



## Mesa Redonda: Modulación neuroinmunológica

# Conversaciones entre el sistema nervioso y el sistema inmunológico

**Rafael Franco**

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Hasta hace pocos años, los sistemas nervioso e inmune se estudiaban de manera independiente. La denominada neuroinmunología apareció como disciplina a mediados de la década de los ochenta del siglo pasado. Esta charla proveerá, en primer lugar, de una perspectiva general sobre los mecanismos involucrados en las conversaciones entre neuronas y células del sistema inmune. Hay 2 aproximaciones para entender cómo conversan los 2 sistemas. En una de ellas se investiga cómo las citocinas producidas por los linfocitos afectan a las células del sistema nervioso. En la otra se estudia cómo los neurotransmisores afectan la funcionalidad de las células del sistema inmune. En esta ponencia se desarrollará más esta segunda aproximación, que es la que se ha seguido en mi laboratorio.

El glutamato es un aminoácido presente en todas nuestras células y también uno de los principales transmisores del sistema nervioso. Actúa a través de receptores específicos en las neuronas, y nuestro laboratorio identificó a 2 de ellos, mGlu1R y mGlu5R, en líneas celulares humanas de origen linfoide y en linfocitos humanos de sangre periférica. Son miembros de la denominada superfamilia de receptores acoplados a proteína G, que es, de hecho, la familia más numerosa del proteoma humano. La expresión diferencial de los receptores mGlu en linfocitos T resting y activados, y las diferentes vías de señalización que se desencadenan cuando mGlu1R o mGlu5R se activan, indican qué glutamato es clave para la fisiología de las células T. Es remarcable que el glutamato que regula la función de células T proviene de las células presentadoras de antígeno (células dendríticas) y se libera directamente en la inmunosinapsis, un espacio fisiológico que se asemeja a las sinapsis en el sistema nervioso. La inervación de los órganos linfoideos secundarios, donde se establecen los contactos inmunosinápticos, también puede contribuir a mejorar el tono glutamatérgico, lo cual repercute en los episodios de activación de las células del sistema inmune.

Los cannabinoides (endógenos o procedentes de la marihuana) actúan a través de receptores específicos presentes en neuronas y también en otras células del cuerpo humano. Las células de la microglia o de Hortega (Pío del Río Hortega: 1882-1945), que se encuentran en el sistema nervioso central pero que son de linaje inmune, expresan receptores de cannabinoides (acoplados a proteínas G), especialmente los del subtipo CB2. Los cannabinoides producidos principalmente por las neuronas en el sistema nervioso central actúan en las neuronas y la astrogelia. Pero cuando se produce una lesión, la microglia se activa y los cannabinoides se convierten en importantes reguladores de dicha activación. Datos recientes de nuestro laboratorio muestran una función clave de los cannabinoides para lograr una microglia con fenotipo neuroprotector. Los beneficios del fenotipo protector se han demostrado en un modelo de la enfermedad de Parkinson.

Por último, la hipótesis de que la variación de parámetros inmunológicos por efecto de la acupuntura puede ser mediada por el sistema nervioso se ilustrará con ejemplos tomados de la bibliografía. Por ejemplo, una hipótesis razonable sería que las intervenciones de acupuntura provocan la liberación de glutamato desde las neuronas y que dicho glutamato actúa en la inmunosinapsis.

## B I B L I O G R A FÍ A R E C O M E N D A D A

- Arranz L, Guayerbas N, Siboni L, De la Fuente M. Effect of acupuncture treatment on the immune function impairment found in anxious women. *Am J Chin Med.* 2007;35:35-51.  
 Bianchi M, Jotti E, Sacerdote P, Panerai AE. Traditional acupuncture increases the content of beta-endorphin in immune cells and influences mitogen induced proliferation. *Am J Chin Med.* 1991;19:101-4.

- Fernández-Suárez D, Celorio M, Riezu-Boj JI, Ugarte A, Pacheco R, González H, et al. The monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 is neuroprotective and alters glial cell phenotype in the chronic MPTP mouse model. *Neurobiol Aging*. 2014;35: 2603-16.
- Franco R, Pacheco R, Lluis C, Ahern GP, O'Connell PJ. The emergence of neurotransmitters as immune modulators. *Trends Immunol*. 2007;28:400-7.
- Pacheco R, Ciruela F, Casadó V, Mallol J, Gallart T, Lluis C, et al. Group I metabotropic glutamate receptors mediate a dual role of glutamate in T cell activation. *J Biol Chem*. 2004;279:33352-8.
- Pacheco R, Gallart T, Lluis C, Franco R. Role of glutamate on T-cell mediated immunity. *J Neuroimmunol*. 2007;185:9-19.
- Pacheco R, Oliva H, Martínez-Navío JM, Climent N, Ciruela F, Gatell JM, et al. Glutamate released by dendritic cells as a novel modulator of T cell activation. *J Immunol*. 2006;177:6695-704.