

FACULTAD DE FARMACIA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Trabajo de Fin de Grado

“EFECTOS DEL ESTRÉS SOBRE EL SISTEMA INMUNE”



ANA PONCE GONZÁLEZ



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Farmacia

“EFECTOS DEL ESTRÉS SOBRE EL SISTEMA INMUNE”

-Revisión bibliográfica-

Septiembre de 2021

Autora

Ana Ponce González

Tutora

Rocío Martínez de Pablos

Dpto. Bioquímica y Biología Molecular

RESUMEN

El estrés se puede definir de forma global como el conjunto de reacciones fisiológicas que preparan al organismo para dar respuesta a los distintos estímulos que lo originan.

Actualmente, la mayoría de las personas y principalmente las procedentes de los países más desarrollados se encuentran muy familiarizadas con la palabra “estrés”, tanto que casi todas han dicho sufrirlo alguna vez a lo largo de su vida, siendo muy pocas las que lo asocian a una experiencia positiva, que nos mantiene activos y con capacidad para superarnos diariamente. El estrés, de forma generalizada en la población, suele relacionarse con situaciones desagradables como pueden ser la ansiedad, el miedo a lo desconocido y la incapacidad a la hora de afrontar nuevos retos.

El ser humano, con el paso del tiempo y en respuesta a los distintos estímulos que han ido surgiendo, ha ido adaptando sus mecanismos fisiológicos de respuesta al estrés con el objetivo de asegurar la supervivencia de la especie. Sin embargo, la sociedad tan competitiva y compleja en la que vivimos ha hecho que las demandas ambientales sean cada vez mayores y superen la capacidad de respuesta del individuo, promoviendo un grado de estrés crónico que hará que lo que una vez fue una respuesta adaptativa y protectora del organismo, pase a ser la principal causante del daño y la vulnerabilidad del mismo.

Es por eso que los objetivos de esta revisión se van a centrar en la recopilación de información acerca de los principales mecanismos y mediadores bioquímicos implicados en la inmunosupresión producida como consecuencia de la exposición crónica a estrés; así como los daños colaterales que esta situación de desbalance tendrá sobre los distintos componentes del sistema inmunitario en tres patologías específicas: la enfermedad de Alzheimer, el virus del herpes simple tipo 1 y la disbiosis intestinal.

PALABRAS CLAVE: estrés, sistema inmune, glucocorticoides, enfermedad de Alzheimer, disbiosis.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
PALABRAS CLAVE	1
ÍNDICE	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Evolución histórica del término estrés	3
1.2. Definición de estrés. Tipos. Homeostasis. Alostasis. Carga alostática.	4
1.2.1. Definición de estrés. Tipos.....	4
1.2.2. Homeostasis	6
1.2.3. Alostasis	6
1.2.4. Carga alostática	7
1.3. Abordaje fisiológico del estímulo estresante.....	8
1.3.1. Principales mecanismos implicados en la respuesta al estrés	9
1.3.1.1. Eje SAM (Simpático-Adrenal-Medular)	10
1.3.1.2. Eje HPA (Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal).....	11
2. OBJETIVOS.....	15
3. METODOLOGÍA	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
4.1. Mecanismos inmunosupresores mediados por la hipersecreción de catecolaminas.....	18
4.2. Consecuencias generales de la liberación de glucocorticoides en respuesta al estrés crónico sobre células inmunes.....	19
4.2.1. Acciones periféricas de los glucocorticoides	20
4.2.1.1. Acciones inmunosupresoras	20
4.2.1.2. Acciones antiinflamatorias	21
4.2.2. Acciones centrales de los glucocorticoides	22
4.3. Citoquinas y su implicación en la respuesta al estrés.....	23
4.4. Estrés crónico como factor de riesgo para la EA	25
4.4.1. Mecanismos de daño molecular en la EA asociados al estrés crónico.....	25
4.4.1.1. Mecanismos genómicos	26
4.5. Estrés crónico como factor de riesgo para el desarrollo y reactivación del VHS-1	30
4.5.1. Efectos del estrés crónico sobre la reactivación del VHS-1.....	31
4.6. Estrés crónico como factor de riesgo para la disbiosis y su implicación en el sistema inmune intestinal	31
4.6.1. Sistema inmune intestinal.....	32
5. CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36

1. INTRODUCCIÓN

La palabra “Estrés”, como muchos otros conceptos, ha ido evolucionando con el paso del tiempo y es utilizada en tantos contextos actualmente, que resulta complicado definirla de manera sencilla. Según lo que involucre, puede definirse desde un punto de vista fisiológico, en función de la capacidad de reacción del organismo hacia el estresor; desde un punto de vista psicológico, centrándonos en la percepción negativa que produce un determinado estímulo o situación en la persona; y, por último, desde un punto de vista biológico, en función del impacto que puedan tener determinados estresores ambientales, en los distintos órganos y células de nuestro organismo (Bienertova-Vasku y cols., 2020).

1.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TÉRMINO ESTRÉS

La palabra “Estrés” fue utilizada inicialmente por ingenieros y físicos como Robert Hooke en el siglo XVII, para describir el conjunto de deformaciones que ocurren en un cuerpo cuando éste es sometido a una fuerza externa. Las consideraciones del estrés en sus orígenes, eran puramente físicas y aplicadas a objetos inanimados. Sin embargo, una vez que se comprendió que los organismos vivos estaban igualmente sujetos a la acción de fuerzas procedentes del medio ambiente, se pudo corroborar que a pesar de ser el estrés un fenómeno biológico, podía reducirse conceptualmente a simples leyes de la física.

Gracias a este hallazgo, Robert Hooke con su conocida Ley de la Elasticidad, ya estaba anticipando bastantes hechos acerca del comportamiento del estrés en el cuerpo humano, y los efectos reversibles e irreversibles que éste podría tener en función de su duración, intensidad y capacidad de respuesta del individuo hacia ese estresor determinado (Kültz, 2020).

Tal y como se desarrolla en la Ley de la Elasticidad, como encontramos en el artículo escrito por Quintero y cols., (2020): “si la deformación producida por un determinado nivel de estrés entra dentro del denominado como límite de elasticidad del cuerpo, cuando el estrés desaparece del cuerpo, éste vuelve a recuperar su forma habitual”. “Sin embargo, cuando el nivel de estrés es excesivo y sobrepasa determinados límites que el cuerpo ya no es capaz de soportar, los daños para ese cuerpo comienzan a ser irreversibles y van a terminar produciendo una deformación”. Por tanto, una vez que se comenzaron a aplicar estos conceptos a nivel del cuerpo humano, se vio que la ley de la Elasticidad describía situaciones que tenían mucha similitud con lo que realmente ocurre en el organismo cuando éste se expone a niveles de estrés agudos o crónicos, y la mayor o menor implicación de cada tipo de estrés en la aparición de determinadas enfermedades (Schneiderman y cols., 1992).

Parece curioso cómo, tratándose de dos ciencias totalmente distintas las que definieron el concepto de estrés, resultaron tener mucha relación entre ellas, llegando en 1936 el médico y

fisiólogo húngaro, Hans Selye, también conocido como “El padre del concepto moderno de estrés”, a desarrollarlo por primera vez desde un punto de vista biológico (Ortega, 2011).

Selye observó tras llevar a cabo una serie de experimentos en ratas mientras buscaba nuevas hormonas en la placenta, que cuando éstas se exponían a diversas condiciones como podían ser el ejercicio físico intenso, dosis letales de fármacos o lesiones quirúrgicas, éstas experimentaban una respuesta biológica común hacia esos “agentes nocivos”. Además, si el organismo no era capaz de hacerle frente a lo largo del tiempo a estos estresores, la respuesta biológica iba acompañada de una triada de cambios en el organismo como la atrofia del sistema linfático; la aparición de úlceras pépticas y duodenales; y la hipertrofia de las glándulas adrenales, todos ellos incluidos en la conocida “triada del estrés” (Tan y Yip, 2018).

Esta respuesta fisiológica “no específica” hacia los distintos estímulos o factores desencadenantes de estrés, es lo que Selye llamaría “Síndrome General de Adaptación o GAS”, y defendía que un cuerpo sometido a estrés podía llegar a experimentar tres fases diferentes, conocidas como fase de alarma; fase de resistencia o adaptación del organismo; y fase de agotamiento, pudiendo causar la muerte del individuo si la amenaza era lo suficientemente severa y prolongada.

Sería entonces a partir de estos avances cuando se comenzaron a desarrollar teorías que permitieron el actual conocimiento de la neurobiología del estrés, y su gran implicación en las enfermedades más comunes actualmente como pueden ser la hipertensión, el cáncer y la úlcera péptica, además de las que se tratarán a lo largo de esta revisión (Godoy y cols., 2018; Jackson, 2014).

1.2. DEFINICIÓN DE ESTRÉS. TIPOS. HOMEOSTASIS. ALOSTASIS. CARGA ALOSTÁTICA.

1.2.1. DEFINICIÓN DE ESTRÉS. TIPOS.

Según Hans Selye, como se detalla en el artículo de Fink, (2010): “Todo el mundo sabe qué es el estrés, pero al mismo tiempo nadie lo sabe realmente”. Por ello, se sigue trabajando en el campo del estrés para ampliar cada vez más los conocimientos que se tienen acerca de este fenómeno y sus implicaciones, tanto directas como indirectas, en el ser humano.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el estrés se define como “el conjunto de reacciones fisiológicas que preparan al organismo para la acción” según vemos en el artículo de Martín y cols., (2004).

Como podemos comprobar, el estrés no siempre se percibe como algo dañino, sino como un sistema de alerta necesario para superar los diferentes obstáculos que se van presentando a lo largo de la vida. Sin embargo, a día de hoy, sigue siendo un término muy ambiguo, y según el enfoque que le demos encontraremos múltiples clasificaciones. En esta revisión nos centraremos

fundamentalmente en las mencionadas en la figura 1 y en sus implicaciones sobre el sistema inmune.

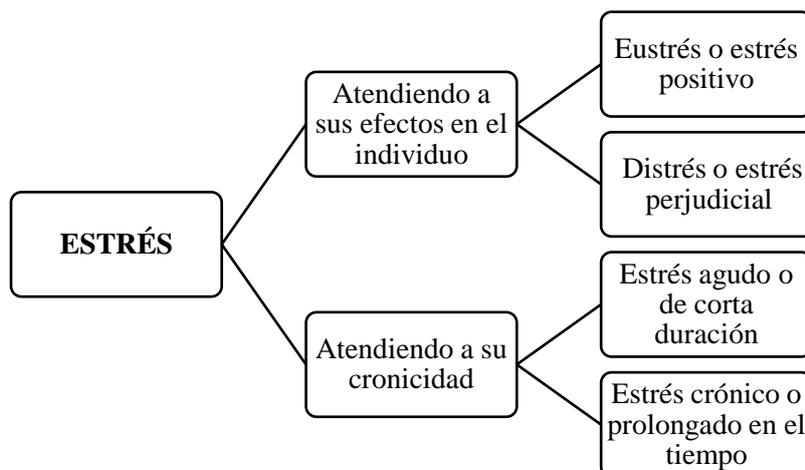


Figura 1. Elaborada a partir de la información recopilada de los artículos de Ortega, (2011); Reineke y Neilson, (2019).

Atendiendo a los efectos en el individuo tendremos:

- **Eustrés o estrés positivo.** El término eustrés, es utilizado en la literatura para referirse al tipo de estrés beneficioso e imprescindible, ya que potencia habilidades muy importantes para el desarrollo de todo ser humano como pueden ser la creatividad, la capacidad de aprendizaje, la toma de decisiones y el sentido positivo, entre otras muchas (Ortega, 2011).
- **Distrés o estrés perjudicial.** Sin embargo, se conoce como distrés al tipo de estrés que resulta perjudicial para el que lo experimenta, al tratarse de un estrés prolongado, muy intenso, que no causa ningún efecto positivo en la persona, sino todo lo contrario. El distrés potencia el agotamiento del organismo y facilita la aparición de determinadas enfermedades, conocidas como "enfermedades del estrés" (Ortega, 2011).

Además de esta clasificación, en función de la capacidad que tenga el organismo para responder al estímulo desencadenante del estrés, encontramos dos términos que tendrán una gran importancia a lo largo de esta revisión, ya que van a tener comportamientos totalmente opuestos.

- ❖ **Estrés agudo.** El estrés agudo es aquel que se manifiesta de forma transitoria, intensa, y durante un período de tiempo no prolongado (minutos), por lo que el organismo suele ser capaz de hacerle frente, adaptarse y regenerarse una vez que deja de estar expuesto a dicho estresor. Algunos ejemplos de estrés agudo pueden ser el térmico, así como el provocado por algunos virus en determinadas infecciones (Reineke y Neilson, 2019).
- ❖ **Estrés crónico.** Sin embargo, el problema viene cuando ese estrés que creíamos "inmediato", se prolonga en el tiempo provocando cambios en el organismo que terminan

causando un desgaste excesivo de los principales sistemas implicados en la respuesta al estrés, como son el sistema nervioso, endocrino e inmunológico, promoviendo así la aparición de la enfermedad (Ortega, 2011).

Por lo tanto, el hecho de que el estrés sea reconocido como algo beneficioso para el individuo o se convierta en una constante amenaza, dependerá del estado físico, psíquico e inmunológico del mismo, además de la cronicidad del estímulo desencadenante de estrés (Fink, 2016).

En este apartado veremos el significado de términos como homeostasis, alostasis y carga alostática, ya que nos van a ayudar a tener una visión global de todas las repercusiones del estrés en el organismo humano y cómo éstas se han ido ampliando y perfeccionando a lo largo del tiempo.

1.2.2. HOMEOSTASIS

Podemos decir que cualquier sistema (ya sea un organismo, célula o tejido) ha alcanzado la homeostasis, cuando las variables que son necesarias para su correcto funcionamiento están reguladas y dentro de un rango dinámico satisfactorio, es decir, es un estado en el que se mantiene un medio interno relativamente constante, sometido a un estrecho margen de variabilidad. Alguna de estas variables que se regulan puede ser la osmolaridad, el pH sanguíneo, los niveles de oxígeno de las células, la glucosa, etc. En el momento en que este estado homeostático se pierde, comienzan a aparecer complicaciones en ese organismo desencadenándose una respuesta de estrés, y en caso de que esta sea insuficiente para defender la homeostasis, se lleva a cabo también la inducción de una respuesta inflamatoria. Por lo tanto, ambas respuestas del organismo frente al estrés se producen con el objetivo de eliminar el factor que haya provocado la pérdida de la homeostasis, para intentar que el organismo vuelva a ella. Sin embargo, esto no siempre se consigue, y lo que pretendía ser una respuesta de defensa hacia el organismo, termina perjudicándolo, como ocurre con la exposición a niveles de estrés crónico (Chovatiya y Medzhitov, 2014).

1.2.3. ALOSTASIS

El término alostasis, surgiría más adelante, alrededor de 1988 y fue desarrollado por Sterling y en 2002, perfeccionado por McEwen. El concepto de homeostasis, no tenía en cuenta los factores medioambientales ni todas aquellas situaciones que fuerzan nuestros sistemas fisiológicos diariamente, sino que hacía referencia a ambientes menos cambiantes, a estados biológicos en equilibrio. Por lo tanto, frente a la homeostasis que se definió como un concepto estático, la alostasis es un concepto dinámico y activo, cuyo objetivo principal es restablecer el equilibrio que se ha perdido previamente.

La alostasis por tanto puede ser definida como: “El nivel de actividad necesario del organismo, para mantener la estabilidad en ambientes en constante cambio, indispensable para la

supervivencia” (Pilnik, 2010). Ante los desafíos que se van presentando, los sistemas alostáticos son los encargados de llevar a cabo mecanismos de adaptación hasta lograr de nuevo el ansiado equilibrio.

Los sistemas alostáticos, serán entonces aquellos que permitan la respuesta a los diferentes estresores llevando a cabo la activación de distintos mecanismos, acorde con la información presente en el artículo de Pilnik, (2010):

- Activación del sistema nervioso autónomo (SNA)
- Activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA)
- Activación del sistema cardiovascular
- Cambios en el metabolismo
- Modificaciones en el sistema inmune

Es por su estrecha relación con el estrés, que este último sistema va a ser uno de los grandes perjudicados, sobre todo en los casos en los que el organismo es incapaz de sobreponerse a los daños provocados.

1.2.4. CARGA ALOSTÁTICA

Cuando nuestros sistemas alostáticos no son capaces de provocar la adaptación del organismo frente al estresor, o el estímulo dañino se prolonga en el tiempo (como ocurre bajo los efectos del estrés crónico o cuando se adoptan estilos de vida poco saludables durante mucho tiempo), llega un momento en que las capacidades del individuo para mantener el equilibrio se ven sobrepasadas (Guidi y cols., 2020).

Vemos por tanto que siempre que nos enfrentamos a cualquier situación estresante, se pasa por un período de gran actividad en el organismo que suele finalizar con un período de recuperación y cese de la actividad en caso de que los sistemas alostáticos consigan terminar con el estresor. Sin embargo, en el momento en el que el período de recuperación no se da, o se da de manera incompleta, comienza a acumularse lo que denominamos carga alostática (Pilnik, 2010).

Esta carga alostática, por tanto, puede definirse como un estado extremo o de hiperactividad crónica de los sistemas alostáticos, caracterizado por la continua estimulación de los sistemas de respuesta al estrés para intentar estabilizar los parámetros alejados de la homeostasis. El hecho de llegar a padecer sobrecarga alostática, va a conducir a un estado de desgaste, que será uno de los principales predictores de mortalidad y deterioro del funcionamiento físico.

Algunos de los marcadores biológicos que pueden utilizarse para evaluar la carga alostática son: el colesterol, la hemoglobina glicosilada, los niveles de cortisol, el índice de masa corporal y la presión arterial sistólica y diastólica en reposo, entre otros muchos (Guidi y cols., 2020).

A pesar de todo, se trata de un concepto que puede verse modificado tanto para mejor como para peor. Existe la posibilidad de disminuir la carga alostática de la persona si se practican hábitos saludables como pueden ser el ejercicio físico moderado de forma continua, practicar yoga, meditación o *mindfulness* y llevando una dieta saludable; mientras que puede verse empeorada con el consumo de alcohol, tabaco y por falta de sueño, entre otros. La carga alostática va a depender mucho del tipo de conductas personales, de la predisposición genética a sufrir una determinada enfermedad y de la capacidad psicológica de hacer frente a las dificultades (Pilnik, 2010).

Como ya se ha mencionado con anterioridad, el sistema inmune es uno de los principales sistemas implicados en llevar a cabo una respuesta frente a todo aquel estímulo que sea percibido como una amenaza para la persona (Godoy y cols., 2018). De manera que, aunque parezca menos importante que órganos como el corazón o el hígado, es uno de los sistemas que más recursos energéticos requiere para la producción y especialización de las células que constituirán las distintas líneas de defensa del organismo, siendo esta una razón por la cual se paraliza frente a estímulos crónicos que requieran de recursos energéticos continuos a los que dar respuesta (Nicholson, 2016).

1.3. ABORDAJE FISIOLÓGICO DEL ESTÍMULO ESTRESANTE

Tras la constante exposición del organismo humano a los distintos estímulos estresantes, éste se ha visto obligado a poner en marcha distintos mecanismos fisiológicos para promover la homeostasis y la supervivencia de la especie humana.

Estos mecanismos fisiológicos en los que se van a ver implicados diferentes órganos y sistemas y que actuarán por medio de la liberación de distintas hormonas, péptidos y neurotransmisores, se conocen como “mecanismos de respuesta al estrés”, entre los que encontramos la famosa respuesta de “*Fight-or-flight*” o “respuesta de lucha o huida”, constituyendo uno de los principales mecanismos de defensa (Dhabhar, 2009).

La respuesta al estrés va a estar codificada por el sistema nervioso central (SNC), cuya misión va a ser la coordinación de tres sistemas encargados de responder a los distintos estímulos ambientales que vayan surgiendo. El encéfalo va a constituir el principal órgano de respuesta al estrés, y a través de la existencia de un circuito neuronal que conecta zonas como el hipocampo, la amígdala y áreas de la corteza prefrontal, conseguirá distinguir los estímulos que supongan amenazas al individuo y darles una respuesta, tanto comportamental como psicológica (McEwen y Gianaros, 2010). Para ello, los sistemas que se deben coordinar son:

- SNA
- Sistema endocrino
- Sistema inmune

En el momento en el que las demandas ambientales se hacen continuas y excesivas, como ocurre hoy en día, se pierde el control de estos sistemas y pasamos de una respuesta fisiológica al estrés adaptativa y protectora a una situación de estrés crónico y desbalance, en la que los mediadores bioquímicos del estrés (glucocorticoides, catecolaminas y citoquinas) terminan modulando de forma dañina a todos los sistemas mencionados anteriormente en el intento por recuperar la homeostasis perdida (Moscoso, 2009).

1.3.1. PRINCIPALES MECANISMOS IMPLICADOS EN LA RESPUESTA AL ESTRÉS

En primer lugar, la respuesta fisiológica al estrés comienza una vez que el estresor es percibido por los sentidos (excepto cuando se trate de un estresor interno), principalmente a través del oído o de la vista. Una vez que esta información es procesada, requerirá de una evaluación cognitiva por parte del individuo, también conocida como “*appraisal*”. Este término, se puede definir según el artículo de Moscoso (2009) como “la interacción entre una amenaza externa, la evaluación cognitiva de la amenaza (*appraisal primario*) y los recursos personales percibidos para enfrentar dicha amenaza (*appraisal secundario*)”.

Esta evaluación que, a simple vista puede carecer de importancia, es la que va a determinar la intensidad y la forma en la que va a reaccionar el individuo desde un punto de vista emotivo respecto al estímulo externo que la originó, y siguiendo con lo que se centra este trabajo, también determinará el tipo de efecto que el estresor tendrá sobre el sistema inmune. Por lo tanto, aquí tenemos la explicación de por qué para lo que una persona es angustiante y estresante, para otra no tiene por qué serlo.

Entre los factores que causan esta variabilidad interindividual a la hora de hablar de estrés, tenemos la autoeficacia de la persona a la hora de enfrentarse al estresor, la personalidad, el nivel existente de soporte social en el que la persona pueda apoyarse y, por último, la experiencia previa con el estímulo causante de estrés. Por otro lado, también existen determinadas situaciones que se ha visto que suelen afectar psicológicamente de forma negativa a casi toda la población y que se suelen utilizar habitualmente por parte de los investigadores a la hora de realizar estudios. Algunos ejemplos de estas situaciones son la pérdida de familiares y seres queridos; el cuidado permanente de familiares con alguna enfermedad crónica; los exámenes académicos y las situaciones de diagnóstico de enfermedades terminales, entre otras muchas (Moscoso, 2009).

En relación al proceso de respuesta, tendremos dos posibles situaciones.

- a. **Que el estímulo se considere estresante de forma puntual.** Si ocurre esto, el organismo pondría en marcha los mecanismos normales y específicos para el mantenimiento de la homeostasis sin causar daño ni desgaste, puesto que se va a llevar a cabo una regulación controlada de los mismos al tener una escasa duración. Estos mecanismos son el eje Simpático-adrenal-medular (SAM) y el eje HPA. Algunos ejemplos de este tipo de

estímulos podrían ser una bajada de los niveles de glucosa o un exceso de ejercicio físico de forma aislada.

- b. **Que el estímulo se considere estresante de forma crónica.** En este caso, se ponen en marcha los mismos mecanismos de respuesta al estrés, pero con la activación descontrolada y continuada de los mismos que sí ejercerá daños sobre los distintos órganos y sistemas del individuo. Algunos de los posibles candidatos que podrían ejercer este tipo de daño podrían ser el distrés emocional, las enfermedades crónicas o la falta de sueño prolongada (Dal Zotto Bustos, 2002).

Aunque son numerosos los mediadores que participan en la respuesta al estrés, como las β -endorfinas (péptidos opioides), hormonas tiroideas, neuropéptidos y determinados ejes neuroinmunoendocrinos, veremos sólo algunos de los que ejercerán una influencia más directa sobre las enfermedades en cuestión.

Las figuras 2 y 3 van a facilitarnos la comprensión de los dos principales mecanismos implicados en la respuesta fisiológica al estrés sobre los que se profundizará.

1.3.1.1. EJE SAM (Simpático-Adrenal-Medular)

Es el principal mecanismo de activación del organismo frente a una situación de estrés agudo en la que se necesita preparar al sistema músculo-esquelético, sistema inmune y cardiovascular para la respuesta de lucha o huida. El sistema encargado de activar este eje va a ser el SNA, más concretamente el sistema nervioso simpático (SNS) (Dhabhar y McEwen, 2007).

Tal y como se detalla en la figura 2, la división simpática del SNA va a constituir una de las principales armas de defensa rápidas frente a la exposición del organismo a un evento estresante, conformando el eje SAM, junto con la actuación coordinada de una región anatómica del tronco del encéfalo, conocida como Locus cerúleo.

Una vez que las capacidades del organismo para hacer frente al estímulo se ven sobrepasadas, se genera una activación de una densa red de neuronas noradrenérgicas en el tronco del encéfalo, concretamente originada en el Locus cerúleo, que incrementará los niveles de alerta, ansiedad y excitación en el organismo. Simultáneamente, las neuronas preganglionares simpáticas procedentes de la médula espinal, harán sinapsis con las neuronas posganglionares simpáticas localizadas en los distintos órganos efectores con la consecutiva liberación de catecolaminas para responder de forma instantánea.

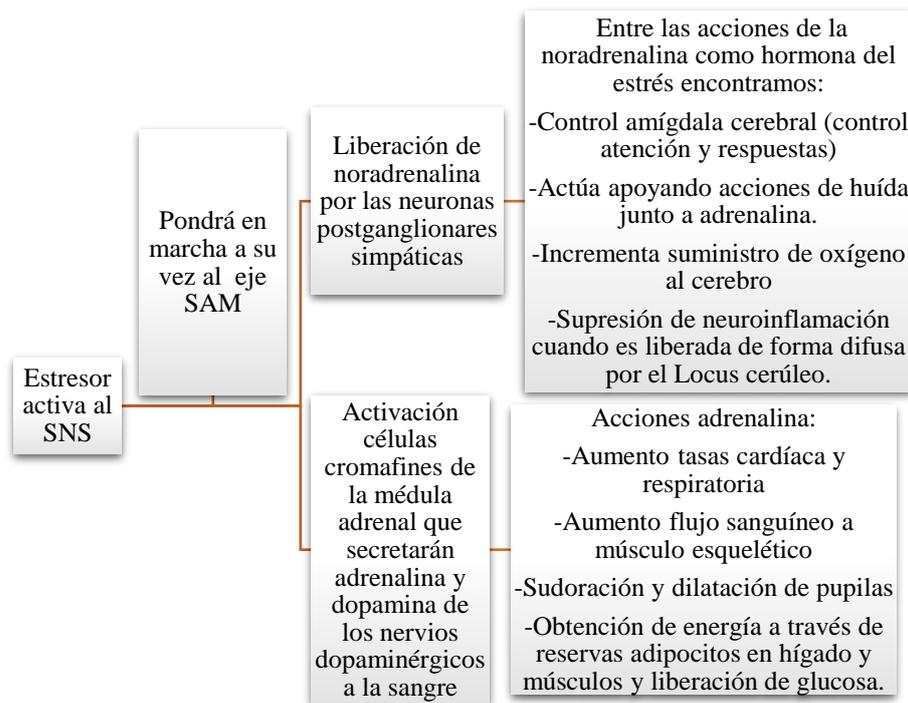


Figura 2. Creada a partir de la información tomada de los artículos de Gómez y Escobar, (2006); Moscoso, (2009).

Si el estado de amenaza continúa tras la descarga simpática en los órganos efectores, el hipotálamo se comunica con las células cromafines de la médula suprarrenal por medio de los axones de las neuronas preganglionares simpáticas. Mediante sinapsis colinérgica con las células cromafines, la médula secretará adrenalina y en menor grado noradrenalina, que reforzarán la respuesta producida por las catecolaminas liberadas por el SNA. Como ninguna de las catecolaminas son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica, las acciones periféricas de las mismas se darán en el cerebro gracias a la liberación de noradrenalina por parte del Locus cerúleo (Chrousos y Gold, 1992; Romero y cols., 2020).

Sólo en caso de que el estímulo estresante persista más allá de varios minutos, se activará la respuesta a través de las glándulas del sistema endocrino, también originada en el hipotálamo.

1.3.1.2. EJE HPA (Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal)

Por otro lado, la presencia de distintas señales internas y externas mediadas por el SNC van a provocar la activación de este segundo eje, cuya respuesta se caracteriza por ser más lenta que la anterior al estar regulada por señales procedentes de hormonas y aferencias neurales de diversos sistemas (Duval y cols., 2010).

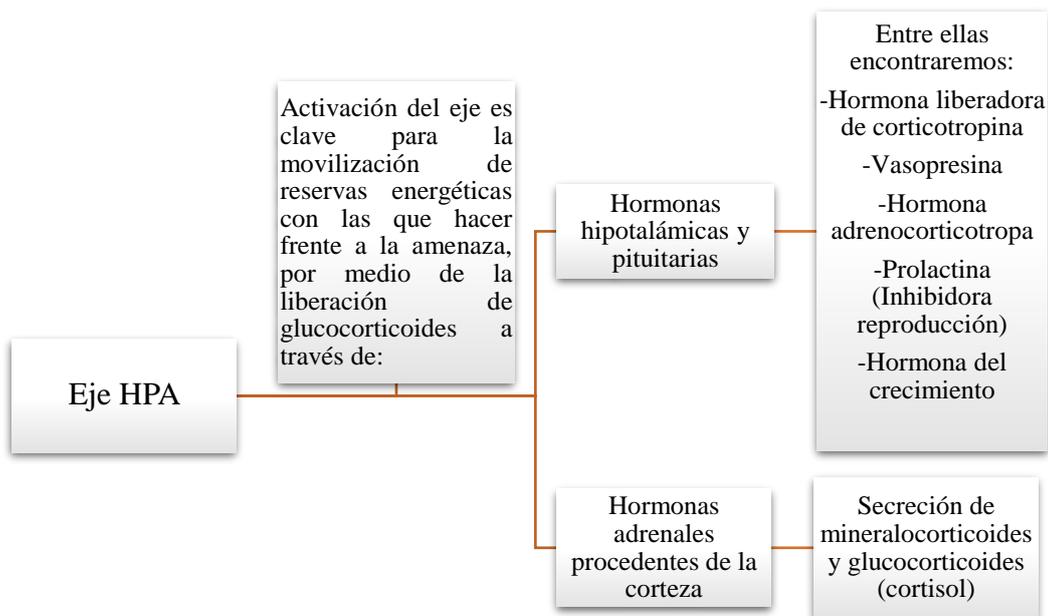


Figura 3. Creada a partir de la información encontrada en el artículo de Sirera y cols., (2007).

Una vez que el estresor activa este eje, en los núcleos paraventriculares del hipotálamo, las neuronas van a secretar hormonas conocidas como hormona liberadora de corticotropina (CRH) y vasopresina (AVP), las cuales viajarán a través de la circulación portal hipofisaria. La unión de la hormona CRH a los receptores acoplados a proteínas G conocidos como “Receptores R1 de la hormona liberadora de corticotropina”, pondrá en marcha la activación de la enzima adenilato ciclasa que conducirá a la estimulación de las células corticotropas de la adenohipófisis para que secreten hormona adrenocorticotropa (ACTH).

La secreción de ACTH actuará posteriormente en la corteza de las glándulas suprarrenales localizadas en el riñón, más específicamente sobre los receptores de melanocortina tipo 2 (también conocidos como MC2R) localizados en la zona fasciculada de la misma. Esta unión con los receptores producirá su estimulación y derivará en un aumento de los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) intracelulares por previa acción de la enzima adenilato ciclasa, que estarán implicados en el repentino aumento de la biosíntesis de colesterol (siendo este el principal precursor de la mayoría de los esteroides), tanto de los glucocorticoides como de los mineralocorticoides (figura 4). Cuando los niveles de cortisol comienzan a ser elevados de forma mantenida, será él mismo el que lleve a cabo una retroalimentación negativa del eje HPA, actuando sobre la secreción de CRH y ACTH en el hipotálamo y la pituitaria, respectivamente (Herman y cols., 2016).

Por otro lado, la AVP también liberada por neuronas del hipotálamo, mediante su unión a los receptores de tipo AVP1B activará a la proteína quinasa C (PKC) de forma que actuará complementando la acción de la CRH para que la ACTH se secrete de forma suficiente, lo

contrario a lo que ocurriría si la vasopresina estimulase la producción de ACTH por ella misma (Herman y cols., 2016).

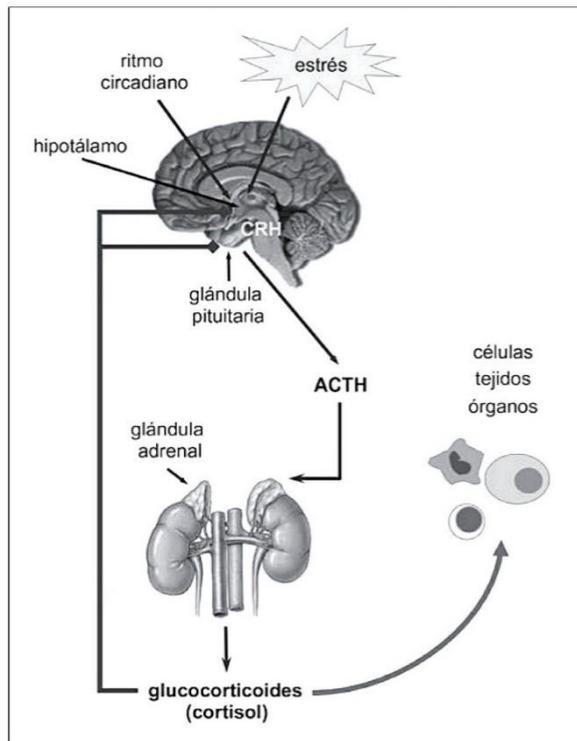


Figura 4. Regulación de los niveles de glucocorticoides endógenos por el eje HPA, tomada del artículo de Pujols, (2015).

Entre los glucocorticoides que se obtienen tras estimular al eje HPA, encontramos de forma mayoritaria en humanos al cortisol, siendo esta hormona esencial para los procesos de metabolización de grasas, carbohidratos y proteínas con el objetivo de movilizar la energía obtenida, y distribuirla a los sistemas que más la necesiten y en el momento necesario para mantener el tono cardiovascular y dar respuesta al estímulo estresante (Herman y cols., 2016).

Los glucocorticoides una vez liberados al torrente sanguíneo, se distribuirán por todo el organismo llevando a cabo sus distintas acciones y una vez alcanzado el SNC, atravesarán la barrera hematoencefálica gracias a sus propiedades lipofílicas. Allí, estas hormonas se encontrarán con dos tipos de receptores intracelulares que expresarán distinta localización y afinidad por estas moléculas, siendo ambos indispensables para mediar la respuesta al estrés y llevar un control más exhaustivo de la activación/inhibición del eje HPA, como se puede apreciar en la información contenida en la tabla 1 (Bisht y cols., 2018).

Es curioso que, según factores como la edad, el ritmo circadiano de secreción de estos esteroides y el estrés agudo o crónico que haya sufrido el individuo durante su vida, la densidad de receptores para glucocorticoides en el cerebro puede variar y con ello, el nivel de daño asociado a los mismos (Meyer y cols., 2001).

TIPO DE RECEPTOR	LOCALIZACIÓN EN EL SNC	AFINIDAD POR LOS GLUCOCORTICOIDES	REGULACIÓN
Receptor de mineralocorticoides (MR) o tipo I	-Restringido a neuronas para evitar la sobreactivación cada vez que los niveles de glucocorticoides aumenten -Localizables en corteza prefrontal, amígdala e hipocampo	-Presenta gran afinidad, por lo que bajos niveles permiten su activación	-Regulan los ritmos de secreción circadianos de glucocorticoides -Activación en condiciones basales
Receptor de glucocorticoides (GR) o tipo II	-Expresados en neuronas y neuroglía (microglía, oligodendrocitos y astrocitos). -Presentes en corteza prefrontal, amígdala, núcleo paraventricular del hipotálamo, Locus cerúleo e hipocampo.	-Baja afinidad, sólo altas concentraciones de glucocorticoides inducen su activación	-Activación frente a condiciones estresantes que cursen con altos niveles de glucocorticoides

Tabla 1. Elaborada a partir de la información del artículo de Bisht y cols., (2018) en la que se muestran las principales diferencias entre el MR y el GR en el cerebro.

A lo largo de nuestra vida, iremos alternando situaciones de estrés agudo que fomenten el aprendizaje con situaciones estresantes que duren más de lo esperado. Por ello, ahora que ya conocemos cómo nuestro organismo da respuesta y se adapta en condiciones normales, será imprescindible conocer los mecanismos y mediadores que se ponen en marcha cuando los principales sistemas efectores del estrés se desregulan por una continua estimulación. Además, es importante conocer por qué el sistema inmune está implicado en una mayor susceptibilidad del individuo a enfermedades tumorales, infecciosas, intestinales y neurodegenerativas, entre otras muchas.

2. OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión bibliográfica es la recopilación de información acerca de los principales mecanismos bioquímicos que se ponen en marcha tras la exposición crónica al estrés para poder demostrar por qué se va a producir un estado de inmunosupresión y un aumento de la vulnerabilidad de los individuos a la hora de contraer enfermedades de diversa índole.

Aunque el estrés haya estado presente desde tiempos inmemoriales y haya tenido una gran repercusión en los individuos tanto en la salud como a nivel socioeconómico, en el año 2020 a causa de la pandemia provocada por la Covid-19 ha comenzado a generar un interés especial tras comprobarse que los individuos que habían sido sometidos a mayores niveles de estrés durante el confinamiento presentaban una mayor susceptibilidad a la hora de contagiarse.

Debido a que el estrés supone uno de los principales factores de riesgo ambiental para un sinnúmero de enfermedades, se han elegido tres de las más prevalentes y que más interés y curiosidad producen, como son la enfermedad de Alzheimer (EA), el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y la disbiosis intestinal.

Para ello, en esta revisión se van a trabajar los siguientes objetivos:

- El origen de la palabra estrés, cómo ha ido evolucionando y el conocimiento de los distintos términos que completan su definición.
- El conocimiento de los distintos tipos de estrés atendiendo a su cronicidad y efectos en el individuo, principalmente los efectos sobre las células del sistema inmune.
- El estudio de los mecanismos fisiológicos de respuesta al estrés y qué ocurre cuando se vuelven perjudiciales al ser estimulados de forma crónica.
- Estudio global del mecanismo de acción inmunosupresor llevado a cabo por catecolaminas, glucocorticoides y citoquinas en respuesta al estrés crónico.
- Influencia de este factor de riesgo ambiental sobre las células del sistema inmune en enfermedades como EA, la reactivación del VHS-1 y la disbiosis.

3. METODOLOGÍA

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica acerca de los efectos que el estrés produce sobre el sistema inmune, comenzando con una visión global y profundizando finalmente en su relación con tres tipos de enfermedades concretas, una de carácter neurodegenerativo, otra de carácter infeccioso y otra de tipo intestinal.

Para llevar a cabo la estructuración inicial del trabajo y la búsqueda de toda aquella información necesaria para ir completando cada apartado, se ha hecho uso de diferentes bases de datos, libros electrónicos, artículos publicados en revistas científicas y otras publicaciones.

Las principales bases de datos consultadas fueron las siguientes, por orden de prioridad:

- **PubMed:** desarrollado por la National Center for Biotechnology Information (NCBI). Las consultas se llevaron a cabo mediante la elección de palabras clave en inglés, unidas en determinadas ocasiones por el conector “AND” cuando se requerían artículos más específicos que relacionaran más de un concepto.

En este caso, los filtros utilizados para la búsqueda fueron:

- ✓ Información de los últimos 15 años para asegurar fuentes lo más actualizadas posible. Sin embargo, había ocasiones en las que se tuvo que ampliar más el margen de búsqueda pues no se encontró la bibliografía necesaria lo suficientemente reciente.
 - ✓ Acceso libre a texto completo y de forma gratuita, ya que existían algunos que requerían de aportación económica para visualizarlos.
 - ✓ Se hizo uso de una gran variedad de descriptores para conseguir el máximo número de artículos con la mayor similitud al tema que se quería exponer. Algunos de los más empleados fueron “Chronic stress AND immune system”; “Neuroinflammation in AD”; “Immune response”; “Cortisol AND AD”; “Chronic stress AND HSV-1”; “Association between neuroinflammation AND microglial activation”, “Glucocorticoids AND stress systematic review”.
- **ScienceDirect:** a través del acceso directo mediante mi institución, siendo en este caso la Universidad de Sevilla y haciendo uso del usuario virtual del estudiante en cuestión.
 - **Scielo**
 - **Google académico:** permitía acotar la búsqueda tan amplia de bibliografía realizada por PubMed y consultar artículos científicos tanto en español como en inglés.
 - **Elsevier:** se utilizó para la consulta de determinados libros electrónicos cuando se requería información más detallada acerca de cualquier aspecto del trabajo.

Para la elección de un artículo determinado como referente, se leía primeramente el resumen, en muchos casos la introducción y el apartado de resultados, escogiendo sólo aquellos que podían

ofrecer la información necesaria para el desarrollo de esta revisión. Aunque la gran mayoría de artículos empleados para recabar información estaban escritos en inglés, se han empleado algunos de gran utilidad también en español procedentes principalmente de google académico y del depósito de investigación de la US.

En lo que se refiere a términos cronológicos, la búsqueda bibliográfica comenzó en febrero de 2021 y terminó en julio de 2021.

Por último, en esta figura se muestra la proporción de artículos utilizados en función de los años de publicación de cada uno de ellos.



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. MECANISMOS INMUNOSUPRESORES MEDIADOS POR LA HIPERSECRECIÓN DE CATECOLAMINAS

La continua activación del eje SAM lleva a su desregulación, de forma que la capacidad inmunomoduladora de las moléculas resultantes (en este caso las catecolaminas) pasa a ser fundamentalmente inmunosupresora y antiinflamatoria.

La modulación se va a llevar a cabo fundamentalmente a través de la activación de distintos mecanismos mediados por el receptor adrenérgico β_2 , localizado en células pertenecientes a la inmunidad innata (células *Natural Killer* (NK), monocitos y macrófagos; al igual que en microglía y astrocitos en el SNC) y a la inmunidad adaptativa (linfocitos T y B).

La activación de dicho receptor, pondrá en marcha una cascada de señalización interna mediada por el AMPc y la proteína quinasa A (PKA), que conducirán finalmente a:

- La inhibición de producción del factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citoquinas proinflamatorias como la interleuquina (IL)-12, la IL-6 o el interferón (IFN)- γ , mientras que de forma contraria van a estimular la producción de citoquinas antiinflamatorias con las que contrarrestar la sobreacumulación de productos citotóxicos secretados por macrófagos y linfocitos como la IL-4, IL-10 y el factor de crecimiento transformante (TGF)- β (Raison y Miller, 2003).
- Inhibición de la translocación nuclear del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas o también llamado NF- κ B. Este factor de transcripción nuclear está implicado en la regulación de genes tanto de la inmunidad innata como adaptativa. Su translocación suele ser la causante de la transcripción de genes y proteínas implicadas en procesos pro-inflamatorios y con un marcado carácter de daño oxidativo, como podrían ser la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), implicadas en fenómenos de excitotoxicidad y neurotoxicidad.
- En el SNC, una regulación inadecuada de los receptores β_2 en microglía y astrocitos, puede contribuir a la neuroinflamación asociada a enfermedades neurodegenerativas y autoinmunes.
- En las células NK, la activación de estos receptores va a suponer una disminución de su actividad citotóxica, contribuyendo así a la inmunosupresión. Sin embargo, concentraciones más bajas de adrenalina actuando a través de la activación de los mismos receptores se vio que podían estimular la citotoxicidad.
- Los neutrófilos van a ver inhibida su migración y la expresión de adhesinas propias de ellos, como la CD11b/CD18 con un importante papel en los procesos inflamatorios.

- Si los receptores $\beta 2$ presentes en los linfocitos se activan también, éstos serán retenidos en los ganglios linfáticos en lugar de seguir circulando por la sangre como suelen hacer en condiciones normales (Scanzano y Cosentino, 2015; Pavlov y cols., 2018).

4.2. CONSECUENCIAS GENERALES DE LA LIBERACIÓN DE GLUCOCORTICOIDES EN RESPUESTA AL ESTRÉS CRÓNICO SOBRE CÉLULAS INMUNES

A los glucocorticoides desde sus orígenes, siempre se les han atribuido acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. De hecho, esto explicaría su liberación durante enfermedades autoinmunes y alérgicas (las cuales presentan un gran componente proinflamatorio) como posibles mediadores de la inflamación. Sin embargo, aunque la acción mayoritaria de éstos en la periferia sea antiinflamatoria, tras la exposición continua y prolongada al estrés, se puede observar un estado inflamatorio en el SNC también provocado por estas moléculas, conociéndose esta contradicción de acciones como “paradoja glucocorticoidea” (Sorrels y Sapolsky, 2007).

Mientras que la actuación de niveles basales de glucocorticoides será esencial para que las catecolaminas produzcan una estimulación rápida del sistema inmunitario, concentraciones por encima de lo normal ejercerán efectos inmunosupresores para evitar los daños autoinmunes a largo plazo (Sorrels y Sapolsky, 2007).

Por lo tanto, de todas las acciones que presentan estas moléculas, en la siguiente figura se pueden apreciar de forma esquematizada sólo algunas de las que más influencia tienen sobre el organismo y el sistema inmune, tanto en condiciones normales como de liberación descontrolada.

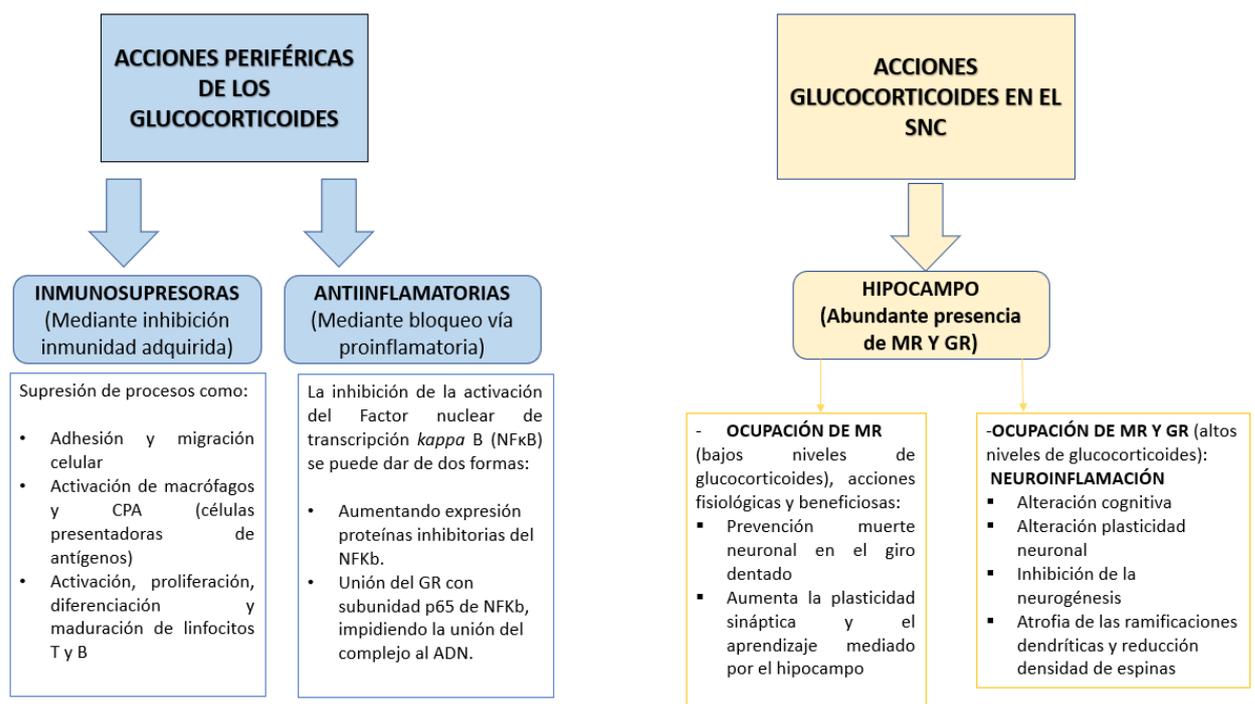


Figura 5. Elaborada a partir de la información obtenida de varios artículos (Pavlidis y cols., 1996; McEwen y Magariños, 2001; De Bosscher y cols., 2003; Sorrels y Sapolsky, 2007).

Como se ha podido apreciar en la figura 5, el estrés crónico mediado por la activación de los GR va a causar efectos muy variados en las distintas células y componentes del sistema inmunitario.

4.2.1. ACCIONES PERIFÉRICAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

4.2.1.1. ACCIONES INMUNOSUPRESORAS

Los glucocorticoides son moléculas que, a nivel celular, son capaces de inhibir ambos tipos de inmunidad llevando a cabo de este modo sus acciones inmunosupresoras. Siguiendo con el orden de puntos establecido en la figura 5, se detallará un poco cada apartado.

-Las moléculas de adhesión son receptores celulares funcionales cuya presencia será esencial en los procesos de migración y activación leucocitaria al igual que en el desarrollo de las respuestas inflamatoria y respuesta inmune celular. Es por ello que, una gran parte de estas moléculas de adhesión como la L-selectina, algunas pertenecientes a las distintas subfamilias de integrinas (como el antígeno asociado a la función linfocitaria o LFA-1; moléculas de adhesión celular como la Mac-1 o los *Very late antigen* (VLA 4-6)) y otras procedentes de la superfamilia de las inmunoglobulinas (*Intercellular adhesion molecule 1* o ICAM-1, y *Vascular cell adhesion molecule* o VCAM-1, entre otras) se van a expresar en la membrana celular tanto de células linfoides como de células mieloides y, por tanto, se verán influenciadas por los efectos del estrés crónico (Macías, 2006). De esta forma, como el estrés crónico produce la apoptosis e inhibición de la proliferación de un gran número de células inmunitarias como más adelante se detalla, el número de moléculas de adhesión y los procesos de migración experimentarán también una drástica disminución.

-A nivel molecular, los glucocorticoides van a limitar la capacidad de interacción de uno de los tipos de células presentadoras de antígenos como son las células dendríticas con las células T inmaduras mediante la inhibición de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC II), de forma que no podrá llevarse a cabo el proceso de presentación de antígenos que active a estas células inmunitarias para que puedan completar su maduración. Además, se vio que el estrés crónico tiene la capacidad de mantener a las células dendríticas en un estado de inmadurez inferior al que deberían tener (Sorrels y Sapolsky, 2007).

En cuanto a los macrófagos, al inhibir el estrés crónico la proliferación de la respuesta Th1 o respuesta celular en la que estas moléculas fagocíticas se ven mayormente involucradas, su activación y desarrollo se va a ver paralizado o reducido con respecto a una situación de estrés normal o agudo (Shimon-Hophy y Avtalion, 2021). Sin embargo, aunque los glucocorticoides son los principales causantes de producir la muerte celular de células inmunes como los linfocitos T y B, se ha visto que los macrófagos son células relativamente más resistentes a la apoptosis

inducida por los glucocorticoides por lo que su disminución se deberá principalmente a la inhibición de su proliferación y no a su apoptosis (Diaz-Jimenez y cols., 2021).

-Otro de los cambios que se va a producir tras la exposición crónica a los glucocorticoides por el estrés va a afectar al tráfico celular y a la redistribución de las células inmunes periféricas imprescindibles a la hora de llevar a cabo una respuesta inmune eficaz, potenciando la retención de las mismas en los ganglios linfáticos en lugar de circulando por la sangre. Además, el tratamiento con estas moléculas o el aumento de las mismas como consecuencia del estrés, va a producir la atrofia de órganos que son imprescindibles para la formación y proliferación de células inmunes como son el timo y otros órganos linfoides (Bauer y cols., 2009).

Por otro lado, a nivel celular y debido a la presencia de GR en los leucocitos, el estrés crónico va a inhibir la proliferación de los linfocitos T y B pudiendo incluso desencadenar su muerte por medio de la activación de mediadores del proceso apoptótico como pueden ser la caspasa-9, el factor Bcl-2 y una proteína conocida como *Apoptotic protease-activating factor 1* o Apaf-1. Además, no sólo inducirán la apoptosis en células de la inmunidad adquirida, sino que otras células de la inmunidad innata como son los basófilos y eosinófilos implicados en la inflamación se verán igualmente afectados (Sorrels y Sapolsky, 2007).

4.2.1.2. ACCIONES ANTIINFLAMATORIAS

El hecho de que tras la exposición a estímulos crónicos aumente la ocupación de los GR, se ha relacionado directamente con la inhibición de la actividad proinflamatoria mediada por dos factores transcripcionales de tipo inflamatorio como son el NF- κ B y la proteína activadora 1 (AP-1). La unión de dichos factores transcripcionales a sus elementos de respuesta en el ácido desoxirribonucleico (ADN) es lo que da lugar a la posterior transcripción de genes proinflamatorios que regularán citoquinas, receptores y moléculas de adhesión, procesos que tratarán de evitar los glucocorticoides mediante sus acciones periféricas (Sorrels y Sapolsky, 2007).

Las acciones antiinflamatorias de los glucocorticoides se van a llevar a cabo principalmente a través de dos mecanismos diferentes:

- 1. Mediante la síntesis de proteínas inhibitorias del complejo NF- κ B inducida por el exceso de glucocorticoides.**

La translocación nuclear del complejo glucocorticoides-GR termina estimulando la transcripción de genes como aquel inhibidor del factor κ B o I κ B. Cuando ocurre una elevada transcripción de este gen mediada por la continua activación de los GR, se produce un aumento en la concentración de ácido ribonucleico mensajero o ARNm que codifica para la proteína I κ B cuyo papel será clave para que se produzca la acción antiinflamatoria. Una vez sintetizadas estas proteínas, éstas son capaces de translocarse

al núcleo y unirse a los complejos NF- κ B previamente activados para inducir su salida hacia el citoplasma donde ya no será posible la activación génica mediada por este factor transcripcional inflamatorio (Villalobos y Alvarado, 2000; De Bosscher y cols., 2003).

2. Mediante procedimientos de interferencia transcripcional mediados por la unión del GR a elementos clave del complejo de transcripción.

Se ha demostrado que los GR tienen la capacidad de interactuar físicamente tanto con la subunidad p65 del complejo NF- κ B como con la subunidad Jun, monómero perteneciente a la AP-1 imprescindibles para la unión del factor de transcripción a sus elementos de respuesta en el ADN. Al inhibirse mediante estas uniones el complejo de iniciación de la transcripción de ambos factores, ocurrirá un antagonismo de funciones y un reclutamiento de correguladores que terminará con la inhibición de la expresión génica inflamatoria (De Bosscher y cols., 2003; Sorrels y Sapolsky, 2007; Diaz-Jimenez y cols., 2021).

4.2.2. ACCIONES CENTRALES DE LOS GLUCOCORTICOIDES

El papel desempeñado por los glucocorticoides en la periferia va a variar con respecto al que llevan a cabo cuando actúan en el SNC, de la misma forma que concentraciones basales de glucocorticoides en el cerebro tendrán acciones beneficiosas diferentes a las que producirán niveles elevados a causa de una larga exposición al estrés.

Las células del hipocampo, por su alta expresión tanto de MR como de GR, van a ser uno de los blancos principales en las situaciones estresantes (Sorrels y Sapolsky, 2007).

A nivel celular se ha descrito que, tanto en humanos como en roedores, niveles basales de estrés y glucocorticoides desempeñan un importante papel en la neurogénesis al aumentar el aporte de glucosa y oxígeno a las neuronas y células gliales mediante acciones conjuntas de catecolaminas y glucocorticoides que harán que aumente la actividad del encéfalo. De esta forma, se facilita la creación de nuevas estructuras y conexiones neuronales que potenciarán la formación de nuevas memorias. Además, mientras que el organismo sea capaz de controlar la respuesta al estrés y no ocurra una desregulación de los ejes fisiológicos ni la hiperactivación de la microglía, éstas además de actuar como centinelas inmunes realizarán sus funciones de regulación de las redes neuronales, aumentando la plasticidad sináptica y la liberación de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) previniendo la muerte neuronal en el giro dentado y potenciando la supervivencia.

Por el contrario, niveles elevados de glucocorticoides mantenidos de forma crónica, se asocian con cambios perjudiciales en la arquitectura celular del hipocampo, acarreando procesos de atrofia e inhibición neuronal que estarán estrechamente relacionados con muchos trastornos cerebrales y procesos de degeneración y alteración cognitiva (Diaz-Jimenez y cols., 2021).

A medida que las neuronas van muriendo como consecuencia de estados inflamatorios crónicos, como ocurre durante el envejecimiento o el estrés crónico, aquellas que lo hacen de forma necrótica van a liberar sustancias como adenosín trifosfato (ATP), prostaglandinas y citoquinas proinflamatorias, además de neurotransmisores como el calcio y el glutamato entre otros restos celulares. Todos estos patrones de daño molecular activarán al sistema inmune innato cerebral (microglía y astrocitos), que pasarán de un estado fisiológico ramificado a un fenotipo ameboide reactivo y oxidante con el que intentarán combatir la inflamación y que terminará por empeorarla al inhibir también la liberación de factores neurotróficos necesarios para la neurogénesis y la supervivencia neuronal. Además, la activación microglial y la proliferación de los astrocitos favorecerá la extravasación a la sangre de leucocitos como monocitos y granulocitos procedentes de la periferia que migrarán hacia el lugar del daño y que contribuirán con la liberación de más mediadores inflamatorios, empeorando la inducción de excitotoxinas y los daños isquémicos en el hipocampo (McEwen y Magariños, 2001; Sorrels y Sapolsky, 2007).

Además, vamos a ver el papel tan influyente que tienen las citoquinas como mediadores bioquímicos del estrés al ser moléculas que van a permitir la comunicación bidireccional entre los sistemas nervioso e inmune.

4.3. CITOQUINAS Y SU IMPLICACIÓN EN LA RESPUESTA AL ESTRÉS

Las citoquinas son proteínas secretadas por células inmunitarias como linfocitos y macrófagos, que van a poder modular también al eje HPA y al eje SAM gracias a la existencia de receptores neuronales de citoquinas en el SNC (localizándose la mayoría de ellos en el hipocampo, pero también en hipotálamo e hipófisis). Su principal función va a ser permitir la comunicación entre las distintas células del sistema inmune, ya que van a participar en una gran variedad de procesos tanto fisiológicos como patológicos.

Para comprobar la relación entre la liberación de citoquinas y la respuesta a estrés, se hicieron estudios en ratas que demostraron que tras la incubación *in vitro* de la eminencia media del hipotálamo disecada y sometida a varias concentraciones de distintas citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, TNF y lipopolisacárido (LPS) bacteriano, la secreción de CRH se vio aumentada en todos los casos de forma dependiente de la dosis excepto en el caso de exposición a LPS, afirmando así que sólo las citoquinas presentaban receptores neuronales que servirían de nexo entre el sistema inmune y el neuroendocrino (Herman y cols., 2016).

El efecto de las citoquinas por tanto es dosis-dependiente, por lo que cuando se encuentran a concentraciones inferiores a 1nM, ejercen efectos locales. Sin embargo, cuando las concentraciones de citoquinas ante un estímulo estresante persistente se elevan por encima de los 10 nM, los efectos se darán de forma conductual y sistémica, pudiendo atravesar la barrera hematoencefálica, unirse a sus receptores presentes en el SNC y llevar lo que originariamente se

trataba de una inflamación periférica a una inflamación de las estructuras cerebrales que atraerá y dañará a las células de la glía.

Es importante conocer que, en gran medida, la respuesta inmune está mediada por un balance existente entre la producción de citoquinas por parte de dos subpoblaciones de linfocitos, los linfocitos Th1 (pertenecientes a la respuesta inmune celular) y los linfocitos Th2 (de la inmunidad humoral). Mientras que en la respuesta Th1 o celular predomina la secreción de citoquinas proinflamatorias como la IL-2, la IL-1 β , el IFN- γ , la IL-6 y el TNF, en la Th2 o humoral abunda la secreción de moléculas como la IL-4, la IL-6, la IL-10, la IL-13 y el TGF- β con marcado carácter antiinflamatorio y neutralizante de la respuesta celular. Bajo la exposición a estrés crónico, el balance existente entre ambas respuestas se ve desplazado hacia el predominio de la respuesta humoral, inhibiendo con ello la presencia del mayor número posible de moléculas proinflamatorias (De Boscher y cols., 2003; Sorrels y Sapolsky, 2007).

Por último, se ha visto que las citoquinas van a poder modular el eje HPA tanto de forma indirecta como directa.

-De forma indirecta: favoreciendo la resistencia de los receptores de glucocorticoides, los cuales están presentes en un gran número de células y sistemas del organismo (tanto células inmunes como del sistema nervioso), debido a su continua estimulación. De esta forma, se termina produciendo una hiperactividad del eje HPA debido a la inhibición del mecanismo normal de regulación de los glucocorticoides.

-De forma directa: cuando se encuentran en altas concentraciones, las citoquinas actuarán uniéndose a sus receptores cerebrales y activando diferentes mecanismos fisiológicos. Los principales mecanismos son:

1. **Neuroinmunológicos:** por medio de la secreción de citoquinas *in situ* en el cerebro por activación de las células de la glía. El cerebro, tiene la capacidad de sintetizar y secretar una amplia variedad de citoquinas en respuesta a concentraciones elevadas de las mismas procedentes incluso de la periferia. Por lo tanto, será un órgano susceptible a la acción de éstas cuando se producen tanto de forma periférica como *in situ*.

Al ser las células de la glía las mayores productoras de citoquinas proinflamatorias del SNC (fundamentalmente de IL-1, IL-6 y TNF) seguidas de las neuronas, esto supondrá uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas que cursen con inflamación.

2. **Neuroquímicos:** se inician con la liberación de diferentes neurotransmisores, como la noradrenalina y la serotonina.

3. **Neuroendocrinos:** actúan por medio de la activación de la CRH, promoviendo así la sobreestimulación del eje HPA y el aumento en la liberación de hormonas del estrés como el cortisol (Sirera y cols., 2007; Pavón y cols., 2004).

Una vez conocidos los mecanismos de acción de los principales mediadores bioquímicos del estrés de forma individualizada, vamos a pasar a conocer su influencia dentro de tres enfermedades con etiologías totalmente distintas pero que parecen tener relación, siendo éstas de origen neurodegenerativo como es la EA, de origen infeccioso, como el VHS-1 y de origen intestinal como la disbiosis.

4.4. ESTRÉS CRÓNICO COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA EA

La EA, descrita por primera vez por el doctor alemán Alois Alzheimer en el año 1906, constituye la enfermedad neurodegenerativa más prevalente a nivel mundial y es la causa de entre el 50 y el 70% de los casos de demencia asociados a la edad en nuestro país (Garcés, 2016).

A pesar de tratarse de una enfermedad multifactorial en la que van a estar involucrados fundamentalmente factores cronológicos, ambientales y genéticos, a día de hoy sigue sin conocerse con certeza el origen de la misma. Sin embargo, lo que sí se conoce con seguridad es que el estrés crónico constituye el principal factor ambiental que, a la larga, incrementará las posibilidades de padecerla o acelerará el progreso de la misma (Selkoe, 2001).

4.4.1. MECANISMOS DE DAÑO MOLECULAR EN LA EA ASOCIADOS AL ESTRÉS CRÓNICO

Cada vez es mayor la evidencia científica que avala que niveles elevados de glucocorticoides a causa del estrés crónico que sufrimos con tanta frecuencia hoy en día, van a provocar cambios importantes en la estructura del cerebro actuando principalmente sobre las neuronas y los componentes de la inmunidad innata del mismo, las células de la glía. Como consecuencia de la inflamación existente en áreas cerebrales por los altos niveles de citoquinas proinflamatorias características de los episodios de estrés de larga duración y la edad, las células de la inmunidad innata cerebral (principalmente astrocitos y microglía) se verán atraídos y activados por estos patrones de daño molecular a través de sus distintos receptores. Esta activación producirá a su vez una mayor liberación de citoquinas proinflamatorias, estrés oxidativo y excitotoxicidad que terminará reclutando cada vez un mayor número de células de la inmunidad cerebral, formando un círculo vicioso que producirá un estado neuroinflamatorio sostenido en el tiempo que constituirá el principal factor desencadenante de la pérdida sináptica, de la alteración de la plasticidad neuronal y de la alteración cognitiva provocada por la muerte progresiva de gran parte de las neuronas (Vyas y cols., 2016). En la figura 6, se puede apreciar esto de forma clara y visual.

Al ser el hipocampo una de las estructuras cerebrales con más GR, va a ser una de las más afectadas por los diversos efectos perjudiciales de este factor ambiental, viéndose comprometidas

funciones cognitivas como el aprendizaje y la formación de nuevas memorias en las que esta estructura límbica se encuentra implicada (Saeedi y Rashidy-Pour, 2021).

El estrés podrá ejercer sus efectos perjudiciales en el cerebro a través de mecanismos de tipo genómico, y no genómico, entre los que se incluyen los epigenéticos. Sin embargo, esta revisión se centrará en dos mecanismos genómicos concretos: la influencia del estrés en el metabolismo energético neuronal que dañará tanto a neuronas como a microglía y astrocitos y en la neuroinflamación provocada como consecuencia de la interacción entre la inmunidad innata cerebral, el estrés crónico y los altos niveles de citoquinas proinflamatorias.

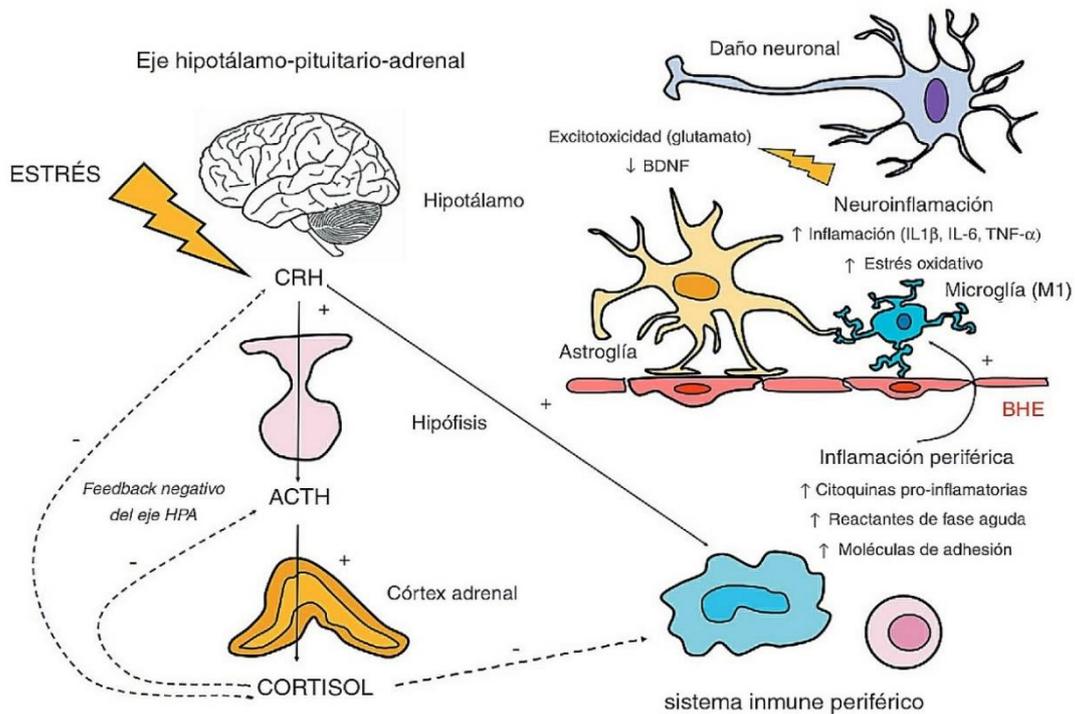


Figura 6. Tomada del artículo de Soria y cols., (2018) donde se puede ver de forma clara y esquemática los principales mecanismos por los que el estrés crónico y la desregulación del eje HPA van a terminar provocando un daño neuronal irreversible facilitando así el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la EA.

4.4.1.1. MECANISMOS GENÓMICOS

El estrés crónico puede actuar activando o reprimiendo la transcripción de genes por medio de la unión de los glucocorticoides a sus GR citoplasmáticos correspondientes.

La importancia que esto tiene es que mediante estudios transcriptómicos en el hipocampo, se han determinado algunos genes diana de los GR relacionados con la inmunidad cerebral, los factores neurotróficos, el metabolismo energético neuronal, la adhesión celular y el catabolismo de los neurotransmisores, siendo todos ellos genes clave para una adecuada homeostasis cerebral (Vyas y cols., 2016).

Dentro de los mecanismos influenciados por el estrés que favorecen la EA encontramos:

- A. Metabolismo energético neuronal y microglial
- B. Neuroinflamación
- C. Acumulación del péptido β -amiloide ($A\beta$) y Tau
- D. Inducción apoptosis neuronal
- E. Inhibición neurogénesis

De todos ellos, los que relacionan directamente los efectos del estrés con el sistema inmune cerebral son principalmente los dos primeros:

A. METABOLISMO ENERGÉTICO NEURONAL Y MICROGLIAL

Niveles normales de glucocorticoides van a facilitar la creación de nuevas estructuras y conexiones neuronales que van a permitir el aporte de mayores cantidades de oxígeno y glucosa a las neuronas y neuroglía gracias a las acciones basales de las catecolaminas. El hipocampo, por tanto, se va a enriquecer, aumentando de esta forma su actividad y permitiendo que sea más fácil recordar y almacenar información tras un evento estresante agudo además de mejorar los sistemas de defensa cerebrales.

Sin embargo, si el estresor se cronifica con el paso del tiempo, tendrá lugar el efecto contrario. Los niveles de glucosa y oxígeno decaen por acción de los glucocorticoides, provocando estrés oxidativo y una drástica disminución de los niveles de ATP imprescindibles para mantener el potencial de membrana mitocondrial y así evitar la muerte celular por apoptosis. Como consecuencia de este déficit de glucosa, el hecho de que constituya el principal combustible para neuronas y neuroglía, hará que se dificulte la recaptación del glutamato, principal neurotransmisor excitatorio y el correcto funcionamiento de la inmunidad innata cerebral (Osborne y cols., 2015; Lemche, 2018; Dinkel y cols., 2003). De esta forma, las neuronas afectadas van a ver comprometida su capacidad para secuestrar o deshacerse del calcio citosólico libre de las neuronas post-sinápticas y para eliminar todos los radicales libres que se han ido generando que ponen en peligro la integridad cerebral (Sorrels y Sapolsky, 2007).

B. NEUROINFLAMACIÓN

El envejecimiento es un proceso fisiológico que se caracteriza por un marcado estrés oxidativo e inflamación debido a la constante acumulación a lo largo de la vida de radicales libres y citoquinas proinflamatorias incluyendo a la IL-6 y la IL-1 β , agente fundamental del proceso neurodegenerativo con capacidad de mediar la producción de catecolaminas y glucocorticoides. Este estado neuroinflamatorio será directamente proporcional a la carga alostática que haya experimentado el individuo con sus acciones a lo largo de su vida, donde se incluye el grado de estrés sufrido (Gamage y cols., 2020).

En este ambiente de inflamación crónica que caracteriza a la EA, tanto la microglía como los astrocitos que son células vecinas de las neuronas, van a jugar un papel fundamental.

Las células de la microglía van a presentar en su superficie receptores de citoquinas y quimioquinas, glucocorticoides, moléculas procedentes del MHC-II, receptores tipo Toll (TLRs) y otros específicos para anticuerpos también conocidos como Fc, por lo que van a ser capaces de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y a daño molecular (DAMP) (Quesada y cols., 2016) y de reaccionar a ellos, como se puede apreciar en la figura 7.

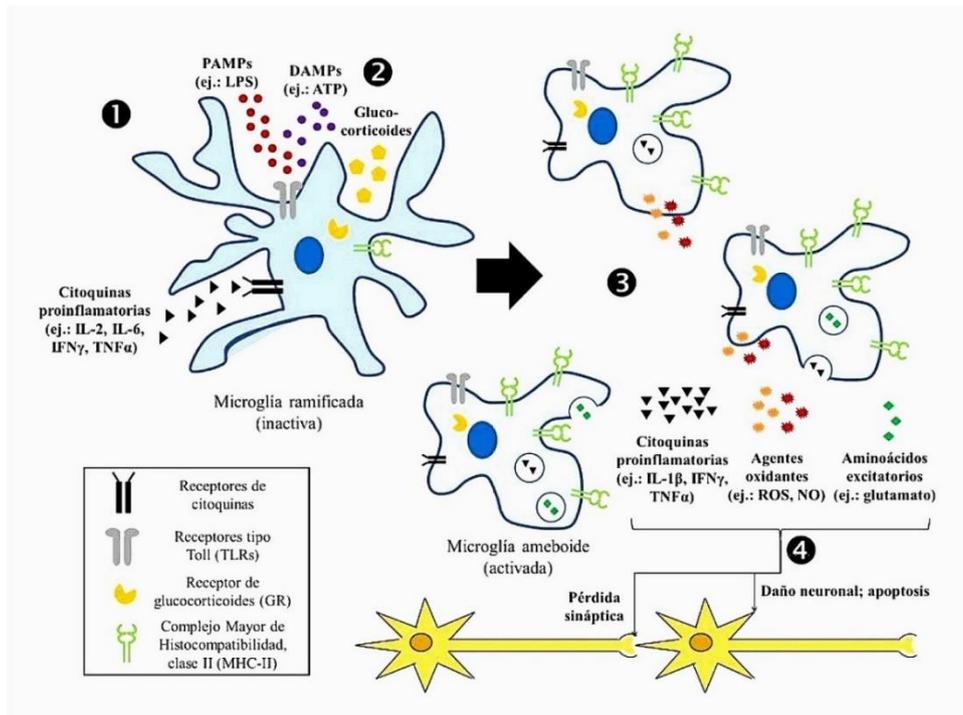


Figura 7. Tomada del artículo de Quesada y cols. (2016). Mecanismo de daño neuronal y pérdida sináptica mediado por la activación microglial a través de sus diferentes receptores.

En la EA, cuando los niveles de A β comienzan a acumularse en el espacio extracelular, la microglía se activa al detectar la toxicidad del péptido y actuará intentando fagocitarlo. Sin embargo, en el momento en que la microglía no es capaz de eliminar todo el péptido amiloideo que se va acumulando, ésta pasa a intentar compactarlo formando placas de núcleo denso o placas seniles que continuarán atrayendo a más células microgliales y astrocitos. Mientras tanto, todo este proceso puede verse exacerbado en situaciones de estrés crónico por la sensibilización causada por la cascada de señalización intracelular llevada a cabo a través del receptor de glucocorticoides presente en estas células que incrementará el reclutamiento y la activación microglial (Quesada y cols., 2016). En este momento, se producirá un cambio de fenotipo de microglía inactiva ramificada a microglía amebioide asociada a enfermedad (DAM), que verá incrementada su actividad secretora mediante la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias,

aminoácidos excitatorios como el glutamato y radicales libres de oxígeno que propiciarán un ambiente ideal para el desarrollo de procesos neurodegenerativos al caer en un círculo vicioso de acontecimientos perjudiciales (Lopategui y cols., 2014).

Por ello, frente a determinadas situaciones como la presencia de algún microorganismo infeccioso, del péptido A β en la EA o el continuo aumento de los glucocorticoides como consecuencia de la desregulación del eje HPA tras una experiencia estresante crónica, la microglía sufrirá una activación hacia un fenotipo DAM que terminará provocando la muerte neuronal por medio de dos tipos de rutas, una directa y otra indirecta.

Entre las acciones directas que tienen lugar tras la activación microglial a través de alguno de sus receptores encontramos:

-La activación del complejo NADPH oxidasa cuya finalidad es la reducción del NADPH citosólico a NADP⁺, lo que causará la liberación concomitante del radical superóxido. La continua presencia de citoquinas proinflamatorias en la estructura cerebral, ya sea causa o consecuencia de la activación microglial, hará que aumente aún más la producción de radicales libres por la microglía o bien, que se modifique el balance existente en condiciones homeostáticas entre la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la acción de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), pudiendo favorecer o evitar la muerte celular por necrosis o apoptosis (Hickman y cols., 2018). Como resultado, el estrés oxidativo ha demostrado ser otro de los mecanismos a través de los cuales se van a ver afectados el aprendizaje y la memoria (Saedi y Rashidy-Pour, 2021).

-La liberación de metaloproteinasas y catepsinas, desencadenarán daño neuronal mediante la inducción de hipoxia isquémica y apoptosis (Hickman y cols., 2018).

-Sobreexpresión de enzimas proinflamatorias y neurotransmisores excitatorios como la iNOS y el glutamato (Brown y Vilalta, 2015).

Por otra parte, el daño neuronal producido por la activación microglial se llevará a cabo de forma indirecta mediante la liberación de mediadores inflamatorios como el TNF y la drástica disminución en la producción de factores neurotróficos que inhibirán la supervivencia neuronal y favorecerán la apoptosis (Hickman y cols., 2018).

Este ambiente neuroinflamatorio atraerá a leucocitos procedentes de la periferia, que a través de la sangre migrarán hacia el lugar del daño empeorando la situación inflamatoria y aportando una mayor inestabilidad.

4.5. ESTRÉS CRÓNICO COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO Y REACTIVACIÓN DEL VHS-1

El VHS-1 es un patógeno humano ampliamente distribuido en la naturaleza, siendo un virus de tipo neurotrópico con gran afinidad por las células nerviosas sensoriales. Pertenece a la familia *Herpesviridae* y a nivel mundial, su prevalencia es del 90% aproximadamente, pudiendo alcanzar el 100% en zonas rurales al transmitirse fundamentalmente durante la infancia y adolescencia a través de secreciones orales (saliva), genitales o a través de la sangre. El éxito de la infección, vendrá dado a su vez por su capacidad de producción de infecciones persistentes y recurrentes de por vida en el huésped, fenómeno denominado latencia (Yan y cols., 2020).

En la figura 8 tomada del artículo de Yan y cols., (2020) se puede apreciar de forma visual el ciclo de vida completo del VHS-1 en las neuronas y cómo el estrés induce la reactivación de la infección cuando ésta se encuentra en su estado latente mediante un transporte anterógrado de los viriones a través de las neuronas afectadas.

Al ser el herpes labial una de las manifestaciones agudas más prevalentes causadas por el VHS-1 en la población, se ha querido comprobar la relación existente entre el estrés y el sistema inmune en esta enfermedad para conocer por qué aparece aprovechando los momentos de inmunosupresión, en épocas de mayor estrés.

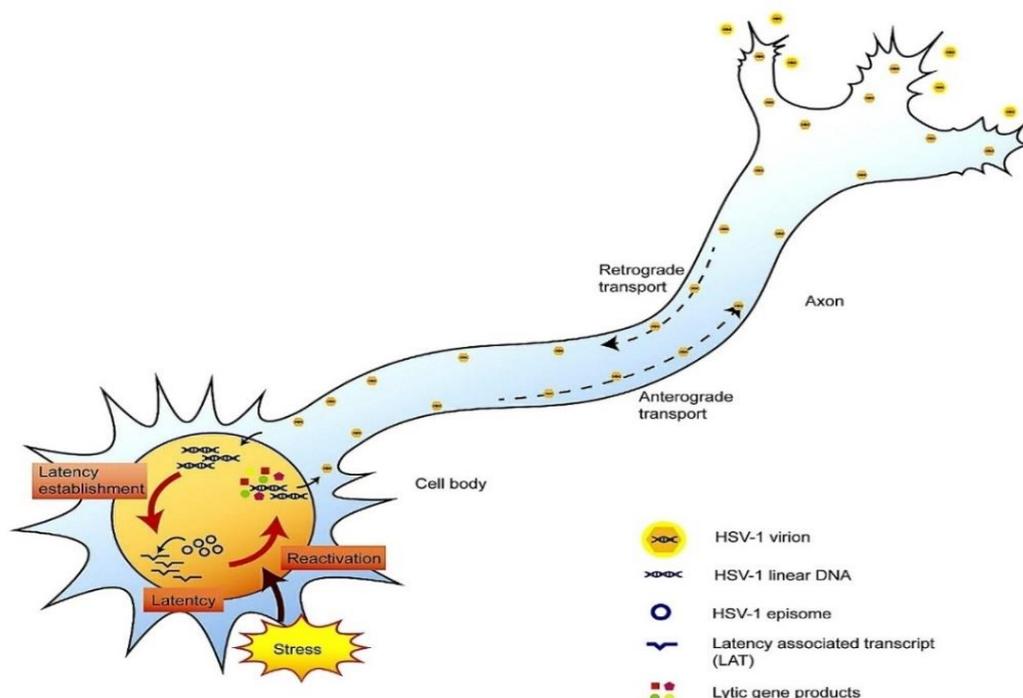


Figura 8. Tomada del artículo de Yan y cols. (2020) donde se muestra el ciclo del VHS-1 en neuronas y el estrés como uno de los principales protagonistas de la reactivación del mismo.

4.5.1. EFECTOS DEL ESTRÉS CRÓNICO SOBRE LA REACTIVACIÓN DEL VHS-1

El estrés crónico, por mecanismos ya descritos en apartados previos de esta revisión con gran participación de los GR, sabemos que va a generar un estado de inmunosupresión en el individuo que lo experimente que lo llevará a ser más susceptible frente a las infecciones procedentes de diversos patógenos, procesos tumorales y enfermedades neurodegenerativas entre otras muchas. Por tanto, esta será una de las principales razones por las que los individuos sometidos a estrés tendrán mayores dificultades para paralizar la entrada y propagación del VHS-1 al carecer de suficientes células NK activas, citoquinas proinflamatorias y linfocitos T CD8⁺ citotóxicos específicos para el VHS-1 con los que hacer frente al mismo.

Además de esta acción indirecta que ejerce el estrés sobre el sistema inmune, los glucocorticoides van a inducir la reactivación del VHS-1 mediante los siguientes mecanismos:

- Afectando directamente al virus. El hecho de que el genoma viral posea la secuencia de *Glucocorticoid response element* o GRE, va a permitir que la activación de los GR por parte del aumento de glucocorticoides ejerza una acción directa sobre el factor de Krüppel (KLF15) que desencadenará la transactivación de ICP0, una proteína esencial para la transcripción de genes inmediatamente tempranos que permite la entrada y posterior propagación del VHS-1 en el hospedador.
- Promoviendo indirectamente la reactivación mediante la activación de quinasas inducibles por suero y glucocorticoides (SGKs), que influirán en el paso de episoma a productos líticos.
- Estímulos estresantes como un trauma de origen físico, un desequilibrio hormonal, un alto grado de inmunosupresión o distrés emocional y la exposición prolongada a luz UV van a producir la liberación de numerosas ROS que contribuirán al daño neuronal y microglial mediante la inducción de apoptosis, además de crear un ambiente ideal para favorecer el daño celular y la reactivación del virus (Martín y cols., 2011).
- Mediante la inhibición por parte de los glucocorticoides de la granzima B y el IFN- γ , ocurrirá una caída drástica de los niveles de los mismos, provocando a su vez la disminución de la actividad de las células NK debilitando así la inmunidad innata frente al ataque del VHS-1 (Yan y cols., 2020).

4.6. ESTRÉS CRÓNICO COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA DISBIOSIS Y SU IMPLICACIÓN EN EL SISTEMA INMUNE INTESTINAL

Una vez que el eje HPA es hiperactivado como respuesta al estímulo estresante crónico, la microbiota intestinal también se verá afectada al encontrarse inervada de forma reversible por este eje a través del sistema nervioso entérico y, por tanto, sufrirá cambios que guardarán una estrecha

relación con numerosas enfermedades de orígenes muy diversos como la EA, la depresión, la diabetes y numerosas enfermedades inflamatorias intestinales.

El estrés tiene la capacidad de modular la microbiota mediante la puesta en marcha de mecanismos muy diferentes, de forma que algunos de los principales serán la redistribución de la sangre hacia zonas lejanas del tracto gastrointestinal (GI) al ocurrir la disminución de la oxigenación de la misma; la modulación del sistema inmune del tracto GI; el descenso de la motilidad al inhibirse el sistema nervioso parasimpático encargado de irrigar esa zona y, por último, el estrés oxidativo e inflamación que se formarán como consecuencia de la destrucción de la barrera protectora gastrointestinal (Sharma y cols., 2021).

En la disbiosis intestinal o desbalance del equilibrio microbiano normal, el estrés va a jugar un papel clave actuando principalmente sobre el sistema inmune intestinal que terminará modificando tanto las secreciones GI como la permeabilidad de la barrera GI, finalizando con la producción de un estado inflamatorio (Vindigni y cols., 2016). En este estado de inflamación y estrés, tanto las citoquinas proinflamatorias como el eje HPA aumentarán los niveles de la hormona CRH, siendo esta hormona una de las causantes del daño en una de las primeras líneas de defensa del organismo perteneciente a la inmunidad innata como son las barreras físicas constituidas por epitelios y secreciones mucosas de los mismos.

4.6.1. SISTEMA INMUNE INTESTINAL

Las células enterocromafines (EC) y los mastocitos de tipo intestinal van a ser los principales afectados tras la exposición a estrés, aunque también participarán en la defensa del organismo numerosas células del sistema inmune adaptativo como los linfocitos T que responderán a los estímulos liberando citoquinas proinflamatorias en la mucosa intestinal que serán responsables de la activación inmune en enfermedades como el síndrome del intestino irritable, entre otras (Lee y Lee, 2016; Kim y Khan, 2014).

Cuando se somete al individuo a estrés, ocurre un aumento en el número de células EC que son las principales productoras de serotonina en el intestino. Cuando este neurotransmisor se encuentra elevado, se ve implicado en la inflamación del intestino por la activación específica de las células dendríticas, cuya principal función es la presentación de antígenos a los linfocitos T (Kim y Khan, 2014).

Además, según el artículo de Wallon y cols., (2008), existen estudios *in vitro* que han demostrado que la CRH por medio de la activación de sus dos subtipos de receptores presentes en los mastocitos intestinales (CRH-R1 y CRH-R2) llevan a cabo un aumento del tráfico de macromoléculas y patógenos a través del epitelio de la mucosa del colon humano. Sin embargo, esto ocurre porque la activación previa de los mastocitos por la CRH hará que se libere un tipo de enzimas denominadas proteasas contenidas en sus gránulos de secreción, cuya función será la

degradación de todas aquellas proteínas que formen las uniones estrechas de la barrera GI. Estas células inmunes, además de secretar proteasas pueden liberar moléculas como la histamina y citoquinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. Al liberarse más citoquinas de tipo inflamatorio que antiinflamatorio, el equilibrio se verá desplazado hacia la inflamación intestinal que irá siendo cada vez más intensa a medida que la exposición a altos niveles de glucocorticoides se va cronificando. Este hecho contribuirá a la disfunción de la barrera GI que propiciará el aumento de la captación luminal de antígenos y la consecutiva activación del sistema inmune presente en la lámina propia de la mucosa (Lee and lee, 2016).

Una vez que los mastocitos a través de las proteasas van aumentando la perforación de la barrera GI y permitiendo el paso de antígenos, las capas mucosas que formaban parte de la barrera se van desgastando como se puede apreciar en la figura 9, de tal forma que la separación entre la microbiota intestinal beneficiosa y el sistema inmune innato y adaptativo intestinal se hace casi inexistente. Cuando esto ocurre, cada vez que se produzca la activación del sistema inmune a causa de cualquier estímulo estresante se terminarán activando las células inmunitarias que continuarán incrementando el estado de inflamación y desgaste de la barrera mucosa, dejando acceder y proliferar a muchos antígenos que en condiciones normales hubieran sido paralizados por acción de la misma (Lee and lee, 2016).

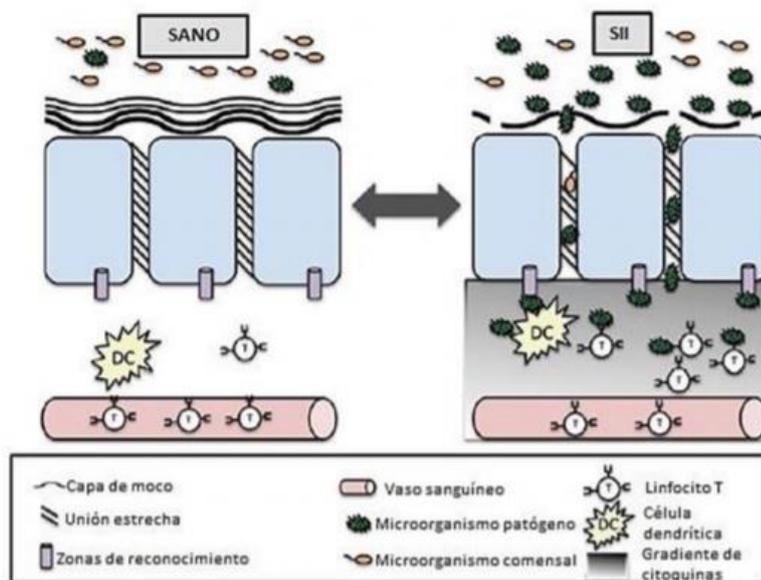


Figura 9. Disrupción barrera intestinal y activación de células inmunes intestinales en respuesta al estrés (Ganformina, 2017).

En cuanto a la producción de moco como primer mecanismo de defensa de la inmunidad innata intestinal, también sabemos que el estrés crónico y los altos niveles de glucocorticoides

producirán una reducción en la expresión de los niveles de dos mucinas, siendo estas la Muc2 y Muc3, indispensables para mantener unos correctos niveles de inflamación intestinal.

Por lo tanto, a parte de todos los mecanismos ya mencionados por los que el estrés afecta al sistema inmune intestinal, el estrés va a influenciar negativamente el crecimiento y la proliferación de bacterias beneficiosas como las cepas de *Lactobacillus* y va a favorecer la adherencia y colonización por parte de patógenos externos mediante la disminución en la producción de los niveles de inmunoglobulina A (esencial para la inmunidad de la mucosa) e inmunoglobulina M (encargada de mediar la activación del complemento), que llevarán a una disfunción del eje cerebro-intestino y a una mayor vulnerabilidad (Sharma y cols., 2021).

Una vez vistos los efectos de los principales mediadores del estrés crónico de forma individualizada y su implicación en patologías como la EA, el VHS-1 y la disbiosis, llegamos a la conclusión de que a pesar de tratarse de enfermedades con orígenes y sintomatologías totalmente diferentes, será la hiperactivación de los sistemas encargados de la defensa del organismo a causa de un continuo nivel de estrés, lo que provoque el efecto totalmente contrario, un aumento en los niveles de inflamación en numerosas regiones que potenciará la inmunosupresión y la vulnerabilidad en otras.

5. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones obtenidas tras la realización de la revisión bibliográfica han sido:

- Aunque el estrés sea un factor inevitable de experimentar, ya que por el simple hecho de estar vivos estamos sometidos a un cierto nivel de estrés, los hábitos que adoptamos durante nuestra vida como un descanso adecuado, una dieta saludable, la práctica de ejercicio físico moderado y el rechazo en la medida de lo posible de sustancias tóxicas como el alcohol y el tabaco, permiten disminuir la carga alostática que es uno de los principales predictores de mortalidad.
- La continua estimulación del eje SAM por el estrés crónico y el exceso de catecolaminas ponen en marcha la activación de los receptores β_2 adrenérgicos presentes en numerosas células del sistema inmune de forma que actúan disminuyendo la secreción de citoquinas proinflamatorias, la transcripción de genes tanto de la inmunidad innata como adaptativa, la migración leucocitaria y la excitotoxicidad que, en condiciones normales, llevarían a cabo las células NK. Además, una regulación inadecuada de dicho receptor en el SNC, contribuye al desarrollo de los procesos neuroinflamatorios.
- La hiperactividad del eje HPA a causa de una continua estimulación del mismo, cursa con un exceso de glucocorticoides que pueden actuar como moléculas inmunosupresoras y antiinflamatorias en la periferia, en función de las rutas bioquímicas activadas. Por otro lado, en el SNC presentan acciones diferentes en función de su concentración y del receptor al que se unen, siendo la unión a los GR perjudicial para la integridad neuronal.
- El estrés crónico ha resultado ser un factor de riesgo ambiental muy influyente en el desarrollo de la EA, llevando a cabo sus efectos perjudiciales en el sistema inmune cerebral a través de dos mecanismos genómicos: la alteración del metabolismo energético neuronal y microglial y la neuroinflamación. Ambos mecanismos se ven implicados en la adopción del fenotipo DAM por parte de la microglía, contribuyendo al deterioro de la enfermedad.
- En cuanto a la relación entre el estrés y el VHS-1, el daño se produce de forma indirecta a través del debilitamiento del sistema inmune a causa de la acción inmunosupresora de los glucocorticoides y de forma directa, mediante la transcripción y activación de proteínas que facilitan la reactivación y propagación del virus además de la disminución en la actividad de las células NK por otros mecanismos.
- Se ha visto que la hiperactivación del eje HPA a causa del estrés, también se puede ver implicada en enfermedades intestinales como la disbiosis por medio de la activación de mediadores, hormonas y finalmente componentes de la inmunidad intestinal que terminan modificando tanto las secreciones GI como la permeabilidad de la barrera a causa de un estado inflamatorio sostenido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bauer ME, Jeckel CM, Luz C. The role of stress factors during aging of the immune system. *Ann NY Acad Sci.* 2009; 1153: 139-52.
2. Bienertova-Vasku J, Lenart P, Scherlinger M. Eustress and Distress: Neither Good Nor Bad, but Rather the Same? *BioEssays.* 2020; 42: 1-5.
3. Bisht K, Sharma K, Tremblay MÈ. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiol Stress.* 2018; 9: 9-21.
4. Brown GC, Vilalta A. How microglia kill neurons. *Brain Research.* 2015; 1628(9): 288-297.
5. Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell.* 2014; 54: 281-8.
6. Chrousos GP, Gold PW. The Concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. *J Am Med Assoc.* 1992; 267(9): 1244-52.
7. Dal Zotto, S. Efectos a largo plazo de una sola exposición al estrés: relación con la adaptación al estrés crónico y factores implicados. 2002. Universidad autónoma de Barcelona.
8. De Bosscher K, Vanden BW, Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev.* 2003; 24: 488-522.
9. Dhabhar FS, McEwen BS. Bi-directional effects of stress on immune function: possible explanations for salubrious as well as harmful effects. En: Ader R, editor. *Psiconeuroimmunology.* 4ª ed. Rochester (NY): Elsevier; 2007. p.723-760.
10. Dhabhar FS. Enhancing versus Suppressive Effects of Stress on Immune Function: Implications for Immunoprotection and Immunopathology. *Neuroimmunomodulation.* 2009; 16(5): 300-17.
11. Diaz-Jimenez D, Kolb JP, Cidlowski JA. Glucocorticoids as Regulators of Macrophage-Mediated Tissue Homeostasis. *Front Immunol.* 2021; 12: 66989.
12. Dinkel K, MacPherson A, Sapolsky RM. Novel glucocorticoid effects on acute inflammation in the CNS. *J Neurochem.* 2003; 84: 705-716.
13. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiology of stress. *Rev Chil Neuro-psiquiat.* 2010; 48 (4): 307-318.
14. Fink G. Stress, Definitions, Mechanisms, and Effects Outlined: Lessons from Anxiety. En: Fink G, editor. *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior.* 1ª ed. San Diego: Elsevier Inc.; 2016. p.3-11.
15. Fink G. Stress: Definition and history. En: Fink G: editor. *Stress Science: Neuroendocrinology.* 1ª ed. San Diego: Elsevier Inc.; 2009.p. 3-9.
16. Gamage R, Wagnon I, Rossetti I, Childs R, Niedermayer G, Chesworth R y cols. Cholinergic Modulation of Glial Function During Aging and Chronic Neuroinflammation. *Front Cell*

- Neurosci. 2020; 14: 577912.
17. Ganfornina A. El estrés y el sistema digestivo [Grado]. Universidad de Sevilla; 2017.
 18. Garcés M. Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social. Universidad Complutense de Madrid: Neuroalianza (alianza Española de Enfermedades Neurodegenerativas); 2016.
 19. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, Umeoka EH de L. A comprehensive overview on stress neurobiology: Basic concepts and clinical implications. *Front Behav Neurosci.* 2018; 12: 1-23.
 20. Gómez GB, Escobar IA. Estrés y sistema inmune. *Rev Mex Neurocienc.* 2006; 7(1): 30-38.
 21. Guidi J, Lucente M, Sonino N, Fava GA. Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review. *Psychother Psychosom.* 2020; 90: 11-27.
 22. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R y cols. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol.* 2016; 6(2): 603-621.
 23. Hickman S, Izzy S, Sen P, Morsett L, El Khoury J. Microglia in neurodegeneration. *Nature Neuroscience.* 2018; 21(10): 1359-1369.
 24. Jackson M. Evaluating the Role of Hans Selye in the Modern History of Stress. En: Cantor D, Ramsden E, editores. *Stress, Shock, and Adaptation in the Twentieth Century.* Rochester (NY): University of Rochester Press; 2014. p.1-38.
 25. Kim JJ, Khan WI. 5-HT7 receptor signaling: improved therapeutic strategy in gut disorders. *Front Behav Neurosci.* 2014; 8: 1-9.
 26. Kültz D. Defining biological stress and stress responses based on principles of physics. *J Exp Zool A Ecol Integr Physiol.* 2020; 333(2): 350-8.
 27. Lee KN, Lee OY. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016: 1-11.
 28. Lemche E. Early life stress and epigenetics in late-onset Alzheimer's dementia: a systematic review. *Current Genomics.* 2018; 19(7): 522-602.
 29. Lopategui CI, Herrera BA, Pentón RG. Papel de la glía en la enfermedad de Alzheimer. *Futuras implicaciones terapéuticas. Neurología.* 2014; 29(5): 305-309.
 30. Macías AC. Moléculas de adhesión: Importancia en la respuesta inmune e inflamatoria. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2006; 22(2).
 31. Martín C, Solís L, Concha MI, Otth C. Herpes simplex virus tipo 1 como factor de riesgo asociado con la enfermedad de Alzheimer. *Rev Med Chile.* 2011; 139: 779-786.
 32. Martín GJ, Díaz RE, Rubio VS, Luceño ML. Factores psicosociales en el entorno laboral, estrés y enfermedad. *EduPsykhé Rev Psicol y Psicopedag.* 2004;3: 95-108.
 33. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health and disease. *Ann NY Acad Sci.* 2010; 1186: 190-222.
 34. McEwen BS, Magariños AM. Stress and hippocampal plasticity: implications for the

- pathophysiology of affective disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2001; 16(S1): S7-S19.
35. Meyer SE, Chrousos GP, Gold PW. Major depression and the stress system: a life span perspective. *Dev Psychopathol*. 2001; 13: 565-580.
 36. Moscoso MS. De la mente a la célula: impacto del estrés en Psiconeuroinmunoendocrinología. *Rev Psicol Lib*. 2009; 15(2): 143-152.
 37. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem*. 2016; 60: 275-301.
 38. Ortega NC. La psiconeuroinmunología y la promoción de la salud. XII Congreso Internacional de Teoría de la Educación. Universidad de Barcelona. 2011.
 39. Osborne DM, Pearson-Leary J, McNay EC. The neuroenergetics of stress hormones in the hippocampus and implications for memory. *Front Neurosci*. 2015; 9:164.
 40. Pavlides C, Ogawa S, Kimura A, McEwen BS. Role of adrenal steroid mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in long-term potentiation in the CA1 field of hippocampal slices. *Brain Res*. 1996; 738: 229-235.
 41. Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and functional neuroscience in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2018; 36: 783-812.
 42. Pavón RL, Hernández ME, Loría SF, Sandoval LG. Interacciones neuroendocrinoinmunológicas. *Salud mental*. 2004; 27(3): 19-25.
 43. Pilnik SD. El concepto de alostasis: un paso más allá del estrés y la homeostasis. *Rev Del Hosp Ital*. 2010; 30: 7-12.
 44. Pujols L. Mecanismos de resistencia a los glucocorticoides en enfermedades respiratorias. *Medicina respiratoria*. 2015; 8(3): 31-42.
 45. Quesada YD, Arce SE, Ramírez K, Fornaguera TJ, Mora GA. El papel de la microglía en la señalización neuroinflamatoria y la respuesta neuroinmune. *Eneurobiología*. 2016; 7(16), 101016.
 46. Quintero F JM, Reyes AG, Suárez DP, Rodríguez G MÁ. Estrés y burnout, evolución histórica. *Egle* 7. 2020; 16: 92-104.
 47. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 1554-65.
 48. Reineke LC, Neilson JR. Differences between acute and chronic stress granules, and how these differences may impact function in human disease. *Biochem Pharmacol*. 2019;162: 123-31.
 49. Romero E, Young J, Salado-Castillo R. Fisiología del Estrés y su Integración al Sistema Nervioso y Endocrino. *Rev Méd Cient*. 2020; 32: 61-70.
 50. Saeedi M, Rashidy-Pour A. Association between chronic stress and Alzheimer's disease: Therapeutic effects of Saffron. *Biomed Pharmacother*. 2021; 133: 110995.
 51. Scanzano A, Cosentino M. Adrenergic regulation of innate immunity: a review. *Front Pharmacol*. 2015; 6:171.

52. Schneiderman N, McCabe P, Baum A. Stress and disease processes: Perspectives in behavioral medicine. 1^a ed. Nueva York: Psychology Press; 1992.
53. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev.* 2001; 81: 741-66.
54. Sharma VK, Singh TG, Garg N, Dhiman S, Gupta S, Rahman MH y cols. Dysbiosis and Alzheimer's Disease: A Role for Chronic Stress?. *Biomolecules.* 2021; 11: 678.
55. Shimon-Hophy M, Avtalion RR. Influence of chronic stress on the mechanism of the cytotoxic system in common carp (*Cyprinus carpio*). *Immunology.* 2021; 00: 1-12.
56. Sirera PR, Sánchez H PT, Camps HC. El duelo y el sistema inmunológico. En: Camps HC, Sánchez H PT, editores. *Duelo en Oncología.* 1^a ed. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2007. p.253-64.
57. Soria V, Uribe J, Salvat-Pujol N, Palao D, Menchón JM, Labad J. Psiconeuroinmunología de los trastornos mentales. *Rev Psiquiatr Salud Mental (Barc.).* 2018; 11(2):115-124.
58. Sorrells SF, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav Immun.* 2007; 21: 259-272.
59. Tan SY, Yip A. Hans Selye (1907-1982): Founder of the stress theory. *Singapore Med J* 2018; 59: 170-1.
60. Villalobos VV, Alvarado GA. Asma resistente a esteroides: primera parte. *Rev méd Costa Rica Centroam.* 2000; 67(552): 127-132.
61. Vindigni SM, Zisman TL, Suskind DL, Damman CJ. The intestinal microbiome, barrier function, and immune system in inflammatory bowel disease: a tripartite pathophysiological circuit with implications for new therapeutic directions. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9(4): 606-25.
62. Vyas S, Rodrigues AJ, Silva JM, Tronche F, Almeida OF, Sousa N y cols. Chronic Stress and Glucocorticoids: From Neuronal Plasticity to Neurodegeneration. *Neural Plast.* 2016; 2016:1-15.
63. Wallon C, Yang PC, Keita AV, Ericson AC, McKay DM, Sherman PM y cols. Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut.* 2008; 57(1): 50-8.
64. Yan C, Luo Z, Li W, Li X, Dallmann R, Kurihara H y cols. Disturbed Yin-Yang balance: stress increases the susceptibility to primary and recurrent infections of herpes simplex virus type 1. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(3): 383-398.