

## Evidencia post-mortem de inflamación cerebral en la esquizofrenia

■ Se ha sugerido que la neuro-inflamación es un factor que participa en la patogénesis de la esquizofrenia. Tradicionalmente se ha considerado al cerebro como un órgano inmunológicamente protegido ya que la barrera hemato-encefálica limita la entrada de células periféricas. En condiciones normales la microglía, que es el subtipo celular de células inmunológicas del cerebro, se encuentra en estado de reposo pero vigilando el entorno. Ante la presencia de daño o de exposición a señales pro inflamatorias tales como las del interferón alfa ( $IFN-\alpha$ ) o las del factor alfa de necrosis tumoral ( $TNF-\alpha$ ), la microglía se activa liberando citocinas pro inflamatorias ( $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ ,  $IFN-\gamma$ ). También en esas condiciones se incrementa la expresión de la ciclo-oxigenasa 2 ( $COX-2$ ), enzima que participa en la cascada de

eventos del ácido araquidónico y que puede llevar a la producción de prostaglandina  $E_2$ , que es un lípido mediador pro inflamatorio. Adicionalmente las citocinas estimulan a los astrocitos los cuales tienen la habilidad de liberar a otro tipo de citocinas pro inflamatorias.

A lo largo de los años se han acumulado evidencias que relacionan a la esquizofrenia con los fenómenos inflamatorios cerebrales. Por ejemplo, en varios estudios se determinan las concentraciones séricas de los compuestos pro inflamatorios. Hay datos que indican que la  $IL-6$  se encuentra consistentemente elevada en el suero y el plasma de pacientes esquizofrénicos. Por otra parte, los estudios de neuroimagen *in vivo* (PET) documentan condiciones de inflamación cerebral en pacientes con la enfermedad. Sin embargo, hay disparidades en muchos de los resultados de estos estudios. Ante esta asociación, no es de extrañar que se intente tratar al padecimiento con medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) adicionados a los medicamentos tradicionales. A pesar de la acumulación de estos datos, aún es imposible determinar si la neuroinfla-

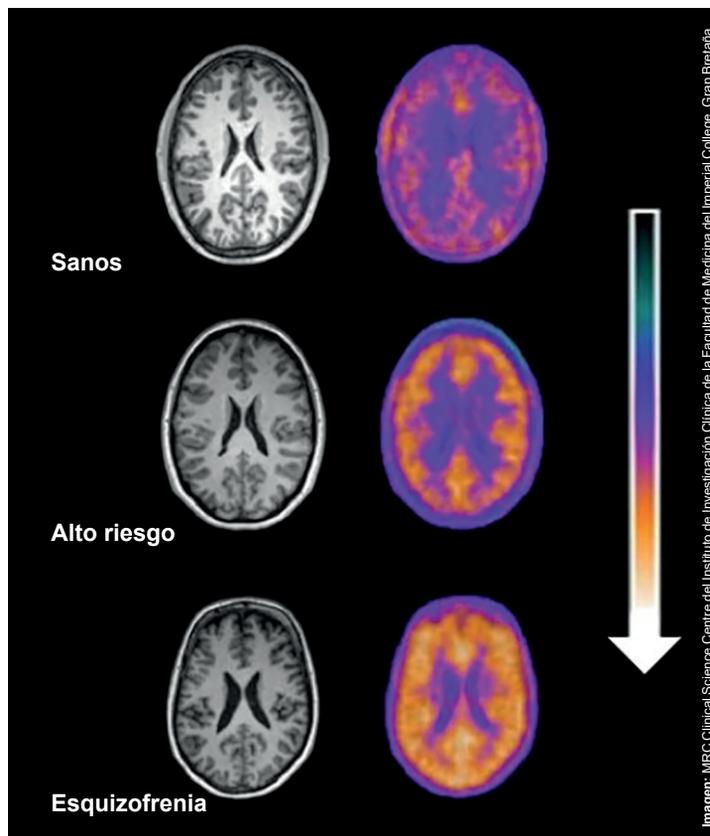


Figura 1

mación asociada a la esquizofrenia es causa o consecuencia. Se ha sugerido que la activación de la microglía y la liberación de citocinas pueden generar daño neuronal y glial que daría por resultado una afectación de los sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos. También se sabe que la neuroinflamación causa daño a los procesos de neurogénesis y de conectividad sináptica. A pesar de que tanto los estudios de imágenes como los ensayos clínicos han producido resultados contradictorios, cada vez se considera con más sustento que los procesos de inflamación participan en la compleja etiología de la esquizofrenia. Buena parte de la evidencia proviene de estudios *post-mortem* que han medido marcadores pro-inflamatorios de pacientes esquizofrénicos en el tejido cerebral. Sin embargo, no es sino hasta fechas recientes en que aparece un una revisión sistemática sobre este tópico.

Dicho trabajo consistió en una búsqueda sistemática en la bibliografía internacional para identificar estudios sobre el tema publicados en revistas con criterios rigurosos de publicación. Una vez seleccionados se recabó la información relativa al número de sujetos incluidos, el sexo, la etnia, la duración de la enfermedad, la edad de inicio, el intervalo *post-mortem* para la adquisición del tejido y el tiempo de congelamiento. Adicionalmente se identificaron otros parámetros tales como muerte por suicidio, abuso de sustancias, tipo de medicación recibida y cualidad del material genético obtenido. Por lo que respecta a los marcadores neuro-inflamatorios, se obtuvo información sobre la técnica y la región cerebral utilizadas, y sus comparaciones con un grupo control de sujetos sanos. En estas imágenes tomadas de un estudio con PET (figura 1) se muestra cómo hay una elevación progresiva de la actividad de la microglía (en color naranja) entre sanos, sujetos con alto riesgo de tener la enfermedad y sujetos con esquizofrenia.

Los resultados generados por el análisis sistemático de cada uno de los estudios individuales mostraron que la mayoría de ellos no detectaron cambios de marcadores neuro-inflamatorios en las muestras de tejido *post-mortem*. Sin embargo, sí hay evidencia generada en una proporción

menor de estudios, de que en el cerebro de estos pacientes se presentan tanto incrementos como reducciones de algunos de los marcadores neuro-inflamatorios. Los resultados más variables se encontraron en los marcadores de la microglía. También los datos relativos a las concentraciones de citocinas pro-inflamatorias fueron muy variables. Para los autores del trabajo, las discrepancias encontradas no tienen todavía una clara explicación. Es posible considerar que se puedan deber al efecto de otros factores tales como las diferentes regiones cerebrales utilizadas en cada uno de los estudios, la etapa del desarrollo de la enfermedad, la cual varió mucho, además de las diferencias en el tipo de medicación que recibieron los pacientes a lo largo del padecimiento. A pesar de estas discrepancias, los autores mencionan que hay marcadores generados por análisis de microarreglos que identifican al menos dos marcadores presentes de manera consistente en muchas de las muestras analizadas. Entre éstos está el denominado ICAM-1 que es un marcador de neuro-inflamación asociado a alteraciones de permeabilidad de la barrera hemato-encefálica. También se han encontrado diferencias significativas en la elevación de la proteína transmembranal inducida por interferón (IFITM), que es un factor involucrado en la regulación de la respuesta inmune cuya determinación se hace por medio de la expresión de su ARNm en la corteza prefrontal de los pacientes.

Si bien aún es mucho en lo que hay que avanzar en este tema, es indudable que con el tiempo será un área que dará información importante sobre los fenómenos inflamatorios de esta compleja enfermedad mental. Para continuar avanzando se requerirá que se lleven a cabo estudios más homogéneos en relación a las características de los grupos analizados.

## Bibliografía

TRÉPANIER MO, HOPPERTON KE, MIZRAHI R y cols.: Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry*, 21:1009-1026, 2016.