

Esquizofrenia: papel de la inflamación durante el embarazo

Ernesto Griego

Los trastornos neuropsiquiátricos constituyen un problema de salud pública de gran impacto social y económico en México y en todo el mundo. La esquizofrenia, un trastorno mental sumamente complejo y usualmente incomprendido, ha cautivado la atención de neurocientíficos, médicos y población en general por décadas. Esta enfermedad es uno de los trastornos psiquiátricos que más identifica la población quizá debido a su presencia en programas de televisión, películas y obras literarias. La esquizofrenia está definida por una disociación de la realidad, así como por pensamientos desorganizados y alteraciones en las respuestas cognitivas y emocionales (Kahn *et al.*, 2015). Clínicamente se caracteriza por una triada de síntomas genéricamente conocidos como positivos (alucinaciones, delirios y paranoia), negativos (anhedonia, alejamiento de la vida social y ansiedad) y cognitivos (deterioro en el aprendizaje, memoria de trabajo y funciones ejecutivas). En ese sentido, la esquizofrenia constituye una de las enfermedades psiquiátricas más incapacitantes dada la enorme resonancia que tiene en las funciones cognitivas y en la percepción misma de la realidad en los pacientes. La etiología y los mecanismos neurobiológicos de la esquizofrenia, aunque mejor comprendidos que en otros trastornos psiquiátricos, no se conocen en su totalidad y, en consecuencia, son un tema de investigación vigente.

En los últimos 25 años ha adquirido gran relevancia la hipótesis de que la esquizofrenia y otras enfermedades neuropsiquiátricas, como los trastornos del espectro autista, se deben a alteraciones en el neurodesarrollo (Inui *et al.*, 2017; Owen *et al.*, 2011). En ese sentido, infecciones o traumatismos en el organismo materno pueden gatillar una respuesta inflamatoria que conduce a graves alteraciones en la fisiología fetal, entre ellas disrupciones en los procesos que modulan el desarrollo del sistema nervioso (Estes y McAllister, 2016). En consecuencia, una infección de vías urinarias, aparentemente de poca gravedad clínica para la madre, podría ser el inicio de una cascada de eventos que eventualmente conduzcan a la aparición de trastornos neuropsiquiátricos en la descendencia. Pero, ¿la inflamación materna por sí misma puede originar esquizofrenia en la descendencia? ¿Qué otros componentes forman parte de esta ecuación? A lo largo de este ensayo se discute el papel de la inflamación materna en la etiología de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos asociados a alteraciones en el neurodesarrollo.

ACTIVACIÓN INMUNE MATERNA Y ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO FETAL

El concepto de activación inmune materna hace referencia a la respuesta inmune del organismo de la madre durante la gestación desencadenada por un estímulo nocivo, por ejemplo, una infección o un trauma. La naturaleza y características específicas del proceso inflamatorio en el organismo materno dependerán del estímulo que le dio origen. No obstante, un factor común es la liberación de una amplia gama de citocinas y factores inflamatorios. De entre todas esas moléculas, la interleucina 6 (IL-6), una de las citocinas proinflamatorias mejor estudiadas, ha sido particularmente asociada a las consecuencias de la activación inmune materna en el desarrollo fetal. Trabajos experimentales han demostrado que la sola administración de IL-6 es capaz de replicar los efectos nocivos de una infección materna en el neurodesarrollo de la descendencia (Smith *et al.*, 2007).

En otras palabras, no es la infección *per se* la que induce los cambios en el feto sino la respuesta inmune puesta en marcha en respuesta a la infección. Los cambios en la fisiología fetal son resultado de la interacción de estos mediadores inflamatorios, como la IL-6, con sus receptores, y la consecuente activación de cascadas de señalización que amplifican la inflamación y alteran, entre otras cosas, el curso normal del neurodesarrollo. La gran pregunta aquí es: ¿la aparición de trastornos como la esquizofrenia es una consecuencia directa de la activación inmune materna? La respuesta es no. De lo contrario, el porcentaje de personas con trastornos psiquiátricos sería considerablemente mayor a la realidad. La hipótesis de la inflamación o activación inmune materna no descarta el componente genético de los trastornos neuropsiquiátricos, sino que lo complementa. La constitución genética de un individuo es un factor de riesgo por sí mismo. Por ejemplo, en un reciente estudio publicado en la revista *Nature* se identificaron 10 genes directamente implicados en el desarrollo de esquizofrenia (Singh *et al.*, 2022). Sin embargo, el hecho de que una persona o un grupo de personas con parentesco familiar posea una constitución genética en la que estas variantes de genes estén presentes no significa que en automático y en definitiva desarrollará esquizofrenia. Aquí es donde empiezan a jugar un papel relevante las alteraciones en el ambiente, en este caso, la activación inmune materna. Aunque falta un largo trecho para demostrar relaciones causales y mecanismos involucrados, hay evidencia experimental que apoya la noción de que la activación inmune materna tiene un efecto particularmente pernicioso en algunos individuos, mientras que en otros no tiene mayor efecto (Mueller *et al.*, 2021). La constitución genética puede ser la causa de esa aparente divergencia. En ese sentido, una constitución genética “de riesgo” y ciertos factores ambientales como la inflamación materna no son la causa de la esquizofrenia, pero su combinación supone un mayor riesgo para su aparición. A esta dupla habría que añadir el componente epigenético, esto es, los mecanismos que regulan la expresión o silenciamiento de nuestros genes, lo cual es materia de discusión para otro artículo.

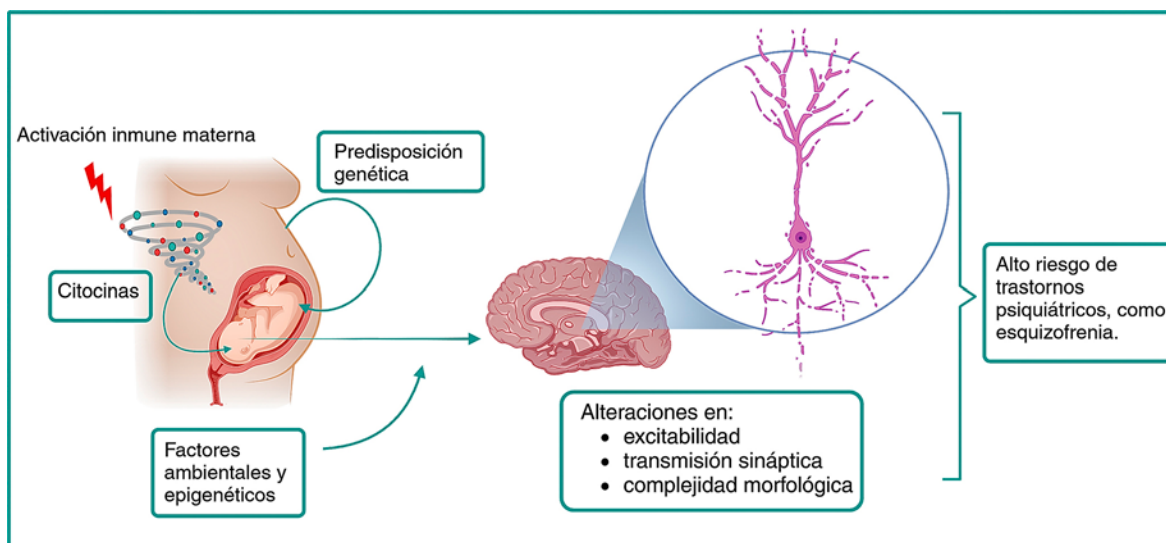


Figura 1. Posibles mecanismos neurobiológicos de la activación inmune materna en la descendencia. Un estímulo inflamatorio en un organismo materno, como una infección, genera una respuesta inmune que incluye la liberación de citocinas y otras moléculas capaces de cruzar la barrera materno-fetal. Una vez en contacto con el cerebro fetal, estas moléculas perturban el normal desarrollo del sistema nervioso llevando a alteraciones neurofisiológicas que eventualmente podrían subyacer el fenotipo conductual y el mayor riesgo de padecer trastornos neuropsiquiátricos en la descendencia.

¿QUÉ LE HACE LA ACTIVACIÓN INMUNE MATERNA AL CEREBRO FETAL?

Hasta hace no muchos años se consideraba que el sistema nervioso era un sistema inmunológicamente privilegiado, es decir, que formaba parte de un compartimento donde el sistema inmune no podía acceder. Hoy sabemos que no solo no es así, sino que el cerebro y el sistema nervioso central en su totalidad poseen un sistema inmune propio con células y moléculas que cumplen un rol fundamental a lo largo de toda la vida. Tan es así que, desde la vida intrauterina, el sistema inmune tanto de la madre como del feto modelan los procesos que dan forma al neurodesarrollo (Garay y McAllister, 2010). Citocinas, factores de crecimiento y otras moléculas del sistema inmune juegan un papel crítico en cómo se desarrollan y construyen los circuitos cerebrales que durante la madurez subyacen, no solo a nuestras funciones fisiológicas más básicas, sino también a las más exquisitamente complejas como la memoria, el aprendizaje y las emociones. No es difícil imaginar que un desequilibrio en el sistema inmune también tendrá consecuencias en tales circuitos, en su estructura y su función. Diferentes reportes han mostrado que la inducción

experimental de inflamación materna en modelos animales ya sea mimetizando una infección bacteriana o una viral, conduce a alteraciones anatómicas y neurofisiológicas en estructuras cerebrales íntimamente asociadas con la fisiopatología de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos. Estas estructuras incluyen –pero no se limitan a la corteza prefrontal y a la formación hipocámpal– estructuras cuyo papel en la cognición y en la personalidad ha sido ampliamente estudiado, aunque no del todo comprendido.

Entre las alteraciones reportadas en modelos animales destacan aquellas que involucran a la transmisión y plasticidad sináptica, así como deficiencias en el desarrollo morfológico de las neuronas que componen los circuitos cerebrales (Griego *et al.*, 2022).

Las características físicas y químicas del universo que nos rodea constituyen bloques de información que nuestras neuronas usan para generar una percepción individual y colectiva de aquello que llamamos realidad. Pero para lograr esa colosal tarea, las neuronas necesitan comunicarse eficientemente unas con otras.



© Héctor Salazar. Canal-1p-lsd, 150 ug. 50 x 65 cm, glossy paper, precision pen, 2023.

El cerebro humano, constituido por aproximadamente 86 mil millones de neuronas, utiliza la transmisión sináptica como mecanismo primario de comunicación. En este sistema, una neurona pre-sináptica establece comunicación con una neurona

postsináptica mediante la liberación de moléculas mensajeras llamadas genéricamente neurotransmisores. El neurotransmisor viaja en el espacio entre ambas neuronas (hendidura sináptica) y se une a la neurona postsináptica a través de receptores especializados en el reconocimiento de estos mensajes químicos.

En función del tipo de neurotransmisor liberado y del tipo específico de receptor al que este se une, se generará una respuesta determinada en la neurona postsináptica. El glutamato y el ácido γ-aminobutírico (GABA) son los dos principales neurotransmisores que median la transmisión sináptica en la corteza y el hipocampo.

En el cerebro maduro, y bajo condiciones fisiológicas, el glutamato se asocia a respuestas excitadoras o de activación. En otras palabras, cuando el glutamato se une a sus receptores promueve la activación de la neurona postsináptica.

Por otro lado, el GABA y sus receptores constituyen un sistema de inhibición. El balance entre la excitación y la inhibición está bajo un refinado control, dado que de ese balance depende en buena medida la eficiencia de la computación y transferencia de la información. Dicho lo anterior, se sabe que la activación inmune materna induce importantes alteraciones en este balance tanto en el hipocampo como en la corteza cerebral, estructuras cuyo papel es crítico en la fisiopatología de la esquizofrenia y otros trastornos asociados con anomalías en el neurodesarrollo. Al perderse ese equilibrio, toda la maquinaria neuronal responsable de transformar señales eléctricas y químicas en sensaciones, pensamientos y emociones se altera, lo cual sin duda contribuye a la percepción anómala de la realidad que caracteriza a la esquizofrenia (Liu *et al.*, 2021). La gran mayoría de estas alteraciones ocurre durante la vida prenatal y postnatal temprana; sin embargo, las consecuencias conductuales se manifiestan hasta la adolescencia. Descifrar los mecanismos detonantes, así como prevenirlos, resulta un objetivo primario para la comunidad científica interesada en entender y, en el mejor escenario, curar la esquizofrenia. La Figura 1 resume algunos de los mecanismos propuestos que podrían subyacer a las alteraciones neurobiológicas en la descendencia asociadas a la activación inmune materna.

CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS A FUTURO

La ciencia moderna tiene la gigantesca tarea de descubrir las evidencias que sustenten la hipótesis

de la activación inmune materna a través de estudios mecanísticos en modelos animales y a través de estudios epidemiológicos. Tales estudios podrían proveer nuevas herramientas que incrementen nuestra comprensión de esta y otras enfermedades psiquiátricas. La esquizofrenia es una enfermedad cuyo estudio requiere una comunicación recíproca entre investigadores básicos, traslacionales y clínicos, así como médicos practicantes tanto del campo de la psiquiatría como de la neurología. Su naturaleza compleja, así como el abordaje terapéutico poco eficiente y la enorme estigmatización que sufren los y las pacientes, ponen de relieve la necesidad de encontrar estrategias holísticas para el diagnóstico y manejo de este trastorno. Adicionalmente, resulta imperativo el esfuerzo colectivo para asegurar la erradicación de la estigmatización a través de una cultura de empatía, apoyo y concientización, lo cual pavimentará el camino para lograr una mejora para aquellas personas cuya calidad de vida se ve severamente afectada por esta condición médica.

REFERENCIAS

- Estes ML and McAllister AK (2016). Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science* 353:772-777.
- Garay PA and McAllister AK (2010). Novel roles for immune molecules in neural development: implications for neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Synaptic Neuroscience* 2:136.
- Griego E, Segura-Villalobos D, Lamas M and Galván EJ (2022). Maternal immune activation increases excitability via downregulation of A-type potassium channels and reduces dendritic complexity of hippocampal neurons of the offspring. *Brain, Behavior, and Immunity* 105:67-81.
- Inui T, Kumagaya S and Myowa-Yamakoshi M. (2017). Neurodevelopmental Hypothesis about the Etiology of Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Human Neuroscience* 11:354.
- Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, O'Donovan M, Correll CU, Kane JM, van Os J and Insel TR (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers* 1:15067.
- Liu Y, Ouyang P, Zheng Y, Mi L, Zhao J, Ning Y and Guo W (2021). A Selective Review of the Excitatory-Inhibitory Imbalance in Schizophrenia: Underlying Biology, Genetics, Microcircuits, and Symptoms. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 9:664535.
- Mueller FS, Scarborough J, Schalbetter SM, Richetto J, Kim E, Couch A, Yee Y, Lerch JP, Vernon AC, Weber-Stadlbauer U and Meyer U



© **Héctor Salazar**. Ta-1p-h2o. A3, 29.7 x 42 cm, metallic paper, precision pen, 2023.

(2021). Behavioral, neuroanatomical, and molecular correlates of resilience and susceptibility to maternal immune activation. *Molecular Psychiatry* 26(2):396-410.

Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A and Craddock N (2011). Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 198(3):173-175.

Singh T, Poterba T, Curtis D, Akil H, Al Eissa M, Barchas JD, Bass N, Bigdeli TB, Breen G, Bromet EJ, Buckley PF, Bunney WE, Bybjerg-Grauholm J, Byerley WF, Chapman SB, Chen WJ, Churchhouse

C, Craddock N, Cusick CM,... Daly MJ (2022). Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature* 604(7906):509-516.

Smith SEP, Li J, Garbett K, Mirnics K and Patterson PH (2007). Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *The Journal of Neuroscience* 27(40):10695-10702.

Ernesto Griego
Dominick P. Purpura Department of Neuroscience
Albert Einstein College of Medicine, New York
ernesto.griegomelo@einsteinmed.edu