MECANISMOS DE CONTROL NEUROINMUNE Y LA VÍA COLINÉRGICA ANTIINFLAMATORIA

NEURAL CONTROL OF IMMUNITY AND THE CHOLINERGIC ANTI-INFLAMMATORY PATHWAY

Yobana Pérez-Cervera¹ y Rafael Torres-Rosas²

Fecha de recepción: 28 de noviembre 2016
Fecha de aceptación: 3 de diciembre 2017

Resumen - El sistema inmune innato es la primera línea de defensa involucrada en proteger contra agentes patógenos externos y es esencial para la supervivencia. Sin embargo, su activación descontrolada puede generar más daño que el factor que lo desencadenó, ocasionando cicatrizaciones atróficas, inflamación crónica e incluso inflamación sistémica como las observadas en Lupus, artritis, enfermedad de Crohn o sepsis. Afortunadamente existen medios de control inflamatorio, entre los que se encuentran los mecanismos neuronales, que podrían ser parte de nuevas estrategias terapéuticas a estudiar para un mejor dominio de este tipo de patologías.

En la última década se ha descrito la vía colinérgica como parte de los mecanismos neuronales que pueden ser activados de manera exógena para el control no farmacológico de enfermedades inflamatorias. El propósito de esta revisión es exponer las evidencias en investigación básica sobre el tema y fomentar su estudio para la aplicación clínica.

▼
Palabras clave:

Nervio vago, Neuroinmunología, inflamación.

Abstract - The innate immune system is the first line of defense involved in protecting against external pathogens and is crucial for survival. However, uncontrolled activation of the immune system can result in more damage than the factor that triggered them causing atrophic scarring, chronic inflammation and even Systemic inflammation events such as Lupus, arthritis, Crohn's disease or sepsis. Fortunately, there are neuronal mechanisms of inflammatory control which could be part of new therapeutic strategies to be studied for a better control of this type of pathologies.

In the last decade, the cholinergic pathway has been described as part of the neuronal mechanisms that can be exogenously activated for the non-pharmacological control of inflammatory diseases, the aim of this review is present the evidence in basic research and encourage the research in medical practice.

▼
Keywords:

Vagus nerve, Neuroimmunology, inflammation.

¹ Laboratorio de inmunología, Unidad de Investigación en Neuroinmunología, Facultad de Odontología, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca.

² Laboratorio de inmunología, Unidad de Investigación en Neuroinmunología, Facultad de Odontología, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Cuerpo académico: "Investigación en Salud" UABJO-CA-63. Correo electrónico: rator1981@gmail.com

Introducción

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa involucrada en proteger contra agentes patógenos externos y es esencial para la supervivencia de todas las especies. Las células de estirpe inmune, como las dendríticas, neutrófilos, monocitos y macrófagos residentes, han sido clasificadas como los elementos primarios implicados en la inflamación aguda. Estas células centinelas detectan patógenos y sus patrones moleculares asociados (PAMPs) mediante receptores de reconocimiento de patrón (PRRs), que al unirse con su ligando encienden cascadas de señalización con la subsecuente activación celular y liberación de mediadores solubles. Por ejemplo, citocinas y quimiocinas que median el reclutamiento y movilización hacia los sitios de infección para restaurar la homeostasis mediante la eliminación del agente causal y la reparación tisular. Sin embargo, la activación descontrolada del sistema inmune puede generar más daño que el factor que lo desencadenó, por lo que existen mecanismos de control inflamatorio que mantienen la homeostasis.

Los mecanismos neuronales de control inmune constituyen sistemas eficientes, aparentemente seleccionados por la evolución para erradicar la inflamación (Steinman, 2004). A la fecha se han descrito diferentes vías, entre las que destacan la vía endócrina dependiente de cortisol; la vía adrenérgica dependiente de catecolaminas; la peptidérgica como la dependiente de neuropéptido Y (NPY), y la vía colinérgica antiinflamatoria que inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias mediante señales que dependen de la integridad del nervio vago (Borovikova, Ivanova, Nardi, Zhang, Yang, Ombrellino y Tracey, 2000; Wang, Yu, Ochani, Amella, Tanovic, Susarla, y Tracey, 2003). Dichos mecanismos podrían formar parte de nuevas estrategias terapéuticas de control inflamatorio en patologías sistémicas, para las que hasta ahora no se cuenta con tratamiento eficiente, como la artritis, fibromialgia, pancreatitis o el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Generalidades del sistema nervioso y sus neurotransmisores

El sistema nervioso es una red de tejidos cuya unidad básica son las neuronas. Su función primordial es captar y procesar de manera rápida y eficaz señales del medio, tanto interno como externo, ejerciendo control y coordinación sobre los demás sistemas para lograr una adecuada interacción con el medio ambiente cambiante y conservar la homeostasis. Se le puede clasificar, desde el punto de vista funcional, en vías neurales del sistema nervioso somático (el cual coordina las funciones voluntarias) y vías neuronales del sistema nervioso autónomo (que regula las involuntarias). A su vez, el sistema nervioso autónomo se divide en sistema nervioso simpático (SNS) y sistema nervioso parasimpático (SNPS), los cuales tienen encomiendas mayormente antagónicas entre ellos (Buijs, 2013); no obstante, en términos de control neuroinmune pueden converger (Ulloa, Quiroz-Gonzalez y Torres-Rosas, 2017).

El neurotransmisor principal del SNPS es la acetilcolina, la cual se sintetiza en la terminal del axón y se deposita en vesículas sinápticas (Burnstock, 2013). Esta síntesis sucede por unión del grupo acetilo de la acetilcoenzima A con la colina, neurotransmisor que activa dos principales tipos de receptores: muscarínicos (mAChRs) y nicotínicos (nAChRs), denominados así por los efectos de la muscarina, la cual acciona sólo a los receptores muscarínicos, pero no a los nicotínicos, en tanto que la nicotina únicamente activa a estos últimos (Shimohama, Taniguchi, Fujiwara y Kameyama, 1985).

Los mAChRs se dividen en cinco subtipos (M_1 - M_5) y se encuentran en células efectoras que pueden ser estimuladas por las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático, ejemplo de ellos son los mAChRs M_2 en cardiomiocitos (Yang, Chen, Sung, Hsu y Wu, 1993), así también en las estimuladas por las neuronas colinérgicas posganglionares del sistema nervioso simpático, ejemplo de lo anterior es el nervio esplénico (Rosas-Ballina, Ochani, Parrish, Ochani, Harris, Huston y Tracey, 2008). Los

nAChRs se encuentran distribuidos en las sinapsis entre las neuronas pre y posganglionares de los sistemas simpático y parasimpático, así como en las membranas de fibras musculares esqueléticas en la unión neuromuscular y en células efectoras, como las beta del páncreas (Delbro, 2012).

Los neurotransmisores del SNS son la dopamina (DA), adrenalina (A) y noradrenalina (NA), dichas catecolaminas se sintetizan a partir de la tirosina, este aminoácido es captado de la circulación por un proceso de transporte activo hacia el interior axonal, posteriormente se hidroxila para formar dopa, luego se descarboxila para generar dopamina y finalmente se hidroxila en la posición beta de la cadena lateral para formar noradrenalina, la cual se metila por acción de la N-metil-transferasa, formando adrenalina (Eisenhofer, Kopin y Goldstein, 2004). Existen receptores específicos para cada catecolamina endógena o su análogo sintético, empero, pueden activar la mayoría de la gama de receptores, dependiendo el tiempo y la concentración de las mismas.

Regulación adrenérgica del sistema inmune

Como se mencionó previamente, los sistemas nerviosos parasimpático y simpático mantienen la homeostasis al regular la actividad de aquellos órganos que no están controlados por el sistema nervioso voluntario consciente. Ejemplo de ello son las respuestas rápidas del sistema cardiovascular asociadas a cambios en el volumen sanguíneo. Por otra parte, hay evidencias de que el sistema inmune también es regulado por el SNS; así, la primera relación entre ambos sistemas es anatómica, ya que se ha reportado que tanto órganos linfoides primarios como secundarios reciben fibras nerviosas simpáticas (Felten, Felten, Bellinger, Carlson, Ackerman, Madden y Livnat, 1987). A nivel del bazo, timo y nódulos linfáticos, hay un gran número de terminales nerviosas en el parénquima de la pulpa blanca del bazo, así como en la zona periarteriolar

adyacentes a linfocitos CD4 y CD8, próximos a macrófagos y linfocitos B de ganglios linfáticos (Felten, Madden, Bellinger, Kruszewska, Moynihan y Felten, 1998). El nivel de noradrenalina liberado en las terminales nerviosas en las proximidades de estas células es de aproximadamente 1×10^{-5} M (Shimizu, Hori y Nakane, 1994), mientras que la cantidad de adrenalina liberada a la circulación durante periodos de estrés puede alcanzar concentraciones de 1×10^{-7} M en plasma. Así, las células en estos dos compartimentos pueden estar expuestas a diferentes concentraciones de catecolaminas, dependiendo de si es comunicación parácrina o endócrina. También se ha reportado que existen terminales nerviosas dopaminérgicas en tejidos linfoides (Bencsics, Sershen, Baranyi, Hashim, Lajtha y Vizi, 1997), razón por la que es posible sugerir que las células de estirpe inmune pueden estar en contacto con dopamina a nivel de bazo, médula ósea y el sistema circulatorio (Basu, Dasgupta, Lahiri y Chowdhury, 1993).

Se cuenta con evidencias de que el organismo, al encontrarse con un antígeno, induce activación del SNS y la consecuente liberación de noradrenalina en el tejido linfoides, independientemente de la respuesta al estrés que incluye la producción y liberación de noradrenalina y adrenalina. Infecciones sistémicas (Avila, Ulloa, Gonzalez, Moreno y Diaz-Nido, 1994) o inoculación de LPS aumentan los niveles de NA liberada en el bazo durante las primeras horas de exposición (Kohm y Sanders, 2001). En el mismo sentido, antígenos proteicos solubles aumentan los niveles de NE en bazo y médula entre las 9 y 10 h posteriores a la inoculación (Kohm, Tang, Sanders y Jones, 2000), sugiriendo que la distribución, el procesamiento y la presentación del antígeno, así como la producción de citocinas concomitantes, ocurren antes de que el sistema nervioso simpático sea activado. Luego entonces, la activación del SNS sería uno de los mecanismos por los cuales el cerebro puede comunicarse con células del sistema inmunológico y regular la magnitud de la respuesta inmune que

resulta de la presencia de antígenos, PAMPS o patrones moleculares asociados a daño (DAMPs). Dado que las terminales nerviosas periféricas aferentes poseen receptores a citocinas y otros mediadores de la inflamación, la activación del sistema nervioso puede ser iniciada, inclusive potenciada, en estas terminales nerviosas o a nivel postganglionar y luego viajar hacia el sistema nervioso central (Straub, 2004).

Receptores adrenérgicos en células del sistema inmune

Los receptores adrenérgicos (AR) se agrupan en dos familias α y β . La familia α AR incluye los subtipos $\alpha 1$ ($\alpha 1$ AR) y $\alpha 2$ ($\alpha 2$ AR), mientras que la familia de β AR comprende a los subtipos $\beta 1$ ($\beta 1$ AR) al $\beta 3$ ($\beta 3$ AR). Estos receptores pueden ser activados mediante la unión de catecolaminas como DA, NA y A. Tal unión se identificó en células de tipo inmune y son saturables, reversibles y con alta afinidad (Ramer-Quinn, Baker y Sanders, 1997). En células del sistema inmune innato, como polimorfonucleares (PMN), mastocitos, monocitos/macrófagos o *Natural Killers* (NK), se expresan varios subtipos de receptores adrenérgicos, siendo el más frecuente el $\beta 2$ AR (Elenkov, Wilder, Chrousos y Vizi, 2000), aunque en monocitos de sangre periférica y macrófagos residentes de tejidos humanos se ha reportado la presencia del subtipo $\beta 1$ AR (Speidl, Toller, Kaun, Weiss, Pfaffenberger, Kastl y Wojta, 2004). Por otra parte, las células dendríticas expresan el $\alpha 1$ AR (Maestroni, 2000), $\alpha 2$ AR, $\beta 1$ AR y $\beta 2$ AR (Maestroni y Mazzola, 2003) en contraste con las células NK, que sólo expresan el subtipo $\beta 2$ AR (Jetschmann, Benschop, Jacobs, Kemper, Oberbeck, Schmidt y Schedlowski, 1997).

La expresión de los subtipos de AR en células del sistema inmune innato no es estática, se encuentra regulada por la activación celular y la acción de varias hormonas que modifican los niveles de receptores en estados como el séptico, donde los $\beta 2$ AR están aumentados en células de Kupffer (Hahn, Yoo, Ba, Chaudry y Wang, 1998). En el mismo sentido, este receptor en células polimorfo-nucleares (PMN) de

humano se expresa más en las obtenidas de muestras de mujeres, en comparación con las de los hombres, sugiriendo que podría existir una relación entre hormonas sexuales y la regulación en la expresión de $\beta 2$ AR en estas células (De Coupade, Gear, Dazin, Sroussi, Green y Levine, 2004). Se cuenta con pocos datos sobre la presencia de α AR en células del sistema inmune innato. Líneas celulares derivadas de monocitos expresan niveles detectables de mRNA para $\alpha 1$ AR; sin embargo, es indetectable en monocitos de individuos sanos (Heijnen, Rouppe, Van de Pol y Kavelaars, 2002; Heijnen, Rouppe van der Voort, Wulffraat, Van der Net, Kuis y Kavelaars, 1996). Por otra parte, tras la activación con fitohemaglutinina o en presencia de glucocorticoides, como la dexametasona, la cantidad de $\alpha 1$ AR en líneas monocíticas cambia (Rouppe, Kavelaars, Van de Pol y Heijnen, 2000), así como en monocitos de sangre periférica (Kavelaars, 2002). Otros estudios reportan que macrófagos peritoneales múridos expresan $\alpha 2$ AR funcionales que al unirse con su ligando inducen la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1) (Miles, Lafuse, & Zwillig, 1996).

Existen cinco subtipos de receptores dopaminérgicos divididos en dos familias: receptores tipo D1 y D2. Los receptores de clase D1 incluye los subtipos D1 y D5, los cuales inducen un aumento del cAMP intracelular. En contraste, los receptores tipo D2 abarcan los subtipos D2, D3 y D4, que disminuyen el cAMP intracelular tras la activación con su ligando (Missale, Nash, Robinson, Jaber y Caron, 1998). Hay evidencia de que en linfocitos de ratón se expresan receptores de estas dos familias y que en estos organismos los receptores tipo 2 están involucrados en la supresión de respuestas de inmunidad celular dependientes de $\text{IFN}\gamma$ e IL-2 y en el aumento de polarización a inmunidad humoral dependiente de IL-4 e IL-13, mediante inhibición de la vía de CAMP-CREB (Huang, Qiu, Peng, Liu, Huang y Qiu, 2010). La expresión de receptores subtipo D1 ha sido reportada en linfocitos donde pueden promover

la diferenciación a Th2 e inducir la degranulación en mastocitos (Mori, Kabashima, Fukamachi, Kuroda, Sakabe, Kobayashi y Tokura, 2013). Por otro lado, antagonistas de este receptor atenúan la respuesta Th17 a ovoalbúmina y la inflamación de vías aéreas inducida por neutrófilos (Nakagome, Imamura, Okada, Kawahata, Inoue, Hashimoto y Matsushita, 2011).

Los receptores D1, D2, D3, D4 y D5 se han identificado en linfocitos humanos, teniendo en ellos un efecto activador o inhibidor para los tipos D1 o D2, respectivamente (Amenta, Bronzetti, Felici, Ricci y Tayebati, 1999; Ostadali, Ahangari, Eslami, Razavi, Zarrindast, Ahmadkhaniha y Boulhari, 2004; Nagai, Ueno, Saeki, Soga y Yanagihara, 1993; Bondy, De Jonge, Pander, Primbs y Ackenheil, 1996; Takahashi, Nagai, Ueno, Saeki y Yanagihara, 1992). Se ha reportado que tanto linfocitos como monocitos expresan baja cantidad de estos receptores dopaminérgicos, en contraste con neutrófilos y eosinófilos, que los expresan de manera moderada y tanto linfocitos B como células NK tienen una expresión alta y consistente de receptores para DA (McKenna, McLaughlin, Lewis, Sibbring, Cummers, Bowen-Jones y Moots, 2002). Asimismo, los receptores D1 están presentes en células dendríticas (Nakano, Higashi, Takagi, Hashimoto, Tanaka y Matsushita, 2009) y algunos estudios sugieren la capacidad de linfocitos humanos para producir DA (Amenta, Bronzetti, Cantalamessa, El-Assouad, Felici, Ricci y Tayebati, 2001; Mill, Asherson, Browes, D'Souza y Craig, 2002). El contacto de estas células con la catecolamina puede ser muy estrecho (Basu *et al.*, 1993), ya que es posible sintetizar y liberar la dopamina por linfocitos T y células dendríticas, y puede actuar tanto de manera autócrina como parácrina (Bergquist, Tarkowski, Ekman y Ewing, 1994; Cosentino, Fietta, Ferrari, Rasini, Bombelli, Carcano y Lecchini, 2007; Nakano *et al.*, 2009). Debido a su localización, las células de estirpe inmune pueden estar en contacto con dopamina

a nivel de bazo, medula ósea y en la circulación (Basu *et al.*, 1993).

Regulación colinérgica del sistema inmune

Del sistema nervioso central emergen los nervios del SNPS, que incluyen algunos espinales en el sacro denominados espláncnicos pélvicos, varios nervios craneales como el facial, el oculomotor, el glosofaríngeo y el nervio vago, considerado como el efector neural predominante de dicho sistema. El vago se encuentra privilegiadamente posicionado en la interface entre el sistema inmune y el sistema nervioso, innervando los órganos y vías de entrada para patógenos y sus productos, como lo puede ser el aparato respiratorio, el digestivo y el urinario (Pereira y Leite, 2016); es un nervio tanto sensitivo como motor, tiene comunicación con órganos y vísceras de los diferentes aparatos y sistemas de la economía, lo que permite una regulación bidireccional de inflamación y defensa contra bacterias del huésped (Lai, Mills y Chiu, 2017; Willemze, Luyer, Buurman y De Jonge, 2015). La activación del sistema inmune en tejidos periféricos puede inducir señales aferentes en el nervio vago dependientes de IL-1 o de endotoxina, propiciando fiebre por la relación anatómica vagal-hipotámica (Dantzer, 2001; Gaige, Abou, Abysique y Bouvier, 2004), aunque dichos focos inflamatorios también pueden accionar al vago mediante mecanorreceptores, termorreceptores y sensores de osmolaridad (Adachi, 1984). Este nervio cuenta con distintos tipos de fibras: las eferentes viscerales generales, las aferentes somáticas generales y especiales, así como las aferentes viscerales generales. La mayor parte de ellas tienen su origen en el ganglio nodoso y están compuestas por fibras aferentes viscerales generales, que hacen sinapsis con el núcleo del tracto solitario (NTS), la formación reticular media, el núcleo motor dorsal del vago, el área postrema y el núcleo cuneatus (Rutecki, 1990). 95% de las fibras del vago aferente tienen proyecciones al núcleo del tracto solitario, el

cual a su vez se conecta con el núcleo paratrigeminal, la formación reticular media, el hipotálamo y el tálamo vía el núcleo parabranchial, amígdala hipocampo y el rafe dorsal (Beckstead, Morse y Norgren, 1980; Magdaleno-Madrigal, Martínez-Vargas, Valdés-Cruz, Almazán-Alvarado y Fernández-Mas, 2010), lo que sugiere que uno de los mecanismos aferentes del vago es dependiente de la activación del NTS y el tálamo.

Diferentes grupos de investigación han reportado que la estimulación eferente y directa del nervio vago puede modular la inflamación sistémica en modelos animales de isquemia (Bernik, Friedman, Ochani, DiRaimo, Susarla, Czura y Tracey, 2002), hemorragia y resucitación (Cai, Chenji, Kiss, De Jonge, Conejero-Goldberg y Ulloa, 2009), pancreatitis (Van Westerloo, Giebelen, Florquin, Bruno, Larosa, Ulloa y Van der Poll, 2006), colitis (Pullan, Rhodes, Ganesh, Mani, Morris, Williams, Newcombe, Russell, Feyerabend, Thomas y Sawe, 1994), endotoxemia (Rosas-Ballina *et al.*, 2008), choque séptico y sepsis severa (Van Westerloo, Giebelen, Florquin, Daalhuisen, Bruno, De Vos y Van der Poll, 2005). Estas observaciones hicieron emerger la propuesta de analizar agonistas colinérgicos como mediadores antiinflamatorios; sin embargo, estudios posteriores mostraron que la vía colinérgica antiinflamatoria no pertenecía a una vía meramente parasimpática, ya que se requería de la integridad de fibras nerviosas simpáticas (Rosas-Ballina *et al.*, 2008), así como de la liberación de catecolaminas del tipo de la noradrenalina (Vida, Pena, Deitch y Ulloa, 2011). En términos de inmunología, la separación de los sistemas simpático y parasimpático no es correcta, ya que ambos pueden ejercer un efecto antiinflamatorio, lo que sugiere un efecto convergente. La activación exógena puede realizarse mediante la estimulación eléctrica del nervio vago a nivel cervical en sus fibras aferentes o eferentes, o por estímulos similares a nivel del nervio ciático; el primero ejerce un efecto antiinflamatorio dependiente de la liberación de noradrenalina, que al unirse al receptor α_2 adrenérgico en linfocitos T induce la producción de acetilcolina

con capacidad antiinflamatoria; el segundo puede desencadenar una respuesta antiinflamatoria vagal, dependiente de liberación de dopamina y de expresión de receptores D1 en macrófagos (figura 1) (Huston, Gallowitsch-Puerta, Ochani, Ochani, Yuan, Rosas-Ballina y Tracey, 2007; Torres-Rosas, Yehia, Pena, Mishra, Thompson-Bonilla, Moreno-Eutimio y Ulloa, 2014).

Receptores colinérgicos en células del sistema inmune

El sistema de control neuroinmune, dependiente del nervio vago, ha sido denominado “vía colinérgica antiinflamatoria” e inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias mediante señales que dependen de la integridad del nervio vago eferente (Borovikova, *et al.*, 2000; Czura, Friedman y Tracey, 2003; H. Wang *et al.*, 2003). La sinapsis entre los nervios colinérgicos y el sistema inmune innato requiere de la expresión de receptores para neurotransmisores expresado en macrófagos y linfocitos que participan en la respuesta inflamatoria (Vida, Pena, Kanashiro, *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2003). Tan es así, que agonistas colinérgicos, incluyendo la nicotina, la acetilcolina y algunos fármacos experimentales como el CNI-1493, inhiben la liberación de TNF y otras citocinas sin modificar la producción de citocinas antiinflamatorias como el IL-10 (Borovikova *et al.*, 2000; Wang, Liao, Ochani, Justiniani, Lin, Yang y Ulloa, 2004).

El receptor más estudiado ha sido el α_7 nAChR en macrófagos, el cual puede inducir una respuesta antiinflamatoria independiente de las activadas por receptores muscarínicos, mismas que se han reportado para linfocitos y monocitos (Kawashima y Fujii, 2003 y 2003a). La unión de este receptor con su ligando inhibe la activación por endotoxina de NF- κ B (Wang *et al.*, 2004) e induce la transcripción de STAT3 a través de un mecanismo dependiente de JAK2 (De Jonge, Van der Zanden, The, Bijlsma, Van Westerloo, Bennink y Boeckxstaens, 2005).

Existen varios subtipos receptores colinérgicos en otras células inmunocompetentes, como linfocitos

B y T, células dendríticas, endoteliales y epiteliales en intestino y pulmón (Zia, Ndoye, Nguyen y Grando, 1997). Se sabe que los monocitos polimorfonucleares, neutrófilos, eosinófilos y los basófilos manifiestan múltiples subtipos de receptores nicotínicos, incluyendo $\alpha 4 \beta 2$ y $\alpha 3 \beta 4$ (Benhammou, Lee, Strook, Sullivan, Logel, Raschen y Leonard, 2000). Además, linfocitos humanos expresan receptores nicotínicos funcionales que modulan la activación linfocitaria y de macrófagos (De Rosa, Dionisio, Agriello, Bouzat y Esandi Mdel, 2009). En este sentido, se ha reportado que hay sistemas de control de producción de citocinas que funcionan con la acetilcolina producida de manera autócrina y se ha reportado, en líneas celulares, que la aplicación de LPS induce la expresión de las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 7$ y $\alpha 10$ (Chernyavsky, Arredondo, Skok y Grando, 2010), las cuales al ser activadas por acetilcolina tienen un efecto antiinflamatorio, inhibiendo la vía de JAK2; en el mismo sentido mAChR M_1 - M_5 se expresan en mononucleares de sangre periférica, células dendríticas y macrófagos. La activación de M_1 , M_3 y M_5 generan formación de inositol 1,3,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol, que actúan como segundos mensajeros, movilizando calcio intracelular y activando proteína quinasa C (PKC), los M_2 y M_4 inhiben la adenilciclase y disminuyen la formación del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) (Fujii, Mashimo, Moriwaki, Misawa, Ono, Horiguchi, y Kawashima, 2017).

Medicina traslacional complementaria y neuroinmunología

Algunas disciplinas médicas complementarias controlan el dolor e inflamación mediante estimulación con técnicas no invasivas de fibras nerviosas periféricas, ejemplo de ellas son la fisioterapia, masoterapia, tuina y la acupuntura, esta última es una rama de la medicina tradicional china en la que por medio de puntos (acupuntos) específicos altamente innervados se modifican variables biológicas con efectos terapéuticos (Quiroz-González, Torres-

Castillo, López-Gómez y Jiménez Estrada, 2017; Ueda, Hayashi y Kuriowa, 2005). Existen 365 acupuntos, algunos de ellos con efectos antiinflamatorios como el PC6, el ST36, LI4 y el BL60, los cuales disminuyen la producción de mediadores inflamatorios solubles y el daño en intestino, riñón, hígado y miocardio en diferentes modelos de isquemia/reperfusión e inflamación sistémica por mecanismos dependientes de integridad del nervio vago o receptores para neurotransmisores (Baek, Choi, Yang y Park, 2005; Du, Luo, Hu, Lv, Lin y Ma, 2013; Li, Shi, Tang, Zhang y Hu, 2016; Wang, Wang, Shi, Qi, Hu, Tong y Litscher, 2015; Wang, Chen, Gao, Luo Liu, 2008; Zhu, Xing, Lei, Wu, Wang, Huang y Jiang, 2015). El mecanismo de acción eferente de la acupuntura depende no solamente del punto, sino también del tipo de estimulación; la más estudiada por su fácil estandarización es la eléctrica; por ejemplo, al punto ST36 con uso en clínica ante problemas dolorosos e inflamatorios como artritis, colitis, asma y conocido efecto modulador de la cinética del movimiento gástrico, se le ha demostrado en modelos animales que la estimulación constante con 10 Hz a 3 mA induce la activación de neuronas productoras de CRH (hormona liberadora de corticotropina) en el núcleo paraventricular y producción de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) (Li, Lao, Wang, Xin, Ren, Berman y Zhang, 2008) y la producción de cortisol (vía HPA). En el mismo sentido, la estimulación constante a frecuencias bajas de 2Hz induce la activación de neuronas en el núcleo del tracto solitario (NTS), mientras que frecuencias altas de 100 Hz no lo activan (Fang, Du, Shao, Fang y Liu, 2017), lo que se refleja en efectos antiinflamatorios en modelos de artritis, donde el resultado terapéutico dependiente de receptores colinérgicos se observa con estimulación a 2Hz y no a 100Hz (vía parasimpática) (Seo, Sung, Park y Baek, 2016); muy altas frecuencias de 120 Hz estimulan la vía simpática adrenal con efectos antiinflamatorios (Kim, Uh, Yoon, Roh, Kwon, Han y Lee, 2008) y muy bajas frecuencias (1Hz) tienen un impacto antiinflamatorio dependiente de activación

postganglionar de nervios simpáticos (Kim, Kang, Yoon, Roh, Kwon, Han y Lee, 2007); en el manejo del dolor también existen efectos divergentes, dependiendo el tipo de estimulación del punto ST-36. Bajas frecuencias (10 Hz) lo inhiben por un mecanismo dependiente del sistema serotoninérgico, mientras que frecuencias altas (100 Hz) hacen lo mismo por un mecanismo dependiente de receptores opiáceos (Kuo, Tsai, Lin, Su y Chen, 2013). Por otro lado, frecuencias bajas aplicadas a ST36 tienen efectos hipoglucémicos, no así las altas (Figueiredo, Silva, Prado, Hissa, Vasconcelos y Guimaraes, 2011); lo anterior parece ser mediado por un mecanismo dependiente del parasimpático (Lee,

Li, Tzeng, Chen, Ho, Lin y Chang, 2011; Lin, Chen, Tzeng, Lee, Cheng, Chen y Chang, 2011). Frecuencias medias (25 Hz 6mA) en ST36 inducen movimientos peristálticos por activación vagal eferente y frecuencias altas inhiben dichos movimientos por activación del simpático (Song, Yin y Chen, 2015). Estos estudios son importantes en el diseño de dispositivos no invasivos para estimulación y activación específica de vías neuronales con capacidad terapéutica, así como para la apertura a la investigación de nuevos fármacos de opción al tratamiento de patologías inflamatorias que en este momento no cuentan con una terapéutica eficaz y eficiente.

Figura 1.

Activación exógena de la vía colinérgica y respuesta inflamatoria. Al ser estimulado el nervio ciático aferente (1), activa una respuesta dependiente del nervio vago eferente (2) que induce la liberación de dopamina por parte de las glándulas adrenales (3); esta catecolamina, al unirse al receptor adrenérgico D1, inhibe la producción de citocinas pro-inflamatorias (4). Al ser estimulado, el nervio vago eferente induce la liberación de noradrenalina por el nervio esplénico, que al unirse a su receptor, impulsa la producción de acetilcolina en linfocitos T (5), la cual inhibe la producción de citocinas pro-inflamatorias (6).

NTS: núcleo de tracto solitario; NE: noradrenalina; Ach: acetilcolina; AChR: receptor para acetilcolina; D1R: receptor dopaminérgico tipo 1.

Referencias

- Adachi, A. (1984). Thermosensitive and osmoreceptive afferent fibers in the hepatic branch of the vagus nerve. *J Auton Nerv Syst*, 10(3-4), 269-273.
- Amenta, F., Bronzetti, E., Felici, L., Ricci, A. y Tayebati, S. K. (1999). Dopamine D2-like receptors on human peripheral blood lymphocytes: a radioligand binding assay and immunocytochemical study. *J Auton Pharmacol*, 19(3), 151-159.
- Amenta, F., Bronzetti, E., Cantalamessa, F., El-Assouad, D., Felici, L., Ricci, A. y Tayebati, S. K. (2001). Identification of dopamine plasma membrane and vesicular transporters in human peripheral blood lymphocytes. *J Neuroimmunol*, 117(1-2), 133-142.
- Avila, J., Ulloa, L., Gonzalez, J., Moreno, F. y Diaz-Nido, J. (1994). Phosphorylation of microtubule-associated proteins by protein kinase CK2 in neuritogenesis. *Cell Mol Biol Res*, 40(5-6), 573-579.
- Baek, Y. H., Choi, D. Y., Yang, H. I. y Park, D. S. (2005). Analgesic effect of electroacupuncture on inflammatory pain in the rat model of collagen-induced arthritis: mediation by cholinergic and serotonergic receptors. *Brain Res*, 1057(1-2), 181-185. doi: 10.1016/j.brainres.2005.07.014
- Basu, S., Dasgupta, P. S., Lahiri, T. y Chowdhury, J. R. (1993). Uptake and biodistribution of dopamine in bone marrow, spleen and lymph nodes of normal and tumor bearing mice. *Life Sci*, 53(5), 415-424.
- Beckstead, R. M., Morse, J. R. y Norgren, R. (1980). The nucleus of the solitary tract in the monkey: projections to the thalamus and brain stem nuclei. *J Comp Neurol*, 190(2), 259-282. doi: 10.1002/cne.901900205
- Bencsics, A., Sershen, H., Baranyi, M., Hashim, A., Lajtha, A. y Vizi, E. S. (1997). Dopamine, as well as norepinephrine, is a link between noradrenergic nerve terminals and splenocytes. *Brain Res*, 761(2), 236-243.
- Benhammou, K., Lee, M., Strook, M., Sullivan, B., Logel, J., Raschen, K. y Leonard, S. (2000). [(3)H] Nicotine binding in peripheral blood cells of smokers is correlated with the number of cigarettes smoked per day. *Neuropharmacology*, 39(13), 2818-2829.
- Bergquist, J., Tarkowski, A., Ekman, R. y Ewing, A. (1994). Discovery of endogenous catecholamines in lymphocytes and evidence for catecholamine regulation of lymphocyte function via an autocrine loop. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(26), 12912-12916.
- Bernik, T. R., Friedman, S. G., Ochani, M., DiRaimo, R., Susarla, S., Czura, C. J. y Tracey, K. J. (2002). Cholinergic antiinflammatory pathway inhibition of tumor necrosis factor during ischemia reperfusion. *J Vasc Surg*, 36(6), 1231-1236. doi: 10.1067/mva.2002.129643
- Bondy, B., De Jonge, S., Pander, S., Primbs, J. y Ackenheil, M. (1996). Identification of dopamine D4 receptor mRNA in circulating human lymphocytes using nested polymerase chain reaction. *J Neuroimmunol*, 71(1-2), 139-144.
- Borovikova, L. V., Ivanova, S., Nardi, D., Zhang, M., Yang, H., Ombrellino, M. y Tracey, K. J. (2000). Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Auton Neurosci*, 85(1-3), 141-147. doi: 10.1016/S1566-0702(00)00233-2
- Borovikova, L. V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G. I., Watkins, L. R., y Tracey, K. J. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405(6785), 458-462. doi: 10.1038/35013070

- Buijs, R. M. (2013). The autonomic nervous system: a balancing act. *Handb Clin Neurol*, 117, 1-11. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00001-8
- Burnstock, G. (2013). Cotransmission in the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol*, 117, 23-35. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00003-1
- Cai, B., Chen, F., Ji, Y., Kiss, L., De Jonge, W. J., Conejero-Goldberg, C., y Ulloa, L. (2009). Alpha7 cholinergic-agonist prevents systemic inflammation and improves survival during resuscitation. *J Cell Mol Med*, 13(9B), 3774-3785. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00550.x
- Cosentino, M., Fietta, A. M., Ferrari, M., Rasini, E., Bombelli, R., Carcano, E. y Lecchini, S. (2007). Human CD4+CD25+ regulatory T cells selectively express tyrosine hydroxylase and contain endogenous catecholamines subserving an autocrine/paracrine inhibitory functional loop. *Blood*, 109(2), 632-642. doi: 10.1182/blood-2006-01-028423
- Czura, C. J., Friedman, S. G. y Tracey, K. J. (2003). Neural inhibition of inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Endotoxin Res*, 9(6), 409-413. doi: 10.1179/096805103225002755
- Chernyavsky, A. I., Arredondo, J., Skok, M. y Grando, S. A. (2010). Auto/paracrine control of inflammatory cytokines by acetylcholine in macrophage-like U937 cells through nicotinic receptors. *Int Immunopharmacol*, 10(3), 308-315. doi: 10.1016/j.intimp.2009.12.001
- Dantzer, R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci*, 933, 222-234.
- De Coupade, C., Gear, R. W., Dazin, P. F., Sroussi, H. Y., Green, P. G. y Levine, J. D. (2004). Beta 2-adrenergic receptor regulation of human neutrophil function is sexually dimorphic. *Br J Pharmacol*, 143(8), 1033-1041. doi: 10.1038/sj.bjp.0705972
- De Jonge, W. J., Van der Zanden, E. P., The, F. O., Bijlsma, M. F., Van Westerloo, D. J., Bennink, R. J. y Boeckxstaens, G. E. (2005). Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol*, 6(8), 844-851. doi: 10.1038/ni1229
- De Rosa, M. J., Dionisio, L., Agriello, E., Bouzat, C. y Esandi Mdel, C. (2009). Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor modulates lymphocyte activation. *Life Sci*, 85(11-12), 444-449. doi: 10.1016/j.lfs.2009.07.010
- Delbro, D. S. (2012). Expression of the non-neuronal cholinergic system in rat beta-cells. *Auton Neurosci*, 167(1-2), 75-77. doi: 10.1016/j.autneu.2011.11.006
- Du, M. H., Luo, H. M., Hu, S., Lv, Y., Lin, Z. L. y Ma, L. (2013). Electroacupuncture improves gut barrier dysfunction in prolonged hemorrhagic shock rats through vagus anti-inflammatory mechanism. *World J Gastroenterol*, 19(36), 5988-5999. doi: 10.3748/wjg.v19.i36.5988
- Eisenhofer, G., Kopin, I. J. y Goldstein, D. S. (2004). Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev*, 56(3), 331-349. doi: 10.1124/pr.56.3.1
- Elenkov, I. J., Wilder, R. L., Chrousos, G. P. y Vizi, E. S. (2000). The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev*, 52(4), 595-638.
- Fang, J. F., Du, J. Y., Shao, X. M., Fang, J. Q. y Liu, Z. (2017). Effect of Electroacupuncture on the NTS is modulated primarily by acupuncture point selection

and stimulation frequency in normal rats. *BMC Complement Altern Med*, 17(1), 182. doi: 10.1186/s12906-017-1690-7

Felten, D. L., Felten, S. Y., Bellinger, D. L., Carlson, S. L., Ackerman, K. D., Madden, K. S. y Livnat, S. (1987). Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function. *Immunol Rev*, 100, 225-260.

Felten, S. Y., Madden, K. S., Bellinger, D. L., Kruszewska, B., Moynihan, J. A. y Felten, D. L. (1998). The role of the sympathetic nervous system in the modulation of immune responses. *Adv Pharmacol*, 42, 583-587.

Figueiredo, L. M., Silva, A. H., Prado Neto, A. X., Hissa, M. N., Vasconcelos, P. R. y Guimaraes, S. B. (2011). Electroacupuncture stimulation using different frequencies (10 and 100 Hz) changes the energy metabolism in induced hyperglycemic rats. *Acta Cir Bras*, 26 Suppl 1, 47-52.

Fujii, T., Mashimo, M., Moriwaki, Y., Misawa, H., Ono, S., Horiguchi, K. y Kawashima, K. (2017). Expression and Function of the Cholinergic System in Immune Cells. *Front Immunol*, 8, 1085. doi: 10.3389/fimmu.2017.01085

Gaige, S., Abou, E., Abysique, A. y Bouvier, M. (2004). Effects of interactions between interleukin-1 beta and leptin on cat intestinal vagal mechanoreceptors. *J Physiol*, 555(Pt 1), 297-310. doi: 10.1113/jphysiol.2003.054379

Hahn, P. Y., Yoo, P., Ba, Z. F., Chaudry, I. H. y Wang, P. (1998). Upregulation of Kupffer cell beta-adrenoceptors and cAMP levels during the late stage of sepsis. *Biochim Biophys Acta*, 1404(3), 377-384.

Heijnen, C. J., Rouppe van der Voort, C., Wulffraat, N., Van der Net, J., Kuis, W. y Kavelaars, A. (1996). Functional alpha 1-adrenergic receptors on

leukocytes of patients with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Neuroimmunol*, 71(1-2), 223-226.

Heijnen, C. J., Rouppe van der Voort, C., Van de Pol, M. y Kavelaars, A. (2002). Cytokines regulate alpha(1)-adrenergic receptor mRNA expression in human monocytic cells and endothelial cells. *J Neuroimmunol*, 125(1-2), 66-72.

Huang, Y., Qiu, A. W., Peng, Y. P., Liu, Y., Huang, H. W. y Qiu, Y. H. (2010). Roles of dopamine receptor subtypes in mediating modulation of T lymphocyte function. *Neuro Endocrinol Lett*, 31(6), 782-791.

Huston, J. M., Gallowitsch-Puerta, M., Ochani, M., Ochani, K., Yuan, R., Rosas-Ballina, M. y Tracey, K. J. (2007). Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group box 1 levels and improves survival in murine sepsis. *Crit Care Med*, 35(12), 2762-2768. doi: 10.1097/01.CCM.0000288102.15975.BA

Jetschmann, J. U., Benschop, R. J., Jacobs, R., Kemper, A., Oberbeck, R., Schmidt, R. E. y Schedlowski, M. (1997). Expression and in-vivo modulation of alpha- and beta-adrenoceptors on human natural killer (CD16+) cells. *J Neuroimmunol*, 74(1-2), 159-164.

Kavelaars, A. (2002). Regulated expression of alpha-1 adrenergic receptors in the immune system. *Brain Behav Immun*, 16(6), 799-807.

Kawashima, K. y Fujii, T. (2003). The lymphocytic cholinergic system and its biological function. *Life Sci*, 72(18-19), 2101-2109.

Kawashima, K. y Fujii, T. (2003a). The lymphocytic cholinergic system and its contribution to the regulation of immune activity. *Life Sci*, 74(6), 675-696.

Kim, H. W., Kang, S. Y., Yoon, S. Y., Roh, D. H., Kwon,

- Y. B., Han, H. J. y Lee, J. H. (2007). Low-frequency electroacupuncture suppresses zymosan-induced peripheral inflammation via activation of sympathetic post-ganglionic neurons. *Brain Res*, 1148, 69-75. doi: 10.1016/j.brainres.2007.02.030
- Kim, H. W., Uh, D. K., Yoon, S. Y., Roh, D. H., Kwon, Y. B., Han, H. J. y Lee, J. H. (2008). Low-frequency electroacupuncture suppresses carrageenan-induced paw inflammation in mice via sympathetic post-ganglionic neurons, while high-frequency EA suppression is mediated by the sympathoadrenal medullary axis. *Brain Res Bull*, 75(5), 698-705. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.11.015
- Kohm, A. P. y Sanders, V. M. (2001). Norepinephrine and beta 2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4+ T and B lymphocyte function in vitro and in vivo. *Pharmacol Rev*, 53(4), 487-525.
- Kohm, A. P., Tang, Y., Sanders, V. M. y Jones, S. B. (2000). Activation of antigen-specific CD4+ Th2 cells and B cells in vivo increases norepinephrine release in the spleen and bone marrow. *J Immunol*, 165(2), 725-733.
- Kuo, C. C., Tsai, H. Y., Lin, J. G., Su, H. L. y Chen, Y. F. (2013). Spinal Serotonergic and Opioid Receptors Are Involved in Electroacupuncture-Induced Antinociception at Different Frequencies on ZuSanLi (ST 36) Acupoint. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 291972. doi: 10.1155/2013/291972
- Lai, N. Y., Mills, K. y Chiu, I. M. (2017). Sensory neuron regulation of gastrointestinal inflammation and bacterial host defence. *J Intern Med*, 282(1), 5-23. doi: 10.1111/joim.12591
- Lee, Y. C., Li, T. M., Tzeng, C. Y., Chen, Y. I., Ho, W. J., Lin, J. G. y Chang, S. L. (2011). Electroacupuncture at the Zusanli (ST-36) Acupoint Induces a Hypoglycemic Effect by Stimulating the Cholinergic Nerve in a Rat Model of Streptozotocine-Induced Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 650263. doi: 10.1093/ecam/neq068
- Li, A., Lao, L., Wang, Y., Xin, J., Ren, K., Berman, B. M. y Zhang, R. (2008). Electroacupuncture activates corticotrophin-releasing hormone-containing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus to alleviate edema in a rat model of inflammation. *BMC Complement Altern Med*, 8, 20. doi: 10.1186/1472-6882-8-20
- Li, Y. M., Shi, X., Tang, F. B., Zhang, W. H. y Hu, S. (2016). [Electroacupuncture at "Zusanli" (ST 36) Alleviates Myocardium Damage in Intestinal Ischemia-reperfusion Rats by Up-regulating Periphery Dopamine Level]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 41(3), 197-201.
- Lin, R. T., Chen, C. Y., Tzeng, C. Y., Lee, Y. C., Cheng, Y. W., Chen, Y. I. y Chang, S. L. (2011). Electroacupuncture improves glucose tolerance through cholinergic nerve and nitric oxide synthase effects in rats. *Neurosci Lett*, 494(2), 114-118. doi: 10.1016/j.neulet.2011.02.071
- Maestroni, G. J. (2000). Dendritic cell migration controlled by alpha 1b-adrenergic receptors. *J Immunol*, 165(12), 6743-6747.
- Maestroni, G. J. y Mazzola, P. (2003). Langerhans cells beta 2-adrenoceptors: role in migration, cytokine production, Th priming and contact hypersensitivity. *J Neuroimmunol*, 144(1-2), 91-99.
- Magdaleno-Madrigal, V. M., Martínez-Vargas, D., Valdés-Cruz, A., Almazán-Alvarado, S. y Fernández-Mas, R. (2010). Preemptive effect of nucleus of the solitary tract stimulation on amygdaloid kindling in freely moving cats. *Epilepsia*, 51(3), 438-444. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02337.x

- McKenna, F., McLaughlin, P. J., Lewis, B. J., Sibbring, G. C., Cummerston, J. A., Bowen-Jones, D. y Moots, R. J. (2002). Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a flow cytometric study. *J Neuroimmunol*, 132(1-2), 34-40.
- Miles, B. A., Lafuse, W. P. y Zwillling, B. S. (1996). Binding of alpha-adrenergic receptors stimulates the anti-mycobacterial activity of murine peritoneal macrophages. *J Neuroimmunol*, 71(1-2), 19-24.
- Mill, J., Asherson, P., Browes, C., D'Souza, U. y Craig, I. (2002). Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3' UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *Am J Med Genet*, 114(8), 975-979. doi: 10.1002/ajmg.b.10948
- Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M. y Caron, M. G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, 78(1), 189-225.
- Mori, T., Kabashima, K., Fukamachi, S., Kuroda, E., Sakabe, J. I., Kobayashi, M., y Tokura, Y. (2013). D1-like dopamine receptors antagonist inhibits cutaneous immune reactions mediated by Th2 and mast cells. *J Dermatol Sci*. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.03.008
- Nagai, Y., Ueno, S., Saeki, Y., Soga, F. y Yanagihara, T. (1993). Expression of the D3 dopamine receptor gene and a novel variant transcript generated by alternative splicing in human peripheral blood lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 194(1), 368-374. doi: 10.1006/bbrc.1993.1829
- Nakagome, K., Imamura, M., Okada, H., Kawahata, K., Inoue, T., Hashimoto, K. y Matsushita, S. (2011). Dopamine D1-like receptor antagonist attenuates Th17-mediated immune response and ovalbumin antigen-induced neutrophilic airway inflammation. *J Immunol*, 186(10), 5975-5982. doi: 10.4049/jimmunol.1001274
- Nakano, K., Higashi, T., Takagi, R., Hashimoto, K., Tanaka, Y. y Matsushita, S. (2009). Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. *Int Immunol*, 21(6), 645-654. doi: 10.1093/intimm/dxp033
- Ostadali, M. R., Ahangari, G., Eslami, M. B., Razavi, A., Zarrindast, M. R., Ahmadvani, H. R. y Boulhari, J. (2004). The Detection of Dopamine Gene Receptors (DRD1-DRD5) Expression on Human Peripheral Blood Lymphocytes by Real Time PCR. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 3(4), 169-174. doi: 03.04/ijaa.169174
- Pereira, M. R. y Leite, P. E. (2016). The Involvement of Parasympathetic and Sympathetic Nerve in the Inflammatory Reflex. *J Cell Physiol*, 231(9), 1862-1869. doi: 10.1002/jcp.25307
- Pullan, R. D., Rhodes, J., Ganesh, S., Mani, V., Morris, J. S., Williams, G. T., Newcombe, R., Russell, M., Feyerabend, C., Thomas, G. y Sawe, U. (1994). Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 330(12), 811-815. doi: 10.1056/NEJM199403243301202
- Quiroz-Gonzalez, S., Torres-Castillo, S., López-Gómez, R. E. y Jiménez Estrada, I. (2017). Acupuncture Points and Their Relationship with Multireceptive Fields of Neurons. *J Acupunct Meridian Stud*, 10(2), 81-89. doi: 10.1016/j.jams.2017.01.006
- Ramer-Quinn, D. S., Baker, R. A. y Sanders, V. M. (1997). Activated T helper 1 and T helper 2 cells differentially express the beta-2-adrenergic receptor: a mechanism for selective modulation of T helper 1 cell cytokine production. *J Immunol*, 159(10), 4857-4867.
- Rosas-Ballina, M., Ochani, M., Parrish, W. R., Ochani, K., Harris, Y. T., Huston, J. M. y Tracey, K. J. (2008). Splenic

nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(31), 11008-11013. doi: 10.1073/pnas.0803237105

Roupe van der Voort, C., Kavelaars, A., Van de Pol, M. y Heijnen, C. J. (2000). Noradrenaline induces phosphorylation of ERK-2 in human peripheral blood mononuclear cells after induction of alpha(1)-adrenergic receptors. *J Neuroimmunol*, 108(1-2), 82-91.

Rutecki, P. (1990). Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 31 Suppl 2, S1-6.

Seo, B. K., Sung, W. S., Park, Y. C. y Baek, Y. H. (2016). The electroacupuncture-induced analgesic effect mediated by 5-HT₁, 5-HT₃ receptor and muscarinic cholinergic receptors in rat model of collagenase-induced osteoarthritis. *BMC Complement Altern Med*, 16, 212. doi: 10.1186/s12906-016-1204-z

Shimizu, N., Hori, T. y Nakane, H. (1994). An interleukin-1 beta-induced noradrenaline release in the spleen is mediated by brain corticotropin-releasing factor: an in vivo microdialysis study in conscious rats. *Brain Behav Immun*, 8(1), 14-23. doi: 10.1006/brbi.1994.1002

Shimohama, S., Taniguchi, T., Fujiwara, M. y Kameyama, M. (1985). Biochemical characterization of the nicotinic cholinergic receptors in human brain: binding of (-)-[³H]nicotine. *J Neurochem*, 45(2), 604-610.

Song, J., Yin, J. y Chen, J. (2015). Needleless transcutaneous electroacupuncture improves rectal distension-induced impairment in intestinal motility and slow waves via vagal mechanisms in dogs. *Int J Clin Exp Med*, 8(3), 4635-4646.

Speidl, W. S., Toller, W. G., Kaun, C., Weiss, T. W., Pfaffenberger, S., Kastl, S. P. y Wojta, J. (2004). Catecholamines potentiate LPS-induced expression of MMP-1 and MMP-9 in human monocytes and in the human monocytic cell line U937: possible implications for peri-operative plaque instability. *FASEB J*, 18(3), 603-605. doi: 10.1096/fj.03-0454fje

Steinman, L. (2004). Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol*, 5(6), 575-581. doi: 10.1038/ni1078

Straub, R. H. (2004). Complexity of the bi-directional neuroimmune junction in the spleen. *Trends Pharmacol Sci*, 25(12), 640-646. doi: 10.1016/j.tips.2004.10.007

Takahashi, N., Nagai, Y., Ueno, S., Saeki, Y. y Yanagihara, T. (1992). Human peripheral blood lymphocytes express D5 dopamine receptor gene and transcribe the two pseudogenes. *FEBS Lett*, 314(1), 23-25.

Torres-Rosas, R., Yehia, G., Pena, G., Mishra, P., Thompson-Bonilla, M., Moreno-Eutimio, M. A. y Ulloa, L. (2014). Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture. *Nat Med*, 20(3), 291-295. doi: 10.1038/nm.3479

Ueda, Y., Hayashi, K. y Kuriowa, K. (2005). The application of fMRI to basic experiments in acupuncture. The effects of stimulus points and content on cerebral activities and responses. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 24(2), 47-51.

Ulloa, L., Quiroz-González, S. y Torres-Rosas, R. (2017). Nerve Stimulation: Immunomodulation and Control of Inflammation. *Trends Mol Med*. doi: 10.1016/j.molmed.2017.10.006

Van Westerloo, D. J., Giebelen, I. A., Florquin, S., Daalhuisen, J., Bruno, M. J., de Vos, A. F. y Van der Poll, T. (2005). The cholinergic anti-inflammatory pathway regulates the host response during septic peritonitis. *J Infect Dis*, 191(12), 2138-2148. doi: 10.1086/430323

Van Westerloo, D. J., Giebelen, I. A., Florquin, S., Bruno, M. J., Larosa, G. J., Ulloa, L. y Van der Poll, T. (2006). The vagus nerve and nicotinic receptors modulate experimental pancreatitis severity in mice. *Gastroenterology*, 130(6), 1822-1830. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.022

Vida, G., Pena, G., Deitch, E. A. y Ulloa, L. (2011). Alpha7-cholinergic receptor mediates vagal induction of splenic norepinephrine. *J Immunol*, 186(7), 4340-4346. doi: 10.4049/jimmunol.1003722

Vida, G., Pena, G., Kanashiro, A., Thompson-Bonilla Mdel, R., Palange, D., Deitch, E. A. y Ulloa, L. (2011). beta2-Adrenoreceptors of regulatory lymphocytes are essential for vagal neuromodulation of the innate immune system. *FASEB J*, 25(12), 4476-4485. doi: 10.1096/fj.11-191007

Wang, H., Liao, H., Ochani, M., Justiniani, M., Lin, X., Yang, L. y Ulloa, L. (2004). Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nat Med*, 10(11), 1216-1221. doi: 10.1038/nm1124

Wang, H., Wang, L., Shi, X., Qi, S., Hu, S., Tong, Z. y Litscher, G. (2015). Electroacupuncture at Zusanli Prevents Severe Scalds-Induced Gut Ischemia and Paralysis by Activating the Cholinergic Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 787393. doi: 10.1155/2015/787393

Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A., Tanovic, M., Susarla, S. y Tracey, K. J. (2003). Nicotinic

acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 421(6921), 384-388. doi: 10.1038/nature01339

Wang, S. B., Chen, S. P., Gao, Y. H., Luo, M. F., & Liu, J. L. (2008). Effects of electroacupuncture on cardiac and gastric activities in acute myocardial ischemia rats. *World J Gastroenterol*, 14(42), 6496-6502.

Willemze, R. A., Luyer, M. D., Buurman, W. A. y De Jonge, W. J. (2015). Neural reflex pathways in intestinal inflammation: hypotheses to viable therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12(6), 353-362. doi: 10.1038/nrgastro.2015.56

Yang, C. M., Chen, F. F., Sung, T. C., Hsu, H. F. y Wu, D. (1993). Pharmacological characterization of muscarinic receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *Am J Physiol*, 265(3 Pt 1), C666-673.

Zhu, M. F., Xing, X., Lei, S., Wu, J. N., Wang, L. C., Huang, L. Q. y Jiang, R. L. (2015). Electroacupuncture at Bilateral Zusanli Points (ST36) Protects Intestinal Mucosal Immune Barrier in Sepsis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 639412. doi: 10.1155/2015/639412

Zia, S., Ndoye, A., Nguyen, V. T. y Grando, S. A. (1997). Nicotine enhances expression of the alpha 3, alpha 4, alpha 5, and alpha 7 nicotinic receptors modulating calcium metabolism and regulating adhesion and motility of respiratory epithelial cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 97(3), 243-262.

Melisa Sánchez Méndez.
"Ultramar",
Mixta/papel,
25x35 cm,
2016.