, Blennerhassett MG (eds). *Autonomic neuroimmunology*. Taylor & Francis. New York. 2003. p- 1-15.
30. De Laurentis A, Pisera D, Lasaga M, Diaz M, Theas S, Duvilanski B, Seilicovich A. Effect of IL-6 and TNF $\alpha$  on GABA release from medio basal hypothalamus and posterior pituitary. *Neuroimmunomodulation* 2000, 7: 77-83.
31. Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001, 25: 767-80.
32. Devries AC, Joh HD, Bernard O, Hattori K, Hurn PA, Traystman RJ, Alkayed NJ. Social stress exacerbate stroke outcome by suppressing Bcl-2 expression. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001, 98: 11824-8.
33. Kudryashov IE, Yakovlev AA, Kudryashova IV, Gulyaeva NV. Footshock stress alters early postnatal development of electrophysiological response and caspase-3 activity in rat hippocampus. *Neuroscience Lett* 2002, 332: 95-8.
34. Gould E, Tanapat P, Rydel T, Hasting N. Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol Psychiatry* 2000, 48: 715-20.
35. Luine VN, Richards ST, Wu VY, Beck KD. Estradiol enhances learning and memory in a spatial memory task and affects levels of monoaminergic neurotransmitters. *Horm Behav* 1998, 34: 149-62.

36. Tanapat P, Galea LA, Gould E. Stress inhibits the proliferation of granule cell precursors in the developing dentate gyrus. *Int J Dev Neurosci* 1998, 16: 235-39.
37. Vyas A, Mitra R, Rao BSS, Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci* 2002, 22: 6810-8.
38. García Tamayo F, Reyes García MG, García Móntez M. De la estimulación temprana al control hormonal: efectos de la conducta de los padres en el desarrollo cerebral del recién nacido. *Ciencia* 2004, 55 (3): 38-46.
39. Coe CL, Kramer M, Kirschbaum C, Netter P, Fuchs E. Prenatal stress diminishes the cytokine response of leukocytes to endotoxin stimulation in juvenile monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 675-81.
40. Coe CL, Kramer M, Czeh B, Gould E, Reeves AJ, Kirschbaum C, Fuchs E. Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile Rhesus monkeys. *Biol Psychiatry* 2003, 54: 1025-34.
41. Dziegielewska KM, Moller JE, Potter AM, Ek J, Lane MA, Saunders NR. Acute-phase cytokines IL-1 beta and TNF alpha in brain development. *Cell Tissue Res* 2000, 299: 335-45.
42. Fee D, Grzybicki D, Dobbs M, Ihyer S, Clotfelter J, Macvilay S, Hart MN, Sandor M, Fabry Z. IL-6 promotes vasculogenesis of murine brain microvessel endothelial cells. *Cytokine* 2000, 12: 655-65.
43. Sredni-Kenigsbuch D. TH1/TH2 cytokines in the central nervous system. *Int J Neurosci* 2002, 112: 665-703.
44. Wildbaum G, Nahir MA, Karin N. Beneficial autoimmunity to pro-inflammatory mediators restrains the consequences of self-destructive immunity. *Immunity* 2003, 19: 679-88.
45. Godbout JP, Johnson RW. Interleukin-6 in the aging brain. *J Neuroimmunol* 2004, 147: 141-4.
46. Wilson CJ, Finch CE, Cohen HJ. Cytokines and cognition; the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Ger Soc* 2002, 50: 2041-56.
47. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Wagner RL, Yolken RH. Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain, Behavior and Immunity* 2001, 15: 411-20.
48. Urakubo A, Jarskog LF, Lieberman JA, Gilmore JH. Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid, and fetal brain. *Schizophrenia Res* 2001, 47: 27-36.
49. Muller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Schwarz MJ. The immune system and schizophrenia. An integrative view. *Ann NY Acad Sci* 2000, 917: 456-67.
50. Akinci MK, Schofield PR. Widespread of GABA receptor subunits in peripheral tissues. *Neurosci Res* 1999, 35: 145-53.
51. Tian J, Chau C, Hales TG, Kaufman DL. GABA (A) receptors mediate inhibition of T cell responses. *J Neuroimmunology* 1999, 96: 21-8.
52. Song DK, Suh HW, Huh SO, Jung JS, Ihn BM, Choi IG, Kim YH. Central GABAA and GABAB receptor modulation of basal and stress-induced plasma interleukin-6 levels in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 287: 144-9.
53. Miller LG, Fahey JM. IL-1 modulates GABAergic and glutamatergic function in brain. *Ann NY Acad Sci* 1994, 739: 292-8.
54. Reyes-Garcia MG, Legorreta-Herrera M, Zhang L, Garcia-Tamayo F. GABAergic activity influences the *in vitro* IL-6 production. *Immunology-2004, Bologna, It., 2004*, p. 319-322.
55. Brebner K, Hayley S, Zacharko R, Merali Z, Anisman H. Synergistic effects of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha: central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacology* 2000, 22: 566-80.
56. Vallieres L, Rivest S. Regulation of the genes encoding interleukin-6, its receptor, and gp 130 in the rat brain in response to immune activator lipopolysaccharide and the pro-inflammatory cytokine interleukin-1beta. *J Neurochemistry* 1997, 69: 1668-83.
57. Anisman H, Lu ZW, Song C, Kent P, McIntyre DC, Merali Z. Influence of psychogenic and neurogenic stressors on endocrine and immune activity: differential effects in fast and slow seizing rat strains. *Brain, Behavior and Immunity* 1997, 11: 63-74.
58. Plata-Salaman CR, Ilyin SE, Turrin NP, Gayle D, Flynn MC, Romanovitch AE, Nelly ME, Bureau Y, Anisman H, McIntyre DC. Kindling modulates the IL-1b system, TNFa, TGFβ1, and neuropeptide mRNAs in especific brain regions. *Mol Brain Res* 2000, 75: 248-58.
59. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 2002, 20: 125-63.
60. Sternberg EM, Gold PW. The mind-body interactions in disease. *Scientific American* 2002, 12 (1): 82-89.