

Es realmente difusa la barrera entre la revisión de la investigación reciente sobre un tema y una contribución para la actualización docente. Esta sección recoge artículos de revisión apropiados para la enseñanza de temas de frontera.

Los mensajeros químicos del sistema neuroinmunoendócrino*

Aliesha González-Arenas,¹ Andrea Reyna-Neyra,¹ María de Jesús Gómez,² Isabel Méndez,³ Ma. Elena Larrieta-Carrasco,⁴ Ma. Luisa Haces,⁵ Beatriz Jiménez⁶ e Ignacio Camacho-Arroyo¹

Abstract (*Chemical messengers of the neuroimmunoendocrine system*)

The neuroimmunoendocrine system participates in the regulation of several essential functions in mammals such as reproduction, electrolytic balance, stress responses, feeding, and immune response. All of them are regulated by chemical messengers synthesized in various tissues of the neuroimmunoendocrine system. In this paper we present the main characteristics of these messengers as well as their commonly used abbreviations in the literature of the field.

Introducción

La regulación de los diferentes procesos fisiológicos que se llevan a cabo en los mamíferos, incluido el ser humano, dependen de la interacción y la coordinación de los diferentes sistemas que los conforman. Entre éstos destacan el sistema nervioso central, el sistema endócrino y el sistema inmunológico, que en conjunto forman un complejo sistema de integración funcional llamado el sistema neuroinmunoendócrino, el cual permite la sobrevivencia y la adaptación de las especies a los diferentes ecosistemas.

El sistema neuroinmunoendócrino está formado por distintos tejidos entre los que destacan el hipotálamo, las glándulas endócrinas (hipófisis, tiroides, adrenales, gónadas, páncreas, etcétera), y el tejido linfoide. Estas estructuras regulan el crecimiento, la alimentación, la reproducción, la conducta sexual, los niveles de electrolitos, las respuestas al estrés e inmunológica, entre otras, a través de distintos mensajeros químicos con diferentes estructuras y mecanismos de acción.

Entre los mensajeros químicos del sistema neuroinmu-

noendócrino se encuentran diversos neurotransmisores, neuropéptidos, hormonas hipofisarias y del aparato digestivo, esteroides y citocinas. En este trabajo se presentan las características principales de los mensajeros químicos, así como sus abreviaturas, mismas que permitirán entender con mayor facilidad un texto de esta área del conocimiento ya que en muchos casos y sobre todo recientemente se utilizan las abreviaturas y no el nombre completo del mensajero en diversos artículos, lo cual dificulta la comprensión de la información para los estudiantes y los profesores que no son expertos en el área.

Neurotransmisores

Las neuronas se comunican entre sí mediante conexiones intercelulares conocidas como sinapsis. Además de las sinapsis que una neurona establece con otra, algunas neuronas también forman sinapsis con fibras musculares o con células secretoras. Las sinapsis se dividen, por su morfología y mecanismo de acción en: sinapsis eléctrica y sinapsis química. En la primera, las neuronas están acopladas por medio de uniones comunicantes (*gap junction*), por las que pasan iones y la información se propaga directamente de una célula a otra, mientras que en la sinapsis química, participan mensajeros químicos llamados neurotransmisores.

Existen más de 20 neurotransmisores que por lo general son moléculas de bajo peso molecular y estructura sencilla que se sintetizan y se liberan desde la célula presináptica, e interactúan con receptores proteínicos localizados en la célula postsináptica (Fanjul *et al.*, 1998). Esta interacción permite que el neurotransmisor ejerza sus acciones.

Los neurotransmisores más comunes con sus respectivas abreviaturas están enlistados en la tabla 1. La dopamina, epinefrina (adrenalina) y norepinefrina (noradrenalina), se sintetizan a partir de un precursor común, un aminoácido llamado tirosina, por medio de una cadena de varias reacciones. La síntesis de uno u otro neurotransmisor está dada por la presencia de las enzimas correspondientes en la terminal presináptica y por la disponibilidad de sus cofactores.

Una vez liberado el neurotransmisor, éste es degradado en el espacio sináptico (por ejemplo, la degradación de la acetilcolina se realiza por la acetilcolinesterasa), o bien es recapturado por las células gliales o por la neurona presináptica. En la presinapsis existen además autoreceptores que regulan la cantidad de neurotransmisor que será secretado.

* Artículo invitado por el director de la revista.

¹ Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM.

² Instituto de Fisiología, Universidad Autónoma de Puebla.

³ Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición SZ.

⁴ Departamento de Biofísica,

⁵ Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular,

⁶ Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Correspondencia: Dr. Ignacio Camacho-Arroyo. Facultad de Química, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, DF México.

Teléfono: +52 (5) 622 3098; fax: +52 (5) 616 2010

E-mail: igcar@servidor.unam.mx

El tipo de sinapsis (excitadora o inhibitora) depende tanto del neurotransmisor liberado como de los iones a los que la membrana postsináptica aumenta su permeabilidad por la acción del neurotransmisor sobre su receptor específico. Así, neurotransmisores excitadores, como el glutamato, la acetilcolina y la serotonina, abren canales selectivos a cationes (Na⁺, Ca²⁺), con la consecuente despolarización de la membrana postsináptica. Mientras que los neurotransmisores inhibitorios como el ácido γ -aminobutírico y la glicina, abren canales selectivos para aniones (Cl⁻), provocando una hiperpolarización de la membrana (De la Fuente y Álvarez, 1998).

Los receptores para los neurotransmisores son proteínas integrales de membrana de dos tipos: los receptores ionotrópicos que conforman ellos mismos un canal iónico y los receptores metabotrópicos que son aquellos que están acoplados a una cascada de segundos mensajeros (adenosín monofosfato cíclico (AMPC), diacilglicerol (DAG), inositol 3 fosfato (IP3), guanosín monofosfato cíclico (GMPc)), mediada por proteínas G, los cuales no sólo afectan la permeabilidad de algunos canales iónicos, sino que además modifican otros procesos celulares (Fanjul *et al.*, 1998).

Neuropéptidos

Los neuropéptidos son mensajeros que participan en la comunicación neuronal modulando (facilitando o inhibiendo) la transmisión sináptica (Verhage *et al.*, 1991). Son moléculas formadas de 3 a 45 aminoácidos y a diferencia de los neurotransmisores, que se sintetizan en las terminales presinápticas y se almacenan en vesículas pequeñas claras (Zimmermann, 1993), los neuropéptidos se sintetizan en los somas de las neuronas como parte de un proceso que

involucra un precursor de mayor tamaño que es almacenado en vesículas grandes de núcleo denso y por flujo axónico son transportados hacia la terminal sináptica. En su paso hacia ésta, los propéptidos o moléculas precursoras son procesados por diferentes endopeptidasas que los transforman en su forma molecular final (Verhage *et al.*, 1991).

En cuanto a los receptores de los neuropéptidos, tanto pre como postsinápticos, se sabe que son de tipo metabotrópico. Una vez liberados, los neuropéptidos son degradados por peptidasas específicas o endocitados tanto pre como postsinápticamente y así son inactivados (Lundberg, 1996).

Los neuropéptidos participan en varias funciones neuronales como por ejemplo: la regulación de la liberación de hormonas hipofisarias, en procesos de memoria y aprendizaje, neuroprotección, analgesia, etcétera (Redrobe *et al.*, 2000). Los principales neuropéptidos se muestran en la tabla 2.

Hormonas hipofisarias

La hipófisis es una glándula endócrina situada bajo el encéfalo que produce diversas hormonas a través de las cuales se comunica con otros tejidos. Estas hormonas son moléculas con estructura proteínica que son sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso de células especializadas de la hipófisis anterior. Después de su síntesis, tanto en el retículo endoplásmico como en el aparato de Golgi, sufren modificaciones postraduccionales como glicosilación, proteólisis, fosforilación o dimerización (Alberts *et al.*, 1994).

Estas modificaciones en su estructura primaria les confieren una actividad biológica diferente, o como en el caso de la glicosilación, les confieren protección a las moléculas contra ataques proteolíticos, provocando una mayor permanencia en la circulación y, por lo tanto, un retardo en su depuración. Posteriormente las hormonas hipofisarias son transportadas en vesículas secretoras que esperan señales específicas para liberar su contenido. Una vez liberadas, viajan a través de la circulación hasta llegar a sus células blanco, en donde se unen a receptores específicos de membrana para ejercer sus efectos (Alberts *et al.*, 1994). Estas moléculas generalmente son internalizadas en las células para su posterior degradación lisosomal.

Las hormonas en general llevan a cabo sus efectos mediante tres tipos de señalización: autócrina (ejercen su acción de manera local, en la misma célula que las generó), parácrina (afectan a las células vecinas a las de origen) o endócrina (ejercen sus funciones a distancia del tejido donde fueron sintetizadas) (Alberts *et al.*, 1994).

Las acciones de las hormonas hipofisarias son muy diversas; dentro de éstas se pueden mencionar: las relacionadas con la reproducción, donde participan la hormona folículo estimulante, la hormona luteinizante y la prolactina (Yen y Jaffe, 1993); con el desarrollo, el crecimiento y el

Tabla 1. Principales neurotransmisores.

Nombre	Abreviatura
Acetilcolina	Ach
Aminoácidos*	
Ácido glutámico (glutamato)	Glu
Ácido aspártico (aspartato)	Asp
Glicina	Gly
Ácido γ -aminobutírico	GABA
Aminas biogénicas*	
Dopamina	DA
Epinefrina (adrenalina)	E
Norepinefrina (noradrenalina)	NE
5-Hidroxitriptamina (serotonina)	5-HT

* Tipo de neurotransmisor.
(): Sinónimo.

metabolismo ejercidos por la hormona del crecimiento y la prolactina (Yen y Jaffe, 1993); la respuesta a estímulos de estrés donde la hormona adrenocorticotrópica es la principal implicada (Axelrod y Terry, 1984); el control en la producción de las hormonas tiroideas por la hormona estimulante de la tiroides; la regulación en la síntesis de melanina por la hormona estimulante de los melanocitos y la estimulación de las contracciones miométriales durante el trabajo de parto por la oxitocina (Yen y Jaffe, 1993). Las principales hormonas sintetizadas en la hipófisis se muestran en la tabla 3.

Mensajeros del sistema gastrointestinal

Las hormonas gastrointestinales son una familia de polipéptidos producidos por células endócrinas especializadas presentes en el estómago y en las porciones delgada y gruesa del intestino (tabla 4). Estas hormonas regulan una variedad de respuestas biológicas del estómago, el intestino delgado, el páncreas, el hígado y la vesícula, las cuales optiman las condiciones fisiológicas necesarias para permitir la digestión y la absorción eficientes de proteínas, carbohidratos y grasas del lumen del intestino para que tengan acceso al torrente sanguíneo (Litwack y Norman, 1997; Hadley, 1992).

Este tipo de proteínas son sintetizadas por el retículo endoplásmico rugoso, de ahí son transportadas al aparato de Golgi, en donde son empaquetadas en vesículas de secreción que viajan a través del citoesqueleto hasta llegar a la membrana con la que se fusionan liberando así las proteínas contenidas en su interior hacia el espacio extracelular (Alberts *et al.*, 1994).

La forma más común de disminuir los niveles plasmáticos de las hormonas del sistema gastrointestinal como la insulina es por endocitosis del complejo receptor-insulina, la cual se lleva a cabo en el hígado y en el riñón. Por otro lado, el glucagon es inactivado en el hígado y en el riñón por enzimas que rompen el tripéptido en la región amino terminal (Litwack y Norman, 1997).

Hormonas esteroides

Las hormonas esteroides son moléculas que están involucradas en la regulación de diversas funciones biológicas en los mamíferos, como la proliferación, la diferenciación, la homeostasis celular, el equilibrio hidroelectrico, la función reproductiva, el dimorfismo sexual y la respuesta al estrés (Graham y Clarke, 1997).

Estas hormonas, exceptuando a la vitamina D, contienen el mismo anillo ciclopentanoperhidrofenantreno. Todas las hormonas esteroides, con excepción del ácido retinoico, se derivan del colesterol, a partir del cual se forma la pregnenolona, que funciona como el principal intermediario para la síntesis de la mayoría de las hormonas esteroides (Knobil y Neill, 1988). El ácido retinoico y la vitamina D

Tabla 2. Principales neuropéptidos.

Nombre	Abreviatura
Angiotensina	AT
Arginina-vasopresina	AVP
Calcitocina	CT
Encefalina	ENK
Factor liberador-inhibidor de somatotropina	SRIF
Galanina	GAL
Hormona liberadora de corticotropina	CRH
Hormona liberadora de gonadotropinas	GnRH
Hormona liberadora de tirotropina	TRH
Hormona paratiroidea	PTH
Neurokinina A	NKA
Neuropéptido Y	NPY
Neurotensina	NT
Oxitocina	OT
Péptido del gen relacionado con la calcitocina	CGRP
Sustancia P	SP

no derivan de la pregnenolona, sino de la vitamina A y del colesterol respectivamente.

Los esteroides con 21 átomos de carbono se dividen en pregnanos, glucocorticoides y mineralocorticoides, mientras que los de 19 y 18 átomos se denominan androstanos y estranos respectivamente. La corteza adrenal es la principal responsable de la producción de los glucocorticoides, que regulan el metabolismo de carbohidratos y de los mineralocorticoides, que regulan los niveles corporales de sodio y potasio.

La progesterona y el estradiol son producidos principalmente en el ovario, mientras que los andrógenos en su

Tabla 3. Principales hormonas hipofisarias.

Nombre	Abreviatura
Hormona adrenocorticotrópica	ACTH
Hormona del crecimiento	GH
Hormona estimulante de la tiroides	TSH
Hormona foliculo estimulante	FSH
Hormona luteinizante	LH
Hormona estimulante de los melanocitos	MSH
Prolactina	PRL

Tabla 4. Proteínas y péptidos producidos por el sistema gastrointestinal.

Nombre	Abreviatura
Proteínas y péptidos producidos por el intestino y por el estómago	
Colecistocinina	CCK
Gastrina	-
Secretina	-
Enteroglucagon	-
Polipéptido inhibidor de la gastrina	GIP
Motilina	
Péptido YY	PYY
Bombesina (péptido liberador de gastrina)	CRP
Péptido intestinal vasoactivo	VIP
Proteínas y péptidos producidos por el páncreas	
Glucagon	-
Insulina	-
Amilina	IAPP
Somatostatina	-
Polipéptido pancreático	PP

(-): Sinónimo

-: Mensajeros gastrointestinales generalmente no abreviados en la literatura.

mayoría son sintetizados por los testículos. Estas hormonas regulan principalmente las funciones reproductivas de los mamíferos, por lo que son conocidas como hormonas sexuales sin embargo recientemente se han relacionado con eventos de protección neuronal y la regulación de la función respiratoria (García-Segura *et al.*, 2001, Camacho-Arroyo *et al.*, 1994). Estos esteroides a su vez, pueden ser sustrato de enzimas que promueven la formación de metabolitos hidroxilados con actividad biológica (Frye *et al.*, 2000).

Todas las hormonas esteroides ejercen su acción al unirse a su receptor intracelular específico promoviendo su dimerización y aumentando su afinidad por secuencias reguladoras en el DNA denominadas elementos de respuesta hormonal, regulando así la expresión de distintos genes (Guerra-Araiza y Camacho-Arroyo, 2000). La degradación de hormonas esteroides ocurre principalmente a nivel hepático y requiere de la participación de reductasas que actúan en el anillo A de la molécula, además de la posterior formación de glucoronidos. Los estranos pueden también degradarse por la formación de compuestos sulfatados.

En la tabla 5 se muestran las principales hormonas esteroides con sus respectivas abreviaturas.

Citocinas

Existen múltiples vías de comunicación entre el sistema nervioso, el inmunológico y el endócrino, dentro de las

cuales las citocinas son de gran relevancia (Basedovsky *et al.*, 1985). Las citocinas son pequeñas proteínas que por medio de su unión a receptores de membrana pueden modificar las propiedades y el funcionamiento tanto de las células blanco como de la célula que las secretó (Janeway y Travers, 1997). Son producidas y liberadas por células del sistema inmunológico como los monocitos, los macrófagos y los linfocitos B y T, que a su vez son producidos en tejidos linfoides y en la médula ósea (Abbas *et al.*, 1999).

Las citocinas producidas por los linfocitos se conocen como linfocinas, muchas de ellas por su acción sobre diversos leucocitos se denominan interleucinas, de las cuales hasta el momento se han descrito 18.

Las células del sistema inmunológico son activadas en respuesta a diversos estímulos, produciendo citocinas las cuales participan en la regulación del crecimiento y la diferenciación de varios tejidos, las respuestas inmune e inflamatoria y la secreción de diversas hormonas hipotalámicas e hipofisarias (McCann *et al.*, 2000).

Además de su papel fundamental en las actividades del sistema inmunológico, las citocinas participan en la regulación de diferentes funciones que durante mucho tiempo fueron consideradas típicas de los sistemas nervioso y endócrino, como las respuestas al estrés, la reproducción y el sueño. Las principales citocinas que participan en las funciones del sistema neuroinmunoendócrino se exponen en la tabla 6.

Consideraciones finales

Es necesario mencionar que aunque cada uno de los mensajeros mencionados en el presente trabajo fueron aislados y purificados del sistema nervioso, el endócrino o el inmunológico, actualmente se sabe que los diferentes mensajeros químicos pueden ser compartidos por los diversos tejidos en donde ejercen diversas funciones. Así por ejemplo, una sustancia que inicialmente se caracterizó como neurotransmisor, puede ser tanto sintetizada como tener efectos en el páncreas o el intestino.

Otro aspecto sobresaliente es el hecho de que diferentes mensajeros químicos pueden regular varios eventos bioquímicos relacionados con alguna función en particular en la misma célula, lo cual hace que las diversas funciones del sistema neuroinmunoendócrino estén reguladas de una manera muy precisa por distintos estímulos.

El conocimiento que se tiene hasta el momento de los mensajeros químicos del sistema neuroinmunoendócrino ha permitido empezar a entender cómo se llevan a cabo diversas funciones vitales para los organismos tanto en condiciones normales como patológicas, lo cual ha llevado a establecer diferentes terapias para las distintas enfermedades en las que están involucrados los tejidos que conforman este

Tabla 5. Principales hormonas esteroides.

Nombre	Abreviatura
Pregnanos	
Pregnenolona	PREG ó Pg
Sulfato de pregnenolona	SP
Progesterona	P ó P ₄
Metabolitos de la progesterona	
20 α -Dihidroprogesterona	20 α -OH progesterona
3 β , 5 α Tetrahidroprogesterona (pregnanolona)	3 β , 5 α -THP
3 α , 5 β Tetrahidroprogesterona (epipregnanolona)	3 α , 5 β -THP
3 α , 5 α Tetrahidroprogesterona (alopregnanolona)	3 α , 5 α -THP
Mineralocorticoides	
11-Desoxicorticosterona	DOC
Aldosterona	-
Corticosterona	-
Glucocorticoides	
Cortisol	-
Andostranos	
Androstendiona	A
Androstendiol	-
Testosterona	T
5 α -Dihidrotestosterona	5 α -DHT ó DHT
Dehidroepiandrosterona	DEA
Sulfato de Dehidroepiandrosterona	DHEAS
Estranos	
Estrona	E ₁
Estradiol	E ₂
Estriol	E ₃

(): Sinónimo.

-: Esteroides generalmente no abreviados en la literatura.

Tabla 6. Principales citocinas.

Nombre	Abreviatura
Factor de crecimiento transformante- β	TGF- β
Factor de necrosis tumoral- α	TNF- α
Factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos	GM-CSF
Factor inhibidor de la migración de macrófagos	MIF
Interferón- γ	IFN-
Interleucina-1	IL-1
Interleucina-6	IL-6

sistema. Dichas terapias se basan en el conocimiento de la estructura de los mensajeros químicos, su metabolismo y su mecanismo de acción. ▣

Bibliografía

- Abbas, A., Lichtman, A.H. y Pober J.S., *Cellular and Molecular Immunology*, Saunder Co., Philadelphia, 1999, p. 226-243.
- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. y Watson, J.D., *Molecular Biology of the Cell*, Garland Publishing Inc., New York, 1994, p. 604-723.
- Axelrod, J. y Terry, D.R., Stress hormones: Their interaction and regulation, *Science*, **224**, 452-459, 1984.
- Basedowsky, H.O., del Rey, A.E. y Sorkin, E., Immune-neuroendocrine interactions, *J. Immunol.*, **135** (Suppl 1), 750S-754S, 1985.
- Camacho-Arroyo, I., Ruíz, A., Gamboa-Dominguez, A., Pérez-Palacios, G. y Cerbón, M. A., Immunohistochemical localization of intracellular progesterone and glucorticoid receptors in the rabbit lung, *J. Endocrinol.*, **142**, 311-316, 1994.
- De la Fuente, R. y Alvarez Leefmans, F.J., *Biología de la Mente*, Fondo de Cultura Económica, México, 1998, p. 76-87.
- Fanjul, M.L., Hiriart, M. y Fernández de Miguel, F., *Biología funcional de los animales*, Siglo Veintiuno., México, 1998, p. 117-144.
- Frye, C.A., Manjarrez, J. y Camacho-Arroyo, I., Infusion of 3 alpha, 5 alpha-THP to the pontine reticular formation attenuates PTZ-induced seizures, *Brain Res.*, **881**, 98-102, 2000.
- García-Segura, L.M., Azcoitia, I. y Don Carlos, L. L., Neuroprotection by estradiol, *Prog. Neurobiol.*, **61**, 29-60, 2001.
- Graham, J.D. y Clarke, C.L., Physiological action of progesterone in target tissues, *Endocr. Rev.*, **18**, 502-19, 1997.
- Guerra-Araiza, C. y Camacho-Arroyo, I., Las isoformas del receptor a progesterona: función y regulación, *Rev. Inv. Clin.*, **52**, 686-691, 2000.
- Hadley, M.E., *Endocrinology*, Prentice Hall, New York, 1992, p. 239-290.
- Janeway, C. A. y Travers, P., *Immunobiology*, Garland Publishing Inc., New York, 1997, p. 724-730.
- Knobil, E. y Neill, J.D., *Physiology of Reproduction, Follicular Steroidogenesis and its control*, Raven Press, Nueva York, 1988, p. 331-335.
- Litwack, G. y Norman, A.W., *Hormones*, Academic Press, New York, 1997, p. 193-247.
- Lundberg, J.M., Pharmacology of co-transmission in the autonomic nervous system: integrative aspects of amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide, *Pharmacol. Rev.*, **48**, 113-178, 1996.
- McCann, S.M., Kimura, M., Karanth, S., Yu, W.H., Mastronardi, C.A. y Rettori, V., The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **917**, 4-18, 2000.
- Redrobe, J.P., Calo, G., Guerrini, R., Regoli, D. y Quirion, R., [Nphe(1)-Nociceptin (1-13)-NH(2)], a nociceptin receptor antagonist, reverses nociceptin-induced spatial memory impairments in the Morris water maze task in rats, *Br. J. Pharmacol.*, **131**, 1379-1384, 2000.
- Verhage, M., McMahon, H., Ghijsen, W., Boomsma, F., Scholten, G., Wiegant, V. y Nicholls, G., Differential release of amino acids, neuropeptides and catecholamines from isolated nerve terminals, *Neuron*, **6**, 517-524, 1991.
- Yen, S. y Jaffe, R., *Endocrinología de la Reproducción*, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1993, p. 105-130.
- Zimmermann, H., *Synaptic Transmission*, Oxford University Press, New York, 1993, p. 1-44.