

INMUNOLOGÍA, ESTRÉS, DEPRESIÓN Y CÁNCER

Rafael Sirera*, Pedro T. Sánchez** y Carlos Camps*

* Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

** Unidad de Psicología Clínica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Resumen

La modulación del sistema inmunológico por el Sistema Nervioso Central (SNC) está mediada por una red compleja bidireccional de señales entre el SNC, el endocrino y el inmunológico (SI). Las citocinas producidas por las células del SI pueden ejercer su acción sobre células del SNC pues poseen receptores específicos para las citocinas. Además, las células del SI son capaces de producir muchos de los mediadores producidos por el tejido nervioso. Tanto el estrés como la depresión y la inflamación son capaces de activar y modificar el equilibrio de las citocinas. De hecho, los pacientes deprimidos muestran elevados niveles de citocinas proinflamatorias y esta condición de ánimo también puede influenciar el desarrollo o crecimiento de las enfermedades neoplásicas.

Palabras clave: Sistema inmunológico, depresión, cáncer, citocinas, Psiconeuroinmunología.

Abstract

The modulation of the immune system (IS) by the central nervous system (CNS) is mediated by a complex network of bi-directional signals between the CNS, endocrine system and the IS. Cytokines produced by cells of the IS can exert their action in cells of the CNS because they have specific membrane receptors for them. On the other hand, cells of the IS can produce many of the soluble mediators active in the CNS. Stress and depression can activate and modify this cytokine balance. In fact depressed patients show elevated levels of proinflammatory cytokines and this mood condition can modulate the natural course of the neoplastic disease.

Key words: Immune system, depression, cancer, cytokines, psiconeuroimmunology.

INTRODUCCIÓN

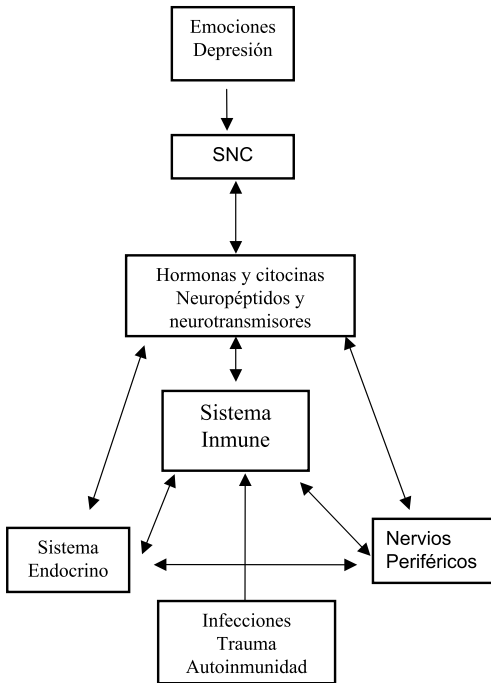
La relación entre el Cáncer y el estado de ánimo ha sido sugerida desde la antigüedad. Ya Hipócrates hablaba de la asociación entre las personalidades melancólicas y el cáncer. Galeno en la misma línea, pensaba que las mujeres melancólicas eran más vulnerables al cáncer que las mujeres de temperamento sanguíneo^(1,2).

Correspondencia:

Dr. Rafael Sirera
Servicio de Oncología Médica.
Consorcio Hospital General Universitario
Av. Tres cruces s/n
46014 Valencia
E-mail: sirera_raf@gva.es

La relación entre el sistema inmunológico y el estado de ánimo es sin embargo mucho más reciente, no apareciendo hasta la década de los años 30 del siglo XX, cuando Hans Selye trató de descubrir si había otra hormona sexual además de las ya conocidas. Encontró tres cambios consistentes en todas las ratas estudiadas, tanto en las que fueron inyectadas con extractos ováricos como el grupo control que recibió inyecciones de solución salina, a saber: hipertrofia de las glándulas suprarrenales, atrofia de los órganos linfáticos y úlceras gastrointestinales sangrantes. Denominó estrés al conjunto de alteraciones fisiológicas que observó en ratas de laboratorio tras realizar experimentos de ejercicio físico extenuante y postuló que eran una con-

Figura 1. **Interacción entre el sistema nervioso central (SNC), el endocrino y el inmunitario**



secuencia de la co-activación del sistema Simpático-Adreno-Medular (HPA) y el eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal (HPA)⁽³⁾. Posteriormente Selye amplió esta idea más allá de los agentes físicos nocivos incluyendo las demandas de carácter social y las amenazas del entorno del individuo. La respuesta general de adaptación se plantea así como una de las características fundamentales desarrollada a lo largo del proceso evolutivo para el mantenimiento de la supervivencia. Este mecanismo adaptativo involucra un conjunto de reacciones inespecíficas que ocurren ante la exposición a situaciones amenazantes, entre las que se encuentran la liberación de adrenalina, noradrenalina y cortisol con el fin de proveer energía con el propósito de hacer frente a las demandas externas.

El sistema nervioso central (SNC), el endocrino y el inmunitario son sistemas complejos que interaccionan unos con otros y la Psiconeuroinmunología estudia en su conjunto la interacción de los tres sistemas^(4,5) (Ver Figura 1). Tenemos suficiente información recabada como para aceptar que las alteraciones inmunológicas que son inducidas por eventos estresantes pueden provocar efectos negativos sobre la salud de los individuos⁽⁶⁻⁹⁾. Así por ejemplo, en los individuos estresados se ha observado que aumenta la susceptibilidad a padecer enfermedades infecciosas o modificarse la severidad de las mismas⁽¹⁰⁾, que el efecto de las vacunas no sea el deseado o incluso dificultarse la curación de las heridas. Otro aspecto muy interesante del desequilibrio sobre el sistema inmunológico que ejercen los eventos estresantes es un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias⁽¹¹⁾ y su espectro asociado de síndromes y enfermedades asociadas a la edad⁽¹²⁾.

EL EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIO-ADRENAL

La modulación del sistema inmunológico por el SNC está mediada por una red compleja bidireccional de señales entre el SNC, el endocrino y el inmunológico (Ver Figura 2). El eje HPA y el sistema nervioso autónomo proporcionan dos rutas clave para la regulación del sistema inmune: los estresores pueden activar tanto el eje SAM como el eje HPA y provocar la liberación de hormonas pituitarias y adrenales. De esta forma las hormonas inducidas por emociones negativas⁽¹³⁾, catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), la adenocorticotropa (ACTH), el cortisol, la hormona del crecimiento y la prolactina, inducen cambios cualitativos y cuantitativos en el sistema inmunológico.

gico. Estas hormonas pueden ejercer su efecto sobre el sistema inmunitario porque casi todas las células del mismo tienen receptores específicos para las hormonas de los ejes HPA y SAM (Ver Tabla 1). La modulación del sistema inmune se produce por dos mecanismos diferentes, por un lado la unión de las hormonas a sus receptores cognatos y por otro indirectamente a través de la desregulación del equilibrio que tiene que imperar en la producción de citoquinas proinflamatorias^(14,15).

La comunicación entre el SNC y el inmunológico es bidireccional (Ver Figura

1). Las citoquinas producidas por las células del sistema inmunológico pueden ejercer su acción sobre células del SNC pues estas también poseen receptores específicos para las mismas (ver Tabla 2). Además, las células del sistema inmunológico también son capaces de producir muchos de los mediadores producidos por el tejido nervioso (ver Tabla 3). Por ejemplo, la interleucina 1 (IL-1) provoca la síntesis de hormona estimulante de la síntesis de corticotropina (CRH) por el hipotálamo, induciéndose por consiguiente la síntesis de más hormonas del estrés y la desregulación del sistema

Figura 2. **Eje hipotálamo-pituitario-adrenal**

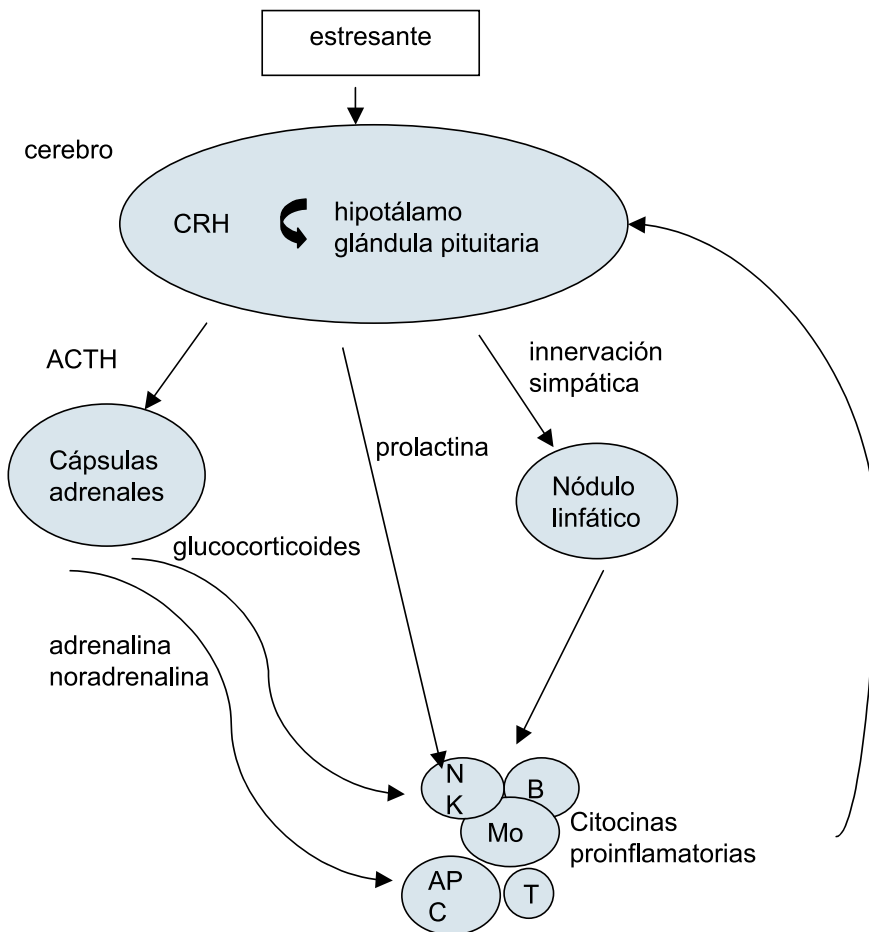


Tabla 1. **Expresión de receptores propios del tejido nervioso en células sistema inmunológico**

Hormona	Células inmunológicas
Glucocorticoides	Linfocitos T y B Neutrófilos Monocitos y Macrófagos
Sustancia P	Linfocitos T y B Eosinófilos Mastocitos Monocitos y Macrófagos
Neuropéptido Y	Linfocitos T y B Células dendríticas Monocitos y Macrófagos
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Linfocitos T y B Monocitos y Macrófagos
Prolactina	Linfocitos T y B Granulocitos Células NK Monocitos y Macrófagos
Hormona del crecimiento (GH)	Linfocitos T y B Células NK Monocitos y Macrófagos
Catecolaminas (adrenalina y noradrenalina)	Linfocitos T y B Células NK Monocitos y Macrófagos
Serotonina	Linfocitos T y B Células NK Monocitos y Macrófagos

inmunitario. Además, los mismos linfocitos pueden producir hormonas del estrés como la ACTH, prolactina y hormona del crecimiento⁽¹⁶⁾. Pero la interacción a través de mediadores solubles no es la única posible. Las fibras nerviosas que innervan los órganos linfoides son otra vía de comunicación entre ambos sistemas⁽⁵⁾, así se ha demostrado inner-

vación simpática y parasimpática en los órganos linfoides. También se han identificado receptores en células del estroma de la médula ósea. Los ligandos para estos receptores pueden derivar de los nervios sensoriales y autónomos que innervan los órganos linfoides o, en forma alterna, podrían provenir de los leucocitos circulantes.

Tabla 2. **Producción y recepción de señal de citocinas en el cerebro**

Citocina	Producción en cerebro	Receptores en cerebro
Interferón alpha	Sí	Sí
Interferón beta	Desconocido	Sí
Interferón gamma	Sí	Sí
Factor de necrosis tumoral alpha	Sí	Sí
Factor de necrosis tumoral beta	Sí	Sí
Interleucina-1	Sí	Sí
Interleucina-2	Sí	Sí
Interleucina-4	Sí	Desconocido
Interleucina-5	Sí	Desconocido
Interleucina-6	Sí	Sí
Interleucina-8	Sí	Sí
Interleucina-10	Sí	Sí
Interleucina-12	Sí	Desconocido

Tabla 3. **Moléculas producidas por células del sistema inmunológico con actividad sobre el SNC**

Neurotransmisores	Norepinefrina Serotonina Dopamina Acetilcolina
Neuropéptidos	Encefalinas Sustancia P Péptido vasoactivo intestinal Factor liberador de corticotropina Neuropéptido Y
Neurohormonas	Hormona de Crecimiento Adenocorticotropa Prolactina
Hormonas Adrenales	Corticosteroides Epinefrina

SISTEMA INMUNOLÓGICO Y CITOCINAS

Las citocinas forman un grupo importante de proteínas que actúan como mediadores de la comunicación entre

células vivas. Pueden ejercer su acción de forma paracrina (entre células próximas dentro de un mismo tejido), o endocrina (entre células situadas en tejidos distintos)⁽¹⁷⁾. La comunicación intercelular se considera indispensable

para la función sincrónica de las células tanto en los tejidos como en los fluidos, y en especial la sangre.

Por definición, sólo se sintetizan y liberan cantidades pequeñas de estas moléculas en cada ocasión, de manera muy controlada y en respuesta a estímulos locales muy específicos. Las citocinas ejercen su acción en las células diana al unirse a receptores muy específicos en la superficie de estas células y esta unión desencadena una respuesta. Además, los receptores de algunas citocinas son liberados por las células y actúan bloqueando la acción de las citocinas al unirse a éstas e impidiendo que alcancen el receptor de superficie de la célula diana.

Las primeras citocinas que se descubrieron son las que actúan como señal entre las células del sistema inmunológico para coordinar las respuestas en la reparación de las heridas y en otras reacciones inmunes. Se agruparon en diferentes categorías: linfocinas, monocinas, interleucinas y factores de crecimiento. Ahora se sabe que estas moléculas actúan en muchos otros procesos, además de servir como mensajeros en las células inmunitarias; en consecuencia se han agrupado bajo el nombre genérico de citocinas. Los principales grupos de citocinas son las interleucinas, los interferones, los factores de necrosis tumoral, los factores estimulantes de colonias, los factores de transformación del crecimiento y los factores de crecimiento.

Un aspecto fundamental a la hora de entender el papel de las citocinas en la actividad cerebral es explicar el mecanismo por el que las citocinas pueden afectar a la función neuronal⁽¹⁸⁾, se han postulado diversos mecanismos no excluyentes: transporte pasivo a la zona circunventricular, unión al endotelio vascular y posterior liberación por par-

te del mismo de otros agentes (prostaglandinas, óxido nítrico) al interior del cerebro, transporte activo a través de la barrera hematoencefálica y activación periférica de las terminaciones nerviosas donde se ha producido la liberación de citocinas.

Como se comentó anteriormente, las citocinas son secretadas por las células del sistema inmune y pueden modular la función del eje HPA pues en el cerebro se han localizado receptores para los mismos. Además, muchos de estos mediadores no son sólo producidos por las células inmunológicas sino por las células de sostén del tejido nervioso, la glía e incluso las mismas neuronas (ver Tabla 2). Su función la ejercen como si fueran meros neurotransmisores.

EL PAPEL DE LAS CITOCINAS PRO-INFLAMATORIAS

El primer tipo de respuesta que se genera ante la presencia de un agente infeccioso es la inmunidad innata, la llamada respuesta inflamatoria y que es de tipo completamente inespecífico. Las citocinas proinflamatorias son los mediadores solubles que fomentan y orquestan este tipo de respuesta inmunológica. Tres son las principales citocinas proinflamatorias:

1. La Interleucina 1 (IL-1) juega un rol principal en la regulación de la respuesta inmune y de la inflamación. Inicialmente se la reconoció como un producto de activación de monocitos y macrófagos, pero se vio que además participaba en la regulación de linfocitos T y en la diferenciación de linfocitos B. Hay 2 tipos de IL-1, la IL-1 alfa y la IL-1 beta. Ambas son codificadas por genes diferentes pero poseen efectos similares ya que interaccionan con el mismo receptor.

2. La Interleucina 6 (IL-6) es un importante regulador de la inflamación

e inmunidad y además se la considera como un enlace entre el sistema endocrino e inmunológico. Es producida por muchos tipos celulares completamente distintos como monocitos, macrófagos, células endoteliales, células musculares y células del estroma y epitelio endometrial. Además es producida por glándula endocrina como hipófisis y páncreas. Tiene tres acciones bien definidas: modifica otras citocinas, activa células T y diferencia células B e inhibe el crecimiento de varias líneas celulares humanas.

3. El Factor de necrosis tumoral (TNF) es una citocina con un rango de efectos muy amplio, tanto beneficiosos como dañinos. Posee la capacidad de destruir ciertas líneas celulares e inicia la cascada de citocinas proinflamatorias y otros mediadores. Hay 2 tipos de TNF, por un lado el alfa, que es producido por neutrófilos, linfocitos activados, macrófagos y células NK; y por otro el beta, que es producido sólo por linfocitos.

Las enfermedades de tipo inmunológico y las infecciosas, tales como el lupus eritematoso sistémico (SLE) y la neurosífilis⁽¹⁹⁻²¹⁾, plantearon las primeras evidencias de que el sistema inmune podría estar involucrado en la fisiopatología de la depresión, dado que estas enfermedades se asocian a menudo con síntomas psiquiátricos. De todas formas, las evidencias más fuertes del rol de las citocinas en la depresión provienen de la observación clínica de pacientes que recibían inmunoterapia (ver Tabla 4), principalmente interferones, para el tratamiento de infecciones virales (por ejemplo, hepatitis) y cáncer. La administración de interferón se asocia con cambios afectivos y comportamentales, incluido el desarrollo de episodios depresivos⁽²²⁻²⁴⁾.

Otras evidencias que sugieren el rol potencial del sistema inmune en la depresión incluyen las observaciones⁽²⁵⁾ de que los pacientes deprimidos muestran:

Tabla 4. Efectos sobre el sistema nervioso central del uso terapéutico de citocinas o antagonistas de las mismas

Citocina o anti-citocina	Enfermedad tratada	Efecto adverso psiquiátrico
Eritropoyetina	Anemia	Ninguno
Factor estimulador del crecimiento de colonias (GM-CSF)	Granulocitopenia	Ninguna
Interferón alfa	Hepatitis C Ciertas neoplasias	Fatiga, depresión, defectos cognitivos, psicosis, tendencia suicida
Interferón beta	Esclerosis múltiple	Fatiga, depresión, defectos cognitivos, psicosis, tendencia suicida
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Ciertas neoplasias	Anorexia, fatiga
Interleucina 1 (IL-1)	Ciertas neoplasias	Somnolencia, confusión, desilusión
Antagonista de IL-1	Artritis reumatoide, lupus sistémico	Ninguna
Anti-TNF	Artritis reumatoide Transplantes	Ninguna

1. Elevados niveles de citocinas proinflamatorias.
2. Elevados niveles de reactantes de fase aguda y marcadores de activación de las células inmunes.
3. Función inmune alterada.

ESTRÉS, DEPRESIÓN Y SISTEMA INMUNOLÓGICO

Sabemos que tanto el estrés como la depresión y la inflamación son capaces de activar y modificar el equilibrio de las citocinas⁽²⁶⁾. Éstas pueden tener un efecto depresivo, ya sea directamente, por medio de la activación la hormona liberadora de corticotropina, o indirectamente, provocando resistencia de los receptores de glucocorticoides, lo que causa hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, debido a inhibición del mecanismo de retroalimentación normal. Por otra parte, las citocinas proinflamatorias pueden alterar la neurotransmisión monoaminérgica en múltiples sitios del sistema nervioso central (SNC). Por último, existen receptores neuronales de citocinas ampliamente distribuidos en el SNC, lo que sugiere que las citocinas⁽²⁷⁾ funcionan como neurotransmisores y ejercen una acción directa sobre el cerebro.

Desde el punto de vista biológico, el concepto de estrés ha evolucionado en las últimas décadas desde “un sistema de respuestas inespecíficas” a un patrón de “monitorización de claves internas y externas”, que resulta crítico para la adaptación del organismo a su ambiente⁽²⁸⁾. Sabemos que el estrés psicológico tiene un rol importante en el desencadenamiento y evolución de los trastornos depresivos⁽²⁹⁾. Además, en la depresión se ha mostrado la existencia de un perfil bioquímico a nivel endocrino e inmunológico similar al observado en el estrés⁽³⁰⁾. A este hecho se le debe

añadir que las personas sometidas a situaciones de estrés psicológico suelen mostrar hábitos “menos saludables” (falta de sueño, mala nutrición, poco ejercicio, mayor consumo de alcohol, tabaco y otras drogas), que les condicionan aún más a padecer ciertas enfermedades.

El proceso también cursa con la activación del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal y por ejemplo la liberación espontánea de IL-1beta e IL-6. En los modelos más recientes, se muestran como otros sistemas neuroquímicos, no monoaminérgicos, probablemente juegan un papel importante en la etiología y tratamiento de las depresiones^(27,31,32). Entre los nuevos sistemas descritos se incluye el papel del sistema inmune, y más concretamente el de las citocinas.

ESTRÉS, SISTEMA INMUNITARIO Y CÁNCER

El estrés puede alterar la función del sistema inmune de forma que se pueda influenciar el desarrollo o crecimiento de las enfermedades neoplásicas (Ver Tabla 5).

Existen diversas líneas de evidencia:

1.- El estrés psicológico puede alterar la función del sistema inmunitario (ver Tablas 6 y 7). Existen muchas evidencias de cómo el estrés puede alterar el sistema inmunitario⁽³³⁾ a través de la innervación directa de los órganos linfoides por el SNC o mediante la liberación de mediadores solubles (citocinas y hormonas). Se ha observado que los sujetos sometidos a situaciones de estrés, aunque sean cortas y pasajeras experimentan defectos cualitativos y cuantitativos de la función del sistema inmune, como por ejemplo la disminución de la capacidad proliferativa *in vitro* de los linfocitos ante mitógenos,

Tabla 5. Implicación de la Psiconeuroinmunología en la aparición y desarrollo de distintos tipos de tumores

Tipos de cáncer	Implicación
Genéticos (susceptibilidad hereditaria)	Poca relevancia
Inducidos por carcinógenos químicos (pulmón, colon...)	Poca relevancia
Inducidos por cambios hormonales (mama, próstata...)	Media relevancia
Inducidos por agentes infecciosos (cervix, linfoproliferativos, EBV, Kaposi...)	Mucha relevancia

o el aumento del número de linfocitos con capacidad citotóxica y algunos cambios en el perfil de secreción de citocinas^(34,35).

2.- El sistema inmunológico juega un papel importante en la regulación del crecimiento tumoral. Ya Burnet postuló la idea de que el sistema inmunológico, no sólo se encargaba de eliminar del organismo agentes infecciosos, sino que

también realizaba una vigilancia activa contra la aparición de células neoplásicas⁽³⁶⁾. De ello se encarga la parte del sistema inmunológico que desarrolla la inmunidad celular. Un ejemplo de la importancia que desempeña el sistema inmunológico lo tenemos en los individuos sometidos a terapia inmunosupresora o las personas inmunodeficientes, donde se evidencia mayor

Tabla 6. Efecto del estrés sobre el sistema inmunológico en animales de experimentación

Tipo de estudio	Efecto sobre el sistema inmunológico	Referencia
Células esplénicas procedentes de ratón estresado por sonido	Disminución Proliferación Linfocitaria Disminución Actividad NK	(Monjan, 1977) ⁽⁴²⁾
Células esplénicas procedentes de ratón estresado por movimiento rotacional	Disminución O6-metil-transferasa Disminución capacidad reparadora DNA	(Glaser, 1985) ⁽⁴³⁾
Ratas estresadas por shock eléctrico con tumores implantados	Disminución Proliferación linfocitaria Disminución Secreción de IL-2, IFN-gamma Aumento Tamaño Tumoral Disminución Supervivencia	(Visintainer, 1982) ⁽⁴⁴⁾
Ratas estresadas por natación con tumores implantados y sensibles a actividad NK	Disminución Actividad NK Aumento Tamaño Tumoral Aumento Metástasis	(Ben Eliyahu, 1999) ⁽⁴⁵⁾
Ratas estresadas por aislamiento con tumores implantados	Disminución Inmunidad Celular Aumento Tamaño Tumoral Aumento Angiogénesis Aumento Metástasis	(Wu, 2000) ⁽⁴⁶⁾

Tabla 7. **Efecto del estrés sobre el sistema inmunológico en humano**

Tipo de estudio	Efecto sobre el sistema inmunológico	referencia
Mujeres recién enviudadas	Aumento del cortisol plasmático Disminución Proliferación ante PHA Reducción Actividad NK	(Irwin, 1988) ⁽⁴⁷⁾
Mujeres recién divorciadas	Disminución cuantitativa y cualitativa del sistema inmunológico periférico Disminución proliferación ante mitógenos Disminución de efectores CD4 Reducción actividad NK	(Kiecolt-Glaser, 1993) ⁽⁴⁸⁾
Cuidadores de enfermos de Alzheimer	Elevación plasmática de neuropéptido Y Disminución de actividad NK	(Kiecolt-Glaser, 1987) ⁽⁴⁹⁾
Parejas de seropositivos para el virus del sida	Disminución de actividad NK Disminución de actividad citotóxica CD8	(Byrnes, 1998) ⁽⁵⁰⁾
Estudiantes en época de exámenes	Disminución de actividad NK	(Benschop, 1998) ⁽⁵¹⁾
Pacientes con depresión	Disminución de Número y Actividad NK Leucocitosis (Granulocitos)	(Schleifer, 1996) ⁽⁵²⁾
Pacientes diagnosticados con cáncer de mama y resecable	Disminución Capacidad Lítica de NK Menor Respuesta de NK a Interferones Disminución de la Capacidad Proliferativa de PBMC a lectinas y anti-CD3	(Andersen, 1998) ⁽⁵³⁾

riesgo de padecer neoplasias. Además se han diseñado estrategias basadas en la potenciación del sistema inmunológico para combatir ciertos tipos de tumores⁽³⁷⁾.

3.- Los cambios inmunológicos ante el estrés son del tipo y magnitud que puede influenciar el desarrollo de los tumores y la aparición de las metástasis. Muchas de las citocinas que se producen en situaciones de estrés, junto con la migración de células y mediadores inflamatorios en el lugar del desarrollo tumoral son moléculas y mediadores que pueden activar el ciclo celular y por tanto favorecer la multiplicación de las células tumorales^(38,39). Se cree que en las situaciones de estrés se puede romper

este equilibrio y favorecer el desarrollo y la metástasis tumoral.

4.- Las intervenciones terapéuticas para reducir el estrés pueden influir el curso de la enfermedad neoplásica (ver Tabla 8). La reducción del estrés mediante la provisión de ayuda social se ha asociado con una mejoría en el curso de la enfermedad neoplásica. Por ejemplo en un estudio con mujeres aquejadas de cáncer de mama metastático se puede apreciar un aumento significativo de la supervivencia global de 18 meses en aquellas con apoyo social⁽⁴⁰⁾. En otro estudio con mujeres con melanoma también se apreció un aumento de la supervivencia y una disminución de las recaídas después de 6 años de seguimiento⁽⁴¹⁾.

Tabla 8. Efecto de las intervenciones terapéuticas para reducir el estrés sobre el curso de la enfermedad neoplásica

Tipo de intervención	Efecto fisiológico	referencia
Aumento de la ayuda psico-social a enfermos con cáncer de mama	Disminución de la aparición de metástasis Aumento de la supervivencia	(Spiegel, 1989) ⁽⁵⁴⁾
Psicoterapia en pacientes con cáncer de mama resecado	Mejora psicológica Normalización de funciones inmunes Mayor tiempo a la recaída	(La Raja, 1997) ⁽⁵⁵⁾
Pacientes con melanoma que recibieron terapia de grupo	Menor tasa de recaída Disminución de la mortalidad	(Fawzy, 1993) ⁽⁵⁶⁾

CONCLUSIONES

Las interacciones neuroinmunológicas en el cáncer conforman un contexto de investigación multidisciplinar que incluye aportaciones desde la Oncología, la Neurobiología, la Inmunología, la Psicología, etc. En los últimos años el papel de la llamada psiconeuroinmunología y en especial el rol de las citocinas en la aparición y desarrollo de diversas patologías está adquiriendo peso. El avance del conocimiento sobre los efectos de las alteraciones en el sistema nervioso central, el endocrino y el inmunitario, así como su relación con los estados de ánimo podría esclarecer la susceptibilidad personal y la evolución particular e incluso paradójica de algunos grupos de pacientes. Por último, el esclarecimiento a nivel molecular y anatómico de los múltiples puntos de interacción entre los sistemas inmunológico y neuroendocrino permitirá en el futuro un diseño más racional de fármacos para tratar las enfermedades que resultan del rompimiento en la interfase de la interacción entre dichos sistemas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Derogatis LR, Abelloff MD, Melisaratos N. Psychological coping mechanisms and survival time in metastatic breast cancer. *JAMA* 1979; 242:1504-8.
- Sternberg EM. Emotions and disease: from balance of humors to balance of molecules. *Nat Med* 1997; 3:264-7.
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332:1351-62.
- Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol* 2002; 53:83-107.
- Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 1995; 345:99-103.
- Miller AH. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21:443-63.
- Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Wermke C, Pirke KM, Hellhammer D. Preliminary evidence for Herpes labialis recurrence following experimentally induced disgust. *Psychother Psychosom* 2001; 70:86-91.
- Solomon GF, Segerstrom SC, Grohr P, Kemeny M, Fahey J. Shaking up immunity: psychological and immunologic changes after a natural disaster. *Psychosom Med* 1997; 59:114-27.

9. Kawamura N, Kim Y, Asukai N. Suppression of cellular immunity in men with a past history of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158:484-6.
10. Leserman J, Petitto JM, Golden RN, Gaynes BN, Gu H, Perkins DO, et al. Impact of stressful life events, depression, social support, coping, and cortisol on progression to AIDS. *Am J Psychiatry* 2000;157:1221-8.
11. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148:209-14.
12. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun* 2003; 17:350-64.
13. Chrousos GP, Gold PW. A healthy body in a healthy mind--and vice versa--the damaging power of "uncontrollable" stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1842-5.
14. Webster JL, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 2002; 20:125-63.
15. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003; 24:444-8.
16. Weigent DA, Blalock JE. Production of peptide hormones and neurotransmitters by the immune system. *Chem Immunol* 1997;69:1-30.
17. Larson SJ, Dunn AJ. Behavioral effects of cytokines. *Brain Behav Immun* 2001;15:371-87.
18. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci* 1995; 57:1011-26.
19. Wilder RL. Hormones, pregnancy, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840:45-50.
20. Kriegstein K. Synergistic effect of cytokines let neurotrophic functions begin. *Ann Anat* 1999; 181:423-5.
21. Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med* 2000; 78:74-80.
22. Asnis GM, De La Garza R II. Interferon-induced depression: strategies in treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:808-18.
23. Constant A, Castera L, Dantzer R, Couzigou PV, Demotes-Mainard J, et al. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1050-7.
24. Gleason OC, Yates WR. Five cases of interferon-alpha-induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics* 1999; 40:510-2.
25. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J, et al. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res* 1993; 49:11-27.
26. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:9090-5.
27. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998; 62:583-606.
28. Pani L, Porcella A, Gessa GL. The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Mol Psychiatry* 2000; 5:14-21.
29. Lechin F, van Der DB, Benaim M. Stress versus depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996;20:899-950.

30. van Dijk WC, Verbrugh HA, van Rijswijk RE, Vos A, Verhoef J. Neutrophil function, serum opsonic activity, and delayed hypersensitivity in surgical patients. *Surgery* 1982; 92:21-9.
31. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun* 2002; 16:513-24.
32. Wichers M, Maes M. The psychoneuro-immuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5:375-88.
33. Rabin BS, Cohen S, Ganguli R, Lysle DT, Cunnick JE. Bidirectional interaction between the central nervous system and the immune system. *Crit Rev Immunol* 1989; 9:279-312.
34. Kiecolt-Glaser JK, Cacioppo JT, Malarkey WB, Glaser R. Acute psychological stressors and short-term immune changes: what, why, for whom, and to what extent? *Psychosom Med* 1992; 54:680-5.
35. Cohen S, Herbert TB. Health psychology: psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol* 1996; 47:113-42.
36. Burnet FM. Immunological surveillance in neoplasia. *Transplant Rev* 1971; 7:3-25.
37. Rosenberg SA. Karmofsky Memorial Lecture. The immunotherapy and gene therapy of cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:180-99.
38. Lynch SA, Houghton AN. Cancer immunology. *Curr Opin Oncol* 1993;5:145-50.
39. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57-70.
40. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989; 2:888-91.
41. Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, Elashoff R, Guthrie D, Fahey JL, et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:681-9.
42. Monjan AA, Collector MI. Stress-induced modulation of the immune response. *Science* 1977; 196:307-8.
43. Glaser R, Thorn BE, Tarr KL, Kiecolt-Glaser JK, D'Ambrosio SM. Effects of stress on methyltransferase synthesis: an important DNA repair enzyme. *Health Psychol* 1985; 4:403-12.
44. Visintainer MA, Volpicelli JR, Seligman ME. Tumor rejection in rats after inescapable or escapable shock. *Science* 1982; 216:437-9.
45. Ben Elياهو S, Page GG, Yirmiya R, et al. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer* 1999; 80:880-8.
46. Wu W, Yamaura T, Murakami K, Murata J, Matsumoto K, Watanabe H, et al.. Social isolation stress enhanced liver metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells by suppressing immune responses in mice. *Life Sci* 2000; 66:1827-38.
47. Irwin M, Daniels M, Risch SC, Bloom E, Weiner H. Plasma cortisol and natural killer cell activity during bereavement. *Biol Psychiatry* 1988;24:173-8.
48. Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, Chee M, Newton T, Cacioppo JT, Mao HY et al. Negative behavior during marital conflict is associated with immunological down-regulation. *Psychosom Med* 1993;55:395-409.
49. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Shuttlesworth EC, Dyer CS, Ogrocki P, Speicher CE. Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosom Med* 1987;49:523-35.
50. Byrnes DM, Antoni MH, Goodkin K, Efantis-Potter J, Asthana D, Simon T et al. Stressful events, pessimism, natural killer cell cytotoxicity, and cytotoxic/suppressor T cells in HIV+ black women at risk for cervical cancer. *Psychosom Med* 1998; 60:714-22.
51. Benschop RJ, Geenen R, Mills PJ, Naliboff BD, Kiecolt-Glaser JK, Herbert TB et al.

Cardiovascular and immune responses to acute psychological stress in young and old women: a meta-analysis. *Psychosom Med* 1998;60:290-6.

52. Schleifer SJ, Keller SE, Bartlett JA, Eckholdt HM, Delaney BR. Immunity in young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153:477-82.
53. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D, Kutz LA, MacCallum R, Courtney ME, Glaser R. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:30-6.
54. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment

on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989; 2:888-91.

55. La Raja MC, Virno F, Mechella M, D'Andrea M, D'Alessio A, Ranieri E, Pagni P. Depression secondary to tumors in patients who underwent surgery for mammary carcinoma: psycho-pharmaceutical and psychotherapeutic care. *J Exp Clin Cancer Res* 1997;16:209-16.
56. Fawzy FI, Fawzy NW, Elashoff R, Guthrie D, Fahey JL, Morton DL. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:681-9.