

Material d'estudi de
psicoimmunologia

Professor: Ferran Suay i Lerma

TEMA 1. INTRODUCCIÓ A LA PSICOIMMUNOLOGIA

1. CONCEPTE

2. NOTES HISTÒRIQUES

3. COMPONENTS DE LA RESPOSTA IMMUNOLÒGICA

3.1. Components estructurals

3.2. Components cel·lulars

4. IMMUNOCOMPETÈNCIA I AUTOIMMUNITAT

1. CONCEPTE

La psiconeuroimmunologia (PNI) és una disciplina psicobiològica recent. El terme fou encunyat per Robert Ader, que la va definir, en 1981, com «la disciplina científica que estudia la interacció entre conducta (en un sentit ampli, tant la pública com la privada, actes i sentiments, per exemple), les funcions neural i endocrina, i els processos immunitaris». Les premisses centrals d'aquest camp científic són:

- És una especialitat científica interdisciplinària, que integra dades de diferents camps d'estudi.
- Entén l'adaptació com el producte d'una xarxa única i integrada de defenses, en què cada component té una funció especialitzada.

2. NOTES HISTÒRIQUES

- El sistema immunitari era considerat un sistema autoregulator i autònom de defensa.
- Anys 50: es fan estudis sobre lesions hipotalàmiques. Rasmussen i col·laboradors afirmen que els estats emocionals poden influir en el curs d'una malaltia infecciosa.
- Durant els anys 70: Robert Ader estudia l'aversion gustativa.
- Anys 80:
 - 1981: primer manual i inici de la disciplina.

- George Solomon: el benestar psicològic té un efecte saludable sobre una certa predisposició genètica a presentar l'alteració autoimmunitària.
- Hugo Besedovsky: la immunització amb diferents antígens és capaç d'induir canvis endocrins derivats del sistema nerviós central. El sistema immunitari hi actua com un «òrgan sensorial» més que com un simple efector. Això canvia la concepció clàssica d'aquest sistema.
- Marvin Stein: estudis sobre canvis immunològics associats a situacions de pèrdua i depressió.
- Els estudis sobre estrès i funció immunitària renaixen i s'abasteixen de tecnologia moderna que afavoreix que siga el component conductual el principal focus d'atenció de la psiconeuroimmunologia del moment. Un exemple d'aquest interès són els estudis de Ronald Glaser, viròleg, i Janice Kiecolt-Glaser, psicòloga, en els anys 90, sobre l'impacte sobre el sistema immunitari de situacions estressants vitals (exàmens de graduació) en estudiants de Medicina, cuidadors de pacients d'Alzheimer, etc.
- En l'actualitat, després de l'experiència d'aquests últims 25 anys d'investigació:
 - Es reconeix la relació entre el sistema immunitari, el cervell (implicant també el sistema nerviós autònom i l'activitat neuroendocrina).
 - S'entén que la comunicació entre el sistema immunitari i el cervell és bidireccional.
 - Aquesta bidireccionalitat reforça la hipòtesi que els canvis en el sistema immunitari poden constituir un important mecanisme pel qual els factors psicosocials influeixen en la salut i la malaltia.

3. COMPONENTS DE LA RESPOSTA IMMUNOLÒGICA

La nostra espècie es troba constantment amenaçada per un gran nombre d'agents patògens (antígens): virus, bacteris, fongs i paràsits. El sistema immunitari s'ocupa de (a) garantir la integritat del cos enfront de tots els intrusos, i (b) reconèixer la degeneració cel·lular i prevenir el desenvolupament del càncer, però també és responsable d'aspectes menys positius, com ara (c) les al·lèrgies, les malalties autoimmunitàries o el rebuig als trasplantaments.

En l'actualitat sabem que el sistema immunitari es troba format per components estructurals, que són els òrgans implicats en la funció de protecció, i per components cel·lulars, que són les cèl·lules i substàncies.

3.1. Components estructurals

Les cèl·lules del sistema immunitari es troben localitzades en diferents òrgans: **tim**, **medul·la òssia**, **melsa**, **nòduls limfàtics**, **amígdales** i **plaques de Peyer**, connectats amb el sistema sanguini i amb el de vasos limfàtics. El **tim** i la **medul·la òssia** s'anomenen **òrgans limfoïdes primaris**, perquè intervenen en la maduració de la cèl·lules, mentre que la resta són **òrgans limfoïdes secundaris**, perquè les cèl·lules s'hi emmagatzemen per a trobar els antígens.

Tim. Són dos lòbuls situats darrere de l'estèrnum. Cadascun consta d'una escorça més fosca (perquè hi ha una gran densitat de limfòcits T) i d'una medul·la de color més clar, amb una densitat menor. Els limfòcits T són el tipus de cèl·lules predominants localitzades a la medul·la del tim, encara que també hi ha cèl·lules B, macròfags, cèl·lules NK, cèl·lules dendrítiques i mastòcits.

El tim és especialment sensible a les hormones alliberades durant l'estrès (glucocorticoides), quan l'escorça es torna menys densa, i el volum del tim decreix brusquement.

La funció central del tim és l'«educació» dels limfòcits T perquè aprenguen a distingir les cèl·lules estranyes de les pròpies. Els limfòcits T només poden sobreviure quan compleixen dos criteris: (a) han de reconèixer els antígens (selecció positiva) i (b) no han de reaccionar fortament enfront d'estructures endògenes (selecció negativa).

Medul·la òssia. Es troba a l'interior dels ossos llargs i està formada per illots de cèl·lules hematopoètiques (cèl·lules mare), que són cèl·lules pluripotencials de les quals es formen totes les cèl·lules del sistema immunitari.

Melsa. Situada a la part superior esquerra de l'abdomen. Té dues porcions. La funció de la melsa i, concretament de la polpa roja, és actuar com a filtre instal·lat al torrent sanguini, que permet de retirar eritròcits vells o infectats, afavorir la maduració final dels eritròcits joves, etc.

Nòduls limfàtics. Són estacions de filtrat integrades a la limfa. Quan un nòdul limfàtic és la primera estació de filtrat d'un teixit, se'n diu **nòdul limfàtic de drenatge** (*draining*) **regional**. Les següents estacions de filtrat de diversos nòduls limfàtics de drenatge s'anomenen **nòduls limfàtics col·lectors**. Algunes cèl·lules tumorals es desenvolupen primer per metastasi als nòduls limfàtics de drenatge,

per la qual cosa és important conèixer la posició que ocupen per al diagnòstic i tractament dels tumors.

Les seues funcions són: (a) presentar antígens als limfòcits i (b) presentar els antígens de la limfa.

Amígdals. Situades a la gola, a la transició de les cavitats nasal i oral. A les palatines es produeixen anticossos (predominantment, les IgG, com als nòduls limfàtics). El creixement de les amígdals depèn de l'edat i el seu pes màxim s'observa en la infantesa.

Plaques de Peyer. Poden trobar-se a la paret intestinal i són acumulacions de fol·licles amb un epitel·li especialitzat.

Òrgans no limfàtics. Són òrgans sense una funció immunitària específica, però que es troben recoberts de secrecions i mucoses, en què s'acumulen abundants immunoglobulines com la IgA. Són, entre altres, els tractes gastrointestinal i respiratori, les glàndules salivals, els conductes lacrimals i les glàndules mamàries.

3.2. Components cel·lulars

Hi ha **dos tipus** de respostes immunitàries que es posen en marxa de manera coordinada: la inespecífica i l'específica.

- La resposta **inespecífica o innata** no és una estratègia especialitzada, sinó general a tot antigen. Es caracteritza per ser una resposta ràpida i sense memòria, coordinada per les citocines. Es troba formada per totes les cèl·lules, excepte el limfòcits.
- La resposta **específica o adaptativa** està especialitzada en l'antigen concret que envaeix el sistema, no és tan ràpida, però presenta memòria. Es troba formada, majoritàriament, pels limfòcits.

Limfòcits. Poden ser **limfòcits B** i **limfòcits T**. Tots dos són mediadors de la resposta immunitària específica, i es diferencien en **cèl·lules plasmàtiques** (els actius) i en **cèl·lules de memòria** (que només són actives si es troben amb el mateix antigen per segona vegada).

Els precursors dels *limfòcits T* es formen a la medul·la òssia i emigren a l'escorça externa del tim (d'on procedeix el nom de limfòcits T), on es divideixen i aprenen a diferenciar entre cèl·lules estranyes i endògenes, a través d'interaccions amb la membrana cel·lular. Els limfòcits T es desenvolupen en els tipus següents:

- *limfòcits T helper* (col·laboradors, també anomenats CD4+), que inicien la resposta immunitària i augmenten l'efectivitat dels macròfags en la fagocitació d'antígens, i alliberen substàncies químiques que tenen un paper fonamental en la proliferació i diferenciació dels limfòcits B i T, bé siga per a esdevenir cèl·lules plasmàtiques productores d'anticossos, o bé cèl·lules de memòria.
- *limfòcits T citotòxics* (CD8), que realment eliminen cèl·lules infectades per virus i cèl·lules tumorals.
- *limfòcits T supressors*, que detenen la resposta immunitària quan l'antigen ja ha estat controlat.

Els **limfòcits T** no secreten anticossos solubles com els limfòcits B, sinó que es comuniquen amb les altres cèl·lules, o les maten. Per a fer això, disposen de diferents tipus de receptors a la superfície cel·lular. Cada limfòcit T, igual com cada limfòcit B, està especialitzat en el reconeixement d'un determinat antigen, per la qual cosa un dels receptors presents a la seua superfície cel·lular és el receptor que reconeix l'antigen. Els limfòcits T també tenen, a les membranes cel·lulars, uns altres tipus de receptors, com ara el que reconeix les molècules pròpies (el complex principal d'histocompatibilitat). Els receptors per a les molècules pròpies són diferents segons el tipus de limfòcits. Així, els limfòcits T citotòxics expressen, com a receptor, la glicoproteïna T8 (o CD8 de *cluster* de diferenciació), que reconeix les proteïnes CMH classe-I (derivades de proteïnes procedents del citoplasma cel·lular). Els limfòcits T col·laboradors (*helpers*) expressen, com a receptor de reconeixement de les molècules pròpies, la glicoproteïna de membrana anomenada T4 (CD4), que reconeix les proteïnes CMH de classe II (pèptids localitzats a la membrana cel·lular o al medi extern). El receptor CD4 és utilitzat pel virus de la SIDA per infectar els limfòcits T col·laboradors.

Per tant, l'activació dels limfòcits T requereix més d'un senyal per a desencadenar la destrucció de les cèl·lules estranyes o infectades. Un d'aquests senyals procedeix dels receptors de reconeixement de l'antigen, i l'altre, dels receptors de reconeixement de les molècules pròpies.

Els **limfòcits B** naixen i es desenvolupen a partir de les seues cèl·lules precursors a la medul·la dels ossos. La funció principal dels limfòcits B és produir anticossos (immunoglobulines). Els **anticossos** o **immunoglobulines** són glicoproteïnes compostes per dues cadenes lleugeres i dues cadenes pesades. La unió d'una

cadena lleugera amb una pesada forma el siti de reconeixement de l'antigen, és a dir, el lloc físic on això s'esdevé, a la part de les dues cadenes que és variable. Els gens per a codificar anticossos específics per a milions d'antígens es troben al DNA, i es conformen per recombinació (portar dues regions genòmiques distants a ser pròximes, tallant i, a continuació, unint les molècules de DNA), cosa que implica principalment els cromosomes 14, 2 i 22.

Hi ha **cinc grups principals d'immunoglobulines**:

- Les immunoglobulines **IgM** es troben al plasma i s'enfronten a un antigen desconegut per primera vegada (resposta immunitària primària). Són l'estímul més potent per a activar la cascada del complement.
- La **IgD** s'expressa a la superfície de les cèl·lules B, i escassament al plasma sanguini. Joga un paper en la proliferació i diferenciació dels limfòcits.
- La **immunoglobulina G o gammaglobulina** es troba a la sang. Durant el primer contacte, les cèl·lules B específiques per a un antigen produeixen anticossos IgM. Unes poques d'aquestes cèl·lules B no proliferen, sinó que es converteixen en cèl·lules amb memòria i tenen una llarga vida (més de 10 anys en alguns casos) amb els mateixos receptors específics. Quan aquest antigen concret apareixerà de nou, començaran a dividir-se en més cèl·lules amb memòria i cèl·lules B efectores, produiran anticossos IgG sense necessitat de fabricar-los de nou i realitzaran tots els passos de la recombinació. Aquesta capacitat de memòria dels limfòcits B i també dels T és la base de la vacunació. La IgG és l'única immunoglobulina que és capaç de passar a través de la placenta, i proporciona protecció específica (mitjançant els anticossos) als nadons que encara no poden produir els seus propis anticossos IgG.
- La **IgA** predomina a les mucoses, les llàgrimes i la saliva. La mare transfereix IgA al seu fill mitjançant la llet materna, cosa que serveix de protecció per a les mucoses de la criatura.
- Les **IgE** predominen en les reaccions al·lèrgiques. Quan el limfòcit entra en contacte amb l'antigen concret amb què reacciona, la molècula canvia la seua configuració i envia senyals a altres cèl·lules perquè alliberen enzims destructors de l'antigen des dels grànuls intracel·lulars. Una d'aquestes substàncies que s'alliberen als grànuls és la **histamina**, que és la molècula implicada en la simptomatologia al·lèrgica (febre, asma, etc.). També sembla tenir un paper en la lluita contra els agents estranys del tracte gastrointestinal.

Els **anticossos inactiven els antígens** mitjançant mecanismes diferents:

- poden evitar la unió de l'antigen a les cèl·lules que infecten;
- poden recobrir-los fent que s'aglutinen;
- afavoreixen la fagocitosi dels macròfags i els neutròfils;
- poden iniciar una resposta inflamatòria i la consegüent mobilització dels macròfags, i
- poden actuar amb el sistema del complement per tal d'induir la destrucció de l'antigen, quan produeix orificis a la seua paret cel·lular que permeten el pas d'aigua i ions a l'interior, fins que l'antigen s'unfla i esclata.

Molts autors descriuen les **cèl·lules assassines naturals** (NK, *natural killers*) com un tercer tipus de limfòcits de gran mida. Es troben principalment a la melsa i els pulmons. En humans, aproximadament el 5-10% dels leucòcits són cèl·lules NK.

Aquestes cèl·lules poden destruir tumors i cèl·lules infectades per virus, sense immunització prèvia. Les cèl·lules assassines produeixen la destrucció o la lisi cel·lular, tot alliberant substàncies químiques que desencadenen a les cèl·lules diana un programa intern de suïcidi cel·lular o apoptosi: produeixen citocines com el **TNF- α** (factor de necrosi tumoral-alfa) i tenen un efecte citotòxic sobre cèl·lules infectades o cancerígenes.

No necessiten la presència d'un agent específic, i tenint en compte l'amplitud de la seua acció, aquesta sol considerar-se com a part de la resposta inespecífica. Si les NK reconeixen les seues pròpies proteïnes MHC a la superfície d'una altra cèl·lula, l'atac citotòxic s'inhibeix.

Macròfags. La majoria dels macròfags es desenvolupen a la medul·la òssia. S'alliberen al torrent sanguini i quan s'enfronten als antígens, són coneguts com a monòcits. Els **monòcits** poden penetrar als teixits a través de la sang. Els macròfags es troben localitzats en òrgans limfoides i no limfoides.

Les **funcions dels macròfags** són:

- la ingestió de patògens (fagocitosi), que són *assassinats* intercel·lularment. **Fagocitosi.** Les cèl·lules engoleixen substàncies estranyes mitjançant invaginacions de membrana que inclouen la partícula estranya al fagosoma. Posteriorment, els fagosomes s'uneixen amb lisosomes, plens d'enzims. Dins d'aquests, els patògens són digerits i morts, les restes es transporten per a ser presentades als limfòcits, i s'inicia així la resposta específica. Durant aquest procés d'ingestió i mort dels antígens, els fagòcits alliberen

citocines; això afavoreix l'arribada de nous leucòcits (fagòcits i limfòcits) al lloc de defensa, cosa que promou l'estat d'inflamació.

- la producció i secreció de factors (citocines, quemoquines, prostaglandines i moltes altres substàncies).

Granulòcits. Se subdivideixen en **basòfils**, **eosinòfils** i **neutròfils**. Són produïts a la medul·la òssia.

- Els grànuls **neutròfils** (que són la població més gran de leucòcits a la sang humana) s'acumulen en llocs d'**inflamació**, on ajuden els macròfags locals en la fagocitosi dels patògens invasors. Després de la fagocitosi i de la mort intracel·lular del patogen, el grànul neutròfil mor i forma el pus.
- Els grànuls **eosinòfils** estan relacionats amb les **infeccions per paràsits**, especialment nombrosos en els recobriments dels sistemes respiratori i digestiu.
- Els **basòfils** juguen un paper en la resposta **al·lèrgica** i les respostes inflamatòries als teixits.

Cèl·lules dendrítiques. Les cèl·lules dendrítiques són cèl·lules **presentadores d'antígens**. A partir dels precursors a la medul·la òssia, les cèl·lules dendrítiques migren al torrent sanguini on poden ser observades en petites concentracions. Des d'allà migren fins a l'epiteli de la majoria de les cèl·lules de la superfície de l'organisme. Per exemple, a la pell, les cèl·lules dendrítiques són anomenades cèl·lules de Langerhans.

A banda de cèl·lules, hi ha substàncies, com les citocines, encarregades de comunicar uns components cel·lulars amb altres.

Citocines. Els leucòcits poden dur a terme les seues funcions immunològiques mitjançant contacte directe o secretant citocines. Aquests mediadors solubles són substàncies de baix pes molecular que juguen un paper regulador en la resposta immunitària. Són «les hormones del sistema immunitari», missatgers químics usats per les cèl·lules immunocompetents per a la comunicació entre elles. Les citocines són de tres tipus: interleucines, interferons i factors de necrosi tumoral. Per a les interleucines, un terme molt popular és la designació de les interleucines (IL), acompanyades d'un nombre (IL-1, IL-2, etc.).

Processos en la vida dels components cel·lulars

Aquests poden ser migració, proliferació i apoptosi.

A) **Migració.** Els limfòcits tenen la capacitat de deixar la circulació limfàtica i tornar a la sang. Aquest procés permet connexions entre òrgans limfoides i no limfoides. El procés de migració té tanta magnitud que pràcticament tots els limfòcits passen per la sang en un sol dia.

B) **Proliferació i apoptosi.** Els eritròcits i els grànuls es produeixen només a la medul·la òssia. Els limfòcits es produeixen, a més a més, al tim, la melsa, els nòduls limfàtics, les plaques de Peyer i molts òrgans més. La magnitud de la proliferació depèn de l'òrgan i del compartiment de l'òrgan.

La mort cel·lular també és freqüent en limfòcits. L'apoptosi (autodestrucció cel·lular que s'indueix via molècules de superfície) és:

- elevada a l'escorça del tim;
- escassa a la medul·la del tim, i
- escassa a la melsa, a excepció del centre germinal, que conté moltes molècules de superfície.

En compartiments en què es generen els receptors de cèl·lules T (escorça del tim) i B (centres germinals), la proliferació cel·lular i la mort cel·lular tenen lloc amb freqüències altes.

En cada moment, en cada teixit, els limfòcits migren entrant-hi i eixint-ne, proliferen i moren.

A més, en el curs de les respostes immunitàries, s'altera la morfologia dels limfòcits, l'arquitectura dels òrgans limfoides, la freqüència de migració i les vies de migració, entre altres paràmetres. Els limfòcits no són cèl·lules terminals com els grànuls de la sang. L'estimulació proporcionada pels antígens inicia la seua transformació. Els canvis en els limfòcits i la generació de noves estructures com a centres germinals influeixen molt en l'arquitectura dels òrgans limfoides. La presència de centres germinals indica que la resposta immunitària es posa en marxa.

4. IMMUNOCOMPETÈNCIA I AUTOIMMUNITAT

La **immunocompetència** és la capacitat del sistema immunitari de respondre al contacte amb un antigen mitjançant una reacció immunitària. Implica un equilibri

estret i subtil. Un desajustament d'aquest equilibri pot tenir conseqüències perniciosos per a l'organisme:

- **Immunodeficiència:** manca parcial o total de la capacitat de reacció immunològica d'un organisme.
- **Al·lèrgies:** excés en la reactivitat a un antigen, de manera que la mateixa resposta immunitària és fins i tot més molesta que l'antigen.
- **Autoimmunitat:** la resposta és l'adequada, però davant de l'antigen equivocada, i així, s'ataquen cèl·lules pròpies en comptes d'estranyes.

La resposta immunitària

Vegem què va trobant-se un virus quan envaeix l'organisme:

A) LA RESPOSTA INESPECÍFICA té diversos mecanismes:

a.1. Les barreres anatòmiques (primera línia de defensa) són la pell i les membranes mucoses que recobreixen diversos òrgans, com els ulls, el nas, la boca, la gola, l'estómac i el tub intestinal.

a.2. La resposta inflamatòria (segona línia de defensa) es posa en marxa si les barreres anatòmiques han estat traspassades.

- L'àrea danyada esdevé dolorosa, presenta inflamació, enrogiment i un augment en la temperatura o de l'organisme en general, perquè les cèl·lules de l'àrea danyada o els microorganismes presents alliberen substàncies químiques, com la histamina, que augmenten el flux sanguini cap a la regió afectada i faciliten el pas, des de la sang a la zona danyada, de les cèl·lules immunitàries que s'encarregaran de destruir-los.
- La destrucció es produeix per part dels leucòcits, com ara els monòcits (macròfags quan arriben a la zona lesionada) i els grànuls.

a.3. Els interferons són petites proteïnes alliberades per algunes cèl·lules, únicament si són infectades per un virus. Reben aquest nom perquè interfereixen en els mecanismes de multiplicació dels virus. Aquestes proteïnes no actuen directament contra els virus, sinó que posen en marxa mecanismes perquè les cèl·lules de l'organisme o les cèl·lules immunitàries els ataquen:

- Estimulen en les cèl·lules veïnes la formació d'enzims contra el virus.

- Amplifiquen la resposta inflamatòria i immunitària.

a.4. Les cèl·lules assassines naturals (NK, tercera línia de defensa).

a.5. El sistema del complement posa en marxa una cascada de reaccions químiques que produeixen orificis a la paret cel·lular del microorganisme i desencadenen la seua destrucció. Altres funcions són: recobrir l'agent estrany i induir la seua fagocitosi per altres cèl·lules immunitàries, o produir la vasodilatació de la zona envaïda. Està també implicat en la resposta inflamatòria.

B) LA RESPOSTA ESPECÍFICA en què estan implicats altres tipus de limfòcits, que formen part també de la tercera línia de defensa de l'organisme, la protagonitzen els limfòcits B i T. Ambdós tipus de limfòcits difereixen en la manera com s'enfronten a l'agent estrany i originen dos tipus de resposta immunitària específica: la resposta causada per anticossos (limfòcits B) i la resposta causada per cèl·lules (limfòcits T).

b.1. La resposta causada per anticossos o resposta humoral

- Els anticossos són particularment actius contra els bacteris, i també contra els virus i contra les substàncies tòxiques que produeixen.
- Sempre hi ha una gran varietat de limfòcits B patrullant, i cadascun és capaç de reconèixer un antigen específic, perquè a les membranes cel·lulars tenen diversos tipus de receptors.
- Quan un limfòcit B reconeix un determinat antigen (té un receptor complementari a l'antigen), hi estableix una unió. Aquesta unió produeix l'activació del limfòcit B, que es fa més gran i pateix successives divisions cel·lulars, que donen origen a dos tipus de cèl·lules filles: les cèl·lules plasmàtiques i les cèl·lules de memòria.
- Les **cèl·lules plasmàtiques** són les responsables de la **producció massiva d'anticossos** contra un antigen específic. Els anticossos alliberats a l'exterior de la cèl·lula passen al plasma sanguini, on s'uneixen als antigens i formen el **complex antigen-anticòs**. Com que totes les cèl·lules plasmàtiques procedeixen del limfòcit B que ha estat activat per l'antigen, tots els anticossos són idèntics i específics contra aquest antigen.

- Les **cèl·lules de memòria** no secreten anticossos per si mateixes, sinó únicament quan són exposades per segona vegada al mateix antigen. Són les responsables de la memòria immunològica i els efectes beneficiosos de la vacunació.
- A més de diferir en la capacitat per a produir anticossos, les cèl·lules plasmàtiques i les de memòria difereixen en la durada del cicle vital: les primeres poden viure hores o uns pocs dies, i les últimes romanen als teixits limfoides durant anys, o durant tota la vida de l'organisme.

b.2. La resposta causada per cèl·lules

És complementària a la resposta desencadenada pels limfòcits B. Els antígens causants de malalties, com la tuberculosi o la malària, passen a l'interior cel·lular tan ràpidament que no poden ser detectats pels anticossos circulants. Alguns virus, bacteris i paràsits són molt resistents als anticossos. És per això que la resposta immunitària causada pels limfòcits B no és eficaç. En aquest cas és necessària la resposta causada pels limfòcits T.

Aquests limfòcits també patrullen com els B, i posseeixen receptors a la superfície cel·lular. A diferència dels B, els receptors dels T no són capaços de reconèixer els antígens lliures, no es fixen a la molècula completa de l'antigen, sinó que únicament reconeixen i es fixen en petits components d'aquesta. Aquesta característica és molt útil si un virus ha infectat una cèl·lula i si està replicant a l'interior, perquè durant aquest procés alguns dels fragments del virus s'exhibeixen a la superfície de la cèl·lula infectada, on poden ser reconeguts pels limfòcits T. Així, els limfòcits T reconeixen els antígens ocults a les cèl·lules, actuen de manera coordinada amb els limfòcits B, els anticossos dels quals reconeixen i contraresten els antígens sencers lliures. Tenint en compte que els limfòcits T només reconeixen fragments de l'antigen, necessiten la col·laboració d'altres cèl·lules que els mostren aquests fragments, raó per la qual les cèl·lules que compleixen aquesta funció s'anomenen **cèl·lules presentadores d'antígens**. Entre aquestes, hi ha moltes cèl·lules immunitàries, com els macròfags i els limfòcits B.

Mitjançant els diferents receptors dels limfòcits T, aquests són capaços de reconèixer, d'una banda, un determinat antigen i, de l'altra, una cèl·lula pròpia de l'organisme, que, si està infectada, ha de ser destruïda. Si no es dona aquest doble procés de reconeixement, el limfòcit T no s'activa. L'activació d'aquests limfòcits desencadena, com en els B, successives divisions cel·lulars que donen lloc a dos tipus de cèl·lules filles: les actives i les de memòria. Els limfòcits T resultants són cèl·lules idèntiques al limfòcit originàriament activat per l'antigen. És per això que destruiran totes les cèl·lules infectades per aquell antigen. Igual que en la resposta causada per anticossos, en aquesta resposta també es produeixen cèl·lules de

memòria que poden romandre indefinidament a l'organisme, i activar-se davant la nova presència d'aquest antigen (memòria immunològica).

TEMA 2. INTERACCIÓ ENTRE EL SISTEMA IMMUNITARI I ELS SISTEMES NERVIÓS I ENDOCRÍ

- 1. COMUNICACIÓ ENTRE EL SISTEMA NERVIÓS I EL SISTEMA IMMUNITARI**
- 2. RELACIÓ BIDIRECCIONAL ENTRE EL SISTEMA ENDOCRÍ I EL SISTEMA IMMUNITARI**
- 3. LA XARXA IMMUNO-NEUROENDOCRINA I LA CONDUCTA EN LA SALUT I LA MALALTIA**

1. COMUNICACIÓ ENTRE EL SISTEMA NERVIÓS I EL SISTEMA IMMUNITARI

Aquesta és una àrea d'estudi molt recent. Perquè el diàleg entre ambdós sistemes siga possible, han d'haver-hi uns missatgers, i també uns receptors sensibles a aquests missatgers. Com es pot apreciar a les taules següents, hi ha receptors i missatgers que típicament pertanyien a un sistema i que ara es reconeixen amb funcions en l'altre. D'aquesta manera, els límits entre els sistemes nerviós i immunitari es consideren cada vegada més febles.

Missatgers del sistema nerviós	Missatgers del sistema immunitari
Neurotransmissors clàssics	Citocines
Neuropèptids	Neuropèptids
Factors de creixement i neurotrofines	Factors de creixement i neurotrofines

Els receptors implicats en la interacció neuroimmunitària són els següents:

A les cèl·lules immunitàries	A les neurones	A les cèl·lules gials
-------------------------------------	-----------------------	------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Colinèrgics ➤ Noradrenèrgics/adrenèrgics ➤ Neuropeptídics 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Per a les citocines? ➤ Neurotrofines i factors de creixement ➤ Histamina 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Per a les citocines ➤ Neurotrofines i factors de creixement ➤ Neurotransmissors clàssics ➤ Neuropeptídics
---	--	--

a. Efectes del sistema nerviós sobre el sistema immunitari

El cervell regula la funció immunitària perifèrica. En el nivell del sistema nerviós central (SNC), s'han suggerit tres circuits pels quals l'activitat neural modula l'activitat del sistema immunitari:

- La **formació reticular, nucli parabraquial i nucli central amigdalí** (usen **catecolamines** com a neurotransmissors), que connecten amb vies neuronals descendents. Les lesions en aquest circuit disminueixen la resposta immunitària.
- La **formació reticular del rafe** (serotonina), **l'hipotàlem** i el **nucli de l'amígdala basomedial**, connectades també amb vies descendents. Les lesions augmenten la resposta immunitària.
- El circuit representat a les **estructures límbiques telencefàliques**, com el còrtex frontal medial, el septe i l'amígdala. Les lesions en aquestes regions modulen la resposta immunitària.

Resumidament, podem dir que el control neural de la immunitat es concentra en estructures hipotalàmiques i límbiques. A més, el còrtex cerebral mostra una certa lateralitat respecte al sistema immunitari: mentre que a l'hemisferi esquerre se li atribueix un paper facilitador d'alguns paràmetres immunològics (especialment, immunitat cel·lular), l'hemisferi dret sembla tenir efectes immunosupressors.

Les conseqüències de l'activitat neural en la regulació del sistema immunitari per part del sistema nerviós poden observar-se en l'activitat de dos sistemes principals: la resposta hormonal (especialment, la producció de glucocorticoides) i el sistema nerviós autònom. Ambdós mecanismes es donen de manera coordinada i conjunta. El primer mecanisme afecta principalment el sistema endocrí, que veurem en apartats posteriors. En aquest apartat ens centrarem en el segon mecanisme, que involucra les rutes neurals.

A nivell perifèric, la major part dels òrgans limfoides contenen fibres nervioses.

- Medul·la òssia: el coneixement que en tenim és escàs, i potser contindrà innervació simpàtica.
- Tim: la càpsula del tim concentra innervació catecolaminèrgica i neuropeptídica.
- Nòduls limfàtics: reben innervació simpàtica, i l'acetilcolina sembla ser el principal neurotransmissor implicat.
- Melsa: predomina la innervació simpàtica noradrenèrgica.
- Mucosa associada al teixit limfàtic: sol estar innervada per fibres que contenen substància P, noradrenalina i acetilcolina.

b. Efectes del sistema immunitari sobre el sistema nerviós

Els canvis al sistema immunitari estan acompanyats de canvis en processos hipotalàmics, que comporten canvis autonòmics i endocrins, per la qual cosa els senyals generats pel sistema immunitari són rebuts pel sistema nerviós i influeixen en la conducta.

L'activació del sistema immunitari augmenta la freqüència de descàrrega d'algunes neurones del nucli ventromedià de l'hipotàlem (HVM), simultàniament amb el pic de producció d'anticossos.

- L'activitat simpàtica, indicada per la descàrrega de noradrenalina, augmenta a la melsa i a l'hipotàlem.
- Algunes respostes immunitàries s'associen amb augments bruscos dels nivells d'ACTH i de corticosterona a la sang.

Com a l'hipotàlem, els antígens donen lloc a alteracions de la noradrenalina (NA) i la serotonina (5HT) a l'hipocamp.

- L'administració d'IL-1 augmenta l'alliberament de noradrenalina a l'hipotàlem i a l'hipocamp, i de la serotonina a l'hipocamp i el còrtex prefrontal.
- A més, l'estimulació del sistema immunitari evoca canvis electrofisiològics en l'activitat neural de les àrees límbiques.
- L'aprenentatge i la memòria estan relacionats amb canvis plàstics de vies neuronals i la potenciació a llarg termini a l'hipocamp. Els interferons han

mostrat inhibir la inducció de potenciació a llarg termini (LTP), i atenuar la potenciació a curt termini i el manteniment de la LTP. Els mecanismes pels quals les citocines indueixen aquests efectes en la potenciació a llarg termini encara no són ben coneguts.

Les citocines tenen receptors en totes les àrees límbiques, com pot apreciar-se a la taula següent:

Receptors de citocina	Àrea límbica on se situen
IL-1	Hipocamp, gir dentat, còrtex cinglat i entorinal, amígdala basolateral, bulb olfatori, septa, nucli accumbens.
IL-2	Hipocamp i gir dentat.
IL-3	Hipocamp.
IL-6	Hipocamp.
IL-8	Hipocamp.
FNT alfa	Hipocamp.

Els principals **responsables** d'aquesta comunicació són les **citocines**. Els mecanismes d'actuació proposats són:

- El transport passiu al cervell en espais circumventriculars on la barrera hematoencefàlica és més dèbil.
- La unió de citocines amb l'endoteli vascular cerebral indueix la generació de segons missatgers com les prostaglandines i l'òxid nítric.
- El transport de citocines al cervell a través de la barrera hematoencefàlica, mitjançant proteïnes de membrana.
- L'activació de citocines per les terminals nervioses perifèriques al lloc on les citocines són alliberades.

Les **accions de les citocines** al sistema nerviós poden resumir-se en les següents:

1. Les citocines i els seus receptors s'expressen centralment a l'hipotàlem i a les cèl·lules de la hipòfisi anterior.

2. Durant les primeres fases de l'ontogènesi afecten el desenvolupament de la hipòfisi.
3. En determinades condicions, les neurones també poden produir citocines. Hi ha IL-1 en unes quantes regions cerebrals, incloent-hi l'hipocamp i les estructures hipotalàmiques, com ara el nucli paraventricular i el nucli arquejat. Les citocines també intervien en l'activitat cerebral immunològica, neuroquímica, neuroendocrina i conductual. Els estudis se centren especialment en la IL-1.
4. Durant la inflamació produeixen senyals al cervell, que intervien en els símptomes de la conducta de malaltia, i en la producció de febre.
5. També s'expressen en àrees del cervell com la glia, en neurones i en macròfags, i afecten la mort i la supervivència de les neurones (aquest mecanisme pot jugar un paper important en diverses malalties neurodegeneratives, com la demència de la SIDA, l'Alzheimer o l'esclerosi múltiple).
6. Les produïdes a la perifèria també poden funcionar com a hormones i estimular el sistema nerviós mitjançant els mecanismes proposats anteriorment.

Els mecanismes d'acció de les citocines tenen implicacions importants en la salut i la malaltia, i també en diverses estratègies terapèutiques.

2. RELACIÓ BIDIRECCIONAL ENTRE EL SISTEMA ENDOCRÍ I EL SISTEMA IMMUNITARI

a. Efectes del sistema endocrí sobre el sistema immunitari

Els factors neuroendocrins que poden afectar la funció immunitària són els següents:

Hormona	Receptors al SI	Efectes
<i>Glucocorticoides</i>	Totes les cèl·lules	↓ producció de citocines ↓ reactivitat de limfòcits T i B i l'activitat de NK Immunesupressió general
<i>Prolactina</i>	Limfòcits T, B, NK	↑ reactivitat limfocitària
<i>GH</i>	Timòcits	↑ reactivitat dels limfòcits T, l'activitat de les NK

		↑ creixement del tim
<i>Catecolamines (A/NA)</i>	β2-adenoreceptors en limfòcits α- adenoreceptors en NK (?)	↓ reactivitat dels limfòcits ↑ activitat de les NK ↑ migració limfocitària (NK sobretot)
<i>β-endorfines</i>	Leucòcits i limfòcits	↑↓ reactivitat dels limfòcits i l'activitat de les NK
<i>Substància P</i>	Limfòcits T i B	↑ producció d'Ig i la proliferació limfocitària
<i>VIP</i>	Monòcits, limfòcits T i B	↑ migració limfocitària (?)
<i>CRH</i>	Macròfags	Efectes sobre l'eix HHA i el SN simpàtic
<i>ACTH</i>	Limfòcits T i B	↑↓ producció d'Ig ↓ producció d'interferó
<i>Encefalines</i>	Leucòcits i limfòcits	↑ activitat de les NK ↓ producció d'Ig, reactivitat limfòcits T i activitat NK
<i>Neuropèptid I</i>	Desconegut	↓ activitat de les NK
<i>TSH</i>	Fagòcits, limfòcits T	↑ producció Ig
<i>FSH</i>	Desconegut	↑ reactivitat limfòcits T
<i>LH</i>	Desconegut	↑ reactivitat limfòcits T i B i producció d'IL-1 i IL-2

Glucocorticoides

Els glucocorticoides s'alliberen per l'acció d'estímuls estressants i modulen el metabolisme dels carbohidrats. Generalment, tenen efectes antiinflamatoris i immunosupressors. Totes les cèl·lules immunocompetents expressen receptors per als glucocorticoides.

La regulació que exerceixen els glucocorticoides sobre el sistema immunitari té importants implicacions sobre la salut. Per exemple, la soca de rates Lewis (LEW/N), que són altament susceptibles a desenvolupar un ampli rang de malalties autoimmunitàries i inflamatòries, mostren una resposta de l'eix HHA amortida, en comparació amb les de la soca Fischer (F344/N), que són relativament resistents a aquest tipus de malalties, i que, tanmateix, presenten una reactivitat exagerada de l'eix HHA.

Hi ha dos tipus de receptors per als corticoides: els receptors per als glucocorticoides (GR) i els receptors per als mineralcorticoides (MR). La corticosterona té una afinitat més alta pels GR, que són els que hi ha a les cèl·lules del sistema immunitari.

Els **efectes** concrets dels **glucocorticoides** sobre el sistema immunitari són:

1. Modulen la transcripció d'algunes citocines.
2. Redueixen el trànsit de leucòcits a les àrees d'inflamació.
3. Afecten la producció de mediadors inflamatoris, incloent-hi les citocines, les prostaglandines i l'òxid nítric.
4. Suprimeixen la maduració, diferenciació i proliferació de les cèl·lules immunitàries implicades en tots els aspectes de la immunitat.
5. A concentracions farmacològiques indueixen apoptosi en els macròfags i els monòcits.
6. En les al·lèrgies, els eosinòfils i els basòfils són crítics i els glucocorticoides són efectius en el tractament d'aquestes alteracions, ja que redueixen el nombre de cèl·lules circulants.
7. Les cèl·lules dendrítiques amb funció presentadora d'antígens són reduïdes després de l'administració de glucocorticoides.
8. Els glucocorticoides juguen un paper important en la selecció dels limfòcits, mitjançant diversos mecanismes, incloent-hi l'apoptosi i la diferenciació dels timòcits durant el desenvolupament.
9. En la malaltia humana, és possible que hi haja un mecanisme alterat que impedisca que els glucocorticoides frenen la immunitat. Això estaria en la base d'algunes alteracions autoimmunitàries/inflamatòries.

Les hormones hipofisàries prolactina i GH

La **prolactina** sembla que actua indirectament com a antagonista de la supressió immunitària induïda pels glucocorticoides. El mecanisme exacte de la interacció entre els glucocorticoides, la prolactina i els processos immunitaris encara no s'ha identificat clarament.

La **GH** (hormona del creixement) sembla tenir un efecte positiu en la síntesi de DNA, i un augment de l'activació de les cèl·lules T i de la proliferació i la funció de les cèl·lules B. El tractament regular durant més de 3 o 6 mesos indueix augments significatius en l'activitat de les NK en pacients amb dèficit d'aquesta hormona.

Catecolamines

La resposta després de la injecció d'adrenalina s'ajusta a un patró bifàsic en animals i humans. En la primera fase de la leucocitosi (uns 30 minuts) predomina

un augment en el nombre de limfòcits de manera generalitzada i, durant la segona fase, els granulets augmenten de manera menys consistent, segons els diversos estudis.

Els efectes de les catecolamines són a través dels adrenoreceptors. En particular, els adrenoreceptors β_2 han estat identificats en diverses subpoblacions de limfòcits. La noradrenalina activa predominantment els adrenoreceptors α i β_1 , i escassament els β_2 ; mentre que l'adrenalina és un fort estimulador dels adrenoreceptors β_1 i β_2 . Aquestes dades indiquen que l'anul·lació de l'activitat simpàtica mitjançant procediments químics suprimeix les respostes immunitàries cel·lulars, pot augmentar la producció d'anticossos i modula la migració dels limfòcits. La capacitat funcional de les cèl·lules NK és inhibida per l'adrenalina.

No obstant això, els efectes de les catecolamines sobre les cèl·lules del sistema immunitari són diversos i complexos, i no poden ser caracteritzats com un simple augment o inhibició; més aviat sembla que cada tipus de cèl·lula pot ser afectada d'una manera diferent.

Beta-endorfines

Les β -endorfines són pèptids opiacis. S'han trobat efectes estimuladors i inhibidors de les β -endorfines sobre les respostes immunitàries. En general, s'assumeix que:

Els efectes immunomoduladors de les β -endorfines depenen de la concentració: a concentracions altes activen, mentre que a baixes concentracions inhibeixen la resposta dels limfòcits.

Hom considera que els efectes dels opiacis en la resposta immunitària depenen molt de l'estatus d'activació dels limfòcits. Així, els opiacis inhibirien les funcions en el cas dels limfòcits activats, mentre que estimularien els limfòcits en repòs.

Substància P

És produïda per neurones sensorials i sembla que la seua funció primordial és la transmissió de senyals dolorosos a la medul·la espinal, però també té funcions com a neurotransmissor de vies sensorials dels sistemes gastrointestinal i cardiovascular. La substància P sembla estar positivament associada a la secreció d'immunoglobulines.

Polipèptid intestinal vasoactiu (VIP)

Es troba a les cèl·lules nervioses del còrtex cerebral, l'hipotàlem, l'amígdala, l'hipocamp i l'espina dorsal. En estudis *in vitro*, sembla que el VIP pot tenir efectes inhibitoris sobre tots els aspectes de les funcions immunitàries cel·lular i humoral.

POMC

Els leucòcits poden produir pèptids de la POMC, de nou, després de l'estimulació apropiada. L'ACTH així produïda s'ha mostrat idèntica a l'ACTH hipofisària. Dos tipus d'estímuls són capaços de produir pèptids derivats de la POMC a les cèl·lules del sistema immunitari: estímuls immunitaris i factors d'alliberament hipotalàmics, com ara la CRH i l'arginina-vasopressina.

Hormona alliberadora de corticotropina (CRH)

S'han identificat receptors per a CRH en macròfags. A més, la CRH augmenta la concentració de noradrenalina en plasma. Per això, la CRH és capaç de modular les funcions del sistema immunitari de manera indirecta mitjançant el sistema nerviós simpàtic.

Una altra via per la qual la CRH pot modular la funció immunitària sembla ser l'activació de l'eix hipotalamo-hipofiso-suprarenal i l'alliberament de glucocorticoides, com ho demostra el fet que l'administració de CRH suprimeix la proliferació de les cèl·lules T i B en rates normals, però no en rates adrenalectomitzades.

Més recentment, s'han descrit efectes tant estimuladors com inhibidors de la CRH sobre la resposta inflamatòria.

Altres hormones

La FSH i la LH es produeixen a l'adenohipòfisi i sembla que tenen efectes facilitadors sobre la proliferació limfocitària.

Leptina

Les disminucions dels nivells de leptina s'han associat amb una major resistència a malalties autoimmunitàries, especialment les cel·lulars.

b. Efectes del sistema immunitari sobre el sistema endocrí

La capacitat del sistema immunitari per a afectar l'activitat de l'eix hipotalamo-hipofiso-suprarenal (HHA) és el fenomen més estudiat. Se sap que els nivells de glucocorticoides en sang augmenten en el curs de les respostes immunitàries específiques a diferents antígens. Aquests canvis només es detecten quan la resposta immunitària supera un determinat llindar, i sembla que es produeixen amb la participació de la IL-1. L'activació de l'eix HHA i el consegüent augment en

els nivells de glucocorticoides té efectes protectors de la mateixa resposta immunitària. Cal precisar que no tots els tipus de resposta immunitària donen lloc a l'estimulació de l'eix HHA.

L'hipotàlem rep senyals derivats del sistema immunitari. Durant la resposta immunitària, la freqüència de descàrrega de les neurones de l'hipotàlem ventromedià de les rates augmenta segons aquesta resposta s'acosta al seu pic màxim.

La IL-1 β humana pot estimular l'ACTH i la corticosterona en ratolins i rates. Per això, hom considera que la IL-1 és el mediador més plausible dels canvis en glucocorticoides que es produeixen davant la presència d'alguns virus. Aquest efecte sembla ser específic i no és paral·lel amb els d'altres hormones de l'estrès, com ara la somatotropina o la prolactina.

3. LA XARXA IMMUNO-NEUROENDOCRINA I LA CONDUCTA EN LA SALUT I LA MALALTIA

La rellevància de les relacions entre el SNC i el sistema immunitari té també un vessant aplicat. Pot ser el mecanisme clau d'alteracions com les següents:

Inflamatòries	Malalties degeneratives
Artritis	Alzheimer
Malaltia de Crohn	Parkinson
Colitis ulcerosa	Lesions neurals
Pancreatitis crònica	Infart
Apendicitis	Infeccions víriques
Amigdalitis	Herpes
Cistitis	Demència de la SIDA
Alteracions autoimmunitàries del SNC	Malaltia de Borna
Esclerosi múltiple (encefalomielitis)	Síndrome de fatiga crònica

al·lèrgica)	
	Fibromiàlgia

TEMA 3. SISTEMA IMMUNITARI, CONDUCTA I PROCESSOS COGNITIUS

- 1. CONDUCTA DE MALALTIA I SISTEMA IMMUNITARI**
- 2. EL SISTEMA IMMUNITARI I EL CICLE SON-VIGÍLIA**
- 3. IMMUNITAT I CONDUCTES MOTIVADES**
- 4. PROCESSOS DE CONDICIONAMENT I APRENENTATGE**
- 5. ACTIVITAT FÍSICA I ESPORT**

1. CONDUCTA DE MALALTIA I SISTEMA IMMUNITARI

Un dels exemples més clars de reorganització conductual quan la resposta immunitària es troba en marxa és la conducta de malaltia, amb descensos en la ingesta i l'activitat motora, sensació d'atordiment, menor capacitat de concentració, disminució en la conducta i la motivació sexual, febre, sensació de dolor i poc plaer amb activitats que habitualment ens agraden. En si mateixa, la conducta de malaltia és adaptativa i la majoria d'aquests símptomes semblen tenir un paper facilitador de la immunitat que permetia salvar el perill biològic amb èxit.

Amb models animals s'ha pogut examinar més exhaustivament cadascun dels components conductuals d'aquest tipus de situacions. Per al tema que ens ocupa, l'anhedonia o la incapacitat per a gaudir d'activitats plaents és un aspecte especialment rellevant. En investigacions amb animals al laboratori, quan se'ls injecta LPS (un lipopolisacàrid que estimula la resposta immune simulant una malaltia) descendeix el consum de substàncies plaents i, a més, disminueix l'efecte reforçador de l'estimulació elèctrica intracranial (Larson i Dunn, 2001). En éssers

humans, l'administració de dosis de citocines molt superiors a les fisiològiques (com a part del tractament de pacients amb càncer, portadors del virus de l'hepatitis, VIH, etc.) provoca, com a efecte secundari, una accentuada anorèxia, que pot esdevenir malnutrició severa, alteracions de la memòria i la funció cognitiva, i de la memòria verbal i no verbal. Aquests efectes es correlacionen amb els nivells plàsmics de factor de necrosi tumoral alfa (FNT α), la IL-6 i la IL-1. També mostren alteracions de l'estat d'ànim, com ara l'ansietat i la depressió (Larson i Dunn, 2001).

De fet, l'administració crònica d'interleucines, com la IL-2 o l'IFN α , és molt habitual en pacients amb càncer, i en el tractament de les infeccions víriques cròniques, i s'ha associat a símptomes depressius en un 30-50% dels pacients, tot depenent del tractament i de la dosi (Capuron *et al.*, 2004). Sovint s'administren antidepressius (com ara els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina) per mitigar els símptomes d'aquests pacients de manera preventiva. No obstant això, sembla que hi ha una certa predisposició a patir símptomes depressius amb l'administració d'aquests tipus de tractaments, ja que els subjectes amb puntuacions altes en depressió abans de l'inici de la teràpia mostren més símptomes depressius induïts per les citocines (tristesa, pensaments negatius i alteracions del son) que els subjectes amb puntuacions baixes en depressió (Capuron *et al.*, 2004). En un estudi recent en què s'administrava IFN α a 20 pacients de melanoma maligne, la simptomatologia depressiva es va produir en el 60% dels pacients, mentre que un 80% experimentaren fatiga i pèrdua d'energia durant la teràpia. Els mecanismes implicats en la prevalença d'aquesta simptomatologia assenyalen que les citocines poden induir canvis en dues direccions:

- provocant augments en els nivells de CRH a nivell hipotalàmic,

- i provocant descensos en els nivells de serotonina o dels seus metabòlits en diferents regions cerebrals (Capuron i Miller, 2004).

Interleucina: citocina que transmet senyals entre les cèl·lules del sistema immunitari.

Les interleucines regulen la multiplicació i diferenciació de diversos tipus de cèl·lules immunitàries.

S'entén com a conducta de malaltia la confluència d'alguns dels símptomes següents:

- malestar general
- febre
- descens de l'activitat
- sensació subjectiva d'estar malalt
- descens de la investigació social
- pèrdua d'energia o fatiga
- descens de la ingesta i pèrdua de pes
- pèrdua d'interès en activitats habituals
- canvis en el son

La presència de símptomes conductuals de la malaltia, juntament amb la febre, és una estratègia altament organitzada de l'organisme per a lluitar contra la infecció. Gran part d'aquests símptomes són per l'efecte de les citocines.

- En la majoria dels estudis s'administra LPS (lipopolisacàrid), que és el fragment actiu d'endotoxina dels bacteris gram-negatiu. Es tracta d'una molècula que s'utilitza per induir la síntesi de citocines endògenes.

- La conducta dels animals tractats amb LPS o amb citocines (que poden administrar-se perifèricament, o bé directament dins del ventricle lateral del cervell), ha estat estudiada extensament. Injectant LPS o IL-1 β a rates que acaben de beure un líquid prèviament desconegut, s'observa que desenvolupen una aversió condicionada al gust d'aquesta solució.
- Aquest condicionament aversiu s'ha pogut establir també amb el factor de necrosi tumoral α (TNF- α).

Aspectes motivacionals de la conducta de malaltia

La conducta de malaltia s'ha proposat com un estat motivacional. Recordem que la motivació es pot definir com un estat central que reorganitza la percepció i l'acció.

- La primera evidència que la conducta de malaltia és una conducta motivada, la proposà Miller. Aquest autor va mostrar que quan s'injectaven endotoxines a les rates, aquestes deixaven de pressionar la palanca que els proporcionava aigua; en canvi, sí que en bevien quan els la donaven directament, però en menors quantitats que habitualment.
- Aquesta conducta també s'ha observat amb aliments sòlids, i en experiments basats en les propietats reforçants de l'autoestimulació elèctrica a l'hipotàlem lateral. Per contra, les rates augmentaven la freqüència amb què premien la palanca quan aquesta aturava un mecanisme de rotació que obligava l'animal a fer exercici. Cal considerar que, en condicions normals, les rates fan exercici voluntàriament, motiu pel qual generalment hom considera que l'activitat física és un reforçador.
- El fet que el tractament amb endotoxines siga capaç d'augmentar i disminuir la conducta d'acord amb les conseqüències que aquesta tinga per a l'animal, fa pensar que la conducta de malaltia es troba emmarcada en un estat

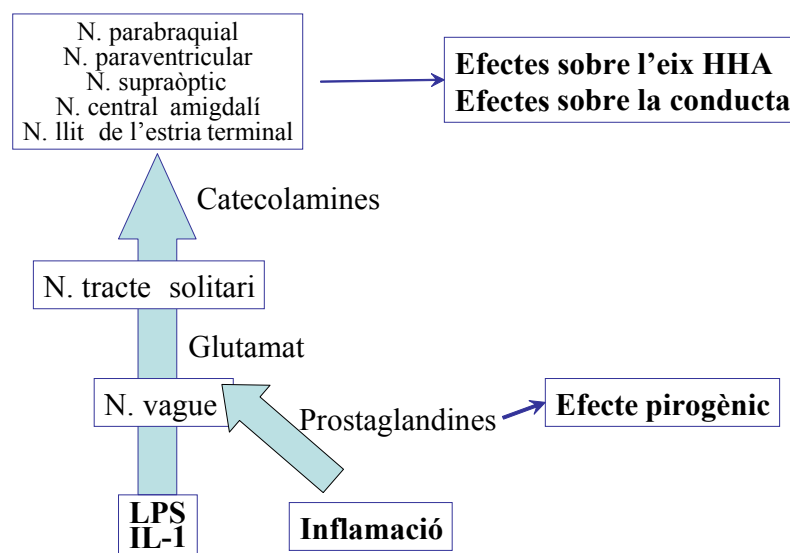
motivacional general, que actuaria modificant la probabilitat que tinguen lloc les diferents conductes.

- Un bon exemple de reorganització conductual és la selecció de la dieta.
 - Quan les rates tenien l'oportunitat de triar els components de les seues dietes, la selecció que feien s'ajustava bé als requeriments nutricionals i energètics de l'organisme.
 - Sota els efectes del tractament amb IL-1 β o LPS, en canvi, disminueix la ingesta total de menjar, però es reorganitza el patró de selecció, de manera que s'ingereixen més carbohidrats i menys proteïnes, mentre que la ingesta de greix no canvia.
 - Aquests canvis contrasten amb l'augment de la ingesta de greixos que es dona en rates exposades al fred. Es pot pensar que la ingesta de greixos és la millor manera d'afrontar un estat febril, però no és així perquè les citocines augmenten la lipòlisi i produeixen hipertriglicèmia; per això, en aquestes condicions, un augment en la ingesta de greix seria contraproductiu, perquè augmentaria la lipidèmia sense contribuir positivament al metabolisme dels lípids.
- Una característica important dels estats motivacionals és que competeixen amb altres estats per organitzar la conducta. Si una persona malalta, gitada al seu llit, sent l'alarma antiincendis i veu les flames cremant sa casa, momentàniament abandonarà el seu estat de malaltia per escapar del perill. En termes motivacionals, la por competirà amb la malaltia, i la conducta motivada per la por se sobreposarà a la conducta de malaltia.
- Un altre exemple en són els efectes de les citocines sobre la conducta maternal. Els components de la conducta maternal –que són crucials perquè sobrevisca la ventrada– són menys sensibles als efectes depressors dels pirogènics que altres patrons conductuals menys importants.

Bases neuroanatòmiques de la conducta de malaltia

- El LPS activa l'àrea de projecció primària del nervi vague al cervell, que es troba representat pel nucli del tracte solitari, i la projecció secundària d'aquest nervi, incloent-hi el nucli parabraquial, els nuclis hipotalàmics paraventricular i supraòptic, el nucli central de l'amígdala i el nucli del llit de l'estria terminal (vegeu la figura 1).

Figura 1. Conducta de malaltia i SI. Bases neuroanatòmiques



- El nervi vague abdominal té la particularitat d'estar associat a cèl·lules immunitàries que expressen IL-1 β en resposta a la inflamació local. Aquesta producció local d'IL-1 β s'uneix a les fibres del nervi vague per a augmentar l'activitat de descàrrega del nervi. El glutamat s'allibera al nucli del tracte solitari on les fibres vagals acaben, i actua sobre les neurones catecolaminèrgiques del nucli del tracte solitari, que es projecten als nuclis paraventricular i preòptic. El nucli central de l'amígdala pot arribar a aquesta

via o, més probablement, a la via del nucli parabraquial. Aquesta via sembla ser la responsable dels efectes activadors dels estímuls inflamatoris a l'eix HHA, i dels seus efectes supressors de la conducta.

- Tot i això, l'activitat pirogènica dels estímuls inflamatoris involucra també una altra via, representada per la síntesi de prostaglandines per part de la ciclooxigenasa-2, al voltant dels vasos sanguinis.
- La producció cerebral d'IL-1 β en resposta a estímuls inflamatoris perifèrics es troba inicialment restringida als plexes coroïdals i als òrgans circumventriculars, des d'on es difon lentament a la part interna de la barrera hematoencefàlica.
- L'activació directa de les neurones per la difusió lenta d'IL-1 β té lloc a l'amígdala basolateral i a l'àrea postrema. Les projeccions de l'amígdala basolateral estan involucrades en els efectes depressors de la IL-1 β sobre l'exploració social, mentre que els que es produeixen a l'àrea postrema contribuiran a l'activació de l'eix HHA.
- L'activació de fibres nervioses aferents de les citocines alliberades perifèricament representa una via ràpida de transmissió dels senyals immunitaris des de la perifèria al cervell.

La conducta exploradora

La infecció i la inflamació han mostrat capacitat de reduir l'activitat en camp obert, i aquest efecte està causat per les citocines proinflamatòries com la IL-1 β . Generalment, s'han estudiat mitjançant dos paradigmes: l'exploració social i l'exploració de contextos nous. Amb aquests dos paradigmes s'ha demostrat que tant els agents que indueixen malaltia com les citocines deterioren la conducta exploradora.

2. EL SISTEMA IMMUNITARI I EL CICLE SON-VIGÍLIA

El cicle son-vigília afecta el sistema immunitari

- Amb el son regular, el nombre de leucòcits i granulòcits és màxim durant el vespre, i descendeix durant el son nocturn, per a arribar al mínim de bon matí.
- Aquest perfil és vàlid també per als monòcits i algunes subpoblacions de limfòcits.
- El nombre de cèl·lules NK i l'activitat citotòxica arriba al mínim durant les primeres hores de son, i creix de manera estable fins a la vesprada.
- L'activitat de les citocines, com el TNF i la IL-1, descendeix durant el son nocturn; sembla, però, que aquesta disminució pot atribuir-se al descens dels monòcits, principals cèl·lules productores d'aquestes citocines, més que no a la capacitat de la cèl·lula per a secretar-les.
- La IL-2, principalment secretada per limfòcits T, augmenta durant el son nocturn en comparació amb el dia.
- En estudis amb privació s'ha investigat la possible influència beneficiosa del son sobre la resposta immunitària secundària. S'immunitza una part dels ratolins amb un virus. Dels animals immunitzats, un subgrup és privat de son durant set hores després de la immunització, i se'ls acaricia quan l'animal adopta la posició de dormir per tal de minimitzar els efectes de l'estrès. Els resultats obtinguts indiquen que:
 - Els animals immunitzats que dormen eliminen el virus en tres dies.

- Aquests efectes s'anul·len en els animals immunitzats i privats de son, que experimenten una reducció d'anticossos (immunitat reduïda).
- No hi ha diferències entre els animals no immunitzats que havien estat privats de son i els que no. Això indica que la privació de son introduïda immediatament després del virus no té, en si mateixa, un efecte directe sobre la replicació d'aquest virus.
- En humans, els estudis s'han centrat en els recomptes de cèl·lules blanques sanguínies, i en els nivells de citocines. Sorprenentment, els resultats no sostenen el punt de vista d'una alteració generalitzada de les defenses dels intrusos, provocada per la privació de son.
- Els efectes de 64 hores de vigília contínua mostren alguns resultats interessants, com ara:
 - Augments del nombre de granulòcits i monòcits.
 - El nombre de NK, després d'un descens passatger, augmenta cap al final de la vigília.
 - També augmenta la capacitat citotòxica de les NK.
 - Els limfòcits mostren un patró de resposta semblant.
 - Aquests resultats són altament dependents del moment del dia en què succeeix.
 - A la vesprada i la nit següents a la privació de son, el nombre de NK, limfòcits i cèl·lules T és més baix que en la condició de son-vigília regular.

Respecte als **nivells de citocines**, els resultats són conflictius:

- La producció de citocines derivades de monòcits i macròfags –com la IL-1 β o el TNF- α – augmenta després de la privació total o parcial de son,

possiblement a causa del descens dels monòcits circulants, que són la principal font d'aquestes citocines.

- En canvi, la privació de son suprimeix la producció d'IL-2, originada als limfòcits. Aquest efecte es constata en diversos estudis, i s'observen efectes semblants, fins i tot quan les privacions són de només tres o quatre hores de son.

El sistema immunitari afecta el patró de son

- Les citocines augmenten el temps de son lent (no REM) i l'amplitud de les ones de l'EEG. Estudis en humans han trobat un descens del son REM en situacions d'infecció, però aquest descens pot atribuir-se a l'estimulació de l'alliberament del cortisol, que té un efecte supressor d'aquest estadi del son.
- Els efectes de les citocines sobre el son depenen de la dosi. Per exemple, en rates, una dosi baixa d'IL-1 β augmenta el son no REM i l'amplitud de l'EEG. En canvi, dosis altes inhibeixen el son no REM. Aquests efectes també depenen del cicle llum-foscor.
- En pacients de càncer s'han trobat tant estats d'hiposòmnia com d'hipersòmnia. Aquests resultats han d'interpretar-se amb cautela, perquè les dosis de citocines administrades a aquests pacients són molt superiors a les endògenes. La veritat és que s'observa, en aquestes persones, un patró d'activació cortical augmentada (en comptes de disminuïda), malgrat que es queixen de fatiga.

3. IMMUNITAT I CONDUCTES MOTIVADES

Agressió

S'han proposat dos models alternatius per a explicar la connexió entre la immunitat i l'agressió:

- El primer model proposa una **relació negativa** entre immunitat i agressió basada en el fet que, en mascles (que són generalment més competitius), s'han trobat més paràsits i malalties en diferents espècies, incloent-hi els humans.
- El segon model proposa una **relació positiva** entre agressió i immunitat. L'agressió és una estratègia per aconseguir recursos, però aquest tipus de conducta també genera activitats que poden posar en perill l'organisme. Els que defensen aquest model recorden que, a determinades dosis, la testosterona té efectes beneficiosos sobre la salut, i que l'expressió de la conducta agressiva (atac) té un efecte reductor dels processos d'immunosupressió.

Amb les dades disponibles de moment no és possible verificar aquests models.

Sembla que l'estatus, més que no la conducta agressiva en si mateixa, pot ser un factor rellevant en la immunitat. Tot i que els resultats no són unànimes (probablement a causa de diferències en els paradigmes usats, de diferències genètiques, etc.), els animals submisos mostren una immunitat humoral reduïda. Aquesta reducció es fa més pronunciada segons augmenta la quantitat de derrotes. Al contrari, en els guanyadors, sembla que la resposta primària és més intensa.

- Després del combat, s'observa un descens general de les cèl·lules immunitàries. En els animals submisos, el recompte de cèl·lules és menor que en els controls. Aquest fenomen no s'observa en els animals victoriosos.
- La capacitat de proliferació de les cèl·lules de la melsa també es troba afectada, fins i tot des de la primera experiència de derrota.
- No s'han trobat diferències entre guanyadors i perdedors en la capacitat citotòxica de les NK.
- Respecte a la susceptibilitat per a presentar malalties, els individus d'estatus social baix, comportament submís i que són objecte d'amenaçes i atacs, mostren, en general, un estat d'immunosupressió que els fa menys resistents a les malalties que els subjectes més agressius o dominants. Alguns estudis indiquen

que en el cas de desenvolupament de tumors, aquestes hipòtesis semblen especialment adequades (s'ha constatat en ratolins femella BALB/c, en hámsters i en primats del gènere *Macaca*).

Tot i això, aquests resultats no es poden extrapolar a totes les malalties. Respecte a la resistència als paràsits, els pocs estudis sobre el tema en rosegadors mostren que els animals d'un rang superior tenien menor resistència a la infecció per paràsits.

Conducta sexual

El LPS i IL-1 β produeixen canvis en la conducta sexual que són sexodimòrfics (específics per a cada sexe). Aquests agents interrompen la conducta proceptiva i la lordosi en femelles, i disminueixen la receptivitat. És a dir, que les femelles perden motivació sexual. En canvi, la conducta sexual (latència d'ejaculació, freqüència de munta i intromissió) no s'altera en els mascles, i sembla que no hi ha efectes en la preferència per una parella sexual. El que sí que altera la conducta sexual dels mascles és la salut de la seua companya sexual. En termes de preferència sexual, els mascles prefereixen una femella control que no una femella injectada amb IL-1 (això simula que la femella pateix una malaltia) i mostren una clara sensibilitat a la salut de la seua parella.

Ingesta

Sembla que els nivells de citocines tenen un efecte anorexigen en la conducta d'ingesta. Els mecanismes pels quals es produeixen aquests efectes encara no estan del tot clars, però sembla que poden ser tant directes com indirectes.

- Els **efectes directes** manifesten que un excés en la producció local d'IL-1 en diferents regions cerebrals seria el responsable del descens en la ingesta

d'aliments. Els estudis de Plata-Salaman (1988, 1998) mostren que la IL-1 i el TNF- α alteren la freqüència de descàrrega de les neurones sensibles a la glucosa en l'hipotàlem lateral, i poden afectar els senyals perifèrics enviats pels centres relacionats amb el menjar.

- Els **efectes indirectes** posen de manifest que l'alteració en el perfil de citocines proinflamatòries pot induir canvis en les catecolamines i els opioïdes:
 - La isoforma β de la IL-1 activa l'eix HHA, el metabolisme de NA, DA i el catabolisme de la 5-HT a l'hipotàlem anterior de la rata, motiu pel qual augmenten els nivells de catecolamines en plasma, un factor que també pot facilitar la supressió de la ingesta.
 - L'activitat de la serotonina (5-HT) cerebral també contribueix a la sacietat, ja que en l'anorèxia nerviosa es dona de manera consistent un augment en l'activitat de la 5-HT.
 - L'interferó, la IL-1, la IL-6 i els factors de necrosi tumoral estimulen la secreció de glucocorticoides i interactuen amb els pèptids relacionats de la POMC.
 - En l'anorèxia i la bulímia nervioses, les β -endorfines i el neuropèptid-Y, un dels més potents estimuladors de la sacietat, poden estar incrementats. A nivell local, la isoforma β de la IL-1 pot inhibir l'expressió del neuropèptid-Y al nucli arquejat de l'hipotàlem i causar una clara reducció de la ingesta.

Se sap que, en comparació amb els homes sans, les dones sanes mostren una sensibilitat substancialment menor dels glucocorticoides a la producció de citocines proinflamatòries. Aquesta podria ser una de les explicacions de l'alta prevalença de l'anorèxia i la bulímia en dones (9 a 1 respecte als homes). No se sap encara si aquestes alteracions en les citocines en l'anorèxia nerviosa són un

síntoma primari, o bé un símptoma no específic, produït per l'estat nutricional i per les alteracions psicològiques (estat d'ànim depressiu, estrès crònic, etc.). Examinarem aquest punt amb més profunditat en el tema següent.

- La infecció i la inflamació redueixen la ingesta d'aliments. Generalment, la IL-1 β afecta la quantitat de menjar, però no la freqüència.
- Els agents que indueixen malaltia i les citocines afecten la ingesta d'aliments sense afectar-ne la de líquid. Això és important perquè demostra que els efectes anorexígens dels agents inductors de malaltia no són un producte del descens d'ingesta de líquids. A més, la dissociació entre ingesta de menjar i d'aigua demostra que els animals són capaços d'executar alguna conducta consumatòria durant les proves.
- Un efecte habitual, relacionat amb la infecció i les citocines, és un descens del pes corporal, que pot reflectir un descens en la ingesta, però també una activitat metabòlica alterada.
- Les condicions nutricionals de l'organisme són un factor important per a mantenir les funcions immunitàries de manera eficaç. Els aliments proporcionen l'energia necessària perquè les cèl·lules, incloent-hi les immunitàries, proliferen, es diferencien i manifesten les seues funcions. Els estats de desnutrició alteren les respostes immunològiques cel·lulars i humorals, i l'alteració depèn del nivell de la desnutrició. Les alteracions immunitàries dels individus desnodrits es restauren quan es millora la nutrició.

Els **nutrients necessaris per a una resposta immunitària eficaç** són els següents:

- **Vitamina E:** incloure aquesta vitamina en la dieta estimula la resposta immunitària, tot i que no es coneixen encara els mecanismes d'aquests efectes.

- **La vitamina A i els carotenoides:** la deficiència disminueix la producció d'anticossos, mentre que l'excés n'augmenta la proliferació, així com la resposta citotòxica dels macròfags i els limfòcits T i NK. Hi ha vitamina A en carlotes, carabasses, etc.
- **Vitamina C:** prevé els refredats, però els efectes sobre el sistema immunitari són encara desconeguts.
- **Ferro:** la deficiència de ferro deteriora la resposta immunitària humoral i cel·lular, augmenta la susceptibilitat a les infeccions; l'excés també és perjudicial per a la resposta immunitària.
- **Seleni:** el dèficit deteriora les respostes humoral i cel·lular.
- **Zinc:** és necessari un subministrament suficient per a la divisió cel·lular i dels limfòcits. S'ha arribat a pensar que és l'únic element realment necessari per a la proliferació limfocitària. Les necessitats de zinc (en mil·ligrams al dia) es plasmen en la taula següent (dades del National Research Council dels EUA):

Edat	Homes	Dones
< 1 any	5	5
d'1 a 10 anys	10	10
> 10 anys	15	12
embarassades		15
lactants		19 en el primer mes 16 a partir del segon mes

Hi ha zinc en concentracions altes a la carn roja, el peix, els cereals germinats i la llet humana.

Anhedonia (Larson i Dunn, 2001)

S'entén per *anhedonia* la reducció de la capacitat de sentir plaer.

- La infecció i les citocines redueixen el consum de solucions abel·lidores (líquids amb bon gust).
- L'alteració d'aquesta conducta és diferent dels canvis en la conducta d'ingesta. Per això, els efectes dels agents inductors de malaltia semblen ser específics de l'anhedonia.
- La IL-1 i el LPS disminueixen l'autoestimulació intracranial, cosa que suggereix l'alteració del poder reforçant d'aquest procediment, un aspecte que pot interpretar-se com a anàleg a l'anhedonia.

4. PROCESSOS DE CONDICIONAMENT I APRENENTATGE

Com és ben sabut, el condicionament consisteix en l'associació entre dos estímuls: condicionat i incondicionat. L'estímul condicionat és generalment un estímul sensorial extern neutre i sense significat en si mateix. L'estímul incondicionat es presenta pròxim al condicionat. És un estímul exteroceptiu que provoca una resposta fisiològica particular, que s'anomena resposta incondicionada.

- El condicionament es comprova mitjançant la presentació de l'estímul condicionat sense l'incondicionat.
- Se sap que la leucocitosi pot ser condicionada a un estímul neutre, així com la resposta immunitària a una malaltia específica (àntrax), o la protecció davant la mateixa malaltia, que també ajuda a protegir contra una altra malaltia (còlera). Un paradigma freqüent en els estudis sobre condicionament de la immunitat és el de l'aversion gustativa.
- La mateixa psiconeuroimmunologia es va iniciar amb un estudi de condicionament, quan Ader va associar els efectes de la ciclofosfamida (que provoca nàusees i immunosupressió) amb una solució de sacarina.

Sensibilització i condicionament de la conducta de malaltia induïda per les citocines

Molts estudis han abordat en aquest punt la resposta febril al lipopolisacàrid (LPS).

- El LPS s'ha usat com a estímul incondicionat en una tasca d'aversion gustativa, amb el sabor d'una solució de sacarina com a estímul incondicionat.
- El LPS produïa una caiguda inicial de la temperatura corporal, seguida d'un augment.
- El mateix patró de resposta, però no tan marcat, es va observar en rates que tornaven a exposar-se a la sacarina, dues setmanes després del condicionament. En ratolins, n'hi ha prou amb una sola sessió de condicionament per a produir aquest efecte.
- Altres components de la conducta de malaltia, com la ingesta d'aliments, també han mostrat propietats semblants. Cal dir, però, que no tots els components de la conducta es poden condicionar en la mateixa mesura. Per exemple, els canvis en el son: mentre que el son d'ones lentes es pot augmentar de manera condicionada, no sembla que es pugui fer el mateix amb el son REM.
- El condicionament de la immunitat no pot explicar-se exclusivament per la immunosupressió induïda per estrès, perquè aquesta s'ha produït, en molts estudis, en absència d'hormones hipotalamo-suprarenals. En l'actualitat s'assumeix que si bé els esteroides suprarenals estan implicats en alguns tipus de condicionament, per si mateixos no són suficients per a condicionar. Es presta atenció a altres rutes per les quals la influència neural podria modular l'activitat de les cèl·lules del sistema immunitari, mitjançant petites molècules, com ara neurotransmissors, hormones i neuropèptids.
- El condicionament de la immunomodulació té rellevància biològica i implicacions pràctiques importants. En animals, els estudis clàssics d'Ader i Cohen (1982) van mostrar que la immunosupressió condicionada prevenia

l'aparició de respostes autoimmunitàries, com la malaltia sistèmica coneguda com a lupus eritematós.

- En un model animal d'artritis reumatoide s'ha observat una reducció significativa en la inflamació de les articulacions després de tres dies seguits de reexposició a solucions de sacarina i vainilla, en rates prèviament condicionades amb l'administració d'aquests sabors, juntament amb la de ciclofosfamida. Altres estudis han mostrat que el condicionament pot modificar la resistència al creixement de tumors. En aquest cas, la immunosupressió condicionada augmentava el creixement dels tumors, i el condicionament que estimulava la funció immunològica podria tenir efectes beneficiosos sobre la progressió dels tumors. El paradigma de condicionament proposat per a incrementar l'activitat de les cèl·lules NK augmenta el temps de supervivència dels animals aproximadament en un 30%.
- Tot i això, perquè el condicionament siga clínicament rellevant, aquests efectes haurien de produir-se en humans.
 - En humans, s'ha aconseguit de condicionar símptomes de l'al·lèrgia, com la febre del pol·len, associant-los amb un sabor nou en un líquid tintat. L'equip de la Dra. Buske-Kirschbaum va condicionar l'activitat de les NK en sang humana perifèrica, associant un líquid dolç amb la injecció de noradrenalina (que estimula l'activitat de les NK 20 minuts després). Dos dies més tard, als subjectes que havien estat condicionats, se'ls donà de nou la solució ensucrada juntament amb una injecció de sèrum salí (substància inert: que no té cap efecte). Aquest procediment augmentà l'activitat de les NK com si se'ls haguera injectat adrenalina. Malgrat aquests resultats, cal dir que aquest tipus de condicionament en humans presenta múltiples dificultats. De fet, s'ha intentat de replicar el mateix experiment, en una altra ocasió, sense èxit. Molts factors de la situació

condicionada podrien estar influint en el procés de condicionament, des del context visual i auditiu fins a factors com el menjar d'aquell dia, l'estrès, l'estat d'ànim... Totes aquestes dificultats han de ser salvades, abans que les estratègies basades en el condicionament puguin arribar als àmbits de l'aplicació clínica.

Processos cognitius

La possibilitat que algunes citocines proinflamàtores tinguen efectes específics en processos cognitius s'ha estudiat en profunditat en els últims anys.

- La IL-1 β , però no la IL-6, distorsiona l'aprenentatge de la navegació espacial en rates.
- També s'ha demostrat la interferència de les citocines amb la formació de noves memòries, en tasques en què les rates han de prémer una palanca que els permet de situar-se dins d'una capsula, abans que se'ls hi administri l'aliment. Aquests efectes de les citocines semblen independents dels efectes pirogènics, ja que poden observar-se tant si la temperatura corporal augmenta com si baixa en resposta al tractament estudiat.
- S'ha proposat la possibilitat que l'activació dels monòcits sanguinis perifèrics i dels limfòcits T jugue un paper en la patofisiologia de la depressió major, basant-se en l'observació d'un augment en la producció de citocines pels monòcits i els limfòcits T en pacients depressius.
 - Les alteracions immunitàries observades semblen ser un tret més que no un estat marcador de depressió, tenint en compte que aquestes alteracions persisteixen, fins i tot després de la remissió dels símptomes depressius.
 - L'associació entre la depressió i una fase aguda de resposta és contradictòria encara, malgrat que sembla clar que l'administració de

citocines en pacients no psiquiàtrics pot induir autèntics episodis depressius.

- Les citocines són normalment administrades en el tractament mèdic d'infeccions virals cròniques i malignes, i arriba a produir-se depressió severa en un terç dels pacients.
- El risc de desenvolupar un episodi depressiu està positivament relacionat amb la puntuació d'estat d'ànim depressiu a l'inici del tractament, encara que les puntuacions se situen en rangs normals.
- Hi ha també evidència preliminar que els canvis en l'estat d'ànim induïts per la immunoteràpia amb interferó- α poden prevenir-se mitjançant el tractament amb fluoxetina.

En animals no humans, les alteracions de la funció cognitiva a causa de la malaltia es donen en particular en l'aprenentatge espacial i en l'aprenentatge contextual. Recordem que aquests processos estan especialment relacionats amb la funció de l'hipocamp.

- Maier i col·laboradors han demostrat que la infecció i les citocines interrompen l'aprenentatge dependent de l'hipocamp, i ho han fet mitjançant un paradigma de por contextual en què els animals eren exposats a un ambient nou, emparellat amb un estímul aversiu (usualment, una descàrrega elèctrica a les potes).
- Les citocines i els agents inductors de citocines s'administraven després de l'exposició inicial a la descàrrega associada al context per eliminar els possibles efectes de confusió de dèficits en l'atenció a causa de la malaltia. La conclusió és que les citocines i els agents inductors poden alterar, de manera eficaç, la consolidació de memòries requerides per al condicionament de la por associada al context.

La infecció i les citocines interrompen l'aprenentatge que requereix un processament de la informació basat en claus espacials. Altres investigadors han trobat que els efectes disruptius de la malaltia en l'aprenentatge es poden generalitzar a paradigmes d'aprenentatge no espacial. Així, sembla que si s'administren inductors de les citocines durant la fase d'adquisició, aquesta s'altera en les sessions següents. En canvi, si les substàncies s'administren després que la resposta ja ha estat adquirida, aquesta no es veu afectada. És per això que s'ha postulat que la causa pot ser una alteració en la formació de la memòria.

5. ACTIVITAT FÍSICA I ESPORT

Cal diferenciar els efectes de l'exercici agut (una sessió d'esforç) dels de l'exercici físic crònic (pràctica regular d'exercici físic; entrenament).

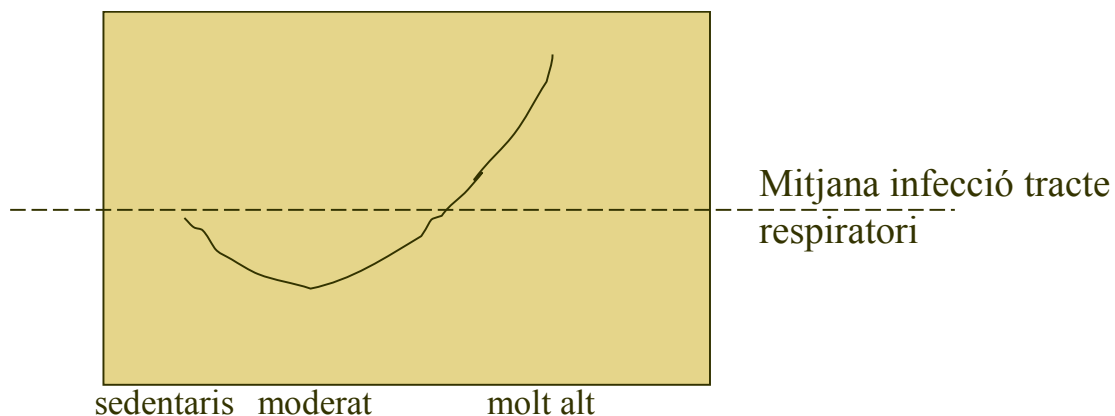
Exercici agut

- La concentració de leucòcits augmenta durant l'esforç i descendeix per sota dels valors previs després de l'exercici intens de llarga durada.
- Les cèl·lules NK són més sensibles als estímuls estressants que altres subpoblacions de cèl·lules. Durant l'exercici moderat, les cèl·lules NK augmenten la seua activitat; no sembla, però, que la proliferació (el nombre de NK) es veja afectada.
 - En aquests casos és la intensitat de l'exercici, més que la durada, la que sembla modular l'activitat d'aquestes cèl·lules.
 - En canvi, sembla que l'exercici molt intens sí que provoca una reducció del nombre d'aquestes cèl·lules. Després de l'exercici intens de llarga durada (de més d'una hora), la concentració de NK baixa fins i tot per

sota dels valors previs a l'exercici. La concentració i l'activitat de les NK arriben al màxim de supressió després de les 2-4 hores posteriors a l'exercici.

- La condició física inicial o el gènere no influeixen en l'efecte immunosupressor de l'exercici.
- Exercicis **màxims** fins a l'exhaustió voluntària també suprimeixen les immunoglobulines. Per contra, l'exercici moderat afavoreix les funcions dels neutròfils (quimiotaxi i fagocitosi), mentre que l'exercici intens les suprimeix.
- L'exercici **extenuant** augmenta els nivells de citocines, almenys la IL-1, encara que les dades disponibles suggereixen que aquest augment en els nivells de citocines estan associats al dany muscular que sol produir-se durant l'exercici intens.
- Alguns factors, com ara les catecolamines, la GH, o les β endorfines, poden regular els efectes de l'exercici físic:
 - Durant l'exercici, la medul·la suprarenal allibera adrenalina i noradrenalina, i les cèl·lules immunitàries T, B i les NK tenen adrenoreceptors- β que les fan sensibles a aquests neurotransmissors.
 - La proliferació i producció d'anticossos i l'activitat citotòxica es redueixen per l'estimulació β -adrenèrgica i, en alguns casos, augmenten amb l'estimulació α -adrenèrgica.
 - Sembla que l'adrenalina està involucrada en el reclutament de cèl·lules NK cap al torrent sanguini. La GH, juntament amb l'adrenalina, intervé en el reclutament de neutròfils al torrent sanguini, cosa que no fa, però, per si sola, sense la presència de l'adrenalina.
 - Les β endorfines afavoreixen l'augment en l'activitat de les NK.

El cortisol i les hormones de l'estrès s'han relacionat amb els canvis immunològics que es produeixen amb l'exercici. En aquest sentit, s'ha proposat la hipòtesi de la relació en «J», en relació amb les infeccions en el tracte respiratori (vegeu la figura). Aquest model proposa que l'exercici moderat comporta un menor risc d'infeccions respiratòries, mentre que l'exercici en quantitats excessives les augmenta. Les hormones de l'estrès no sembla que estiguen implicades en l'augment de citocines.



Exercici crònic

Tot i que no hi ha estudis longitudinals que ho confirmen, en subjectes entrenats s'han observat augments en l'activitat de les NK.

- La regulació dels neutròfils suggereix que les sessions repetitives d'entrenament d'alta intensitat que fan els esportistes d'elit s'acompanyen d'una refracció crònica, cosa que pot explicar l'observació que aquests esportistes pateixen més malalties infeccioses que les persones no entrenades.
- No hi ha estudis amb esportistes d'edats avançades. Les poques dades disponibles suggereixen que, tot i que el sistema immunitari perd eficàcia amb l'edat, el declivi pot retardar-se. Els efectes més clars s'observen només en individus altament entrenats.

- En relació amb el càncer, les dades són molt limitades, els estudis epidemiològics manifesten que l'activitat física moderada protegeix contra el càncer. En canvi, no hi ha dades publicades sobre un augment en el risc de càncer en associació amb l'entrenament exhaustiu.

La hipòtesi de la «finestra oberta»

S'ha suggerit un model que explica la relació entre la durada i la intensitat de l'exercici i el reclutament a la sang des d'òrgans com la melsa, la medul·la òssia i els nòduls limfàtics. El model proposat seria vàlid per al nombre de limfòcits, de NK, i per a la producció d'anticossos. Segons la hipòtesi, l'exercici moderat augmentaria la immunitat i el risc de patir malalties del tracte respiratori descendiria. L'exercici intens, per contra, provocaria un augment momentani, seguit d'un descens i d'una recuperació gradual. Aquest descens (referit sovint com «una vall») seria la denominada «finestra oberta», que seria aprofitada pels patògens per a provocar infeccions.

TEMA 4. ESTRÈS I IMMUNITAT

1. DEFINICIÓ D'ESTRÈS I MODELS

2. LA RESPOSTA D'ESTRÈS COM A PROCÉS ADAPTATIU

3. POSSIBLES CONSEQÜÈNCIES DEL MANTENIMENT DE LA RESPOSTA D'ESTRÈS: ESTRÈS PSICOLÒGIC AGUT VS. ESTRÈS PROLONGAT

4. EL SISTEMA IMMUNITARI ESTRESSAT

5. FACTORS MODULADORS

6. MODEL INTEGRADOR

1. DEFINICIÓ D'ESTRÈS I MODELS

L'accepció científica del terme *estrès* assenyalava que és un procés adaptatiu en si mateix. Ha estat seleccionada al llarg de l'escala evolutiva pel seu poder per a la supervivència de l'individu, encara que pot tenir conseqüències patològiques.

El concepte d'estrès va ser proposat inicialment per Hans Selye, que el va entendre com una resposta no específica del cos davant de qualsevol demanda que altera l'homeòstasi. Com pot apreciar-se, va emfatitzar que els símptomes eren comuns a qualsevol estímul.

En l'actualitat hi ha múltiples definicions d'estrès. Per al desenvolupament d'aquest tema, adoptarem la de Chrousos i Gold, que defineixen l'estrès com «un estat de disharmonia o d'amenaça a l'homeòstasi, que evoca respostes adaptatives

fisiològiques i conductuals, que poden ser específiques de l'estressor o generalitzades i no específiques, que usualment tenen lloc de manera estereotipada i produeixen una síndrome no específica quan l'amenaça de l'homeòstasi sobrepassa el llindar».

Així, considerarem, l'estrès en un sentit ampli com la interacció estímulo-resposta, a més de factors individuals i de l'entorn que modulen aquest procés. I entendrem que un *estressor* és qualsevol agent real o percebut capaç de produir estrès.

En les definicions anteriors ha sorgit el terme homeòstasi estretament relacionat amb el d'estrès, i que va propiciar-ne l'aparició. Proposat per Claude Bernard, aquest terme fou entès per Walter Cannon com un procés fisiològic coordinat que manté la majoria dels estats regulars i constants de l'organisme. En aquest context, Cannon va entendre l'estrès com una resposta emocional i fisiològica davant dels perills, que consisteix en l'activació immediata del sistema nerviós simpàtic i el sistema endocrí, i que ha de triar entre dues respostes per tal d'aconseguir la més adaptativa: atacar o fugir (*fight-flight response*).

Posteriorment, Hans Selye observà, en un grup de rates que havien estat sotmeses a una descàrrega elèctrica inevitable i a altres agents nocius, l'existència d'un quadre de símptomes, que ell anomenà síndrome general d'adaptació, i que consistia en una resposta inespecífica o independent del tipus d'estressor que implica una activació de les glàndules suprarenals promoguda per l'activació del sistema simpàtic, en tres fases:

Fase d'alarma: l'organisme reconeix l'amenaça, cosa que comporta una activació medul·losuprenal que prepara el subjecte per a fer front a la situació.

Fase de resistència: si l'amenaça persisteix, l'organisme entra en una fase en què ha de dosificar els recursos i que és regulada principalment per l'activació corticosuprarenal.

Fase d'esgotament de reserves: sobrevé si les condicions persisteixen i pot donar lloc a processos patològics i a la mort.

En la gradació d'una fase a l'altra es troba implícita la continuïtat de la transició entre l'estrès adaptatiu i el patològic. A més, aquesta teoria considera l'estrès com una resposta biològica en què el paper de les variables psicològiques és molt reduït. Posteriorment, aquest èmfasi biològic es va anar matisant amb la inclusió d'alguns aspectes psicològics.

Un exemple d'aquest enfocament és el model transaccional de Lazarus, en què la valoració cognitiva que l'individu construeix de la situació és especialment rellevant.

En aquest sentit, cal destacar diversos aspectes:

- **l'individu** es converteix en un **agent actiu**,
- la resposta és un **procés dinàmic** en què les estratègies cognitives emocionals i conductuals modulen l'impacte de l'estrès,
- hi ha una **interacció** entre l'individu i el seu **entorn**, i
- s'assumeix que davant d'un mateix estressor hi ha **diferències individuals** en la resposta dels subjectes com a conseqüència de les diferències en les variables psicològiques.

2. LA RESPOSTA D'ESTRÈS COM A PROCÉS ADAPTATIU

Què podem observar immediatament en una situació estressant? Quines conductes solen exhibir-s'hi? Algunes de les més destacables són modificacions en l'activitat

motora que oscil·len des de la hiperactivitat fins a la immobilització, una reducció de la fam, un estat generalitzat d'activació i hipervigilància amb hiposòmia, disminucions del desig i la conducta sexual, sensacions doloroses minorades (efecte anestèsic), irritabilitat i, de vegades, augment de l'agressivitat, així com un augment en la vulnerabilitat al consum de drogues i una probabilitat més gran de cronificació d'aquest consum.

Reprement de nou el quadre de símptomes observat per Selye (hipertròfia de la glàndula suprarenal, úlceres estomacals sagnants i una involució del tim), en l'actualitat sabem que aquests símptomes són causats per modificacions en l'activitat de tres sistemes: el sistema endocrí, el sistema nerviós autònom i el sistema immunitari, així com les interaccions entre aquests sistemes.

El sistema nerviós autònom consta de dues divisions: la simpàtica i la parasimpàtica, amb funcions bàsicament antagòniques en cada òrgan innervat. L'activació, especialment de la divisió simpàtica, és un dels sistemes clàssicament considerats en la resposta d'estrès com el que proporciona la primera resposta.

L'activació d'aquest sistema produeix una sèrie d'efectes ràpids encaminats a augmentar el nivell d'activació general de l'organisme, com per exemple, la hiperglucèmia, l'augment de la freqüència respiratòria i cardíaca, i de la pressió arterial. Aquests mecanismes faciliten l'aportació ràpida d'oxigen i nutrients a totes les cèl·lules per a facilitar la lluita o la fugida, etc. L'abast d'aquests efectes és produït per l'activació de la medul·la suprarenal, que funciona com un gangli simpàtic modificat, perquè la secreció medul·losuprenal es controla mitjançant fibres nervioses preganglionars. Aquesta regió de la glàndula suprarenal està

formada per cèl·lules anomenades cromafins, amb capacitat de secretar catecolamines, com l'adrenalina i la noradrenalina.

Quant al sistema endocrí, cal destacar l'eix hipotalamo-hipofiso-suprarenal, que principalment manté i amplifica els efectes anteriors. La hiperactivació d'aquest eix afecta l'activitat d'altres eixos hormonals, per exemple inhibint l'eix hipotalamo-hipofiso-gonadal, o la tiroide, i inhibint els processos de creixement i desenvolupament en què la GH és el principal mediador.

Per a conèixer els mecanismes que controlen tots aquests processos com si foren un conjunt unitari, hem d'abordar les bases neurals de l'estrès. I dins d'aquestes, una estructura que té un paper destacat com un excel·lent integrador de missatges, tant del mateix sistema nerviós com de l'exterior: l'hipotàlem i, concretament, el nucli paraventricular.

- El NPV rep missatges dels nuclis hipotalàmics circumdants, de regions cerebrals, com ara el sistema límbic (hipocamp i amígdala), el còrtex prefrontal i els nuclis troncocefàlics.
- Un resum de la xarxa de circuits que conformen les aferències del NPV podria ser el següent:
 - l'amígdala, el còrtex prefrontal ventral i les estructures troncocefàliques inhibeixen l'activitat d'aquest nucli,
 - mentre que l'hipocamp i el còrtex prefrontal dorsal la potencien.
 - Aquest cúmulo de missatges ofereix una «signatura» química al NPV, segons la qual executa les seues eferències sobre els sistemes endocrí i autònom, i sobre la conducta.

- Els glucocorticoides secretats durant l'aprenentatge potencien la consolidació de la memòria mitjançant l'accés a receptors cerebrals a l'hipocamp i l'amígdala. Sembla que hi ha un valor òptim i intermedi (distribució en U invertida) de glucocorticoides plasmàtics que facilita el procés.

La **resposta d'estrès** presenta una gran **variabilitat entre individus**, tant en animals com en éssers humans. Gran part d'aquestes diferències es produeixen per la intervenció de factors moduladors, com la genètica, el gènere, l'edat, etc.

En la literatura, s'han reconegut diferències segons el gènere, tant en la responsivitat de l'eix HHA com a nivell immunològic o cardiovascular. I això s'ha pogut trobar en rosegadors i també en humans. En rates, sembla que les femelles mostren una clara hiperresponsivitat, que es manifesta tant en els nivells basals com en la resposta a l'estrès. En humans, els resultats són més controvertits, encara que sembla que les dones mostren una sensibilitat més gran a l'ACTH que els homes, així com una resposta més intensa i més prolongada als tests funcionals. Aquestes diferències s'han atribuït a l'efecte que exerceixen les hormones gonadals, tant en etapes primerenques del desenvolupament com en l'edat adulta.

Veurem a continuació els **efectes de l'edat**. El sistema hipotalamo-hipofiso-suprarenal mostra un patró de desenvolupament característic en cries de rata.

- Els nivells basals de corticosterona són alts en etapes fetals, i baixen lleugerament cap al moment del naixement, després del qual pateixen un profund declivi que perdura des dels dies 4 fins al 14 de vida extrauterina.
- La capacitat de resposta també canvia. Durant el període comprès entre els dies 4 al 14, la capacitat de resposta és mínima; per això se l'ha

anomenat període d'hiporesponsivitat. Posteriorment, la resposta és més viable, tot i que encara hi queden detalls per perfilar, com ara el paper dels ritmes circadianis o els mecanismes de retroalimentació.

El que passa en éssers humans és molt semblant:

- En el moment del naixement, els nivells de cortisol total en sang són baixos; als tres mesos, s'observa ja el típic pic matinal de cortisol.
- Durant el primer any de vida hi ha una hiporesponsivitat a situacions estressants, i els ritmes no apareixen fins als quatre anys, curiosament coincidint amb el moment en què s'enfronten a la interacció social amb els seus iguals.
- En l'envelliment, s'ha proposat que l'estrès pot provocar una hipersecreció de glucocorticoides que afavoreix una pèrdua neuronal a l'hipocamp, i causa una regulació a la baixa en el nombre de receptors per als glucocorticoides. Aquests dos fets tenen com a conseqüència la ineficàcia creixent de l'hipocamp per a frenar l'activació de l'eix HHA, amb la consegüent hipersecreció de glucocorticoides. El cercle viciós d'aquest procés pot tenir conseqüències perniciosos per a la salut.

3. POSSIBLES CONSEQÜÈNCIES DEL MANTENIMENT DE LA RESPOSTA D'ESTRÈS

Tots els components que participen en el procés de resposta a l'estrès (el sistema nerviós autònom, el sistema endocrí, l'immunitari i el nivell neural que els regula) encaminen la seua activitat cap a una redirecció adaptativa de l'energia. Aquesta redirecció es tradueix en dos tipus d'estratègies complementàries que l'organisme posa en marxa: la mobilització de reserves d'energia i l'estalvi d'energia en

activitats que no estan immediatament racionades amb la supervivència. D'una banda, la mobilització d'energia es concreta en un augment dels nivells de glucosa en sang, de la força de contracció del cor, de la freqüència cardíaca, de la freqüència de la respiració, de l'aportació de glucosa i d'oxigen als músculs i el cervell, de la gluconeogènesi, de la facilitació dels processos cognitius i atencionals (la vigilància i l'alerta faciliten l'avaluació de les situacions amenaçadores), i fins i tot de l'eufòria. De l'altra banda, es redueix el consum energètic en determinats processos, com ara la circulació del sistema digestiu, la digestió i la continència urinària, de cara a eliminar el pes innecessari en cas de fugida, se suspelen les funcions reproductores, cosa que inclou un descens de les hormones sexuals i un augment de la prolactina (per a la interrupció de possibles embarassos en curs), la suspensió de funcions de conservació i reparació de teixits (immunitària), i de conductes com la ingesta, la reproducció, el son i els processos de creixement.

Un dels aspectes més importants des del punt de vista de l'adaptabilitat de la resposta d'estrès és, paradoxalment, el mateix amortiment final de la resposta. Per a això comptem amb mecanismes de retroalimentació negativa i d'habitució en quasi tots els sistemes afectats per les situacions d'estrès. De fet, una fallada en aquests sistemes pot provocar una resposta mantinguda en el temps, i aquesta activació crònica perd el valor adaptatiu per a convertir-se en patològica. En aquestes circumstàncies poden aparèixer miopatia, hipertensió, impotència, diabetis, reducció de la immunocompetència, alteracions del creixement, úlcera pèptica, càncer, dermatitis, fatiga.... Tot plegat, es tracta de processos derivats dels desajustaments en la resposta d'estrès, que acaben tenint efectes importants sobre la salut.

4. EL SISTEMA IMMUNITARI ESTRESSAT

L'estrès és un procés complex i inherent a una vida en canvi continu. L'ús popular del terme l'associa, generalment, a esdeveniments negatius; tanmateix, des d'una perspectiva científica, s'assumeix que la resposta d'estrès, tot i que pot tenir conseqüències patològiques, en si mateixa és adaptativa i ha estat seleccionada al llarg de l'escala evolutiva, perquè és clarament beneficiosa per a la supervivència de l'individu.

L'estrès, qualificat com a **síndrome general d'adaptació**, va ser descrit sistemàticament per primera vegada per Hans Selye com una resposta inespecífica o independent de l'agent que la provoca. Aquesta formulació de l'estrès inclou únicament el seu vessant biològic i l'ésser humà com a subjecte passiu. En l'actualitat, en gran part per aportacions com les de Lazarus, s'entén que l'estrès comporta una valoració cognitiva per part de l'individu, que passa a convertir-se en un agent actiu en interacció amb el seu entorn, i amb capacitat per a modificar-lo, afrontar la situació i reajustar-s'hi. Les diferències individuals en aquestes estratègies cognitives i emocionals expliquen en gran manera les diferències entre individus a l'hora de respondre als estressors de la vida quotidiana.

La resposta d'estrès implica l'acció coordinada de tots els sistemes de l'organisme, i és regulada pel sistema nerviós central. Per a il·lustrar-ho, posem un exemple desafortunadament freqüent en els nostres dies. Anem conduint tranquil·lament per la ciutat i un altre vehicle s'acosta perillosament al nostre. Els nostres òrgans dels sentits detecten l'estímul i ràpidament transmeten aquesta informació al cervell. En el cervell s'activen, entre altres, zones com ara el lòbul frontal, l'hipocamp i l'amígdala, totes connectades amb l'hipotàlem, el gran integrador de la informació, mitjançant una xarxa de circuits. Els impulsos nerviosos de totes

aquestes regions impliquen la secreció de diferents neurotransmissors que arriben als nuclis hipotalàmics com un còctel químic ple d'informació. El cervell cataloga la situació com a amenaçadora per a la supervivència, i l'individu sent por.

En resposta a tota aquesta estimulació, l'hipotàlem posa en marxa una estratègia de redistribució de l'energia perquè aconseguim salvar la situació en les millors condicions possibles, activa unes funcions i en desactiva unes altres. Per a això, compta amb dos sistemes de resposta a dos temps.

- A **curt termini**, en segons, activa el sistema nerviós autònom, encarregat de la regulació de processos de què generalment no som conscients, com ara sensacions dels òrgans interns, freqüència cardíaca, tensió arterial, respiració, secreció de glàndules, etc. Mitjançant l'activació d'aquest sistema, especialment la branca simpàtica, s'accelera el batec del cor i la respiració, i augmenta la pressió arterial perquè la sang, amb oxigen i nutrients, arribi ràpidament a les cèl·lules i, en especial, a les més necessàries en aquests moments, que són els músculs i el cervell. La cara empal·lideix perquè la sang es retira de zones perifèriques en previsió d'hemorràgies per possibles lesions. La pupil·la es dilata i el temps de reacció disminueix. La medul·la suprarenal allibera adrenalina i noradrenalina, que amplifiquen aquests efectes i augmenten els nivells de glucosa en sang, per tal que se n'aprofiten els músculs i el cervell. El cervell ja disposa de l'energia necessària per a executar funcions motores que ens permetran de fer una maniobra brusca per evitar l'accident.
- A **mitjà termini**, si la maniobra esdevé més espectacular i duradora, o la situació estressant es perllonga per qualsevol altre motiu, un altre sistema entrarà en joc per a mantenir la redistribució adequada de l'energia. Es tracta del sistema HHA, que possibilitarà l'alliberament massiu de glucocorticoides a la sang.

Aquestes hormones mantindran elevats els nivells de glucosa en sang (hiperglucèmia), i faran que se sintetitzi glucosa a un ritme més alt, estimularan la degradació de proteïnes, i facilitaran la lipòlisi en els adipòcits (cèl·lules grasses). En resum, es posaran en marxa processos catabòlics que ens proveiran de l'energia necessària per a salvar la situació, tot augmentant la despesa energètica. Per contra, es paraltzaran processos poc rellevants en aquestes situacions, com ara el creixement, la reproducció o la digestió, mitjançant –entre d'altres mecanismes– un descens en les hormones que els regulen (hormona del creixement, hormones sexuals, etc.).

El sistema immunitari no és aliè a aquests canvis. De fet, totes les cèl·lules immunocompetents tenen receptors per als glucocorticoides, i els missatges d'aquests fan que es reajuste l'alliberament de citocines. De fet, els òrgans limfoides, com el tim, són especialment sensibles als nivells d'aquestes hormones. Però, concretament, quins efectes té la resposta d'estrès sobre el sistema immunitari?

En els estudis ja clàssics de Hans Selye amb rosegadors, als quals s'aplicaven diferents estímuls estressants, s'observà, entre altres símptomes, una atròfia del tim.

En éssers humans, els estudis duts a terme amb situacions potencialment estressants de la vida quotidiana suggereixen, tot i que no de manera unànime, que aquestes situacions provoquen l'aparició d'estats reversibles d'immunosupressió.

- En exàmens universitaris s'han trobat descensos de la producció d'algunes citocines, de la capacitat citotòxica de les NK, del nombre de limfòcits *T-helpers* i citotòxics circulants en sang, així com disminucions de la resposta proliferativa

de les cèl·lules T a mitògens com la fitohemaglutinina o la concanavalina A, que s'utilitzen per a estimular la divisió limfocitària *in vitro*. La magnitud de la proliferació provocada per aquestes substàncies és considerada com un indicador de la capacitat funcional del sistema immunitari per a produir defenses en resposta a un antigen. A més, l'estrès dels exàmens també redueix els nivells d'anticossos i la resposta de la cèl·lules T a la vacuna de l'hepatitis B, així com la capacitat per a mantenir controlat el virus latent de l'herpes, alhora que provoca un augment de les infeccions de tracte respiratori superior.

- En situacions de pèrdua d'una persona estimada, s'han trobat descensos de la proliferació limfocitària i l'activitat citotòxica de les persones viudes, fins i tot un o dos mesos després de la pèrdua.
- En salts amb paracaigudes, el nombre i la capacitat citotòxica de les NK descendeixen significativament una hora després de fer el salt, en comparació amb els nivells previs al vol, i es recuperen els nivells a les quatre hores de l'estrès.
- Altres situacions d'estrès emprades són les de parlar en públic o les situacions d'exercici físic. La majoria dels estudis manifesten que l'estrès és un potent estímul que redueix el nombre de NK i l'activitat proliferativa dels limfòcits als mitògens, però els resultats no són unànimes.

Possibles raons metodològiques expliquen, si més no en part, aquesta variabilitat en els resultats, però també es podrien reinterpretar les dades des d'una altra perspectiva. Generalment, als glucocorticoides, se'ls reconeix un potent poder antiinflamatori i immunosupressor, propietat que s'aprofita en la clínica per al tractament efectiu de les inflamacions, inclosa la inflamació aguda severa. Però si la resposta d'estrès és un mecanisme adaptatiu de l'organisme, desenvolupat a través de l'evolució per tal d'afavorir la supervivència, quin sentit tindria que un

sistema com l'immunitari, de vital importància per a la integritat, es retirara quan més falta fa?

Intuïtivament, sembla que no ha de ser així. Una resposta plausible a aquesta pregunta procedeix de la revisió de les dades amb què ja comptàvem, però enfocades des d'una altra perspectiva, com ho fa la hipòtesi de Dhabhar i McEwen (1997, 1999). Segons aquests autors, en situacions d'estrès agut, els nivells de cèl·lules immunitàries en plasma descendeixen, però aquesta dada no s'ha d'entendre necessàriament com un descens en la immunocompetència, sinó com una redistribució de recursos. Les cèl·lules se situarien en regions com la pell o els nòduls limfàtics, on podrien realitzar funcions més necessàries per a afrontar un repte biològic. D'aquesta manera, la capacitat dels limfòcits per a migrar d'unes regions a altres i al torrent sanguini és especialment rellevant en situacions d'estrès agut. Aquesta hipòtesi explicaria, almenys en part, la variabilitat dels resultats relatius als efectes de l'estrès agut segons el moment en què fem el mesurament, perquè reflectirien estar observant una o altra foto estàtica d'un sistema immunitari contínuament dinàmic.

Els mecanismes pels quals l'estrès afavoreix aquests moviments migratoris dels limfòcits assenyalen directament els glucocorticoides (Dhabhar i McEwen, 1997, 1999). Així, el paper dels glucocorticoides sobre la immunitat deixaria de ser merament immunosupressor per a convertir-se en un factor de redistribució de recursos, que augmentaria l'eficàcia immunològica.

En aquesta línia de pensament, fins i tot el poder immunosupressor d'aquestes hormones es pot entendre com un mecanisme protector de la nostra pròpia immunitat. Els processos inflamatoris provoquen augments d'algunes citocines,

que activen l'eix HHA i, en conseqüència, augmenta l'alliberament de glucocorticoides que, al seu torn, disminueixen la resposta inflamatòria. Així, es completa un bucle regulatori que, en situacions saludables, manté la resposta immunitària inflamatòria en el rang adequat per a defensar-nos dels antígens, sense excessos o errors que puguin danyar l'organisme, com s'esdevé en el cas dels processos autoimmunitaris.

Tanmateix, en la investigació sobre els efectes de l'estrès, com en la majoria d'aspectes de l'organisme, la dimensió *temps* és de gran importància. L'ésser humà està sotmès sovint a situacions d'estrès breus, de manera repetida en un període relativament llarg de la seua vida (per exemple, els familiars de malalts crònics encarregats d'atendre'ls), o és capaç de recordar situacions d'estrès agut durant llargs períodes de temps (persones que pateixen estrès posttraumàtic rememoren una situació altament estressant i les circumstàncies que la van envoltar mesos després que haja passat). En aquests casos, la resposta d'estrès es manté de manera continuada en tots els sistemes i augmenta el perill que apareguen o s'agreugen processos patològics.

El manteniment continuat de nivells alts de glucocorticoides en sang possibilita la disponibilitat de glucosa per als músculs i el cervell. Tanmateix, quan això succeeix de manera continuada, es facilita l'aparició o l'agreujament d'una diabetis.

Els glucocorticoides inhibeixen la secreció d'hormones com la del creixement (GH) o les hormones sexuals, que regulen conductes que són poc rellevants en una situació d'estrès, però el manteniment prolongat d'aquest quadre hormonal pot provocar retards del creixement i afavorir l'aparició de disfuncions sexuals.

D'altra banda, la hiperactivació simpàtica facilita l'augment de la freqüència cardíaca, amb els beneficis que això comporta en una situació que demana una actuació ràpida. En canvi, mantenir constantment una elevada activació simpàtica pot provocar o agreujar problemes cardiovasculars. El fet de reviure esdeveniments altament estressants de manera contínua, o la ineficàcia per a afrontar-los i la reinterpretació cognitiva, fins i tot quan l'estressor ha desaparegut, pot provocar estrès posttraumàtic, depressió o fatiga crònica. La llista de possibles conseqüències perniciososes de l'estrès sobre la salut creix al mateix ritme que la investigació sobre el tema, i el sistema immunitari no n'és una excepció.

Els estudis fets conclouen, quasi unànimement, que els efectes de l'estrès crònic provoca una accentuada immunosupressió (Dhabhar i McEwen, 1997, 1999).

Per exemple, en dones que tenien cura dels seus marits afectats pel mal d'Alzheimer s'han observat canvis negatius en la funció immunitària al llarg d'un any, inclosa una baixa reactivitat a les vacunes o a antígens nous (Kiecolt-Glaser *et al.*, 1991). A més, l'estrès prolongat accelera la degeneració del tim propi de l'edat i disminueix la capacitat funcional de selecció de limfòcits d'acord amb l'habilitat d'aquests per a reconèixer les cèl·lules alienes i respectar les pròpies. Clínicament, aquest perfil de resposta es tradueix en una vulnerabilitat més gran a les infeccions i una probabilitat més alta de patir malalties autoimmunes, com ara l'artritis reumatoide o l'esclerosi múltiple.

Afortunadament, l'estrès és un procés psicobiològic en què l'individu és un agent actiu que compta amb unes experiències prèvies, unes estratègies d'afrontament, un suport social determinat, un sentit de control de l'estressor, etc., i tots aquests factors modulen la resposta.

5. FACTORS MODULADORS DE PERSONALITAT, EXPERIENCIALS I DE L'ENTORN

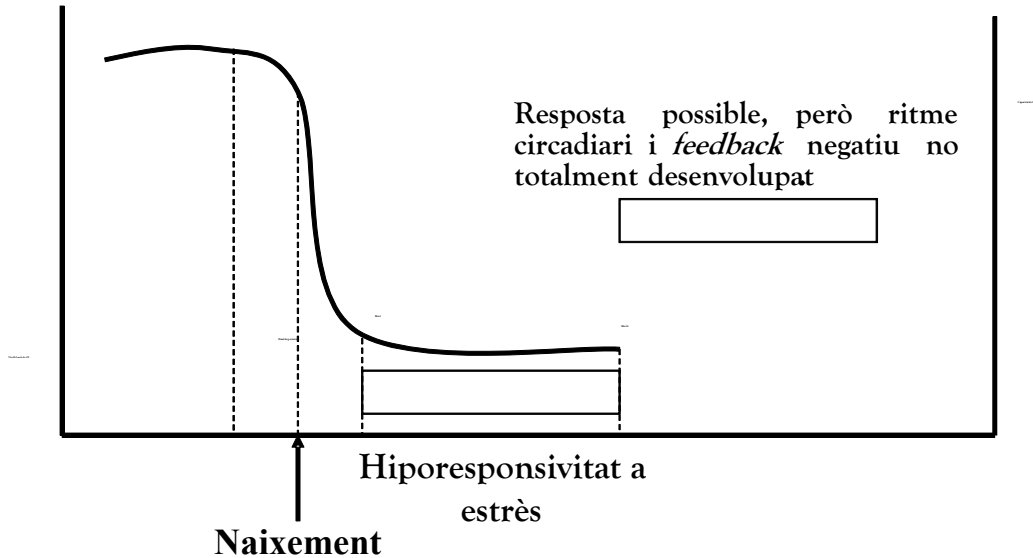
Diversos factors, tant interns de l'individu com externs, interactuen com a factors de protecció i vulnerabilitat de les situacions estressants a què s'enfronta, i de la salut. Aquests factors es troben en la base de les diferències individuals amb què les persones afronten el dia a dia. A continuació, abordarem breument els següents factors: gènere, edat, factors genètics, experiències prèvies, suport social i factors de personalitat.

Gènere

S'han observat diferències en responsivitat de l'eix HHA, en respostes immunològiques i en resposta cardiovascular, tant en rosegadors com en éssers humans (Kudielka *et al.*, 1998; Marchetti *et al.*, 2001). Concretament, en rates s'ha comprovat que les femelles exhibien, en comparació amb els mascles, una hiperresponsivitat tant a nivell basal com en resposta a l'estrès. En humans, en canvi, els resultats són més controvertits. Així, en dones s'ha observat una major sensibilitat de l'ACTH, i una resposta suprarenal més intensa i més duradora a tests funcionals. Sembla que les diferències podrien atribuir-se als efectes que tenen les hormones gonadals, tant en el període perinatal com durant l'edat adulta. Pel que fa a l'estradiol, s'han observat efectes estimuladors en diverses espècies animals, que inclouen l'exercici d'efectes moduladors sobre la regulació dels receptors dels hipocamps MR i GR.

Edat

En cries de rata, s'ha establert l'existència d'un patró de desenvolupament característic de l'eix HHA (Levine, 2001), que s'ajustaria a l'esquema següent:



Pel que fa als éssers humans, es constata l'existència d'un període d'hiporesponsivitat que comprèn des del naixement fins al final del primer any de vida, i que implica una resposta d'estrès amortida. Els ritmes circadianis normals no s'estableixen fins al quart any de vida extrauterina. Aquest fenomen té una gran importància a l'hora de considerar aspectes com ara l'escolarització de xiquets durant els primers anys (o mesos) de vida. Tenint en compte que els estressors socials (exposició a altres éssers humans) figuren entre els més potents que afronta la nostra espècie, no sembla una gran idea deixar que criatures, que encara no posseeixen un sistema madur de resposta hormonal a l'estrès, s'enfronten a les interaccions socials sense disposar del filtre o tampó que és la presència del seus pares o familiars.

Quant a l'envelliment, sembla que la pèrdua de receptors de glucocorticoides genera un nivell més alt d'insensibilitat als glucocorticoides, cosa que explicaria l'augment de la probabilitat de trobar hipercortisolèmies basals en persones velles,

que tindria, com una de les principals conseqüències, el descens de la immunocompetència.

Factors genètics

Com a exemple, podem citar diferències entre soques genètiques i entre línies d'una mateixa soca. Respecte a les diferències entre soques:

- Les LEW/N són susceptibles a alteracions inflamatòries i mostren un dèficit en la responsivitat de les neurones CRH.
- Les F/344N són resistents a alteracions inflamatòries i mostren hiperresponsivitat de les neurones CRH a mediadors inflamatoris.
- Diferències entre línies en una mateixa soca: Roman/Verh.
- RHA/Verh (hipoemocionals) *vs.* HLA/Verh (hiperemocionals).

Experiències prèvies

- Estrès prenatal i manipulació primerenca com a generadors de pautes diferents de reactivitat (McEwen, 2001).
- Al llarg de la vida s'identifiquen patrons de funció adrenocortical, determinats per experiències prèvies, que contribueixen a l'envelliment cerebral.
- Estrès prenatal i manipulació primerenca (McEwen, 2001): l'estrès prenatal produeix un augment durador de l'emocionalitat i de la reactivitat a l'estrès. Els períodes llargs de separació de la mare poden revertir els efectes de la manipulació primerenca. Aquests efectes, juntament amb l'acció de l'eix HHA en l'edat adulta, influeixen en l'envelliment del sistema nerviós. Al contrari, la manipulació postnatal reverteix aquests efectes.

S'ha observat que les conductes d'atenció maternal correlacionen positivament amb una reducció en l'activitat de l'eix HPA. La conclusió és que l'atenció maternal

sembla constituir una via no genòmica de transmissió conductual de diferències individuals (Meany, 2001).

En humans, l'evidència experimental és molt limitada. En primats no humans, una revisió recent descriu com la presència materna, fins i tot si el nadó no contacta físicament amb la mare, amorteix la resposta de l'eix HHA.

En infants humans, sembla que hi ha una predisposició més gran a mostrar sentiments de por i d'ira, acompanyants d'elevacions de cortisol, a mesura que la qualitat de l'atenció maternal disminueix.

A més, el patró diürn del cortisol sembla estar fortament influït per aspectes socials. Per aquest motiu, hi ha la hipòtesi segons la qual el repte que suposa afrontar interaccions amb altres xiquets, quan es du a terme durant un dia complet, produeix elevacions de cortisol.

Suport social

En general, s'assumeix que la percepció d'atenció, afecte, protecció i estima o ajuda, per part de les persones de l'entorn social, té un efecte protector sobre la salut. Aquesta percepció pot estar referida a:

- l'aspecte emocional o a l'autoestima,
- el suport instrumental o tangible,
- l'àmbit informatiu o
- l'àmbit de xarxa social.

Factors de personalitat

Analitzarem breument, a continuació, alguns aspectes que poden diferir d'uns individus a altres, i que tenen alguna influència sobre la resposta immunitària.

Percepció de control

En un estudi ja clàssic, Weiss va sotmetre unes rates a una descàrrega elèctrica de la qual eren avisades per un xiulit que la precedia, mentre que altres rates rebien una descàrrega sense avís. En les dues condicions hi havia rates no sotmeses a l'estressor (controls), rates que podien evitar la descàrrega escapant-se i rates sense escapatori. En totes les rates es va mesurar, com a indicador patològic d'estrès, l'extensió de les lesions gàstriques i es va observar que les rates que anticipaven la descàrrega i podien fer alguna cosa per evitar-la, és a dir, les que tenien més control, patien menys úlceres que les seues companyes no avisades.

En éssers humans, la percepció de control fa referència a la percepció real o subjectiva del grau en què una persona creu que té la capacitat de determinar els esdeveniments, prendre decisions i desenvolupar una acció efectiva per a produir efectes desitjables i evitar-ne els indesitjables.

Com sabem, els individus poden presentar un locus de control intern (persones que creuen que els esdeveniments estan sota el seu control) o un locus de control extern (persones que creuen que els esdeveniments no depenen d'elles).

Autoeficàcia

Segons la coneguda teoria de l'autoeficàcia de Bandura, l'inici i la persistència de les conductes i les vies d'actuació es determinen per:

- el valor del resultat,
- les expectatives de resultats i
- les expectatives d'autoeficàcia (execució).

En general, s'assumeix que una elevada autoeficàcia té un efecte beneficiós a l'hora d'amortir la resposta d'estrès.

Atribució

La teoria de l'atribució proposada per Weiner estableix que les atribucions es guien en tres dimensions: (a) internalitat-externalitat (controlabilitat), (b) estabilitat-inestabilitat (la situació és duradora o temporal) i (c) globalitat-especificitat (d'efectes generalitzats o específics). Les tres dimensions, el control, l'autoeficàcia i l'atribució, es troben estretament relacionades. De fet, les persones que atribueixen els esdeveniments negatius a causes internes, estables i generalitzades, tenen més probabilitat de desenvolupar desemparança apresada i trastorns depressius.

Estrès percebut i esdeveniments vitals estressants

Percepcions d'amenaça o de repte

L'estrès percebut i els esdeveniments vitals estressants són situacions que, tot i no ser necessàriament negatives *a priori*, poden ser viscudes per l'individu com una amenaça o com un repte. Aquesta percepció pot incrementar (amença) o reduir (repte) la càrrega estressant de l'esdeveniment.

Respecte a la **personalitat**, les dimensions com la ira-hostilitat, expressada cap a dins o cap a fora, o el patró de personalitat tipus A són les que s'han relacionat més sovint amb els trastorns cardiovasculars. El patró de personalitat tipus A es caracteritza per competitivitat i ambició, sobrecàrrega laboral, impaciència i hostilitat, comportaments enèrgics, tensió facial i muscular, elevada motivació d'èxit, etc.

Personalitat i càncer

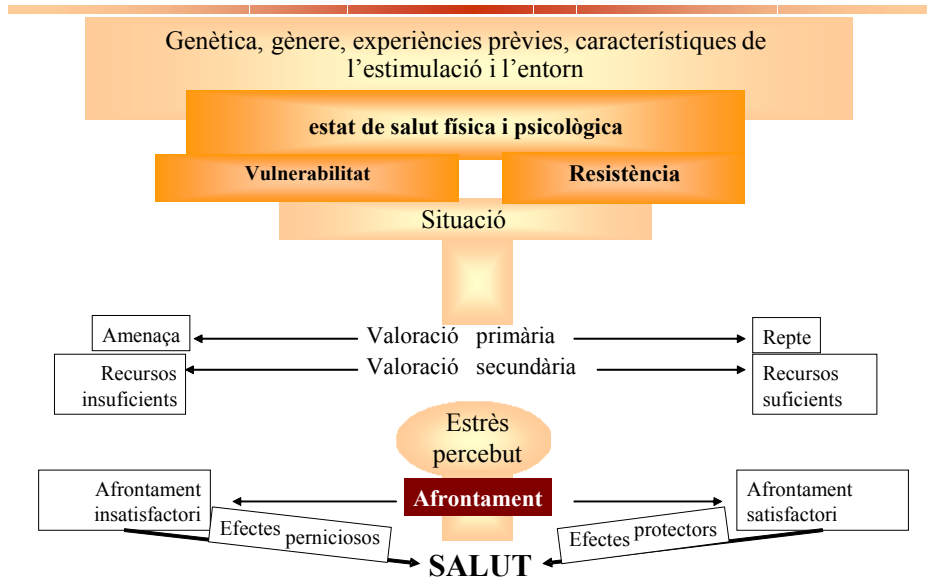
El patró de personalitat tipus C (abnegació), caracteritzat per la repressió d'emocions negatives, un desig excessiu de complaure als altres i una paciència extrema, ha mostrat correlacions amb l'inici i la progressió de processos cancerígens.

Estils d'afrontament

Els estils d'afrontament són respostes cognitives i conductuals desenvolupades per a manejar l'estrès. Impliquen un procés consecutiu a la valoració subjectiva d'estrès que l'individu fa d'una situació concreta. Aquestes funcions de l'afrontament permeten classificar les estratègies d'afrontament al voltant de dues grans categories:

- (a) estratègies centrades en el problema, adreçades a fer front a la situació i a resoldre-la, generalment utilitzades per persones que creuen tenir el control sobre la situació.
- (b) estratègies centrades en l'emoció o destinades a controlar les respostes emocionals i el malestar associats. L'objectiu és redefinir cognitivament la situació.

6. MODEL INTEGRADOR



TEMA 5. PSICONEUROIMMUNOLOGIA DELS PROCESSOS PATOLÒGICS

1. L'ESTAT D'ÀNIM I LA IMMUNITAT

2. DEPRESSIÓ I ALTRES TRASTORNS MENTALS

3. SIDA I CÀNCER

1. L'ESTAT D'ÀNIM I LA IMMUNITAT

En apartats anteriors hem observat com el sistema nerviós és sensible als missatges procedents de la resposta immunitària. Aquest fet ens porta a preguntar-nos si la resposta immunitària pot afectar el processament cerebral, amb tot el que això implica a nivell conductual, emocional i cognitiu. Gran part de les dades que ens permeten abordar aquesta pregunta procedeixen de l'àmbit clínic, a partir de pacients amb alteracions en els nivells de citocines, o de pacients sotmesos a un tractament amb citocines. L'examen de les modificacions en l'estat d'ànim d'aquests pacients ofereix informació útil sobre els mecanismes implicats en possibles efectes psicològics de l'activació immunitària. A més, examinarem breument els correlats immunològics d'alteracions severes de l'estat d'ànim com en el cas dels trastorns depressius.

La tristesa de la resposta immunitària: mecanismes implicats

La relació entre el sistema immunitari i l'estat d'ànim és complexa. Els nostres sentiments, pensaments i emocions es regulen principalment en el sistema nerviós,

i aquest manté un diàleg continu amb el cervell. De la mateixa manera, podem entendre –com hem vist al llarg de l'assignatura– que les emocions i la immunitat s'afecten mútuament. En els pacients sotmesos a teràpies amb citocines, molt sovint apareixen símptomes depressius. Però, què passa amb el sistema immunitari en la depressió major? O, dit d'una altra manera, el nostre estat d'ànim és capaç de modificar la immunitat?

Tradicionalment, se sap que pacients diagnosticats amb depressió major mostren alteracions –sobretot en els sistemes noradrenèrgic i serotoninèrgic–, hiperactivació de l'eix HHA i alteracions en la conducta.

Pel que fa al sistema immunitari, Herbert i Cohen (1993) van fer una metanàlisi amb estudis en què es mesuraven variables immunològiques (funcionals i de recompte de cèl·lules) en pacients amb depressió major. En les mesures funcionals, els resultats mostren, de manera consistent, la proliferació limfocitària en resposta a mitògens com la concanavalina A o la fitohemaglutinina, i que l'activitat de les NK està disminuïda en pacients depressius, en comparació amb els subjectes de control. En mesures enumeratives, es trobà un nombre menor de limfòcits T i NK, i un descens de la ràtio entre els limfòcits T-*helpers* i els supressors, encara que aquests resultats semblen ser més controvertits en metanàlisis posteriors (Zorrilla *et al.*, 2001). Juntament amb aquests efectes immunosupressors, els pacients depressius mostraven, comparats amb els controls, un nombre més gran de neutròfils i de leucòcits totals en sang, així com augments dels anticossos en resposta a virus. En canvi, no hi havia diferències entre depressius i controls en el nombre de limfòcits B. En aquesta mateixa revisió es fa referència a persones amb estats d'ànim depressius, però sense un diagnòstic clínic de depressió. Els resultats manifesten que hi ha, com en el cas dels pacients depressius, un descens en la resposta dels limfòcits a la fitohemaglutinina i un descens en l'activitat citotòxica

de les NK. A diferència del que passava amb els depressius diagnosticats, però, no hi ha descensos en la resposta limfocitària als mitògens concanavalina A.

Més recentment, els descensos en les NK s'han associat als problemes de son, ja que els pacients depressius amb insomni mostraven una activitat de les NK menor que la dels pacients depressius sense problemes de son, i que la dels controls (Irwin *et al.*, 2003).

Com es pot observar, no podem parlar d'una immunosupressió generalitzada en els pacients amb depressió. De fet, també s'han trobat secrecions excessives de citocines com la IL-1, el TNF α i l'IFN α , per part dels macròfags (Connor i Leonard, 1998), així com augments dels limfòcits T-*helper* i de la ràtio entre els limfòcits T-*helper* i els citotòxics (Müller i Ackenheil, 1998).

Aquesta disparitat en els resultats plantejava la necessitat conèixer-ne els mecanismes subjacents, i per a això era especialment rellevant combinar les dades procedents de variables immunològiques amb les procedents del sistema neuroendocrí. Els resultats resulten sorprenents i paradoxals.

2. DEPRESSIÓ I ALTRES TRASTORNS MENTALS

Com es recordarà, els nivells de glucocorticoides tenen un control sobre la immunitat, especialment provocant una disminució dels nivells d'algunes citocines. En la depressió hi ha nivells alts de citocines juntament amb una hiperactivació de l'eix HHA i els consegüents nivells alts de glucocorticoides (Müller i Ackenheil, 1998). Una possible explicació d'aquesta situació pot ser una pèrdua de sensibilitat dels receptors dels glucocorticoides, tant a nivell de sistema

nerviós central com de les cèl·lules immunitàries perifèriques. Aquest mecanisme explicaria el dèficit en la retroalimentació negativa de l'eix hormonal, i la insensibilitat de les cèl·lules immunitàries davant dels alts nivells de glucocorticoides circulants.

Pel que fa a la simptomatologia depressiva, els augments dels nivells de citocines poden tenir conseqüències directes sobre la neurologia de la depressió. De fet, estudis *in vitro* han trobat una correlació entre l'augment en la producció d'IL-6 i els descensos en triptòfan. Això suggereix que aquesta citocina pot jugar un paper en el metabolisme de la serotonina (Müller i Ackenheil, 1998), que deriva d'aquest aminoàcid, mitjançant l'acció de dos enzims. A més, les citocines poden alterar el metabolisme de monoamines com la norepinefrina i la dopamina (Dantzer *et al.*, 1999), que –com sabem– és clau en les alteracions de l'estat d'ànim. Aquestes dades han propiciat que diversos autors proposen que els nivells alts de citocines no són únicament una conseqüència de la depressió, sinó que podrien ser un factor clau en l'etiologia d'aquest trastorn.

Un aspecte que cal tenir en compte en aquest punt és que les persones amb depressió estan sotmeses a un alt nivell d'estrès i, encara que el quadre immunològic observat en l'estrès i la depressió no és semblant en tots els paràmetres, és possible que en els pacients depressius se n'estiguen solapant els efectes. Això fa que siga complicat distingir quina variable immunològica està implicada primàriament en la depressió, i quina és conseqüència de l'experiència de patir-la.

En adults joves amb depressió major s'ha trobat, consistentment:

- Augment en l'activació dels limfòcits als mitògens.

- Augment de la fagocitosi dels monòcits (efecte que reverteix amb els antidepressius).
- Descens en el nombre de NK i en la seua funció durant la fase aguda de la depressió.
- Descens en la proliferació limfocitària als mitògens.
- Augment de la IL-1 β (també respon a certs fàrmacs).
- Elevada IL-6 en sèrum.
- També s'hi han trobat augments en el nombre de T-*helper* (CD4), cèl·lules T activades, i cèl·lules B, encara que els resultats en aquest punt són més contradictoris.

S'ha suggerit que la hipersecreció de les citocines podria estar implicada en l'etiologia dels desordres depressius. Estudis clínics i experimentals mostren que l'estrès i la depressió estan associats amb un augment de la concentració de citocines circulants, com la IL-1 β , la IL-6 i l'interferó gamma, juntament amb una hiperactivitat de l'eix HHA. A més, s'ha suggerit que la secreció de citocines està implicada en el mecanisme pel qual l'estrès pot induir depressió.

Com ja sabem, en condicions normals, els nivells de citocines i els de glucocorticoides correlacionen negativament, perquè els glucocorticoides inhibeixen la producció de citocines. Per contra, en pacients deprimits, s'observa un fenomen paradoxal: els nivells de citocines i els de glucocorticoides es troben elevats al mateix temps. El mecanisme que s'ha proposat per a explicar això pot resumir-se en els punts següents:

- (a) En la depressió hi ha una hiperactivació de l'eix HHA, que causa hipercortisolèmia.

- (b) Per a protegir-se dels nivells alts de glucocorticoides circulants, no hi ha prou amb el mecanisme de retroalimentació negativa i l'organisme recorre a la regulació a la baixa dels receptors hipotalàmics, per tal que s'allibere menys CRH i així es compense la hipersecreció de corticoides (mecanisme compensatori).
- (c) Però la novetat és que pot estar passant el mateix amb els receptors de glucocorticoides de les cèl·lules del sistema immunitari, que són les responsables de l'alliberament de citocines.
- (d) D'aquesta manera, com que tenen els receptors inhabilitats, les cèl·lules immunitàries no reben una informació correcta sobre la quantitat de cortisol circulant.
- (e) Com a conseqüència, la inhibició que normalment té el cortisol sobre les citocines no es produeix i les cèl·lules immunitàries alliberen grans quantitats de citocines.

No obstant això, encara és un tema en discussió si les alteracions immunològiques observades en pacients depressius són causa o conseqüència de la malaltia. D'altra banda, la depressió també sembla estar relacionada amb alteracions d'origen cardiovascular, processos infecciosos i artritis reumatoide. En qualsevol cas, cal tenir present que aquests pacients estan sotmesos a un nivell elevat d'estrès crònic, de manera que les variacions observades podrien ser produïdes per aquest estat d'hiperactivació.

En general, s'accepta que les emocions poden afectar la salut mitjançant diverses vies. Aquestes influències poden actuar indirectament, mitjançant comportaments, o directament, mitjançant alteracions en el funcionament del sistema nerviós central, immunitari, endocrí i cardiovascular. Un dels candidats per a realitzar

aquestes funcions principalment ha estat la IL-6 com un component central d'un nombre determinat d'alteracions en ancians. I en aquest sentit, la depressió i els estats d'ansietat augmenten la producció de les citocines proinflamatòries, incloent-hi la IL-6.

Hi ha diversos factors que modulen les alteracions immunitàries en la depressió. Entre els quals, els més considerats en la literatura són l'hospitalització i l'edat. Altres citocines han estat relacionades amb diverses alteracions. A manera de resum, la literatura sobre el tema manifesta el següent:

- IL-1: trastorns psicomotors, conducta de malaltia i son.
- IL-2: alteracions de memòria i processament cognitiu (en part, també el factor de necrosi tumoral alfa).
- Hipersecreció d'IL-2: signe consistentment trobat en l'esquizofrènia.
- L'administració d'IL-2 provoca símptomes esquizofrènics no afectius d'una manera dosidependent.
- Hipersecreció d'IL-6: signe consistentment trobat en els desordres depressius.

La bulímia nerviosa i autoimmunitat: la bulímia nerviosa s'ha associat amb l'existència d'autoanticossos per a la serotonina (hipofuncional en la bulímia).

La felicitat com a vacuna

La investigació que aborda les relacions entre l'estat d'ànim i la immunitat es troba en un punt d'inflexió. Tot i que encara resten qüestions per resoldre, són molts els estudis que conclouen que l'estat d'ànim negatiu, o els estats depressius, s'associen a diferents graus d'immunosupressió. Aquesta perspectiva s'està enriquint amb un altre tipus de treballs, cada vegada més nombrosos, en què es relacionen els constructes de benestar psicològic amb més immunocompetència. Intuïtivament, podem pensar que els estats de benestar ens col·loquen en una situació de menor

vulnerabilitat enfront dels esdeveniments vitals i enfront dels antígens, i que això redundarà, al seu torn, en una salut més bona. Però, què diuen els estudis científics sobre aquest tema? Podem millorar la nostra salut canviant els nostres pensaments, creences i emocions?, o hem d'acceptar el fet que les emocions negatives ens debiliten, però les positives no ens enforteixen?

Una perspectiva actual en l'estudi de les emocions positives i els estats de benestar psicològic en l'àmbit de la salut és la proposada per Rozanski i Kubzansky (2005). Aquests autors proposen que la salut mental està en gran part associada al concepte de *flexibilitat*. La flexibilitat ens permet respondre als reptes de l'entorn i a les situacions de la vida quotidiana, inclosa la malaltia crònica, d'una manera psicològicament saludable, a través –principalment– de tres components.

El primer és la **vitalitat**, associada amb un sentit d'entusiasme i energia, de gran poder restaurador i regeneratiu, i que augmenta la capacitat de concentració, la resolució de problemes, l'execució intel·lectual, la mobilització de recursos socials i el coratge per a afrontar nous reptes. Les malalties, la fatiga o la cronicitat en l'estrès i les emocions negatives disminuirien la vitalitat.

El segon component és la **regulació de les emocions negatives** de manera efectiva. Aquest component, al seu torn, implica habilitats com el control d'impulsos, la reinterpretació de la situació provocadora de l'emoció negativa, la inhibició d'algunes respostes emocionals i l'expressió adequada de les emocions. En el laboratori, la flexibilitat a l'hora de suprimir i expressar emocions s'ha associat a reduccions dels nivells de *distress* psicològic, en un seguiment de quasi dos anys.

El tercer component fa referència a la **capacitat d'afrontar** de manera flexible l'estrès crònic. Aquest component, al seu torn, suposa l'agilitat per a canviar d'estratègies d'afrontament (centrades en el problema o centrades en l'emoció) segons la controlabilitat de l'estressor i la capacitat d'ajustar els objectius d'acord amb les circumstàncies canviants de la vida. Tant la regulació eficaç de les emocions negatives com l'afrontament de l'estrès crònic incideixen directament sobre la vitalitat.

No hi ha constància directa dels potencials efectes beneficiosos d'aquest model sobre el sistema immunitari i la salut, però sí que es coneixen algunes dades sobre els efectes protectors sobre la resposta cardiovascular, endocrina, immunològica i psicològica, d'abordar alguns d'aquests components mitjançant psicoteràpia.

Diversos factors semblen modular l'impacte de l'estrès sobre el sistema immunitari, en persones no sotmeses a tractament psicològic. Per exemple, la tendència a interpretar els esdeveniments vitals estressants com a reptes i no com a amenaces (Lutgendorf, 2003), la percepció d'un elevat nivell de control sobre la situació, el suport social o l'autoeficàcia percebuda, s'han associat a efectes protectors de la salut.

En un estudi recent en què es relacionava la immunocompetència amb l'estat d'ànim i l'activació del lòbul prefrontal, es trobà que, en les persones que eren més alegres, el còrtex prefrontal esquerre estava més activat, alhora que mostraven una resposta més intensa dels anticossos a la vacuna de la grip. Per contra, els subjectes que mostraven estat d'ànim negatiu, i fins i tot depressió, tenien més activat l'hemisferi dret i reaccionaven a la vacuna amb menys immunocompetència (Bechter i Gaschler, 2005).

Si l'estat d'ànim positiu té efectes beneficiosos sobre la salut, perquè millora la immunocompetència, el següent pas lògic és comprovar si l'aprenentatge d'estratègies que milloren el benestar psicològic, mitjançant psicoteràpia, també pot potenciar aquesta barrera protectora i saludable enfront de l'estrès.

Les primeres dades amb què comptem mostren que la intervenció psicoterapèutica pot amortir els canvis immunològics induïts per una situació estressant. L'autohipnosi juntament amb l'entrenament en relaxació i la pràctica imaginada, s'han mostrat com a estratègies útils per amortir el descens dels limfòcits T i de les NK que es produeix després d'un examen en 24 estudiants de medicina, en comparació amb els 12 estudiants del grup control que no havien estat entrenats en aquestes pràctiques (Gruzelier *et al.*, 2001).

En el terreny de la millora de la qualitat de vida dels pacients oncològics, diversos estudis mostren com la intervenció cognitivo-conductual, complementària a les teràpies oncològiques, ofereix beneficis després de sobreviure a l'experiència amb el càncer. Es produeixen canvis d'actituds, com ara ser més pacients amb els esdeveniments de la vida, i mostrar una major habilitat per ajustar-se als esdeveniments que no es poden canviar. Després de l'entrenament en reestructuració cognitiva i en estratègies d'afrontament, els canvia la visió d'ells mateixos, i se senten més forts de cara als problemes; també s'hi observen canvis en les relacions personals que mantenen (com, per exemple, desenvolupant un sentit més fort de la connexió amb familiars i amics després de l'entrenament en recerca de suport social); o troben un sentit més clar de propòsit o sentit de la vida, després de l'aprenentatge de l'expressió emocional i d'algunes experiències en grup (Bower i Segerstrom, 2004). En un grup de 18 dones amb càncer de mama en

un estadi primerenc de desenvolupament, es va aplicar un programa cognitivo-conductual consistent en sessions en grup de dues hores setmanals, durant 10 setmanes. En aquestes sessions es treballaven aspectes de reestructuració cognitiva, estratègies d'afrontament, assertivitat, maneig de la còlera, exercicis de relaxació, expressió d'emocions i suport social. Les dones sotmeses a aquest tractament complementari van mostrar millor benestar psicològic que les 11 dones que formaven el grup control, a qui no s'aplicava el tractament. Paral·lelament, la resposta dels limfòcits va millorar en la sessió de seguiment realitzada als tres mesos, i les millores psicològiques resultaven ser bons predictors d'aquestes millores de la resposta immunitària (McGregor *et al.*, 2004).

3. SIDA I CÀNCER

SIDA

La infecció del VIH es caracteritza per una reducció selectiva del nombre de limfòcits T CD4+ (*helpers*), juntament amb infeccions oportunistes, neoplàsies malignes i degeneració del sistema nerviós central. El virus infecta bàsicament els limfòcits T CD4+ i els macròfags, així com les cèl·lules dendrítiques dels ganglis limfàtics.

- Es transmet per contacte amb cèl·lules infectades, via sexual, parenteral o sanguínia, i mitjançant la transmissió perinatal en l'embaràs i el postpart.
- En el desenvolupament clínic es diferencien tres fases:
 - La fase aguda: hi apareixen lleugers símptomes, com ara febre, cefalea, adenomegàlies, limfadenopatia i dermatitis, que no són símptomes específics.

- La fase de latència clínica o asimptomàtica: variable quant a la durada (de mesos a anys); no s'hi detecten antigens vírics, tot i que hi ha una progressió constant en la replicació vírica als teixits limfoides.
- L'última fase de la infecció: hi apareixen els símptomes agrupats en l'anomenat *complex relacionat amb la sida* (CRS).

Els **símptomes del CRS** són els següents:

- Quan el nombre de cèl·lules T CD4+ es troben entre 400 i 200 cel/mm³, els símptomes afecten la pell i les mucoses: aftes recurrents a la boca, infeccions víriques per varicel·la-zòster, herpes simple, etc.
- Quan el nombre d'aquestes cèl·lules descendeix per sota de 200 cel/mm³, sobrevenen les infeccions (les més greus són la pneumònia, la meningitis i la toxoplasmosi), pèrdua de pes progressiva, diarrea, neoplàsies malignes (tumors de Kaposi, limfomes malignes, etc.) i demència. La forma de demència (en el 66% dels pacients) es caracteritza per la pèrdua de memòria i diverses alteracions neuropsiquiàtriques inespecífiques. Els macròfags són les cèl·lules més infectades al cervell, tot i que es creu que la infecció també arriba a l'endoteli cerebrovascular i a les neurones.

El **cicle d'infecció del virus** és el següent:

- a. Es forma una unió d'alta afinitat a la membrana cel·lular, entre la gp120 del VIH i la molècula CD4 de la superfície dels limfòcits T, macròfags i cèl·lules dendrítiques.
- b. El virus entra al citoplasma cel·lular i comença la transcripció, que dona lloc a la síntesi de DNA bicatenari, que és transportat al nucli.
- c. S'insereix al genoma cel·lular i forma el provirus.

- d. La infecció s'atura, però com que el provirus ja és un element més del genoma, passarà a les cèl·lules filles quan el genoma cel·lular es replique.
- e. I crearà nou material víric que infectarà altres cèl·lules.

Alguns individus presenten resistència natural a la infecció, probablement per una combinació de factors:

- genètics (delecció de les dues còpies del gen CCR5),
- immunològics (memòria immunològica enfront d'antígens)
- i vírics (contactes amb soques VIH de baixa càrrega vírica).

El genoma del VIH té 10.000 nucleòtids i una freqüència de mutació de 10^{-4} . Per això, en cada genoma que se sintetitza canvia un nucleòtid del genoma original. Les mutacions es produeixen a l'atzar i es genera una enorme varietat de virus diferents. És per això que poden evadir les defenses de l'organisme i complicar així el descobriment d'una vacuna.

La psiconeuroimmunologia s'ha centrat en aquest camp en diferents temàtiques:

- les relacions entre els estressors, la funció immunitària i el virus;
- els predictors psicosocials de la progressió de la malaltia pel VIH;
- les intervencions conductuals en la SIDA.

Relacions entre els estressors, la funció immunitària i el virus

Fins on sabem ara, els participants en estudis amb seropositius mostren com a característiques bàsiques: puntuacions altes de distrès i nivells alts de cortisol, i una immunosupressió.

La notificació de ser seropositiu és un esdeveniment altament estressant, ja que provoca:

- nivells alts d'ansietat,
- descensos en el nombre de cèl·lules NK que correlacionen amb les puntuacions en ansietat,
- absència de canvis en els nivells de CD4 o la resposta limfocitària,
- un descens paradoxal dels nivells de cortisol, que pot durar una setmana, i
- que els nivells de cortisol correlacionen positivament amb mesures funcionals de la immunitat.

Això podria indicar una possible alteració del procés de retroalimentació negativa entre ambdós sistemes, però ara per ara el mecanisme no és ben conegut.

En resposta a l'estrès, en homes seropositius –a diferència dels seronegatius– s'ha observat una correlació entre les NK i l'adrenalina. Recordem que els limfòcits tenen receptors β -adrenèrgics, pels quals l'adrenalina mostra una gran afinitat. Això mateix podria ser un mecanisme explicatiu.

Predictors psicosocials de la progressió de la malaltia

La magnitud del *distrès* en resposta al diagnòstic del VIH positiu, la magnitud de l'augment del *distrès* entre els nivells previs i els posteriors a aquest diagnòstic, i l'augment pre i postnotificació en la negació han mostrat estar correlacionats positivament i significativa amb la progressió de la simptomatologia de la malaltia. La relació entre augments en la negació i els símptomes es mantenia fins i tot després de controlar pel nombre de cèl·lules CD4. Un augment en la negació entre abans i després de la notificació es va considerar com un predictor significatiu de

progressió en la malaltia de la SIDA, fins i tot quan es controlava el nombre de cèl·lules CD4.

Intervencions conductuals en la SIDA

La freqüència de suïcidi és 36 vegades superior a la del seu grup d'edat, en persones no infectades. Aquesta dada il·lustra la necessitat d'intervencions conductuals per ajudar els individus a afrontar els aspectes psicosocials de la situació que pateixen.

Malgrat això, les persones que moren de SIDA o diabetis, poden morir per complicacions de la malaltia, més que no per la malaltia en si mateixa. Per aquesta raó, teràpies conductuals per al maneig de l'estrès podrien ajudar aquests pacients a millorar el sistema immunitari i a alentir el curs de la malaltia.

Una intervenció conductual que s'ha experimentat amb pacients amb SIDA ha estat el maneig cognitivo-conductual d'estrès, que inclou l'entrenament en estratègies de relaxació, la reestructuració cognitiva, instruccions en el registre d'estressors ambientals i entrenament en estratègies socials.

Es va aplicar a una mostra de 47 subjectes que van rebre 2 sessions setmanals de 90 minuts durant 10 setmanes. A nivell psicològic, els pacients que rebien aquesta teràpia no van mostrar canvis significatius en l'ansietat i la depressió després de la notificació del seu diagnòstic, en comparació amb els augments mostrats pel grup control, que no va rebre tractament.

A nivell immunològic, els resultats mostraven un interessant paral·lelisme amb els psicològics. Els augments en CD4, en NK (CD56) i la proliferació limfocitària van

ser més grans en els intervinguts conductualment, que no en el grup de control, després de la notificació del diagnòstic.

CÀNCER

Allò que anomenem *càncer* és, en realitat, un grup de més de 200 malalties, la característica comuna de les quals és un creixement anormal de les cèl·lules, fins a convertir-se en masses de teixits anomenats tumors. Aquests poden ser benignes o no.

Els **benignes** tenen les característiques següents:

- creixen fins a un determinada grandària
- no creixen molt ràpid
- no destrueixen cèl·lules normals
- no es propaguen al teixit que els envolta
- no solen produir efectes secundaris greus
- creixen d'una manera ordenada

En canvi, els tumors **malignes** es coneixen per la seua capacitat d'envair i destruir teixits i òrgans, tant prop com lluny del tumor original. Les cèl·lules cancerígenes ataquen el teixit sa i no deixen de multiplicar-se. Poden aparèixer en totes les edats, tot i que són més freqüents a partir dels 55 anys.

El càncer pot ser produït per causes externes i internes. Les **externes** poden ser a causa del consum de tabac (actiu o passiu), d'una dieta amb molts greixos i poca fibra, o de begudes alcohòliques i/o determinades drogues; així com per l'exposició a productes químics (benzè i asbest o amiant), per agents contaminants ambientals, com gasos de l'automòbil, radiacions del sol, o nivells alts de raigs X.

Les **causes internes** inclouen: l'obesitat, les infeccions causades per virus, així com un historial familiar de càncer.

Psiconeuroimmunologia i càncer

Els estudis sobre el tema són retrospectius (els més abundants), quasipropectius i prospectius.

- Els estudis **retrospectius** són aquells que comparen pacients de càncer ja diagnosticats, o en tractament, amb individus sans. Tot i que els resultats no són unànimes, una part dels estudis d'aquest tipus avalen la idea que els estressors vitals i algunes característiques de personalitat (especialment la repressió emocional) estan relacionats amb el desenvolupament i/o la progressió del càncer.
- Els estudis **quasipropectius** tenen una altra estratègia. S'hi avaluen variables psicològiques abans del diagnòstic per tal d'intentar predir el possible desenvolupament del càncer, i es compara l'impacte psicològic del diagnòstic del càncer amb l'estat psicològic d'individus que han rebut un diagnòstic d'absència de càncer. Encara que n'hi ha excepcions, la majoria d'aquests estudis mostren que la repressió emocional i els esdeveniments vitals estressants prediuen el diagnòstic del càncer.
- Els estudis **prospectius** són aquells que avaluen els aspectes psicològics com a implicats en la formació del càncer. Un dels estats psicològics més estudiat és la depressió. Un estudi exemple amb 2020 homes treballadors de la Western Electric va determinar que el fet d'haver patit una depressió en els 17 anys previs a l'estudi duplicava el risc de morir de càncer. Aquests resultats no es confirmen en tots els estudis, però cada vegada més els resultats manifesten que determinades variables de personalitat (especialment l'anomenada personalitat tipus C) es troben implicades en el càncer.

En l'actualitat, s'entén que una de les raons per les quals no s'acaba d'evidenciar el nexa entre la funció immune i l'aparició i progrés del càncer és l'error dels immunòlegs de no incloure variables psicològiques en els estudis. De fet, dades preliminars manifesten que els individus que pateixen càncer i que coneixien prèviament l'historial de càncer en la seua família estaven sotmesos a un grau d'estrès emocional més alt, i aquest predeia en part l'aparició de la malaltia.

Fins ara, encara s'han fet pocs estudis sobre els aspectes psicològics i el càncer.