

## Citocinas y sistema nervioso: relación con crisis convulsivas y epilepsia

Sandra F. Velasco-Ramírez, Lizet Y. Rosales-Rivera, Ana C. Ramírez-Anguiano, Óscar K. Bitzer-Quintero

**Introducción.** El sistema inmune y el sistema nervioso periférico y central se encuentran en constante comunicación a través de mensajeros y moléculas de señalización liberadas, como las citocinas, los neuropéptidos, las neurohormonas y los neurotransmisores, entre otros. Las convulsiones se definen como la aparición transitoria de signos y síntomas que inducen una actividad neuronal excesiva anormal en el cerebro; después de una crisis convulsiva, se ha observado la generación de un proceso neuroinflamatorio, con la consecuente liberación de citocinas proinflamatorias y de moléculas mediadoras de inflamación, que predisponen a la epilepsia.

**Objetivo.** Mostrar la evidencia que sugiere y apoya el papel de las citocinas en la aparición de crisis convulsivas y en la epilepsia, ya que estas moléculas han demostrado propiedades duales.

**Desarrollo.** El sistema nervioso central, a través de la barrera hematoencefálica, restringe el flujo de células activadas y de mediadores de inflamación liberados desde el sistema periférico hacia el parénquima cerebral; además, existe otra serie de mecanismos que contribuyen a la inmunidad 'selectiva y modificada' del sistema nervioso central. Toda esta serie de eventos tiene la finalidad de limitar respuestas del sistema inmune a nivel central, aunque se ha demostrado que en el sistema nervioso central se encuentran de manera permanente bajo el control y la regulación del sistema inmune.

**Conclusiones.** Las citocinas en la epilepsia muestran un papel dual con propiedades pro y anticonvulsionantes. Las convulsiones no solamente inducen la expresión de citocinas dentro del cerebro, sino también periféricamente.

**Palabras clave.** Citocinas. Crisis convulsivas. Epilepsia. Inflamación. Neuroinmunología. Sistema nervioso central.

### Sistema neuroinmune

#### Generalidades

El concepto de comunicación entre sistema nervioso y sistema inmune representa el elemento central en el estudio de la neuroinmunomodulación [1].

La percepción de las interacciones entre cerebro y sistema inmune se ha modificado de manera importante en las pasadas dos décadas. La neuroinmunología ha evolucionado desde los estudios clásicos, que se enfocaban en cómo el sistema inmune podía afectar al sistema nervioso, hacia un campo del conocimiento donde se ha tratado de dilucidar cuál es su papel en el mantenimiento de la homeostasis cerebral y de qué manera la inmunidad contribuye con los procesos de plasticidad neuronal [1-4].

El sistema nervioso central (SNC) ejerce sus efectos sobre el sistema inmune vía dos principales mecanismos de control y regulación, el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (eje HPA) y el eje simpático-adrenal-medular (eje SAM); este último involucra la participación de vías autónomas del sistema

nervioso simpático (SNS) y del sistema nervioso parasimpático (SNP) [5,6].

El SNC se encuentra anatómicamente y fisiológicamente relacionado con la protección de funciones vitales contra el daño provocado por procesos inflamatorios mediados por el sistema inmune [7,8]; por ejemplo, la existencia de la barrera hematoencefálica y de la barrera natural que representa el líquido cefalorraquídeo, las cuales restringen y controlan el flujo de células activadas del sistema inmune desde la periferia hacia el parénquima cerebral [7-9].

El sistema nervioso, el sistema inmune y el sistema endocrino se comunican entre sí por medio de mensajeros químicos liberados en la periferia y a nivel central [3,4,6,10]. Esta red se logra a través de vías endocrinas y autónomas (inicialmente vías simpáticas), por las cuales viajan moléculas biológicamente activas, como hormonas, neurotransmisores, neuropéptidos y citocinas, que constituyen grupos importantes de mediadores químicos dentro del cerebro, que, a su vez, interactúan con células epiteliales, células dendríticas, macrófagos y lin-

Laboratorio de Neuroinmunomodulación; División de Neurociencias; Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CIBO; IMSS (S.F. Velasco-Ramírez, L.Y. Rosales-Rivera, O.K. Bitzer-Quintero). Departamento de Química; Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, CUCEI; Universidad de Guadalajara (A.C. Ramírez-Anguiano). Guadalajara, Jalisco, México.

#### Correspondencia:

Dr. Óscar Kurt Bitzer Quintero. Laboratorio de Neuroinmunomodulación. División de Neurociencias. Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO). IMSS. Sierra Mojada, 800. Col. Independencia. Guadalajara, Jalisco, México.

#### E-mail:

neuronim26@yahoo.com

Acceptado tras revisión externa: 07.06.13.

#### Cómo citar este artículo:

Velasco-Ramírez SF, Rosales-Rivera LY, Ramírez-Anguiano AC, Bitzer-Quintero OK. Citocinas y sistema nervioso: relación con crisis convulsivas y epilepsia. Rev Neurol 2013; 57: 171-7.

© 2013 Revista de Neurología

focitos vía receptores para estimular a linfocitos T, linfocitos B, células *natural killer*, células de la serie monocito/macrófago y granulocitos. Estas células poseen adrenerreceptores para adrenalina, noradrenalina, dopamina, histamina, acetilcolina, sustancia-P, prostaglandinas, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo, prolactina, hormona de crecimiento, corticosterona, testosterona, factor liberador de corticotropina, hormona adrenocorticotropa y péptidos opioides, entre otros [3,4,6].

Además de la actividad del SNS (eje SAM), el sistema inmune se encuentra influenciado de manera importante por la salida de información neuroendocrina a través del eje HPA y de neuropéptidos específicos, como la urocortina, que es una molécula estrechamente relacionada con la hormona liberadora de corticotropina [4-6,10]. La noradrenalina es capaz de mediar efectos inmunosupresores en células dendríticas de igual manera que otras catecolaminas. La noradrenalina en el SNS tiene efectos sobre la inmunidad adaptativa, y la producción y liberación de anticuerpos. Las catecolaminas y la activación del SNS son capaces de incrementar respuestas inmunes proinflamatorias, así como de tipo inhibidor; por ejemplo, la activación inmune mediada por el SNS induce una importante liberación de noradrenalina, que, a su vez, puede ser inmunosupresora. Toda esta serie de eventos tiene la finalidad de limitar respuestas inmunes a nivel central [11,12].

### Células inmunes residentes en el sistema nervioso

Estudios realizados en roedores han demostrado que existen dos subtipos de células CD45+ de la línea mieloide residentes en el sistema nervioso; la microglía, que representa una importante subpoblación de células ramificadas distribuidas a lo largo del parénquima cerebral; y los macrófagos perivasculares, localizados en la lámina basal de los capilares cerebrales y en los plexos coroideos [6].

Con la finalidad de enviar señales inmunorreguladoras, los macrófagos y las células de la microglía deben activarse; estas células representan la mayor fuente de citocinas proinflamatorias, quimioquinas y factores citotóxicos para oligodendrocitos y neuronas, intermediarios de nitrógeno reactivo y especies reactivas de oxígeno [13]. La microglía, cuando está activada, también es capaz de sobrerregular la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y clase II, facilitando, de esta manera, su participación en eventos mediados por el sistema inmune. El mecanismo por el cual se activa la microglía es determinante para el perfil de citocinas liberadas por estas células; el proceso de activación se

realiza a través de dos vías diferentes: los receptores de reconocimiento de patógenos, y la secreción de citocinas y moléculas citotóxicas [6].

La barrera hematoencefálica está compuesta por endotelio vascular y elementos celulares gliales, entre los que destacan los astrocitos y las células de la microglía [14,15]. La microglía posee la habilidad de activarse y liberar factores neurotróficos, inducir estados inflamatorios y citotoxicidad, e influenciar la regulación de respuestas de los linfocitos T a través de la presentación antigénica [8,16]. La microglía localizada en áreas perivasculares actúa como célula presentadora de antígenos, al modificar su fenotipo de una célula en reposo a una célula activada, y libera importantes cantidades de citocinas tipo Th1, como la interleucina (IL)-12, el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 [17,18]. La microglía perivascular envía señales de alerta a la microglía parenquimal sobre los potenciales factores de daño generados por la presencia de células inflamatorias dentro del espacio perivascular; la microglía parenquimal se activa y comienza a proliferar hasta convertirse en una célula efectora con capacidad para eliminar señales de daño y restaurar la integridad del tejido dañado. La microglía efectora ahora es capaz de exhibir diferentes estados de activación, migración, fagocitosis o regeneración, que se encuentran regulados por complejos mecanismos de señalización y de retroalimentación positivos-negativos, de acuerdo con las características propias de la señal o el microambiente donde operan las células [17].

### Regulación de la respuesta inmune en el SNC

Existen diferentes mecanismos de control y regulación entre el sistema inmune y el sistema nervioso; entre éstos, podemos mencionar el eje HPA, el eje SAM, que, a su vez, involucra al sistema nervioso autónomo, conformado por el SNS y el SNP [4,7], al reflejo inflamatorio [18,19] y a los factores de la cascada del complemento [20].

La 'teoría de la enfermedad por citocinas' propone que las citocinas generadas por el sistema inmune son capaces de inducir signos, síntomas y daño de una manera muy similar a los procesos inflamatorios y a estados de enfermedad [19]. Un ejemplo de esto es el TNF- $\alpha$ . Se ha demostrado que esta citocina se encuentra implicada como un importante mediador del choque endotóxico provocado por bacterias gramnegativas; la administración de TNF- $\alpha$  a mamíferos sanos, incluido el humano, reproduce las manifestaciones hemodinámicas, metabólicas, inmunológicas y patológicas sin la presencia de las bacterias [19].

Tracey et al propusieron un mecanismo alternativo de control y regulación de las citocinas basado en la estructura y función del sistema nervioso [16,17]. Este mecanismo permitiría mantener el control de la liberación de citocinas por medio de una vía de arco reflejo de tipo antiinflamatorio controlada por redes neurales [18,19,21,22]. El mecanismo molecular para la inhibición de la liberación de citocinas se atribuye a la acetilcolina, el mayor neurotransmisor del nervio vago; los macrófagos y otras células productoras de citocinas expresan receptores a acetilcolina, que transducen señales intracelulares que inhiben la síntesis de citocinas; el receptor colinérgico mejor caracterizado en la supresión de señales de liberación de citocinas es la subunidad  $\alpha_7$  del receptor nicotínico de acetilcolina ( $\alpha$ -7nAChR) [18,22]. Las señales colinérgicas derivadas desde el nervio vago proveen una continua modulación neurológica de la síntesis de citocinas, limitando la magnitud de la respuesta inmune [18, 19,22,23].

## Convulsiones y epilepsia

### Definición

Las convulsiones se han definido como una aparición transitoria de signos y síntomas que inducen una actividad neuronal excesiva anormal o sincrónica en el cerebro [24,25]. La epilepsia es una enfermedad crónica caracterizada por uno o más eventos que deja una predisposición en el SNC para generar convulsiones recurrentes, y se considera como el más común de los trastornos neurológicos. En publicaciones recientes, se estima (datos de la Organización Mundial de la Salud) que afecta al 0,8% de la población mundial [26,27].

Las convulsiones y la epilepsia se manifiestan como cambios completos en el SNC. La consecuencia de las crisis convulsivas incluye muerte neuronal por excitotoxicidad, que se sigue de una reorganización de diferentes poblaciones celulares en el hipocampo, a nivel de varios núcleos talámicos y de la amígdala [28].

Los mecanismos moleculares que inducen la generación de convulsiones todavía no se entienden completamente. El inicio de una convulsión es el resultado de una excitación neuronal incrementada, de una falta de inhibición o de ambos fenómenos. Estas condiciones, que llevan a estados de activación, son importantes para la generación de procesos convulsivos, y muy probablemente para la epileptogénesis [24].

Después de una actividad convulsiva, en el cerebro se han observado procesos inflamatorios, con la consecuente liberación de citocinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, entre otras, pocas horas después de la aparición de las convulsiones [29]. Estas citocinas se expresan a niveles basales en condiciones fisiológicas dentro del cerebro sano, y después de una amplia variedad de estímulos se inducen y sobreexpresan rápidamente [30]. Alteraciones similares se observan en el hipocampo de pacientes con epilepsia mesial del lóbulo temporal, y se han encontrado niveles elevados de IL-6 en sangre inmediatamente después de la generación de convulsiones parciales y generalizadas [29-32]. Todos estos hallazgos sugieren una interacción variable entre los diferentes síndromes epilépticos y el sistema inmune [31-33].

La microglía y los astrocitos son las primeras células que sintetizan y liberan citocinas proinflamatorias durante un proceso convulsivo y en el estado epiléptico. Estas células, además, representan la fuente principal de moléculas proinflamatorias en el cerebro [24,26,34]. Las citocinas más comúnmente expresadas en procesos convulsivos y en epilepsia son el TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ . Los receptores para estas citocinas se sobrerregulan rápidamente en grupos de neuronas durante el proceso convulsivo, lo que sugiere que el efecto de las citocinas está mediando sobre la excitabilidad neuronal [32]. Las citocinas IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  pueden exacerbar la expresión de receptores AMPA y de esta manera mediar el proceso de excitotoxicidad, dependiendo de sus concentraciones extracelulares y del tiempo que ha sido expuesto el tejido a estas citocinas a lo largo de todo el proceso de daño [32].

Los efectos del TNF- $\alpha$  en las convulsiones dependen de sus niveles endógenos cerebrales y del subtipo de receptor al que se une esta citocina; por ejemplo, la administración de concentraciones nanomolares de esta citocina en el hipocampo de ratones reduce la aparición y frecuencia de convulsiones; este efecto se encuentra mediado por receptores p75 neuronales [32]. Se ha demostrado una interacción directa entre TNF- $\alpha$  y receptores AMPA en neuronas hipocámpales; esta citocina, activa a través de receptores p55, regula el tráfico celular de este tipo de receptores (AMPA) por inducción en su expresión membranal, una conformación molecular que amplifica las respuestas al glutamato. A la inversa, el TNF- $\alpha$  provoca endocitosis de receptores del ácido  $\gamma$ -aminobutírico del tipo A (GABA<sub>A</sub>), lo que resulta en una inhibición más potente del neurotransmisor GABA [24,27,32]. Como conclusión, podemos referir que bajas concentraciones de

TNF- $\alpha$  pueden exhibir predominantemente efectos proconvulsivos vía receptor p55, mientras que altas concentraciones de esta citocina pueden tener un papel anticonvulsivo vía receptor p75 [27].

La glía se activa después de la inducción de convulsiones experimentales, generando un foco epileptogénico, lo que, a su vez, induce la liberación de grandes cantidades de TNF- $\alpha$  y de IL-1 $\beta$ . Esta última se considera como un importante mediador de cambios en la excitabilidad neuronal [32,34]. La IL-1 liberada por la microglía aumenta la tasa de excitabilidad neuronal a través de un efecto activador sobre los astrocitos, alterando el equilibrio que controla la homeostasis del glutamato en las uniones sinápticas piramidales; también es capaz de exhibir un efecto directo sobre la excitabilidad y los canales iónicos neuronales, así como deteriorar los sistemas de neurotransmisión dependientes del GABA [32,33].

Las citocinas proinflamatorias liberadas durante procesos convulsivos o en epilepsia son capaces de activar el eje HPA y el eje SAM, que inducen la liberación de la hormona liberadora de corticotropina en el hipotálamo, incrementando la secreción sistémica de glucocorticoides que, a su vez, poseen una influencia directa sobre funciones inmunes e inflamatorias [26]. Esto altera el delicado equilibrio que existe entre el sistema inmune y la liberación de glutamato; al incrementarse los niveles de este neurotransmisor en el espacio extracelular, se activa la vía de fosfolipasas y se liberan importantes cantidades de ácido araquidónico, el cual está involucrado en la regulación de la síntesis de prostaglandinas (PG) y de ciclooxigenasa 2 (COX2), y en la expresión de mPG [26,28,35,36]. La señalización a través de eicosanoides representa la parte integral de la neuropatología asociada a las convulsiones, y éstos están involucrados en los procesos de epileptogénesis. La expresión de COX2 se encuentra regulada por la actividad de receptores NMDA, lo que induce un incremento en la expresión de PGE2; se ha sugerido que esto desempeña un papel importante en los procesos de plasticidad sináptica, en la presencia de convulsiones recurrentes y en los procesos de epileptogénesis. La COX2 puede tener, además, efectos duales: desempeña un papel protector en la generación temprana de convulsiones; y mientras más prolongada sea la generación y liberación de prostaglandinas después del inicio de las convulsiones, puede llegar a ser neurodegenerativa [28].

Otras citocinas también están íntimamente involucradas en la generación de convulsiones y en procesos de epileptogénesis, como es el caso de la IL-2, la IL-10, el factor de crecimiento de fibroblas-

tos (FGF), la IL-3, la IL-8, el factor inhibidor de leucemia y el interferón (IFN) y [27,28].

La administración intracerebroventricular de IL-2 en ratones de la cepa DBA/2 promueve la generación de convulsiones en varios modelos de epilepsia experimental, incluyendo convulsiones por sonido o inducidas por quimioconvulsivos; sin embargo, los niveles de IL-2 en plasma y en el líquido cefalorraquídeo no se modifican en pacientes con convulsiones febriles prolongadas [27]. La IL-10 es una citocina netamente antiinflamatoria. Se ha sugerido un efecto de tipo anticonvulsivo de parte de esta citocina, pero no se han observado diferencias en el nivel de IL-10 en pacientes con focos epilépticos al compararlos con sujetos control [27].

FGF-1 y FGF-2 son miembros de la familia del FGF y regulan la proliferación celular, la migración, la diferenciación y la supervivencia celular. Después de un episodio único de *kindling* (electrochoque crónico) en la amígdala es posible observar un incremento súbito del ARN mensajero (ARNm) de FGF-2 en el hipocampo, en la neocorteza y en el hipotálamo. El FGF-2 es capaz de alterar la actividad eléctrica de neuronas hipocámpales y, a su vez, de generar convulsiones, mientras que la inyección intraperitoneal de FGF-1 en ratas tratadas con ácido kaínico disminuye significativamente las convulsiones tónico-clónicas y la mortalidad de los animales [27].

La administración intracerebroventricular de altas dosis de IL-3 humana recombinante en ratones genera complejos de ondas en espiga de 3-5 Hz que se asocian directamente con episodios convulsivos. La concentración de IL-8 en suero y líquido cefalorraquídeo de pacientes con epilepsia refractaria se eleva considerablemente después de la aparición de un proceso convulsivo, incluidas convulsiones focales, tónico-clónicas generalizadas, mioclónicas, y de crisis de ausencia típicas y atípicas [27]. Tras un proceso convulsivo en modelos de epilepsia de rata aparece sobrerregulado el factor inhibidor de leucemia en el hipocampo, la neocorteza, el giro dentado y las meninges. El ARNm del receptor del factor inhibidor de leucemia se expresa en el hipocampo y la neocorteza [27].

El IFN  $\gamma$  se ha asociado con el desarrollo de convulsiones límbicas en ratones infectados con el virus del oeste del Nilo, y la ausencia de esta citocina durante la etapa de desarrollo del SNC puede provocar alteraciones intracerebrales por un aumento en la tolerancia a estímulos epileptogénicos [27,28,37]. Por otro lado, se ha observado que la administración de IFN  $\alpha$  a pacientes con esclerosis múltiple, de manera crónica, aumenta los niveles séricos de IL-4 e IL-10, con un posible efecto inmunomodulador después

de varios meses [38]. En un modelo de esclerosis múltiple *in vitro*, se ha demostrado que el uso de dimetil-fumarato éster inhibe la transcripción del factor nuclear kappa B, dependiente del TNF- $\alpha$ , sobre las células endoteliales humanas; además, afecta varios tipos de células inmunológicas, origina apoptosis en células T activadas, cambia el patrón de citocinas de Th1 a Th2 [39], e incrementa la secreción de IL-4 e IL-5 en células T estimuladas, pero sin afectar la secreción de INF  $\gamma$  [40].

Al comparar la epilepsia idiopática generalizada con la epilepsia de tipo focal, se detecta una importante variedad de factores que deben tomarse en cuenta, como el sexo, la edad, la duración del ataque epiléptico y la frecuencia de las convulsiones, entre otros; además de las diferencias significativas de los subtipos de leucocitos o las concentraciones de citocinas, que dependen también del tipo de convulsiones y de la etiología de la epilepsia [31].

### Convulsiones de inicio focal

En las convulsiones de inicio focal, la preaplicación de IL-1 $\beta$  en el cerebro, en altas concentraciones (proconvulsionantes), provoca cambios electroencefalográficos y conductuales cuando las convulsiones se indujeron por la administración intracerebral de cainato o bicuculina [31,41]. Mientras que la inyección intracerebral de IL-1Ra exhibe poderosos efectos anticonvulsionantes en ratones transgénicos, que la sobreexpresan en astrocitos, se reduce considerablemente la posibilidad de sufrir convulsiones [32,42].

El efecto del TNF- $\alpha$  en este tipo de convulsiones depende de sus niveles endógenos cerebrales y del subtipo de receptor predominantemente estimulado por esta citocina. La administración de concentraciones nanomolares de TNF- $\alpha$  recombinante de ratón en el hipocampo reduce la aparición de convulsiones, y esta acción está mediada por receptores p75 neuronales [32,43].

### Convulsiones relacionadas con estados febriles

La fiebre es una respuesta sistémica a la infección, inflamación o estado de estrés; y es capaz de evocar la aparición de convulsiones febriles en niños menores de 3 años. Convulsiones febriles de larga duración y repetitivas se han relacionado íntimamente con el desarrollo de epilepsia mesial del lóbulo temporal [32]. Muchas de las citocinas proinflamatorias, incluyendo la IL-1 $\beta$ , actúan como pirógenos endógenos en el sistema central, y se ha sugerido que esta citocina específicamente puede evocar con-

vulsiones directamente en el cerebro inmaduro de ratones durante episodios febriles [32,41].

### Convulsiones relacionadas con infecciones

La infección sistémica provocada por *Shigella dysenteriae* en ratones incrementa significativamente la respuesta a convulsiones inducida por el fármaco convulsivo pentilentetrazol. La IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$  desempeñan un papel importante en la sensibilización del SNC a la aparición de convulsiones; ratones con malaria cerebral o con cisticercosis exhiben disfunciones neurológicas, incluyendo la aparición de convulsiones [32].

La encefalitis de Rasmussen es una enfermedad caracterizada por la presencia de convulsiones focales intratables con deterioro neurológico y cognoscitivo, lo que resulta en la disfunción de un hemisferio completo. En la histopatología se demuestra la progresión de un proceso inflamatorio desde una fase temprana, que consiste en reactividad astrocítica y microglial, e infiltración linfocitaria sin evidencia significativa de pérdida neuronal o muerte celular cortical, que va progresando hasta estadios más graves, en los cuales se incrementa la reactividad neuroglial, la infiltración linfocitaria y la muerte neuronal. Diferentes estadios inflamatorios coexisten en el mismo paciente con una distribución multifocal, lo que es consistente con un proceso inflamatorio progresivo mediado por el sistema inmune [32,41].

### Epilepsia del lóbulo temporal y esclerosis hipocampal

Existe evidencia importante que demuestra que la inflamación cerebral es un proceso crónico que se desarrolla después de un daño inicial y que puede persistir en el tejido epileptogénico en ausencia de actividad convulsionante [36]. El proceso inflamatorio está presente en tejido epiléptico crónico de ratas con epilepsia del lóbulo temporal y esclerosis hipocampal; el análisis de muestras hipocampales humanas de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y esclerosis hipocampal muestra activación neuronal y activación glial asociada a IL-1 $\beta$ ; hay presencia de granulocitos y de monocitos/macrófagos en áreas de pérdida neuronal en modelos experimentales y en tejido epiléptico de humanos, lo que sugiere que estas células pueden contribuir al daño neuronal por la liberación de mediadores citotóxicos [41].

En la epilepsia del lóbulo temporal se ha observado un incremento en la expresión de IL-1 $\alpha$ , ade-

más de encontrarse niveles elevados de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6 [29,32,41]. El análisis de muestras de hipocampo de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que presentan esclerosis hipocámpal muestra una importante expresión de IL-1 $\beta$  en la microglía y en los astrocitos. La presencia de IL-1 $\beta$  y de su receptor en neuronas del hipocampo de roedores con epilepsia crónica es una característica típica del proceso inflamatorio en la epilepsia del lóbulo temporal [26,29,31].

## Conclusiones

Existe importante evidencia que sugiere y apoya el papel de las citocinas en la epilepsia [27], ya que estas moléculas han demostrado propiedades pro y anticonvulsiantes. Las convulsiones no solamente inducen la expresión de citocinas dentro del cerebro, sino que también son capaces de alterar sus niveles en la periferia. Además, se ha confirmado recientemente que el nervio vago desempeña un papel clave en la señalización del estado inmune, y viceversa [19,27,43,44].

Esta revisión muestra una visión sobre la compleja interacción no sólo del sistema nervioso y el sistema inmune, sino también del sistema endocrino. El sistema inmune participa de manera activa en los procesos locales de defensa, de forma directa o indirecta, a través de la interacción con diversos neuroreguladores, involucrándose también durante los procesos patológicos. Esta reciente perspectiva de su papel dual abre las fronteras de nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de las patologías del SNC.

## Bibliografía

- Schwartz M, Kipinis J. A conceptual revolution in the relationships between the brain and immunity. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 817-9.
- Amor S, Puentes F, Baker D, Van der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology* 2010; 129: 154-9.
- Quan N, Banks WA. Brain-immune communications pathways. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 727-35.
- Wrona D. Neural immune interactions: an integrative view of the directional relationship between the brain and the immune system. *J Neuroimmunol* 2006; 172: 38-58.
- Kerschensteiner M, Meinl E, Hohfeld R. Neuro-immune crosstalk in CNS diseases. *Neuroscience* 2009; 158: 1122-32.
- Gareth RJ, Sunhee CL, Brosnan CF. Cytokines: powerful regulators of glial cell activation. *Neuroscientist* 2003; 9: 10-22.
- Steinman L. Elaborate interactions between the immune and the nervous system. *Nat Immunol* 2004; 5: 575-81.
- Aloisi F. Immune function of microglia. *Glia* 2001; 36: 164-79.
- Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia* 2001; 36: 180-90.
- Simard A, Rivest S. Neuroprotective effects of resident microglia following acute brain injury. *Glia* 2007; 504: 716-29.
- Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated non specific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 318-28.
- Truckenmiller ME, Princiotta MF, Norbury CC, Bonneau RH. Corticotropin impairs MHC class I antigen presentation by dendritic cells via reduction of peptide generation. *J Neuroimmunol* 2006; 160: 48-60.
- Chavarría A, Alcocer-Varela J. Is damage in central nervous system due to inflammation? *Autoimmun Rev* 2004; 3: 251-60.
- Schultzberg M, Lindberg C, Aranson AF, Hjorth E, Spulber SD, Oprica M. Inflammation of the nervous system- physiological and pathophysiological aspects. *Physiol Behav* 2007; 92: 121-8.
- Prat A, Biernacki K, Wasik K, Antel JP. Glial cell influence on the human blood brain barrier. *Glia* 2001; 36: 145-55.
- Hickey WF. Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system. *Glia* 2001; 36: 118-24.
- Muzio L, Martino G, Furlan R. Multifaceted aspects of inflammation in multiple sclerosis: the role of microglia. *J Neuroimmunol* 2007; 191: 34-44.
- Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 418-28.
- Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007; 117: 289-96.
- Rutowski MJ, Sughrue ME, Kane AJ, Mills SA, Fang S, Parsa AT. Complement and the central nervous system: emerging roles in development, protection and regeneration. *Immunol Cell Biol* 2010; 88: 781-6.
- Rosas-Ballina M, Tracey KJ. The neurology of the immune system: neural reflexes regulate immunity. *Neuron* 2009; 64: 28-32.
- Thayer JF, Sternberg EM. Neural aspects of immunomodulation: focus on the vagus nerve. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 1223-8.
- Karimi K, Bienestock J, Wang L, Forsythe P. The vagus nerve modulates CD4+ t-cell activity. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 316-23.
- Riazi K, Galic MA, Pittman QJ. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res* 2010; 89: 34-42.
- Murashima YL, Suzuki J, Yoshii M. Role of cytokines during epileptogenesis and in the transition from interictal to the ictal state in the epileptic mutant EL-mouse. *Gene Regul Syst Bio* 2008; 2: 267-74.
- Mlodzikowska-Albrecht J, Steinborn B, Zarowski M. Cytokines, epilepsy and antiepileptic drugs – is there a mutual influence? *Pharmacol Rep* 2007; 59: 129-38.
- Li G, Bauer S, Nowak M, Norwood B, Tackenberg B, Rosenow F, et al. Cytokines and epilepsy. *Seizure* 2011; 20: 249-56.
- Turrin NP, Rivest S. Innate-immunity reaction in response to seizures: implications for the neuropathology associated with epilepsy. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 321-34.
- Vezzani A, Ravizza T, Balosso S, Aronica E. Glia as a source of cytokines: implications for neural excitability and survival. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 2): S24-32.
- Rao RS, Medhi B, Saikia UN, Arora SK, Toor JS, Khanduja KL, et al. Experimentally induced various inflammatory models and seizure: understanding the role of cytokine in rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 760-7.
- Nowak M, Bauer S, Haag A, Cepok S, Torodova-Rudolph A, Tackenberg B, et al. Interictal alterations of cytokines and leukocytes in patients with active epilepsy. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 423-8.
- Vezzani A, Granata T. Brain Inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46: 1724-43.
- Vezzani A, Moneta D, Richichi C, Aliprandi M, Burrows SJ, Ravizza T, et al. Functional role of inflammatory cytokines and anti-inflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 5): S30-5.
- Rodgers KM, Hutchinson MR, Northcutt A, Maier SF, Watkins LR, Barth DS. The cortical innate immune response increases local neuronal excitability leading to seizures. *Brain* 2009; 132: 2478-86.
- Vezzani A, Maroso M, Balosso S, Sánchez MA, Bartfai T. IL-1 receptor/Toll like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples

- hyperexcitability and seizures. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 1281-9.
36. Fabene PF, Bamanti P, Constantin G. The emerging role for chemokines in epilepsy. *J Neuroimmunol* 2010; 224: 22-7.
  37. Rijkers K, Majoie HJ, Hoogland G, Kenis G, De Baets M, Vles JS. The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: a critical review. *Exp Neurol* 2009; 216: 258-71.
  38. Cebrián-Pérez EM, Prieto JM, Lema M, Amigo-Jorrín MC, Iglesias-Gómez S, Noya-García M. Evolución temporal de TNF- $\alpha$ , VCAM-1, IL-4, IL-10, neopterin y CD30 en pacientes tratados con interferón. *Rev Neurol* 2004; 39: 213-7.
  39. Varo-Sánchez GM, Cuenca-López MD, Fernández-Fernández O, Jordan J. Dianas farmacológicas en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2011; 53: 27-34.
  40. Albrecht P, Bouchachia I, Goebels N, Henke N, Hofstetter HH, Issberner A, et al. Effects of dimethyl fumarate on neuroprotection and immunomodulation. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 163.
  41. Ravizza T, Galiardi B, Noé F, Boer K, Aronica E, Vezzani A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2008; 29: 142-60.
  42. Vezzani A, Moneta D, Conti M. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 11534-9.
  43. Balosso S, Ravizza T, Perego C. Tumor necrosis factor-alpha inhibits seizures in mice via p75 receptors. *Ann Neurol* 2008; 57: 804-12.
  44. Tracey KJ. Understanding immunity requires more than immunology. *Nat Immunol* 2010; 11: 561-4.

### Cytokines and the nervous system: the relationship between seizures and epilepsy

**Introduction.** The immune system and the peripheral and central nervous system are in constant communication by means of messengers and signalling molecules released, such as cytokines, neuropeptides, neurohormones and neurotransmitters, among others. Seizures are defined as the transitory appearance of signs and symptoms that trigger an abnormally excessive neuronal activity in the brain. Following seizures the generation of a neuroinflammatory process has been observed to occur, with the consequent release of proinflammatory cytokines and inflammation-mediating molecules, which make the patient more prone to epilepsy.

**Aim.** To offer evidence suggesting and supporting the role of cytokines in the appearance of seizures and in epilepsy, since these molecules have proven to have dual properties.

**Development.** The central nervous system, by means of the blood-brain barrier, restricts the flow of activated cells and inflammation mediators released from the peripheral system towards the brain parenchyma. Moreover, there is also another series of mechanisms that contributes to the 'selective and modified' immunity of the central nervous system. The purpose of all this series of events is to limit the responses of the immune system at central level, although it has been shown that in the central nervous system they are permanently under the control and regulation of the immune system.

**Conclusions.** Cytokines in epilepsy play a dual role with pro- and anti-convulsive properties. Seizures do not induce the expression of cytokines only inside the brain, but also peripherally.

**Key words.** Central nervous system. Cytokines. Epilepsy. Inflammation. Neuroimmunology. Seizures.