

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

CITOCINAS Y ENFERMEDAD MENTAL

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ALBA ICXIUH ROMERO RODRÍGUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente Prof. Fernando García Tamayo

Vocal Prof. Patricia Elvira Berrón Ruiz

Secretario Prof. Andrés Navarrete Castro

1er. Suplente Prof. Maria Eva Gonzáles Trujado

2°. Suplente Prof. Maricela Ramírez Saldaña

Sitio donde se desarrolló el tema:

Facultad de Química, Departamento de Biología.

Asesor del tema
Prof. Fernando García Tamayo

Sustentante
Alba Icxih Romero Rodríguez

AGRADECIMIENTOS

A mis papás

Nadie nace sabiendo vivir y mucho menos, sabiendo como enseñar a vivir. El papel de padre debe ser el más difícil de jugar y siempre el que tiene la mayor responsabilidad. Hay muchas cosas que les agradezco, muchos momentos, muchas carencias y muchos excesos; la suma de todos ellos me han llevado a este momento y me han conducido a ser lo que soy: una persona responsable, independiente capaz de soñar y luchar por esos sueños. Espero que este sólo sea el primero de muchos otros.

A mis hermanas

Desde siempre hemos caminado juntas, compartiendo los tropiezos y las alegrías a veces con risas y otras con llantos, a veces con reproches y otras sólo con silencio; pero de cualquier forma sé que siempre están ahí y quiero que sepan, aunque a veces no todo se dice con palabras, también cuentan conmigo.
Las quiero mucho y también a sus monstrillas.

A mis amigas Pao, Lili y Cristi

En todos estos años de conocernos hemos compartido y aprendido. Sé que hay momentos que hubieran sido más difíciles de sobrellevar si no hubieran estado ahí para escucharme o regañarme. Realmente me alegro de que hasta el día de hoy sean mis amigas, nos quedan muchas cosas por vivir y compartir. En nuestras vidas se abre una nueva etapa pero también formaran parte de ella.

A mis amigas de la Facultad Dolores, Araceli y Yolanda.

Gracias por todas las desmañanadas juntas y por darnos el impulso de continuar, incluso cuando parecía que sería difícil llegar a este momento.

Al Dr. Fernando García Tamayo

Gracias por todo el apoyo que me brindó durante la realización de este trabajo. Su interés, compromiso y dedicación son realmente dignos de admirarse y un ejemplo a seguir.

A mis profesores, especialmente a la Dra. Lastra

A aquellos profesores que están comprometidos con su labor e incluso, van más allá.

A la Facultad de Química y la UNAM

Formar parte de esta institución es un gran orgullo pero también es una gran responsabilidad.

A mi Naholitzin

No importa el tiempo, tampoco importan mucho los títulos. Lo que un día logramos construir, a base de esfuerzos, alegrías y amor, es algo que no tiene fin. Gracias por todo tu apoyo, por tu compañía, por impulsarme y, por soportarme cuando yo misma no podía.

Siempre serás el que me hablaba de Historia y Filosofía, de quien aprendí mucho, inclusive de mí misma.

Hay tantas ideas y palabras que cruzan mi mente pero, siempre hay un:
Te amo Naholi

Bist du bei mir gehe ich mit Freunden...

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del tema	1
Objetivo	2
Enfoque	2

2. INFORMACIÓN GENERAL

Abreviaturas	3
Capítulo 1 Citocinas	4-16
Capítulo 2 Inflamación y Citocinas	17-29
Capítulo 3 Regulación del desarrollo embrionario del SNC	30-49
Capítulo 4 Enfermedades Mentales	50-62
Capítulo 5 Enfermedad de Alzheimer y citocinas	63-82
Capítulo 6 Depresión y citocinas	83-95
Capítulo 7 Influencia de las citocinas en la Neurogénesis y en la Neuroplasticidad de la Depresión	96-102
Capítulo 8 Esquizofrenia y citocinas	103-113
Capítulo 9 Modelos animales para el estudio de las enfermedades mentales	114-120
Capítulo 10 Discusión	121-124
Capítulo 11 Conclusiones	125-126
Bibliografía	127-138

CITOCINAS Y ENFERMEDAD MENTAL

1. INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL TEMA

En la actualidad las enfermedades mentales son un problema de salud pública muy importante. De acuerdo a las estadísticas se estima que, en los próximos años, algunas de estas enfermedades podrían aumentar su prevalencia en la población, como en el caso de la enfermedad de Alzheimer. Las diversas investigaciones que se han realizado alrededor de los problemas de salud mental no han podido establecer la etiología de estos trastornos y, en general, ellos han sido clasificados como de origen multifactorial. Además de la falta de factores etiológicos, la ausencia de marcadores bioquímicos adecuados contribuye a hacer más complicado el diagnóstico de estos trastornos que, en su mayoría, sólo llegan a ser diagnosticados hasta que existe un daño importante, no sólo físico sino también psicológico.

Varias investigaciones recientes han planteado la posibilidad de que el sistema inmunológico, a través de cambios en la producción de citocinas o de mecanismos de autoinmunidad, puede tener relación con el inicio, el desarrollo y las complicaciones de algunas enfermedades mentales y que, a su vez, la inmunidad puede ser utilizada para el tratamiento de las mismas. Bajo estas circunstancias, actualmente existe la posibilidad de encontrar algunos tratamientos alternativos y de utilizar varias pruebas diagnósticas nuevas, que son distintas y hasta más útiles que las convencionales.

Es por tanto, muy importante el estudio y la aplicación de la inmunología en estos trastornos. Así, el presente trabajo titulado "Citocinas y Enfermedad Mental" es una actualización del tema, que intenta recopilar, analizar, concretar y dar a conocer las principales investigaciones inmunológicas de los últimos años sobre las enfermedades mentales. Con el presente trabajo se espera contribuir a un mejor entendimiento de estas enfermedades y despertar un mayor interés por estudiarlas con un enfoque inmunológico.

OBJETIVOS

Objetivo General

Revisar el estado actual del conocimiento sobre el papel y la importancia de las citocinas en el desarrollo de las enfermedades mentales.

Objetivos Particulares

- Recopilar los resultados de investigaciones recientes que relacionan al sistema inmunológico con las enfermedades mentales, particularmente con el Alzheimer, la depresión y la esquizofrenia.

-Analizar la participación de las citocinas en el curso de las enfermedades mentales y discutir si es posible que a través de ellas se pueda ayudar al tratamiento, el diagnóstico y la prevención de estos trastornos.

-Describir y analizar la importancia de los modelos animales en el estudio de las enfermedades mentales.

ENFOQUE

El presente trabajo es la conjunción de una revisión bibliográfica de los aspectos farmacológicos e inmunológicos más relevantes relacionados con enfermedades mentales. El enfoque es principalmente inmunológico pero se analizarán también, los aspectos bioquímicos y farmacológicos de estos padecimientos

2. INFORMACIÓN GENERAL

A continuación se presentan once capítulos en los cuales se revisan y se actualizan los temas relacionados con el sistema inmune y los trastornos mentales.

ABREVIATURAS

5-HIAA Ácido 5-hidroxiindolacético
5-HT Serotonina/ 5- Hidroxitriptamina
Ach Acetilcolina
ACTH Hormona adrenocorticotropina
AINES Antiinflamatorios no esteroideos
AR Amfiroregulina
ATC Antidepresivos tricíclicos
BACE1 Enzima secretasa beta
BDNF Factor neurotrófico derivado del cerebro
BHE Barrera hematoencefálica
BMPs Proteínas morfogenéticas de hueso
BTC Betacelulina
CAT Colinacetiltransferasa
CFR Factor liberador de corticotropina
COX Cicloxigenasa
CREB Familia de factores de transcripción (cAMP response element binding protein)
CRH Hormona liberadora de corticotropina
DSM Manual diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales
EA Enfermedad de Alzheimer
EEG Electroencefalograma
EGF Factor de crecimiento epidermal
EGFR Receptor para el factor de crecimiento epidermal
eNOS o NOS-III Óxido nítrico sintasa endotelial
GABA Ácido gamma aminobutírico
GDF Factores de crecimiento/diferenciación
gp130 Glucoproteína 130
HPA Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal
IDE Enzima degradadora de insulina
IDO Enzima indoleamina-2,3 dioxigenasa
IL Interleucina
iNOS o NOS-II Óxido nítrico sintasa inducible
ISRS Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
JAK Cinasas de la familia Janus
LANR Receptores de baja afinidad para neurotrofinas
LI inhibición latente
L-NAME *N*-nitro-*L*-arginina metil éster
LPS Lipopolisacáridos
LSD ácido dietilamida lisérgico
MAO Monoaminooxidasa
MHC Complejo mayor de histocompatibilidad
MOR Movimientos oculares rápidos
mRNA RNA mensajero
NCAM Moléculas de adhesión neuronal
NDF/HRG Heregulina
NF-κB Factor nuclear κB
NGF Factor de crecimiento de nervios

nNOS o NOS-I Óxido nítrico sintasa neuronal
NO Óxido nítrico
NOS Óxido nítrico sintasa
NT Neurotrofina
OMS Organización Mundial de la Salud
ONF Ovillos neurofibrilares
PAMPs Patrones moleculares asociados a patógenos
PET Tomografía por emisión de protones
PGE2 Prostaglandina E2
PKA Proteína cinasa A
POA Área preóptica
Poli I:C Ácido poliribocitidílico-poliriboinosinco
PPA Proteína precursora del amiloide
PPAR-γ Receptor del proliferador gamma activado del peroxisoma
PPI Inhibición por prepulso
PS Presenilina
PVN Núcleo paraventricular
QUIN Ácido quinolínico
RNA Ácido ribonucleico
SNC Sistema Nervioso Central
SNP Sistema Nervioso Periférico
STAT Transductores de señales y activadores de la transcripción
SWS Ondas cerebrales lentas
SZ Esquizofrenia
TGF Factor transformador del crecimiento
TGFR Receptor para TGF-β

Capítulo 1

Citocinas

En años recientes el conocimiento e interés por las interacciones entre los sistemas neuroendócrino e inmunológico se ha incrementado notablemente y uno de los campos más estudiados corresponde precisamente a la importancia que tienen las citocinas para la comunicación entre dichos sistemas. En este capítulo se estudian algunas generalidades básicas sobre las citocinas, con la finalidad de facilitar posteriormente la comprensión de las relaciones de éstas con diversos trastornos psiquiátricos.

Antecedentes

La evolución de los organismos pluricelulares requirió el desarrollo de una compleja red de mensajeros intercelulares como las hormonas, los neuropéptidos y las citocinas a fin de permitir respuestas celulares coordinadas [5].

Hasta hace pocos años, las citocinas eran clasificadas como los mensajeros exclusivos del sistema inmune y sus funciones eran reducidas a este campo. Actualmente es reconocido que existe una comunicación bidireccional que comunica de manera coordinada a los sistemas neurológico, inmune y endocrino. De esta forma, las interacciones entre estos tres sistemas requieren la expresión compartida de receptores y mensajeros comunes para mantener la homeostasis del organismo, en términos físicos y psicológicos [6-8].

Los primeros ensayos formales que demostraron la existencia de las citocinas y algunas de sus funciones fueron llevados a cabo en la década de 1960, cuando se encontró que los sobrenadantes de cultivos de linfocitos podían regular el crecimiento y la función de otras estirpes celulares porque contenían algunas moléculas cuya naturaleza no era conocida y que fueron denominados con el nombre genérico de “factores solubles” [5, 9, 10]. En realidad, desde 1957 Isaac y Linderman habían identificado los interferones, pero solamente como agentes anti-virales y sin calificación de moléculas o factores mensajeros. Como una consecuencia de la diversidad de fuentes y funciones encontradas, estos “factores” fueron designados con diversos nombres. En el año de 1974, Cohen et al. propusieron el término “citocina” para la familia de polipéptidos secretados por diversas fuentes celulares capaces de mediar funciones inmunológicas [5, 10]

En 1979, ante la creciente necesidad de crear un sistema de nomenclatura, se introdujo el término interleucina, que si bien podía sugerir que dichos factores sólo actuaban sobre poblaciones de leucocitos, resultó ser un sistema de nomenclatura práctico. A medida que se caracterizan molecularmente nuevas citocinas se les asigna un número (p. ej. IL-1, IL-2) a fin de mantener una nomenclatura normalizada. Actualmente algunas citocinas son nombradas interleucinas, en tanto que otras aún conservan sus nombres antiguos [10, 11]

El término citocina actualmente es utilizado para nombrar a una familia de mediadores solubles, proteicos de bajo peso molecular secretados virtualmente por cualquier tipo celular, encargados de regular el desarrollo, la hematopoyesis, los fenómenos inflamatorios, la reparación tisular y, de intervenir en respuestas inmunes específicas y no específicas [2, 5, 9-13]. Las principales propiedades de las citocinas serán revisadas más a fondo en este capítulo.

Debido a que las citocinas comparten muchas propiedades con las hormonas, no es fácil trazar una línea que permita diferenciar entre estos dos mediadores. Sin embargo, una de las características distintivas entre ellos es que las hormonas son producidas por glándulas especializadas y actúan

prácticamente sobre una sola célula blanco, en tanto las citocinas muestran propiedades de pleiotropía y redundancia. [2, 5, 9-12]. Otros autores también consideran como una característica distintiva el hecho de que generalmente las hormonas actúan endocrinamente en tanto, las citocinas tienen mayormente actividades autócrinas o parácrinas.[6, 12]. A continuación se muestra un cuadro comparativo entre las propiedades de las hormonas y citocinas, esperando que sean más fácilmente apreciables las diferencias entre estos mediadores.

Cuadro I CUADRO COMPARATIVO ENTRE LAS PROPIEDADES Y CARACTERÍSTICAS DE LAS CITOCINAS Y LAS HORMONAS

HORMONAS		CITOCINAS		
	Característica	Excepción	Característica	Excepción
Composición química	Proteínas, glucoproteínas y esteroides		Proteínas o glucoproteínas	
Célula fuente	Secretadas por un tipo de células especializadas		Producidas por más de un tipo	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN- γ . Exclusivamente producidos por linfocitos.
Célula blanco	Actúan sobre células específicas con limitado espectro de acción.	Insulina	Múltiples células blanco y múltiples acciones (pleiotropismo)	
Espectro de acción	Endócrinos		Autócrinos, parácrinos y endócrinos.	
Concentraciones normales	Muy bajas		Medibles	

Características de las citocinas

- Las citocinas son proteínas o glucoproteínas de bajo peso molecular (<30 kDa) secretadas prácticamente por cualquier célula nucleada
- Median funciones biológicas relacionadas con el crecimiento y diferenciación celular, las reacciones inflamatorias y la modulación de las reacciones inmunitarias.
- La secreción de citocinas es un acontecimiento breve, transitorio y limitado al lapso de tiempo que dura el estímulo; dado que no se almacenan como moléculas preformadas y, su síntesis y excreción es el resultado del desencadenamiento de vías de transducción y la transcripción génica resultante. Además, los ácidos ribonucleicos mensajeros de tales genes son inestables, de manera que las citocinas se secretan y sintetizan por un corto período.
- En general, las citocinas y sus receptores muestran una afinidad muy alta entre sí con constantes de disociación que varían de 10^{-10} a 10^{-12} M.
- Para la señalización no es requerida una alta ocupación de receptor, usualmente una ocupación del 10% es suficiente.
- Pueden mediar efectos biológicos a concentraciones picomolares (10^{-12} g mL⁻¹). [2, 11-13]

Propiedades de las citocinas

La mayoría de las citocinas comparten una serie de propiedades que se enlistan a continuación [2, 6, 11, 12]:

Cuadro II PROPIEDADES GENERALES DE LAS CITOCINAS

1. Pleiotropía	Una citocina determinada posee diferentes efectos biológicos en distintas células blanco.
2. Redundancia	Se refiere a la capacidad de dos o más citocinas de mediar los mismos efectos funcionales.
3. Sinergia	La acción combinada de de dos citocinas en un efecto determinado es mayor que el efecto mediado por las citocinas individuales.
4. Antagonismo	Los efectos de una citocina inhiben o neutralizan las acciones de otras citocinas.
5. Cascada	Se refiere a la capacidad de una citocina para estimular la producción y liberación de otras citocinas que pueden mediar los efectos de la primera.

Clasificación de las citocinas

Como se mencionó en una de las secciones anteriores de este capítulo, las citocinas han sido clasificadas con base a diferentes criterios, sea la célula fuente, los atributos funcionales, la célula blanco, tipos de receptores, entre otras. Estas clasificaciones tienden a ser imperfectas al observar las propiedades de pleiotropía y redundancia, entre otras características comunes de las citocinas. Aún no hay un consenso acerca de la clasificación de las citocinas. Una clasificación adecuada y poco confusa, se muestra en el siguiente cuadro, está basada en las principales actividades biológicas de las citocinas [6].

CuadroIII CLASIFICACIÓN DE LAS CITOCINAS

Grupo de citocinas	Tipos de citocinas
I. Estimulantes de la hematopoyesis	1. Eritropoyetina 2. Factores estimulante de colonias 3. IL-3, IL-7
II. Factores necrosantes de tumores	1. Caquetina 2. Linfotoxina
III. Interferones	1. alfa 2. beta 3. gamma
IV. Factores de transformación del crecimiento	1. TGF- β 1 2. TGF- β 2 3. TGF- β 1,2 4. TGF- β 3
V. Interleucinas	32 diferentes
VI. Quimiocinas	1. alfa 2. beta 3. Algunas interleucinas
VII. Neurotropinas	1. Factor neurotrópico 2. Neurotropinas(NT) 3. Factor de crecimiento de nervios(NGF) 4. Algunas interleucinas
VIII. Adipocinas	1. Leptina 2. Adiponectina 3. Resistina 4. Visfatina 5. Algunas interleucinas
IX. Citocinas proinflamatorias	1. TNF- α 2. IL-1 3. IL-12 4. IFN- γ 5. IL-6 6. GM-CSF 7. IL-4 8. LT
X. Citocinas anti-inflamatorias	1. TGF- β 2. IL- 4 3. IL-6 4. IL- 10 5. IL- 11 6. IL-13

Principales funciones de las citocinas

Las funciones de las citocinas son muy diversas. Como se ha mencionado en otros apartados de este capítulo; regulan el desarrollo celular, las reacciones inflamatorias y la hematopoyesis, inducen la proliferación o actúan como factores promotores de la sobrevivencia celular o de la muerte celular programada entre otras.

Actualmente se conoce una gran cantidad de citocinas. Casi todas ellas tienen funciones múltiples y pueden ejercerlas sobre las células de los tres sistemas, nervioso, endocrino e inmunológico. A continuación se muestra un cuadro resumiendo algunas de las funciones más importantes de las citocinas. En capítulos posteriores se revisarán algunas de ellas más profundamente por encontrarse relacionadas con el desarrollo del cerebro y/o porque los desórdenes en su producción han sido asociados a varios trastornos conductuales [2, 5, 9, 11, 12, 14].

Cuadro IV RESUMEN DE FUNCIONES DE LAS PRINCIPALES CITOCINAS

Citocina	Origen	Blanco	Efecto/Función
Interleucina-1 (IL-1)	Macrófagos, Células endoteliales, Neuronas, Células epiteliales, Células NK, Linfocitos T, Linfocitos B.	Célula endotelial	Inflamación
		Hipotálamo	Fiebre
		Hígado	Inducción de proteínas de fase aguda
		Neutrófilos	Activación
Interleucina-2 (IL-2)	Linfocitos T	Linfocitos T	Proliferación
		Células NK	Activación y proliferación
		Linfocitos B	Proliferación, activación
Interleucina-4 (IL-4)	Linfocitos TH ₂	Linfocitos B	Induce proliferación y cambio de isotipo a IgE
	Células Cebadas	Linfocitos T	Induce la diferenciación de células "naive" CD4 T a T _{H2}
Interleucina-6 (IL-6)	Macrófagos Linfocitos T Linfocitos B Fibroblastos Hepatocitos Células endoteliales	Hígado	Inducción de proteínas de fase aguda
		Linfocitos B	Proliferación y secreción de anticuerpo
		Linfocitos T	Proliferación
		Células progenitoras hematopoyéticas	Hematopoyesis
Interleucina-10 (IL-10)	Linfocitos T Macrófagos Queratinocitos Linfocitos B	Linfocitos T _{H1}	Bloquea activación de síntesis de citocinas
		Macrófagos y células NK	Activación
		Linfocitos B, timocitos, células cebadas	Estimula y /o incrementa la proliferación.
Interleucina-12 (IL-12)	Linfocitos B Macrófagos Células dendríticas	Linfocitos T y células NK	Induce la producción de IFN γ
		Linfocitos T	Diferenciación al subgrupo T _{H1}

Citocina	Origen	Blanco	Efecto/Función
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Macrófagos Células T	Célula endotelial	Inflamación
		Neutrófilo	Activación
		Hipotálamo	Fiebre
		Hígado	Síntesis de proteínas de fase aguda
		Músculo	Caquexia
		Células diversas	Apoptosis
Interferón α/β	Linfocitos B Células T Macrófagos Fibroblastos	Todas las células	Estado antiviral Aumento de la expresión de moléculas MHC clase I
		Células NK	Activación
Interferón γ	Linfocitos T Células NK	Macrófagos	Activación
		Célula endotelial	Activación
		Diversas células	Aumento de la expresión de moléculas de MHC clase I y II, aumento del procesamiento y presentación de antígenos.
Factor de transformación del crecimiento β (TGF- β)	Linfocitos T Macrófagos Otros tipos celulares	Linfocitos T	Inhibe proliferación y funciones efectoras
		Linfocitos B	Inhibe la proliferación Promueve el cambio de isotipo a IgA
		Macrófagos	Inhibición
Linfotoxina	Linfocitos T Linfocitos B	Neutrófilos	Activación
		Varios tipos celulares	Regula crecimiento y diferenciación.
Quimiocinas	Macrófagos Células endoteliales Linfocitos T Fibroblastos Plaquetas	Leucocitos	Quimiotaxis. Activación

Receptores de membrana para las citocinas

Las actividades biológicas de las citocinas están mediadas por la expresión de receptores específicos de membrana que pueden ser expresados en prácticamente cualquier tipo celular. Su expresión está sujeta a múltiples mecanismos de regulación, aunque algunos receptores se expresan de forma constitutiva [8, 15, 16]. Todos los receptores para citocinas constan de una o más proteínas transmembranales cuyas porciones extracelulares son responsables de la unión de la citocina y las porciones citoplásmicas son responsables del inicio de las vías de señalización. Cada una de estas porciones puede estar en cadenas polipeptídicas diferentes, unidas de forma no covalente. Varias subunidades de señalización son compartidas por los receptores de diversas citocinas explicando, en parte, las propiedades de antagonismo y redundancia. [2, 5, 9, 11, 12, 14].

Los receptores de citocinas pueden ser agrupados en familias con base a las notables regiones conservadas en los dominios extracelulares de unión. Se clasifican en [10, 11]:

- Receptores de la superfamilia de inmunoglobulinas
- Familia de receptores de citocinas clase I
- Familia del receptor de citocina clase II
- Familia del receptor TNF
- Familia de receptores de siete hélices

Receptores de citocinas clase I

Esta familia de receptores también se conoce con el nombre de receptores de hematopoyetina. El dominio extracelular conservado de estos receptores tiene una longitud aproximada de 200 aminoácidos, los cuales contienen cuatro cisternas posicionalmente conservadas cercanas a la región amino-terminal y una secuencia consenso triptófano-serina-X-triptófano-serina (WSXWS, donde X es el aminoácido no conservado) cercano al dominio transmembranal (Fig 1). La especificidad para cada citocina específica está determinada por los residuos de aminoácidos que varían de un receptor a otro. Usualmente están compuestos por dos subunidades, una subunidad alfa específica para una citocina y una cadena beta o gamma para la transducción de señales. Se han subdividido en varias familias, todos los receptores en una familia poseen una subunidad de transducción de señales idéntica. [2, 11, 15]

- Subfamilia del receptor para GM-CSF
- Subfamilia del receptor para IL-6
- Subfamilia del receptor para IL-2

1. Subfamilia del receptor para GM-CSF

Incluye los receptores para IL-3, IL-5 y GM-CSF. Consiste en una subunidad alfa de baja afinidad específica para cada citocina y una subunidad beta de transducción de señal, común a todos los receptores de la familia. Estas subunidades pueden relacionarse de manera no covalente. El receptor dimerico resultante muestra una mayor afinidad por la citocina [2]

2. Subfamilia del receptor para IL-6

Los receptores para IL-6, IL-11, para el factor inhibidor de leucemia (LIF), oncostatina M (OSM) y el factor neurotrófico ciliar se encuentran incluidos en esta familia. En este caso la señal de transducción de señal común se inicia con una glucoproteína que es denominada gp 130 y que está asociada a una o dos subunidades diferentes para el reconocimiento de la citocina [2, 16].

El complejo de receptor que media las actividades biológicas de IL-6 consiste en dos glucoproteínas de membrana distintas, una subunidad de receptor de 80kDa (IL-6R, CD126) y un elemento transductor de señal de 130 kDa (gp 130, CD130). La transducción de señales por IL-6 es facilitada a través de la formación de homodimeros de gp130. La señalización intracelular es llevada a cabo vía la activación de cinasas citoplásmicas asociadas a gp130 (JAK1, JAK2, y TYK2) y la fosforilación de STAT1 y STAT3. En contraste, los receptores para LIF, OSM y CNTF activan células por la formación de heterodimeros entre gp130 y la subunidad α . (21,22). La interleucina IL-6 también activa la cascada de señalización Ras-Raf, que regula la fosforilación de la cinasa MAP y la activación de los factores de transcripción NF-IL-6 y AP-1. La estimulación de esta cascada cinasa-MAP dependiente de Ras se ha sugerido que es importante en la proliferación mediada por IL-6, dado que la activación de esta vía está asociada únicamente con las poblaciones celulares que proliferan en respuesta a IL-6 [17]

3. Subfamilia del receptor para IL-2

Incluye los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Todos los miembros de esta familia comparten una subunidad gamma de transducción de señal asociada a una subunidad de reconocimiento para la citocina. En el caso de los receptores para IL-2 e IL-15, la transducción de señal es llevada a cabo por dos cadenas- beta y gamma-, constituyendo receptores triméricos. [2, 10]

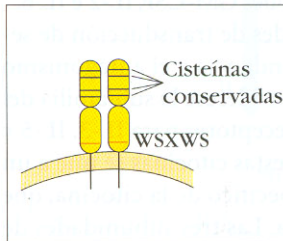


Fig. 1 Representación esquemática de los receptores de citocinas clase I. Figura tomada de Goldsby et al. [2]

Receptores de citocina clase II

Los receptores de citocinas clase II poseen, en el dominio extracelular, la secuencia conservada CCCC, pero carecen del motivo WSXWS presente en la familia de receptores de citocina clase I (Fig. 2). Constan de una cadena polipeptídica de unión al ligando y otra cadena de señalización. Los receptores para los tres interferones, alfa, beta y gamma, y para IL-10 se encuentran incluidos en esta familia [2, 10-12, 16].

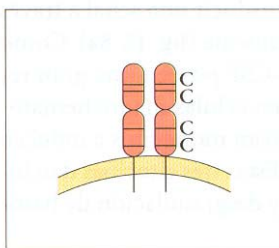


Fig. 2 Receptores para citocinas clase II. No se observa la secuencia conservada WSXWS presente en los receptores clase I. Figura tomada de Goldsby et al.[2]

Múltiples dominios intracelulares conservados han sido descritos y se cree que éstos funcionan como los sitios de unión para las proteínas efectoras intracelulares principales en la vía de señalización mediada por los receptores de citocinas clase I y II (vía JAK-STAT).[2, 12, 15, 16]. Estas proteínas corresponden a una familia de enzimas denominadas cinasas de la familia Janus (JAK) y factores de transcripción denominados transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT).

En ausencia de ligando, las enzimas JAK están unidas laxamente a los dominios citoplásmicos de los receptores. La unión de una citocina induce dimerización de las subunidades del receptor, las JAK se activan por transfosforilación. Las JAK activadas fosforilan varios residuos de tirosina que son reconocidos por dominios SH2 de las proteínas STAT monoméricas, presentes en el citosol. Las proteínas STAT unidas al receptor son fosforiladas por las cinasas JAK. Los STAT fosforilados pierden afinidad por las colas del receptor, se dimerizan y translocan al núcleo en donde activan la transcripción de genes específicos, a través de su unión a las regiones promotoras de genes sensibles a las citocinas. (Fig. 3) [2, 12, 15, 16].

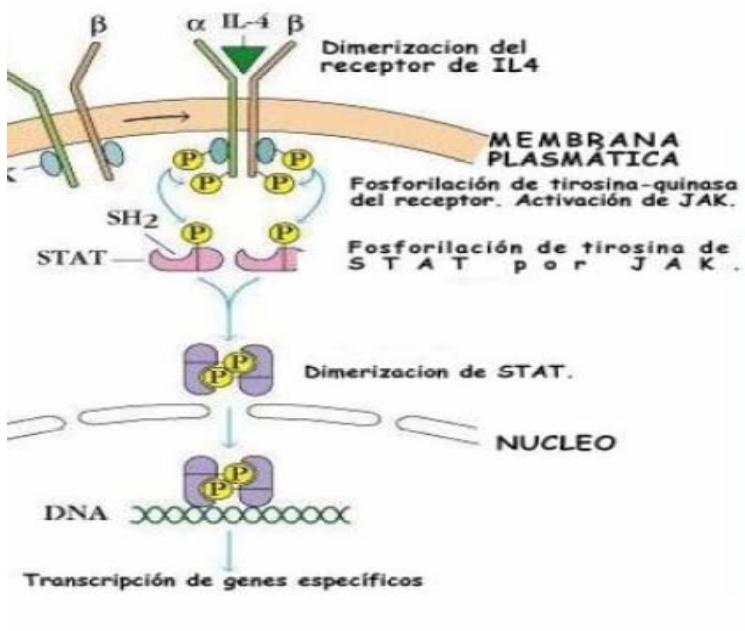


Fig. 3 Vía de señalización JAK/STAT. [15]

Familia del receptor TNF.

Pertencen a una familia de receptores con dominios extracelulares conservados ricos en cisteína (Fig. 4) Se incluyen los receptores del TNF (TNF-RI y TNF-RII), receptor de linfotoxina-β, Fas y CD40. La unión de ligando a estos receptores, activa proteínas intracelulares que inducen la apoptosis, estimulan la expresión génica o ambas acciones. Esta capacidad de llevar a cabo las acciones anteriores está determinada por la presencia de motivos estructurales conservados en las regiones citoplásmicas de los receptores. El TNF-RI y Fas comparten un motivo llamado “dominio de muerte” debido a que la delección o mutación de esta región impide que las moléculas de TNF-RI y Fas liberen señales inductoras de la apoptosis. El dominio de muerte consiste en un dominio de interacción proteína-proteína para el ensamblaje de proteínas que contienen el dominio de muerte (TRADD - dominio de muerte asociado al receptor del TNF- o FADD - dominio de muerte asociado a Fas-) que interaccionan con las regiones intracelulares de TNF-RI y Fas, activando la cascada de las caspasas que promueven la muerte celular por apoptosis.

El TNF-RII, LT-βR y CD40 comparten un motivo citoplásmico que se une a una familia de moléculas adaptadoras nombrada factores asociados al receptor del TNF (TRAF). La unión de ligando a los receptores que contienen dominios de unión a TRAF da lugar a la estimulación de la transcripción génica en células blanco. [2, 11, 12]

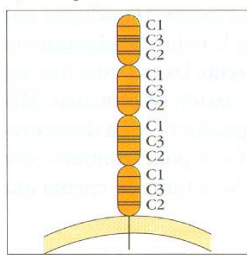


Fig. 4 Receptores de la familia del TNF. Figura tomada de Goldsby et al.[2]

Familia de receptores de siete hélices

Denominados también “receptores serpentinos” debido a que sus dominios de membrana parecen ondular atrás y delante a través de la membrana. Son proteínas integrales de membrana con siete dominios α helicoidales (Fig. 5). Interaccionan en la región citoplásmica con proteínas de señalización triméricas (Proteína G) que unen GTP, activando diversas enzimas celulares, incluidas algunas que estimulan el movimiento celular. Dentro de esta familia se incluyen los receptores para IL-8, MIP-1, PAF, RANTES, entre otros.

En general, los miembros de esta clase de receptores median respuestas rápidas y transitorias (p. ej. Reacciones inflamatorias) a una familia de citocinas denominadas quimiocinas, por su función quimiotáctica. [2]

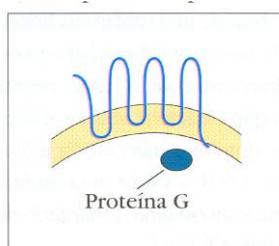


Fig. 5 Receptores serpentinos. Figura tomada de Goldsby et al. [2]

Receptores de la superfamilia de inmunoglobulinas

Los receptores cuya porción extracelular contiene dominios tipo inmunoglobulinas (Ig) y sus regiones citoplásmicas son conservadas, como los receptores para IL-1, M-CSF, IL-18 y C-Kit son clasificados dentro de esta familia (Fig. 6).

Dos receptores de membrana diferentes para IL-1 pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas han sido caracterizados. El receptor tipo I se expresa prácticamente en todos los tipos celulares y es el receptor principal de las respuestas mediadas por IL-1. La unión de IL-1 al receptor tipo I da lugar a la activación de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1 a través de una vía de señalización en la que parece estar implicado un miembro de la familia TRAF. El receptor tipo II se expresa en las células B, pero puede ser inducido en otros tipos celulares. No induce respuestas biológicas, y su principal función es actuar como “señuelo” para inhibir competitivamente la unión de IL-1 al receptor tipo I. [2]

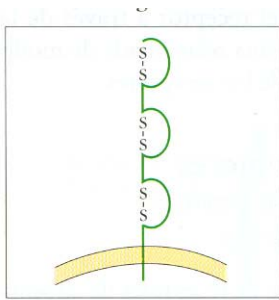


Fig. 6 Representación esquemática de los receptores de la superfamilia de inmunoglobulinas.
Figura tomada de Goldsby et al. [2]

Mecanismos de transducción de señales de los receptores de citocinas

La unión de la citocina a su receptor desencadena una cascada de señalización que le permite realizar su función. Existen diferentes vías de señalización mediados por citocinas. Las más conocidos se han resumido en el cuadro V [11]:

Cuadro V MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES DE ALGUNOS RECEPTORES DE CITOCINAS.

Vía de transducción de señales	Receptores de citocinas que emplean esta vía
Vía de JAK/STAT	Receptores tipo I y II
Señalización de receptores del TNF	Familia de receptores del TNF
Tirosinas asociadas al receptor	Receptor del M-CSF, receptor del factor de las células madre.
Señalización de la proteína G	Receptor de las quimiocinas.

Receptores solubles para citocinas

Muchos de los receptores para citocinas existen unidos a la membrana o bien en forma soluble. Las formas solubles de los receptores pueden ser el resultado de una ruptura proteolítica de los receptores transmembranales o al parecer por un mecanismo de splice alternativo del mRNA. Sin embargo dichos receptores tienen idéntica afinidad por la citocina que los receptores transmembranales. Se considera que la función de los receptores solubles es la de modular negativamente las funciones biológicas de las citocinas por medio de una inhibición competitiva. [12, 13]

En el cuadro siguiente se resumen algunas propiedades de receptores solubles para diversas citocinas.

Cuadro VI Propiedades de los receptores solubles para algunas citocinas proinflamatorias y anti-inflamatorias.

Receptor	kDa	Mecanismo de generación		Principal función
		splice alternativo	Ruptura proteolítica	
sIL-1RI	?	-	+	Antagonismo IL-1
sIL-RII	45	-	+	Antagonismo IL-1
sTNFR I	28	-	+	Antagonismo TNF
sTNFR II	32	-	+	Antagonismo TNF
sIL-6R α	50-60	+	+	Agonismo de IL-6
sIL-6R β	90-110	-	+	Antagonismo de todas las citocinas tipo IL-6
sIL-4R	30-40	+	?	Antagonismo de IL-4
sTGF- β R	100-120	-	+	Acarreador de sTGF- β ?
sIFN- α / β R	55	+	?	Antagonismo IFN

Receptor soluble para IL-6

Además del receptor de membrana para IL-6 una forma soluble del receptor ha sido purificada del suero y orina humanos. Este receptor soluble para IL-6 (sIL-6R) es una proteína de 50-55 kDa, derivada de una región extracelular del receptor gp 80 por ruptura proteolítica o por un mecanismo de splice alternativo. La forma soluble del receptor puede unir a su ligando e inducir respuestas celulares por asociación con gp130, actuando como un agonista de IL-6. Esta función es contraria a la observada en la mayoría de los receptores solubles para citocinas que unen a su ligando y antagonizan las señales celulares. [17, 18]

Factor Nuclear κ B

El factor nuclear κ B (NF- κ B) comprende una familia de factores de transcripción eucarióticos estructuralmente relacionados que están involucrados en el control de un gran número de procesos celulares normales, como las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas; procesos del desarrollo, crecimiento celular y apoptosis. Al mismo tiempo, estos factores de transcripción pueden encontrarse activados persistentemente en diferentes estados de enfermedad, incluyendo cáncer, enfermedades autoinmunes, inflamación crónica, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades cardíacas.

El NF- κ B se descubrió como un factor regulador de las células pre-B, pero está implicado en el control transcripcional de la Ig a lo largo de toda la maduración de los linfocitos B hasta el estadio de células plasmáticas. El NF- κ B está implicado en la activación de linfocitos T contribuyendo a la transcripción de IL-2, y en la respuesta de muchos tipos celulares a las citocinas proinflamatorias como TNF e IL-1. En ratones con déficit selectivo de la subunidad p50 se demostró, aunque se desconocen las bases, la importancia de este factor en el desarrollo embrionario. [19]

Cada factor de transcripción NF- κ B funcional es un dímero de subunidades proteicas idénticas o estructuralmente análogas de 50 a 65 kD aproximadamente. El motivo estructural común compartido por estas proteínas se conoce como dominio de homología *rel*. En los mamíferos, las proteínas que comparten este motivo son: RelA(p65), Rel., c-Rel, NF- κ B1 (p50 y su precursor p105), y NF- κ B2 (p52). Estas proteínas forman homo y hetero dímeros, excepto el RelB que sólo se asocia con p52 ó p50. El dominio *rel* es el responsable de la dimerización, translocación nuclear, unión al DNA, y la activación de la transcripción de genes.

El NF- κ B controla la transcripción de un amplio grupo de genes, incluyendo aquellos que codifican factores inmunomoduladores, como las citocinas, quimiocinas, receptores de adhesión, péptidos antimicrobianos, reguladores del ciclo celular, y factores promotores de la supervivencia celular. En células normales, la actividad del NF- κ B se encuentra altamente controlada por un grupo de proteínas inhibidoras denominadas inhibidores de κ B (I κ B). Las isoformas prototípicas son I κ B α , I κ B β e I κ B ϵ , pero las proteínas precursoras, p100 y p105, también pueden actuar como I κ Bs. Las proteínas I κ B se caracterizan por la presencia de moléculas de anquirina que median las interacciones proteína-proteína y mantienen los dímeros NF- κ B en estado inactivo en el citoplasma. La activación del NF- κ B está basada, generalmente, en la degradación inducida por la señal de las proteínas I κ B, esto permite que el NF- κ B libre se transloque al núcleo donde se une a secuencias potenciadoras κ B específicas en el gen diana, iniciando su transcripción. La degradación de I κ B es iniciada por la fosforilación de dos serinas conservadas N-terminales, la posterior unión de ubiquitina al I κ B fosforilado y, finalmente, la degradación del I κ B unido a ubiquitina por el complejo del proteosoma citoplasmático. La isoforma I κ B α es uno de los genes cuya transcripción se pone en marcha por la unión del NF- κ B, por lo que la degradación de I κ B desencadena su propia síntesis, dando como resultado una retroalimentación negativa de la señal.

Capítulo 2

Inflamación y citocinas

La inflamación es una respuesta vascular (vasodilatación y extravasación de líquidos y células) por medio del cual el organismo responde a los agentes que lesionan o destruyen las células del cuerpo. No obstante que es esencial como mecanismo de defensa, la inflamación puede ser dañina si no se encuentra regulada adecuadamente. Por esa razón, fisiológicamente está sujeta a múltiples niveles de control bioquímico que involucran diversas poblaciones celulares y numerosos mediadores solubles, entre los cuales se encuentran las citocinas. Además, en vista de que la inflamación implica dolor e incapacidad funcional, la industria farmacéutica genera continuamente fármacos anti-inflamatorios que permiten controlar diferentes niveles de las reacciones inflamatorias causadas por diferentes mecanismos, entre ellos a través de las citocinas. Estas últimas pueden actuar facilitando o inhibiendo la respuesta inflamatoria y el proceso de reparación del daño tisular. Consecuentemente, el adecuado balance entre la producción de citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias conduce a un estado de homeostasis en el organismo. Este equilibrio también puede ser obtenido con la ayuda de los fármacos anti-inflamatorios. La importancia que tiene evitar un desequilibrio en la producción de citocinas pro-/anti-inflamatorias, radica en que la inflamación puede cambiar su papel de mecanismo de defensa y convertirse en el factor responsable de muy diversas patologías.

Inflamación

Definición

La inflamación es una compleja serie de eventos en cascada generados en la cercanía de un vaso sanguíneo como respuesta a una lesión tisular que suele estar causada por la presencia de microorganismos u otros agentes ambientales. Involucra una serie de reacciones químicas que afectan principalmente los vasos sanguíneos y cuyo fin es servir como un mecanismo defensivo. La respuesta inflamatoria incluye mecanismos de activación de la coagulación, aumento en la irrigación sanguínea, incremento en la permeabilidad capilar y migración de leucocitos a los alrededores de la lesión. En el sitio de lesión, el agente extraño es capturado dentro de una malla de fibrina evitando su diseminación y sirviendo de núcleo para la movilización de células efectoras.

La inflamación es un proceso rápido e inespecífico, uno de los procesos básicos de la respuesta inmune innata, que puede verse regulado por elementos de la respuesta inmune adaptativa. [4, 10, 11]

Mediadores de la inflamación

Se han identificado diversos mediadores que actúan coordinadamente y que son capaces de regular la reacción inflamatoria. Existe una serie de propiedades comunes a los diversos mediadores de las reacciones inflamatorias [4]:

- Los mediadores pueden provenir de células que los sintetizan o de proteínas plasmáticas degradadas enzimáticamente por proteasas.
- Un mediador puede estimular la liberación de otros mediadores. Estos segundos mediadores pueden ser idénticos o similares a los mediadores iniciales pero pueden también tener actividades opuestas.
- Los mediadores pueden actuar en un reducido número de células blanco, tener diversos blancos, o incluso, tener diferentes efectos en diversos tipos celulares.

- Una vez activados y liberados a partir de sus células fuente, en general los mediadores tienen vidas medias muy cortas.
- Muchos de los mediadores tienen el potencial de causar efectos dañinos.

Las citocinas cumplen con todos los requisitos anteriores. Las citocinas, junto con varias otras moléculas pro-inflamatorias (p. ej. histamina, prostaglandinas, leucotrienos, etc) actúan, temporal y espacialmente, entre las células que coordinan las respuestas inflamatorias. Las citocinas juegan un papel primordial en influenciar la naturaleza, la extensión y las consecuencias de la inflamación. Entre las principales citocinas pro-inflamatorias se encuentran: IL-1, IL-6, IL-12 y TNF. Algunas de estas citocinas, como la IL-6, pueden tener actividad tanto pro-inflamatoria como anti-inflamatoria.

Clasificación de la respuesta inflamatoria

Se han establecido diversas clasificaciones de las reacciones inflamatorias, para los objetivos del presente trabajo solamente se subdividirá dicho fenómeno en reacciones agudas y crónicas [16].

Reacción inflamatoria aguda

En la inflamación aguda existen tres componentes característicos: (1) aumento del flujo sanguíneo; (2) cambios en la microvasculatura que permiten a las proteínas plasmáticas y a los leucocitos salir del torrente sanguíneo (incremento en la permeabilidad vascular) y (3) migración, acumulación y activación de los leucocitos. Como producto de los cambios descritos anteriormente, se presentan los signos clínicos clásicos de una reacción inflamatoria aguda: *tumor, rubor, dolor, calor y pérdida de la función* [2, 4]

Diversos estímulos pueden desencadenar una reacción inflamatoria aguda[4]

- Infecciones (bacterianas, virales o parasíticas) y toxinas microbianas.
- Traumatismos
- Agentes físicos y químicos
- Muerte celular (por hipoxia, por ejemplo),
- Presencia de cuerpos extraños
- Reacciones de hipersensibilidad

Cuando un organismo se encuentra con un agente potencialmente dañino, sea un microorganismo o células muertas, los leucocitos que se localizan constitutivamente en diversos tejidos reconocen dichos agentes y “envían” una señal de alerta que estimula otras células y da inicio a otros mecanismos defensivos que amplifican la respuesta contra la agresión. Los dos tipos más importantes de células colaboradoras de la respuesta inflamatoria son las células cebadas y los macrófagos titulares.

En el caso de que el estímulo proceda de una infección microbiana, el agente es reconocido mediante receptores de membrana denominados PRR (receptores de reconocimiento de patrón) presentes en distintas poblaciones celulares, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, etc. Los PRR reconocen propiedades conformacionales conservadas en especies microbianas, denominadas PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos), que incluyen combinaciones de azúcares, ciertas proteínas, características de los ácidos nucleicos entre otros.

Los PRR que se encuentran en la membrana celular incluyen receptores “basurero” y los receptores tipo Toll. Los receptores “basurero” se encuentran en la membrana de células dendríticas y macrófagos; participan en la unión e internalización de bacterias gram positivas y gram negativas y,

de igual forma, en la fagocitosis de células huésped apoptóticas. Los receptores tipo Toll (TLR) activan a los leucocitos en respuesta a diferentes tipos y componentes microbianos. Las señales transducidas a través de los TLR dan lugar, en líneas generales, a la activación transcripcional, síntesis y secreción de citocinas pro-inflamatorias [2].

La activación de la síntesis de citocinas es el resultado de diversos mecanismos de señalización, que resultan en un incremento de Ca^{2+} citosólico y la activación de enzimas como la proteína cinasa C. Algunas de las respuestas funcionales inducidas por la activación de leucocitos, incluyen las siguientes:

- Degranulación y secreción de enzimas lisosomales
- Secreción de citocinas
- Modulación de la expresión de moléculas de adhesión.

Una vez que se ha efectuado el reconocimiento del patógeno, uno de los pasos críticos para eliminar el agente es la migración y concentración de leucocitos desde el torrente sanguíneo hasta el sitio de lesión. La secuencia de eventos en la migración de los leucocitos desde el lumen de los vasos sanguíneos hasta el tejido intersticial, puede ser dividido en los pasos siguientes [2, 4, 12]:

- En el lumen: marginación, rodamiento, activación y adherencia.
- Migración transendotelial (Diapédesis)
- Migración en los tejidos intersticiales hacia el estímulo quimiotáctico.

En la inflamación aguda, los neutrófilos predominan en el infiltrado durante las primeras 6 a 24 horas, posteriormente son remplazados por monocitos en 24-48 horas (Fig 7), que más adelante se van a transformar en macrófagos.

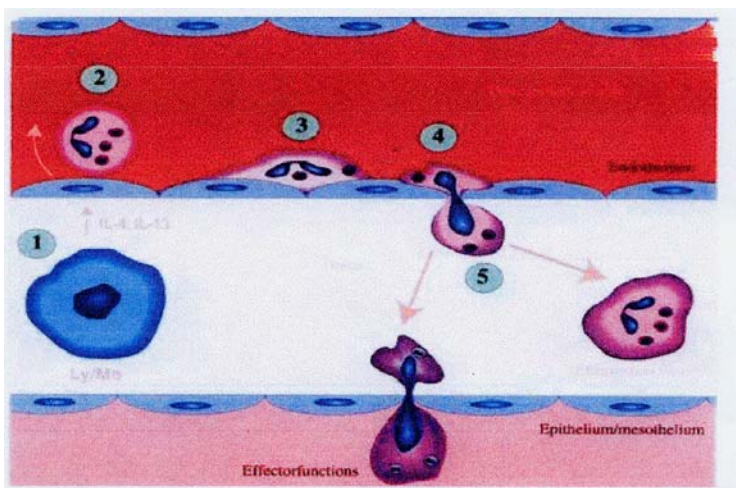


Fig. 1 Representación esquemática de la migración y reclutamiento de un eosinófilo al sitio de lesión. Imagen tomada de Haddad et al [8].

En el dibujo se pueden apreciar: (1) Células de los tejidos, p. ej. Macrófagos que estimulan a las células endoteliales de un capilar para que expresen sobre su membrana varias moléculas de adhesión. (2) Como una respuesta, las células que circulan dentro de los vasos son “marginadas” y comienza a “rodar” sobre el endotelio. (3) Un leucocito (eosinófilo) es activado y subsecuentemente se une fuertemente al endotelio, estando todavía en el interior del vaso sanguíneo. (4) Diversos mediadores inflamatorios producidos en el sitio de lesión, estimulan la salida del eosinófilo de los vasos sanguíneos hacia los tejidos (Diapédesis). (5) Posteriormente ocurre la migración hacia el sitio en donde es mayor la densidad de los agentes quimiotácticos

En el sitio de una infección o de una lesión (por hipoxia, por ejemplo) la fagocitosis del material extraño o del tejido dañado y la liberación de enzimas por los neutrófilos y los macrófagos son los mecanismos responsables de eliminar el estímulo nocivo y constituyen dos de los mayores beneficios derivados de la acumulación de leucocitos en el foco inflamatorio.

Además de los efectos locales de la inflamación, existen cambios sistémicos que conjuntamente son nombrados “respuesta de fase aguda” e incluyen diferentes cambios clínicos y patológicos, entre ellos se encuentra la fiebre, la síntesis de proteínas de fase aguda (CRP, SAA), aumento en la síntesis de inhibidores de proteasas y leucocitosis. Otras manifestaciones incluyen anorexia, somnolencia, etc. [2, 4, 16]

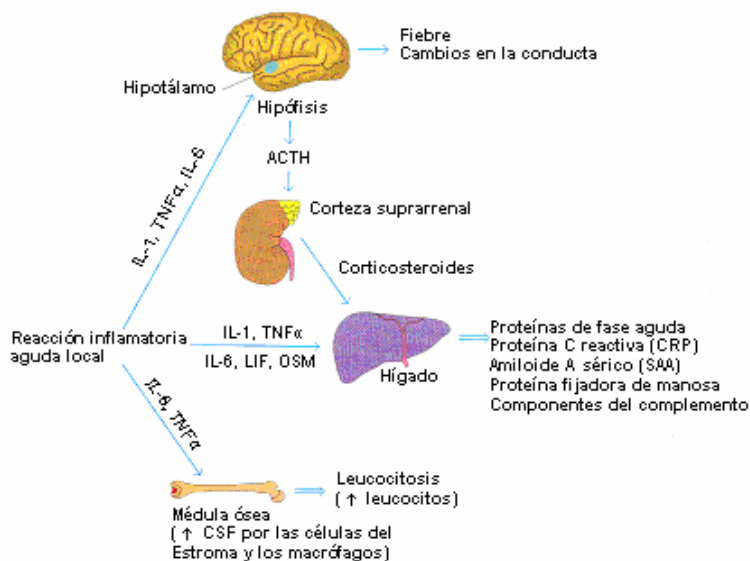


Fig. 2 Efectos sistémicos de la reacción inflamatoria.

Se puede observar como, a través de las citocinas pro- inflamatorias, se estimulan la hematopoyesis, así como la producción de cortisona y de proteínas de fase aguda, al mismo tiempo que, al actuar sobre los núcleos del hipotálamo, las citocinas provocan fiebre e inducen cambios conductuales. [2]

Terminación y Control de la Respuesta Inflamatoria Aguda

Debido a que el fenómeno inflamatorio puede causar daño a los tejidos sanos, la síntesis y liberación de sus mediadores está sujeto a un control riguroso en diversos puntos. Por una parte, la inflamación declina porque los mediadores tienen vidas medias muy cortas, son degradados después de su liberación, y son producidos solamente mientras el estímulo persista. Existen mecanismos activos que sirven como una señal de alto para detener la reacción inflamatoria. Estos mecanismos activos incluyen un cambio en la producción de metabolitos del ácido araquidónico, así que el predominio de leucotrienos pro-inflamatorios es sustituido por el de las lipoxinas anti-inflamatorias y la liberación de citocinas anti-inflamatorias. También aumentan los impulsos neuronales colinérgicos o parasimpáticos que inhiben la producción de TNF y otras citocinas pro-inflamatorias en los macrófagos [4], al contrario de los impulsos neuronales adrenérgicos o simpáticos, que aumentan con el estrés y que estimulan las respuestas pro-inflamatorias.

La inflamación aguda puede evolucionar en tres sentidos diferentes:

- Resolución completa. Cuando se ha tenido éxito eliminando o neutralizando el estímulo y existe muy poco daño tisular, las células son capaces de regenerarse.

- Restablecimiento por reemplazo con tejido conectivo (fibrosis). Durante la inflamación ocurrió en extenso daño tisular y las células son incapaces de regenerarse y en el sitio de la lesión queda una cicatriz.
- Progresión a inflamación crónica. Otras veces es posible la transición de una respuesta inflamatoria aguda a una reacción inflamatoria crónica, cuando el antígeno no puede ser eliminado o cuando existe alguna alteración en el proceso normal de reparación.

Inflamación Crónica

La inflamación es crónica cuando se prolonga semanas o meses, tiempo durante el cual la destrucción de tejido y los mecanismos de reparación se encuentran activos simultáneamente. Aunque la inflamación crónica puede seguir a una inflamación aguda, frecuentemente comienza insidiosamente, como una respuesta asintomática [4]

Se han identificado diversas causas de las respuestas inflamatorias crónicas:

- Infecciones persistentes por ciertos microorganismos (bacilo de la tuberculosis, ciertos virus, etc.)
- Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos o endógenos.
- Autoinmunidad.

A diferencia de los signos clásicos característicos de la inflamación aguda, cambios vasculares e infiltración predominante de neutrófilos, la inflamación crónica está caracterizada por:

- Infiltración con células mononucleares (macrófagos, linfocitos y células plasmáticas)
- Destrucción de tejido y pérdida de sus funciones
- Reemplazo del tejido dañado con tejido conectivo

Reparación

El proceso de reparación comienza durante las fases tempranas de la inflamación pero sus efectos son máximos, usualmente, cuando el agente ha sido eliminado o neutralizado. Este proceso involucra diversos mecanismos, incluyendo, la proliferación celular, diferenciación y deposición en matriz extracelular [4].

Citocinas Pro-Inflamatorias

Se ha observado que las citocinas que tienen repercusiones sobre la conducta son las mismas que inducen y/o modulan las respuestas vasculares de las reacciones inflamatorias. Entre las citocinas pro-inflamatorias más importantes se encuentran la IL-1, IL-6, TNF α , IL-18, IFN γ , IL-12, IL-2 y las quimiocinas. Dentro de las citocinas anti-inflamatorias, las más importantes son IL-10, IL-6, TGF β , IL-4 e IL-13. A continuación se mencionan brevemente algunas de las características más importantes de las citocinas que han sido relacionadas con las reacciones inflamatorias, particularmente las de las interleucinas.

Interleucina 1

1. Características

Interleucina 1 es el término que se ha asignado a dos polipéptidos (IL-1 α e IL-1 β) que, pese a ser productos de distintos genes, reconocen el mismo receptor y comparten funciones biológicas. Ambos polipéptidos se sintetizan como precursores de 33 kD y son secretados como proteínas maduras de 17 kD. La mayor parte de IL-1 circulante es IL-1 β . En términos generales, su espectro de acción incluye actividades inflamatorias, metabólicas, fisiológicas, hematopoyéticas e inmunológicas [5].

IL-1 y TNF son las citocinas proinflamatorias más estudiadas, activan la expresión de moléculas de adhesión, quimiocinas y citocinas. Activan diversas vías de señalización, conduciendo a la activación de los factores de transcripción NF- κ B, la activación de cinasa JNK y cinasas p38, colectivamente denominadas proteínas cinasas activadas por estrés (SAPKs). Las SAPKs son también activadas por estresantes celulares, incluyendo las especies reactivas de oxígeno, choques osmolares, radiación UV, algunos de los que se encuentran presentes durante la inflamación.

2. Fuentes celulares

Diversas células nucleadas sintetizan IL-1. Las fuentes de esta interleucina incluyen monocitos sanguíneos, macrófagos tisulares, neutrófilos, microglia del sistema nervioso central, células endoteliales, fibroblastos, linfocitos T, linfocitos B, células natural killer, células dendríticas, entre otras.

Se reconoce que la fuente celular principal es el fagocito mononuclear activado.

3. Efectos biológicos

En el cuadro siguiente se resumen los principales efectos biológicos de la IL-1 [5, 11, 12].

Cuadro I RESUMEN DE LAS PRINCIPALES FUNCIONES DE IL-1

Activación y proliferación de células T
Incremento en la expresión de IL-2R
Activación de células B vía inducción de IL-6
Inductor de fiebre, sueño anorexia
Aumenta la liberación de neuropeptidos
Incremento en la expresión de moléculas de adhesión
Inducción de síntesis de proteínas de fase aguda, como fibrinógeno, CRP, proteínas amiloide.
Caquexia
Hipotensión
Inducción de factores de crecimiento del tejido hematopoyéticos

4. Interacciones con otras citocinas

Las propiedades biológicas de IL-1 comparten muchas similitudes con aquellas producidas por el TNF e IL-6. En general los efectos entre estas tres citocinas son sinérgicos. Algunas propiedades de activación de linfocitos de IL-1 o IL-6 son compartidas con el TNF, pero estas requieren concentraciones considerablemente mayores de TNF. De manera similar a IL-1, el TNF e IL-6 inducen fiebre por su acción directa sobre la síntesis de prostaglandinas, e inducen la síntesis de proteínas de fase agua.

En ciertos modelos, la producción de IL-6 parece estar regulada por IL-1.

Sinergismo entre IL-1 y TNF.

El sinergismo entre estos dos mediadores ha sido demostrado en estudios donde se evalúan la producción de prostaglandinas en fibroblastos, efectos citotóxicos en ciertas células tumorales, etc.[5]

La coadministración de IL-6 e IL-1 tiene como resultado una estimulación sinérgica del eje HPA.[8].

5. Patologías asociadas a IL-1

En el cuadro siguiente se resumen las principales enfermedades asociadas a procesos inflamatorios crónicos que han sido relacionadas con una producción elevada o disminuida de IL-1 [5]

Cuadro II ALGUNAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON IL-1

Producción elevada	Producción disminuida
Artritis reumatoide	Lupus eritematoso sistémico
SIDA	Dermatitis atípica
Cirrosis Alcohólica	Fiebre reumática
Hepatitis B crónica	Cáncer pulmonar
Sarcoidosis	Nefrosis
Tuberculosis	

6. Usos terapéuticos

Algunas de las propiedades de IL-1 que se han sugerido como un uso potencial en la terapéutica son sus efectos radioprotectores, el incremento de la hematopoyesis, la estimulación de células T y NK. En experimentos se ha observado que ratones administrados con IL-1 20 horas antes de ser expuestos a una dosis letal de radiación se presenta una mayor supervivencia que en aquellos no tratados.

La estimulación de la hematopoyesis por IL-1, en dosis no tóxicas, en combinación con otros factores de crecimiento se podría emplear como una alternativa terapéutica en la recuperación posterior a una intensa quimioterapia o radioterapia.

La regulación negativa de los efectos de IL-1, vía receptores solubles o anticuerpos, puede ser una alternativa terapéutica para los estados patológicos inducidos por la misma [5].

Interleucina 6

1. Características

IL-6 es una glucoproteína con una masa molecular de 21-28 kD, producida por células linfoides y no linfoides capaz de mediar diversas funciones biológicas en múltiples células blanco [5, 11]

2. Fuentes celulares

Una gran variedad de células producen IL-6. Se reconocen como fuentes principales a macrófagos, monocitos, linfocitos T, células dendríticas, fibroblastos, células tumorales (mieloma, plasmocitoma, carcinoma de células renales), microglia y células epiteliales.

3. Efectos biológicos

La interleucina 6 es una citocina pleiotrópica o multifuncional que ejerce importantes funciones en las respuestas inmunológicas e inflamatorias. Regula la expresión de genes inmuno/inflamatorios y regula la proliferación, diferenciación y supervivencia celulares. Muchas de sus propiedades proinflamatorias e inmunológicas son secundarias a los efectos en dirigir la producción de anticuerpos por linfocitos B, en promover la función de los linfocitos T, y promover la expresión de quimiocinas y moléculas de adhesión en células endoteliales. En contraste a sus efectos en células endoteliales y linfocitos, IL-6 tienen efectos supresores en macrófagos, astrocitos y fibroblastos [20]

Ejerce sus efectos biológicos al unirse a su receptor a través de la gp 130, glucoproteína de membrana encargada de generar la señal de transducción.

Los efectos biológicos mediados por la IL- 6 comprenden efectos en la hematopoyesis, en las respuestas de fase aguda, en la inflamación y en las reacciones inmunes.(Cuadro VIII) [5, 11, 12, 16]

Cuadro III PRINCIPALES EFECTOS BIOLÓGICOS DE IL-6

Inductor de fiebre por su acción directa sobre las células del hipotálamo aumentando la síntesis de prostaglandinas, pirógeno endógeno
Síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado
Producción de plaquetas
Activación de células B
Activación de células T
Aumento en la síntesis de inmunoglobulinas
Estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales

4. Interacciones con otras citocinas

IL-1, IL-6 y TNF están relacionadas de tal forma que cada una puede inducir la producción de otra. IL-1 o TNF pueden inducir la producción de IL-6, TNF puede inducir IL-1, e IL-1 puede inducir IL-1. Sin embargo, IL-6 no induce a IL-1 ni TNF, en cambio suprime su producción por los macrófagos. Las tres citocinas median las reacciones de fase aguda [5]. El IFN- γ incrementa la síntesis de IL-6 al inhibir la producción de IL-10.

Suprime la expresión de IL-12, IFN γ y TNF α , tanto in vitro como in vivo (22)

5. Patologías asociadas

Una abundante información se ha acumulado desde la década de 1980, indicando que una producción desregulada de IL-6 puede estar involucrada en una gran variedad de enfermedades, incluyendo inflamación y ciertos tumores. Las enfermedades en las que se ha encontrado una producción desregulada de IL-6 se resumen en el cuadro X.

Cuadro IV PATOLOGÍAS ASOCIADAS A IL-6

Anormalidades de células B policlonales o enf. autoinmunes	Mixoma cardiaco, artritis reumatoide, cirrosis alcohólica, Diabetes tipo I, tiroiditis
Enfermedades proliferativas	Glomerulonefritis mesangioproliferativa, psoriasis
Tumores	Plasmacitoma, mieloma, linfoma, leucemia, carcinoma renal
Otras	Sepsis, SIDA, osteoporosis, hepatitis B, anemia de Fanconi.

6. Usos terapéuticos

Uso potencial para mejorar la trombopoyesis y el número de plaquetas de pacientes sometidos a quimioterapia, radioterapia y transplantes de médula ósea [5].

Factor de Necrosis Tumoral (TNF)

1. Características

El TNF fue aislado como un factor derivado de macrófagos, inducible por LPS capaz de reducir el tamaño de ciertos tumores *in vivo* y de allí deriva su nombre. Además el TNF resulta citotóxico para células no tumorales a las cuales les pueden inducir la apoptosis. Por razones históricas el TNF también se denomina TNF- α para diferenciarlo del TNF- β o linfoxina.

El factor de necrosis tumoral es una citocina peptídica extremadamente potente cuya función principal es ser mediador de la reacción inflamatoria aguda frente a bacterias gramnegativas y otros microorganismos infecciosos. El TNF es producido como una promolécula de 233 aminoácidos, es procesada y se secreta la forma madura de 17 kD.

Las consecuencias de un aumento en la liberación endógena del TNF pueden ser tanto benéficas como dañinas para el organismo, como se verá más adelante, dependiendo principalmente de la cantidad, tiempo transcurrido y distribución de la citocina liberada. [11, 16] Consecuencias similares pueden provocarse por la disminución o inhibición de sus efectos (a través del bloqueo de sus receptores o de la neutralización de su actividad biológica) aunque esto sea inducido con fines terapéuticos.

2. Fuentes celulares

Las principales células productoras de TNF son los monocitos/macrófagos activados; otras células fuente son las células NK, células T, células B, fibroblastos, neutrófilos, células LAK y células endoteliales.

3. Efectos biológicos

Existen dos receptores distintos para el TNF (TNF-RI y TNF-RII) de 55 kD y 75 kD, respectivamente. La mayor parte de los efectos biológicos del TNF están mediados por el receptor TNF-RI. La afinidad del TNF por sus receptores (K_d 1×10^{-9} para TNF-RI) es inusualmente rara para una citocina. La unión de la citocina a su receptor, da lugar a la unión de proteínas denominadas factores asociados a los receptores del TNF (TRAF), a los dominios citoplásmicos de los receptores y, en último término, a la activación de factores de transcripción, principalmente del factor nuclear κB (NF- κB). La unión del TNF a otros miembros de la familia, como el TNF-RI, da lugar al reclutamiento de una proteína adaptadora que activa caspasas y desencadena la apoptosis. No están plenamente determinados los mecanismos implicados en fijar si el efecto dominante es la activación o la apoptosis.

El TNF participa como un regulador autócrino, está implicado en una gran cantidad de respuestas localizadas, no solamente como efector directo pero como parte de un sistema donde diversas citocinas interactúan para coordinar y controlar las respuestas de las células residentes

en los ejidos y de las células reclutadas a nivel tisular. También puede mediar efectos endócrinamente y , es en éstos que las características de toxicidad y letalidad son más evidentes. El siguiente cuadro resume las funciones biológicas del TNF (Cuadro XI) [5, 11, 12, 16]

Cuadro V PRINCIPALES EFECTOS DEL TNF

EFECTOS LOCALES	EFECTOS SISTÉMICOS	EFECTOS SISTÉMICOS Concentraciones séricas de 10^{-7} o mayores
Aumento en la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales	Aumento en la síntesis de prostaglandinas por las células de hipotálamo, dando como resultado fiebre.	Inhibición de la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular (descenso en la presión arterial)
Estimula la secreción de quimiocinas en células endoteliales y macrófagos.	Induce la producción de proteínas de fase aguda (proteína A amiloideasérica, etc.) por los hepatocitos.	Pérdida de las propiedades anticoagulantes del endotelio, dando lugar a trombosis intravascular.
Estimula secreción de IL-1	Producción prolongada induce caquexia	Reducción de la concentraciones de glucosa plasmática
Induce apoptosis en algunas poblaciones celulares.	Inhibe síntesis de la lipoproteína lipasa.	Shock séptico. Caracterizado por coagulación intravascular diseminada, colapso vascular y alteraciones metabólicas. Inducido por sepsis bacteriana por gramnegativas.

4. Interacción con otras citocinas

Si bien el TNF es capaz de provocar profundos cambios biológicos por él mismo, sea que actúe en forma autócrina, parácrina o endógena, es parte de una compleja red de citocinas capaces de interactuar para potenciar o inhibir sus efectos. La liberación y la actividad del TNF son atribuibles a los efectos de las citocinas IL-1 e IFN γ y actúan sinérgicamente con el TNF[5, 11]

5. Patologías asociadas

Quizá el TNF ha sido la citocina que más se ha relacionado con diversos estados patológicos sean agudos o crónicos. Considerables efectos letales o dañinos causados por un exceso en la liberación del TNF son indirectos; esto es, son causados por la inducción de otros mediadores. Se le ha relacionado estrechamente con el shock séptico y la artritis reumatoide.

6. Usos terapéuticos

Se ha empleado con poco éxito como agente antitumoral para el tratamiento del cáncer debido a sus efectos adversos. Sin embargo se pretende modificar la molécula para potenciar los efectos antitumorales y reducir los efectos tóxicos.[5]

Cuadro VI EFECTOS REDUNDANTES Y PLEIOTRÓPICOS DE IL-1, TNF α E IL-6

Efecto	IL-1	TNF	IL-6
Pirógeno	+	+	+
Síntesis de proteínas de fase aguda	+	+	+
Aumento de la permeabilidad vascular	+	+	+
Aumento de las moléculas de adherencia sobre el endotelio vascular	+	+	-
Proliferación de fibroblastos	+	+	-
Producción de plaquetas	+	-	+
Inducción de quimiocinas (p. ej., IL-18)	+	+	-
Inducción de IL-6	+	+	-
Activación de linfocitos T	+	+	+
Activación de linfocitos B	+	+	+
Aumento en la síntesis de inmunoglobulina	-	-	+
Transformación de linfocitos B en células plasmáticas	-	-	+
Estimulación de la liberación/síntesis de GABA	+	+	+
Efectos antitumorales	+	+	+
Influencia sobre el desarrollo encefálico	+	+	+
Receptores solubles	+	+	+

Diversos estudios han demostrado los efectos de las citocinas proinflamatorias sobre diversas poblaciones celulares del cerebro. El cuadro XIII muestra algunos de los efectos de IL-6 y TNF- α en células del sistema nervioso central.[20]

Cuadro VII Efectos de IL-6 y TNF- α en células del sistema nervioso central

Citocina	Tipo celular	Efecto	Respuesta funcional
TNF- α	Microglia	↑ ICAM-1 Fagocitosis NO, ROI MHC class II	Adhesión/ presentación de antígeno Adhesión Citotoxicidad Presentación de antígeno
	Astrocitos	↑ ICAM-1, VCAM-1 NO Proliferación MHC class I MHC class II	Adhesión Astrogliosis Astrogliosis Citotoxicidad linfocitos T Presentación de antígeno
	Oligodendrocitos	↑ NGF Desmielinización ICAM-1 NO	Reparación Daño Adhesión, muerte Daño
	Neuronas	↑ NO ICAM-1, VCAM-1 ROI, NO NO	Daño Adhesión/ diferenciación Daño Adhesión/ diferenciación
IL-6	Astrocitos	↑ Proliferación Respuesta génica?	Astrogliosis Diferenciación/activación

	Oligodendrocitos	↑ Migración	Reparación
	Neuronas	↑ Respuesta génica?	Diferenciación

Citocinas Anti-Inflamatorias

Una vez que el proceso inflamatorio ha “rodeado” al agente desencadenante de la misma, el organismo debe eliminarlo a fin de que los efectos, antes benéficos no lleguen a causar lesiones titulares. Como se mencionó uno de los mecanismos de regulación del proceso inflamatorio es la producción y liberación de citocinas anti-inflamatorias.

Interleucina 10

1. Características

Es un homodímero de 160 aminoácidos y 35-40 kDa, producida por los linfocitos B, los macrófagos y los linfocitos Th2. Fue descubierta como factor inhibitorio de la síntesis de citocinas, razón por la que también se ha denominado factor inhibitorio de la síntesis de citocinas (CSIF). [8, 11].

Es producida en forma tardía a la activación de monocitos y células T, detectándose los niveles máximos a las 24 horas. [11]

2. Fuentes celulares

Células T, monocitos/macrófagos, células B, queratinocitos.

3. Efectos biológicos

Uno de los efectos biológicos más importantes de la IL-10 es la modulación negativa de la respuesta inflamatoria. Las diversas acciones de la IL-10 se agrupan en el cuadro siguiente (Cuadro XIV) [8, 11, 12].

Cuadro VIII PRINCIPALES FUNCIONES DE IL-10

Inhibe la producción de IL-12, esencial para la secreción de IFN γ
Inhibe <i>in vivo</i> la secreción de TNF- α , disminuye la expresión de receptores de membrana e incrementa la producción del receptor soluble.
Bloquea la activación de síntesis de citocinas por células TH1, monocitos activados y células NK
Previene la proliferación de células T específicas
Estimula la expresión de moléculas de clase II del MHC
Estimula y/o incrementa la proliferación de células B, timocitos y células cebadas
Induce la secreción de IgG, IgA e IgM sinérgicamente con IL-4
Evita la producción de especies reactivas e intermediarios de oxígeno en macrófagos murinos

4. Interacción con otras citocinas

El TNF- α induce la expresión de IL-10, IFN- γ e IL-10 antagonizan cada una los efectos y la producción de la otra. La IL-10 ha mostrado ser un antagonista fisiológico de IL-12 [8] Inhibe la síntesis de IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IFN γ , GM-CSF y G-CSF.

5. Usos terapéuticos de la IL-10

Se ha comprobado que, en cooperación con el TGF- β , estimula la producción de IgA, por lo que se emplea en pacientes con deficiencias humorales[5] Se han observado propiedades antioxidantes relacionadas con IL-10 por lo que podría ser una nueva fuente de búsqueda y desarrollo de agentes terapéuticos contra enfermedades o condiciones de estrés oxidativo [8]. La estimulación de su síntesis puede atenuar algunas reacciones de hipersensibilidad, como las alergias.

Además de la acción de las citocinas anti-inflamatorias, existen otros mecanismos de control de la reacción inflamatoria. En el cuadro siguiente se resumen algunos inhibidores de la actividad de las citocinas proinflamatorias.

Cuadro IX ALGUNOS INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS Y ACTIVIDAD DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS

Molécula	Citocinas afectadas	Mecanismo de acción
IL-10, 4 y 13	TNF, IL-1, IL-8, IL-6	Decremento en la expresión de genes para citocinas, expresión disminuida de receptores de membrana y/o aumento en la producción de receptores solubles.
sTNFR	TNF	Unión y remoción del TNF (antagonismo)
sIL-1R	IL-1	Unión y remoción de IL-1 (antagonismo)
IL-1Ra	IL-1	Competición por los receptores
Glucocorticoides	Todas las citocinas conocidas	Reducción en la transcripción de genes y estabilidad del mRNA
Salicilatos	TNF, IL-1, IL-8, IL-6	Disminución en la expresión de genes mediante diversos mecanismos
CSAIDs	TNF, IL-1, IL-8, IL-6	Bloqueo transcripcional de genes de citocinas
WIN 67694 <i>p</i> -benzoquinona	TNF, IL-1	Inhibición del procesamiento del precursor para citocinas.

Capítulo 3

REGULACIÓN DEL DESARROLLO EMBRIONARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Antecedentes

Recientemente ha llegado a ser evidente que diferentes mediadores solubles, entre los cuales se incluyen las citocinas, participan en el desarrollo embrionario del sistema nervioso central (SNC) y en la patogenia de algunas de sus enfermedades. Entre estos moduladores del desarrollo no solo se han identificado citocinas como las interleucinas, las quimiocinas y los factores de crecimiento, sino también diversos neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico y hormonas como los glucocorticoides. Es decir, se ha encontrado que el SNC responde a los mensajes de sus propias células con la misma eficiencia que responde a los mensajes que le envían las células de los sistemas endocrino e inmune. Esto lo hace porque existe un conjunto de receptores compartidos entre los tres sistemas. La expresión de todos esos receptores, así como la producción y la acción adecuada, espacial y temporal de sus respectivos ligandos conduce, finalmente, a un sistema nervioso central completamente desarrollado y funcionalmente maduro.

Los factores y los cambios morfogenéticos que influyen sobre el desarrollo del SNC son múltiples e involucran numerosas señales inductivas. El presente capítulo es sólo una breve revisión de dicho proceso.

Generalidades del Sistema Nervioso

El sistema nervioso está conectado a receptores que reciben diversas clases de información proveniente de los medios interno y externo. La información recibida es procesada, integrada y comparada con las respuestas almacenadas o con las respuestas predeterminadas (reflejas) para seleccionar y efectuar una reacción adecuada. La recepción de la información es un trabajo que llevan a cabo los receptores, los cuales pueden ser sensitivos del sistema nervioso periférico (SNP) y otros no sensitivos que tienen las células del sistema nervios central (SNC). Los procesos de integración, análisis y respuesta son efectuados por el SNC. (ver diagrama I). [21] Clásicamente, los receptores reciben estimulación sensitiva y motora como aparece en el diagrama I. Sin embargo, en los últimos años se ha comprobado que el SNC también recibe información de numerosos mensajeros endógenos (como por ejemplo, las prostaglandinas, las citocinas y las hormonas) que no son sensitivos ni motores y que, no obstante, estimulan respuestas que ayudan a su desarrollo y modulan sus diferentes actividades.

Subdivisiones anatómicas del sistema nervioso

Tradicionalmente el sistema nervioso se divide, desde el punto de vista estructural, en los componentes central y periférico.

El sistema nervioso central se puede dividir en encéfalo (cerebro, cerebelo y tronco encefálico) y médula espinal. El sistema nervioso periférico incluye las neuronas sensitivas, que conectan el encéfalo y la médula espinal con los receptores sensitivos, así como las neuronas motoras, que conectan el encéfalo y la médula espinal con los músculos y las glándulas. Los elementos del sistema nervioso periférico dedicados a la función motora se subdividen en somático y autónomo. La división

somática inerva a los músculos esqueléticos; mientras que la división autónoma inerva a los músculos lisos, el músculo cardíaco y a las glándulas.

Actualmente se acepta que la inervación del sistema nervioso va más allá de los músculos y las glándulas. Las terminaciones de los nervios periféricos liberan mediadores del SNC (adrenalina, acetilcolina, GABA, etc.) que también pueden actuar sobre células que no están directamente conectadas (por sinapsis) al sistema nervioso, tales como linfocitos y macrófagos. Ello explica por ejemplo, que las respuestas neurovegetativas de estrés (palidez, taquicardia, sudoración, etc) van acompañadas de cambios en la respuesta de las células del sistema inmunológico que expresan receptores para los neurotransmisores.

Las divisiones del encéfalo adulto están relacionadas con subdivisiones embrionarias que se ponen en evidencia desde los primeros estadios del desarrollo neuronal (ver más adelante). [21-24]

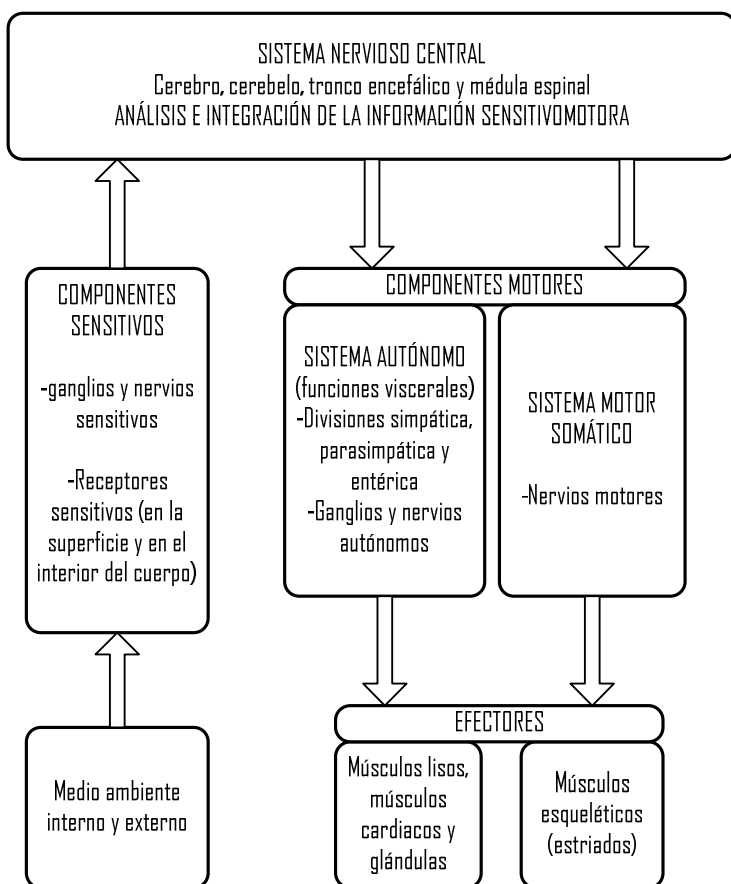


Diagrama I Principales componentes de los sistemas nerviosos central y periférico y, sus relaciones funcionales [6].

Componentes de los sistemas nervioso central y periférico

Los estudios histológicos realizados en el siglo XIX, principalmente por Cajal y Golgi, condujeron al consenso de que las células del sistema nervioso pueden ser divididas en dos amplias categorías: células nerviosas (neuronas) y células de sostén (glía). Las neuronas están especializadas en el señalamiento eléctrico. Las células de la glía no son capaces de producir señalamiento eléctrico.

Las neuronas están altamente especializadas para la comunicación con otras neuronas, hecho que se refleja en su morfología, en la especialización molecular de sus membranas y, en la funcionalidad intrincada de los contactos sinápticos entre ellas. La característica morfológica más sobresaliente es la elaboración de dendritas que surgen del cuerpo celular de la neurona, especializadas en la transmisión de información.

Las células neurogliales (generalmente denominadas células gliales o glía) son 10 a 50 veces más abundantes que las neuronas. Las células gliales no participan directamente en el señalamiento eléctrico inter-neuronal, aunque algunas de sus funciones de sostén pueden ayudar a mantener las capacidades de señalamiento de las neuronas. Si bien la morfología de las células de la glía puede ser compleja, por lo general son más pequeñas que las neuronas y carecen de axones y dendritas. La glía abarca diversos tipos celulares con funciones por completo diferentes, su denominador común es sencillamente que no conducen señales nerviosas [21, 22, 25]. De todos modos, las células de la glía también sintetizan y expresan numerosas moléculas mensajeras y receptores para las mismas. Los mensajeros de la glía tienen una actividad muy importante para modular el curso y la resolución de diversos procesos inflamatorios y/o de muerte celular programada que, en una forma aguda o crónica, se pueden presentar en el SNC.

En el cuadro XVI se resumen las principales funciones de las células gliales [22, 25-27]

Cuadro I TIPOS Y FUNCIONES DE CÉLULAS GLIALES

Nombre	Función
Astrocitos (Astroglia)	Células de aspecto estrellado, limitadas al encéfalo y la médula espinal, proveen soporte físico y nutricional a las neuronas: 1) remoción de detritus; 2) transporte de nutrientes a las neuronas; 3) regulación del contenido del espacio extracelular. Por tanto, mantienen un medio químico apropiado para el señalamiento neuronal. Actualmente se reconoce que contribuyen en diversos procesos del desarrollo encefálico, como la neurogénesis, la migración neuronal, la proliferación y diferenciación; organización de la barrera hematoencefálica, entre otras.
Microglia	Comparten muchas propiedades con los macrófagos tisulares. Proliferan después de una lesión en el sistema nervioso y ayudan, presumiblemente, a reparar el daño neural. Fagocitan y producen citocinas inflamatorias. Son células de soporte y células inmunocompetentes, implicadas en la regeneración de las neuronas y en la patogenia de las lesiones degenerativas. Durante el desarrollo embrionario del SNC son fuente de factores neurotróficos y de factores de crecimiento.
Oligodendrocitos (Oligodendroglia)	Se depositan y envuelven a los axones suministrando mielina a las neuronas en el sistema nervioso central. La mielina posee importantes efectos sobre la velocidad de conducción de las señales eléctricas.
Células satélite	Soporte físico a las neuronas en el sistema nervioso periférico
Células de Schwann	Suministran mielina a las neuronas en el sistema nervioso periférico

Estructuras cerebrales

En el Cuadro XVII se resumen las principales estructuras cerebrales [21, 22, 28]

Cuadro II PRINCIPALES ESTRUCTURAS CEREBRALES

<p>Corteza Cerebral</p> <p>Funciones:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pensamiento• Movimiento voluntario• Lenguaje• Razonamiento• Percepción	<p>Consiste en una estructura laminada de neuronas y células de sostén. Es la capa más externa del cerebro. El espesor de la corteza cerebral varía de 2 a 6 mm. Los lados izquierdo y derecho de la corteza están conectados por una gruesa banda de fibras nerviosas denominadas “cuerpo calloso”.</p>
<p>Cerebelo</p> <p>Funciones:</p> <ul style="list-style-type: none">• Actividad motora• Equilibrio• Postura	<p>El cerebelo se localiza detrás del tallo cerebral. En ciertos aspectos, el cerebelo es similar a la corteza cerebral: la superficie cerebelosa está recubierta por una corteza delgada</p>
<p>Hipotálamo</p> <p>Funciones:</p> <ul style="list-style-type: none">• Temperatura corporal• Emociones• Hambre• Sed• Ritmos circadianos	<p>El hipotálamo se localiza en la base del cerebro y se compone de diversos núcleos de células. Es una pequeña parte del diencefalo y está dedicado al control de las funciones homeostáticas y reproductivas.</p> <p>Está íntimamente relacionado, tanto desde el punto de vista estructural como funcional, con la glándula hipófisis cuya porción posterior está fijada al hipotálamo por el tallo hipofisiario. Influye sobre la glándula hipófisis por medio de los péptidos denominados “factores liberadores”, como el CFR (factor liberador de corticotropina), el más importante de ellos.</p>
<p>Sistema Límbico</p> <p>Funciones:</p> <ul style="list-style-type: none">• Emociones	<p>El sistema límbico es un grupo de estructuras que incluye la <i>amígdala</i>, <i>el hipocampo</i>, <i>los cuerpos mamilares</i> y <i>el giro del cíngulo</i>. Estas estructuras límbicas son importantes en la regulación de la actividad motora visceral y en la expresión de las emociones.</p>
<p>Hipocampo</p>	<p>Forma parte del sistema límbico; anatómicamente ha sido dividido en el <i>asta de Ammon</i>, <i>el giro dentado</i> y <i>el complejo subicular</i>. Es una región importante</p>

<p>Funciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprendizaje • Memoria 	<p>para el aprendizaje y la memoria. La reducción de neuronas en el hipocampo está asociada con una disminución de la capacidad para el aprendizaje y la memoria. Estudios recientes, sugieren que la neurogénesis continúa durante toda la vida en dos regiones específicas: el giro dentado y el bulbo olfatorio. Sin embargo, la velocidad de proliferación disminuye dramáticamente con la edad.</p>
--	--

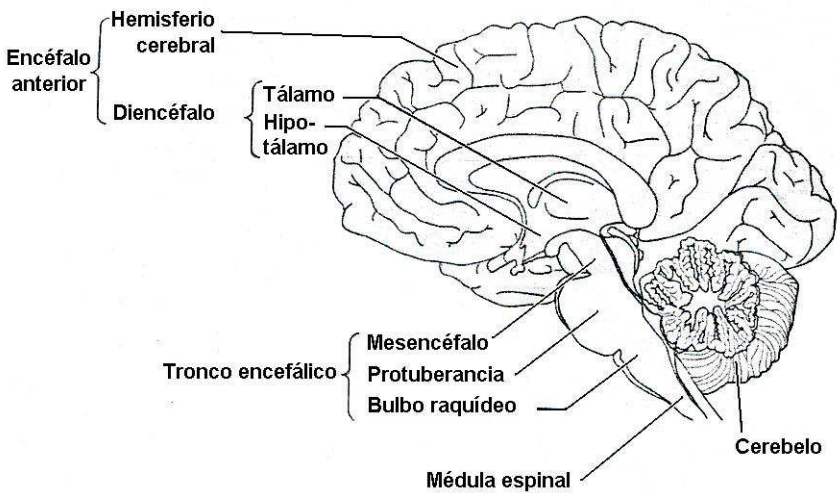


Fig. 1 Principales divisiones del sistema nervioso central en el encéfalo adulto [6]

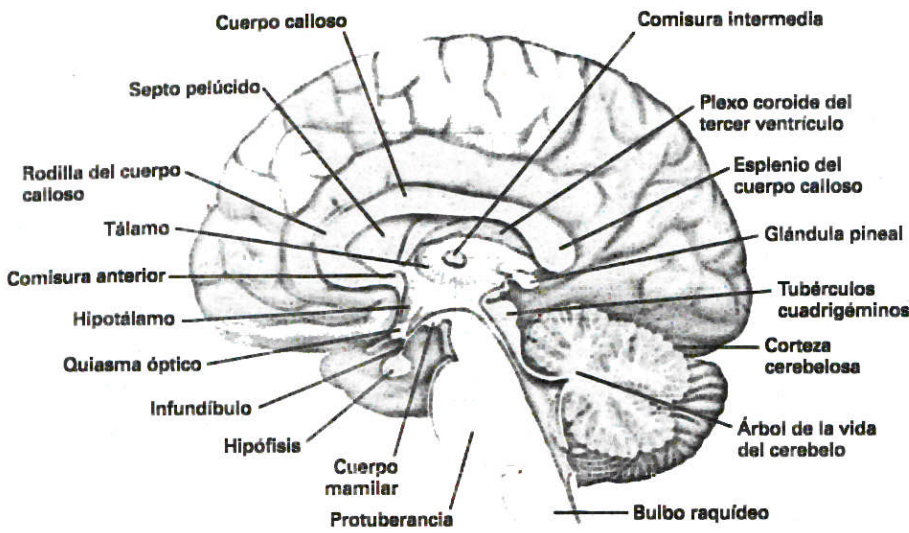


Fig. 2 Estructuras cerebrales [2]

Etapas en el desarrollo embrionario del SNC

El desarrollo inicial del sistema nervioso comprende el nacimiento de neuronas, la formación de vías axónicas específicas y la elaboración de sinapsis. En los humanos, el sistema nervioso central aparece al comienzo de la tercera semana del desarrollo, pero solamente es después del nacimiento cuando las experiencias postnatales le dan forma a los repertorios conductuales y a las capacidades cognitivas. Aún en la madurez continúan modificándose las conexiones sinápticas a medida que se adquieren nuevas memorias y se olvidan otras.

El conocimiento de los cambios que ocurren en el sistema nervioso central durante las diferentes etapas de la vida, permitirá en un futuro mejorar o revertir las consecuencias de diversas lesiones y/o enfermedades neurológicas.

Generalidades

La morfología del encéfalo adulto es el resultado de las instrucciones genéticas, las interacciones celulares y el interjuego con el mundo externo. El desarrollo temprano del sistema nervioso está dominado por los acontecimientos que ocurren antes de la formación de sinapsis. Estos acontecimientos incluyen el establecimiento del sistema nervioso primordial en el embrión, la generación inicial de neuronas, la formación de las principales regiones encefálicas y la migración de neuronas desde los sitios de generación hasta sus posiciones finales. Una serie de moléculas, producidas dentro y fuera del sistema nervioso, entre ellas diversas citocinas, dirigen y controlan las diferentes etapas del desarrollo cerebral. Cuando cualquiera de estos sucesos se ve afectado debido a una mutación genética, infecciones/enfermedades, exposición a fármacos o sustancias químicas, las consecuencias pueden variar desde defectos anatómicos, alteraciones conductuales hasta la muerte temprana del individuo.[21, 24, 29]

Formación inicial del sistema nervioso

En todos los embriones de vertebrados es fundamental el proceso de la gastrulación, que consiste en la invaginación del revestimiento del embrión en desarrollo.(ver Fig. 11). El resultado de la gastrulación es la generación de las tres *capas germinativas* embrionarias: la capa externa o *ectodermo*; la capa intermedia o *mesodermo* y la capa interna o *endodermo*.



A. Cigoto antes de sufrir a primera división celular



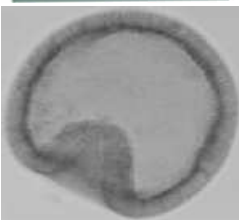
B. Etapa de 4 células



C. Mórula. El período de mórula comienza en la etapa de 12-16 células y termina con la formación de la blástula.



D. Blástula. Única capa de células que rodea a la cavidad blastocística. Dará origen a la placenta y al embrión.



E. Gástrula. Se observa la invaginación de la capa que reviste al embrión.

Fig. 3 Micrografías que muestran las etapas de división celular en el cigoto A-E. [1]

El desarrollo del sistema nervioso central comienza con la formación de la notocorda, como una consecuencia del proceso de gastrulación (Fig. 12) La notocorda aparece a causa de la agregación de células del mesodermo y tiene una estructura cilíndrica. Al mismo tiempo de especificar la topografía básica del embrión y de determinar la posición del sistema nervioso nascente, la notocorda es necesaria para la diferenciación neural ulterior, ya que envía señales inductivas al ectodermo para que un grupo de células ectodérmicas se diferencien en células precursoras nerviosas. Durante este proceso el ectodermo que contiene dichas células se hace más grueso y forma un epitelio cilíndrico denominado *placa neural*, lo cual constituye el primer acontecimiento en la formación del futuro sistema nervioso. A continuación, los márgenes laterales de la placa neural se pliegan hacia adentro y por último transforman a la placa neural en un tubo. Esta estructura, el *tubo neural*, posteriormente da origen a todo el encéfalo y la médula espinal.

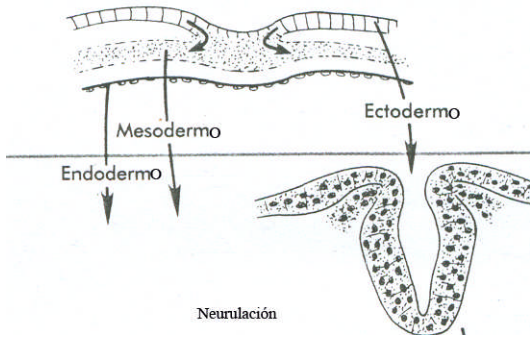


Fig. 4 Gastrulación. Se muestran las tres capas germinativas. A partir del ectodermo se formará el SNC [3]

Poco después de la formación del tubo neural se vuelven aparentes los precursores de las principales regiones encefálicas como resultado de movimientos morfogenéticos y señales inductivas, que doblan, pliegan y contraen el tubo neural. En el extremo anterior del tubo neural, se forman las tres principales regiones cerebrales: el encéfalo anterior, el mesencéfalo y el encéfalo posterior. En la séptima semana de desarrollo del embrión humano, estas áreas se dividen nuevamente (Fig. 13), formando virtualmente todo el sistema nervioso central[21, 23-25, 30].

Un grupo de células, localizadas donde inicialmente comenzó la fusión de las paredes del tubo neural, denominadas células de la cresta neural, migran alejándose del tubo neural a diferentes sitios del embrión en desarrollo. En consecuencia, estas células consecutivamente forman las neuronas y la glía de los ganglios sensitivos y simpáticos; las células neurosecretoras de la glándula suprarrenal y el sistema nervioso entérico.

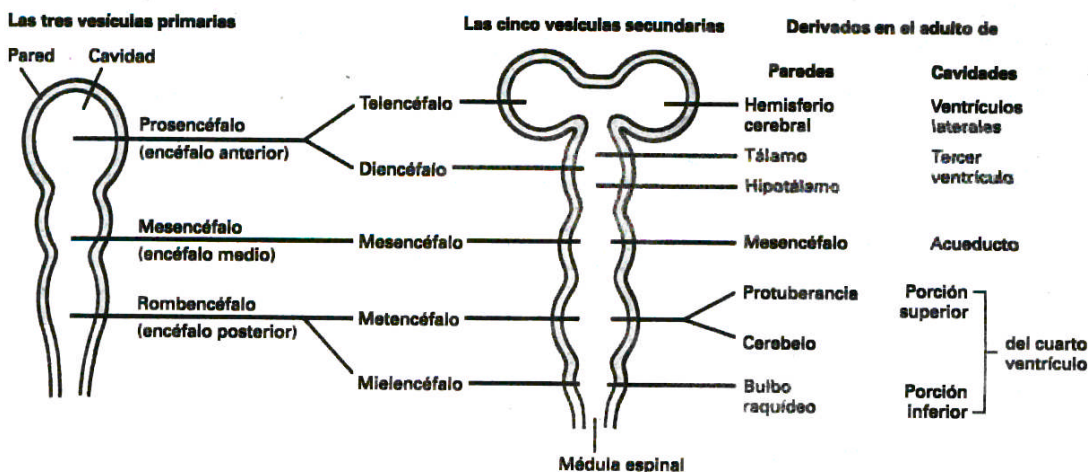


Fig. 5 Desarrollo embrionario del SNC humano[2].

División y diferenciación celular

El encéfalo humano maduro contiene alrededor de 100,000 millones de neuronas [21] y un número mayor de células gliales, generadas en el transcurso de tan sólo algunos meses a partir de una población pequeña de células madre. Las células madre neuronales han sido definidas como células auto-renovables, altamente proliferativas y capaces de generar los tres linajes principales del sistema

nervioso (neuronas, astrocitos, y oligodendrocitos). Una vez que las células son dirigidas hacia un linaje particular (restricción de la potencia) se les denomina precursores o progenitores.[31] Las células madre neurales están localizadas en la zona ventricular, la capa celular más interna que rodea a la luz del tubo neural.

Las células madre y los precursores en división, en la zona ventricular, sufren un patrón estereotipado de movimientos celulares a medida que progresan a través del ciclo mitótico. A medida que las células se vuelven postmitóticas, abandonan la zona ventricular y migran hasta sus posiciones finales en el encéfalo en desarrollo[21, 22, 24, 25, 29, 30, 32].

Migración celular

El proceso de migración permite que diversos grupos de células neurales se desplacen hasta ocupar un lugar específico en el sistema nervioso. La localización final de las células que forman el sistema nervioso es de especial importancia porque la función neural depende de conexiones precisas. Las neuronas de muchas regiones, incluidas la corteza, el cerebelo, el hipocampo y la médula espinal, son guiadas hacia sus posiciones finales avanzando a lo largo de la *glia radial*, un tipo particular de célula glial que actúa como guía celular.[21, 22, 24, 25, 29, 30, 32]

Los mecanismos exactos que dirigen a las células en migración a ascender y bajar de la glia radial aun no son bien conocidos. Pero es indudable que una serie de moléculas solubles, entre ellas las citocinas inflamatorias, actúan como factores neurotróficos que estimulan y controlan los movimientos de las células durante el desarrollo del sistema nervioso. Ciertas hipótesis sugieren que cuando las células en migración no descienden de la glia radial antes que otro grupo celular que migrará a regiones más distantes ascienda a través de ella, el tránsito acumulado de células en migración produce anomalías en el desarrollo que conduce a conexiones neuronales anormales, las cuales se pueden traducir posteriormente en ciertos desórdenes conductuales.

Se ha propuesto que los errores de este tipo durante el desarrollo, puede contribuir al desarrollo de ciertos tipos de esquizofrenia, epilepsia del lóbulo temporal y, quizá algunos tipos de dislexia. De allí la importancia que en los últimos años se le ha dado a las citocinas en el origen de algunos desórdenes mentales.

Algunos autores especulan que ciertos desórdenes severos del carácter en la persona adulta pueden ser también el reflejo de un desarrollo embrionario anormal. Un grupo limitado de datos sugiere que ciertas variaciones anatómicas (determinadas mediante diversas técnicas en imagenología) y estudios post-mortem principalmente, en el encéfalo de algunos individuos con déficits sociopáticos intratables pueden ser el resultado de un desarrollo anormal durante el periodo de migración. [22, 33] Teóricamente, todo esto podría haber tenido relación con infecciones u otros factores que influyen en la tasa de producción de las citocinas inflamatorias y que podrían haber estado presentes durante la gestación.

Genes homeóticos y desarrollo encefálico humano

En adición a los factores genéticos, existen varios otros factores adicionales que pueden ser transmitidos a las células de la progenie provenientes de la división celular pero que no pueden ser directamente atribuidos a la secuencia del DNA y que son descritos como epigenéticos. Por ejemplo, la metilación del DNA es un mecanismo epigenético cuyo papel es una parte muy importante en el control genético de los mamíferos, actuando como un método general para mantener la represión de la transcripción. De esta forma, los cambios hereditarios que no dependen de cambios en la secuencia de

DNA son denominados epigenéticos. Pueden afectar la expresión de un gen o las propiedades de su producto.[34]

Hoy se sabe que el desarrollo epigenético del cuerpo humano está regulado por cascadas de expresión de genes. Ciertos genes reguladores actúan en fases tempranas, inician el proceso de desarrollo e inducen directa o indirectamente la expresión de otros genes, y así sucesivamente hasta que se activan los genes que codifican la síntesis de las moléculas que participan en la estructura definitiva y que proporcionan las características funcionales de células y tejidos específicos.

La expresión temprana de una clase de genes en la mosca de la fruta *Drosophila* (denominados genes homeóticos) guía la diferenciación del embrión en segmentos distintos que dan origen a la cabeza, el tórax y el abdomen. Los genes homeóticos de *Drosophila* se encuentran codificados en dos grupos en el cromosoma 3. El complejo *Antp* contiene cinco genes necesarios para especificar las estructuras de la cabeza y de los dos primeros segmentos torácicos. El complejo *bithorax* (BX-C) contiene tres genes necesarios para especificar las estructuras formadas por la porción posterior torácica y por los segmentos abdominales. Cada uno de éstos genes, codifica un factor de transcripción que incluye un dominio de unión a DNA codificado por una secuencia de 180pb denominada caja homeótica (homeobox).

Se han encontrado secuencias parecidas a las de esos genes homeóticos en los genomas de otros organismos con esquemas corporales segmentados. Se han identificado genes homeóticos similares en los mamíferos (denominados genes Hox) y en algunos casos sus patrones de expresión coinciden o preceden a la formación de las características morfológicas como las distintas curvas, plegamientos y constricciones que significan la regionalización progresiva del tubo neural.[21, 25, 30, 32, 35]

Factores que determinan el crecimiento y desarrollo

Como se ha mencionado, durante el desarrollo embrionario y fetal la activación de ciertos genes influye significativamente en el desarrollo. Sin embargo, debe considerarse que la complejidad de la organización y conexiones del sistema nervioso exceden por mucho la capacidad del genoma de especificar cada localización celular, trayectoria axonal y conexiones. En su lugar, un gran número de factores difusibles, como por ejemplo algunas citocinas, son generados por componentes neurales primitivos o por otros tipos celulares, en el lugar y el tiempo apropiado. Dichos factores afectan ciertas clases de células o procesos, y facilitan la organización y desarrollo del sistema en crecimiento.

En resumen, el surgimiento de diversos tipos celulares en el sistema nervioso de los mamíferos no es el resultado del desarrollo de un programa rígido basado en el linaje, sino de las interacciones espaciales y temporales que se establecen entre los precursores neuronales y las señales moleculares derivadas de otras células.

Las moléculas que participan en el señalamiento y la regulación del encéfalo en desarrollo son muchas y de diversa naturaleza; se pueden clasificar en tres grandes grupos: las hormonas, los neurotransmisores y las citocinas. A continuación se mencionan brevemente las principales moléculas involucradas en el desarrollo normal y/o anormal del SNC.

Citocinas Proinflamatorias

Las citocinas proinflamatorias (principalmente TNF e IL-6) tienen efectos múltiples en el SNC que no son estrictamente citotóxicos. Están involucradas en el control de la activación, proliferación, diferenciación y supervivencia de las neuronas y células de la glia y, por consiguiente, influyen sobre

la plasticidad y la degeneración neuronal, así como sobre el desarrollo y la regeneración del sistema nervioso. En algunos casos, los cambios en sus tasas de producción se asocian con trastornos psiquiátricos o con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

Las citocinas proinflamatorias pueden activar cascadas de citocinas en el SNC. Normalmente ellas primero actúan sobre la glia. Por ejemplo, el TNF- α induce la producción de IL-1 e IL-6; otros factores de crecimiento o neurotrofinas son inducidas por IL-1, en tanto IL-6 puede bloquear la transcripción de IL-1 y TNF- α . Interesantemente, las citocinas proinflamatorias pueden regular la producción y liberación de NGF y de otras neurotrofinas capaces de promover la supervivencia y reparación del tejido cerebral.

En estudios realizados sobre células embrionarias humanas provenientes del prosencéfalo (encéfalo anterior) para determinar la expresión de citocinas en el primer trimestre de gestación se reportó que un alto número de células expresan espontáneamente mRNA para IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-10, IL-4 y TGF- β a partir de la 5ª semana de gestación. La IL-1 β mostró la expresión más alta sobre las otras citocinas, sugiriendo un papel importante de ésta durante el desarrollo [36]. Se ha determinado que la IL-1 β es producida en el cerebro en desarrollo y entre algunas funciones reportadas se encuentran: la estimulación de astrocitos para proliferar y producir diversas citocinas y factores tróficos, incluyendo NGF; así como la estimulación para la conversión de los progenitores mesencefálicos de ratas fetales a neuronas dopaminérgicas. Más aún, IL-1 β en combinación con dopamina y el factor inductor de cAMP puede inducir diferenciación de progenitores mesencefálicos neuronales humanos en neuronas dopaminérgicas.[37-39]

Diversos estudios han indicado un efecto benéfico del TNF- α en la neurogénesis. Los estudios *in vitro* muestran que el TNF- α estimula la diferenciación de células neuronales inmaduras y hace lo mismo con las células de los neuroblastomas. Hallazgos recientes en experimentos conducidos en ratones han demostrado que deficiencias de TNF- α pueden conducir a una neurogénesis inadecuada, resultando en mortalidad elevada y deficiencias funcionales; por ejemplo deficiencias en la memoria espacial de los roedores analizados [20, 36-38, 40-42]

Como ya se mencionó en el capítulo correspondiente a las citocinas, el TNF- α es una citocina pleiotrópica que media la apoptosis, la inmunomodulación, la inflamación, la proliferación celular y diversas condiciones patológicas. No sólo tiene la capacidad de eliminar células por apoptosis sino que es capaz de regular negativamente dicha actividad. Esto parece ser mediado por la inducción de la activación del NF- κ B. La capacidad del TNF- α de mediar efectos contrapuestos radica en las moléculas adaptadoras y las consecuentes vías de señalización. Como se mencionó en el capítulo correspondiente, la unión del TNF-RI a la proteína adaptadora TRADD es necesaria para inducir la activación de varias respuestas celulares inducidas por el TNF. Durante la activación, TRADD recluta las moléculas FADD y RIP, las cuales median la apoptosis. Pero TRADD también puede interactuar con TRAF2, conduciendo a la activación del NF- κ B y la consecuente supervivencia celular.[43]

Han sido reportados tanto efectos protectivos como tóxicos inducidos por el TNF- α en las células del sistema nervioso central. En cultivos primarios de células hipocampales, se reportaron efectos neuroprotectivos posteriores a daño inducido por hipoxia y óxido nítrico. En neuronas dopaminérgicas mesencefálicas se ha reportado que el TNF- α induce muerte celular de manera dependiente con respecto a la dosis.[40]

Como se menciona más adelante, la supervivencia neuronal depende también de las neurotrofinas. Estudios *in vitro* muestran que la co-estimulación con TNF- α y neurotrofinas incrementa notablemente la translocación al núcleo del NF- κ B; pero no se ha determinado aún cómo estos dos factores cooperan durante el señalamiento intracelular.[44] Por otra parte, el TNF- α puede proteger los cultivos de neuronas contra el daño inducido por privación de glucosa. Finalmente, algunos

estudios sugieren que la IL-8 y el TNF- α pueden estar involucrados en la angiogénesis del SNC en desarrollo.[45]

Con respecto a la IL-6 se ha demostrado que puede estar involucrada en la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación de diversos subtipos neuronales. Una función bien caracterizada de IL-6 durante el desarrollo del SNC es su papel durante la vasculogénesis. Varios estudios han mostrado que la IL-6 induce la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). En otros estudios, *in vitro*, se demostró que las células endoteliales de la microvasculatura cerebral proliferan en respuesta a IL-6 en dependencia con la concentración de dicha citocina. También se ha señalado que la IL-6 es capaz de acelerar la formación del endotelio vascular a través de la formación de tubos vasculares primitivos. Los efectos *in vivo* han sido caracterizados en ratones transgénicos y coinciden con aquellos *in vitro*. También se ha sugerido la participación de IL-6 durante la angiogénesis aunque aún es controversial. Otros estudios indican un papel neuroprotector de IL-6.[45]

El componente gp130 del receptor de IL-6 es una parte crucial durante la transducción de señales y por ende para los efectos de IL-6. En animales knockouts para gp 130 se observa muerte temprana (a los 12. 5 días posteriores a la concepción.)[46]. En ratones mutantes donde la molécula gp 130 puede ser inactivada postnatalmente se presenta, entre otros efectos, defectos neurológicos, que demuestran la importancia de este componente del receptor para el desarrollo embrionario del SNC. [20, 45, 47]

Como una conclusión se puede afirmar que las citocinas proinflamatorias desempeñan diversas funciones esenciales, directas o indirectas, durante el desarrollo del sistema nervioso central. De ahí se infiere que las alteraciones (tanto la sobreexpresión como la expresión disminuida) pueden impactar el desarrollo normal de las funciones fisiológicas. Se ha demostrado que las exposiciones prenatales a una infección materna (con el consiguiente aumento en la producción de citocinas inflamatorias) son un factor de riesgo que puede facilitar el desarrollo de diversos desórdenes neurológicos, incluyendo la esquizofrenia. Algunos modelos animales indican que un exceso en las citocinas generadas maternalmente pueden ser mediadores del desarrollo anormal encefálico, lo cual conduce a cambios conductuales a largo plazo.[37, 48]

Neurotrofinas

El factor de crecimiento de nervios (NGF) es la molécula prototipo de la familia de las neurotrofinas, las cuales son esenciales en el desarrollo y supervivencia de ciertas neuronas simpáticas y sensitivas en el sistema nervioso central y periférico.

La familia de las neurotrofinas está compuesta por cuatro miembros: factor de crecimiento de nervios (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofina 3 (NT-3) y neurotrofina 4 (NT-4).

Las funciones descritas hasta ahora incluyen la promoción de la supervivencia de neuronas sensibles a ellas durante los periodos de muerte celular programada durante el desarrollo embrionario y la vida postnatal temprana; la regulación de la plasticidad neuronal y, el número de progenitores neuronales.[21, 49-51]

Todas las neurotrofinas son inicialmente producidas como proteínas precursoras de 30-35 KDa conteniendo sitios de glucosilación, y pares de aminoácidos básicos que son reconocidos por las enzimas procesadoras. La forma activa es un péptido de 12-14kDa.

Hasta ahora, se han caracterizado dos clases de receptores de superficie para las neurotrofinas. La primera es la familia de los receptores p75 (también conocidos como receptor de baja afinidad (LANR)) es común a todos los miembros de la familia. La segunda es la familia de los receptores de

alta afinidad (con constantes de afinidad de 10^{-11}) que son miembros de la familia de receptores tirosin cinasas Trk. En esta segunda clase de receptores se incluyen los receptores TrkA, TrkB y TrkC. El TrkA es el receptor para NGF, TrkB para BDNF y NT-4; y TRC para NT-3. Se ha reportado que NT-3 también señala a través del TrkB y TrkA bajo ciertas circunstancias. Además, a un lado de estos receptores “clásicos” se han descubierto isoformas de TrkB y TrkC, que carecen de la región catalítica tirosin cinasa citoplásmica. Estas isoformas han sido encontradas durante todo el desarrollo, aún se desconoce si estas formas no-catalíticas de los receptores actúan como agonistas o inhibidores[21, 51-54].

El receptor p75 pertenece a la familia de receptores para las citocinas conocidas como factores necrosantes de tumores (TNF) y fue el primer receptor de neurotrofinas identificado en el cerebro, lo cual es una prueba más de la importancia de las ciotcinas en el desarrollo del SNC . Sin embargo, la importancia de este receptor es controversial, ya que ha sido involucrado tanto como un promotor como un inhibidoer de la respuesta a las neurotrofinas. El receptor p75 también puede funcionar incrementando la afinidad de los Trk a su respectiva neurotrofina, o bien, puede unir a las neurotrofinas y evitar la unión de éstas al receptor de alta afinidad. La unión de ligando al receptor p75 incrementa los sitios de unión del receptor de alta afinidad TrkA, incrementa la autofosforilación de TrkA y la selectividad por la neurotrofina. También produce activación del NF- κ B ó actividades de cinasa c-jun N-terminal. Contrariamente, la activación de TrkA puede inhibir el señalamiento mediado por p75, pero el mecanismo de tal inhibición se desconoce.

Recientemente se ha descubierto que las formas inmaduras de las neurotrofinas (pro-neurotrofinas) son las que realmente se unen al receptor p75. La unión de la neurotrofina pro-NGF al receptor p75 induce apoptosis, contrariamente a lo que usualmente sucede cuando la forma madura se une al receptor Trk[21, 51-54].

La expresión de las neurotrofinas y de sus receptores ha sido estudiada primariamente como niveles de mRNA por hibridación *in situ*. El BDNF, NT-3 y sus respectivos receptores son particularmente expresados en altos niveles en el cerebelo, hipocampo, y la corteza cerebral. La expresión de las neurotrofinas y sus receptores son reguladas espacial y cuantitativamente durante el desarrollo. Se han descrito diversas funciones de las neurotrofinas y sus receptores durante el desarrollo. Por ejemplo, el señalamiento NGF-TrkA es crucial para la supervivencia y crecimiento de neuronas simpáticas y sensitivas. TrkB y TrkC son también críticas para el desarrollo de poblaciones específicas en las neuronas del sistema periférico. Aunque no tan extensamente caracterizados, se sabe que las neurotrofinas también dirigen diversos aspectos del desarrollo del SNC y modulan la plasticidad sináptica, metabolismo y neurotransmisión en el sistema nervioso adulto[50, 51, 53].

Los estudios sobre el papel de las neurotrofinas y de sus receptores durante el desarrollo embrionario del sistema nervioso *in vivo* se han apoyado en el estudio de las consecuencias que tiene la ausencia de ciertos genes diana. Una característica de estos modelos que no permite su uso para evaluar efectos de las neurotrofinas en la vida postnatal temprana, es que los ratones nulos para Trk y neurotrofinas mueren prenatalmente. Otras estrategias que se han utilizado para tratar de entender las funciones de las neurotrofinas *in vivo*, son el empleo de anticuerpos neutralizantes e inhibidores farmacológicos.

En el cuadro que se muestran a continuación se resumen algunas de las funciones que se han descrito mediante el empleo de experimentos farmacológicos y mediante la generación de ratones knockout. [21, 22, 51-53, 54, 55, 56]

Cuadro III Propiedades neuronales reguladas por neurotrofinas

Propiedades neuronales	Neurotrofina (s)
Proliferación de precursores	NT-3
Supervivencia de precursores	NT-3
Diferenciación a través de linajes específicos	BDNF
Muerte celular programada	Todas
Crecimiento axonal	NGF
Arborización dendrítica	NGF
Migración celular	BDNF
Rearreglos sinápticos	NGF
Plasticidad neuronal	BDNF

Neurotrofinas y enfermedad

Se ha propuesto, [49, 53, 54] que ciertos cambios psiquiátricos pueden estar asociados con anomalías en el señalamiento neurotrofina/Trk, aunque esto no ha sido plenamente comprobado. Se ha observado un efecto protector del BDNF en el desorden obsesivo-compulsivo y en otros trastornos psiquiátricos. Se le ha asociado a las enfermedades de Alzheimer y Parkinson; asociado con actividad hipocampal disminuida y episodios de pérdida de memoria. Un estudio reciente sugiere una relación genética entre el desorden bipolar y los genes del BDNF. Sin embargo, no se ha corroborado hasta qué punto estos resultados reflejan un rol funcional del BDNF en los desórdenes emocionales, lo cual es una posibilidad sugerida por los resultados de estudios en ratones mutantes. Si esos resultados se confirmaran, indicarían que los cambios sutiles en la señalización neurotrofina/Trk pueden producir cambios específicos en la función neuropsiquiátrica.

Se espera que en un futuro próximo podamos comprender la multiplicidad de eventos de señalización que pueden ser llevados a cabo por los receptores activados de neurotrofinas dependiendo del contexto celular y cómo estos eventos intervienen en el desarrollo, funcionamiento y mantenimiento del sistema nervioso humano[49, 53].

Factor de crecimiento epidermal (EGF)

El factor de crecimiento epidermal es un polipéptido consistente de 53 residuos de aminoácidos de los cuales 6 son cisteínas. Estos residuos de cisteína forman tres puentes disulfuro intramoleculares que son importantes en el mantenimiento de la actividad biológica del EGF.

Otros factores de crecimiento con similitudes estructurales con el EGF pueden ser agrupadas dentro de la familia del EGF. Estas moléculas incluyen al factor transformador del crecimiento (TGF), amfiregulina (AR), betacelulina (BTC), heregulina (NDF/HRG), entre otros.

El receptor del EGF (EGFR) y las tirosin cinasas citoplásmicas asociadas al mismo son primordiales en el control de diversos procesos celulares durante el desarrollo embrionario y en la regulación de muchos procesos fisiológicos y metabólicos en distintos tejidos y órganos.

El EGFR es una proteína transmembranal de 170 kDa, que al unirse a su ligando específico se dimeriza e inicia la activación de su vía de señalización mediante una autofosforilación en los residuos

de tirosina. Estos residuos de tirosina fosforilados sirven como sitios de unión de alta afinidad para moléculas de señalización secundarias. La activación de las proteínas tirosin cinasas intrínsecas se continúa con una compleja cascada de señalización, que puede instruir a las células a proliferar, diferenciarse y/o sobrevivir.

En diversos ensayos se ha establecido la presencia de mRNA para EGF en distintas regiones cerebrales de mamíferos (cerebelo, tallo cerebral, corteza cerebral, bulbo olfatorio, hipocampo e hipotálamo) desde etapas embrionarias tempranas hasta la adultez. Estos mRNA son continuamente expresados en las regiones de neurogénesis activa.

En modelos establecidos de cultivo neuronal se ha determinado que el EGF tiene una función similar a los neurotransmisores y actúa como un neuromodulador en el SNC. Algunas de las funciones que se han propuesto para esta molécula, incluyen la regulación de la plasticidad sináptica en neuronas hipocámpales, estimulación de la sobrevivencia de neuronas corticales de rata, estimulación del crecimiento de neuritas, y aumento en la captura de dopamina, así como supervivencia de neuronas dopaminérgicas.

En modelos animales se ha demostrado que los embriones de ratones con inactivación del EGFR generalmente mueren a mitad del proceso de gestación. La inactivación es producida en el gen que codifica para el EGFR, comúnmente la inactivación de genes *in vivo* es llevada a cabo mediante técnicas de mutagénesis insercional. En el caso de la inactivación del EGFR se construyó un vector con cDNA humano para EGFR y se insertó en células embrionarias madre de ratón, posteriormente se seleccionaron las clonas que adquirieron dicho vector y se transfirieron a blastocitos murinos.[57, 58] En los ratones deficientes de EGFR que sobreviven, se presentan defectos epiteliales y enfermedades neurodegenerativas y los animales terminan por morir alrededor del primer mes de vida. En este mismo modelo, se ha observado la presencia de neuronas ectópicas que son siempre detectadas en la sustancia blanca del hipocampo, sugiriendo que la señalización a través del EGFR puede influir en la migración neuronal.

Ciertos reportes indican que el EGFR es crucial para la proliferación y diferenciación de los astrocitos. Por otro lado, los ratos que sobreexpresan el EGFR muestran un crecimiento deficiente y retardado. Los ligandos del EGFR como el EGF y TGF han mostrado patrones de expresión que sugieren que están involucrados en la regulación de la proliferación de precursores en el sistema nervioso en desarrollo y, en ciertas regiones, en el adulto.

La neurogénesis en el adulto puede ser incrementada por la administración de factores de crecimiento, los cuales aumentan la habilidad del cerebro adulto para funcionar normalmente y adaptarse a la enfermedad. Por esta razón se ha propuesto que los factores de crecimiento pueden constituir una opción terapéutica en el futuro y que probablemente tengan utilidad para el tratamiento de algunos desórdenes neurológicos asociados con la edad como el Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, y en otros trastornos neurodegenerativos.[59] [22, 60, 61].

Factor Transformador del Crecimiento β 1 (TGF- β 1)

El TGF- β y otros factores relacionados desempeñan funciones en numerosos grupos celulares y tejidos, incluyendo el control del ciclo celular, diferenciación, regulación del desarrollo temprano, angiogénesis, hematopoyesis y algunas funciones inmunológicas. Actualmente, la superfamilia del TGF- β comprende 100 proteínas distintas y aproximadamente 30 de ellas han sido identificadas en mamífero entre las cuales se pueden mencionar los TGF- β s (isoformas 1, 2 y 3), activinas, inhibinas, miostatina, proteínas morfogenéticas de hueso (BMPs), factores de crecimiento/diferenciación (GDFs)

y otras. En los últimos 3 años, estas citocinas han emergido como reguladores cruciales de la fisiología del sistema nervioso.

La distribución del TGF- β 1 y sus receptores en el sistema nervioso en desarrollo *in vivo* es consistente con la idea de que esta citocina puede estar involucrada en el desarrollo encefálico. Las tres isoformas del TGF- β tienen una diferente distribución *in vivo* y son consideradas como moléculas reguladoras independientes. En el SNC, las tres isoformas son producidas por las células gliales y por las neuronas. Están involucradas en funciones esenciales celulares y tisulares, incluyendo el control del ciclo celular, la regulación del desarrollo temprano y la diferenciación y supervivencia neuronal.

Los TGF- β 2, TGF- β 3 y sus respectivos receptores son expresados en estructuras embrionarias como la notocorda y la placa de piso y en áreas del mesencéfalo donde las neuronas dopaminérgicas se desarrollan, sugiriendo que el TGF- β es requerido para promover la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. Diversas publicaciones sugieren que los TGF- β no son neurotróficos por sí mismos sino que actúan coordinadamente con otras moléculas, como el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), para inducir la supervivencia neuronal.

Estudios inmunohistoquímicos demuestran una amplia distribución de TGF- β 2 y β 3 en el SNC en desarrollo. Además, dichos estudios parecen indicar que los TGF- β , 2 y 3, son importantes durante la regulación de la migración y diferenciación neuronal al igual que durante la proliferación y diferenciación de las células gliales.

Existen muy pocos estudios anatómicos referentes a la distribución de TGF- β 1 en el cerebro. El TGF- β 1 es expresado por células en las regiones de proliferación (zona ventricular), mientras que los receptores TGF- β son expresados por neuronas en migración y por la glia radial, lo cual sugiere que este factor de crecimiento puede desempeñar funciones durante la migración neuronal. Algunos estudios han reportado la expresión de TGF- β 1 en cultivos de neuronas y astrocitos.

Una evidencia adicional con respecto al papel del TGF- β durante el desarrollo del encéfalo ha provenido de la reciente generación de ratones TGF- β 1 knockout. Esos animales muestran un incremento en el número de neuronas apoptóticas, reducción en la integridad presináptica neocortical, expresión reducida de proteínas de matriz extracelular y extensa microgliosis. Estos datos proponen que el TGF- β 1 endógeno puede ser un modulador clave del desarrollo de la corteza cerebral.

Se ha demostrado que el TGF- β se une a proteínas de superficie denominadas tipo I (TGFRI), tipo II (TGFRII) y tipo III (TGFRIII). Los receptores tipos I y II están presentes en diversas regiones del encéfalo en desarrollo y del sistema nervioso adulto. El mRNA del TGFRII se ha detectado en la corteza cerebral, en el mesencéfalo, cerebelo, tallo cerebral y en el hipocampo. Estudios que utilizan la hibridación *in situ* muestran la presencia del mRNA de estos receptores en el encéfalo posterior en embriones de rata. Se ha confirmado la expresión de los receptores I y II por neuronas y astrocitos *in vivo* e *in vitro*; estos receptores son regulados espacial y temporalmente durante el desarrollo.

Como se mencionó en un apartado anterior de este capítulo, los astrocitos además de proporcionar soporte estructural y trófico están involucrados en diversos procesos del desarrollo encefálico. Se ha observado que el TGF- β 1 afecta la morfología y motilidad de los astrocitos. Aparentemente, los astrocitos derivados de regiones encefálicas diferentes responden distintivamente al TGF- β 1.

Por otro lado, la distribución tanto de los receptores como de los ligandos TGF- β en la corteza cerebral en desarrollo indican que este factor puede interferir durante la migración neuronal. Estudios recientes [62] han demostrado que el TGF- β 1 altera la migración neuronal en la corteza cerebral. Empleando diversas concentraciones de TGF- β 1 se ha encontrado que la migración es promovida a bajas concentraciones de TGF- β 1, en tanto que a altas concentraciones la migración se entorpece. Este

acontecimiento es seguido de un incremento en los niveles de diversas proteínas de adhesión, como nCAM e integrinas. A partir de estos resultados, los autores de tales estudios han concluido que el TGF- β 1 está involucrado en la laminación cortical mediante la modulación de los niveles de proteínas de adhesión en la glia radial y en las neuronas en migración.[56, 61, 63, 64]

Quimiocinas

Las quimiocinas son una familia importante de las citocinas y por esa razón se incluyen en la presente revisión. Fueron descubiertas originalmente como factores quimiotácticos involucrados en el tránsito leucocitario. En la última década, se ha comprobado que los receptores para quimiocinas no están restringidos a los leucocitos. En el SNC los receptores para quimiocinas no se encuentran únicamente en la microglia, sino que también se encuentran en los astrocitos, oligodendrocitos y neuronas. Estos resultados han sido tan interesantes que actualmente se opina que el estudio de las quimiocinas y sus receptores en el sistema nervioso central no es solamente relevante para la comprensión de la fisiología y patofisiología de éste, sino que puede conducir al desarrollo de blancos para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Se reconoce que las quimiocinas son moléculas plurifuncionales y activan diferentes tipos celulares. Además de su actividad quimiotáctica, las quimiocinas han sido implicadas en la modulación de la adhesión celular, la fagocitosis, secreción de citocinas, activación celular, proliferación, apoptosis y angiogenesis.

La fractalcina/CX3CL1 y la SDF-1a/CXCL12 son las únicas quimiocinas expresadas constitutivamente en el SNC, principalmente por neuronas y astrocitos respectivamente. Diferentes poblaciones celulares del SNC han sido identificadas como fuentes de quimiocinas incluyendo la microglia, astrocitos neuronas y células endoteliales. Estudios conducidos con el fin de identificar las funciones de las quimiocinas en el encéfalo en desarrollo han reportado que las quimiocinas pueden influenciar la migración de diferentes poblaciones de neuronas y progenitores neuronales. RANTES/CCL5 parece inducir la migración y diferenciación, *in vitro*, de un subtipo de neuronas nociceptivas de ratón [22].

Estudios *in vitro* han demostrado que SDF-1a/CXCL12 es un potente quimioatrayente para diversos tipos de células neuronales, incluyendo precursores neuronales del ectodermo, progenitores de neuronas corticales y neuronas del giro dentado. Estudios *in vivo* utilizando ratones genéticamente modificados deficientes en receptores de quimiocinas o en sus ligandos indican un papel crucial de estas moléculas en el cerebro en desarrollo. Los animales deficientes en SDF-1a/CXCL12 o en su receptor CXCR4 presentan una muerte temprana y exhiben anomalías graves en el desarrollo cerebelar. Los ratones deficientes en CXCR4 muestran desarrollo anormal del giro dentado del hipocampo, que aparece pequeño e inmaduro. Por lo tanto, se considera que el SDF-1a y su receptor CXCR4 desempeñan funciones importantes durante la proliferación y migración celular de distintas poblaciones neuronales y, son esenciales durante la morfogénesis del giro dentado, cerebelo y neocorteza. [22,65]

La expresión de CCR1 en el cerebelo de ratas neonatales ha sido determinada, mostrando que CCR1 está presente en neuronas y células de la glia durante el desarrollo cerebelar, específicamente durante los periodos de extensión de neuritas y maduración celular. La importancia de CCR1 durante el desarrollo del cerebelo aún no está definida.

La quimiocina Gro- α /CXCL1 ha mostrado ser expresada por astrocitos de la médula espinal y ser un potente promotor de la proliferación de precursores de oligodendrocitos.

Quimiocinas y enfermedad

Las quimiocinas y sus receptores están involucrados en la patogénesis de diversas enfermedades neurológicas, donde se incluyen la esclerosis múltiple, Alzheimer, demencia asociada a HIV e isquemia cerebral. Estos estados patológicos pueden ser consecuencia de la sobreexpresión de ciertos receptores para quimiocinas en áreas cerebrales específicas [22, 65, 66].

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un gas difusible de vida media corta, que actúa de forma autócrina o parácrina en diferentes tejidos. El NO tiene importantes funciones en los sistemas inmunológico, cardiovascular y nervioso. Este gas no es una citocina, pero se le considera una molécula mensajera que transmite señales entre células distantes. Sus funciones sobre la presión arterial son tan importantes como su actividad como un neurotransmisor [20].

El NO es sintetizado por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) que cataliza la conversión de L-arginina y oxígeno a NO y citrulina. Un grupo heterogéneo de cofactores (NADPH, FAD, FMN grupo Hemo, calmodulina) es requerido para la actividad de esta enzima. Tres diferentes isoformas de NOS han sido identificadas en mamíferos: NOS neuronal (nNOS o NOS-I), NOS inducible (iNOS o NOS-II), y NOS endotelial (eNOS o NOS-III). La principal isoforma expresada en el cerebro es la nNOS y su expresión está restringida a las neuronas. Las otras isoformas se encuentran en otros tipos celulares en el SNC.

EL NO sintetizado por la nNOS actúa como modulador de la actividad sináptica, y tiene importantes funciones durante la diferenciación neuronal, la sobrevivencia y la plasticidad sináptica. Además, a causa de que puede ser citotóxico, el NO puede estar involucrado en procesos patológicos del SNC como en algunas enfermedades neurodegenerativas, concretamente en la enfermedad de Parkinson.

El NO puede desempeñar varias funciones durante el proceso de maduración que ocurre en el curso de la neurogénesis embrionaria y adulta, diversos trabajos apuntan a que parece ser requerido para inducir el cambio de las células neuronales inmaduras proliferativas hacia neuronas bien diferenciadas. Se ha observado que el evitar la formación de NO durante la etapa embrionaria conduce un número excesivo de células en diferenciación y, como una consecuencia, al final los encéfalos tienen una organización defectuosa. Por tanto, la producción de NO en el momento y lugar adecuado durante el desarrollo y la vida postnatal tiene importantes implicaciones funcionales para el correcto balance entre la proliferación y la diferenciación [20,67].

Los mecanismos moleculares a través de los que el NO ejerce su acción antiproliferativa aún no han sido establecidos, lo mismo que las consecuencias que pueden tener los cambios en la expresión de NO durante el desarrollo embrionario. Sin embargo, un mecanismo propuesto señala al EGFR como el blanco molecular de los efectos antiproliferativos del NO. Esta proposición se basa en que el NO inhibe reversiblemente la actividad de las cinasas acopladas al receptor EGF en células neuronales y esto es muy importante porque las células presentes en las regiones cerebrales de mitosis elevada expresan el EGFR y, además, el número de progenitores incrementa después de la activación del EGFR por alguno de sus ligandos (EGF). Varios estudios *in vitro* apoyan este mecanismo de acción del NO. Así por ejemplo, cuando células murinas transfectadas con alta expresión del receptor EGFR son expuestas a NO ó a donadores de NO, se puede observar que disminuyen sus tasas de proliferación. Además, ha sido comprobado que el tratamiento de células precursoras neuronales con el inhibidor de la NO sintasa, N-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) incrementa la proliferación y produce un decremento la diferenciación de los precursores hacia neuronas maduras, en tanto, los donadores de NO inhiben la proliferación e incrementan la diferenciación neuronal. Las señales que regulan la producción de NO durante el desarrollo neuronal se desconocen, sin embargo ciertos autores sugieren

una función potencial del BDNF debido a la capacidad de aumentar la expresión de nNOS en muchas poblaciones neuronales del SNC en desarrollo y en el SNC del adulto.[20, 67, 68]

Prostaglandinas

Las prostaglandinas son un grupo de moléculas que ejercen diversas funciones, a pesar de no ser citocinas tienen un papel importante durante el curso de las reacciones inflamatorias, lo que es más, muchos agentes farmacológicos encargados del control de las reacciones inflamatorias están dirigidos a inhibir la producción de dichas moléculas.

Las prostaglandinas son ácidos carboxílicos insaturados que consisten de un esqueleto de 20 carbonos y un anillo de cinco miembros. Son bioquímicamente sintetizados a partir del ácido araquidónico. Desempeñan diversas funciones, actúan sobre diferentes tipos celulares y, en general, sus acciones causan constricción muscular y reacciones inflamatorias. Otros efectos incluyen el movimiento de calcio, la regulación hormonal y el control del crecimiento celular. Debido a que su vida media es muy breve, las prostaglandinas sólo ejercen efectos parácrinos o autócrinos.

La vía de síntesis de las prostaglandinas es iniciada por la ciclación del ácido araquidónico por la ciclooxigenasa (COX). La forma inducible de COX, COX-2, es un gen que se encuentra tempranamente en las neuronas y en las espinas dendríticas. La expresión de COX-2 es regulada durante el desarrollo y, es particularmente alta durante periodos de remodelamiento sináptico dependiente de actividad. La transcripción del gene para COX-2 está modulada por las citocinas inflamatorias y los glucocorticoides. Las primeras activan la transcripción, mientras que los segundos la inhiben. [70-72]

Recientemente diversos grupos han descrito una nueva función de las prostaglandinas durante el desarrollo cerebral, que tiene relación con la masculinización de la conducta sexual.

Tales estudios se han encaminado a tratar de explicar de qué manera el cerebro llega a ser femenino o masculino. En las etapas tempranas del desarrollo, la morfología cerebral es idéntica para ambos sexos. En etapas posteriores del desarrollo las diferencias emergen. Por ejemplo, una región denominada núcleo sexualmente dimórfico es siete veces más grande en el macho con respecto a las hembras. Esta diferencia está determinada neonatalmente por la protección asociada a estradiol durante una fase de muerte celular por apoptosis.[69]

La adquisición de un cerebro fenotípicamente masculino requiere de dos procesos activos independientes: masculinización y defeminización. La masculinización es la organización del sustrato neural permisivo para la expresión adulta de la conducta sexual masculina cuando sea activado por testosterona y su metabolito activo el estradiol. La defeminización es la pérdida de la capacidad adulta de responder a los efectos inductores de conductas sexuales femeninas del estradiol y progesterona.

Los procesos de feminización, masculinización y defeminización de la conducta son ampliamente dirigidos por los esteroides gonadales. El área preóptica (POA) juega un papel central en el control de la conducta sexual masculina y femenina; es el sitio crucial para la regulación de la secreción hormonal y es el sustrato neural crucial en el control de la conducta característica sexual de los machos (monta, penetración y eyaculación). Las lesiones producidas en esta área interrumpen los ciclos ovulatorios en las hembras e impiden la conducta copulatoria en los machos. [70]

Ha sido establecido que la síntesis de andrógenos en los testículos del feto, con la consecuente aromatización a estradiol en las neuronas, son los fenómenos clave para la masculinización del cerebro en desarrollo. Por lo tanto, el cerebro fetal comienza los procesos de masculinización a medida que las gónadas secretan hormonas masculinas, en tanto que en el cerebro una porción de esa testosterona es convertida a estradiol por la enzima aromatasa. Los estrógenos se unen a los receptores para estrógeno y masculinizan la morfología y conducta cerebral. Sin embargo la forma en que los estrógenos dirigen la masculinización aún es desconocida. Un mecanismo propuesto por Amateu y McCarthy sugiere que son realmente las prostaglandinas inducidas por el estradiol quienes masculinizan el cerebro. [71]

De las prostaglandinas sintetizadas por COX-2, solamente la síntesis de la prostaglandina PGE₂ es acrecentada por el estradiol en el POA en desarrollo. Diversos estudios han mostrado que los esteroides pueden masculinizar el cerebro perinatal de las ratas a través de la inducción de la prostaglandina E2. El receptor de la PGE₂, llamado EP, pertenece a la familia de los receptores con 7 dominios transmembranales y está asociado, a través de las proteínas G, a la vía de señalización del cAMP, por la activación de la adenilato ciclasa.

Se ha observado que las ratas machos recién nacidas tratadas con inhibidores de COX-2, como la indometacina y la aspirina, desarrollan conductas copulatorias menores que las observadas en ratas sin tratamiento; la mismas consecuencias han sido observadas a través del tratamiento perinatal. Contrariamente, la administración de PGE₂ exógena a ratas femeninas recién nacidas induce la masculinización cerebral sin necesidad de esteroides; además las ratas femeninas neonatas administradas con PGE₂ mostraron conductas sexuales masculinas [69, 70, 72]. Por lo tanto, incrementos de PGE₂ inducidos por estradiol en el POA son necesarios y suficientes para la inducción de la conducta sexual masculina y, como sugieren algunos autores, estos hallazgos constituyen el primer paso para la comprensión de los mecanismos moleculares de la actividad de las hormonas esteroides durante el periodo perinatal.[71]

Como algunos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas son utilizados terapéuticamente en las etapas finales de la gestación (para detener las amenazas de parto prematuro, para acelerar el cierre del conducto arterioso o para evitar hemorragias intraventriculares en los prematuros) quedan por evaluar más a fondo los efectos perjudiciales de estos anti-inflamatorios cuando se prescriben como terapéutica al final del embarazo. Usarlos inadvertidamente al principio del embarazo puede tener el riesgo mencionado de una interferencia en la diferenciación gonadal. [69-71]

Capítulo 4

Enfermedades mentales

La salud mental debe considerarse uno de los temas más importantes de salud pública, como se evidencia por la prevalencia de problemas psiquiátricos asociados con discapacidad, sufrimiento personal y familiar; así como con un gasto económico importante. En el año 2000, se registraron a las enfermedades mentales como la 3ª causa de discapacidad y se encontró que afectan principalmente a la población con edades entre los 15-64 años, lo cual es significativo si se considera que ese grupo representa la etapa más productiva; seguido por los adultos mayores de 65 años. [73].

Además de los problemas anteriores, las enfermedades mentales también han sido relacionadas con la conducta violenta, como la de los suicidas y homicidas.[74]. De acuerdo a la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica, alrededor de un 28.6% de la población ha sufrido algún trastorno mental al menos una vez a lo largo de la vida.[75]

Generalidades

Las enfermedades mentales en un principio fueron consideradas como sucesos sobrenaturales cuyo origen se atribuía a la posesión del alma por los demonios o sino a castigos de los dioses. Todavía al final de la Edad Media, la publicación del Malleus Maleficarum (en el año 1489) y su uso por la Inquisición dejó en manos de los sacerdotes el diagnóstico y el “tratamiento” de los endemoniados o poseídos por el demonio, los cuales en una buena parte eran individuos con algún grado de desorden mental. Con el paso del tiempo las enfermedades mentales también fueron objeto de la atención de artistas y filósofos. Sin embargo no se debe olvidar que desde el siglo XVI algunos enfermos mentales en España y América fueron internados en hospitales, como el Hospital General para Convalecientes y Pobres Desamparados que, junto a la iglesia de San Hipólito, fundó en 1567 Fray Bernardino Álvarez a un lado de la Alameda en la ciudad de México. Apenas al comienzo del siglo XIX, cuando en Europa se comienzan a definir diversas especialidades médicas como la neurología, es cuando la psiquiatría se incorpora definitivamente al campo de la medicina. [76]

Fue solo más recientemente, a partir del descubrimiento de los neuropéptidos/neurotransmisores, cuando se dio un paso muy importante para intentar comprender y proponer tratamientos para las enfermedades psiquiátricas. Sin embargo, aún después de relacionar los desórdenes en la producción de neurotransmisores con las enfermedades mentales, la terapéutica de las mismas continuó siendo problemática, ya que por lo general se trataba de padecimientos multifactoriales que no se podían atribuir a una sola causa.

Por otra parte, estudios recientes que ya hemos mencionado en capítulos anteriores han revelado que existen numerosas interacciones entre los sistemas inmune, endocrino y neurológico y que la pérdida de la homeostasis entre ellos puede estar asociada a la aparición de algunos cambios en la conducta de las personas y lo mismo en animales de laboratorio. Estas observaciones han generado nuevas esperanzas para reconocer la fisiopatología de dichos trastornos y, finalmente, para poder tratarlas con mayor éxito.

Actualmente se postula que las enfermedades mentales pueden presentarse a causa de ciertas lesiones orgánicas y viceversa. Aunque no son frecuentes, parece que ciertas lesiones cerebrales en las que participan mecanismos inmunológicos están asociadas a la aparición de desórdenes psiquiátricos. Las hormonas sexuales y los glucocorticoides que se elevan durante el estrés también influyen no solo sobre el sistema inmune sino también sobre la conducta y, por otra parte, se ha demostrado que la

formación de autoanticuerpos contra antígenos cerebrales así como los cambios en la producción de las citocinas pueden alterar el desarrollo y la funcionalidad del cerebro. No obstante, no existe consenso al respecto y, para algunos, la formación de autoanticuerpos y la activación de otros mecanismos inmunológicos son simples consecuencias de una enfermedad primaria.

Las estructuras límbicas han sido estudiadas extensamente por su papel en la modulación y procesamiento de las emociones, la memoria y diversas funciones cognitivas. Los resultados de numerosos trabajos han mostrado de manera clara que existen conexiones aferentes y eferentes entre el sistema límbico y los esteroides suprarrenales, las hormonas gonadales, la hormona tiroidea, las hormonas que se liberan cuando se estimula el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales y las citocinas que producen las células del sistema inmunológico (más adelante) [77]

La psicoimmunología y la psiconeuroinmunología son disciplinas relacionadas, sobre las cuales se realizan investigaciones que tratan de encontrar relaciones entre los acontecimientos fisiológicos y los procesos psicológicos. De este modo, poco a poco la inmunología ha contribuido en el conocimiento de lo que es la mente y de los mecanismos que afectan sus funciones.

Clasificación de los trastornos mentales

La clasificación de las enfermedades psiquiátricas no es una tarea fácil, ya que estas enfermedades pueden ser multifactoriales y presentarse en conjunto, siendo difícil establecer un patrón común.

Los esfuerzos para clasificar a las enfermedades mentales se pueden remontar hasta las civilizaciones egipcias y sumerias. Las antiguas civilizaciones de griegos y romanos describieron cinco categorías de trastornos mentales, incluyendo frenitis, manía, melancolía, histeria y epilepsia. A finales del siglo XIX, Emil Kraepelin desarrolló un sistema basado en diversos enfoques: síntomas, evolución del cuadro clínico y estado terminal. [80-81] Él estudió grupos de pacientes cuyos trastornos mentales tenían el mismo curso para determinar sus características clínicas compartidas.

Actualmente, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), representa la mejor clasificación estandarizada de las enfermedades mentales y se utiliza internacionalmente.[80] Conserva el enfoque propuesto por Emil Kraepelin. Los trastornos del DSM-IV se categorizan de acuerdo con una descripción de síntomas que surgen en un determinado patrón o grupo. El DSM-IV agrupa en 16 categorías principales a las enfermedades mentales, de acuerdo con los síntomas que presentan.

Para los fines de este trabajo, no se incluyen todos los grupos propuestos por el DSM-IV. Solamente se referirán algunos de los grupos principales y no se mencionarán las subclasificaciones. El cuadro de clasificación para las enfermedades psiquiátricas que a continuación se muestra constituye una adaptación de diversos autores. [78-80]

Cuadro I Clasificación de las enfermedades mentales

I. TRANSTORNOS POR ANSIEDAD	Ansiedad generalizada
	Desórdenes de pánico
	Fobia específica
	Fobia social
	Transtornos de estrés postraumático
II. TRANSTORNOS SOMATOFORMES Y DISOCIATIVOS	Desorden obsesivo-compulsivo
	Transtornos somatoformes (Hipocondría, somatización, transtorno del dolor)
III. TRANSTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO	Transtornos disociativos (Transtorno de personalidad)
	Transtornos depresivos (y subtipos)
IV. TRANSTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN	Transtorno bipolar
	Anorexia
V. TRANSTORNOS DEL SUEÑO	Bulimia
	Insomnio
	Hipersomnia
VI. TRANSTORNOS RELACIONADOS CON SUSTANCIAS	Narcolepsia
	Transtornos relacionados con el alcohol
	Alucinógenos
	Anfetaminas (o similares)
	Cafeína
	<i>Cannabis</i>
	Cocaína
	Inhalantes
	Nicotina
Opiáceos	
VII. ESQUIZOFRENIA Y OTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS	Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos
	Esquizofrenia (y sus subtipos)
VIII. TRANSTORNOS AMNÉSICOS Y COGNOSCITIVOS	Transtornos psicóticos debido a diferentes causas
	Delirio
	Demencia (incluye demencia tipo Alzheimer)
IX. TRANSTORNOS DE LA IDENTIDAD SEXUAL Y DEL GÉNERO	Transtornos amnésicos
	Transtornos sexuales
X. TRANSTORNOS DE INICIO EN LA INFANCIA, NIÑEZ O ADOLESCENCIA	Transtornos de la identidad sexual
	Retraso mental
	Transtornos del aprendizaje
	Transtorno de habilidades motoras
	Transtornos de la comunicación
	Transtornos generalizados del desarrollo
Transtornos por déficit de atención	

Ciclo vital humano y trastorno mental

No es sencillo establecer un concepto de trastorno mental y la polémica puede ser mucha. De acuerdo al DSM-IV un trastorno mental se define como *“una conducta clínicamente significativa o síndrome o patrón psicológico que ocurre en un individuo y está relacionado con enfermedad actual (un síntoma doloroso) o incapacidad (deterioro en una o más áreas importantes del funcionamiento) o con un riesgo aumentado de manera significativa de sufrir muerte, dolor, incapacidad o pérdida de la libertad”*. [80]

Debe observarse que una respuesta esperada para un evento particular (p. ej., duelo por la pérdida de un ser querido), no debe considerarse un trastorno mental. Las circunstancias de conflictos con la sociedad, religiosos o políticos tampoco deben considerarse trastornos mentales, a menos que el conflicto represente una disfunción individual.

El estudio del ciclo vital humano permite explicar la conducta del individuo, entender las fases normales del desarrollo y predecir los problemas y las complicaciones que puedan surgir. Cada una de las etapas se puede corresponder con crisis emocionales o factores predisponentes a sufrir una enfermedad mental. Tanto los factores biológicos como los culturales y sociales del individuo influyen en el desarrollo de ciertos estados patológicos. Por ejemplo, en la senectud se pueden desarrollar enfermedades psiquiátricas como la demencia tipo Alzheimer, que se estudiará más a fondo en capítulos posteriores.[81]

Neurotransmisores

Como ya se ha mencionado, los trastornos mentales pueden tener múltiples causas, fisiológicas, psicológicas o bien socioculturales. Independientemente de sus causas, diversos trastornos psiquiátricos han sido relacionados con alteraciones en la producción de neurotransmisores y/o en la expresión de sus receptores. Por ejemplo, se ha considerado que el trastorno obsesivo-compulsivo puede ser resultado de un déficit de serotonina; mientras el trastorno de ansiedad generalizada se ha ligado a falta de receptores para el neurotransmisor GABA. Además diversos fármacos, como los antidepresivos, tienen como blanco de acción a los neurotransmisores o sus receptores. [81, 82]

Un neurotransmisor es una biomolécula sintetizada generalmente en las neuronas pre-sinápticas. En estas células el neurotransmisor se encuentra en el interior de vesículas, de las cuales, por exocitosis dependiente de Ca^{2+} , se vierte hacia el espacio sináptico y produce un cambio en el potencial de acción de la neurona post-sináptica.

La estructura fundamental en la neurotransmisión es la sinapsis. Está constituida por tres elementos, neurona presináptica, hendidura sináptica y el elemento postsináptico. La neurona presináptica almacena a los neurotransmisores en vesículas. La hendidura sináptica es el espacio donde es liberado el neurotransmisor y se ubica a unos 20-30nm de separación entre el elemento pre y post sináptico. El elemento post sináptico es generalmente parte una espina dendrítica de una segunda neurona. En la cara interna de la membrana plasmática del elemento post sináptico suele existir un material denso, que se denomina densidad postsináptica. (Fig. 14)[83]

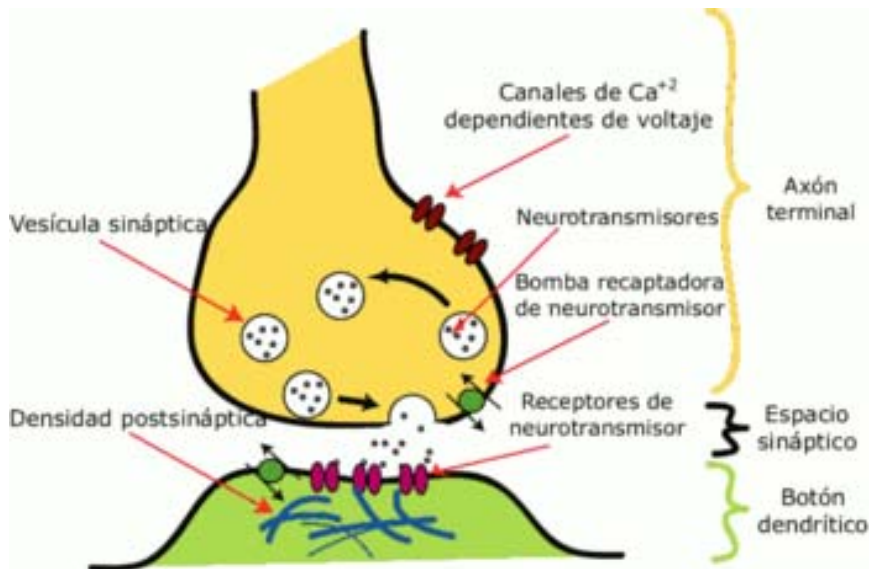


Fig. 1 Estructura de la sinapsis. Figura tomada de Internet

De este modo, para que una molécula sea clasificada como neurotransmisor debe reunir ciertos criterios:

1. La molécula se sintetiza en la neurona
2. La molécula está presente en la neurona presináptica y se libera en cantidades fisiológicamente significativas mediante la despolarización.
3. Cuando se administra de manera exógena, como fármaco, la molécula exógena produce los mismos efectos que los neurotransmisores endógenos.
4. Existe un mecanismo en las neuronas o en la hendidura sináptica que elimina o desactiva el neurotransmisor.

Además de los neurotransmisores existen otras moléculas que pueden influenciar la actividad neuronal y que han sido denominados *neuromoduladores* y *neurohormonas*. Los neuromoduladores son sustancias que modulan la respuesta de la neurona a un neurotransmisor. Se originan en sitios celulares no sinápticos. (p. Ej. CO₂, NH₃, adenosina y otras purinas, prostaglandinas y otros metabolitos del ácido araquidónico y del óxido nítrico). Las neurohormonas son sustancias que se liberan al torrente sanguíneo y tienen efectos neuronales. [81, 82]

Los neurotransmisores se han clasificado en tres grandes grupos: las aminas, los aminoácidos y los neuropéptidos.

Aminas

Existen seis aminas biógenas que actúan como neurotransmisores: dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina, acetilcolina e histamina. La dopamina, la noradrenalina y la adrenalina son sintetizadas a partir del mismo precursor, la tirosina y constituyen el grupo de las catecolaminas. El triptófano es el aminoácido precursor de la serotonina, que es una indolamina. Una característica común a todas las aminas biógenas es que todas son sintetizadas en el axón terminal. Las enzimas necesarias para su síntesis se sintetizan en el cuerpo celular, pero se trasladan al axón, de modo que la producción real se lleva a cabo en el mismo lugar donde ocurre la liberación.

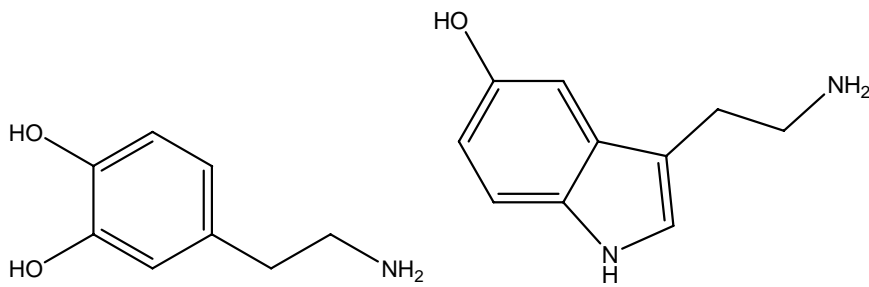


Fig. 2 DOPAMINA

Fig. 3 SEROTONINA

Aminoácidos

El SNC contiene altas concentraciones de ciertos aminoácidos que actúan como neurotransmisores. Los más conocidos son el glutamato y el GABA. El primero tiene una actividad estimulante, mientras el GABA es un inhibidor. Estos dos aminoácidos son extremadamente potentes en su habilidad para alterar las descargas neuronales.

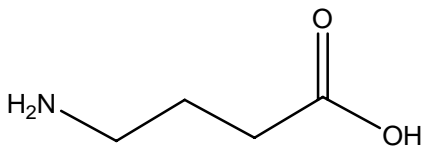


Fig. 4 GABA

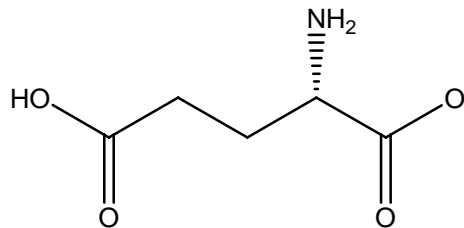


Fig. 5 GLUTAMATO

Péptidos

Se diferencian de los otros dos tipos de neurotransmisores en que se forman en el cuerpo celular, donde reside la información necesaria para su síntesis. Los neurotransmisores peptídicos pueden tener mayor tiempo de acción que los neurotransmisores de los otros dos grupos antes mencionados. En el siguiente cuadro se muestran los principales péptidos neurotransmisores del SNC.

Cuadro II Principales neuropéptidos

Familia	Ejemplos
Opioides	Endorfinas, encefalinas, dinorfinas
Neurohipofisiarias	Vasopresina, oxitocina
Taquicinas	Sustancia P, neurocinina
Gastrinas	Gastrina, colecistocinina
Otros	Neuropéptido Y, neurotensina, galamina

Aunque existe un gran número de neurotransmisores, en los cuadros siguientes sólo se resumen los más importantes para el estudio de la conducta. (ver cuadro XXI y XXII) [81, 82]

Cuadro III Principales neurotransmisores asociados con la conducta

Neurotransmisor	Tipo	Función
Acetilcolina	Colinérgica	La acetilcolina puede desempeñar funciones inhibitorias o excitatorias dependiendo del tipo de célula blanco y del receptor con el cual interaccione (nicotínico o muscarínico). Importante en la contracción muscular.
Norepinefrina	Catecolamina	Ayuda a regular la excitación, el sueño y el humor. También puede incrementar la presión sanguínea, producir vasoconstricción y acelerar el ritmo cardiaco.
Dopamina	Catecolamina	A nivel celular, las acciones de la dopamina dependen de la expresión del subtipo de receptor y las acciones de otros neurotransmisores sobre la misma neurona blanco.
Serotonina	Indolamina	Varias respuestas conductuales asociadas, alimentación, control de las emociones, control del sueño/vigilia, nocicepción, control de la temperatura corporal.
Colecistocinina	Péptido	Excita a las neuronas límbicas
Endorfinas	Péptidos	Regulación del estrés, dolor y estado de ánimo
Encefalinas	Péptidos	Regulación del estrés, dolor y estado de ánimo
Sustancia P	Péptidos	Se ha implicado en la enfermedad de Alzheimer y en trastornos afectivos. También se le ha asociado a la regulación del ritmo respiratorio, náuseas/emésis y dolor.
GABA	Aminoácido	Inhibe el disparo de los potenciales de acción mediante la hiperpolarización de la membrana. Principal neurotransmisor inhibitorio del SNC de los mamíferos.
Glicina	Aminoácido	Neurotransmisor inhibitorio del SNC
Glutamato	Aminoácido	Principal neurotransmisor excitatorio del SNC. Ejerce efectos en prácticamente cualquier región del SNC.
Histamina	Aminoácido	En base a los efectos presuntivos de los antagonistas de la histamina en el sistema nervioso central, se cree que sus funciones están implicadas en la regulación de la excitación, la temperatura corporal y la dinámica vascular.

Tipos de receptores

Las acciones de los neurotransmisores están mediadas por la unión a su receptor. Los receptores se clasifican con base a su estructura en receptores ionotrópicos y receptores metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos son asociaciones de proteínas que forman un canal iónico a través de la membrana que permite el paso de diversos iones (Na⁺, K⁺, Cl⁻, otros.). La apertura de canales es un proceso rápido por lo que la activación de estos receptores da lugar a respuestas inmediatas pero de poca duración. (Fig.19).

Los receptores metabotrópicos están acoplados a proteínas G, dando lugar a la movilización de segundos mensajeros y activación de varias enzimas. Están compuestos por siete motivos hidrofóbicos

que atraviesan la membrana plasmática. En el extremo carboxilo se encuentra la parte del receptor que se asocia a la proteína G. Las respuestas mediadas por este tipo de receptores son más lentas pero de mayor duración.[16, 83]

Cuadro IV Principales clases de neurotransmisores del SNC y sus receptores

Neurotransmisor	Receptor
Glutamato	NMDA, AMPA/kainato y metabotrópico
GABA	GABA _A R y GABA _B R
Glicina	GlyR
Acetilcolina	Nicotínico y muscarínico
Serotonina (5-HT)	5-HTR ₁₋₇
Norepinefrina	A ₁₋₂ , β ₁₋₃
Dopamina	D ₁₋₅
Histamina	RH ₁₋₄
Colecisticinina	CCC _A , CCC _B

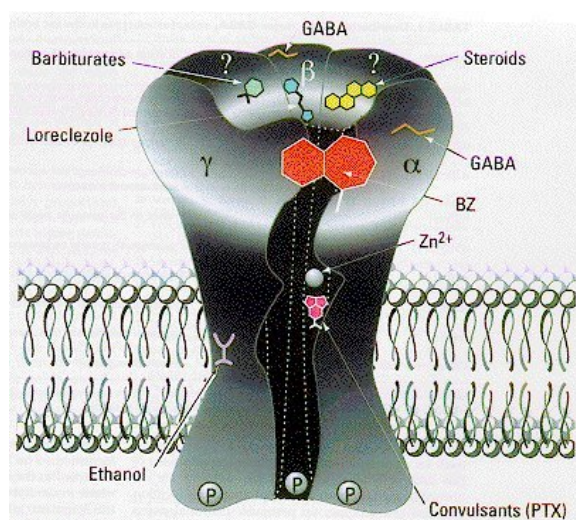


Fig. 6 Ejemplo de un receptor ionotrópico, donde el canal iónico tiene múltiples sitios para la unión de GABA y otras moléculas que no son neurotransmisores. (Tomada de Internet)

No debe perderse de vista, que el sistema nervioso y el sistema inmune pueden interactuar de una manera bidireccional, con ligandos y receptores compartidos, de tal manera que puede existir una modulación mutua. De este modo, prácticamente todos los neurotransmisores pueden influir sobre las respuestas del sistema inmune ya que tanto los linfocitos como los macrófagos tienen receptores de membrana para ellos. Así mismo, una parte importante de los auto-anticuerpos naturales (como la anti-tubulina) tienen reactividad por el cerebro, en cuyas estructuras existen, además, receptores para prácticamente todas las citocinas, en especial para las conocidas por su participación en las reacciones inflamatorias.

Se puede hacer un comentario adicional sobre los receptores para los neurotransmisores. Aunque todos ellos tienen un sitio de unión específico para su ligando natural (GABA por ejemplo); existen diversas sustancias que no son neurotransmisores (hormonas, benzodiazepinas, anestésicos, etc.) y que sin embargo pueden unirse al receptor y estimular las vías de señalización asociadas en la misma forma y con las mismas consecuencias que lo hace el ligando natural. La solubilización de un receptor tiene un efecto contrario al de esa misma molécula unida a la membrana. Por otra parte, la industria farmacéutica ha logrado la síntesis de numerosos productos, análogos o no, que pueden funcionar como agonistas o antagonistas de los receptores para varios transmisores o que, como el Prozac,

bloquean el reciclamiento del ligando (la serotonina en este caso) en la sinapsis y prolongan su permanencia o vida media y sus posibilidades de estimular.

Enfermedades mentales y citocinas

Desarrollo anormal del cerebro

Los desórdenes neuroconductuales, incluyendo la mayor parte de las enfermedades psiquiátricas, por lo general tienen un origen multifactorial. Los factores genéticos y los ambientales tienen la participación más importante en la manifestación de los síntomas de las enfermedades mentales.

Como se mencionó en el capítulo correspondiente al desarrollo embrionario del cerebro, recientemente se ha acumulado evidencia sugerente de que el desarrollo anormal del cerebro durante la etapa gestacional contribuye a la manifestación de diversos trastornos neurológicos que pueden manifestarse más adelante, después del nacimiento, en cualquier momento de la vida del individuo. Por ejemplo, diversos estudios han mostrado que la esquizofrenia no puede ser completamente explicada en base a la herencia genética y se ha propuesto que en su aparición también pueden influir las agresiones prenatales, el estrés materno, las infecciones virales y diversas complicaciones obstétricas. Como todos estos procesos tienen en común un aumento en la producción de citocinas inflamatorias, se ha propuesto que, en individuos con factores de riesgo (como los genéticos) ellos pueden actuar como un gatillo y “disparar” la aparición de síntomas de esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos en la adolescencia o adultez temprana.[48, 84]

Citocinas y conducta

Las primeras evidencias encontradas que relacionan los trastornos conductuales con los aumentos en la producción de citocinas inflamatorias provienen de las observaciones en las alteraciones conductuales observadas (principalmente trastornos psicóticos o depresivos) en pacientes con infecciones o con cáncer y sujetos que reciben tratamientos con citocinas recombinantes. [84-86]

Una gran cantidad de observaciones sugiere que las citocinas pro-inflamatorias, principalmente el TNF- α , IL-1 e IL-6, son capaces de inducir el llamado “*síndrome de la conducta del individuo enfermo*”. Dicho síndrome es parte de una reacción homeostática normal durante un episodio infeccioso. Está asociada típicamente con cambios conductuales como disfunción cognitiva, ansiedad/irritabilidad, anergia/fatiga, anorexia, alteraciones en los patrones de sueño e incremento en la sensibilidad al dolor, así como cierto grado de anhedonismo. Los síntomas más característicos de la conducta de los enfermos, mediados por citocinas inflamatorias, pueden ser reproducidos en animales de laboratorio y en humanos mediante la administración de cada una de las citocinas que hemos mencionado, en forma aislada o mediante el uso de sus inductores (endotoxina o lipopolisacárido de la pared celular de bacterias gram negativas). [84, 86,87]

El síndrome de la conducta de los enfermos, inducido por citocinas inflamatorias, es normalmente un fenómeno reversible. Esto implica que la acción y expresión de las citocinas en el cerebro está altamente regulado. Los mecanismos moleculares involucrados en dicha regulación han sido determinados en los últimos años. Los glucocorticoides endógenos disminuyen la expresión y la acción de las citocinas en el cerebro. Sin embargo, otras moléculas comparten tal actividad, incluyendo las prostaglandinas, las citocinas anti-inflamatorias como IL-10, y los péptidos como el factor de crecimiento similar a insulina 1, vasopresina y melanocortina.[85]

En términos de la regulación del estado de ánimo, las citocinas han mostrado alterar el metabolismo de monoaminas clave, como serotonina, norepinefrina y dopamina.[86] que parecen estar implicadas en la regulación de desórdenes del estado de ánimo.

Estudios recientes han demostrado que los niveles de citocinas proinflamatorias se encuentran elevados en algunos enfermos (p. ej. de cáncer) que además presentan depresión. En estas personas, sus síntomas depresivos se correlacionan con un aumento en la producción de citocinas inflamatorias. Por ejemplo, se ha encontrado que las concentraciones plasmáticas de IL-6 son significativamente mayores en pacientes con cáncer que sufren depresión, en comparación con pacientes que sufren de cáncer pero no presentan depresión y con individuos saludables. En otros estudios, se ha reportado que tanto IL-1 como IL-6 están correlacionadas con la fatiga referida en pacientes con cáncer sometidos a tratamientos con radiación y/o quimioterapia, los cuales están asociados con daño y destrucción tisular así como con inflamación.

Pese a que el potencial de las citocinas proinflamatorias para inducir una depresión ha sido más observado en pacientes aquejados por una enfermedad en donde la inflamación es común, también ha sido reportado que la activación del sistema inmune y la inflamación pueden contribuir a la patofisiología de la depresión en pacientes que inicialmente estaban sanos. [87]

Se ha descrito que las citocinas, además de inducir depresión y el síndrome de la conducta del individuo enfermo, están relacionadas con otros trastornos psiquiátricos. A continuación se describen brevemente algunos de estos hallazgos, en capítulos posteriores se profundizará en algunos trastornos mentales y su relación con las citocinas.

Trastornos del estado de ánimo.

Como ya se ha mencionado las observaciones de los trastornos del estado de ánimo, particularmente de la depresión, provienen de los estudios de pacientes oncológicos tratados con citocinas recombinantes y de la conducta de los pacientes enfermos, principalmente aquellos donde la inflamación es común, parecen indicar que la activación del sistema inmune y la producción de moléculas pro-inflamatorias podrían estar implicados en la patogénesis de la depresión.

Con respecto a lo anterior, se han reportado niveles elevado de citocinas pro-inflamatorias, hiperactividad del eje HPA y alteraciones en ciertos neurotransmisores que, se cree, son resultado de la elevada producción de citocinas proinflamatorias, en pacientes con depresión. En un capítulo siguiente se tratará más a profundidad este trastorno y su relación con las citocinas. [85-87]

Trastornos de la alimentación

La bulimia nerviosa y la anorexia nerviosa son los trastornos de la alimentación más serios de origen desconocido y ocurren más comúnmente en las mujeres (90% de los casos). La preocupación por el peso y la excesiva autoevaluación de la figura corporal son los síntomas primarios.

Los trastornos alimentarios fueron durante mucho tiempo relacionados con explicaciones sociales o culturales, más que como un trastorno biológico. Apenas en la década de los 80s, los desórdenes alimentarios eran considerados como una manifestación de las obsesiones sociales con la figura esbelta. Pero diversos hallazgos sentaron las bases de un posible mecanismo biológico en la etiología de los desórdenes alimentarios.

La leptina (adipocina) es una proteína no glucosilada, con un peso molecular de 16kDa, con estructura similar a las interleucinas IL-5, IL-6 e IL-15. Su receptor pertenece a las superfamilia de receptores para citocinas clase I.

Los sitios anatómicos donde se expresa el receptor para leptina incluyen, el tejido adiposo, el hipotálamo, el corazón, los testículos, el plexo coroideo, células β pancreáticas y células del sistema inmune, entre los que destacan monocitos, neutrófilos y linfocitos B.

El hipotálamo es el sitio de acción que ha sido más estudiado.

La leptina puede actuar sobre la función reproductora, la hematopoyesis, la angiogénesis, la homeostasis de órganos linfoides y las funciones de linfocitos T.

Además, se sabe que la leptina influye sobre el control del apetito, el peso corporal, el control del inicio de la pubertad, y la reproducción. También, se ha comprobado que actúa como factor de crecimiento y que tiene relación con el cáncer.[88]

Aunque no existe duda de que las influencias ambientales y socioculturales son importantes en el desarrollo de diversos trastornos alimentarios (obesidad, anorexia y bulimia) es quizá mejor referirlas como trastornos multifactoriales.[89]

Pese a que los síntomas clínicos han sido bien definidos poco se conoce acerca de los marcadores biológicos para la patofisiología de estos trastornos. Se ha postulado que disfunciones en el sistema serotoninérgico pueden estar implicadas; dado que la serotonina se ha asociado con las conductas de alimentación y saciedad. Se ha propuesto que la anorexia puede ser un estado hiperserotoninérgico, al contrario de la bulimia, en el que la conducta de saciedad se encuentra elevada y la ingesta de alimento disminuida.

Como se ha mencionado en capítulos anteriores, el BDNF es miembro de la familia de las neurotrofinas y se ha asociado con el crecimiento y mantenimiento de diversos sistemas neuronales, actúa como modulador de la neurotransmisión y participa en mecanismos de plasticidad neuronal como la memoria y el aprendizaje. Las funciones del BDNF son mediadas vía su receptor trkB.[16, 90]

En pacientes con trastornos alimentarios (bulimia y anorexia) se han detectado niveles inferiores a los detectados en sujetos control. En el caso de pacientes con obesidad se observan niveles elevados de BDNF circulante.[90-92]

Además de la observación anterior el BDNF y su receptor se expresan en diversos núcleos hipotalámicos que se asocian con la conducta alimentaria.[90, 91, 93, 94]

En modelos animales que producen niveles menores de BDNF se ha observado que los animales desarrollan alteraciones en la conducta alimentaria, agresividad, aumento en el peso corporal e hipertrofia adipocitaria[91, 93]. La infusión central de BDNF en ratas suprime el apetito en forma dependiente a la dosis e incrementa los niveles de serotonina, implicando una función anorexigénica del BDNF.[94] Además se ha determinado que ciertos polimorfismos para el gen del BDNF también podrían ser factor de riesgo para el desarrollo de trastornos alimentarios.[89, 90, 93, 94]

Por las alteraciones en los niveles de BDNF en pacientes con trastornos alimentarios, la localización de esta neurotrofina en regiones asociadas con la conducta alimentaria, por su capacidad de la regulación de la supervivencia de neuronas serotoninérgicas y otros hallazgos se cree que esta neurotrofina pueda ser un factor importante en la fisiopatología de los trastornos alimentarios.

Por otro lado, las citocinas proinflamatorias también parecen ser importantes en la etiología de los trastornos alimentarios. La administración de citocinas proinflamatorias inducen alteraciones en la conducta alimentaria, particularmente disminuyen la ingesta de alimento. Además estudios in vitro han mostrado que la producción de TNF- α es mayor en pacientes con anorexia y se normaliza con el aumento de peso.[95]

Trastornos del sueño.

Durante mucho tiempo se consideró al sueño como un estado pasivo y de poca o nula actividad cerebral. En 1937 Loannis es quien da la primera evidencia de que el cerebro no se encuentra inactivo en el individuo que duerme. Actualmente el sueño es considerado como un proceso activo necesario

para el adecuado funcionamiento del cuerpo y para la supervivencia. Es necesario para restaurar al organismo, como reforzador del aprendizaje y para consolidar la memoria.[96]

El sueño normal está caracterizado por 4 o 5 ciclos, en un periodo de 8 horas, de sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) u onírica y de sueño no MOR. El sueño noMOR consta de cuatro etapas.[96, 97]

Etapa 1. Es la etapa de transición entre la vigilia y el sueño, con una duración normal de 1 a 7 minutos. En un electroencefalograma se registran un tipo de ondas denominado alfa.

Etapa 2. Es la primera etapa de sueño verdadero aunque es ligero. Se presentan movimientos oculares laterales lentos. En el electroencefalograma se presentan los denominados “husos” del sueño.

Etapa 3. El sueño es moderadamente profundo y es difícil despertar al sujeto. En el EEG se presentan husos de sueño y ondas delta. Normalmente esta etapa ocurre 20 minutos después de quedarse dormido.

Etapa 4. Es la etapa del sueño profundo y predominan las ondas lentas o SWS.

Los periodos de sueño MOR son inicialmente breves, alargándose conforme la noche avanza.[96, 97] Como ya se ha mencionado el sueño adecuado es importante para regular diversos procesos fisiológicos. Existen diversos trastornos relacionados con el sueño y sus fases normales que llegan a mermar el desempeño intelectual y la salud de las personas que los padecen.

Entre los padecimientos del sueño el trastorno más frecuente es el insomnio, constituye el del 30-40% de los casos totales.

Se han realizado diversos estudios con el fin de encontrar la causa y por ende el tratamiento de este tipo de padecimientos.

El hecho de que durante el curso de enfermedades infecciosas y en enfermedades inflamatorias los patrones normales de sueño se vean alterados ha sugerido la participación de las citocinas en este tipo de trastornos. Además se ha determinado que la IL-1 se segrega durante el sueño y alcanza sus niveles máximos al comienzo del periodo de ondas lentas. Estudios con animales de laboratorio también han demostrado la capacidad somnogénica de la IL-1. La IL-1 es un estimulante del eje HPA y sus aumentos van asociados a un aumento en la producción de cortisol.

Sin embargo la activación del eje HPA y la consecuente liberación de cortisol parecen disminuir el sueño, y consecuentemente favorecen la aparición del insomnio. Esta activación del eje HPA es la respuesta característica del estrés en los mamíferos.[98, 99]

Por otro lado se ha observado que las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- α , administradas a animales de laboratorio inducen las fases de sueño profundo caracterizado por las ondas lentas o SWS. Por lo anterior se cree que el aumento en los niveles de citocinas proinflamatorias pueden ser los responsables de la prevalencia de la somnolencia a lo largo del día y una desregulación del eje HPA la causa del insomnio. [99, 100]

Transtornos por ansiedad

Las investigaciones de la relación entre los trastornos de ansiedad y las alteraciones inmunológicas son aún muy limitadas. Dentro de este grupo de trastornos el más estudiado ha sido el denominado estrés post-traumático. Esta condición se ha observado que ocurre como consecuencia a una exposición altamente estresante (desastres naturales, accidentes, guerras y otros).

En pacientes con estrés post traumático se han detectado hiperactividad del eje HHA [101, 102] y niveles plasmáticos elevados de citocinas proinflamatorias, principalmente IL-1 β e IL-6. Por lo anterior se ha considerado que las citocinas proinflamatorias podrían estar involucradas en el origen, mantenimiento o exacerbación de los trastornos de ansiedad, aunque en un estudio realizado no se encontró evidencia de que las citocinas estén implicadas en la patología de los trastornos por ansiedad, principalmente en el desorden de estrés post-traumático.

Otro trastorno de ansiedad que se ha relacionado con posibles mecanismos neuroinmunológicos es el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). El TOC consiste, de manera muy general, en ideas recurrentes obsesivas que interfieren con la vida habitual del individuo y que lo conducen a realizar repetida y apremiantemente acciones o actividades para desahogar los pensamientos obsesivos. Existe evidencia que relaciona diversos procesos infecciosos (influenza, infecciones por estreptococos β -hemolíticos) con el desarrollo del trastorno obsesivo compulsivo. Sin embargo, en un estudio reciente se observó los niveles de IL-6 en líquido cefalorraquídeo de pacientes con TOC son normales lo que parece indicar que no existe relación entre dicha citocina y el TOC. [103]

Esquizofrenia

Recientemente ha comenzado a considerarse que las citocinas proinflamatorias pueden estar implicadas en la etiología de la esquizofrenia. Según una de las teorías más aceptadas actualmente, parece que, a diferencia de otros trastornos mentales, la enfermedad podría ser una consecuencia de la exposición prenatal a niveles elevados de citocinas proinflamatorias que interfieren con el desarrollo normal del sistema nervioso central. [186-185]

Las infecciones maternas durante el embarazo han sido asociadas frecuentemente con la incidencia de desórdenes mentales, principalmente con esquizofrenia. Los niveles de citocinas proinflamatorias en el líquido amniótico y en la sangre de cordón umbilical se encuentran elevados durante las infecciones maternas.

Se ha observado que en los cerebros de pacientes esquizofrénicos existen anormalidades en las neuronas corticales, en el número, el tamaño y en la conectividad, estos hallazgos se han relacionado con la capacidad neurotóxica para las neuronas en desarrollo de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- α . [48]

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más común. Hasta hace poco se creía que su etiología estaba en mayor medida relacionada con las alteraciones en el metabolismo de la proteína precursora del péptido amiloide y la formación de depósitos extracelulares del péptido amiloide. Sin embargo, estudios recientes han puesto de manifiesto la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias y quimiocinas en el cerebro de pacientes con la enfermedad de Alzheimer [104]. Es probable, por otra parte, que esas citocinas aumenten como una consecuencia de la reacción inflamatoria que provoca el depósito de material amiloide en el cerebro y del trabajo de la glía por eliminarlo. Más adelante se analizarán las causas y las consecuencias de los niveles elevados de citocinas proinflamatorias en los cerebros de personas con este padecimiento. [121]

Capítulo 5

Enfermedad de Alzheimer y citocinas

La enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más común a nivel mundial que aqueja al grupo de los adultos mayores. Aproximadamente el 95% de los casos ocurren en individuos mayores de 60 años. Hasta los 65 años de edad, la enfermedad de Alzheimer aparece en una de mil personas. Después de los 65 años de edad, las posibilidades de adquirir la enfermedad aumentan a cinco de cada cien personas. Con más de 80 años, la cifra aumenta a 20 de cada cien personas.[105]

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, se estima que 37 millones de personas en todo el mundo sufren algún tipo de demencia, siendo el Alzheimer el responsable en la mayoría de los casos. Aproximadamente el 5% de los hombres y el 6% de las mujeres mayores de 60 años padecen dicha enfermedad. Como es de esperarse, de acuerdo al aumento en la esperanza de vida, se ha proyectado que estas cifras incrementarán rápidamente en los próximos 20 años.[106]

Envejecimiento fisiológico *versus* envejecimiento patológico.

En los últimos años, con los avances científicos y tecnológicos se ha incrementado notablemente la esperanza de prolongar la vida media de las personas. Esto es una consecuencia del control y/o erradicación de una parte de las enfermedades infecciosas más comunes en la infancia, así como de los estudios realizados para diagnosticar precozmente otras y mejorar la profilaxis y la terapéutica de varias más. Tales progresos han elevado significativamente la edad media de la población mundial. Como una consecuencia, una proporción elevada de la población mundial son adultos mayores y actualmente se realizan numerosos estudios para mejorarles más aún la calidad de la vida y para conocer mejor los mecanismos de su envejecimiento. Se ha puesto en evidencia que a causa del envejecimiento, el cuerpo de los individuos presenta una serie de cambios no solo morfológicos sino también bioquímicos. Sin embargo, debe distinguirse entre los cambios propios del envejecimiento que son fisiológicos (senectud) y los cambios asociados al envejecimiento patológico (senilidad). Los primeros son ineludibles y solo se pueden retrasar, mientras los segundos son objeto de estudios para aplicarles el tratamiento más adecuado.

El envejecimiento fisiológico se define como un descenso progresivo en la eficacia biológica no atribuible a un proceso patológico o accidental. Es un fenómeno natural de duración variable pero homogéneo para cada especie, sobre el cual influyen muchos factores condicionantes propios del individuo: genéticos, ambientales, condiciones sociales o psicológicas. La senectud está relacionada con el paso del tiempo y consiste en un incremento progresivo de la vulnerabilidad y en una disminución de la viabilidad del organismo, producto del colapso de sus sistemas de autorregulación y equilibrio energético. [107, 108] Por tanto, a pesar de los cambios cognoscitivos, conductuales, físicos y demás, los ancianos que enfrentan un proceso de envejecimiento fisiológico no tendrán afecciones funcionales en sus actividades de la vida diaria.

En cambio, el envejecimiento patológico se caracteriza por un deterioro adquirido de las funciones cognitivo-conductuales, suficiente para interferir con las actividades de la vida diaria del individuo.[107]

Características y cambios en el envejecimiento normal

Durante el proceso de envejecimiento normal se producen diversos cambios tanto en la estructura como en la función del cerebro, las causas subyacentes de estos cambios aún no se conocen bien. Algunos de los cambios observados en el sistema nervioso central de los adultos mayores son [107]:

1. El peso del cerebro disminuye con la edad, sobre todo a partir de los 55 años. El peso del cerebro se reduce 10% entre los 30 y 75 años de edad.
2. Con la edad decrece levemente el espesor de la corteza.
3. Existe pérdida neuronal en el hipocampo.
4. Se ha encontrado una disminución en el tamaño de las neuronas más grandes, lo que provoca un incremento en el recuento de neuronas pequeñas con conservación del número total promedio.
5. Existe una reducción en el consumo global de oxígeno sobre todo en el tálamo, así como una reducción en el consumo promedio de glucosa.
6. También se ha observado una reducción en la actividad metabólica del cerebro que se expresa por una disminución de la síntesis proteica.
7. El cerebelo pierde 40% de sus células entre el cuarto y octavo decenios de la vida.

Sistema inmune y envejecimiento

Durante el envejecimiento se produce una desregulación en el sistema inmune, lo cual se puede evidenciar por diversos cambios en las respuestas del sistema. Así por ejemplo, los linfocitos T muestran una disminución en su capacidad de activación, proliferación y producción de mediadores solubles.

El envejecimiento también influye sobre la respuesta humoral. Los cambios observados en el repertorio de linfocitos B durante el envejecimiento incluyen una disminución del nivel de anticuerpos específicos contra antígenos extraños y un aumento del nivel de anticuerpos específicos contra los antígenos propios. El envejecimiento implica un aumento progresivo en la síntesis de autoanticuerpos.

También se ha observado que durante el envejecimiento, la capacidad fagocítica se encuentra disminuida, existe una menor producción de radicales libres y un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, particularmente IL-1 β , IL-6 y TNF- α . [109]

Enfermedad de Alzheimer

La primera descripción de la demencia tipo Alzheimer fue realizada por Alois Alzheimer en el año de 1907. En el trabajo publicado refería un llamativo cuadro clínico constituido por deterioro cognoscitivo, disminución de la memoria, incluso alucinaciones auditivas y paranoia. La descripción histológica refería que en el centro de las células cerebrales de la paciente aparecían una o varias fibrillas destacando por su característico grosor.

A mediados de la década de 1970, se sabía ya con certeza que la enfermedad de Alzheimer era la causa más frecuente de demencia. Se convirtió en un modelo de demencia para estudiar todos los aspectos clínicos, epidemiológicos, sociales y bioquímicos. [110]

La demencia puede definirse como un síndrome clínico caracterizado por deterioro en las funciones cerebrales superiores y, además, en las habilidades para desarrollar las actividades diarias. El deterioro intelectual debe involucrar varias áreas de las actividades cognitivas del individuo, aunque la pérdida

de memoria es el sello característico, también pueden afectarse otros aspectos como la atención, el lenguaje, la percepción, la capacidad de resolución de problemas, además de cambios en el comportamiento y de personalidad.[111, 112]

La enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia tipo Alzheimer, como ya se ha mencionado es la causa principal de demencia en los adultos mayores. Es una enfermedad progresiva y degenerativa cuyo cuadro clínico se inicia habitualmente con afectación en la memoria a corto plazo o de la atención, posteriormente se afectan otras habilidades cognitivas como el lenguaje, el pensamiento abstracto, el juicio crítico y el reconocimiento de lugares o personas.[1, 79, 112-114]

Desde el punto de vista neuropatológico la EA se distingue peculiarmente del envejecimiento fisiológico, por la presencia cuantitativamente muy superior de las llamadas *placas seniles*, constituidas por material amiloide, y por los ovillos neurofibrilares además de una pérdida exagerada de neuronas Fig. 20 [79, 114]

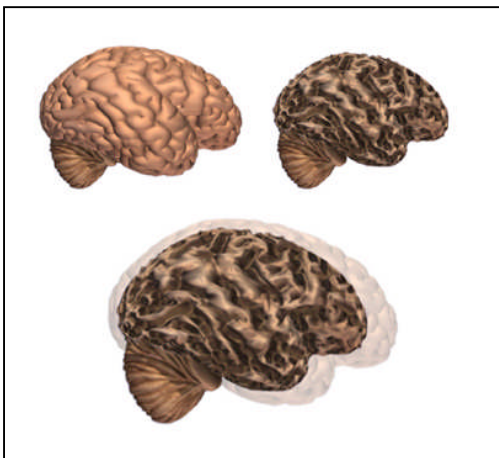


Fig. 20 Representación esquemática de los cambios morfológicos que acompañan a la pérdida de neuronas en la EA. En el extremo superior izquierdo se representa un cerebro sano, en el otro extremo un cerebro con EA avanzada. En el centro de la mitad inferior se compara el tamaño de un cerebro con EA en comparación con uno normal.[1]

Causas

Aunque se desconoce la causa de la EA, los resultados de diversas investigaciones sugieren que puede ser debida tanto a factores genéticos como ambientales y al interjuego entre ellos. Se han postulado algunos factores de riesgo, que se resumen en el cuadro siguiente[79, 112, 115-117] :

Cuadro I Factores de riesgo asociados a la EA.

Factor de riesgo	Comentarios
Exposición a aluminio	Sin resolver. Existe amplia literatura sobre la posibilidad de que el aluminio tenga un papel etiológico en la EA. Este metal se encuentra elevado de las placas seniles de los pacientes con EA y datos experimentales indican que puede facilitar el depósito amiloideo. Sin embargo, los estudios que evalúan la exposición por inhalación o ingestión (p. ej. exposición a antitranspirantes o antiácidos) no han proporcionado resultados consistentes.
Apolipoproteína E4 (ApoE)	Las apolipoproteínas pertenecen a un grupo de familias de proteínas transportadoras de lípidos en sangre. La ApoE se relaciona con el transporte, almacenamiento y metabolismo del colesterol. Se han encontrado tres isoformas de esta proteína (E2, E3 y E4). Se ha determinado que la presencia del alelo para E4 es un gran factor de riesgo para padecer EA; sin embargo la presencia de tal alelo carece de valor diagnóstico.
Hábito de fumar	Se han encontrado tanto asociaciones positivas (hábito de fumar consistente con la presencia de EA) como negativas (efectos protectores). En algunos individuos con hábito de fumar se ha reportado menor incidencia de EA o disminución en los síntomas de la enfermedad. Además, en animales de laboratorio se ha observado que la administración de nicotina mejora la memoria. Si la nicotina desempeña un factor protector es posible que sea debido a la regulación en la expresión de sus receptores (aumenta). Al mismo tiempo, se ha considerado que la nicotina puede influir sobre el metabolismo de la PPA.
Nivel educativo	Se ha observado que la EA se presenta con mayor frecuencia en personas con bajo nivel educativo, pero esto es relativo porque ellas representan el porcentaje más elevado de la población.
Sexo femenino/deficiencia de estrógenos	De acuerdo a los estudios poblacionales la prevalencia de la EA en mujeres es mayor. Se desconoce la causa pero se ha asociado a una mayor sobrevivencia de las mujeres. En el caso de mujeres posmenopáusicas se ha detectado que existe un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer en mujeres que tienen tratamiento de reemplazo con estrógenos.
Factores de riesgo genéticos	Diversos estudios han concluido que existen formas familiares de EA debidas a la(s) mutación(es) de un gen que se hereda autonómica y dominante (defectos en los cromosomas 14, 21 y 1). Estas formas familiares generalmente son de comienzo precoz, sin embargo el número de casos es considerablemente menor que en el caso de la EA espontánea.
Trauma craneal	Se ha sugerido que los traumatismos craneales, especialmente con pérdida de conciencia, pueden aumentar el riesgo de desarrollar EA.
Edad materna	Se ha postulado que la edad materna avanzada (más de 40 años) puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de EA en el hijo.
Síndrome de Down	Los pacientes con trisomía 21 expresan en edades medianas de su vida, caracteres clínicos y neuropatológicos similares a los presentados en personas con EA. Recientemente se ha observado un incremento de EA en las madres de pacientes con síndrome de Down; por tanto se cree que los familiares de pacientes con trisomía 21 están en mayor riesgo de sufrir EA.
Uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	Se ha reportado que el uso de AINES parece reducir el riesgo de desarrollo de EA. Esto podría proporcionar evidencia clínica de que los procesos inflamatorios resultado de la activación de la microglia juegan un papel importante en la patogenia de la EA

Cabe resaltar que los factores anteriores, son sólo posibles factores de riesgo y no se puede, con las investigaciones realizadas hasta ahora, considerarlos la o las causas de la EA.

Patofisiología [79, 113, 118]

- Causa desconocida. Sin embargo, en las formas familiares de la enfermedad de Alzheimer se han determinado ciertas alteraciones genéticas. No obstante se postula la existencia de algunos factores de riesgo que pueden desencadenar la aparición de EA.
- Neuropatología. Los cambios degenerativos primarios observados en el SNC incluyen la formación de placas seniles, pérdida de sinapsis y neuronas (Fig. 22.); y ovillos neurofibrilares.
- Problemas de neurotransmisión. Como resultado de los cambios neurodegenerativos asociados a EA se afectan diversos sistemas de neurotransmisión. La producción de los neurotransmisores acetilcolina (ACh), dopamina, norepinefrina, serotonina, somatostatina, factor liberador de corticotropina (CRF) y ácido gamma aminobutírico (GABA) se encuentra disminuida.
- La ACh se encuentra disminuida como resultado de la degeneración de las neuronas colinérgicas en el núcleo basal del proséncéfalo debido a que la enzima encargada de sintetizarla, la colinacetiltransferasa (CAT), está localizada en dicha zona.

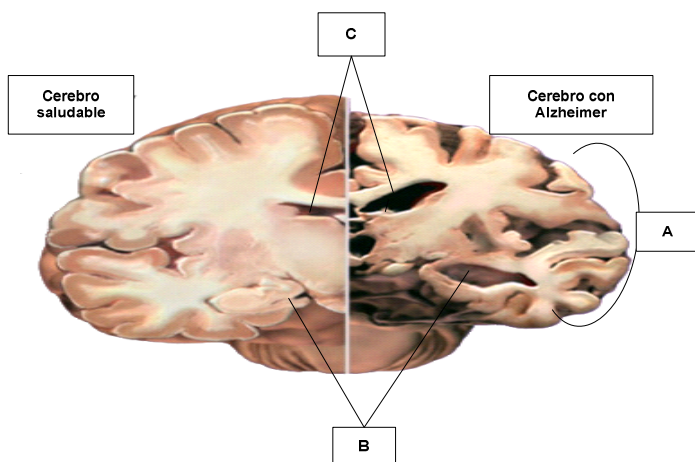


Fig. 21 Se representa la pérdida neuronal en la EA

La corteza cerebral parece “marchitarse”(A), el hipocampo se contrae (B) y los ventrículos aumentan de tamaño (C).[1]

Como ya se ha mencionado, existen dos alteraciones microscópicas típicas en la enfermedad de Alzheimer localizadas, principalmente, en la corteza cerebral, hipocampo y amígdala, las placas seniles (depósitos extracelulares de sustancia amiloide) y los ovillos neurofibrilares (depósitos intracelulares).

Placas seniles

La formación de las denominadas placas seniles en la corteza cerebral constituye un signo típico de la enfermedad de Alzheimer, además de ser el primer suceso anatómico-patológico observable. Las placas seniles o depósitos amiloides (acúmulos de masas proteicas) están formadas por agregados de un péptido de longitud variable (39-43 aminoácidos) y un tamaño de 4-6kDa, llamado péptido β -amiloide. Los agregados del péptido β -amiloide se sitúan en el neuropilo (el neuropilo constituye todo aquello que no es cuerpo celular o soma, ni vaso sanguíneo), es decir son depósitos extracelulares, desde donde ejercen efectos tóxicos directos sobre las neuronas. Además, atraen y activan células gliales (segregan sustancias tóxicas y amplifican los daños titulares). Todo ello conduce a alteraciones del citoesqueleto y la muerte neuronal. Cuando la pérdida neuronal ha avanzado hasta cierto punto, el trastorno se expresa clínicamente como deterioro cognitivo y demencia.

El péptido β -amiloide es un subproducto del metabolismo normal de la proteína precursora del amiloide β (PPA). Dicha proteína se expresa en numerosas células y tejidos del organismo, incluidas las neuronas, las células musculares lisas de la pared vascular y las plaquetas.[79, 112, 114, 117]

La función biológica de la PPA se desconoce. Se ha sugerido que puede intervenir como un receptor ligado a proteínas G de membrana, por medio del cual se transducen señales químicas al interior de las células. Durante el metabolismo normal de la PPA se pueden seguir dos vías metabólicas, denominadas vía no amiloidogénica y vía amiloidogénica, respectivamente. (Diagrama II). La primera afecta al 30 % de las moléculas de PPA, que sufren una digestión enzimática en el dominio del péptido β , originando una forma extracelular, denominada Nexina II que se incorpora a la matriz extracelular. La vía amiloidogénica conduce a la formación del péptido β de forma continua y en pequeñas cantidades.

Estas dos vías metabólicas alternativas están reguladas, entre otros, por fenómenos de fosforilación en el segmento intracelular, por estimulación de receptores muscarínicos, por proteínas de estrés y probablemente por otros fenómenos aún desconocidos.

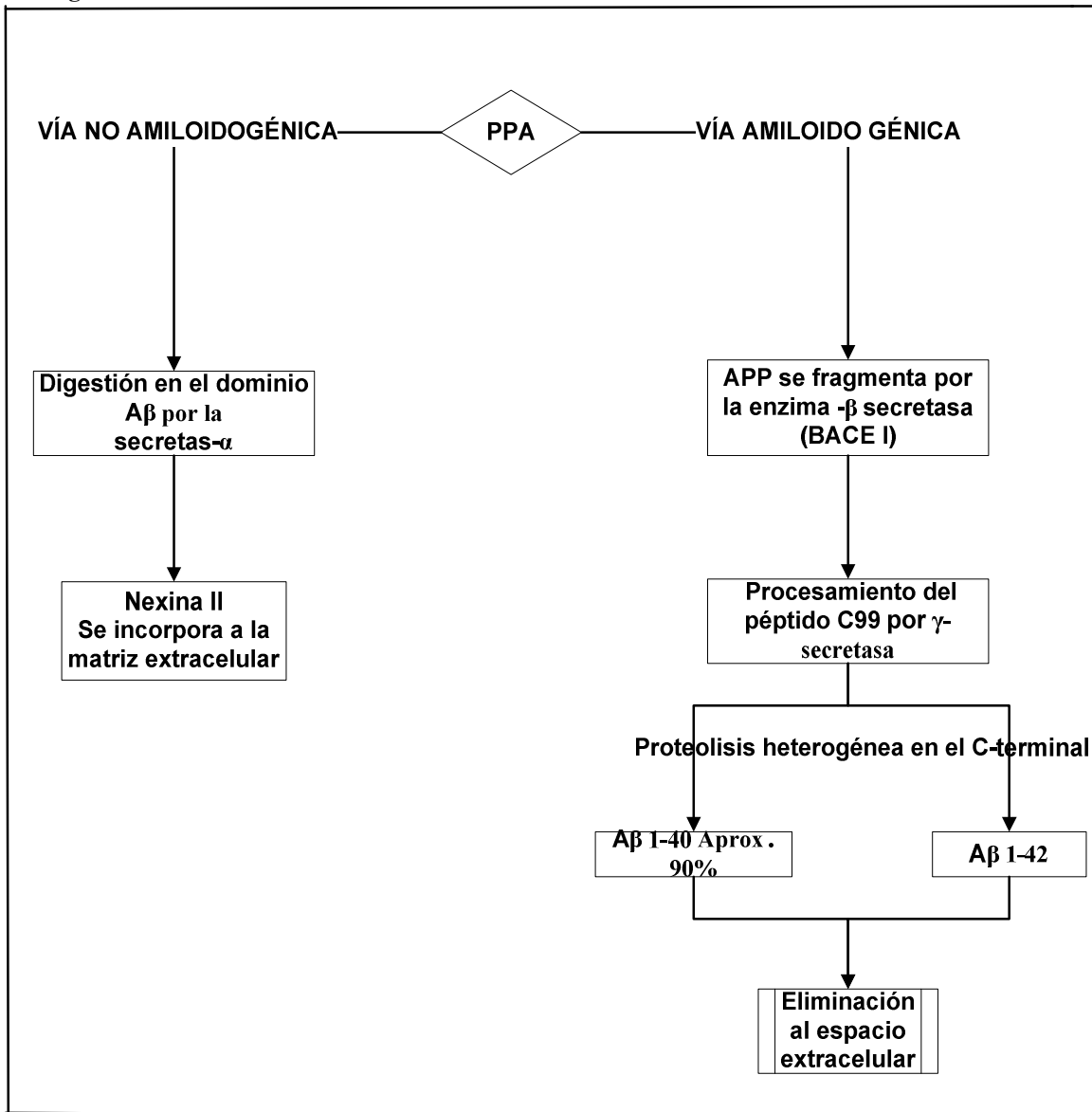
La proteína β -amiloide está formada por un conjunto de péptidos de distinta longitud, debido a la digestión no específica de su extremo carboxilo las especies más abundantes contienen 39-40 aminoácidos ($A\beta_{40}$) y 42-43 aminoácidos ($A\beta_{42}$) respectivamente. La digestión enzimática es catalizada por el complejo de enzimas denominado γ -secretasa, compuesto por cuatro proteínas: presenilina-1 (PS), nicastrina (NCT), APH-1 (anterior pharynx defective 1) y Pen-2 (presenilin enhancer protein 2).[119] Los mecanismos a través de los cuales se dirige la producción de los péptidos de distinta longitud no están completamente establecidos. Algunos estudios sugieren que mutaciones en los genes para las presenilinas pueden estar involucradas en la sobreproducción de los péptidos amiloides de 42-43 aminoácidos. [112]

Recientemente se descubrió una nueva glicoproteína denominada CD147. Se sabe que forma parte del complejo γ -secretasa y se cree que puede ser una molécula clave en la regulación de la producción de los péptidos β amiloides, especialmente del $A\beta_{42}$, debido a que la ausencia de expresión de esta molécula *in vitro* conduce a un aumento en la producción de los péptidos β -amiloideos, sin afectar los niveles de expresión de otros componentes del complejo γ -secretasa ni de la APP[16]

En la enfermedad de Alzheimer existe una desregulación en las vías metabólicas de PPA β con la consecuente formación y acumulación de cantidades mayores de $A\beta_{42}$ que promueve la agregación de $A\beta_{40}$.

El péptido β -amiloide, pero no la forma soluble, es tóxico para las neuronas, al mismo tiempo que ejerce efectos tróficos sobre las células gliales.[1, 117]

Diagrama I Metabolismo de la PPA



Ovillos Neurofibrilares (ONF) y la proteína tau. .

Los ONF son estructuras filamentosas de 10 nm de diámetro entrelazadas en forma helicoidal, que resultan de la hiperfosforilación de la proteína tau (τ) que se deposita de manera progresiva en el citoplasma de las neuronas.

La proteína τ es un péptido que está involucrado en el ensamblaje y estabilización de los microtúbulos, los cuales juegan un papel importante en los procesos de desarrollo celular, transporte intracelular, etc.

A pesar de ser una alteración típica en la EA, los ONF no son específicos de esta enfermedad ya que también han sido encontrados en los cerebros de personas mayores sanas o con deterioro cognoscitivo muy pequeño.[79, 112-114, 117]

PAPEL DE LAS CITOCINAS

Inflamación en la enfermedad de Alzheimer

Por mucho tiempo se ha considerado que la EA es el producto directo de la acumulación de la proteína β -amiloide. Sin embargo esta hipótesis no ha permitido explicar cómo ocurre el daño neuronal, a pesar de que se han propuesto diversos mecanismos para explicarlo. Uno de ellos propone que los depósitos amiloides activan a la microglia y a los astrocitos produciendo una respuesta inflamatoria, mediada por la liberación de citocinas y otras moléculas involucradas en el daño neuronal.

Existen diversas evidencias que involucran al fenómeno inflamatorio en el desarrollo de la EA. Estudios post-mortem en cerebros con EA han demostrado que existe un gran número de células de la microglia activadas en comparación con las encontradas en cerebros sanos. Además, con el uso de AINES también se ha reportado un número menor de microglia activada.

Componentes celulares de la inflamación

Se ha considerado que las principales células involucradas en la inflamación en la EA son los astrocitos y la microglia.

1. Microglia

El evento clave que es responsable de la presencia de inflamación cerebral en la EA es la acumulación de células de la microglia activadas en las áreas de degeneración. La activación significativa de la microglia parece ocurrir en etapas tempranas de la enfermedad antes de que se presenten los síntomas de un deterioro cognoscitivo grave.

La microglia está formada por células que dan soporte y protección a las neuronas además de funcionar como células inmunocompetentes. Una vez activadas, las células de la microglia aumentan la expresión de diversas moléculas de superficie como las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC II) y receptores para complemento. También sufren diversos cambios morfológicos durante la activación. Liberan diversos mediadores como citocinas proinflamatorias, quimiocinas, factores de transformación del crecimiento (TGF- β), neurotrofinas (NGF), especies reactivas de oxígeno, NO y varios componentes del complemento.[120] Todavía no está bien establecido si la activación de la microglia es un fenómeno benéfico o perjudicial durante el curso de la EA. Existe evidencia *in vitro* de que la activación de la microglia y la liberación de material neurotóxico son dos eventos perjudiciales. Sin embargo, también se cree que pueden ejercer efectos benéficos, ya que la microglia puede fagocitar las placas de proteína β -amiloide, además de que la microglia interviene en la producción de factores neurotróficos importantes en la supervivencia neuronal.[104, 121]

Los cultivos de células de la microglia, provenientes de cerebros con EA y de cerebros sanos, muestran una alta quimiotaxis hacia los depósitos pre-agregados de la proteína β -amiloide [122].

La microglia puede expresar receptores tipo “basurero” que permiten la adhesión de la microglia a las superficies celulares recubiertas con la proteína β -amiloide, lo cual conduce a la fagocitosis de esas células y a la secreción de especies reactivas de oxígeno. Las especies reactivas de oxígeno pueden causar lipoperoxidación de las membranas y generar más daño neuronal.[120]

También se ha determinado, en estudios realizados *in vitro*, que la exposición de la microglia a las proteínas β -amiloides en altas concentraciones les induce activación y el consecuente incremento en la expresión de moléculas del MHC-II, secreción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α) y de quimiocinas que se cree son responsables de los efectos neurotóxicos asociados con la muerte neuronal. Desde un punto de vista molecular, lo anterior se explica debido a que las proteínas β -amiloide son capaces de estimular una vía de señalización en la que participan factores de transcripción como el factor nuclear κ B (NF- κ B), que es requerido para la producción de citocinas pro-inflamatorias. La unión del A β a la superficie de las células de la microglia, puede conducir a la activación de las vías de señalización en las que participan las cinasas que regulan señales extracelulares (ERK) y las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), al final de las cuales se induce la producción de citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas [104, 121, 123, 124]

Debido a que se ha observado que la proteína β -amiloide induce fagocitosis en las células de la microglia de manera dependiente al tiempo y la dosis, la presencia de la microglia activada en los alrededores de los depósitos de placas de β -amiloide puede considerarse como un esfuerzo de la microglia por remover ese material. [120]

En células de la microglia de ratas también se ha observado fagocitosis e internalización de las placas. Las células de la microglia una vez que han internalizado las proteínas β -amiloide migran hacia los vasos sanguíneos y los capilares, resultando en el depósito de material amiloide en los vasos sanguíneos. El depósito comienza en la unión entre la túnica media y la adventicia. Con el tiempo, se extiende por el espacio extracelular, hasta infiltrar toda la capa media. La infiltración amiloide se acompaña de una degeneración progresiva de las células musculares lisas, que llegan a desaparecer completamente.[125] Se ha observado que una vez que el material amiloideo es internalizado por la microglia pueden pasar varios días antes de que pueda ser degradado. Esto podría indicar que la distribución de los depósitos amiloides en los cerebros de pacientes con EA puede ser el resultado de la movilización del amiloide- β por células de la microglia, el resultado de la internalización y secreción del péptido amiloide en lugares diferentes.

Algunos estudios sugieren que la microglia también puede ser fuente de amiloide- β en los cerebros de pacientes con EA, debido a que se ha observado que estas células pueden secretar amiloide- β bajo la influencia de un estímulo proinflamatorio. Sin embargo la producción de la proteína β -amiloide por las células de la microglia es muy pequeña en comparación con la alta producción de la misma que tienen las neuronas.[120]

Por otro lado, la microglia puede estar involucrada en la degradación del péptido- β amiloide por la liberación de la enzima degradadora de insulina (IDE). La IDE es una proteasa que puede romper diversas proteínas pequeñas, como la insulina y el glucagón y ha mostrado ser capaz de degradar el A β .[121]

Sin embargo, debe notarse que pese al conocimiento que se tiene sobre la producción de citocinas inflamatorias de la microglia en los sitios de depósito del péptido amiloideo, no se conocen los mecanismos exactos que aumentan la producción de péptidos amiloides por parte de las neuronas ni el papel de las citocinas como moduladoras de esa actividad.

- CD40

El CD40 es una proteína transmembranal que ha sido implicada en la diferenciación, crecimiento y cambio de isotipo en células B y en la estimulación de la producción de citocinas por los macrófagos, entre otras funciones. La molécula madura está compuesta por 277 aminoácidos. Pertenece a la familia de receptores del TNF (TNFR).[2]

Hasta hace algunos años se creía que el CD40 y su ligando (CD40L) eran expresados únicamente en células del sistema inmune en la periferia. Actualmente, se reconoce que el CD40 se expresa en casi todas las células del cuerpo. Estudios recientes han puesto en evidencia que estas moléculas, tanto el receptor como su ligando, también son expresadas en células del SNC. Las células de la microglia humanos expresan CD40 tanto en cultivo como *in vivo*, lo mismo que las neuronas y muchas otras células del cuerpo. Los astrocitos expresan CD40 *in vitro* y producen CD40L *in vivo* después de una lesión o en el caso de la enfermedad de Alzheimer. Estudios recientes han sugerido que el CD40-CD40L actúa sinérgicamente con el péptido amiloide para inducir la activación de las células de la microglia.[124]

2. Astroцитos

Como se ha mencionado en capítulos anteriores, los astrocitos proveen soporte físico y nutricional a las neuronas y mantienen un medio químico apropiado para el señalamiento neuronal, además de que, probablemente, tienen otras capacidades funcionales aún no descritas. En la enfermedad de Alzheimer se les ha observado, al igual que a las células de la microglia, en los alrededores de las placas seniles. Se ha visto que secretan diversas moléculas proinflamatorias, así como diversas citocinas, prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, factores de coagulación, proteasas e inhibidores de proteasas. [104, 120]

Se ha sugerido que los astrocitos pueden estar involucrados en la degradación del péptido β -amiloide ya que, en estudios realizados en ratones, tanto *in vitro* como *in situ* se ha podido demostrar que los astrocitos son capaces de degradarlo.[126]

Los astrocitos pueden ser activados por el péptido- β amiloide y producir quimiocinas, interleucinas (especialmente IL-1), especies reactivas de oxígeno (ROS), la sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS) y NO, que pueden ocasionar daño neuronal. [17] Estudios utilizando el inhibidor de iNOS, NAME, revelan que la inducción de iNOS por el péptido amiloide está asociado con la pérdida selectiva de neuronas colinérgicas.[123] Más recientemente, también se ha asociado a los astrocitos como fuente de β -amiloide porque son capaces de sobreexpresar la enzima secretasa β (BACE1) en respuesta a estrés crónico.[121]

El TGF- β ha sido también relacionado con la formación de placas seniles. Más adelante en este capítulo se mencionarán algunos de los estudios realizados en relación con esta citocina y la EA.

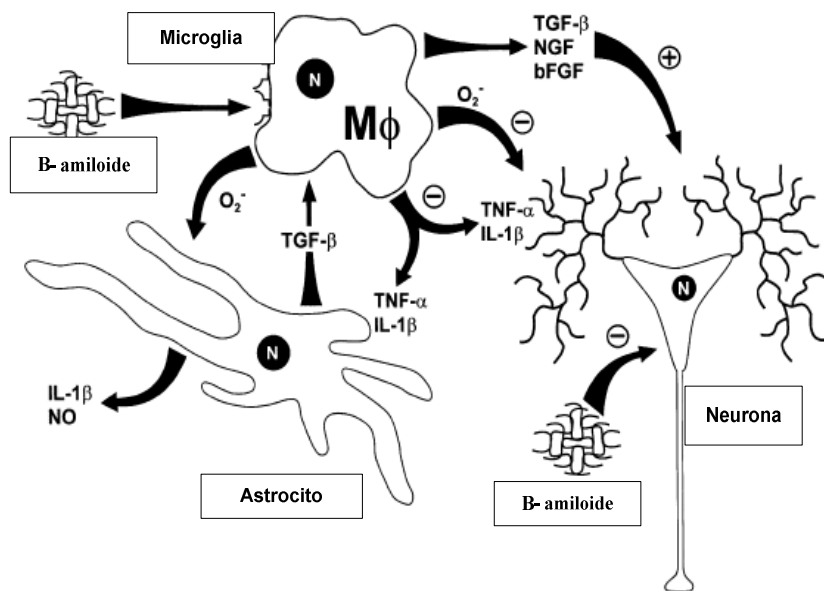


Fig.22 Interacciones entre los productos originados por la activación de la microglia por el Aβ y las moléculas liberadas por los astrocitos. [8]

Citocinas Proinflamatorias

Casi todas las citocinas han sido extensamente estudiadas en la enfermedad de Alzheimer. Prácticamente todas las citocinas pro-inflamatorias estudiadas, incluyendo IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-8, TGF-β y la proteína 1-α inhibitoria de macrófagos (MIP-1α) se encuentran sobreexpresadas en los cerebros de pacientes con EA en comparación con los individuos control.[121] Por otra parte, se ha reportado que el riesgo de padecer EA se incrementa con la presencia de diversos polimorfismos en las regiones no codificantes de los genes para citocinas proinflamatorias (IL-1β, IL-6, TNF-α).[120, 121, 127]

Se ha observado que el aumento en la producción de IL-1 en el cerebro es un evento temprano en el proceso de la enfermedad de Alzheimer, particularmente asociado con la generación de las placas seniles. La IL-1 ha mostrado estimular el procesamiento y la síntesis de la proteína precursora del amiloide y producción del Aβ, lo que sugiere que la IL-1 interviene en la fibrilización y agregación del β-amiloide. Además, el péptido β-amiloide estimula la activación de la microglia, conduciendo a un incremento en la síntesis y liberación de citocinas pro-inflamatorias como IL-1 e IL-6. [120, 128] También se ha postulado que la IL-1 puede estar involucrada en la disfunción colinérgica observada en los pacientes con la enfermedad de Alzheimer, debido a que la liberación crónica de IL-1β en la corteza cerebral de ratas provoca un incremento en los niveles de mRNA de acetilcolinesterasa. [120, 128]

En el cerebro de pacientes con Alzheimer se han encontrado aumentos en la expresión de IL-1β y del receptor soluble tipo II para IL-1 (sIL-1RII). En cambio, en muestras obtenidas de líquido cefalorraquídeo (LCR) se han encontrado disminuidos los niveles de IL-1ra. Cuando se ha pretendido correlacionar la enfermedad de Alzheimer con los niveles de citocinas proinflamatorias, en LCR se han encontrado resultados que algunas veces parecen contradictorios. Algunos estudios [129-131] han reportado niveles elevados de IL-1 en suero, plasma y LCR, en tanto otros grupos han reportado niveles normales o incluso disminuidos.[132]

Se ha sugerido [128] que la razón de esa discrepancia radica en la selección de pacientes para realizar dichos estudios, es decir, los pacientes pueden corresponder a distintas etapas neuropatológicas en el

momento del estudio. Sin embargo en el momento de revisar los resultados epidemiológicos [127] se encuentra que las opiniones coinciden en que el uso de antiinflamatorios reduce el riesgo de padecer Alzheimer, lo que constituye una evidencia más de la relación entre el fenómeno inflamatorio/citocinas proinflamatorias y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

El TNF- α es producido por la microglia activada y, como se ha mencionado, se sabe que puede promover la supervivencia o la muerte neuronal, según la vía de señalización que activen las diferentes proteínas acopladoras que pueden estar asociadas al receptor para el TNF. Varios autores han reportado niveles elevados de esta citocina en el cerebro de pacientes con Alzheimer, principalmente en los sitios de acumulación del péptido amiloide. Al igual que la IL-1, el TNF es capaz de incrementar la producción del péptido β -amiloide [120].

Los niveles de mRNA para IL-6 también se han encontrado elevados en los cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, particularmente en áreas de depósito amiloide prominente (hipocampo y corteza cerebral). La IL-6 también ha sido implicada en la formación de las placas seniles. Estudios *in vitro* parecen indicar que IL-6 puede inducir una hiperfosforilación de la proteína τ mediante el aumento en la actividad del complejo cdk5/p35. Este complejo ha sido asociado con la hiperfosforilación de la proteína τ en enfermedades neurodegenerativas.[133]

La producción de citocinas puede conducir a la activación de la microglia, y a la secreción de otras moléculas pro-inflamatorias y al péptido amiloide, de tal manera que se perpetúa la cascada de señales. Se ha propuesto que las citocinas pro-inflamatorias pueden afectar la formación del péptido β -amiloide mediante dos mecanismos [121]:

- a) Incrementando la susceptibilidad al depósito y/o agregación del péptido β -amiloide. Estudios realizados en animales transgénicos, sugieren que el depósito amiloide cerebral se incrementa bajo condiciones inflamatorias. En tal modelo animal no se desarrollan placas seniles a menos que se induzca el fenómeno inflamatorio. Sin embargo, es sólo un modelo que plantea la posibilidad de que otros factores pro-inflamatorios sean los responsables de iniciar la acumulación del péptido amiloide, pero aún se requieren realizar más estudios.
- b) Por otro lado, las citocinas pro-inflamatorias más estudiadas (IL-1, IL-6 TNF- α) son capaces de regular transcripcionalmente el mRNA para la secretasa β (BACE1). Como antes se mencionó, la secretasa β y la presenilina-1 son enzimas clave en la formación del péptido β -amiloide dado que se ha determinado que en ausencia de éstas la producción del β -amiloide es abolida o se encuentra francamente disminuida. Esto concuerda con resultados experimentales obtenidos en neuronas expuestas a estrés oxidativo o a traumatismo cerebral experimental, donde la actividad de BACE1 se encuentra incrementada al mismo tiempo que aumenta la síntesis de citocinas inflamatorias.

Quimiocinas

Existe evidencia que relaciona a las quimiocinas y sus receptores con el desarrollo y/o progreso de la enfermedad de Alzheimer. Las primeras observaciones que relacionan a las quimiocinas con la EA provienen de estudios *in vivo* donde se les encontró asociados a las placas neuríticas; su producción y expresión se encontraban elevadas en dichas zonas.[134]

El péptido β -amiloide induce la producción de quimiocinas en la microglia y en astrocitos. Estudios *in vitro* han demostrado que el β -amiloide estimula la producción de las quimiocinas MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1/CCL2 y RANTES/CCL5 por los astrocitos y los oligodendrocitos. [65, 134, 135] Lo que es más, en células de la microglia aisladas a partir de cerebros de pacientes con EA y de sujetos ancianos control se ha observado que, cuando se cultivan, existe un incremento dosis dependiente en la

producción de IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL y MIP-1 α /CCL3 posterior a la exposición con el péptido β -amiloide.[65, 134]

Análisis inmunohistoquímicos de tejido cerebral humano con EA han revelado la presencia incrementada de algunos receptores para quimiocinas, como CCR3, CCR5, CXCR2 y CXCR3, en la corteza, en el hipocampo y en células de la microglia. De los ligandos para CCR3 y CCR5, sólo MIP-1 α /CCL3 y MIP-1 β /CCL4 fueron detectados. MIP-1 β /CCL4 fue encontrado en astrocitos reactivos, los cuales son células cuyo número se encuentra aumentado en el cerebro de pacientes con Alzheimer en comparación con los cerebros control. En cambio, la quimiocina MIP-1 α /CCL3 fue detectada en mayor número en las neuronas y en menor grado en células de la microglia del cerebro.

Estudios *in vitro* han mostrado que uno de los ligandos de CXCR2 que además se encuentra elevado en pacientes con EA, Gro- α /CXCL1, parece desencadenar la hiperfosforilación de la proteína tau, involucrada en la formación de ovillos neurofibrilares, en neuronas corticales de ratón. [65, 134] Además, las quimiocinas dirigen el reclutamiento y la acumulación de microglia y astrocitos activados en los alrededores de las placas seniles.[65]

Por otra parte, existe evidencia que sustenta un papel neuroprotector de la quimiocina fractalcina/CX3CL1 durante la enfermedad de Alzheimer. Se ha reportado que esta citocina es capaz de inhibir la producción de TNF- α e IL-6 y NO por la microglia activada experimentalmente mediante LPS o el péptido amiloide y que, por lo tanto, esta citocina promueve la supervivencia neuronal. Además en estudios *in vivo*, mediante modelos de neuroinflamación, y mediante la utilización de anticuerpos específicos anti-fractalcina, se ha probado que esta quimiocina también es capaz de ejercer funciones antiinflamatorias.[65, 134]

Se han realizado algunos estudios para determinar los niveles de quimiocinas en el LCR de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, sin embargo aún no se han reportado resultados consistentes. Con respecto al polimorfismo genético no se ha encontrado relación entre éste y el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer.[65]

Factores Transformantes del crecimiento

Los niveles de TGF- β 1 y TGF- β 2 en cerebros de pacientes con la EA se encuentran elevados. El TGF- β 1 se ha encontrado aumentado en los ovillos neurofibrilares y en las placas seniles, particularmente en el giro dentado del hipocampo. Los niveles de TGF- β 2 están significativamente elevados en los cerebros de pacientes, principalmente en la glia y en las neuronas con ovillos neurofibrilares. [136, 137]

En un estudio utilizando un modelo de infusión del péptido β -amiloide en el cerebro de rata, se determinó que la co-administración de TGF- β 1 es necesaria para la formación de placas amiloides. Al mismo tiempo, al igual que en el caso de las citocinas pro-inflamatorias, el TGF- β 1 incrementa la expresión, *in vitro*, de la proteína precursora del amiloide (APP) por los astrocitos y la microglia. En modelos de ratones transgénicos, también la sobreexpresión del TGF- β 1 incrementa la producción de APP, la generación del péptido β -amiloide y acelera el depósito de este último en vasos sanguíneos y meninges. Por estas observaciones y algunas otras que no se mencionan, se ha propuesto que el TGF- β puede regular la síntesis y procesamiento de la APP y la formación de placas seniles, aunque el mecanismo permanece elusivo.[136, 137] Sin embargo se han propuesto dos mecanismos. El primero implica la estabilización del mRNA de la APP y el segundo sugiere una estabilización del promotor de APP.[137]

A pesar de su posible papel en la acumulación del β -amiloide se cree que los factores transformadores también puede desempeñar funciones neuroprotectoras en ciertos estadios de la enfermedad. Se ha reportado que las tres isoformas del TGF- β contribuyen a disminuir el daño en las neuronas

hipocampales de rata inducido por el péptido β -amiloide, probablemente mediante la sobreexpresión de los genes anti-apoptóticos *bcl-xL* and *bcl-2*[137]. Esos mismos factores también se han relacionado con la remoción del péptido amiloide mediante la activación de la microglia.[136, 137]

Neurotrofinas ¿una esperanza?

De manera general, los estudios sobre las neurotrofinas (NT) han revelado que los niveles de NGF están elevados, mientras el BDNF y TrkA se encuentran disminuidos en la región del hipocampo y en la corteza cerebral de pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Los niveles de NT-3 y NT-4 en algunas ocasiones se encuentran en niveles normales o disminuidos, al igual que el p75. [138]

Como se mencionó en el capítulo correspondiente a desarrollo embrionario del cerebro, las neurotrofinas y sus receptores son expresados en distintas fases del desarrollo encefálico y dentro de sus funciones está el promover la supervivencia y el fenotipo de distintas células en distintas regiones cerebrales.

En comparación con el SNC en desarrollo, el SNC adulto expresa niveles muy bajos de neurotrofinas y sus receptores. Sin embargo la expresión de estas citocinas y sus receptores aumentan en respuesta a los estímulos dañinos, por lo que se cree que el incremento en neurotrofinas es una forma de prevenir la muerte neuronal inducida por lesión.

Después de las observaciones anteriores, se han realizado diversos estudios para identificar las funciones neuroprotectoras de las neurotrofinas y su potencial aplicación en la terapia contra la enfermedad de Alzheimer, principalmente para reestablecer a las neuronas colinérgicas.[139]

La neurotrofina más extensamente estudiada es el NGF. En modelos *in vivo* de animales con enfermedad de Alzheimer experimental se ha observado que la administración intracerebroventricular de NGF protege de la degeneración a las neuronas colinérgicas. En otro modelo animal con ratas ancianas (23-25 meses de edad), se demostró que la administración de NGF puede revertir la pérdida de neuronas colinérgicas asociada con la edad, además de corregir las deficiencias en la memoria espacial. [138, 139] La administración de NGF en el encéfalo anterior de ratas ancianas, mediante el trasplante de fibroblastos secretores de NGF o de precursores neuronales mostró ser eficiente en la adquisición y retención de memoria espacial.[139]

En el caso de los humanos, sea para terapia génica o para desarrollar estudios funcionales se ha recurrido, recientemente, al empleo de vectores virales como forma de administración del factor trófico en el cerebro. Una sola microinyección del vector puede estimular la producción de NGF en las neuronas intrínsecas del encéfalo anterior por un intervalo largo (9 meses). Sin embargo, ese tratamiento no es inocuo. Los efectos colaterales más conocidos de la administración intracerebroventricular de NGF son la pérdida de peso en ratas y en humanos y dolor de espalda en humanos. Se han empleado diversos vectores virales para insertar los genes del NGF en el cerebro de pacientes con EA , incluyendo lentivirus, adenovirus y otros. Tales administraciones tienen efectos positivos sobre las neuronas colinérgicas, incluyendo aumento de tamaño.[139] Las funciones neuroprotectoras del NGF también han sido observadas en primates no humanos.

Estudios *in vitro*, utilizando las cuatro neurotrofinas conocidas, también han demostrado la capacidad neuroprotectora de estas citocinas.[138] Diversos estudios *in vitro* han mostrado que las neurotrofinas promueven la supervivencia y diferenciación de neuronas colinérgicas provenientes del hipocampo y del encéfalo anterior. También se han realizado otros estudios para determinar si la administración exógena de BDNF protege a los cultivos de neuronas corticales e hipocampales contra agresiones, como concentraciones elevadas de radicales libres y excitotoxinas, entre otros. La mayoría de ellos han arrojado resultados positivos. Sin embargo aún no se han reportado efectos directos *in vitro* sobre el

papel protector del BDNF en cultivos neuronales que reflejen las condiciones de la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo toxicidad del péptido amiloide.[140]

Los resultados de los estudios *in vivo* también apoyan el papel neuroprotector del BDNF en neuronas colinérgicas hipocampales y corticales, sin embargo los efectos protectores del BDNF no son tan efectivos como aquellos inducidos por la administración de NGF.[140]

En vista de la dificultad para la administración exógena de neurotrofinas en el SNC directamente, se ha investigado la posibilidad de estimular indirectamente la producción endógena de las mismas mediante la administración oral de moléculas capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. La administración de tales componentes ha resultado en el aumento en la síntesis de NGF y BDNF.

Los efectos observados por la administración de neurotrofinas, principalmente el NGF, así como el incremento en el tamaño de neuronas colinérgicas, la neuroprotección y la aparente función protectora contra deficiencias de memoria asociadas con la edad, son resultados prometedores para la terapia a futuro del Alzheimer. Sin embargo es necesario conocer más sobre los mecanismos involucrados y además desarrollar métodos más eficaces y seguros para administrar dichas moléculas en humanos.

Diagrama II INTERACCIONES ENTRE LOS PRODUCTOS DE ACTIVACIÓN DE LA MICROGLIA Y ASTROCITOS EN LA ENFERMEDAD DE

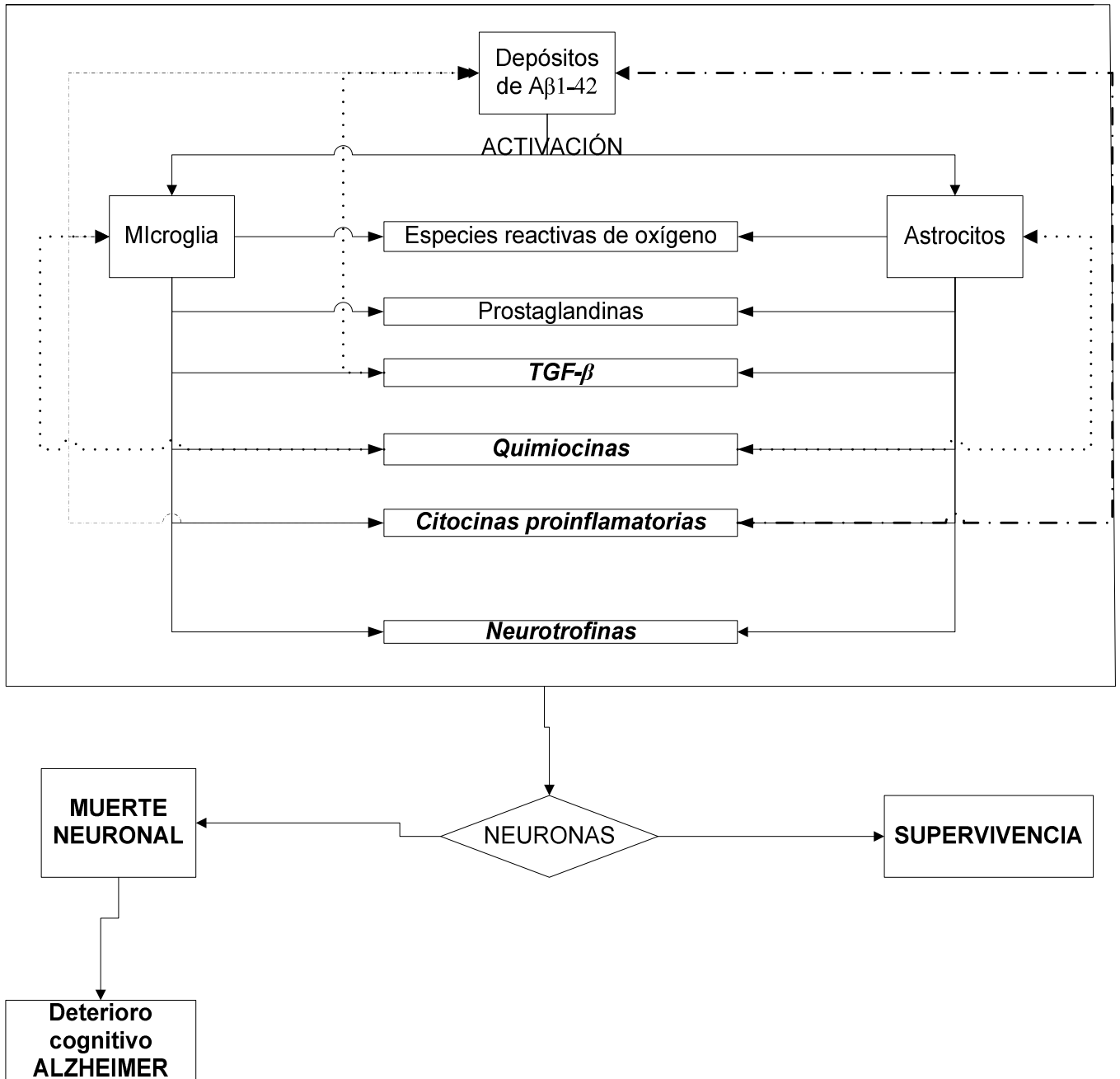


Diagrama III. Un evento central en los cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer es el depósito del péptido β-amiloide (Aβ1-42) conduciendo a la formación de las placas neuríticas. La etiología de esta enfermedad es desconocida, sin embargo defectos en el metabolismo de APP y otros factores (incluida la inflamación) pueden estar involucrados. En etapas tempranas de la enfermedad, los depósitos de Aβ1-42 causan la activación de la microglia y de los astrocitos con la subsiguiente producción de moléculas pro-inflamatorias. Además de los efectos execrables de tal activación (p. ej. efectos citotóxicos) las quimiocinas atraen más células, el TGF-β parece ser necesario en la formación de placas seniles; y las citocinas proinflamatorias promueven el depósito del Aβ1-42. Por todo lo anterior los productos de tal activación (de la microglia y de los astrocitos) favorecen un círculo vicioso que promueve la evolución crónica de la enfermedad. Por otro lado, las células de la glía también median efectos anti-inflamatorios y neuroreparativos, incluyendo la producción de neurotrofinas y la fagocitosis de los depósitos del péptido β-amiloide. El progreso de la enfermedad puede ser el resultado del daño neuronal y de la incapacidad para repararlo, conduciendo a la muerte neuronal por un balance inadecuado entre los efectos benéficos y los perjudiciales.

Agentes terapéuticos

Tratamiento actual

Actualmente, la mayoría de los investigadores consideran que la EA tienen un origen multifactorial, pero la etiología precisa sigue siendo desconocida, de tal manera que hasta el día de hoy el tratamiento de la EA continúa siendo fundamentalmente sintomático. Existe la esperanza de alcanzar el conocimiento global de la enfermedad que permita en un futuro desarrollar medidas terapéuticas preventivas, curativas o ambas.

Como se ha mencionado, se conoce que en forma secundaria al daño neuronal, en el curso del Alzheimer hay alteraciones en muchos sistemas de neurotransmisión. Entre éstos se destaca de una manera llamativa, y se cree que precozmente, un déficit en el sistema colinérgico. Se ha demostrado que estos pacientes tienen una pérdida extensa de neuronas colinérgicas en áreas de la corteza asociadas con el aprendizaje y la memoria. En base a lo anterior, se supuso que al mejorar la transmisión colinérgica se disminuirían los síntomas del deterioro cognitivo. Por lo anterior se han desarrollado diversos agentes farmacéuticos cuya finalidad principal es aumentar la disponibilidad de acetilcolina en la sinapsis. [112]

Aunque los efectos farmacológicos con el empleo de fármacos que alteran el sistema colinérgico son modestos y la enfermedad continúa su progresión se cree que en pacientes con un grado moderado o leve de la enfermedad se obtienen beneficios clínicos suficientes para justificar su uso. Sin embargo son pocos los pacientes que se diagnostican en etapas tempranas y por tanto los efectos benéficos pueden ser prácticamente nulos. [112]

Además de los fármacos clásicamente empleados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (modificadores de la función colinérgica), se están generando nuevas estrategias terapéuticas. Una de ellas pretende generar agentes moduladores del péptido para reducir sus depósitos y formación de placas amiloides.

Otras terapias

Además de los agentes colinérgicos, un amplio grupo de otros fármacos con diversos mecanismos de acción se han investigado con el objetivo de mejorar el déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. Los resultados en los ensayos dirigidos a probar el beneficio de su utilización en pacientes aún no han reportado resultados contundentes para ser incluidos dentro del tratamiento a nivel clínico. [112, 141]

Inmunoterapia: Anticuerpos monoclonales humanos

La vacunación terapéutica con el péptido β - amiloide tanto en animales de laboratorio como en pacientes parecía ser una estrategia terapéutica efectiva para la remoción de las placas seniles. Sin embargo, debido a que en las pruebas conducidas en humanos durante la segunda etapa de la fase clínica, se presentó meningoencefalitis en algunos pacientes, este tratamiento ha sido discontinuado. Actualmente, se continúa estudiando en diversos modelos animales, principalmente en roedores, la posibilidad de desarrollar vacunas terapéuticas. La vía intranasal parece ser, hasta ahora, muy prometedora. [112, 121, 141]

Por otra parte, diversos estudios han demostrado la ocurrencia natural de anticuerpos anti-A β en el suero de adultos sanos y pacientes con enfermedad de Alzheimer. De tal forma que los anticuerpos anti-A β se cree que son inducidos por un proceso inmune específico inducido por antígeno y que probablemente desempeñan funciones fisiológicas en la homeostasis de la APP y el A β .

La gammaglobulina intravenosa (IVIG) es una preparación comercial de las inmunoglobulinas normalmente presentes en la sangre humana de los adultos. Estos anticuerpos mostraron, *in vitro*, interferir con la fibrilación del A β y proteger a las neuronas de concentraciones tóxicas del péptido A β . En ensayos clínicos, la inmunización pasiva con anticuerpos anti-A β purificados a partir del IVIG en pacientes con EA marcadamente redujo la concentración del péptido A β en el LCR e incrementó la concentración sérica del péptido, lo que sugiere una liberación del A β , inducida por anticuerpo, desde el cerebro hacia la periferia. Además los pacientes mostraron cierta mejoría en las funciones cognitivas sin efectos colaterales graves. [142]

La producción de anticuerpos monoclonales humanos anti-A β , generados mediante la inmortalización de linfocitos B específicos de prácticamente cualquier humano saludable, podrían ser un mecanismo terapéutico efectivo para la reducción e inhibición de los depósitos amiloides además de se cree que pueden ser bien tolerados debido a que se semejan más a aquéllos involucrados en la homeostasis normal de la APP y el A β . [142]

Agentes antioxidantes

El incremento en la producción de radicales libres debido al metabolismo oxidativo puede promover la degeneración neuronal por lipoperoxidación de las membranas. En la enfermedad de Alzheimer se conoce que existe un aumento del metabolismo oxidativo. Los radicales libres que se generan pueden contribuir al proceso patológico. Una propuesta terapéutica ha sido la utilización de agentes con efecto antioxidante. Un ejemplo de estos, es el caso de la vitamina E. Es una vitamina liposoluble que disminuye la oxidación de los lípidos mediante el bloqueo de la peroxidación lipídica. Recientemente, se han presentado trabajos los cuales han sugerido que la vitamina E puede, además del efecto neuroprotector antioxidante, proporcionar otro potencial mecanismo de neuroprotección al disminuir la activación de la microglia y el aumento en la producción de la IL-1. [112, 141]

Estrógenos

Los estrógenos parecen ser importantes en la regulación del crecimiento de dendritas y axones, en la neuroplasticidad y en las funciones cognitivas y conductuales. Se han descrito dos tipos de receptores para estrógenos, ER- α y ER- β . Estudios en ratones knock-out manifiestan el receptor ER- α en el cerebro es importante en las funciones reproductivas, en tanto el receptor ER- β parece ser importante en los procesos cognitivos. Los patrones de expresión de los receptores para estrógenos en el cerebro no son estáticos, se modifican rápidamente en respuesta a varios estímulos.

El receptor ER- β está presente toda la vida en las regiones neocorticales, en tanto que la expresión de ER- α se regula a través del desarrollo. [143, 144] En la corteza cerebral de ratones se ha determinado que la expresión de ambos receptores es regulada diferencialmente por la edad, el sexo y los esteroides gonadales. [144]

Al igual que en el caso de los agentes anti-inflamatorios, en diversos estudios epidemiológicos se ha observado que las mujeres posmenopáusicas con terapia estrogénica sustitutiva presentaban una incidencia menor de enfermedad de Alzheimer que sus controles sin tratamiento. Sin embargo, aunque los estrógenos pueden tener efectos neuroprotectores, parece que su administración no mejora la función cognitiva de los pacientes con Alzheimer. [112, 141].

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado efectos benéficos de los AINES en la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes con EA que han recibido terapia con AINES por un período prolongado (al menos 2 años), han manifestado retraso en el progreso de la enfermedad, síntomas menos severos y una disminución significativa en la velocidad de instalación del deterioro cognitivo. [112, 141] Los AINES son importantes porque inhiben las enzimas que participan en la síntesis de sustancias proinflamatorias como las prostaglandinas, las cuales, además, afectan la producción de varias citocinas inflamatorias como la IL-6. Ya que las lesiones cerebrales en la enfermedad de Alzheimer tienen un importante componente inflamatorio, se ha propuesto que los AINES deben reducir significativamente el progreso de la enfermedad.

Los efectos protectores de los AINES se han estudiado en diversos modelos animales. Se ha observado que el tratamiento de ratones con Meclofeno, *S*-flurbiprofeno o indometacina, reduce los niveles de A β 40 y A β 42 depositados tanto en la corteza cerebral como en el hipocampo. En ratones transgénicos que sobreexpresan el APP se ha demostrado que el ibuprofeno reduce la activación de la microglia y la producción de citocinas inflamatorias.

Entre los AINES más prescritos que potencialmente reducen el riesgo de EA se encuentran el ibuprofeno, el naproxeno y la indometacina. Tales antiinflamatorias han demostrado ser efectivos activadores del receptor del proliferador gamma activado del peroxisoma (PPAR- γ). [121]

Los PPAR son una familia de receptores nucleares y hasta ahora se han identificado 3 subtipos, PPAR- α , PPAR- β PPAR- γ . De este último existen dos isoformas, PPAR- γ 1 y PPAR- γ 2, que se forman por el splice alternativo del mismo mRNA. El PPAR- γ 2 se expresa específicamente en el tejido adiposo en tanto PPAR- γ 1 es la isoforma predominante en todos los demás tejidos, incluidos el músculo esquelético y el hígado.

El PPAR- γ está involucrado en diversas funciones celulares, el control de los niveles de glucosa, diferenciación celular y metabolismo del colesterol. Debido a que el PPAR- γ se expresa en macrófagos y que su activación conduce a la inhibición de diversos componentes del fenómeno inflamatorio, como la producción de IL-1 β , IL-6, TNF- α e iNOS en monocitos/macrófagos, la proliferación y producción de IL-2 por linfocitos T .

El PPAR- γ forma heterodímeros con los receptores retinoides X (RXR) tras la activación con ligando. El heterodímero PPAR/RXR recluta coactivadores y se une a la secuencia consenso específica (PPRE) en la región promotora del gen blanco. De manera alterna, el PPAR- γ puede inhibir la expresión de genes específicos sin unirse directamente a la región promotora específica en parte debido a que antagoniza las actividades de ciertos factores de transcripción, incluyendo al NF- κ B.

Los ANIES y el ligando endógeno del PPAR- γ , la prostaglandina J2 15-deoxi- Δ 12,14, son capaces de inhibir la secreción de moléculas proinflamatorias resultado de la activación de la microglia estimulada por el A β . Algunos estudios han demostrado que el ibuprofeno disminuye los niveles secretados de APP o A β por células activadas, contrarrestando los efectos de las citocinas proinflamatorias. Uno de los experimentos que prueban que el PPAR- γ media los efectos del ibuprofeno es el realizado con antagonistas del PPAR- γ , los cuales revierten el efecto supresor del ibuprofeno en la secreción de A β . Otros agonistas del PPAR- γ como la pioglitazona muestran los mismos efectos que el ibuprofeno. Existen diversos estudios *in vitro* que muestran que la activación del PPAR- γ disminuye los niveles de A β . [121]

Los estudios *in vivo* utilizando ratones transgénicos con sobreexpresión de APP en tratados con ibuprofeno o con el agonista pioglitazona, han mostrado disminución, en algunos casos, en el número de microglia y astrocitos activados en la corteza y en el hipocampo.

Ha sido observado que las citocinas proinflamatorias y el estrés oxidativo disminuyen los niveles mRNA para PPAR- γ en los adipocitos y que las tiazolidinas revierten tal efecto. De manera similar, se ha observado que, en las neuronas, combinaciones de ciertas citocinas proinflamatorias tienen el mismo efecto y que la pre-incubación con AINES lo suprime. Además, la transcripción génica de PPAR- γ es marcadamente disminuida por las citocinas proinflamatorias, esto puede prevenirse mediante la incubación con ibuprofeno o indometacina. Esto concuerda con los niveles disminuidos de PPAR- γ encontrados en los cerebros de de pacientes con EA y en ratones transgénicos.

Estos y muchos otros hallazgos, apoyan el uso de agonistas de PPAR- γ como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. Muchos de ellos ya se encuentran en uso como tratamiento clínico para la diabetes tipo II. Los efectos antiinflamatorios de los agonistas del PPAR- γ sugieren que pueden ser efectivos en el tratamiento de enfermedades del SNC con un componente inflamatorio.[121]

El mecanismo por el cual los AINES ejercen efectos protectores aún no se ha determinado. Algunos estudios proponen que los AINES modifican el procesamiento de la APP favoreciendo la producción de péptidos más pequeños y menos fibrilogénicos. O bien que impiden la agregación del péptido amiloide. Un mecanismo propone que la unión de los AINES al PPAR- γ evita la transcripción del gen para BACE1[121] (Fig.24).

El gen BACE 1 se localiza en el cromosoma 11 y codifica para 4 diferentes isoformas de una proteasa, la enzima β -secretasa. Como se ha mencionado es una proteasa importante en el metabolismo de la proteína precursora del amiloide en la vía amiloidogénica. La proteasa codificada por este gen se localiza principalmente en el aparato de Golgi. Se expresa en la corteza cerebral de humanos sanos y de pacientes con Alzheimer. [145]

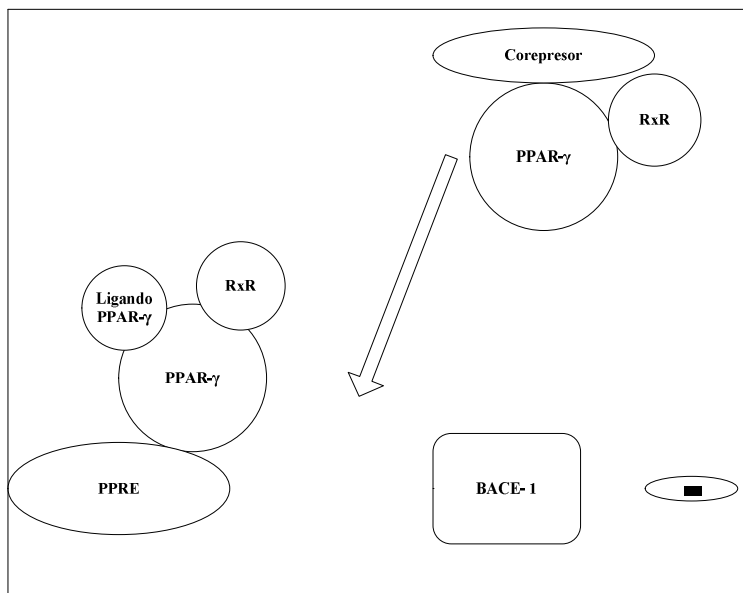


Fig. 23 Representación esquemática de la represión de BACE

El gen de BACE 1 contiene un dominio PPRE en la región promotora. Los AINES se unen a PPAR- γ y pueden activar la unión del heterodímero a la región PPRE y suprimir la transcripción del gen BACE1

Capítulo 6

Depresión y citocinas

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen alrededor de 121 millones de personas con depresión (5-10% de la población mundial). La incidencia de episodios depresivos es mayor en las mujeres, 2.5 mujeres por cada varón.[106]

Además del sufrimiento personal y los gastos económicos, tanto sociales como familiares, los pacientes con depresión están en riesgo de desarrollar otros trastornos psiquiátricos y aproximadamente el 15% está en riesgo de cometer suicidio. A nivel mundial la depresión y la esquizofrenia representan el 60% de las causas de suicidio. [79, 106]

En México se estima que aproximadamente el 7.3% de la población padece depresión.[75]

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes y se inicia en etapas tempranas (20-45 años). En el caso de las mujeres es la tercera causa de trastorno mental, solamente antecedida por las fobias específicas y sociales.[75]

Historia

Desde tiempos muy antiguos se describieron casos de depresión. La historia del rey Saúl en el Viejo Testamento y la del suicidio de Ajax en la Iliada de Homero describen síntomas depresivos. Los griegos definieron a la depresión como un exceso de bilis negra, de ahí surge la palabra melancolía (*melan* [negra] y *cholé* [bilis]) que durante mucho tiempo se utilizó para la descripción de los síntomas depresivos.

En 1899 Kraepelin definió algunos tipos de depresión y la mayoría de los criterios para diagnosticarla. Hasta la fecha, se continúa en la búsqueda de las causas de este trastorno. Aunque en las últimas décadas se han descubierto fármacos que ejercen una actividad antidepresiva y resultan útiles para mejorar las condiciones de vida de los individuos aquejados por la depresión, de todos modos estos tratamientos resultan solamente sintomáticos y, sin conocer las causas, no es posible aplicar medidas preventivas. [81]

Definición de la depresión

La depresión es un trastorno mental común, crónico, recurrente que afecta diversas funciones corporales, el estado anímico y el pensamiento. Se caracteriza por la presencia de signos neurovegetativos y signos psicológicos. Los signos neurovegetativos incluyen cambios en el apetito y/o peso, alteraciones en los patrones de sueño, fatiga y pérdida de energía. Los signos psicológicos incluyen sentimientos de no valer nada y/o culpa, pérdida de la concentración o indecisividad y pensamientos recurrentes sobre la muerte o sobre la posibilidad de recurrir al suicidio como una solución.[80] La depresión se diferencia de los cambios anímicos que son parte de la vida por la severidad, la frecuencia con la que se presentan y la duración de los síntomas o signos.[106]

Aunque se han realizado diversos intentos para caracterizar bioquímicamente a la depresión, el diagnóstico sigue estando basado principalmente en los síntomas debido a que no se han podido determinar marcadores definitivos ni bioquímicos ni neuroanatómicos/ neuropatológicos para esta condición.

Causas

El trastorno depresivo no se puede atribuir a un factor único. Diversos investigadores están de acuerdo que puede ser el resultado de influencias genéticas, biológicas, psicológicas y estresantes, combinadas en proporciones variables.

Las irregularidades en la bioquímica cerebral, neurotransmisión, especialmente de ciertos neurotransmisores como la serotonina, parecen estar implicadas en dicho trastorno. Sin embargo hasta ahora no está definido claramente cuáles de dichas irregularidades pueden *causar* la depresión y *cuáles* son resultado de ella.[146].

La depresión puede iniciar a cualquier edad pero más comúnmente comienza en individuos de edades de 20 a 45 años. Algunos factores de riesgo que han sido asociados con riesgo de sufrir depresión se resumen en el cuadro siguiente. (Cuadro XXIV)

Cuadro I Factores de riesgo asociados con depresión [82, 149]

Episodios depresivos anteriores	Género femenino
Historia familiar de depresión	Parto reciente
Edad < 40 años	Carencia de soporte social
Eventos estresantes	Abuso de sustancias
Intentos de suicidio	Tratamiento con citocinas
Condiciones médicas (p. ej. cáncer, diabetes)	Baja autoestima

Patofisiología

Los resultados de diversas investigaciones han permitido definir dos grandes hipótesis en relación a los mecanismos patofisiológicos que pueden provocar el inicio de un cuadro depresivo. La primera de ellas propone que el individuo depresivo tiene diversas alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales y sugiere que los cambios en las concentraciones de algunas hormonas son decisivos para el inicio de los síntomas. La segunda hipótesis propone que la persona con una depresión tiene alteraciones en el sistema nervioso central y sugiere que los cambios en las concentraciones de varios neurotransmisores pueden influir para deprimir su conducta.

Con los descubrimientos relativamente recientes acerca de las interacciones bidireccionales entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune (ver capítulo 1), han aparecido nuevos puntos de vista que enfatizan la importancia del otro sistema, cuya participación en los cuadros depresivos ni siquiera se sospechaba hasta hace pocas décadas. Hoy en día se conoce que algunas citocinas del sistema inmune son moduladoras de la conducta. Algunos inmunólogos sostienen que, estrechamente relacionadas con las alteraciones mencionadas a propósito de las dos hipótesis anteriores, las citocinas inflamatorias del sistema inmune pueden coparticipar en el inicio o en la cronicidad de la enfermedad depresiva. Precisamente, este capítulo es una revisión breve de los hallazgos realizados en ese sentido.

La primera hipótesis de la Hiperactividad del eje HPA propone aumentos en la producción hipotalámica del factor liberador de corticotropina (CRF) y de cortisol en las adrenales. También se han sugerido alteraciones en los ejes hipotálamo-hormona del crecimiento e hipotálamo-hormonas tiroideas.

La segunda hipótesis de las anormalidades en la secreción y función de diversos de neurotransmisores, propone cambios en la concentración de serotonina, noradrenalina y GABA en diferentes núcleos de células cerebrales, lo cual modifica la respuesta del individuo ante los acontecimientos del medio externo.

Los neurotransmisores amínicos

Durante más de 30 años ha sido aceptado que los síntomas de la depresión aparecen como consecuencia de una alteración en la producción de uno o más neurotransmisores amínicos (la dopamina, la noradrenalina o la serotonina). Esto constituye lo que ha sido denominado la *hipótesis monoamínica de la depresión*, según la cual los síntomas de la depresión son una consecuencia de un déficit relativo de noradrenalina, serotonina y posiblemente dopamina en las regiones límbicas del cerebro.[147]

Sin embargo, pese a que esta hipótesis es muy popular, las pruebas que la sustentan son muy pocas. El principal apoyo a la hipótesis monoamínica apareció por primera vez hace más de 30 años con el descubrimiento de que el fármaco antihipertensivo reserpina disminuía la presión arterial pero también, en algunos casos, producía sedación y estado de ánimo deprimido. En estudios posteriores se determinó que la reserpina producía depleción de noradrenalina, serotonina y dopamina. Por esa misma época, se comprobó que los dos primeros antidepresivos eficaces descubiertos (el tricíclico imipramina y el inhibidor de la monoaminoxidasa iproniazida) aumentaban la actividad de la noradrenalina y serotonina en el cerebro al inhibir su recaptación en las terminales nerviosas.[147]

Es importante notar que la hipótesis monoamínica constituye una gran simplificación de la situación real, ya que se ha comprobado que en el cerebro de los pacientes deprimidos están alterados muchos otros neurotransmisores además de las monoaminas.

Papel de la serotonina en la depresión

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) (Fig. 24) es un neurotransmisor inhibitorio que se sintetiza principalmente en las neuronas del núcleo rafe. Los núcleos rafe se consideran tradicionalmente como la porción medial de la formación reticular del cerebro, donde forman una especie de cordillera de células en el centro y en la porción medio del tallo cerebral. Las neuronas serotoninérgicas de estos núcleos se proyectan a la corteza cerebral, el hipotálamo, el tálamo, los ganglios basales y el hipocampo. En la actualidad, aún no se ha determinado si los cambios en la producción de serotonina son la causa o una consecuencia de la depresión o si la serotonina actúa directa o indirectamente, modulando en este último caso la actividad de otros neurotransmisores.

Pero, como se verá más adelante se han encontrado numerosas pruebas de que existe una relación muy estrecha entre las alteraciones en la producción de este neurotransmisor y la aparición de los cambios conductuales que caracterizan la depresión.

Existen estudios en los que se han analizados los niveles de serotonina plasmáticos o de sus metabolitos y se han encontrado alteraciones (disminución de sus niveles) que han sido correlacionadas con la depresión.[148] Sin embargo los resultados no son lo suficientemente contundentes para poder considerar a los niveles disminuidos de serotonina en suero como marcadores bioquímicos de la enfermedad, porque la concentración de ese neurotransmisor puede estar aumentada y/o disminuida simultáneamente en varias regiones diferentes del cerebro. Se ha considerado que la determinación de niveles plasmáticos o séricos de diversos neurotransmisores o sus metabolitos podrían ser marcadores bioquímicos adecuados.[148]

La serotonina es una indolamina sintetizada en el cerebro y en la periferia a partir de L-triptófano (Fig. 25). El 85%, aproximadamente, del triptófano se utiliza para la síntesis de las proteínas del suero y el 15% restante se transporta a través de la barrera hematoencefálica y junto con otros aminoácidos se utiliza para la síntesis intracerebral de los neuropéptidos y las indolaminas. La disponibilidad de triptófano para la síntesis de serotonina se puede ver limitada por diversos factores, como la dieta, y, además, por la inducción de enzimas que desvían la utilización del triptófano hacia la síntesis de la quinurenina (Fig.25) que, como se analizará más adelante, puede ser un factor importante en la patología de la depresión. En la periferia, la forma libre del triptófano actúa también como precursor de la serotonina en las plaquetas y otras células sanguíneas, incluso las células del sistema inmune.[147, 149]

Las neuronas serotoninérgicas ayudan a regular los ciclos circadianos (p. ej. ciclos de vigilia-sueño, temperatura corporal, y la función del eje HPA). Además se les ha asociado con la alternancia entre los periodos MOR y no MOR.

El estrés crónico aumenta los niveles de 5-HT en la región dorsal del hipocampo, aunque otros experimentos informan resultados contradictorios. En realidad, todo parece indicar que estos pacientes tienen un desbalance en la producción de serotonina y que este neurotransmisor puede aumentar y/o disminuir su síntesis en diferentes áreas del cerebro.

Según algunos autores, la depresión puede provocar una disminución en la producción de 5-HT en algunas neuronas del cerebro, como las de la corteza prefrontal orbital y ventral), pero al mismo tiempo aumenta la síntesis de ese mismo neurotransmisor en el tálamo, en la corteza media occipital y en el gyrus del hipocampo. También se ha observado que las neuronas serotoninérgicas pueden responder diferencialmente a diferentes tipos de estrés. El uso de antagonistas del receptor para 5-HT_{2A} puede mejorar los decrementos en la producción del ligando natural. En modelos animales, el estado del estrés crónico se asocia con pérdida de peso, disminución de sueño, y disminución de la conducta exploratoria, lo cual ha sido considerado como prueba de que la serotonina provoca una habituación al estrés crónico. Parece que los antidepresivos interrumpen este mecanismo. El aumento en la liberación de serotonina en ciertas regiones cerebrales, como en la región dorsal del hipocampo, parece promover las adaptaciones neuronales que mitigan los efectos adversos, habituación al estrés. Se ha considerado que una falla en este sistema puede ser uno de los episodios neuropatológicos que conducen a la depresión. [150]

Recientemente, algunos estudios con tomografía por emisión de protones (PET) han proporcionado indicios directos de que, en la región límbica del cerebro de pacientes deprimidos, existe una mayor densidad de una subpoblación de receptores de serotonina (5HT_{2A}). Además estudios post-mortem en cerebros de individuos suicidas indican niveles bajos de 5-HT y de su metabolito, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).[151], mientras que esos mismos cerebros tienen aumentada la expresión de los receptores para la 5-HT que había sido conocida por la PET.

En otros trabajos también se han reportado polimorfismos en los genes para la triptófano hidroxilasa y para los transportadores de serotonina, que se asocian con riesgo a padecer depresión y cometer suicidio. [151] Si bien se ha informado de casos en los que no se sustenta que las deficiencias o alteraciones de serotonina estén relacionadas con la depresión/suicidio, debe considerarse que tales discordancias puedan ser sólo el reflejo de las múltiples alteraciones neuroquímicas y sus interacciones que pueden presentarse en los pacientes deprimidos.[151]

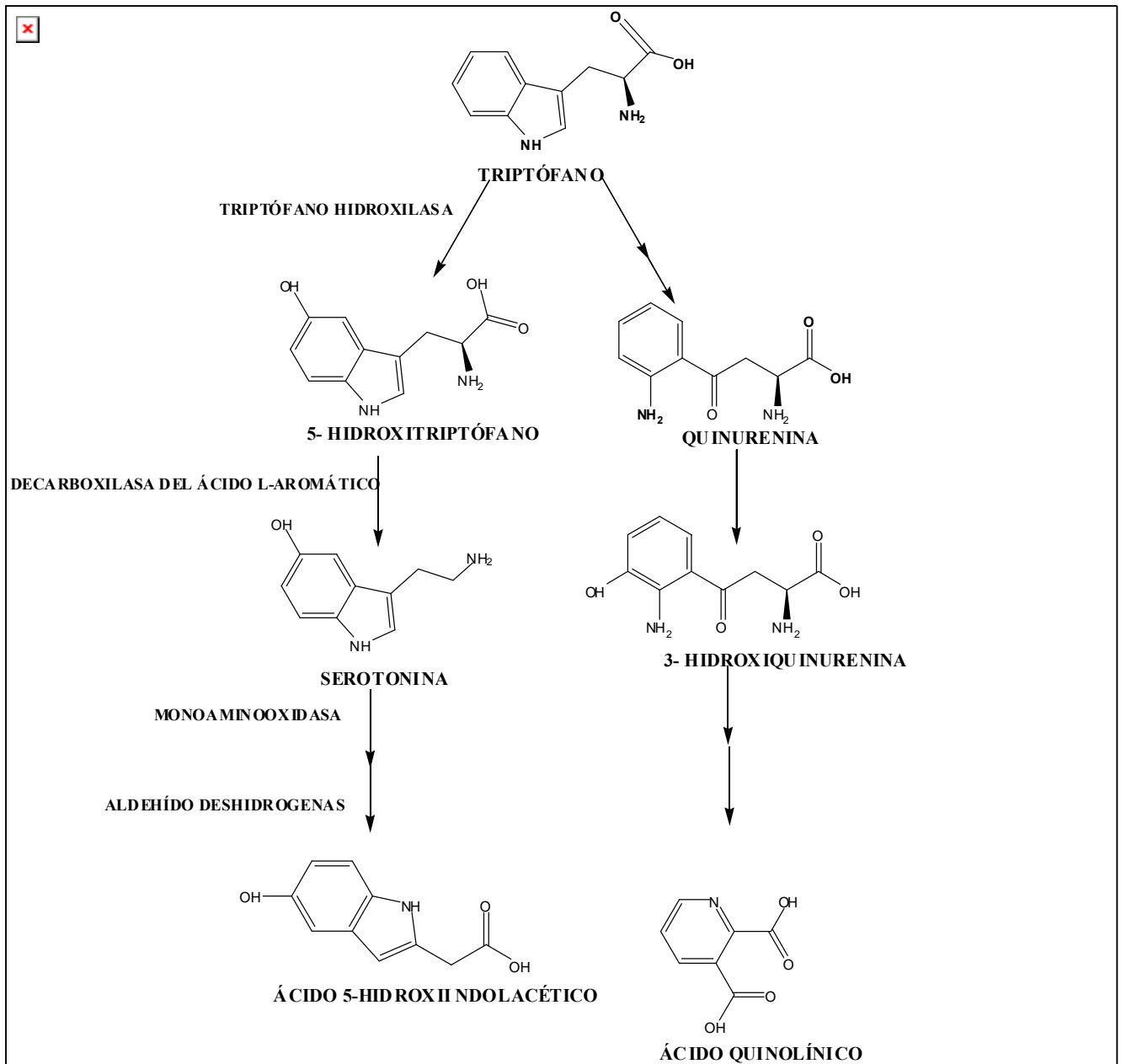


Fig. 24 Vías de síntesis y metabolismo de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT) y de la quinurenina.

Papel de la noradrenalina en la depresión

Como se ha mencionado, la hipótesis monoamínica postula que la causa principal de la depresión se debe a una disfunción en los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos.

La mayor parte de las neuronas adrenérgicas se localizan en el locus ceruleus (LC). Se proyectan desde el LC hasta el tálamo, el hipotálamo, el sistema límbico, los ganglios basales, y la corteza cerebral. Tal distribución refleja las amplias funciones de la noradrenalina en la iniciación y mantenimiento de la excitación límbica y cortical.

Aunque no existe duda de que los sistemas noradrenérgicos se encuentran alterados, no se ha logrado clarificar si la disfunción en el sistema noradrenérgico en la depresión es una anomalía primaria o secundaria.[147]

Los estudios postmortem y de líquidos biológicos de pacientes con depresión han vertido resultados diversos y confusos. Algunos indicios muestran una alteración en la regulación de las neuronas noradrenérgicas de la corteza y de áreas hipotalámicas de pacientes con depresión y suicidas, donde se observan niveles disminuidos de noradrenalina. Algunos estudios han comprobado que hay un aumento en la liberación de noradrenalina en los pacientes con depresión grave. [147]

En modelo animal de depresión, ratas con bulbectomía olfatoria, se presentan concentraciones reducidas de noradrenalina, dopamina y serotonina, en diversas regiones cerebrales, incluyendo la amígdala y la corteza cerebral.[152]

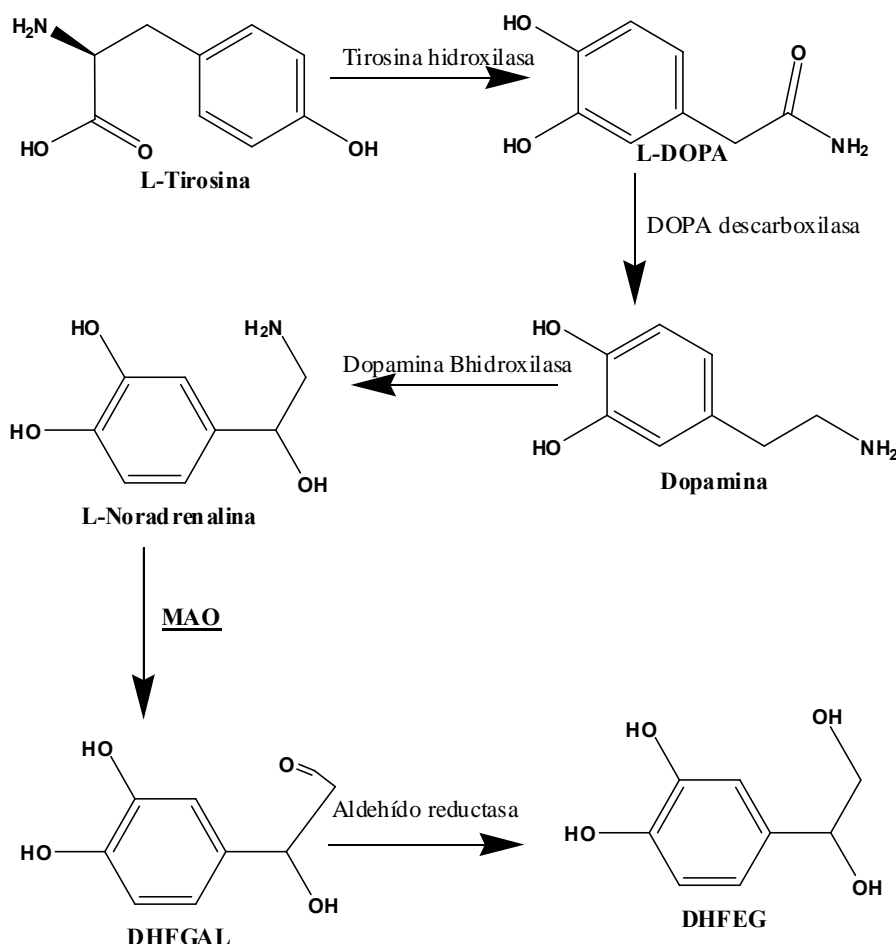


Fig. 25 Vías de metabolismo y síntesis de la noradrenalina.

Papel de las citocinas en la depresión

Como ya ha sido mencionado con anterioridad, está demostrado que existe una estrecha conexión bidireccional entre los sistemas nervioso central, endócrino e inmune. El concepto de la comunicación bidireccional ha servido para explicar el papel de las citocinas en la comunicación normal sistema nervioso-sistema inmune, tanto durante el desarrollo embrionario del cerebro como durante los cambios inmunológicos observados en el estrés agudo y crónico. Se puede decir que todos los neurotransmisores que se han mencionado en los párrafos anteriores y varios más pueden influir sobre la producción de citocinas inflamatorias por los macrófagos y otras células. Al mismo tiempo, todas las citocinas inflamatorias pueden influir sobre el cerebro y modificar la producción de neurotransmisores. Esas mismas conexiones bidireccionales que ayudan a la homeostasis entre los tres sistemas también han sido involucradas en procesos neuropatológicos y enfermedades psiquiátricas.

En 1991 se propuso la denominada “teoría del macrófago”[153] en la que la depresión se considera un posible trastorno psiconeuroinmunológico porque los productos del sistema inmune alteraban las funciones psiconeurológicas.. En esa teoría, Smith propuso la hipótesis de que la activación de los macrófagos del sistema inmune, con la consiguiente liberación de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, es el evento responsable de las alteraciones conductuales, neuroendócrinas, y neuroquímicas que se asocian con la depresión. Posteriormente, se propuso otra teoría, la “hipótesis de las citocinas en la depresión”, para referirse a la misma condición que en la teoría del macrófago. Sin embargo, cuando se postuló la teoría del macrófago el punto de vista predominante era que los pacientes con depresión se encontraban inmunosuprimidos, como se evidenciaba, por ejemplo, por una activación reducida de células NK y proliferación disminuida de linfocitos en respuesta a mitógenos. A partir de entonces, han surgido diversos hallazgos, muchos de ellos mediante las observaciones clínicas, que asocian a la depresión con un desequilibrio en el sistema inmune caracterizado por la activación de los monocitos/macrófagos y la consecuente sobreproducción de moléculas proinflamatorias.[154]

Algunos indicios que relacionan a los procesos inmunes con alteraciones conductuales, particularmente con depresión, provienen de las observaciones durante el curso de las infecciones. Como se ha mencionado en capítulos anteriores, en esas personas se ha observado la llamada “conducta del individuo enfermo”, mediada principalmente por la liberación de citocinas proinflamatorias. La conducta del individuo enfermo constituye un proceso homeostático fisiológico ante un episodio infeccioso acompañado de fiebre. Se caracteriza por una variedad de cambios conductuales, tales como disminución del apetito, pérdida de peso, fatiga, cambios en los patrones de sueño, irritabilidad, ansiedad, disminución de la libido, y pérdida de interés y placer. La mayor parte de estas respuestas son mediadas por el hipotálamo.[155]

No solamente se han observado alteraciones conductuales durante el curso de un episodio infeccioso; sino que también se ha encontrado que la conducta del individuo enfermo también se presenta después de la administración sistémica o central de citocinas. Los tratamientos anticancerígenos, que usualmente utilizan citocinas pro-inflamatorias o con efecto antiviral también inducen síntomas similares a los de los episodios depresivos. El tratamiento de la hepatitis crónica C basado en la administración de dosis elevadas de IFN- α también induce dicho síndrome y un estado de ánimo deprimido. El hecho de que los síntomas de la conducta del individuo enfermo desaparecen casi inmediatamente que es suspendida la administración de las citocinas apoya el papel de las citocinas como inductoras de tal condición. [155] En animales de laboratorio la administración de citocinas proinflamatorias también induce la conducta de la enfermedad, que como ya se ha mencionado presenta muchos síntomas comunes con la depresión.[156] Además, también se ha observado que desórdenes autoinmunes, como el lupus eritematoso, se pueden asociar a cuadros depresivos severos.[157]

En el curso de las crisis epilépticas también ha sido relacionados los cuadros depresivos con el aumento de citocinas y otras moléculas proinflamatorias en el SNC. Se ha reportado un aumento rápido en la producción de citocinas proinflamatorias durante las crisis epilépticas. El incremento en la expresión del mRNA y de los niveles de citocinas proinflamatorias después de la inducción por la crisis convulsiva disminuye rápidamente (<30 min) y reversiblemente, excepto para la IL-1 β , la cual continua sobreexpresada 60 días después de la inducción.[158] Muchos de los pacientes epilépticos sin tratamiento adecuado o resistentes al tratamiento presentan cuadros depresivos.[151] Por la evidencia anterior se ha sugerido que las citocinas proinflamatorias pueden estar involucradas en la patogenia de la depresión (aproximadamente el 20% de los pacientes epilépticos sufren depresión).

Basados en las observaciones de que las citocinas producidas o administradas periféricamente tienen efectos en el SNC y, sabiendo que las citocinas son moléculas relativamente grandes e hidrofílicas surgió la pregunta de cómo es que dichas moléculas pueden actuar a nivel del SNC si no parecen ser

capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) en condiciones normales. Se ha demostrado que existen regiones donde la BHE está ausente (sitios circunventriculares) o que es menos restrictiva (como en el organum vasculosum laminae terminalis), por tanto ofreciendo algunos sitios por los cuales las citocinas pueden ser transportadas pasivamente. Además, algunas citocinas pueden contribuir al daño en la BHE. Así por ejemplo, se ha reportado que el TNF- α es capaz de promover la degeneración de la BHE de tal manera que se aumenta el acceso de diversas moléculas, entre ellas, las citocinas.[159, 160] Además, aunque las citocinas periféricas no pudieran atravesar la BHE, de todos modos se debe tener presente que esas mismas citocinas pueden ser producidas dentro del cerebro, por las células de la microglia. Al mismo tiempo se han identificado mecanismos de transporte activo para las citocinas IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6 en la barrera hematoencefálica.[155] En las distintas regiones del cerebro abundan los receptores para prácticamente todas las citocinas que se producen en el cuerpo.

Las citocinas han sido relacionadas con diversos mecanismos que, a nivel del sistema nervioso central, están involucrados con la depresión.

- Regulación de la barrera hematoencefálica
- Mecanismos de desarrollo y reparación después de daño
- Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal
- Efectos estimulantes o inhibitorios en diversos sistemas de neurotransmisión (dopaminérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos y colinérgicos).

En los pacientes con depresión que no padecen ninguna otra enfermedad, se ha determinado que manifiestan aumento en los mecanismos inflamatorios, caracterizados por incremento en la producción de citocinas proinflamatorias, proteínas de fase aguda y quimiocinas, así como en un aumento en la expresión de moléculas de adhesión. Los incrementos en las concentraciones séricas o plasmáticas de la IL-6 y la proteína C reactiva son las más frecuentemente observadas en las personas deprimidas, aunque elevaciones en los niveles de IL-1 β , TNF- α , e IFN γ , así como en la expresión de algunos receptores para citocinas, tanto periféricos como centrales, también han sido descritos. Asimismo se han determinado niveles elevados de otras moléculas pro-inflamatorias como la PGE2 en líquido cefalorraquídeo y en el plasma de pacientes deprimidos.[152]. Anteriormente se describió que la PGE2 modula negativamente la producción de la IL-6. Sin embargo en un estudio reciente en células dendríticas se determinó que en respuesta a la prostaglandina E2 se incrementa la producción de IL-10 y parece ser que es esta citocina quien disminuye la producción de IL-6 explicando de esta manera las observaciones de que la PGE2 modula negativamente la producción de IL-6.[161]

Aunque se han llevado a cabo muchos estudios comparando los marcadores inflamatorios en sujetos sanos y pacientes deprimidos, diversos resultados apoyan una correlación positiva entre éstos y la severidad de los síntomas depresivos. No obstante, los resultados de otros estudios sugieren que no existe tal relación.[156]

Citocinas y alteraciones en los sistemas monoaminérgicos

Como anteriormente se ha mencionado, en la depresión se observan alteraciones en diversos sistemas de neurotransmisión. Sin embargo los sistemas monoaminérgicos han sido los más extensamente estudiados, particularmente los serotoninérgicos y los noradrenérgicos. Se ha propuesto que las citocinas pueden estar implicadas en la alteración de dichos sistemas.

La proposición anterior se apoya en resultados sugestivos de que las citocinas IL-1, IL-2, IL-6 y los interferones pueden reducir la disponibilidad de triptófano por la inducción de la enzima indoleamina-2,3dioxigenasa (IDO) (ver Fig. 25). Por tanto, la estimulación del metabolismo del triptófano, por las citocinas, hacia la producción de quinurenina conduce a la disminución del triptófano y en consecuencia, reducción en la síntesis de serotonina.[149, 154-156]

La IDO puede ser inducida tanto en la periferia como a nivel central en los animales tratados con citocinas. Consistente con lo anterior, las inyecciones intracerebroventriculares de IFN- α han mostrado disminuir los niveles de serotonina en diversas regiones del cerebro de ratas. Los pacientes oncológicos bajo tratamiento con citocinas también muestran decrementos significativos en las concentraciones séricas de triptófano durante el tratamiento.[154]

Al mismo tiempo que la inducción de la IDO por las citocinas conduce a una disminución en la disponibilidad del triptófano (y por tanto a un decremento en la síntesis de serotonina) tal estimulación es también responsable de la síntesis de metabolitos neurotóxicos de la vía de quinurenina, como el 3-hidroxiquinurenina (3OH-QUIN) y del ácido quinolínico (QUIN). Éstos han sido implicados en diversas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y en otros trastornos psiquiátricos incluyendo la depresión.[162]

La producción de 3OH-QUIN puede inducir la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno e incrementar la actividad de la enzima monoaminoxidasa (MAO). La sobreproducción de especies reactivas de oxígeno puede, negativamente, influenciar la función o densidad de los receptores para serotonina o catecolaminas, a través de la generación de modificaciones en la viscosidad de las membranas. El incremento en la actividad de la MAO provoca disminución en la concentración de serotonina y catecolaminas. Por lo anterior, algunos investigadores, consideran que se puede asumir que la IDO representa la conexión entre el sistema inmune y las alteraciones neuroquímicas asociadas con la depresión.[154, 162]

Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA)

Los sistemas nervioso, endócrino e inmune están anatómicamente y funcionalmente interconectados. Los órganos de estos sistemas expresan y responden a un gran número de moléculas reguladoras comunes incluyendo esteroides, neuropéptidos, citocinas y neurotransmisores, los cuales proveen las bases moleculares para las respuestas neuroendocrino-inmunológicas coordinadas inducidas por estrés, inflamación o infección. En los párrafos anteriores he presentado una revisión breve de las interacciones entre algunos neurotransmisores, las citocinas inflamatorias del sistema inmune y los síntomas y los signos de la depresión. A continuación se tratará de las interacciones entre las hormonas, las citocinas y la depresión.

El estrés se define clásicamente como una respuesta de alarma ante una agresión o ante la amenaza a la homeostasis o el equilibrio que mantiene la vida de un organismo, el cual, para sobrevivir, responde con un gran número de respuestas adaptativas conocidas como estrés. Cualquier tipo de factor estresante físico o emocional pone en marcha una cascada de procesos que sintonizan las respuestas adaptativas de acuerdo a las demandas.[157] La estimulación excesiva del eje HPA es el sello distintivo de las respuestas de estrés de los mamíferos.

Si el organismo es incapaz de terminar las respuestas de estrés una vez concluido el estímulo, o si está sujeto a estrés crónico, los mecanismos adaptativos pueden conducir a cambios patológicos. Los cambios en las respuestas adaptativas al estrés se han involucrado en el desarrollo, tratamiento, y prevención de la depresión y otros trastornos mentales.[157]

En respuesta a una condición estresante física o psicológica, las células del núcleo paraventricular del hipotálamo secretan la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual estimula a la pituitaria anterior y se secreta la hormona adrenocorticotropina (ACTH) al torrente sanguíneo. En las adrenales, la ACTH estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides y de adrenalina. Este eje es regulado mediante retroalimentación negativa con los glucocorticoides sobre el hipotálamo y la hipófisis, principalmente inhibiendo la liberación de ACTH. [163] (Fig. 26).

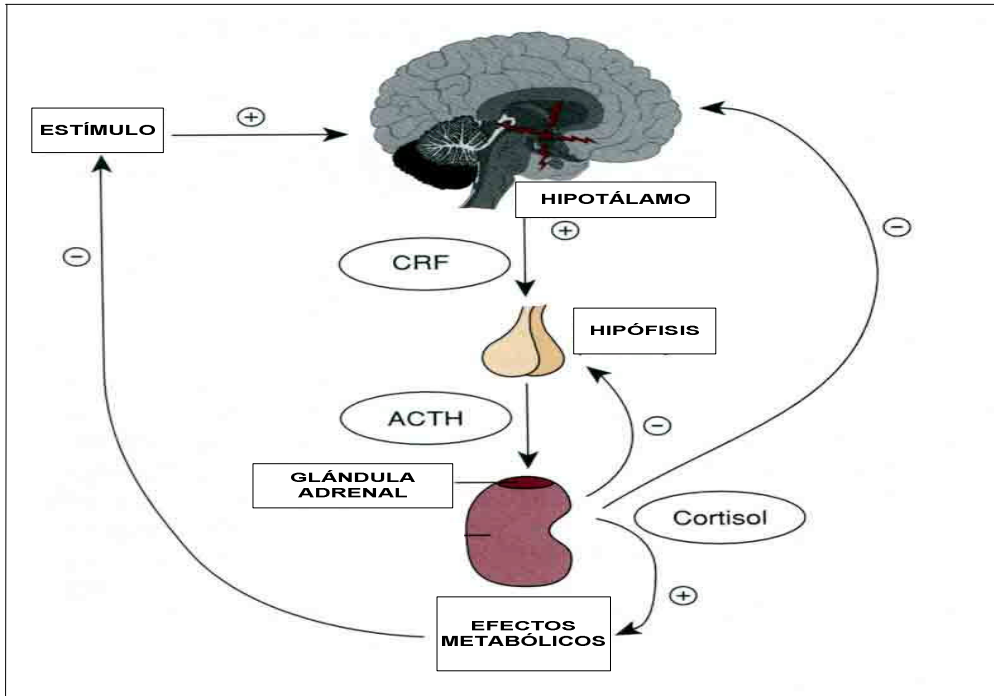


Fig. 26 Activación y regulación del Eje HPA

En respuesta a un estímulo estresante, las células del núcleo paraventricular del hipotálamo liberan CRH que al actuar sobre la hipófisis induce la liberación de ACTH; en las adrenales la ACTH estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides los cuales actúan mediante retroalimentación negativa disminuyen la liberación de ACTH. Además los efectos metabólicos mediados por los glucocorticoides tratan de contrarrestar los efectos de los estímulos adversos.

El cortisol es el glucocorticoide principal en el hombre (corticosterona en roedores). Entre sus funciones se encuentra la regulación del sistema inmune y otros mecanismos homeostáticos, como la regulación del SNC, del sistema cardiovascular, efectos anti-inflamatorios, efectos antagonistas a la insulina sobre el metabolismo de glucosa y lípidos. En conjunto, estos cambios parecen facilitar las respuestas de supervivencia a corto plazo en respuesta a situaciones de estrés. [160, 163]

La producción prolongada de ACTH puede provocar una hipertrofia adrenal, con el consecuente aumento en la síntesis y liberación de cortisol.[163] El factor liberador de corticotrofina es un péptido de 41 aminoácidos, como se ha mencionado, sintetizado por las neuronas del PVN del hipotálamo y cuya principal función es la estimulación del eje HPA, de tal forma que coordina las respuestas endócrinas, inmunes, autónomas, y conductuales en respuesta al estrés. Otras sustancias, como interleucinas pro-inflamatorias pueden igualmente estimular el eje HPA.

Se han conducido numerosos experimentos para determinar los efectos conductuales de la administración o sobreexpresión del CRH. La mayoría de los efectos observados, sea por administración intracerebroventricular o en ratones transgénicos, corresponden con aquéllos observados en pacientes con depresión: disminución de la libido, cambios en los patrones de sueño y de apetito. [157] Aproximadamente el 50-60% de los pacientes diagnosticados con depresión muestran cambios en la secreción y niveles de ACTH y cortisol.[157] y es por estos resultados por lo que, según

algunos autores, son los aumentos o el desbalance en la producción de esas hormonas o el estrés las causas más importantes de la depresión.

Citocinas y HPA

Como ya se ha mencionado, la depresión se asocia frecuentemente con hiperactividad del eje HPA, que se caracteriza por hipercortisolemia. Mientras que la hiperactividad del eje HPA es normalmente controlada mediante mecanismos de retroalimentación negativa, en la depresión parece ocurrir la desregulación en tal mecanismo de regulación.[155]

Se ha demostrado que las citocinas pro-inflamatorias, particularmente TNF- α , IL-1, e IL-6 son potentes estimulantes del eje HPA y por tanto participan en la activación de este eje. Si en la depresión se encuentra aumentada la producción de estas citocinas, entonces se puede entender que el eje HPA se encuentre sobreestimulado. [152, 159, 160] Las citocinas pro-inflamatorias estimulan la liberación de la hormona liberadora de corticotropina y de la hormona adrenocorticotropina e, indirectamente, de cortisol. (Fig. 27) Como se ha mencionado, una estimulación excesiva y permanente del eje HPA aumenta la concentración de cortisol en la sangre y se mantiene elevada mientras dura la estimulación. Este aumento en los niveles de cortisol no solo afecta la conducta del individuo, sino que además compromete las funciones del sistema inmunológico y provoca incremento en la susceptibilidad a infecciones y, probablemente, también influye sobre el crecimiento y las metástasis de las neoplasias. Esta sería una vía indirecta por la cual, a través de los glucocorticoides, las citocinas inflamatorias pueden alterar la conducta del individuo deprimido.

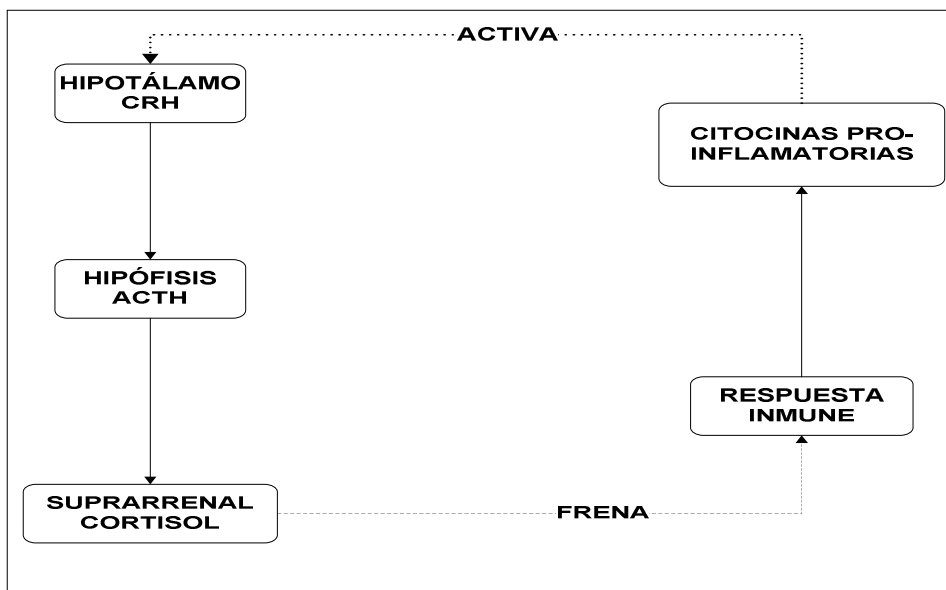


Fig. 27 Citocinas proinflamatorias y el eje HPA

El esquema de la figura anterior se apoya en el hallazgo de niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias, IL-1, IL-2, TNF- α e IL-6, determinados en algunos pacientes que sufren depresión. En modelos animales se ha determinado que la administración del antagonista para el receptor de IL-1 (IL-1Ra), previa a la administración de IL-1, evita la liberación de glucocorticoides y ACTH.[159]

En roedores se ha comprobado que el estrés psicológico, que podemos relacionar al cuadro depresivo, podría ser considerado el factor que provoca el aumento en la producción de citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-1 y el aumento de ellas en ciertas regiones límbicas del CNS y en la periferia. En

humanos, el estrés agudo y crónico también han sido asociados con el incremento en la producción y/o secreción de citocinas proinflamatorias y disminución en citocinas anti-inflamatorias, como IL-10.[156]

Se ha propuesto un mecanismo por el cual las citocinas pueden interrumpir la retroalimentación negativa de los glucocorticoides en el eje HPA y ocasionar la hiperactivación de este eje observada en la depresión. Ese mecanismo consiste en la inducción de resistencia en los receptores para glucocorticoides del hipotálamo y la hipófisis. Se ha observado que la IL-1 afecta la translocación y función de los receptores para glucocorticoides en el hipotálamo. La alteración en el funcionamiento de tales receptores puede provocar disminución en la sensibilidad del hipotálamo y la hipófisis a niveles elevados de glucocorticoides, por tanto produciendo disminución o ausencia de retroalimentación negativa.[154, 155]

Por otra parte, existen varias referencias más en apoyo de que las citocinas inflamatorias pueden utilizar otras vías para influir sobre la conducta, a través de los glucocorticoides o independientemente de ellos. Así por ejemplo, algunas citocinas son capaces de dirigir el metabolismo del triptófano hacia la formación del ácido quinolínico mediante la activación de la enzima indoleamina-2,3 dioxigenasa (IDO). Se cree que esta activación puede estar asociada con la hiperactividad del eje HPA inducido por citocinas, mediante la producción de quinurenina dado que se ha propuesto que este metabolito puede provocar atrofia hipocampal y pérdida de receptores para corticoesteroides.[162]

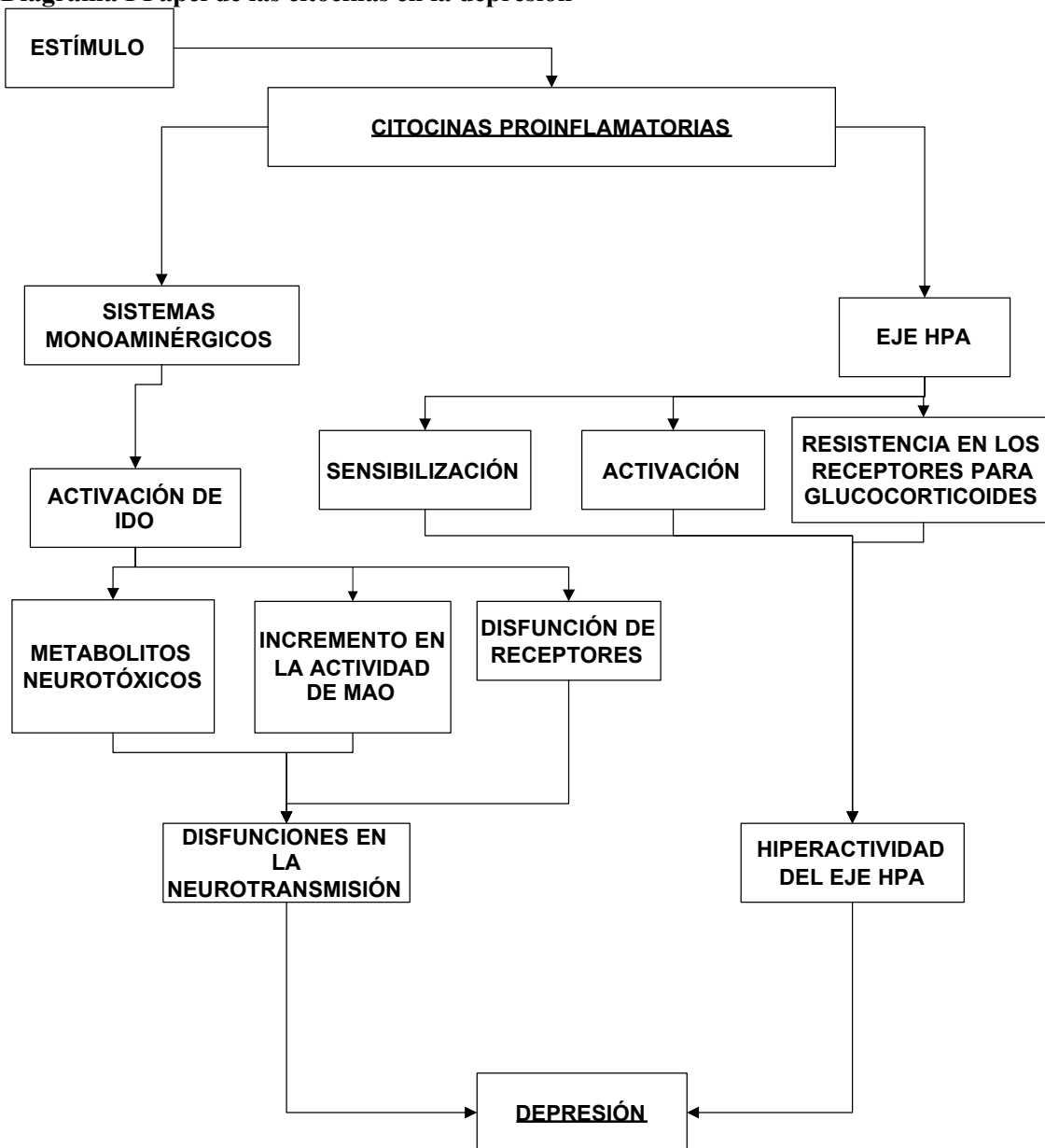
También se ha puesto de manifiesto que las citocinas pueden inducir *sensibilización* de los sistemas neuronales. El término sensibilización se refiere a que el impacto de los estresantes no solamente tiene repercusiones inmediatas sino que también pueden influenciar las respuestas a eventos estresantes posteriores, particularmente si el evento estresante inicial ocurre muy temprano en la vida. Por tanto, se cree que los eventos estresantes incrementan la vulnerabilidad a sufrir depresión mediante la sensibilización de las respuestas neuroquímicas.

En el caso de IL-1 β y TNF- α parecen inducir sensibilización en el eje HPA. Uno de los mecanismos propuestos que explican la sensibilización mediada por citocinas propone un incremento en el colocalizamiento de CRH y vasopresina en las neuronas. Este efecto declina con el paso del tiempo, en el caso de IL-1 puede durar hasta 2 meses después de la administración inicial. De tal forma que cuando se produce un nuevo mecanismo estresante la liberación de ACTH es mayor. Por tanto debe considerarse que los estímulos que afectan la actividad de las citocinas pueden influenciar la respuesta a retos posteriores, y por tanto incrementan la vulnerabilidad a padecer algún trastorno mental.

Algunos autores han sugerido que las experiencias prenatales y postnatales (tempranas) adversas pueden incrementar la susceptibilidad a padecer depresión en etapas posteriores.[159] Esto tiene particular importancia en el caso de situaciones estresantes que se viven en la infancia y aún durante el desarrollo embrionario, las cuales podrían dejar una impronta que sesgaría la respuesta del individuo adulto (la densidad con la que se expresan ciertos receptores en el cerebro y los consiguientes cambios en la conducta) cuando éste se vuelve a enfrentar a situaciones estresantes que aumentan la liberación de glucocorticoides y/o citocinas inflamatorias.

El esquema siguiente resume los diferentes mecanismos que han sido propuesto para explicar la influencia que tienen las citocinas inflamatorias en los cambios de conducta que manifiestan las personas deprimidas.

Diagrama I Papel de las citocinas en la depresión



En respuesta a un estímulo se liberan citocinas pro-inflamatorias, TNF- α , IL-1 e IL-6, especialmente. Estas citocinas acceden al cerebro mediante diversos mecanismos. Una vez en el cerebro, las citocinas participan en diferentes vías que se sabe están involucradas en el desarrollo de depresión, incluyendo alteraciones en neurotransmisores, como serotonina, y activación del eje HPA.

Capítulo 7

Influencia de las citocinas en la Neurogénesis y en la Neuroplasticidad de la depresión

Se ha propuesto recientemente[151,156] que las disfunciones en la neurogénesis y la neuroplasticidad en el hipocampo y otras regiones del cerebro humano, pueden estar relacionadas con la aparición de las principales manifestaciones de la depresión. Particularmente, se ha propuesto que los cambios en la producción de CRH, 5-HT y citocinas inflamatorias provocan alteraciones en la síntesis de los factores de crecimiento y anti-apoptóticos, como por ejemplo, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el producto de un protooncogene humano llamado bcl-2 (leucemia de células B). Estos dos factores pueden afectar la neuroplasticidad y la neurogénesis, dando como resultado el desarrollo y/o exacerbación de los síntomas depresivos, especialmente los síntomas cognitivos, como la deficiencia en la memoria y en la capacidad de concentración.[151, 156, 164]

Por neuroplasticidad se entiende la capacidad que tienen las neuronas de reorganizar sus conexiones sinápticas en respuesta a un estímulo, que puede ser interno (hipoxia) o externo (un factor estresante). La plasticidad neuronal tiene como objetivo colocar al cerebro en una situación nueva, que le permita resolver el problema o el reto que significó su estimulación. Los mecanismos de plasticidad incluyen cambios en la eficiencia de las conexiones sinápticas, formación de nuevos contactos con otras neuronas e incluso la generación de nuevas neuronas (neurogénesis) y su incorporación a los circuitos existentes. Las citocinas inflamatorias tienen la capacidad de estimular todos estos aspectos de la neuroplasticidad.

Por neurogénesis se entiende, como se acaba de mencionar, la generación de nuevas neuronas, lo cual solo ocurre en regiones muy restringidas del cerebro, como el hipocampo, que tienen relación con la memoria.

Existen algunos reportes en los que se demuestra que más allá de las alteraciones neuroquímicas observadas en los cerebros de pacientes deprimidos, existe cierto grado de anormalidades estructurales en las neuronas de dichos pacientes. Se ha propuesto que los “cerebros deprimidos” pueden ser incapaces de producir respuestas neuronales apropiadas frente a un estímulo (p. ej. cambios en las conexiones sinápticas requeridas para hacer frente a un estímulo estresante), [151, 157, 165] es decir pueden ser cerebros que tienen alterados sus mecanismos de plasticidad.

Estudios post-mortem y diversas técnicas en imagenología realizadas en pacientes han puesto de manifiesto que los enfermos deprimidos tienen una disminución en el volumen del hipocampo. Los investigadores no han llegado a un consenso acerca de si la disminución en el volumen del hipocampo de pacientes deprimidos puede ser o no un factor de riesgo para padecer la enfermedad o bien es una consecuencia de la misma. Algunos autores afirman que las modificaciones morfológicas encontradas en el hipocampo de pacientes deprimidos pueden tener como consecuencia alteraciones en la neurogénesis y en la neuroplasticidad, lo cual posiblemente contribuye al mantenimiento y la exacerbación de los síntomas depresivos. [157, 164, 165]

Se ha postulado que la excesiva producción de glucocorticoides (producto de la hiperactividad del eje HPA a causa del estrés, por ejemplo) puede ser un mecanismo implicado en las lesiones de las neuronas hipocampales. Los glucocorticoides alteran el transporte de glucosa en las células piramidales del hipocampo, induciendo, probablemente, daño por privación. Al mismo tiempo, los glucocorticoides pueden ocasionar daño neuronal al elevar el calcio citosólico libre o mediante la estimulación de la expresión de receptores para glutamato. Además se cree que pueden contribuir a la acumulación de radicales libres, en gran parte mediante la reducción de la capacidad antioxidante de las enzimas. Todo lo anterior puede conducir a la degeneración dendrítica en las neuronas hipocampales y, por consiguiente a la reducción en el volumen hipocampal observado en pacientes

deprimidos. [8] (Fig. 28) Conviene recordar en este momento que el aumento en la producción de glucocorticoides que tienen las personas deprimidas puede ser inducido por los aumentos en la síntesis y liberación de citocinas inflamatorias.

Existen algunos estudios de laboratorio en los que se ha demostrado que la implantación de “pellets” de cortisol, por un año, en el hipocampo de monos induce cambios morfológicos en una subpoblación de neuronas hipocámpales. En ratas, el tratamiento crónico con corticosterona incrementa la pérdida neuronal y genera anomalías morfológicas en las células de la glia.[151]

Hasta ahora no se ha establecido si los cambios estructurales en el hipocampo están o no relacionados con la disminución de la neurogénesis en pacientes deprimidos. Como se mencionó en un capítulo anterior, la neurogénesis en el adulto continúa en regiones específicas del cerebro y una de ellas es el hipocampo. La relación entre la neurogénesis y la depresión apenas ha comenzado a estudiarse y no existe evidencia suficiente para establecer tal relación, sin embargo algunos hallazgos la sugieren.

En modelos experimentales de animales con depresión, sujetos a estrés, se ha observado disminución en la neurogénesis y se cree que el exceso de glucocorticoides producidos en respuesta al estímulo estresante es el responsable. [166]

Otro hallazgo importante que parece indicar una relación entre la depresión y la disminución en la neurogénesis es la observación de que el tratamiento con antidepresivos y la terapia con electrochoques promueven la neurogénesis en el hipocampo de roedores. [151] Muchos antidepresivos estimulan la neurogénesis en el hipocampo y esto puede ser un factor importante para explicar porqué los antidepresivos surten efectos semanas después de que han sido administrados, aunque los niveles de neurotransmisores en la sinapsis se normalizan en unas cuantas horas. Se ha considerado que el tiempo que tardan los antidepresivos en producir efectos en el estado de ánimo es el tiempo requerido para la neurogénesis y la maduración de nuevas neuronas. Por lo anterior se podría proponer que es quizás el incremento en la neurogénesis, más que el incremento en los niveles de neurotransmisores lo que permite el efecto de los antidepresivos.[164-166]

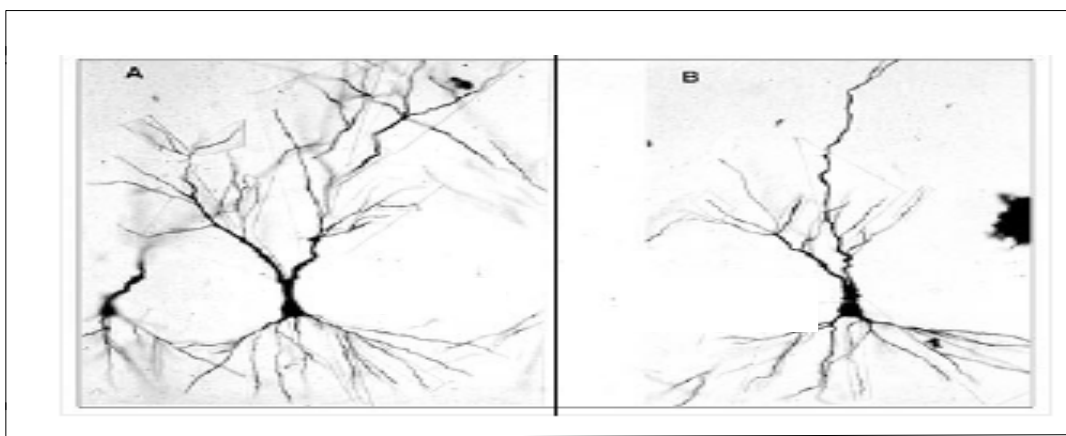


Fig. 28 Diferencias entre neuronas normales y de pacientes con depresión

Se observan diferencias en el número y complejidad de las dendritas entre las neuronas de pacientes deprimidos (B) y las neuronas de individuos sanos (A). Cambios que se cree están implicados en la disminución del volumen hipocámpal observado en pacientes con depresión.[3]

Los cambios en la neuroplasticidad observados en pacientes deprimidos son aún un tema controversial y no completamente aceptado como parte de la patología de la depresión. Se cree que los cambios en

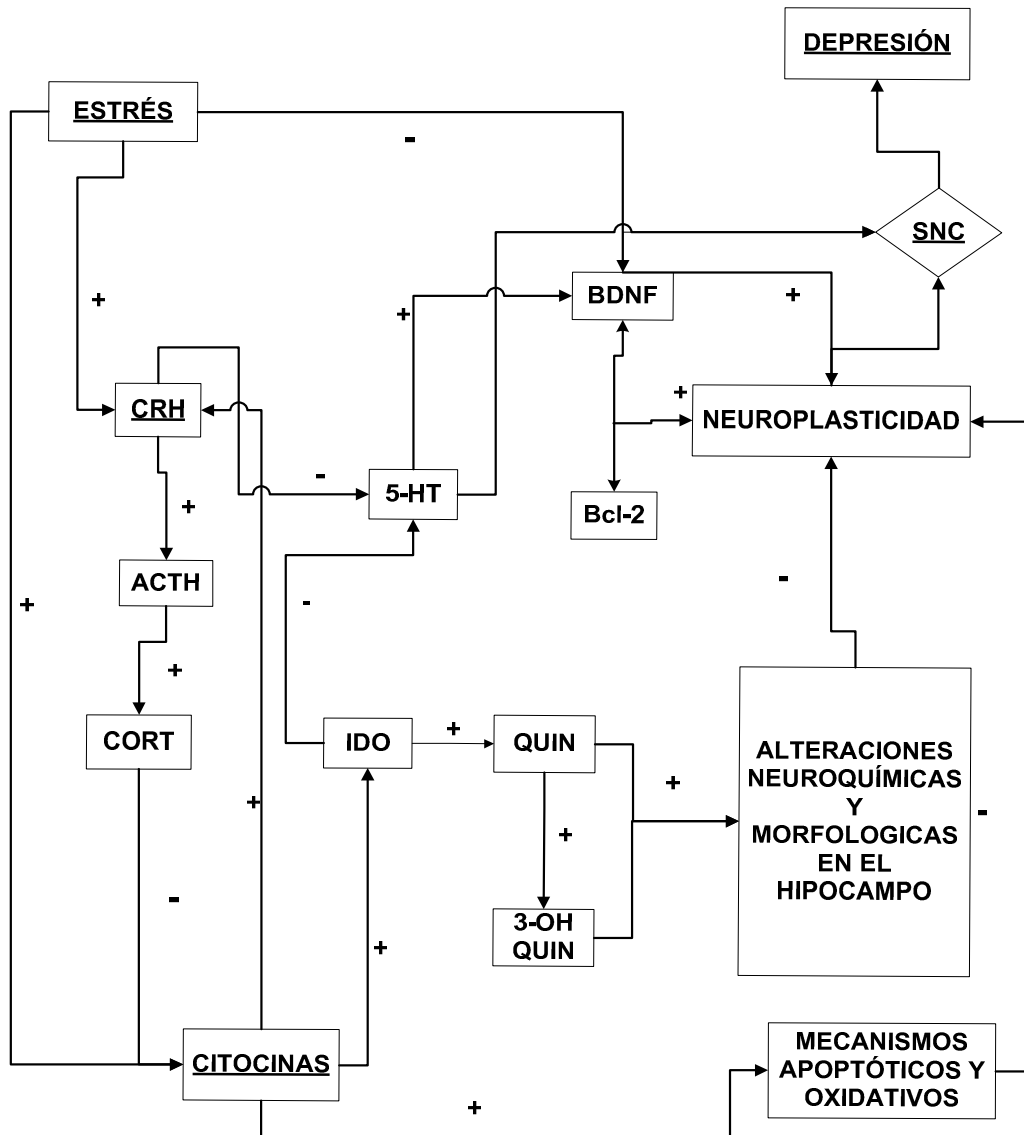
la neuroplasticidad se asocian con las variaciones en la producción de serotonina y del BDNF. Algunos análisis del suero de pacientes con depresión muestran niveles reducidos de BDNF, y se piensa que esto es inducido por el aumento en la producción de citocinas proinflamatorias. [151, 157]

El BDNF ejerce diversas funciones a lo largo de la vida de los individuos. Se sabe que el BDNF está implicado en la plasticidad neuronal e incrementa la longitud y la complejidad de los árboles dendríticos. La serotonina y el BDNF se influyen mutuamente es decir, la serotonina incrementa la expresión del BDNF y el BDNF promueve la supervivencia de neuronas, incluidas las serotoninérgicas. Por tanto las alteraciones en la producción de serotonina pueden influenciar la expresión del BDNF comprometiendo, consecuentemente, la plasticidad neuronal.[151, 157]

Además, diversos tratamientos con antidepresivos incrementan la expresión de BDNF, en tanto que en roedores se ha observado que los estímulos estresantes reducen los niveles de mRNA BDNF en el hipotálamo o en el hipocampo. El factor bcl-2 es un factor antiapoptótico que además parece ejercer funciones neurotróficas, dado que promueve la generación axónica y el crecimiento de neuritas y axones.[151, 157] La disminución en los niveles de factores tróficos, como el BDNF, pueden también producir alteraciones morfológicas en las neuronas de pacientes deprimidos. (Fig.28). En suma, la plasticidad neuronal permite adaptar las respuestas a las alteraciones en el ambiente interno o externo. Por esa razón se ha propuesto que una desregulación en ella podría conducir a padecer depresión.[157]

Como se ha mencionado, se ha propuesto la existencia de diversos mecanismos con el fin de comprender mejor la compleja etiología de la depresión. En ellos, las citocinas parecen tener un papel muy importante (tanto benéfico [BDNF] como detrimento [citocinas proinflamatorias]). (Diagrama VII)

Diagrama I MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE DEPRESIÓN.



Antidepresivos y citoquinas

Existe un gran número de fármacos que se han utilizado y continúan utilizándose en el tratamiento de la depresión y cuyo mecanismo de acción se ha asociado principalmente al establecimiento de los niveles normales de neurotransmisores mediante la acción en diversos puntos del metabolismo. (Cuadro XXVI). No obstante, los trabajos publicados sobre la hipótesis de que las citoquinas influyen en la aparición de los síntomas de la depresión sugieren un papel importante de las citoquinas en la patofisiología característica de la depresión. Desde tal perspectiva, se podría pensar que la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de la depresión puede, al menos en parte, disminuir la síntesis de las citoquinas proinflamatorias.

Son pocos los estudios que se han realizado para determinar si los antidepresivos ejercen efectos sobre el sistema inmune. Existe un número limitado de datos en los que se sugiere que los efectos benéficos de los antidepresivos pueden no sólo estar basados en las modificaciones directas sobre algunos sistemas de neurotransmisión sino también en la capacidad de ejercer efectos inmunomoduladores sobre la síntesis de las citoquinas inflamatorias.

Cuadro I Fármacos utilizados en el tratamiento de la depresión [85, 150]

MECANISMO DE ACCIÓN	EJEMPLOS
Inhibidores no específicos de la recaptura de monoaminas	Antidepresivos tricíclicos (ATC) (disipramina, imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina)
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)	Fluoxetina (Prozac), paroxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina.
Inhibidores de la recaptura de serotonina-noradrenalina	Venlafaxina, milnacipram
Inhibidores no selectivos, no competitivos e irreversibles de la MAO	Fenelzina, trancipromina, isocarboxacida
Inhibidores reversibles de la MAO	Moclobemida, brofaramina

En animales de laboratorio, el tratamiento crónico con antidepresivos como la imipramina, disminuyen los síntomas de la conducta depresiva en la enfermedad inducida por citocinas. [167] Además, el tratamiento crónico con imipramina reduce la activación del sistema inmune, por ejemplo, disminuye la proliferación de linfocitos y la síntesis de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-6 en un modelo de depresión en ratas que se encuentran sujetas a estrés crónico.

Estudios *in vitro* con sangre humana completa han reportado que los ATC y los ISRS son capaces de inhibir la producción de citocinas pro-inflamatorias IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- α , en tanto estimulan la producción de IL-10. [152, 155] Recientemente se ha reportado que el antidepresivo burponion disminuye la producción de IL-1, TNF- α , IFN- γ e incrementa la producción de IL-10 *in vivo*. [168]

También, se han realizado diversos estudios clínicos con el fin de determinar si el tratamiento con antidepresivos también atenúa los síntomas depresivos inducidos por citocinas. En un estudio prospectivo, se determinó que el tratamiento con el antidepresivo paroxetina disminuye notablemente la ocurrencia de depresión en pacientes oncológicos tratados con IFN- α . Se han reportado otros casos donde el tratamiento con antidepresivos tricíclicos o con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina también mitiga la depresión inducida por interferones. [169]

En contraste con los hallazgos anteriores, se ha detectado que después del tratamiento con clomipramina la producción de IL-1 e IL-3 en pacientes deprimidos aumenta. También se ha reportado que no se modifican los niveles de IL-6 después del tratamiento con antidepresivos.[155]

Desde el punto de vista de que los antidepresivos pueden aliviar los síntomas depresivos inducidos por citocinas mediante efectos inmunomodulatorios se han propuesto diversos mecanismos, sin embargo la evidencia que los sustenta es aún muy limitada (Fig. 29).

Se sabe que el tratamiento crónico con antidepresivos induce modificaciones en la expresión central de receptores para glucocorticoides, que resulta en un reestablecimiento del mecanismo de retroalimentación negativa en el eje HPA y, por lo tanto, el regreso a una función normal. Además se ha observado que los glucocorticoides son capaces de alterar la expresión y la función de las citocinas en el cerebro.[155, 167]

Por otro lado, los antidepresivos pueden inhibir enzimas como COX e iNOS, reduciendo la síntesis de la prostaglandina E2 y del óxido nítrico, que son dos mediadores que contribuyen a incrementar los efectos de las citocinas proinflamatorias. Un estudio *in vitro* sugiere que los antidepresivos tricíclicos y los ISRS disminuyen la producción de PGE2 y NO inducida por citocinas en células de tejido sinovial. De manera similar, el tratamiento crónico *in vivo* con fluoxetina reduce la expresión de iNOS mRNA en el bazo estimulado por LPS [155, 167] Se cree que la activación de la enzimaIDO por las citocinas pueda ser otro mecanismo por el cual los antidepresivos puedan controlar o revertir los efectos depresivos mediados por citocinas, sin embargo no existe evidencia al respecto.[155]

Además de los efectos centrales de los antidepresivos, también pueden ejercer efectos directos en los macrófagos y linfocitos de la periferia, estimulando la producción de citocinas antiinflamatorias, mientras suprimen la producción de citocinas proinflamatorias.[155] Se ha propuesto que la existencia de receptores para serotonina en células del sistema inmune puede ser un mecanismo por medio del cual los antidepresivos ejercen efectos en el sistema inmune. La serotonina es un neurotransmisor inhibitorio, como GABA, que disminuye la proliferación de linfocitos inducida por mitógenos, inhibe la migración de mononucleares, inhibe la activación de linfocitos T de células normales de bazo humano y disminuye la síntesis de TNF- α por macrófagos.[152]

Si los antidepresivos ejercen efectos inmunomoduladores, se podría considerar su uso para contrarrestar los efectos psiquiátricos colaterales de los tratamientos con citocinas. No obstante, no existe un consenso sobre si deberían administrarse a pacientes que reciben inmunoterapia.

Por otro lado, el uso de inhibidores de la síntesis de citocinas o de los antagonistas de sus receptores que se emplean actualmente en el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, además de ejercer efectos antiinflamatorios, pueden también atenuar los síntomas depresivos que acompañan la activación de la respuesta inflamatoria en dicho padecimiento.[155]

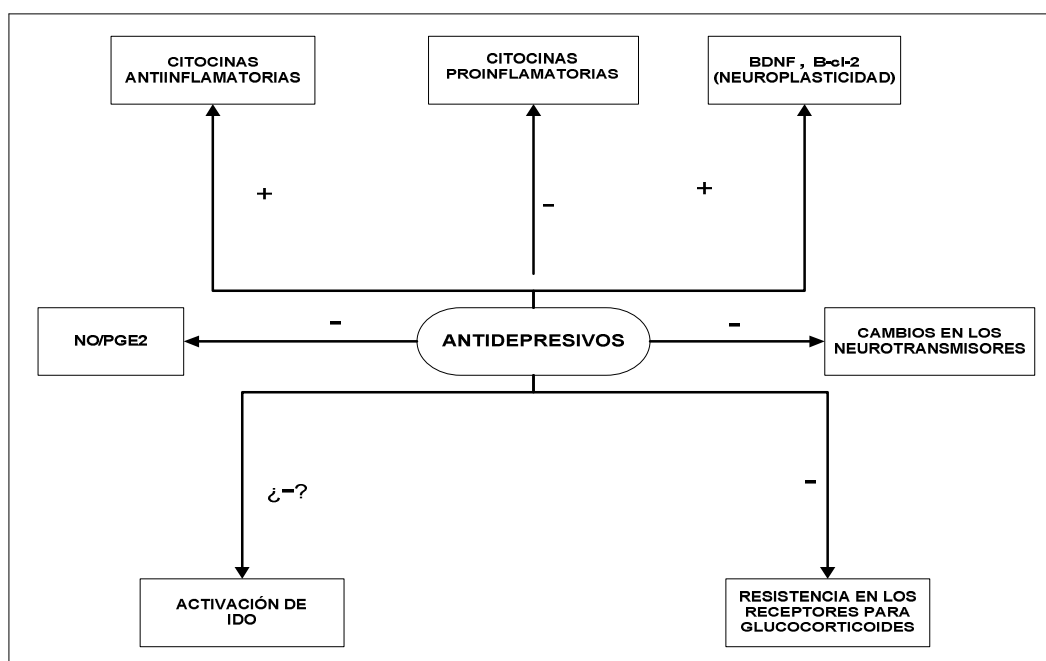


Fig. 29 Posibles mecanismos mediante los que los antidepresivos contrarrestan los efectos de las citocinas proinflamatorias

Como se mencionó anteriormente, se ha observado que el tratamiento crónico con antidepresivos aumenta la síntesis del factor neurotrófico BDNF. Un mecanismo molecular que se ha propuesto para explicar este hecho consiste en la modulación de la cascada de señalización del cAMP. El AMP cíclico es el segundo mensajero en la acción de muchas hormonas y neurotransmisores. La primera proteína identificada en la cascada de señalización del cAMP fue la proteína cinasa A (PKA). Esta es una cinasa compuesta por dos unidades catalíticas que la mantienen en estado inactivo. Se expresa en todas las células animales. [170] Se han descrito diversas proteínas sobre las cuales actúa la PKA. Entre éstas se encuentran los factores de transcripción de la familia CREB (del inglés cAMP response element binding protein) [170]

La activación de las proteínas CREB se requiere para la expresión de bcl-2 y del BDNF, ambos implicados en la plasticidad y supervivencia neuronal.[151, 157] La asociación entre CREB y la

depresión surgió de las observaciones post-mortem de los cerebros de pacientes deprimidos y sujetos suicidas, sin tratamiento antidepresivo. En ellos se identificaron niveles y actividad disminuidos de CREB y PKA, respectivamente. [151, 157]

La asociación entre CREB y los antidepresivos está fundamentada en estudios que demuestran que el tratamiento crónico con antidepresivos incrementa la expresión de CREB en diversas regiones límbicas del cerebro de ratas.

La función de CREB está regulada por su estado de fosforilación en la Ser¹³³, el cual resulta en la activación de la transcripción génica. La fosforilación de CREB en la Ser¹³³ puede no sólo ocurrir vía la activación de la cascada de cAMP y PKA, sino también vía la activación de proteínas cinasas dependientes de calcio, de tal manera que el CREB puede ser el blanco de diversos antidepresivos independientemente de su perfil farmacológico.[163, 171, 172]

Por lo tanto, la regulación de CREB puede ser un mecanismo implicado en el efecto de los antidepresivos y finalmente en la remisión de los síntomas asociados a la depresión, posiblemente mediante la regulación en la expresión del BDNF y su receptor (Fig.31).

En los cerebros de suicidas y en modelos animales sujetos a estrés se han encontrado alteraciones en el receptor ionotrópico AMPA sugiriendo que estos receptores pueden estar implicados en los trastornos del estado de ánimo. Además, los potenciadores del receptor ionotrópico AMPA del glutamato parecen incrementar los niveles de BDNF. Esta teoría se fundamenta en las observaciones de que la activación del receptor AMPA incrementa los niveles de BDNF en cultivos neuronales e in vivo y promueven la proliferación celular en el sistema nervioso central. Se ha propuesto que a través de la señalización mediante el receptor AMPA se activan cinasas dependientes de Ca²⁺ que fosforilan a CREB y aumentan la síntesis de BDNF (Fig. 30). Al mismo tiempo, se ha descrito que los receptores AMPA inducen la síntesis de BDNF a través de un mecanismo independiente de Ca²⁺ y dependiente de la proteína cinasa MAPK[173]

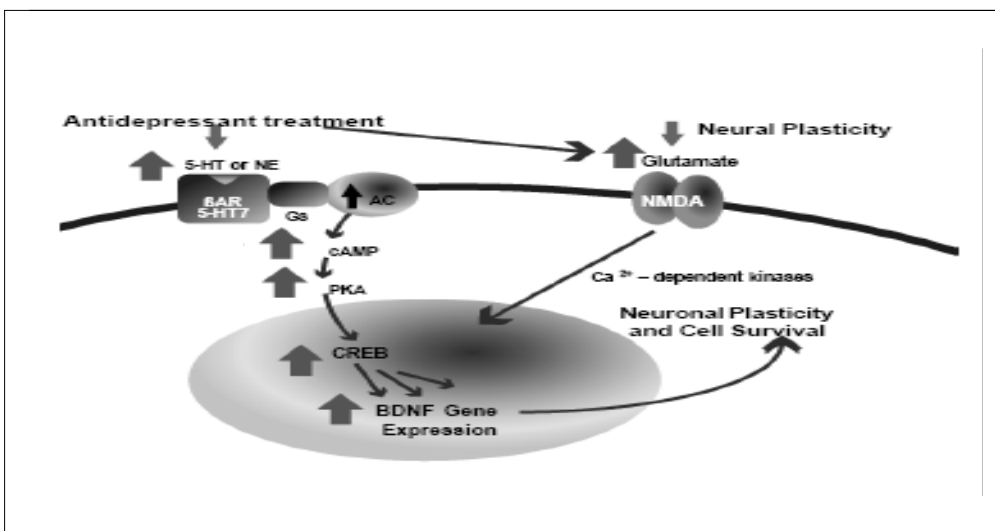


Fig. 30 Posibles mecanismos mediante los que los antidepresivos contrarrestan los efectos de las citocinas proinflamatorias [163] El tratamiento con antidepresivos incrementa los niveles en la sinapsis de 5-HT y NA. Esto resulta en la activación vías de señalización intracelulares, una de ellas es la del cAMP-CREB. El tratamiento crónico de la depresión con antidepresivos incrementa la adenil ciclasa de membrana (AC), y los niveles de cAMP, PKA y CREB. CREB también puede ser fosforilado por cinasas dependientes de calcio, las que pueden ser activadas, como se muestra en la figura, por los receptores ionotrópicos del glutamato (NMDA). Uno de los genes blanco de la cascada de señalización del cAMP-CREB es el BDNF el cual contribuye a procesos celulares como la plasticidad neuronal y la supervivencia celular.[163]

Capítulo 8

Esquizofrenia y Citocinas

Se estima que el 1% de la población tiene esquizofrenia y que esta enfermedad afecta a hombres y mujeres por igual. En hombres generalmente la esquizofrenia comienza al inicio de los 20 años, en tanto que en mujeres se presenta a finales de la década de los 20.[106]

En conjunto la depresión y la esquizofrenia son enfermedades que se observan en el 60% de los casos de suicidio. Aproximadamente del 9-13% de los pacientes con esquizofrenia consuman el suicidio y del 18-55% lo intentan, al menos una vez. [174]

Historia

Hipócrates describió diversas enfermedades mentales, como la epilepsia, la manía y la melancolía; sin embargo no se han encontrado descripciones de la esquizofrenia sino hasta el siglo XIX; momento en que los psiquiatras europeos empezaron a reportar el aumento alarmante de un tipo de enfermedad mental que no podían controlar.

Así como en Inglaterra, en el siglo XIX, surgieron multitud de casos de una “locura” desconocida, así se multiplicaron el número de hospitales para enfermos mentales, conociéndose el periodo de 1840-1910 como la era de los manicomios.

La primera descripción clínica adecuada de la esquizofrenia, apareció independientemente y de manera simultánea en Inglaterra y Francia en el año de 1809.

Como se ha mencionado en los capítulos anteriores, no fue sino hasta finales del siglo XIX, que Emil Kraepelin clasificó a las enfermedades mentales. Kraepelin creyó que los adolescentes que desarrollaban alucinaciones y delirios, que presentaban conducta bizarra y que permanecían enfermos por largos periodos de tiempo, tenían una enfermedad que fue denominada *demencia precoz*. En 1908 Eugene Bleuler introdujo el término esquizofrenia..[174]

Definición de esquizofrenia

Existen muchos padecimientos psiquiátricos que son clasificados como de origen complejo, esto es, no pueden ser explicados simplemente por una causa genética o ambiental. En la ausencia de anomalías bioquímicas bien definidas, la esquizofrenia (SZ) se describe de acuerdo a la presencia de *signos positivos* y *signos negativos*.

Signos positivos. Consisten en alucinaciones, delirios y lenguaje desorganizado (incoherente). Los delirios son generalmente de persecución, control, grandiosidad e interferencia de pensamiento. Las alucinaciones auditivas son predominantes y consisten en percibir voces que ordenan e insultan. En casos más severos, también se presentan alucinaciones visuales, olfativas y táctiles.

Signos negativos. Consisten en el aislamiento social, anergia, poca o nula motivación, ausencia de iniciativa.[79, 174] Es de notar que los síntomas negativos pueden confundirse con depresión.

También se presentan síntomas cognitivos como déficit de atención y memoria y dificultad en el pensamiento abstracto.

Patofisiología[79]

- La genética parece ser el factor causal más importante pero recientemente el ambiente prenatal desfavorable (infecciones o desnutrición) ha sido estudiado con más atención y parece tener cierta relación con la aparición de la enfermedad.
- Según otros investigadores, en los esquizofrénicos es frecuente encontrar una disfunción en el metabolismo de algunos neurotransmisores, como la dopamina.

Genética de la esquizofrenia

Los estudios realizados en gemelos monocigotos y los estudios de adopción han mostrado que existe un componente genético en el desarrollo de la SZ. Sin embargo hasta el día de hoy, no se ha detectado consistentemente ningún gen para la susceptibilidad a la esquizofrenia, aunque un gran número de genes y anormalidades cromosómicas se han asociado con este trastorno. El modo de herencia no está bien definido y parece ser muy complejo.[35, 175] Así como en muchas otras enfermedades, se cree que la manifestación de los síntomas de la SZ requiere algo más que sólo una susceptibilidad genética.

Neurotransmisores

Hasta la década de 1950 no existía ningún tratamiento efectivo para el control de la esquizofrenia. Al inicio de los años 50 se descubrió que la clorpromacina tenía un efecto favorable en estos pacientes. Con el descubrimiento de este fármaco se permitió a los pacientes esquizofrénicos funcionar moderadamente bien fuera de los hospitales psiquiátricos.

Más adelante vino el descubrimiento de que diversos agentes farmacológicos que interaccionaban con diversos sistemas de neurotransmisión podían modular los síntomas esquizofrénicos. Como una consecuencia de estas observaciones surgieron varias teorías en las que se implicaba a algunos sistemas de neurotransmisión (serotonérgicos, dopaminérgicos y glutamatérgicos) en la patogénesis de la esquizofrenia. Sin embargo, aún no hay nada concluyente al respecto.[175, 176]

Hipótesis de la Dopamina

La hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia establece que estos pacientes tienen una hiperactividad de la transmisión dopaminérgica mediada por el receptor D2 en las regiones límbicas. Fue inicialmente sustentada por la correlación entre los fármacos antipsicóticos y sus afinidades por el receptor D2. Además, la administración de agonistas de la dopamina (anfetaminas, cocaína) exacerba los síntomas psicóticos o induce la aparición de los mismos. [175, 176]

Algunos estudios de imagenología y también otros realizados post-mortem parecen apoyar dicha hipótesis, ya que todos ellos coinciden en señalar que en los cerebros de pacientes esquizofrénicos se observa un incremento en los niveles del receptor D2. No obstante, se ha sugerido que tal sobreexpresión de receptores más que una anormalidad bioquímica intrínseca de la SZ puede ser resultado de la adaptación a los tratamientos antipsicóticos.[175, 176] Se ha calculado que los neurolepticos ocupan los receptores D2 en un intervalo de entre el 60-90%[177]

Algunos reportes han descrito incrementos en la fosforilación de CREB en las amígdalas de personas que murieron por suicidio. Estudios in vitro y en animales han demostrado que el litio disminuye los niveles de CREB fosforilado. En pacientes crónicamente tratados con litio también se observa disminución de CREB fosforilado en las amígdalas. Estos resultados parecen indicar que la activación de CREB en las amígdalas puede ser un factor importante en la neurobiología del suicidio y en los

efectos antisuicidio del litio.[178] CREB es un factor de transcripción. Es una proteína que se une a los elementos de respuesta cAMP del DNA. Los elementos de respuesta cAMP (CRE) están en el DNA y cuando el CREB se une a ellos aumenta o disminuye la transcripción de ciertos genes.

Recientemente ha surgido evidencia de que las neuronas dopaminérgicas de los esquizofrénicos tienen posibles anomalías presinápticas, lo cual implica disfunciones en el almacenamiento presináptico, en el transporte vesicular del neurotransmisor, así como en su liberación y recaptura y en varios mecanismos de su metabolismo. Las neuronas dopaminérgicas se localizan principalmente en el hipocampo, hipotálamo, estriado y neocorteza.[176]

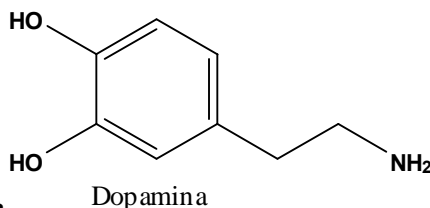


Fig. 31 Estructura de la dopamina

Alteraciones Morfológicas

Desde hace mucho tiempo se han buscado alteraciones neuroanatómicas en los cerebros de pacientes con esquizofrenia, pero no ha sido sino hasta que las técnicas de neuroimagenología han avanzado (como ha sucedido con la resonancia magnética) que se ha hecho evidente que existen diversas alteraciones en los cerebros de pacientes esquizofrénicos.

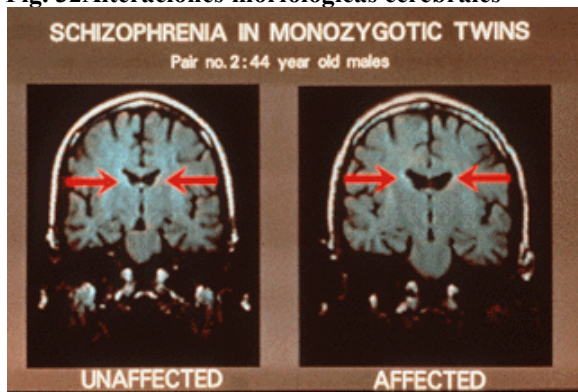
Las nuevas tecnologías de neuro-imagen como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética funcional (RMF), la resonancia magnética por espectroscopia (RME), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por espectroscopia de fotón único (SPECT) han aportado imágenes e información de gran utilidad para el conocimiento de lo que ocurre en el cerebro esquizofrénico y han permitido confirmar algunos aspectos de los que se sospechaba su existencia, como la reducción del volumen cortical en los lóbulos frontales, temporales y parietales así como la ausencia de la asimetría común entre los lóbulos frontales y occipitales. Por medio de estudios metabólicos con RME se comprobó la hipoactividad funcional de la neocorteza prefrontal dorsal. Las alteraciones citoarquitectónicas y de la densidad neuronal pueden estar disminuidas o aumentadas en casi todas las áreas asociativas neocorticales y en las estructuras límbicas, principalmente en el hipocampo.

Comparaciones más precisas entre cerebros normales y esquizofrénicos, han mostrado anomalías relacionadas con los síntomas de la enfermedad; de esa manera, las alucinaciones han sido relacionadas con alteraciones en el lóbulo temporal; el trastorno de pensamiento con anomalías en el hipocampo, y los síntomas negativos (“aplanamiento” de las emociones y motivación anómala) con las alteraciones de la neocorteza prefrontal.

Los cerebros con SZ muestran incrementos en el tamaño de los ventrículos al comienzo de la enfermedad, con alteraciones en el espesor de la corteza, prefrontal y del hipocampo. También se ha observado disminución del volumen total del cerebro pese a que no existe pérdida en el número de neuronas totales pero sí en el tamaño. Además también se han reportado que las neuronas de pacientes esquizofrénicos.[175, 176, 179] tienen alteraciones en las sinapsis, tanto en las dendritas como en los

axones (“conectividad”). Entre un 18-29 % de los pacientes esquizofrénicos estudiados muestran permeabilidad aumentada en la barrera hematoencefálica.[180]

Fig. 32 Alteraciones morfológicas cerebrales



En estas fotografías obtenidas de internet [1] Se muestran las imágenes cerebrales de dos gemelos monocigotos masculinos de 44 años. A la derecha se observa el cerebro del gemelo afectado con SZ, obsérvese el aumento en los ventrículos en comparación con el gemelo no afectado (izq.).

Alteraciones inmunológicas

Diversos estudios realizados en los últimos años apuntan a la existencia de alteraciones inmunológicas en los pacientes con esquizofrenia. En el suero de pacientes con SZ se ha reportado presencia de autoanticuerpos, niveles elevados de IL-6 así como del receptor soluble para IL-2, pero una expresión disminuida de IL-2 e IFN- γ . También se ha determinado que los episodios psicóticos son precedidos por aumento en los niveles de IL-2 en el líquido cefalorraquídeo. [180, 181]

En 1937, el neuropsiquiatra alemán Lehmann-Facijs propuso la presencia de un proceso autoinmune en la etiología de la esquizofrenia. Se basaba en la observación de que tanto las enfermedades autoinmunes como la esquizofrenia se presentan al término de la adolescencia desencadenadas por estrés psicosocial, uso de drogas o daño físico. Se han detectado autoanticuerpos reactivos contra antígenos del sistema nervioso localizados en hipocampo, amígdala, corteza frontal, septum y giro del cíngulo. Otros autoanticuerpos que han sido detectados en pacientes esquizofrénicos reaccionan con diversos antígenos de células como leucocitos y plaquetas o de moléculas propias como inmunoglobulinas (factor reumatoide), dopamina, serotonina, mioglobina, ssDNA, dsDNA e histonas entre otros.[180] Sin embargo, con el paso de los años, muchos de estos hallazgos no han podido ser reproducidos y la hipótesis de un proceso autoinmune como causa de la SZ ha disminuido su aceptación.

Actualmente ha surgido la hipótesis de las alteraciones del neurodesarrollo como posible mecanismo implicado en la etiología de la esquizofrenia. En general se ha apoyado la hipótesis de que la esquizofrenia es una enfermedad del neurodesarrollo más que neurodegenerativa. En diversos estudios post-mortem los cerebros esquizofrénicos no muestran los signos “clásicos” de la neurodegeneración, no se observa degeneración neuronal (progreso de las alteraciones neurológicas), no hay signos de proliferación de la glia (gliosis), ni existe pérdida manifiesta de neuronas corticales. Lo anterior acompañado de la presencia de alteraciones desde el inicio de la enfermedad han conducido a la hipótesis de un origen anormal del neurodesarrollo como mecanismo patofisiológico y etiológico de la SZ. [175, 176, 179]

Por otro lado, se han reportado variaciones en la expresión de subtipos del receptor de serotonina en los leucocitos de pacientes esquizofrénicos. En un estudio se determinó expresión elevada de mRNA del receptor D3 en las células T de pacientes esquizofrénicos, en tanto que el mRNA del receptor D4 se encontró disminuido en los linfocitos T CD4⁺. La relevancia de la expresión de diferentes subtipos del receptor para serotonina en la funcionalidad de los linfocitos no está determinada. Sin embargo, se ha considerado que los niveles de expresión anormales de los receptores D3 y D4 (aumentados para el primero y disminuidos para el segundo en linfocitos T podrían ser marcadores para el diagnóstico de la esquizofrenia, aunque se necesitan más estudios al respecto.[182]

Alteraciones en el neurodesarrollo: Papel de las citocinas

Se sabe que las infecciones maternas prenatales pueden conducir a diversos defectos congénitos, sin embargo más recientemente se les ha asociado con el riesgo de trastornos mentales como autismo, retraso mental y esquizofrenia.[37]

Recientemente se ha postulado que la esquizofrenia es una consecuencia del desarrollo anormal del cerebro fetal que interfiere en los procesos de maduración del cerebro, de ahí que su ocurrencia tenga lugar en las etapas posteriores a la pubertad.[181]

Existen diversos reportes epidemiológicos donde se han descrito asociaciones entre el riesgo de padecer esquizofrenia y las infecciones maternas, principalmente durante el segundo trimestre de gestación. Uno de los ejemplos más estudiados es el caso de la influenza. En 1988, un grupo de investigadores observaron que las mujeres en el segundo trimestre de embarazo durante la pandemia de influenza en los años 1957-1958 tenían el doble de probabilidad de dar a luz a individuos que después serían diagnosticados con esquizofrenia. Se han desarrollado otros estudios intentando replicar tales resultados, no obstante se han reportado resultados contradictorios. [183, 184] Por otro lado, también se ha reportado que la rubéola, las infecciones respiratorias, la poliomielitis, las paperas y la varicela de la madre durante un embarazo pueden estar relacionadas con la ocurrencia de esquizofrenia en sus hijos.[183-185] Además otros factores, como estrés psicológico o labor de parto muy larga, también han sido mencionados.

Si existe relación entre el riesgo de padecer esquizofrenia como resultado de la infección materna con agentes infecciosos que difieren en su antigenicidad, vías de transmisión y potencial teratogénico, es lógico pensar que todos ellos comparten un mecanismo por medio del que pueden afectar el desarrollo normal del SNC. [185] Diversos investigadores han planteado la posibilidad de que la activación del sistema inmune materno, en particular el incremento en la producción de las citocinas proinflamatorias puedan interferir con el desarrollo normal del cerebro conduciendo a alteraciones conductuales o perceptivas que se pueden manifestar en etapas posteriores de la vida del individuo.[37, 186-188]

Como se ha mencionado, las citocinas son mediadores que incrementan su concentración ante estímulos estresantes psicológicos o físicos (infecciones). Los receptores de las citocinas se expresan en diferentes regiones cerebrales y son capaces de regular el desarrollo normal del SNC directamente o mediante su capacidad de modular la producción de otras moléculas.

Los estudios genéticos también parecen apoyar la hipótesis de la relación de las citocinas con el riesgo de padecer esquizofrenia. Ciertos alelos para IL-1 y el TNF- α parecen estar asociados con el riesgo de padecer esquizofrenia y autismo. [189, 190]

Se han conducido diversos estudios para tratar de establecer si existe relación entre las infecciones maternas y las alteraciones conductuales a largo plazo y, además, establecer el papel de las citocinas. Sin embargo muchos de estos resultados son apenas el inicio y la guía para estudios posteriores.

Aunque existe muy poca evidencia directa entre la esquizofrenia y las infecciones prenatales, los estudios en roedores han mostrado que las infecciones virales prenatales pueden conducir a anomalías estructurales y conductuales consideradas relevantes en la esquizofrenia.

La inoculación prenatal con el virus de la influenza humano o la administración neonatal del virus de la linfocoriomeningitis en roedores conduce a alteraciones en estructuras límbicas, por ejemplo, grosor disminuido del hipocampo. [191]

En el caso de las alteraciones conductuales existen dos que son muy importantes para evaluar la conducta esquizofrénica en animales. Una de ellas es la *inhibición latente (LI)*, que se refiere a la capacidad inconsciente de los animales para ignorar estímulos que han mostrado no tener consecuencias ni benéficas ni perjudiciales. Constituye una función adaptativa que le permite al organismo ignorar estímulos irrelevantes. Los pacientes esquizofrénicos parecen no tener esta capacidad, de tal forma que se han generado modelos animales en los que se permita evaluar esta condición. Por ejemplo, los humanos aprendemos a ignorar los ruidos comunes que llegan a nosotros a través de una ventana (ladridos de perros, voces, etc.) dado que la experiencia nos dicta que no tienen consecuencias adversas per se. En animales, comúnmente, se emplean el condicionamiento mediante luces o sonidos, en condiciones muy controladas de laboratorio, así, esos estímulos aprenden a ser ignorados por los animales al no tener consecuencias. Además, en ratas y humanos normales el tratamiento con anfetaminas inhibe este fenómeno. [192]

Por otra parte, la *inhibición por prepulso (PPI)* es un fenómeno que se encuentra presente en todos los mamíferos pero relativamente ausente en los pacientes con SZ. Se refiere a que un estímulo acústico débil (prepulso) disminuye la respuesta de sobresalto producida por un segundo estímulo más intenso (pulso). [193] En modelos murinos de infecciones virales se ha observado, además de las alteraciones morfológicas mencionadas antes, la ausencia de inhibición por prepulso y del fenómeno de inhibición latente. [191]

Pese a que en los modelos de infección prenatal con virus no se han encontrado esos agentes en los cerebros de fetales, se han empleado inductores de citocinas que permitan evaluar sólo el efecto de la activación del sistema inmune materno sin la presencia de un agente patógeno.

Como activadores de la respuesta inmune materna se han empleado el ácido poliribocitidílico-poliriboinosinico (poli I:C) y lipopolisacáridos (LPS). El ácido poliribocitidílico-poliriboinosinico (poli I:C), análogo sintético del RNA de doble cadena, se emplea comúnmente para mimetizar las exposiciones virales debido a que induce repuestas inmunes análogas a las observadas durante el curso de una infección viral, más notablemente por la inducción en la liberación de citocinas proinflamatorias. [191]

La administración de poli I:C durante los días de gestación 15-17 en ratas, periodo de tiempo en el que ocurre la migración y proliferación de las neuronas límbicas corticales, conduce a disminución, en la etapa adulta de las ratas provenientes de las madres tratadas, en la LI, a aumento en la locomoción inducida por anfetaminas y al aumento en la liberación de dopamina *in vitro*. Las mismas pruebas (LI, locomoción inducida por anfetaminas, etc.) fueron realizadas en la prepubertad de las crías y no se encontró ninguna diferencia entre las ratas provenientes de madres tratadas con poli I:C que con las ratas tratadas sólo con solución salina. [191, 194] Esto sugiere que el surgimiento de los síntomas (p. ej. disminución de la LI) son dependientes de los procesos de maduración cerebrales que ocurren después de la pubertad

La maduración cerebral consiste, de manera muy general, en una serie de cambios que ocurren desde la formación fetal del cerebro hasta el cerebro adulto. Entre estos cambios se incluyen las variaciones

entre el número de sinapsis, el grado/cantidad de mielinización, número y volumen de células cerebrales (neuronas y glia) y, cambios en los vasos sanguíneos. Estos cambios suceden desde la etapa embrionaria y se estabilizan en la etapa adulta es cuando se denomina que el cerebro ha alcanzado la madurez. Además, se ha reportado que existen vías que se generan tardíamente, por ejemplo, en la adultez temprana se generan conexiones que crecen desde la amígdala hacia la corteza frontal [195] Sin embargo, estos cambios no se conocen completamente dado que la mayoría de los estudios se han realizado en estudios post-mortem No obstante, la técnica de resonancia magnética parece ser una opción para tratar de estudiar estos procesos in vivo.

En estudios utilizando resonancia magnética se ha observado que existe un progreso dependiente de la edad en los procesos de crecimiento axonal y mielinización que se estabiliza en la adultez.[195]

En un estudio, se reportó que los niveles de mRNA BDNF en la corteza prefrontal durante la infancia y la adolescencia son bajos y alcanzan un valor pico durante la adultez temprana, y se mantienen en niveles constantes a través de toda la adultez. El aumento significativo de los niveles de mRNA BDNF coincide con el momento en que se ha descrito ocurre la maduración de la corteza frontal. Esto podría ser importante en el tratamiento y etiología de trastornos mentales que aparecen durante este periodo, como la esquizofrenia.[196]

Como se sabe, durante la pubertad los niveles plasmáticos de hormonas sexuales aumentan significativamente. Debido a que se han identificado receptores en el cerebro para estas hormonas se ha supuesto que pueden interferir con el neurodesarrollo. En animales de laboratorio, se ha observado que el estradiol favorece la proliferación de neuronas hipocampales, aumenta el número de espinas dendríticas y, acrecienta la sinaptogénesis. En el caso de la testosterona, parece incrementar la mielinogénesis.[197]

Al mismo tiempo, se han desarrollado modelos animales en los que se emplean LPS como activadores de la síntesis de citocinas proinflamatorias y se ha encontrado incremento en la expresión de citocinas proinflamatorias en la sangre materna, en la placenta y en el líquido amniótico. [37] Por ejemplo, el TNF- α se encuentra elevado en la sangre materna, en la placenta y en el líquido amniótico posterior a la administración materna de poli I:C o LPS. En el feto los niveles de TNF- α se ha descrito que se encuentran disminuidos en el hígado. El poli I:C parece ser más potente en la inducción de citocinas proinflamatorias. [37]

Sin embargo ni en este modelo ni en otros (p. ej. poli I:C) se ha encontrado una relación entre el aumento en los niveles de citocinas proinflamatorias en el líquido amniótico o en sangre materna con niveles de citocinas proinflamatorias en el cerebro de los fetos. De hecho se ha reportado que no existen cambios significativos en los niveles de mRNA para citocinas proinflamatorias en los cerebros fetales posterior a la administración de LPS o Poli I:C en las madres.[37, 198] La administración sistémica de los inductores de citocinas proinflamatorias parece no tener efecto significativo sobre los niveles de TNF- α en el cerebro fetal, sin embargo la administración intrauterina de LPS incrementa notablemente (aproximadamente 5 veces) los niveles de TNF- α (proteína) en el cerebro de los fetos.[37] Esto sugiere que las infecciones maternas periféricas parecen tener consecuencias menos severas para el feto en desarrollo que las infecciones intrauterinas.

Aunque los mecanismos precisos subyacentes entre la asociación de las infecciones maternas durante el embarazo y la alta incidencia de esquizofrenia en los descendientes siguen siendo desconocidos, como se ha mencionado, se cree que el aumento en las citocinas proinflamatorias maternas y eventualmente en el ambiente fetal pueden representar uno de los eventos clave en desencadenar o precipitar el neurodesarrollo anormal del feto. Esto podría explicar por qué la identidad exacta de los patógenos no es crítica.[199] Así, la administración de poli I:C ó LPS durante la gestación muestra que la respuesta inmune materna es suficiente para ocasionar alteraciones conductuales y farmacológicas

en la cría adulta. [194] Otro punto de vista, aunque no muy actual, sugiere que la esquizofrenia puede ser resultado de una infección viral no detectada, por virus lentos o virus latentes.[200]

El otro lado de la moneda, que apenas comienza a ser explorado, es lo que sucede cuando durante el desarrollo embrionario se administran a la madre fármacos anti-inflamatorios (por ejemplo, indometacina) que disminuyen la producción de las citocinas pro-inflamatorias que, a concentraciones fisiológicas, son necesarias para inducir la producción de neurotrofinas y modular el desarrollo embrionario de las diferentes estructuras del cerebro. En el laboratorio nosotros hemos encontrado que los ratones adultos (3 meses) que fueron expuestos prenatalmente a la indometacina tienen alteraciones conductuales como irritabilidad y/o ansiedad y cambios significativos en la producción de citocinas ante el reto de endotoxinas. Por otro parte si en el momento del nacimiento se les reta igualmente con LPS por el ensayo del microarreglo e inmediatamente se explora la expresión de sus genes en la región de las amígdalas, se encuentran defectos por el defecto o la sobreexpresión de los genes que codifican para proteínas acopladoras asociadas a los receptores para TLR que median la señalización para la producción de citocinas inflamatorias. Por supuesto, la relación de todos estos hallazgos con cuadros clínicos definidos todavía no es posible. Pero si los resultados hablan a favor de que durante el desarrollo embrionario del cerebro puede ser un riesgo no solo la sobreexpresión de citocinas inflamatorias sino también un bloqueo o disminución en la síntesis de las mismas.

Las citocinas proinflamatorias ejercen múltiples efectos en el desarrollo normal del SNC, no obstante que las variaciones en su expresión pueden alterar el desarrollo normal del encéfalo. Así las citocinas liberadas por el sistema inmune materno pueden cruzar la placenta y entrar al ambiente fetal y, consecuentemente, exponen al feto en desarrollo a posibles alteraciones en el neurodesarrollo, aunque los mecanismos a través de los cuales la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias alteran el desarrollo del SNC no se han esclarecido.[186, 199]

Además de los estudios animales de infección prenatal o con inductores de citocinas proinflamatorias, también se han conducido estudios administrando diferentes citocinas proinflamatorias a ratas recién nacidas. Se observó que el surgimiento de alteraciones físicas y conductuales depende de la citocina administrada. Sin embargo las alteraciones conductuales más severas y persistentes surgieron del tratamiento de ratas neonatas con IL-1 α . Tales alteraciones surgieron en la etapa adulta (8 semanas) y se caracterizaron principalmente por aumento en el reflejo de sobresalto, PPI disminuido e interacción social aumentada. [186]

Como se mencionó en capítulos anteriores, la IL-1 ejerce diversas funciones durante el desarrollo normal del SNC, por ejemplo, promueve la diferenciación y/o supervivencia de las neuronas dopaminérgicas. El desarrollo anormal de las neuronas dopaminérgicas puede ser un factor importante por el que la IL-1 induce respuestas anormales cognitivas y conductuales en etapas adultas de las ratas tratadas neonatalmente. [186, 201]

Por otro lado, en un estudio reciente [201] se determinó que el surgimiento de alteraciones conductuales en la edad adulta de ratas tratadas neonatal con IL-1 parece tener un trasfondo genético. Esto parece sugerir que las citocinas son capaces de inducir alteraciones neuropsiquiátricas como resultado de una exposición temprana, aumentando el riesgo de padecer SZ, no obstante los efectos podrían diferir cuantitativa y cualitativamente dependiendo del fondo genético.

No solamente las infecciones maternas incrementan los niveles de IL-1, también los periodos de labor muy largos incrementan a esta citocina en el fluido amniótico en humanos. De esta forma, algunos autores han propuesto que las complicaciones obstétricas y las infecciones maternas pueden ser un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de SZ.

Recientemente se ha incrementado la evidencia que apunta hacia interacciones entre las citocinas proinflamatorias y las neurotrofinas en el SNC. Se ha demostrado que la exposición materna a LPS

reduce los niveles de BDNF y NGF en el cerebro en desarrollo [202] La exposición a poli I:C no disminuye los niveles de BDNF ni de NGF en el cerebro fetal, pero si se encuentran disminuidos en la placenta y en el hígado del feto. Este podría constituir un punto importante a través del que la activación del sistema inmune materno induce alteraciones en el neurodesarrollo, ya que las neurotrofinas, especialmente el BDNF y el NGF, ejercen funciones muy importantes durante el desarrollo normal del SNC.

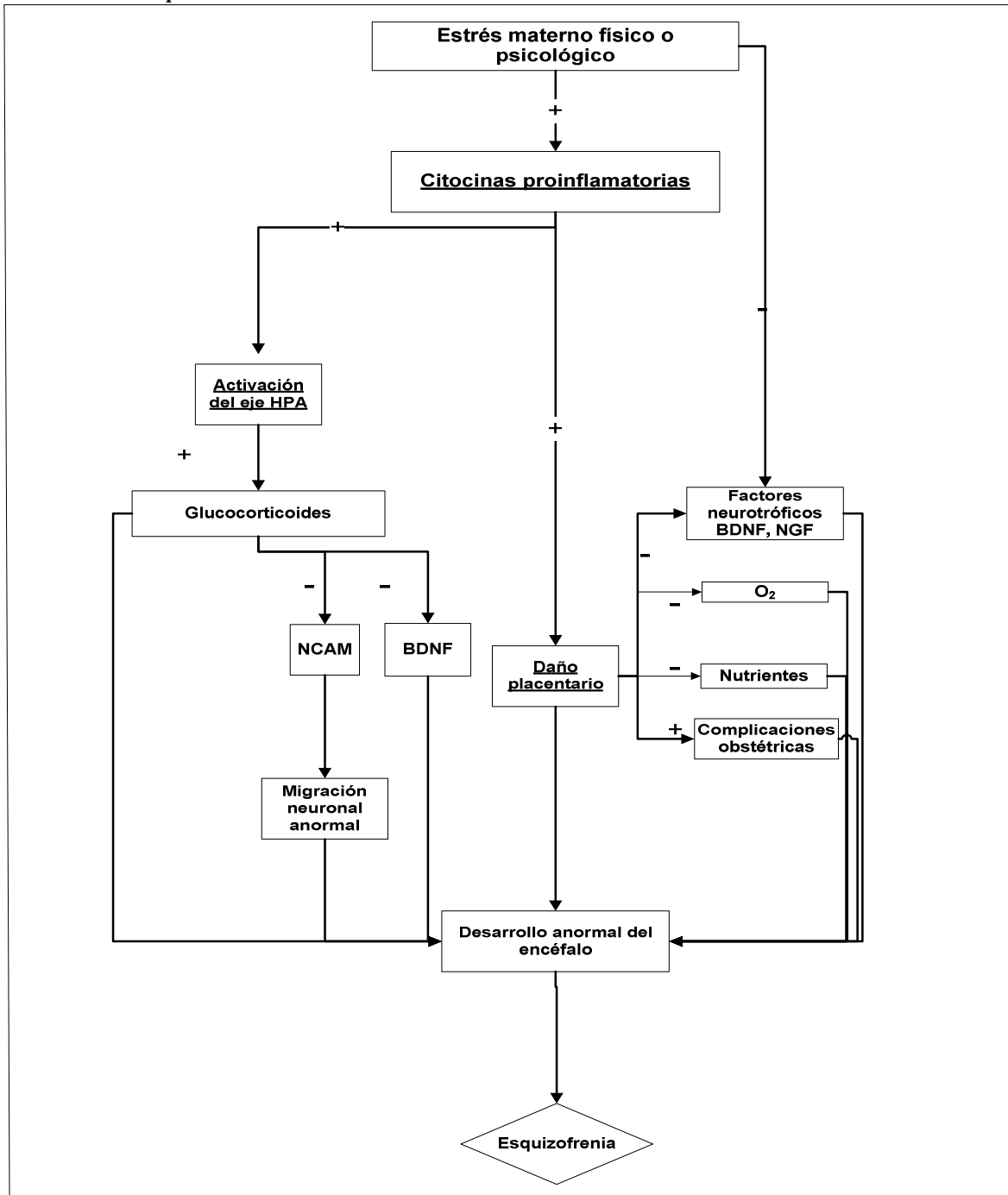
Por otro lado se sabe que las citocinas contribuyen al desarrollo y funcionamiento de la placenta durante el embarazo, modulan las contracciones uterinas, la ruptura de membranas y la dilatación del cérvix en el momento del parto. También existe evidencia que las respuestas inflamatorias a nivel de la placenta pueden inducir daño tisular, lo que puede resultar en disminución del suministro de oxígeno y nutrientes hacia el feto. Al mismo tiempo, la expresión anormal de citocinas a nivel de la placenta se ha relacionado con parto prematuro, crecimiento fetal restringido y pre-eclampsia, todos ellos asociados con incremento en la incidencia de SZ en los descendientes. Por lo anterior se ha considerado que uno de los mecanismos que pueden contribuir al riesgo de SZ como consecuencia de la activación del sistema inmune materno puede estar relacionada con el daño placentario inducido por citocinas.[198]

En humanos se ha determinado mRNA para NGF en la placenta y, se ha observado que el BDNF y el NGF se expresan en el tejido epitelial amniótico humano. Se ha propuesto que la placenta y el líquido amniótico son fuente de factores neurotróficos para el feto en desarrollo. Por tanto es posible que la expresión anormal del NGF o del BDNF por la placenta o los bajos niveles circulantes de esas neurotrofinas en el feto en desarrollo pueda afectar el desarrollo normal del SNC. [37]. Se ha reportado que los niveles de NGF en líquido amniótico de los fetos humanos con anomalías en el SNC se encontraban disminuidos.[203]

Otro mecanismo por medio del cual las citocinas maternas puedan conducir a alteraciones neuroconductuales en los descendientes involucra la activación del eje HPA. Como ha sido mencionado anteriormente, las citocinas proinflamatorias pueden activar el eje HPA resultando en un aumento en los niveles circulantes de glucocorticoides. Esto es importante porque se ha sugerido que la exposición prenatal o neonatal a altos niveles de glucocorticoides y/o a otras moléculas de la respuesta de estrés puede ocasionar alteraciones en el neurodesarrollo fetal así como en el eje HPA en la etapa adulta. [204] Existen estudios donde se ha observado que la exposición prenatal a altos niveles de glucocorticoides disminuyen el mecanismo de retroalimentación negativa del eje HPA. Se cree que esto es consecuencia de la disminución a largo plazo en la expresión de los receptores para glucocorticoides en el hipocampo. Estudios post-mortem han revelado disminución en los receptores para glucocorticoides en el cerebro de pacientes esquizofrénicos. Además los pacientes con SZ también parecen tener el mecanismo de regulación negativa del eje HPA disminuido. [205]

La exposición prenatal o neonatal a altas concentraciones de glucocorticoides también parece afectar los sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos, disminuir el volumen del hipocampo e incrementar el tamaño de los ventrículos y, parecen modificar la expresión del BDNF; en estudios post-mortem de pacientes esquizofrénicos se han reportado tanto concentraciones aumentadas como disminuidas.[205] Asimismo se ha observado que el tratamiento de ratas adultas con corticosterona disminuye la expresión de moléculas de adhesión neural (NCAM) en el hipocampo. Se han reportado niveles disminuidos de NCAM en los cerebros de pacientes esquizofrénicos por lo que se ha propuesto que esto puede estar implicado en una migración neuronal anormal con el consecuente riesgo de padecer esquizofrenia.[205] Es conveniente aclarar que estos resultados son sólo preliminares y es necesario conocer más el proceso de migración neuronal para explicar todas las posibles consecuencias de los niveles disminuidos del NCAM en los pacientes esquizofrénicos.

Diagrama I Mecanismos propuestos que actúan durante el desarrollo embrionario y que han sido involucrados en el desarrollo de esquizofrenia



En respuesta a un estímulo estresante físico o psicológico durante el embarazo, el sistema inmune materno aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias. Aunque los mecanismos que relacionan el desarrollo de esquizofrenia en los descendientes como resultado de una exposición fetal a niveles elevados de citocinas proinflamatorias se desconocen, se han propuesto diversas vías. La activación del eje HPA conduce al aumento en los niveles de glucocorticoides, que se cree pueden afectar la morfología cerebral, la expresión de moléculas como el BDNF y el NCAM. Por otro lado, se ha propuesto que las citocinas proinflamatorias pueden afectar la integridad placentaria conduciendo a alteraciones en las funciones normales de la placenta como son el suministro de nutrientes, oxígeno y factores tróficos y, conduciendo al aumento en el riesgo de complicaciones obstétricas, como parto prematuro. En adición a los efectos indirectos descritos anteriormente, se cree que las citocinas proinflamatorias pueden alterar directamente el desarrollo encefálico normal, p. ej. IL-1 se cree que contribuye al desarrollo anormal de las neuronas dopaminérgicas.

Tratamiento

Anteriormente se mencionó que el primer fármaco efectivo descubierto para aminorar los síntomas esquizofrénicos fue la clorpromacina. A partir de este descubrimiento se han empleado diversos fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia aunque los mecanismos exactos por los cuales pueden mejorar los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia aún no han sido completamente establecidos.

En general todos los fármacos neurolépticos son antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2 aunque muchos también bloquean otros receptores: histamina, adrenorreceptores y muscarínicos.[79, 82]

En general los neurolépticos se clasifican en antipsicóticos típicos y antipsicóticos atípicos. Cuadro XXVII.

Cuadro I Fármacos neurolépticos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia

CLASE	EJEMPLOS
Antipsicóticos típicos	Fenotiacinas (Clorpromacina, flufenacian, triflufenacina) Butirofenonas (haloperidol, droperidol) Tioxantenos (clorprotixen, tiotixeno)
Antipsicóticos atípicos	Dibenzazepinas de amplio espectro (clozapina, olanzapina) Bloqueadores dopamina/serotonina (risperidona, sertinol, ciprasidona) Benzamidas (remoxipride)

Las alteraciones conductuales (disminución de LI y PPI) inducidas por el tratamiento con activadores de la síntesis de citocinas en roedores (poli I:C y LPS) son eliminadas por el tratamiento con antipsicóticos.[194] Sin embargo, como ya se mencionó, los mecanismos de la actividad de los antipsicóticos no se han determinado completamente.

Existen varias investigaciones que prueban los efectos de los neurolépticos sobre la producción de citocinas proinflamatorias.

Se conoce, por ejemplo, por los resultados de un estudio *in vitro* empleando células microgliales de rata, que los neurolépticos cis-flupentixol y trifluperidol inhiben la liberación de citocinas proinflamatorias IL-1 e IL-2 inducida por la estimulación con LPS[206]

Algunos neurolépticos (clorpromacina, haloperidol, imipramina, maptrilina, fluvoxamina) cuando son administrados oralmente en ratas, aumentan los niveles de mRNA de IL-1 e IL-1ra en diferentes regiones cerebrales. El incremento de IL-1ra fue de 6-112 veces mayor que el aumento de IL-1.[207]

Sin embargo, los estudios realizados en pacientes bajo tratamiento con neurolépticos no han arrojado resultados consistentes sobre los efectos que tienen los neurolépticos en la producción de citocinas.

Capítulo 9

Modelos animales para el estudio de los trastornos mentales

Un modelo se define como cualquier preparación experimental desarrollada con la finalidad de estudiar una condición en la misma o diferentes especies. Típicamente, los modelos son preparaciones animales que intentan emular una condición humana. [174, 208]

En este punto, es importante resaltar la importancia de la ética en la investigación. Diversos casos lamentables de abusos y negligencias condujeron al establecimiento de códigos éticos, particularmente del consentimiento voluntario, como requisito de cualquier investigación que se ensaye en humanos.[209] Sin embargo, en el caso de los enfermos mentales su inclusión en alguna investigación, pese a la existencia de ciertas normas, es aún un tema muy delicado.

Por las razones anteriores y muchas otras, hoy en día, los modelos animales son una herramienta muy importante en la investigación científica, que permite avanzar y explorar en el campo de los trastornos mentales. Constituyen uno de los medios más útiles para estudiar los mecanismos implicados en el desarrollo de determinadas patologías, probar la validez de las hipótesis y, la eficacia/seguridad de nuevos tratamientos.

Por supuesto, también existen normas éticas que limitan el uso de animales de laboratorio en la investigación. No se puede suponer que todos aquellos estudios que no se pueden realizar en humanos sí se pueden llevar a cabo en animales. El uso de animales de laboratorio implica evitarles cualquier clase de sufrimiento o mutilaciones, traumas o exposiciones a tóxicos que les provoquen enfermedades o lesiones degenerativas que los dejen lastimados o discapacitados y, además, no utilizar innecesariamente cantidades excesivas de animales para poder demostrar una hipótesis o validar una metodología, etc. También existe un código de ética para cuidar el buen mantenimiento, utilización y tratamiento de los animales utilizados en la investigación.

Por otra parte, el desarrollo de modelos animales que reproduzcan a las enfermedades mentales es uno de los retos más difíciles a los que se enfrentan los investigadores en estas áreas. La ausencia de factores etiológicos y, sobre todo, la complejidad de síntomas y las características inherentemente humanas han sido uno de los obstáculos principales. De tal manera que, los modelos animales son desarrollados para estudiar partes selectas de los síndromes humanos. Se basan en reproducir los síntomas o alteraciones representativas de cada trastorno.

Así, debe quedar claro que ningún modelo animal puede representar completamente la complejidad de factores involucrados en las enfermedades mentales humanas ni tampoco expresar completamente las alteraciones en la conducta humana que provocan las enfermedades mentales. Se puede decir que el problema radica en que los animales no tienen mente ni una conducta que deriva del uso de la razón. Sin embargo, aún reconociendo tales limitaciones, actualmente se acepta que es válido utilizar estos diseños experimentales que exploran los cambios en la conducta habitual de animales de laboratorio. Su uso es una forma de aproximarse a las causas de las enfermedades mentales humanas y, además, un recurso para estudiar las ventajas y/o riesgos que pueden tener los nuevos medicamentos utilizados en psiquiatría.

Modelos animales de la enfermedad de Alzheimer

En capítulos anteriores se ha mencionado que en la enfermedad de Alzheimer existen diversas alteraciones neuropatológicas, bioquímicas y conductuales. Sin embargo, pese a que ninguno de los modelos animales actuales presenta el total de dichas alteraciones, son útiles para analizar aspectos específicos de esta enfermedad y para evaluar la efectividad o no de algunos tratamientos. A través de diversas alteraciones, se pretende imitar los rasgos patológicos característicos de los cerebros de pacientes con EA.

1. Modelos de lesiones en los núcleos colinérgicos basales del prosencéfalo

Uno de los sistemas de neurotransmisión que más ha sido relacionado con la patología de la enfermedad de Alzheimer es el sistema colinérgico. Por este motivo, se han desarrollado diversos modelos animales en los que se han inducido lesiones en núcleos colinérgicos, tanto en roedores como en primates. Se asume que la destrucción de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo generará disfunciones cognitivas asociadas con la demencia de Alzheimer.

Se han implementado diversos mecanismos para disminuir la actividad colinérgica: electrocoagulación, excitotoxinas, lesiones en la fimbria y fornix del hipocampo, y tratamiento con una colinotoxina, AF64A. Existe un modelo animal en el que se emplea la infusión crónica continua intraventricular de ácido quinolínico para simular la lenta evolución de las enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA.[210]

2. Modelos animales relacionados con el péptido β -amiloide

La formación de las denominadas placas seniles en la corteza cerebral constituye un signo típico de la enfermedad de Alzheimer, además de ser el primer suceso anatomo-patológico observable. Por este motivo se han desarrollado diversos modelos en los que se pueda estudiar las consecuencias de la acumulación del péptido β -amiloide en el cerebro. Para esto se han obtenido mediante la manipulación genética diversos ratones transgénicos con sobreexpresión de genes humanos. En algunos ratones se expresa el gen para la APP o diversas mutaciones del mismo. [210, 211]

El proceso de formación de placas seniles en los cerebros de los ratones transgénicos reproducen aproximadamente el proceso humano, al menos en el resultado final. Las placas amiloides se desarrollan relativamente tarde en la vida de estos ratones, entre los 9 y 15 meses.[212]

3. Modelos animales relacionados con la formación de ovillos neurofibrilares (ONF)

Los ONF son estructuras filamentosas que resultan de la hiperfosforilación de la proteína tau (τ) que se deposita de manera progresiva en el citoplasma de las neuronas durante la enfermedad de Alzheimer. El desarrollo de animales que exhiban formación de ovillos neurofibrilares se ha basado en el uso de agentes farmacológicos o en el empleo de transgenes.

La infusión crónica del ácido ocaídico, inhibidor de fosfatasa que induce la aparición de estructuras apareadas helicoidales, parecidas a los filamentos ONF, por la hiperfosforilación de la proteína tau. Los ratones transgénicos con sobreexpresión de la proteína tau también mostraron una hiperfosforilación de esa molécula, la cual fue colocalizada en el compartimiento somatodendrítico.

Sin embargo, en ninguno de estos casos se logró inducir la formación de ONF. En otros intentos, empleando diferentes transgenes tampoco se ha podido reproducir la formación de ONF.[210, 212]

4. Modelos animales relacionados con las presenilinas

Las presenilinas son proteínas que forman parte del complejo γ -secretasa fundamental en la producción del péptido β -amiloide. Algunos casos familiares de Alzheimer han sido asociados a mutaciones el gen de la presenilina 1.[212]

Se han generado ratones transgénicos con sobreexpresión de la presenilina 1 y de la forma humana mutante. La deficiencia embrionaria del gen PS1 es letal. En ratones con sobreexpresión de la PS1 mutante se observa incremento selectivo en el A β 42 en el cerebro. También se han desarrollado ratones doble transgénicos, en los que se incorpora la sobreexpresión del gen mutante de la PS1 y mutaciones en el gen de la APP. [210, 212] La observación general con este tipo de modelos corresponde a que la sobreexpresión del gen mutante de la presenilina 1 incrementa el péptido A β 42. Esto ha sido útil para determinar cuál es el papel de las mutaciones familiares en los genes de las presenilinas.

Modelos animales de la depresión

1. Modelos de lesión del bulbo olfatorio

Este tipo de modelos están basados en el hecho de que algunos pacientes con desórdenes del estado de ánimo generalmente presentan alteraciones en estructuras relacionadas con la función olfatoria. Los ratones con ablación de los bulbos olfatorios exhiben conducta social pobre sin agresión, defensa territorial ni jerarquías sociales. El modelo de ratas o ratones bulbectomizados es uno de los modelos de depresión mejor validado y una de sus aplicaciones principales consiste en la evaluación de fármacos antidepresivos. [213, 214], ya que a pesar de la eliminación quirúrgica (?) de los bulbos olfatorios, los tratamientos anti-depresivos pueden regresar a la normalidad el comportamiento del animal.

2. Modelos de estrés

Como se ha discutido anteriormente, los eventos estresantes parecen ser muy importantes en el desarrollo de la depresión, por tanto se han desarrollado modelos animales en los que los eventos estresantes externos provocan condiciones depresivas.[215]

Uno de estos modelos es el denominado “desesperanza aprendida”. Este modelo se fundamenta en la teoría de que el estrés incontrolable, el cual no puede ser previsto, conduce a sentimientos y conductas de desesperanza similares a las observadas en la depresión. Por consiguiente, la aplicación de estresantes incontrolables e imprevisibles, como descargas eléctricas, conduce a un estado de desesperanza en diversos animales.[215-217]

En el modelo de la desesperanza aprendida los animales presentan diversos signos vegetativos que concuerdan con aquellos observados en la depresión. Presentan pérdida de peso, alteraciones en el sueño, reducción de la libido, anhedonia y deficiencias asociativas-cognoscitivas. Todos estos cambios físicos y conductuales son de fácil observación en los animales y pueden ser medidos

mediante diversos ensayos. Además, a los animales a los que se les indujo la “desesperanza aprendida”, se les pueden determinar alteraciones en los sistemas serotoninérgicos y una desregulación del eje HPA.[216]

Por otra parte, se ha propuesto a la exposición crónica a estresantes como otro modelo animal para estudiar la depresión. En este caso, los roedores son expuestos intermitentemente durante 4 semanas a estresantes suaves e impredecibles como, privación de agua, confinamiento en una caja pequeña, exposición a ratas en el caso de ratones, etc. Los roedores crónicamente estresados, muestran pérdida de peso y anhedonia. Además se han observado alteraciones en la conducta sexual y en los patrones de sueño. [216, 218] Sin embargo existe un gran número de variables que pueden afectar los resultados obtenidos en estos modelos. Una de esas variables es la cepa de los animales, ya que se ha reportado que los ratones de la cepa BALB/cByJ son altamente reactivos al estrés como se evidencia por las repuestas de ansiedad y los niveles de corticosterona en respuesta a diferentes estresantes. Sin embargo, cuando el agente estresante actúa mediante el olor predatorio (heces de ratas) las respuestas hormonales y conductuales de esta cepa son menores que las que se observan en las cepas C57BL/6ByJ. Así, las respuestas obtenidas pueden variar entre las cepas y el tipo de estresor. [215, 217]

3. Modelos de la conducta del individuo enfermo o estrés sistémico

Como anteriormente se ha mencionado, algunos indicios que relacionan a los procesos inmunes, con alteraciones conductuales, particularmente con depresión, provienen de las observaciones durante el curso de las infecciones y el tratamiento de pacientes oncológicos con citocinas pro-inflamatorias recombinantes. La conducta del individuo enfermo constituye un proceso homeostático fisiológico ante un episodio infeccioso acompañado de fiebre.

Esa conducta se caracteriza por una variedad de cambios tales como disminución del apetito, pérdida de peso, fatiga, patrones de sueño alterado, irritabilidad, ansiedad, disminución de la libido, y pérdida de interés y del placer (anhedonia).[155, 219] En base a lo anterior, se ha propuesto que la administración de citocinas proinflamatorias o de sus inductores en animales de laboratorio, puede ser un modelo animal para estudiar los mecanismos neuroinmunológicos implicados en los cambios conductuales que se han mencionado.

En roedores sanos, la administración de citocinas proinflamatorias o LPS induce anhedonia, cambios en los patrones de sueño, disminución en la ingesta de alimento, pérdida de peso, reducción de las interacciones sociales y disminución de la actividad sexual. Estas alteraciones conductuales concuerdan con aquellas observadas en los pacientes deprimidos. Además existen otras alteraciones neuroquímicas y neuroendócrinas que se han observado en este modelo y que coinciden con las que presentan algunos pacientes con depresión, como la hiperactividad del eje HPA.[219, 220]

Una de las principales desventajas de este modelo es la falta de efectos observables a largo plazo, es decir, se requiere de la administración continua de las citocinas proinflamatorias para observar los cambios mencionados anteriormente. Esto es importante porque una característica en base a la cual un paciente es diagnosticado con depresión es la cronicidad de los síntomas.[220]

Modelos para el estudio de la esquizofrenia

La generación de modelos animales para el estudio de la esquizofrenia ha sido uno de los retos más grandes para los científicos de esta área. El modelamiento de conductas anormales en el campo de la

percepción, del pensamiento y de las emociones, además del surgimiento de tales síntomas después de la pubertad han sido durante mucho tiempo retos difíciles de superar.

Sin embargo, los avances recientes en el campo de la neurobiología de la esquizofrenia han permitido generar varios modelos para esta enfermedad.

1. Modelos relacionados con la dopamina

Los modelos tradicionales para el estudio de la esquizofrenia se han relacionado con la dopamina, debido a que en esta enfermedad se han observado diversas alteraciones en el sistema dopaminérgico. Todos los fármacos antipsicóticos son antagonistas de los receptores de la dopamina, mientras que la administración de agonistas de la dopamina induce síntomas psicóticos.

La administración de anfetaminas en roedores es un ejemplo típico de estos modelos. Las anfetaminas aumentan la liberación de dopamina e inducen síntomas psicóticos similares a los observados en pacientes con esquizofrenia.[221]

Además del empleo de agentes farmacológicos, las modificaciones genéticas en ratones también han sido utilizadas. En el caso de ratones que tienen knock-out el gene para el transportador de dopamina, se ha observado que, como una consecuencia, ellos tienen una elevación permanente de este neurotransmisor en el espacio extracelular.[222] Estos ratones muestran una disminución en la expresión de los receptores D1 y D2. Son hiperactivos y presentan desregulaciones en los patrones de sueño. Las hembras son incapaces de lactar y tienen poca capacidad para cuidar de sus crías. En este modelo se ha observado que no existe déficit en la interacción social y, que el tratamiento con psicoestimulantes induce un efecto “calmante” en lugar de exacerbar los síntomas psicóticos. Por lo contradictorio que resultan algunos de los resultados anteriores, se cuestiona la validez de este modelo para el estudio de la esquizofrenia. [222]

2. Modelos relacionados con el neurodesarrollo

Los estudios experimentales sobre el neurodesarrollo han proporcionado evidencias de que las condiciones adversas prenatales alteran el desarrollo encefálico normal y crean vulnerabilidad que puede contribuir a la manifestación del trastorno en la adultez temprana.

a. Infección

Anteriormente se ha mencionado, de acuerdo a diversos reportes epidemiológicos las infecciones maternas, principalmente virales, durante el embarazo parecen tener un papel importante en la incidencia de la esquizofrenia.

Se han desarrollado diversos modelos animales para estudiar el efecto de las infecciones maternas en el comportamiento de las crías. El virus de la influenza humana es el virus más comúnmente empleado en los modelos de infección prenatal. En algunos modelos[184, 223] se propone que la infección debe realizarse en el día 9 de gestación para poder observar alteraciones en las crías. Entre dichas alteraciones se han reportado disminución en la proteína reelina, grosor disminuido del hipocampo y corteza; además, alteraciones conductuales tales como ansiedad aumentada e inhibición por prepulso disminuida.[184, 223, 224]

La reelina es una proteína de matriz extracelular que es esencial para la correcta migración y posicionamiento de las neuronas en las regiones laminadas del cerebro, como la corteza cerebral, el hipocampo y el cerebelo.[225]

Además también se han observado alteraciones en los patrones de expresión, en algunos casos sobreexpresión (21 genes de los estudiados) y en otros apagamiento (18 genes) de diversos genes en los cerebros de los fetos. Los genes que se vieron afectados son aquellos involucrados en la transducción de señales/comunicación celular, transporte de solutos, metabolismo de proteínas, respuesta inmune, y crecimiento y mantenimiento celular. Por ejemplo los genes del sistema citosólico de chaperonas, genes del receptor para glicina, para el transportador de norepinefrina, entre otros. [223]

b. Inductores de citocinas proinflamatorias

En otros estudios similares a los que se acaban de mencionar en los párrafos anteriores, se ha podido observar que las infecciones prenatales con agentes patógenos diferentes al virus de la influenza humana también pueden aumentar el riesgo de esquizofrenia en la descendencia. Esto ha conducido a proponer la hipótesis de que la activación del sistema inmune materno, en particular los aumentos en la producción de las citocinas proinflamatorias puedan interferir con el desarrollo normal del cerebro conduciendo a alteraciones conductuales o perceptivas que se pueden manifestar en etapas posteriores de la vida del individuo.[37, 186-188]

Por tanto, se han desarrollado nuevos modelos animales en los que se administran a las roedoras gestantes inductores de la síntesis de citocinas proinflamatorias, como LPS y poliI:C, para determinar el efecto de la activación inmune materna en la cría adulta. La administración de varias dosis consecutivas de poli I:C o LPS en roedores gestantes conduce a alteraciones, como aumento en los diámetros de los ventrículos y menor número de conexiones en el desarrollo del hipocampo y la corteza, disminución de los fenómenos de LI y PPI (ver capítulo 8), y además, hiperlocomoción por la administración con anfetaminas comparada con la administración de anfetaminas en animales control.[191, 204, 224, 226]

c. Daño placentario

Estudios diversos indican que el desarrollo anormal del cerebro en etapas prenatales puede ser un factor de riesgo para la manifestación de trastornos mentales como el autismo y la esquizofrenia. Uno de los factores que se cree pueden estar implicado es el daño placentario y la consecuente reducción en el suministro de nutrientes y oxígeno hacia el feto.[198, 224, 227]

En cobayos se ha tratado de imitar estas condiciones prenatales adversas mediante la ligación de la arteria uterina. Las crías muestran alteraciones en la morfología cerebral (peso del cerebro menor, ventrículos significativamente más grandes, entre otros.). También, en la adultez temprana de los animales, se observó el fenómeno de inhibición por prepulso disminuido.[224, 227]

d. Agentes psicoactivos

El ácido dietilamida lisérgico es una molécula con estructura similar a la serotonina capaz de alterar el estado de ánimo, los pensamientos y la percepción humanos en dosis muy bajas. Ciertos aspectos de los cambios conductuales inducidos por la utilización de este compuesto (alucinaciones,

psicosis, ansiedad, reacciones emocionales severas –alegría/tristeza,) cercanamente semejan síntomas de algunos trastornos mentales como la esquizofrenia.[228, 229]

En animales de laboratorio, principalmente en ratas, se ha empleado el LSD para tratar de descifrar los mecanismos de acción de este compuesto e intentar esclarecer ciertas bases bioquímicas de la conducta y sus alteraciones, particularmente útiles en el estudio de la esquizofrenia.

A pesar de que se han realizado muchas investigaciones para tratar de vislumbrar el mecanismo de acción de esta molécula aún se desconoce. Se cree que los efectos conductuales surgen de su una probable acción agonista sobre los receptores para serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A}, pero la forma en que tales interacciones afectan las funciones cognitivas es desconocida. Además, el LSD tiene una alta afinidad por los receptores dopaminérgicos y se ha demostrado que actúa como agonista de esos receptores.[230]

También, se ha demostrado que el LSD se une en el mismo sitio del receptor del ligando endógeno y activa diferentes vías de señalización. La señalización inducida por el LSD podría alterar la expresión genética y alterar los procesos de cognición. Por tanto, se han realizado estudios para tratar de identificar cuales genes son alterados por el LSD.

Se ha demostrado que el LSD induce la expresión de siete genes en el cerebro de rata, cuyos productos desempeñan funciones de factores de transcripción, proteínas de citoesqueleto y señalización intracelular.[229, 230]

Capítulo 10

Discusión

Durante un largo tiempo el interés central de las citocinas consistió en su función de comunicación entre las células del sistema inmune, debido a que son importantes comunicadores capaces de regular la respuesta inmune tanto innata como adaptativa. Esta gran capacidad de modulación en el sistema inmune es una consecuencia de sus propiedades de pleiotropía, redundancia, sinergia, antagonismo, y por sus acciones en cascada. Hoy en día ha quedado establecido que las citocinas no funcionan exclusivamente como mensajeros del sistema inmune, sino que son de gran importancia, al funcionar como mediadores entre diferentes sistemas, en el mantenimiento de la homeostasis del organismo.

Las citocinas pueden ejercer efectos sobre las células de los sistemas nervioso y endócrino, además de las células del sistema inmunológico porque todas ellas comparten receptores específicos para ellas. Desde esta perspectiva, la producción de citocinas puede verse afectada por diversas condiciones del individuo, y la desregulación puede desencadenar en diversas patologías. Actualmente los desórdenes en la producción de las citocinas inflamatorias se han involucrado en diversas enfermedades tales como artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo2, esclerosis múltiple, parkinson, alzheimer y otros trastornos mentales.

Aunque a simple vista podría parecer que las enfermedades mentales no son un problema muy importante de salud, ya que hasta el momento las estadísticas parecen no ser tan alarmantes, la magnitud del problema va más allá de los registros estadísticos. Desafortunadamente la cultura de prevención es una realidad alejada de las políticas de nuestro país. Además, dadas las condiciones de vida actuales y lo poco que realmente se sabe de las enfermedades mentales en un futuro es posible que las estadísticas que el día de hoy no son alarmantes el día de mañana si lo sean.

Conjuntamente, y no de menor importancia el gasto médico, el tratamiento farmacológico y el estigma, que aún en nuestros días, sufren las personas con un trastorno mental hacen que estas enfermedades no sean atendidas ni detectadas oportunamente y, por tanto, las personas que las padecen continúen sufriendo. Al mismo tiempo, se puede mencionar que muchos de los tratamientos farmacológicos no son efectivos y existe un gran número de pacientes que no responden a los tratamientos actuales y que, como una consecuencia, deben ser hospitalizados en psiquiátricos, que desafortunadamente pueden ser muy costosos o cuyas condiciones no son las óptimas.

Finalmente, se puede añadir en apoyo a esta breve reseña sobre la importancia de las enfermedades mentales, que muchos de estos trastornos se presentan durante las etapas más productivas en la vida, lo que se traduce en más gasto público y menos fuerza laboral.

El problema de los trastornos mentales ha conducido a diversas investigaciones la mayoría de ellas en el campo de la neurotransmisión, debido a que muchos de los primeros fármacos que fueron “efectivos” para tratar estos trastornos afectaban los niveles de diversos neurotransmisores en el sistema nervioso central. Sin embargo, estas investigaciones no han podido completar el rompecabezas que constituye la compleja etiología de los trastornos mentales.

Las observaciones de que los componentes del sistema inmune, particularmente las citocinas, pueden tener efectos sobre los componentes de otros sistemas, y viceversa, ha llegado a constituir un nuevo campo que se debe explorar con el propósito de mejorar el conocimiento de las interacciones entre inmunidad y enfermedad mental y, de este modo, tener más herramientas, que permitan el tratamiento, la obtención de mejorías e incluso, algún día, la prevención de estos trastornos.

Como una consecuencia de los estudios realizados sobre las interacciones bidireccionales entre los sistemas inmune y nervioso central, se ha descubierto que las citocinas pueden actuar, incluso a nivel embrionario, directa o indirectamente sobre el sistema nervioso central y que la desregulación en su producción puede conducir a un desarrollo anormal, morfológico o funcional, de sistema nervioso central que puede tener consecuencias detrimentes en la vida del individuo. Un ejemplo de esto lo constituye la esquizofrenia. Recientemente se ha despertado el interés en realizar investigaciones acerca de los efectos que tiene, sobre el feto, la activación del sistema inmune materno durante el embarazo.

Pese a la falta de evidencias directas que apoyen las diversas hipótesis, los estudios animales indican que la activación del sistema inmune materno y el consecuente aumento de citocinas proinflamatorias en el ambiente fetal pueden conducir a un desarrollo anormal del encéfalo cuyas consecuencias sólo son observables hasta después de la pubertad. Aunque se han propuesto diversos mecanismos por medio de los cuales las citocinas pro-inflamatorias podrían afectar el desarrollo neuronal aún hacen falta más estudios para poder determinar los mecanismos involucrados, y sobre todo, la forma de remediar los efectos de una exposición prenatal o temprana a niveles elevados de citocinas proinflamatorias.

Los grandes avances científicos y tecnológicos que se han sucedido en los últimos años, han puesto en evidencia algunos trastornos que se presentan mayormente en la vejez, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer. Desde que esta enfermedad fue descrita por primera vez en el año de 1907, un gran número de investigaciones sobre ella se han acumulado. Sin embargo, hasta nuestros días no existe un método efectivo para tratarla ni para prevenirla.

Se cree que diversos factores tanto genéticos como ambientales pueden estar involucrados. Durante muchos años se ha considerado que la formación de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares son los agentes responsables de los síntomas característicos de la enfermedad de Alzheimer. No obstante, en los últimos años se ha observado que el cerebro de estos enfermos contiene un número mayor de células activadas de la microglia y que los tratamientos con los AINES tienen algunos resultados favorables en esos mismos pacientes. Estas observaciones han conducido a suponer que las citocinas y el fenómeno inflamatorio participan en la patogenia de esta enfermedad. Las investigaciones en este campo sugieren los depósitos de A β 1-42 causan la activación de la microglia con la subsiguiente producción de moléculas pro-inflamatorias. Pero además de esa activación, las citocinas pro-inflamatorias parecen promover el depósito del péptido amiloide, favoreciéndose de este modo, un círculo vicioso que promueve el mantenimiento y evolución de la enfermedad.

Los agentes farmacológicos que se emplea actualmente, no son capaces de detener el progreso de la enfermedad. Es por esta razón que se exploran nuevos campos para controlar o prevenir el progreso de esta enfermedad. Dos alternativas que me parecen muy prometedoras son el empleo de agentes anti-inflamatorios y anticuerpos anti péptido amiloide.

Los anticuepos anti A β parecen reducir e inhibir los depósitos del péptido amiloide y mejoran las funciones cognitivas en algunos pacientes. El empleo de anticuerpos para tratar la enfermedad parece ser una estrategia útil y segura dado que, al parecer, se producen normalmente para mantener la homeostasis entre el metabolismo de la APP y el A β .

Por otra parte, el tratamiento crónico con AINES han manifestado retraso en el progreso de la enfermedad, síntomas menos severos y una disminución significativa en la velocidad de instalación del deterioro cognitivo. Existen diversos mecanismos propuestos para tratar de explicar el mecanismo de acción de estas moléculas. Lo cierto es que tal vez no se un solo mecanismo, sino que las acciones que

ejercen se retroalimenten y el resultado final es la disminución en la producción y acumulación del péptido amiloide.

En relación a los estudios realizados sobre la depresión, se puede decir que esta enfermedad continúa siendo uno de las enfermedades mentales más frecuentes, y que, al igual que otros trastornos mentales, éste se asocia con muchas otras complicaciones y una calidad de vida pobre.

Las investigaciones realizadas se han enfocado en la hipótesis de una deficiencia de neurotransmisores y los tratamientos actuales están dirigidos a esa área. A pesar de que se han desarrollado diversos agentes farmacológicos que parecen aliviar los síntomas de la depresión, muchos de los pacientes son resistentes al tratamiento. Las observaciones de que los pacientes oncológicos sujetos a tratamientos con citocinas recombinantes desarrollaban síntomas depresivos constituyen la primera evidencia del papel de las citocinas en la depresión.

Cuando se observó que las citocinas están involucradas en la depresión inicialmente surgieron diversas preguntas acerca de cómo estas moléculas actúan sobre el sistema nervioso central y cómo era que inducen depresión, además, cuales de ellas pueden resultar perjudiciales y cuales podrían ser benéficas. Diversos estudios han demostrado que las citocinas proinflamatorias pueden generar alteraciones en los sistemas monoaminérgicos y disfunciones en el eje HPA. Sin embargo, más allá de las alteraciones neuroquímicas, actualmente se discute el hecho de que las condiciones estresantes (físicas o psicológicas) pueden afectar la capacidad del cerebro de responder adecuadamente. Si esto es así y se conoce que el estrés aumenta la producción de citocinas pro-inflamatorias, la pregunta obvia en este trabajo es ¿cuál es el papel de las citocinas?. Actualmente se ha estudiado el papel benéfico del BDNF en la neuplasticidad y neurogénesis.

Así, la depresión puede surgir como una consecuencia de una serie de factores (físicos o psicológicos) que alteren la producción de citocinas. El estrés incrementa los niveles de citocinas proinflamatorias, cuya producción excesiva puede tener consecuencias perjudiciales en el individuo y disminuye los niveles de otras citocinas como las neurotrofinas. Este desbalance entre una alta producción de ciertas citocinas y la baja producción de otras parecen contribuir a la manifestación de depresión.

Se ha descrito que las acciones de los antidepresivos van más allá del reestablecimiento de los niveles normales de neurotransmisores, sino que pueden estar involucrados en la regulación de la producción de citocinas pro-inflamatorias/anti-inflamatorias y del BDNF.

El avance en el estudio de los fenómenos involucrados en la aparición y desarrollo de las enfermedades mentales, a mi juicio, es uno de los campos que más lentamente se ha podido explorar por la falta de modelos animales sobre los cuales estudiar. A pesar de que se han generado diversos, ningún modelo puede representar completamente la complejidad de factores involucrados en las enfermedades mentales humanas ni tampoco expresar completamente las alteraciones en la conducta que provocan las enfermedades mentales. El gran problema radica en que no conocemos ningún animal que tenga mente o conductas derivadas del uso de la razón.

De esta manera, el estudio de las citocinas en las enfermedades mentales, marca una nueva vía para la búsqueda y establecimiento de soluciones y alternativas para estos problemas. Se ha establecido que la alteración en los neurotransmisores está presente en diversos trastornos mentales. Sin embargo, ahora también se sabe que las citocinas pueden ejercer diversos efectos sobre el sistema nervioso central y que las modificaciones en ellas pueden resultar o contribuir a la aparición de un trastorno mental.

Aunque se han propuesto diversas rutas a través de las cuales las citocinas pueden estar implicadas en la aparición de los trastornos mentales aún faltan más investigaciones por realizar. En las tres enfermedades mentales descritas en este capítulo se ha resaltado el papel perjudicial del aumento en la producción de citocinas pro-inflamatorias y se ha resaltado el papel benéfico e incluso potencial como agentes terapéuticos de las neurotrofinas. Pero también se ha mencionado la importancia que pueden tener eventos que, a través de las citocinas, afectan el desarrollo embrionario del cerebro y provocan alteraciones que se expresan tardíamente, durante la vida adulta del individuo. Más allá de la acumulación de información, el conocimiento generado por éstas y futuras investigaciones debería contribuir al establecimiento de nuevos aspectos terapéuticos y, particularmente, medidas preventivas que beneficien a la población afectada por estos trastornos, pero que también ayuden a crear una nueva conciencia acerca de la profilaxis prenatal que debe tener cualquier campaña para abatir la incidencia de enfermedades mentales.

Capítulo 11

Conclusiones

La revisión de la literatura reciente sobre el papel e importancia de las citocinas en las enfermedades mentales, permite señalar con cierta seguridad algunas conclusiones que relacionan la inmunidad con algunas de los trastornos mentales más conocidos. A continuación se menciona un resumen de las mismas.

Enfermedad de Alzheimer:

- El daño neuronal observado en la enfermedad de Alzheimer puede ser resultado de la activación de un proceso inflamatorio mediado por la acumulación del péptido amiloide.
- La acumulación de péptido amiloide activa la síntesis de citocinas pro-inflamatorias.
- La expresión de citocinas pro-inflamatorias, principalmente IL-1, IL-6, TNF- α , parece contribuir al depósito del péptido amiloide
- La quimicina Gro- α /CXCL1, parece desencadenar la hiperfosforilación de la proteína tau.
- Las neurotrofinas NGF y BDNF se encuentran disminuidas en los pacientes
- Las neurotrofinas parecen revertir la pérdida de neuronas colinérgicas además de ejercer efectos neuroprotectores.
- Los anti-inflamatorios no esteroideos disminuyen la síntesis de citocinas pro-inflamatorias.
- Los AINES afectan el procesamiento de la APP favoreciendo la producción de péptidos más pequeños y menos fibrillogénicos.
- El estudio de los estrógenos, los anticuerpos anti péptido amiloide y las moléculas capaces de detener la muerte neuronal están siendo estudiados.

Depresión:

- Diversos factores pueden conducir a un desequilibrio en el sistema inmune caracterizado por la activación de los monocitos/macrófagos y la consecuente sobreproducción de citocinas pro-inflamatorias que afectan la conducta.
- Las citocinas IL-1, IL-2, IL-6 y los interferones pueden inducir a la enzima indoleamina-2,3dioxigenasa .
- La inducción de la enzima indoleamina-2,3dioxigenasa disminuye el triptófano disponible y afecta reduce la síntesis de serotonina.
- Las citocinas pro-inflamatorias activan el eje HPA. La hiperactividad del eje HPA conduce a depresión. Los incrementos de cortisol, consecuencia de una sobreestimulación de este eje influyen en la conducta del individuo favoreciendo la aparición de síntomas depresivos.
- Las citocinas proinflamatorias afectan la síntesis de neurotrofinas. La disminución de BDNF afecta la neuroplasticidad; sin embargo, los antidepresivos favorecen su síntesis mediante la inducción de CREB.

Esquizofrenia:

- Las citocinas son importantes reguladores del desarrollo embrionario normal del sistema nervioso central.

- Las infecciones prenatales, las complicaciones obstétricas y el estrés psicológico materno incrementan la producción de citocinas pro-inflamatorias y disminuyen a las neurotrofinas
- Varios estudios epidemiológicos sugieren que las alteraciones en la producción de citocinas pro-inflamatorias en el ambiente prenatal pueden conducir un desarrollo anormal del encéfalo y, a alteraciones conductuales en la vida adulta de los individuos.

Importancia de los modelos animales para estudiar el papel de las citocinas en las enfermedades mentales:

- Los modelos animales son herramientas útiles que permiten estudiar los mecanismos implicados en el desarrollo de determinadas patologías, probar la validez de las hipótesis y, la eficacia/seguridad de nuevos tratamientos.
- Sin embargo, los modelos animales para el estudio de las enfermedades humanas no pueden representar completamente ni la variedad de factores involucrados ni las conductas que se presentan en una enfermedad mental humana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alzheimer Organization. [en: <http://www.alz.org/>].
2. Goldsby RA, K.T., Osborne BA, Kuby J, *Inmunología*. 5 ed. ed. 2004, México Mc Graw Hill Interamericana. p290-380.
3. Snaterse, M. *Depression: The Importance of Early and Agressive Treatment* 2005 [en: <http://www.crha-health.ab.ca/clin/cme/conf/mackid2005/c2d2.pdf#search='NEUROPLASTICITY%20and%20depression'>].
4. Kumar V. Abbas AK, F.N., *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7 ed. 2005: Elsevier Saunders. p 48-86.
5. A. Thomson., *The cytokine Handbook*. 3 ed. Vol. I y II. 1998, California Academia Press. p 1-15, 53-61, 210, 217,337-347, 529-538.
6. García F. *Introducción a la Inmunología General*. 2001 [en: <http://depa.pquim.unam.mx/inmuno/ent rada.html>].
7. Reyes M., García-Tamayo F. Citocinas, inflamación y conducta. *Vertientes*, 2005, 8: 4-13.
8. Haddad J, Saadé N., Safieh B, *Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis*. *Journal of Neuroimmunology*, 2002. **133**: 1-19
9. Roitt I, Delves P., *Inmunología Fundamentos*. 10 ed. 2003, Argentina: Editorial Médica Panamericana. p199-215.
10. Oppenheim J, Feldman.M., *Cytokine Reference. A compendium of cytokines and other mediators of host defense*. Vol 1: Ligands. 2001: Academic Press p290-302.
11. Abbas AK, LichtmanA., Pober JS *Inmunología molecular y celular*. 3 ed. ed. 2002, España: Mc Graw Hill Interamericana p243-249.
12. Haddad J., *Cytokines and related receptor-mediated signaling pathways* *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 2002. **297**: 700-713.
13. Trinchieri, G., *Cytokines and cytokine receptors*. *Immunological Reviews*, 2004. **202**: 5-7.
14. Romero L., Hernández.M., Salinas F, *Interacciones Neuroendocrinoinmunológicas*. *Salud Mental*, 2004. **27**: 19-25.
15. Universidad Nacional de Medicina del Nordeste [en: <http://kinesio.med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/Citoquinas.pdf>].
16. Universidad de Kuopio, Finlandia[en: <http://www.uku.fi/vaitokset/2005/isbn951-781-385-6.pdf#search='anorexia%20nervosa%20BDNF'>].
17. Simon A. Jones, S., Nicholas Toley, Naoki Yamamoto, et al. *The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease*. *The FASEB Journal*, 2001. **15**: 43-58.
18. Science, S. *Soluble Interleukin-6 receptor (sIL-6R)*. [en: http://www.sbhsocieties.com/SIL6R_info.asp].
19. Gilmore, T.D. *The Rel/NF-kappaB Transcription Factors*. [cited; Available from: <http://people.bu.edu/gilmore/nf-kb/index.html>].
20. Muñoz A. Fresno M., *The role of tumour necrosis factor, interleukin 6, interferon γ , and inducible nitric oxide synthase in the development and pathology of the nervous system*. *Progress in Neurobiology* 1998. **56**:307-340.
21. Dale P., Katz L., Mc Namara, *Invitación a la Neurociencia*. Cap. 1 y 4. 2003, Argentina: Medica Panamericana. p 2-31, 410-421
22. Universidad de Washington, Departamento de medicina [en: <http://faculty.washington.edu/chudler/nsdivide.html>].
23. Marieb E.N., *Human Anatomy and Physiology*. 1995, California: The Benjamin Cummings Publishing.p380-390
24. Scheibel, A.B., *Embryological Development of the Human Brain* 2002. [en:

- <http://www.newhorizons.org/neuro/scheibel.htm>
25. Sadler, T.W., *Embriología Médica con orientación Clínica*. 2004, Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana.p 468-513
 26. Hanisch U.K., *Microglia as a Source and Target of Cytokines*. *Glia*, 2002. **40**: 140-155.
 27. Streit W.J., *Microglia as Neuroprotective, Immunocompetent Cells of the CNS*. *Glia*, 2002. **40**: 133-139.
 28. Fox S.I., *Fisiología Humana*. 7ª ed. 2003, Madrid: McGraw Hill.p 193-207
 29. Donovan S.L., Dyer M.A., *Regulation of proliferation during central nervous system development*. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2005. **16**: 407-421.
 30. Larsen W., *Embriología Humana*, ed. E. science. 2003, Madrid: Churchill Livingstone. p 64-62
 31. Baizabal J., Santa-Olalla J.and Covarrubias L., *Neural Stem Cells in Development and Regenerative Medicine*. *Archives of Medical Research* 2003. **34**: 572-588.
 32. Carlson, B., *Human Embryology and Developmental Biology*. 1994, Missouri.p241-245
 33. Browera M.C., Price B.H., *Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review*. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001. **71**: 720-726.
 34. Strachan T., Read A., *Human Molecular Genetics*. 2ª ed. 1999, Nueva York: Wiley-Liss. p170,171,383.
 35. Klug W.S., Cummings M.R., *Conceptos de Genética*. 5ª ed. 1999: Prentice Hall. p 607-614
 36. Mousa A., Seiger A., Kjaeldgaard A., Bakhiet M., *Human First Trimester Forebrain Cells Express Genes For Inflammatory and Anti-inflammatory Cytokines*. *Cytokine*, 1999. **11**(1): 55-60.
 37. Gilmore J.H., Jarsoog L.F., Vadlamudi S., *Maternal poly I:C exposure during pregnancy regulates TNF alfa, BDNF, and NGF expression in neonatal brain and the maternal-fetal unit of the rat*. *Journal of Neuroimmunology*, 2005. **159**: 106-112.
 38. Dziegielewska K.M., Müller J.E., Potter A.M. et al. *Acute-phase cytokines IL-1 β and TNF- α in brain development*. *Cell Tissue Res* 2000. **299**: 335-345.
 39. Rothwell, N., *Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential*. *Brain, Behavior, and Immunity* 2003. **17**: 152-157.
 40. Gerber J., Hahn M., Siemer M., Bunkowski S., *Increased mortality and spatial memory deficits in TNF- α - deficient mice in ceftriaxone-treated experimental pneumococcal meningitis*. *Neurobiology of Disease*, 2004. **16**: 133-138.
 41. Probert L., Selmaj K., *TNF and related molecules: trends in neuroscience and clinical applications*. *Journal of Neuroimmunology*, 1997. **72**: 113-1117.
 42. Liu Y.P., Tzeng S.F. , *Tumor necrosis factor alfa and interleukin-18 modulate neuronal cell fate in embryonic neural progenitor culture*. *Brain Research*, 2005(1054): 152-158.
 43. Aggarwal B.B., *Tumor necrosis factors receptor associated signalling molecules and their role in activation of apoptosis, JNK and NF-kappa β* . *Ann.Rheum. Dis.*, 2000. **59**: 6-16
 44. Furuno T., Nakanishi M., *Neurotrophic factors increase tumor necrosis factor-alfa-induced nuclear translocation of NF-kappa β in rat PC12 cells*. *Neuroscience Letters*, 2005.
 45. Fee D., Dobbs M. ,Ihyer S., Clotfelter J. , Macvilay S., et al. *Interleukin 6 promotes vasculogenesis of murine brain microvessel endothelial cells*. *Cytokine*, 2000. **12** (6): 655-665.
 46. Yoshida K., Saito M., Suematsu S., & Kumanogoh A., *Targeted disruption of gpl30, a common signal transducer for the interleukin 6 family of cytokines, leads to myocardial and hematological disorders*. *Medical Sciences*, 1996. **93**: 407-411.

47. Pizzi M., Boroni F., Benarese M., Dreano M., Garotta G., et al. *Prevention of neuron and oligodendrocyte degeneration by interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor/IL-6 fusion protein in organotypic hippocampal slices*. Mol. Cell. Neurosci. , 2004. **25**: 301-311.
48. Tohmia M., Watanabe Y., Kakita A., Nawa H., *Perinatal inflammatory cytokine challenge results in distinct neurobehavioral alterations in rats: implication in psychiatric disorders of developmental origin*. Neuroscience Research, 2004. **50**: 67-75.
49. McAllister A.K., Katz L.C., *neurotrophins and synaptic plasticity* Annu. Rev. Neurosci., 1999. **22**: 295-318.
50. Kuruvilla R., Zweifel L.S., Glebova N.O., Lonze B.E., Valdez G., et al., *A Neurotrophin Signaling Cascade Coordinates Sympathetic Neuron Development through Differential Control of TrkA Trafficking and Retrograde Signaling*. Cell, 2004. **118**: 243-255.
51. Snider W.D., *Functions of Neurotrophins during Nervous System Development: What Knockouts Are Teaching Us*. Cell, 1994. **77**: 627-638.
52. Chao M.V., Bothwell M., *Neurotrophins: To Cleave or Not to Cleave* Neuron, 2002. **33**: 9-12.
53. Segal R.A., *selectivity in neurotrophin signaling: Theme and Variations*. Annu. Rev. Neuroscience, 2003. **26**: 299-330.
54. Chen X., Ye H., Kuruvilla R., Ramanan N, *A Chemical-Genetic Approach to Studying Neurotrophin Signaling*. Neuron, 2005. **46**: 13-21.
55. Washington University, *neuromuscular disease center* [en: <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/lab/trophic.htm#BDNFx>]
56. Washington University, *neuromuscular disease center* [en: <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/lab/trophic.htm#BDNFx>].
57. Miettinen P.J., Meneses J., Phung Y., Pedersen R.A., Werb Z. and Derynck R., *Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor*. Nature 376, 337 - 341 1995. **376**: 337-341.
58. Sibilina M., Hoebertz A., Elliott C., Marino S., Jochum W., and Wagner E., *Mice humanised for the EGF receptor display hypomorphic phenotypes in skin, bone and heart*. Development 2003. **130**: 4515-4525.
59. Jin K., Xie L., Batteur S., Mao X.O., Smelick C., et al., *Neurogenesis and aging: FGF-2 and HB-EGF restore neurogenesis in hippocampus and subventricular zone of aged mice*. Aging Cell, 2003. **2**: 175-183.
60. Schlessiger J., *Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor*. Cell, 2002. **110**: 669-72.
61. Wong R., Guillaud L., *The role of epidermal growth factor and its receptors in mammalian CNS* Cytokine & Growth Factor Reviews, 2004. **15** 147-156.
62. Siegenthaler J.A., Miller M.W., *Transforming grow factor beta 1 modulates cell migration in rat cortex: effects of ethanol*. Cereb. Cortex, 2004. **14**: 791-802.
63. Böttner M., Krieglstein U., *The transforming growth factor-Bs: structure, signaling, and roles during nervous system development and functions*. Journal of Neurochemical, 2000. **75**: 2227-2240.
64. Gomes F., Sousa V., Romao L, *Emerging roles for TGF-B1 in nervous system development*. International Journal of Developmental Neuroscience, 2005. **23**: 413-424.
65. Cartiera L., Hartleyb O., Dauphina M., Krausea K., *Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases*. Brain Research Reviews 2005. **48**: 16-42.
66. Rajat Sandhir, Puri V., Klein N, Berman N., *Differential expression of cytokines and chemokines during secondary neuron death following brain*

- injury in old and young mice.* Neuroscience Letters 2004. **369**: 28-32.
67. Cheng A., Cai J., Rao M.S., and Mattson M.P., *Nitric oxide acts in a positive feedback loop with BDNF to regulate neural progenitor cell proliferation and differentiation in the mammalian brain.* Developmental Biology, 2003. **258**: 319-333.
68. Matarredona E., Carretero M., Moreno B., Estrada C., *Role of nitric oxide in subventricular zone neurogenesis.* Brain Research Reviews 2005. **49**: 355-366.
69. Pilcher, H.R. 2004 [en: http://www.nature.com/news/2004/040517/pf/040517-14_pf.html]
70. Todd B., Schwartz J., McCarthy M., *Prostaglandin-E2: A point of divergence in estradiol-mediated sexual differentiation.* Hormones and Behavior 2005. **48**: 512-521.
71. Stuart A., McCarthy M., *Induction of PGE2 by estradiol mediates developmental masculinization of sex behavior.* Nature neuroscience, 2004. **7**(6): 643-650
72. Ottem E.N., Zuloaga D.G., Breedlove S.M., *Brain Gender: Prostaglandins Have Their Say.* Neuroscience, 2004. **7**: 570-572.
73. INEGI. [cited; Available from: <http://www.inegi.gob.mx/est/default.asp?c=124>].
74. Haller J., Halász J., Tóth M., *Mechanisms differentiating normal from abnormal aggression: Glucocorticoids and serotonin.* European Journal of Pharmacology 2005. **526**:89-100
75. Medina M., Borges G., Lara C., Benjet C., Blanco J., et al. *Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México.* Salud Mental, 2003. **26**(4):1-16
76. D'Ardois, G.S., *Historia de la Psiquiatría en México.* 1ª ed. 1976, México: Secretaría de Educación Pública, Dirección General de Divulgación,
77. Goldman, H.H., *Psiquiatría General.* 5ª ed. 2001, México: Manual Moderno. p17-24
78. Barlow D., M.D., *Psicología anormal: Un enfoque integral.* 2ª ed. 2001, Mexico: Thomson.p20-25
79. Nemeroff C., Schateberg A.F., *Recognition and Treatment of Psychiatric Disorders : A Psychopharmacology Handbook for Primary Care.* 2005, Washington: American Psychiatric Press, Inc. p:70-100
80. American Psychiatric Association *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Transtornos Mentales.* 2002, Barcelona: Masson.
81. Kaplan H., Sadock B., *Sinopsis de psiquiatría: Ciencias de la Conducta.* 8ª ed., W. &Willkins. 2002, Madrid: Medica Panamericana. p 18-21,86-120,150
82. Hardman J., Limbird L., *Goodman and Gilman's : The pharmacological basis of Therapeutics.* 10ª ed. McGraw Hill, 2001. Sección III
83. Luján, R., *Bases moleculares de la señalización neuronal.* Ciencia al Día Internacional, 2004. **2**(5).
84. Tomonaga, K., *Virus-induced neurobehavioral disorders: mechanisms and implications.* Trends in Molecular Medicine 2004. **10**(2):71-77
85. Koonsman J, Parnet P., Dantzer R., *Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications.* Trends in Neurosciences 2002. **25**(3):154-159
86. Miller A., Capuron L., *Cytokines and Psychopathology: Lessons from Interferon-alfa.* Biol Psychiatry 2004. **56**: 819-824.
87. Miller A., Raison C., *Depression in Cancer: New Developments Regarding Diagnosis and Treatment.* Biol Psychiatry 2003. **54**: 283-294.
88. Tecalco A., *Perfil de citocinas en la diabetes mellitus tipo 2,* 2005, UNAM: México
89. Collier D., Treasure J., *The aetiology of eating disorders.* The British Journal of Psychiatry 2004. **185**:363-365.

90. Hashimoto K., Koizumi H., Nakazato M., Shimizu E., Iyo M., *Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: Recent findings and its pathophysiological implications*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2005. **29**: 499-504.
91. Nakazato M., Hashimoto K., Shimizu E., Kumakiri C., Koizumi H., et al., *Decreased Levels of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Female Patients with Eating Disorders*. Biol Psychiat., 2003. **54**:485-490.
92. Monteleone P., Tortorella A., Martiadis V., *Opposite Changes in the Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Anorexia Nervosa and Obesity* Psychosomatic Medicine 2004. **66**: 744-748.
93. Ribasés M., Gratacos M., Armengol L., *Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type*. Molecular Psychiatry 2003. **8**: 745-751.
94. Friedel S., Fontella F., Wermter A., *Mutation Screen of the Brain Derived Neurotrophic Factor Gene (BDNF): Identification of Several Genetic Variants and Association Studies in Patients With Obesity, Eating Disorders ,and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics) 2005. **13B**: 96-99.
95. Brambilla F., Monti D., Franceschi C., *Plasma concentrations of interleukin-1-beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha, and of their soluble receptors and receptor antagonist in anorexia nervosa*. Psychiatry Research 2001. **103**:107-114.
96. Eguibar J., Cortés M., *La importancia de los modelos animales para el estudio de las enfermedades de la mielina y del sueño*. 2001 [en: <http://www.fisio.buap.mx/neuro2001.pdf>]
97. Martínez D., Ávila M., Lemini C., *Hormonas sexuales y sueño*. Rev Fac Med UNAM Vol.47 No.2 Marzo-Abril, 2004, **47**(2): 58-63.
98. Slisli Y., Beaupaire R., *Interleukin-1b and calcitonin, but not corticotropin-releasing factor, alter sleep cycles when injected into the rat hypothalamic lateral paraventricular area*. Neuroscience Letters 1999. **265**: 29-32.
99. Vgontzas A., *HPA axis and sleep*. 2003 [en: <http://www.endotext.org/adrenal/adrenal131/adrenalframe31.htm>].
100. Okun M., Giese S., Linb L., Einen M., Mignot E., Cossans M., *Exploring the cytokine and endocrine involvement in narcolepsy* Brain, Behavior, and Immunity 2004. **18**(4): 326-332.
101. Maes M., Lina A., Delmeire L., Van Gastel A., Kenis G., et al., *Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events* Biological Psychiatry 1999. **45**(7): 833-839.
102. Nemeroff C., Newport D., *Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder*. 2003 [en: <http://focus.psychiatryonline.org/cgi/rep rint/1/3/313>].
103. Carpenter L., Heninger G., McDougle C., *Cerebrospinal fluid interleukin-6 in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania*. Psychiatry Research 2002. **112**:257-262.
104. McGeer E., McGeer P., *Inflammatory processes in Alzheimer's disease*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2003. **27**: 741-749.
105. Asociación Mexicana de Alzheimer y Enfermedades similares [en: <http://www.amaes.org.mx/A03.htm>].
106. Organización Mundial de la Salud [en: http://www.who.int/whr/2001/media_centre/en/whr01_fact_sheet1_en.pdf].
107. Marchena M., *Envejecimiento normal y patológico*, en *Temas de medicina interna. Demencias* México, Editor. 2002, MacGraw Hill Interamericana. p. 1-17.

108. De la Fuente R. *El envejecimiento: una etapa del ciclo vital*. en *Simposio de la Academia Nacional de Medicina*. 1999: Salud Mental.22(5):1-2
109. Rabinovich G.A., *Inmunopatología molecular: nuevas fronteras de la medicina. Un nexo entre la investigación biomédica y la práctica clínica*. 2004, Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. p 558-583.
110. *Demencias: Historia y Concepto*, en *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. 1999, Editorial Médica Panamericana: España. p. 20-30.
111. Ortíz L., *Demencia. Una aproximación práctica*. 1998, Barcelona: MASSON. p 50-70
112. Arango J., Fernández S., Ardila A., *Las Demencias. Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento*. 2003, Mexico: El Manual Moderno.p120-125
113. Leyva I., *Generalidades y fisiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer*, en *Temas de medicina interna. Demencias Interamericana*, Editor. 2002, Asociación Medicina Interna de México. p. 103-133.
114. Munain A., *La enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada*, en *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*, Ed. Medica Panamericana, Editor. 1999: España. p119-165
115. Arias C., *Biología Molecular de las Demencias*, en *Temas de medicina interna. Demencias*, México, Editor. 2002, McGraw Hill Interamericana. p25-29
116. Bermejo P., *Epidemiología analítica de la enfermedad de Alzheimer: Factores de riesgo*, en *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. 1999, Editorial Medica Panamericana: España. p169-175
117. Terry R., Katzman R., Bick K, Sisodia S., *Alzheimer Disease*. 2ª Ed 2000, Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins. p:25-40
118. Lage J., *Patología bioquímica en la enfermedad de Alzheimer: déficit de neurotransmisores*, en *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*. 1999, Editorial Medica Panamericana: España. p. 203-213.
119. Capell A., Prokop S, Steiner H, Kaether C, Shearman MS, et al., *Gamma-secretase complex assembly within the early secretory pathway*. J Biol Chem. , 2005. **280**(8): 6471-6478.
120. Tuppo E., Arias H., *The role of inflammation in Alzheimer's disease*. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2005. **37**: 289-305.
121. Sastre M., Klockgether T., Heneka M., *Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms*. Int. J. Devl Neuroscience 2006. 24(2-3): 167-179
122. Rogers, J., Lue, L., *Microglial chemotaxis, activation, and phagocytosis of amyloid beta-peptide as linked phenomena in Alzheimer's disease*. . Neurochemistry International, 2001. **39**: 333-340.
123. Minagar A., Shapshak P., Fujimura R., Ownby R., Heyes M., Eisdorfer C., *The role of macrophage/microglia and astrocytes in the pathogenesis of three neurologic disorders: HIV-associated dementia, Alzheimer disease, and multiple sclerosis*. Journal of the Neurological Sciences 2002. **202**: 13-23.
124. Tan J., Town T. Mullan M., *CD40-CD40L interaction in Alzheimer's disease*. Current Opinion in Pharmacology 2002. **2**: 445-451.
125. Balanzat F.C., *Amiloidosis y enfermedad de Alzheimer*, en *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. 1999, Editorial Médica Panamericana: Barcelona. p. 179-185.
126. Wyss-Coray T., Loike J., Brionne T., Lu E., Anankov R., et al., *Adult mouse astrocytes degrade amyloid-beta in vitro and in situ*. Nature Medicine, 2003. **9**: 453-457.
127. Licastro F., *Brain immune responses cognitive decline and dementia: relationship with phenotype expression and genetic background*. Mechanisms of Ageing and Development 2003. **124**:539-548.

128. Lindberg C., Chromek M., Ahrengart L., Brauner A., Schutzberg M., Garlind A. *Soluble interleukin-1 receptor type II, IL-18 and caspase-1 in mild cognitive impairment and severe Alzheimer's disease*. *Neurochemistry International* 2005. **46**: 551-557.
129. Cacabelos, R., Barquero, M., Garcia, P., Alvarez, X.A., Varela de Seijas, E., *Cerebrospinal fluid interleukin-1b (IL-1b) in Alzheimer's disease and neurological disorders*. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol*, 1991. **13**:455-458.
130. Blum-Degen D., Müller T., Kuhn W., Gerlach M, Przuntek H., *Interleukin-1b and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients*. *Neurosci. Lett.* , 1995. **202**:17-20.
131. Licastro F., Pedrini S., Ferri C., Casadei V., Govoni M., et al., *Gene polymorphism affecting alfa1-antichymotrypsin and interleukin-1 plasma levels increases Alzheimer's disease risk*. *Ann. Neurol.*, 2000. **48**:388-391.
132. Richartz E., Stransky E., Batra A., Simon P., Lewczuk P., et al., *Decline of immune responsiveness: A pathogenetic factor in Alzheimer's disease?* *Journal of Psychiatric Research* 2005. **39**:535-543.
133. Quintanilla R., Orellana D., Gonzalez C, and Maccioni R., *Interleukin-6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway*. *Experimental Cell Research* 2004. **295**:245-257.
134. Wolfgang J., Condea J., Harrison J., *Chemokines and Alzheimer's disease*. *Neurobiology of Aging* 2001. **22**:909–913.
135. Smits H., Rijmus A., Van Loon J., Wat J., Verhoef J., et al., *Amyloid-B-induced chemokine production in primary human macrophages and astrocytes*. *Journal of Neuroimmunology* 2002. **127**: 160–168.
136. Le Y., Yu X., Ruan L., Wang O., Qi D., et al., *The immunopharmacological properties of transforming growth factor beta*. *International Immunopharmacology*, 2005. **5**:1771–1782.
137. Vivien D., Ali C., *Transforming growth factor-b signalling in brain disorders*. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2006. **17**:121–128.
138. Siegel G., Chauhan N., *Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain*. *Brain Research Reviews* 2000. **33**:199–227.
139. Klein R., Hirko A., Meyers C., Grimes J., Muzyczka N., Meyer E., *NGF gene transfer to intrinsic basal forebrain neurons increases cholinergic cell size and protects from age-related, spatial memory deficits in middle-aged rats*. *Brain Research* 2000. **875**:144-151.
140. Murera M., Yanb Q., Raisman-Vozari R., *Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease*. *Progress in Neurobiology* 2001. **63**:71-124.
141. Silvestrelli G., Lanari A., Parnetti L., Tomassoni D., Amenta F., *Treatment of Alzheimer's disease: From pharmacology to a better understanding of disease pathophysiology*. *Mechanisms of Ageing and Development* 2006. **127**: 148–157.
142. Geylis V., Steinitz M., *Immunotherapy of Alzheimer's disease (AD): From murine models to anti-amyloid beta (Aβ) human monoclonal antibodies* *Autoimmunity Reviews*, 2006. **5**:33-39.
143. Kalita K, Szymczak S., *Estrogen receptors in the brain*. *Neurol Neurochir Pol.* , 2003. **37**(3): 63-78.
144. Thakur M., Sharma P., *Expression of estrogen receptor (ER) α and β in mouse cerebral cortex: effect of age, sex and gonadal steroids* *Neurobiology of Aging* 2005. **27**(6):880-887
145. NCBI. Entrez Gene. *BACE1 beta-site APP-cleaving enzyme* [en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene&cmd=Retrieve&dopt=Graphics&list_uids=23621].

146. American Psychiatric Association [en: http://www.psych.org/psych_pract/treat_g/patientfam_guide/MajorDepressive.pdf].
147. Brian E. Leonard, D.H., *Efectos diferenciales de los antidepresivos*. 2000, Londres: Martin Dunitz. p30-70.
148. Mitani H., Shirayama Y., Yamada T., and Kawahara R. *Plasma levels of homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and cortisol, and serotonin turnover in depressed patients* Progress in Neuro Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2006. **30**(3):531-534.
149. Schröcksnadel K., Wirleitner B., Winkler C., Fuchs D., *Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation*. Clinica Chimica Acta 2005. 364:82-90
150. Storey J., Robertson D., Beattie J., Reid I., Mitchell S., Balfour D., *Behavioural and neurochemical responses evoked by repeated exposure to an elevated open platform*. Behavioural Brain Research 2006. **166**:220-229.
151. Hayley S., Poulter M., Merali Z., and Anisman H., *The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity*. Neuroscience 2005. **135**:659-678.
152. Song, C., *The Interaction Between Cytokines and Neurotransmitters in Depression and Stress: Possible Mechanism of Antidepressant Treatments* Hum. Psychopharmacology. Clin. Exp., 2000. **15**:199-211.
153. Smith R.S., *The macrophage theory of depression*. Med. Hypotheses, 1991(35):298– 306.
154. Dantzer R., Capuron L., *Cytokines and depression: The need for a new paradigm*. Brain, Behavior, and Immunity 2003. **17**:S119–S124.
155. Schiepers O., Wichers M., Maes M., *Cytokines and major depression*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2005. **29**: 201– 217.
156. Raison C., Capuron L., Miller A., *Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression*. Trends in Immunology 2005. 27:24-31
157. Den Boer J., Sitsen J., *Handbook of Depression and Anxiety*. 2° ed. 2003, Nueva York: Marcel Dekkel, Inc. p207-359
158. Vezzani A., Negri M., *Inflammation and Epilepsy*. Epilepsy Currents, 2005. **5**:1-6.
159. Merali Z., Anisman H., *Cytokines, stress, and depressive illness*. Brain, Behavior, and Immunity 2002. **16**:513–524.
160. Simmons D., Broderick P., *Cytokines, stressors, and clinical depression: Augmented adaptation responses underlie depression pathogenesis*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2005. **29**:793 – 807.
161. Hedi H., Norbert G., *Inhibition of IL-6, TNF- α , and cyclooxygenase-2 protein expression by prostaglandin E2-induced IL-10 in bone marrow-derived dendritic cells* Cellular Immunology 2004. **228**(2):99-109.
162. Wichers, M., Maes, M., *The role of indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression*. J. Psychiatry Neurosci., 2004. **29**(1):11– 17.
163. Gotlib I., Hammen C., *Handbook of Depression*. 2002, Nueva York: The Guilfor Press. p192-210.
164. Benninghoff J., Schmitt A., Mössner R., and Lesch K., *When cells become depressed: focus on neural stem cells in novel treatment strategies against depression*. J Neural Transm 2002. **109**:947-962.
165. Phillips M., *Hippocampal Neurogenesis Relieves Depressive Symptoms* 2003 [en: http://staff.washington.edu/chudler/hipn_d.html].
166. Thomas R., Peterson D., *A Neurogenic Theory of Depression Gains Momentum*. Molecular Interventions, 2003. **3**(8):441-444.

167. Castanon N., Leonard B., Neveu P., and Yirmiya R. *Effects of antidepressants on cytokine production and actions.* Brain, Behavior, and Immunity 2002. **16**:569–574.
168. Brustolim D., Ribeiro R., Kast R., Altschuler E., Soares M., *A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: The antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in mice.* International Immunopharmacology, 2006. **6**(6): 903-907
169. Capuron L., Hauser P., Hinze D., Miller A., and Neveu P., *Treatment of cytokine-induced depression.* Brain, Behavior, and Immunity 2002. **16**:575-580.
170. Enserink J.M. *The small GTPase Rap1 in cAMP signalling.* 2003 [en: <http://www.library.uu.nl/digiarchief/dip/diss/2003-0917-085958/c1.pdf>].
171. Thome J., Sakai N., Shin K., Steffen C., *cAMP Response Element-Mediated Gene Transcription Is Upregulated by Chronic Antidepressant Treatment.* The Journal of Neuroscience 2000. **20**(11):4030–4036.
172. Chen A., Shirayama Y., Shin K., Neve R., and Duman R., *Expression of the cAMP Response Element Binding Protein (CREB) in Hippocampus Produces an Antidepressant Effect.* Biol Psychiatry a., 2001. **49**:753-762.
173. Alt A., Nisebaum E., Bleakman D., Witkin J., *A role for AMPA receptors in mood disorders.* Biochemical Pharmacology 2006. **71**:1273-1288.
174. Torner C., Velázquez J., *Tópicos en psiquiatría Biológica,* Sociedad Mexicana de Psiquiatría Biológica. 2000, Mexico: UAM. p 417-433.
175. Sawa A., Snyder S., *Schizophrenia: Diverse Approaches to a Complex Disease.* Science, 2002. **296**:692-695.
176. Miyamoto S., LaMantia A., Duncan G., Sullivan P., Gilmore J., and Lieberman J., *Recent Advances in the Neurobiology of Schizophrenia.* Molecular Interventions, 2003. **3**(1):27-39.
177. Gründer G., Landvogt C., Vernaleken I., Buchholz H., *The Striatal and Extrastriatal D2/D3 Receptor-Binding Profile of Clozapine in Patients with Schizophrenia.* Neuropsychopharmacology 2006. **31**:1027-1035.
178. Young L, Bezchlibnyk Y., Chen B., Wang J., MacQueen G., *Amygdala Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element Binding Protein Phosphorylation in Patients with Mood Disorders: Effects of Diagnosis, suicide, and Drug Treatment.* Biol Psychiat., 2004. **55**:570-577.
179. Fuller E., *Schizophrenia is a disease of the brain.* [en: <http://www.schizophrenia.com/family/disease.htm#significant>].
180. Rothermundt M., Arolt V., and Bayer T., *Review of Immunological and Immunopathological Findings in Schizophrenia.* Brain, Behavior, and Immunity 2001. **15**:319-339.
181. Debnath M., Chaudhuri T., *The role of HLA-G in cytokine homeostasis during early pregnancy complicated with maternal infections: A novel etiopathological approach to the neurodevelopmental understanding of schizophrenia.* Medical Hypotheses 2006. **66**:286-293.
182. Boneberg E., Seydlitz E., Pröpster K., Watzl H., Rockstroh B., Illges H., *D3 Dopamine receptor mRNA is elevated in T cells of schizophrenic patients whereas D4 dopamine receptor mRNA is reduced in CD4+-T cells.* Journal of Neuroimmunology, 2006. **173**:180-187.
183. Leask S., *Environmental influences in schizophrenia: the known and the unknown.* Advances in Psychiatric Treatment 2004. **10**:323-330.
184. Shi L., Fatemi S., Sidwell R., and Patterson P., *Maternal Influenza Infection Causes Marked Behavioral and Pharmacological Changes in the Offspring.* The Journal of Neuroscience 2003. **23**(1):297-302.
185. Brown A., Schaefer C., Zhang H., Petkova E., Babulas V., et al., *Elevated Maternal Interleukin-8 Levels and Risk*

- of Schizophrenia in Adult Offspring. *Am J Psychiatry* 2004, 2004. **161**:889–895.
186. Tohmi M., Watanabe Y., Kakita A., Nawa H., *Perinatal inflammatory cytokine challenge results in distinct neurobehavioral alterations in rats: implication in psychiatric disorders of developmental origin.* *Neuroscience Research* 2004. **50**:67-75.
 187. Gilmore J., Jarskog L., *Exposure to infection and brain development: cytokines in the pathogenesis of schizophrenia.* *Schizophrenia Research*, 1997. **24**(3):365-367.
 188. Nawa H, Patterson P., *Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia—support for the developmental model.* *Molecular Psychiatry*, 2000. **5**(6):594-603.
 189. Katila H., Hänninen, Hurme M., *Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia.* *Mol. Psychiatry*, 1999. **4**(2):179-181.
 190. Boin F., Pioli R., Altamura C., Maes M., and Gennarelli M., *Association between -G308A tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and schizophrenia.* *Mol. Psychiatry*, 2001. **6**(1):79-82.
 191. Zuckerman L., Nachman R., and Weiner I., *Immune Activation During Pregnancy in Rats Leads to a PostPubertal Emergence of Disrupted Latent Inhibition, Dopaminergic Hyperfunction, and Altered Limbic Morphology in the Offspring: A Novel Neurodevelopmental Model of Schizophrenia.* *Neuropsychopharmacology* 2003. **28**:1778-1789.
 192. Álvarez R., Casa L., Sánchez P., *Latent Inhibition as a Model of Schizophrenia: from Learning to Psychopathology.* *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 2003. **3**(2):251-266.
 193. Sontag T., *The role of stress and noradrenaline in prepulse inhibition.* 2003 [en: http://webdoc.uhn.kun.nl/mono/s/sontag_t/roleofsta.pdf.
 194. Zuckerman L., Weiner I., *Maternal immune activation leads to behavioral and pharmacological changes in the adult offspring.* *Journal of Psychiatric Research* 2005. **39**:311-323.
 195. Guillery R.W., *Is postnatal neocortical maturation hierarchical?* *Trends in Neurosciences* Vol.28 No.10 2005, **28**(10): 512-517.
 196. Webster M, Weickert C., Herman M., Kleinman J., *BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex.* *Developmental Brain Research* 2002. **139**: 139-150.
 197. De Bellis M., Keshavan M., Beers S., Hall J., Frustaci K., *Sex Differences in Brain Maturation.* *Cerebral Cortex*, 2001: 552-557.
 198. Ashdown H., Dumont Y., Poole S., Boksa P., Luheshi G., *The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia.* *Molecular Psychiatry* 2006. **11**: 47-55.
 199. Meyer U., Feldon J., Schedlowski M., Yee B., *Immunological stress at the maternal–foetal interface: A link between neurodevelopment and adult psychopathology.* *Brain, Behavior, and Immunity*, 2006. **20**(4):378-388
 200. Fuller E., Peterson M., *Slow and Latent Viruses in Schizophrenia.* *The Lancet*, 1973. **302**(7819): 22-24.
 201. Tsuda N., Mizuno M., Nawa H., *Strain-dependent behavioral alterations induced by peripheral interleukin-1 challenge in neonatal mice.* *Behavioural Brain Research* 2006. **166**:19-31.
 202. Gilmore J., Jarskog L., Vadlamudi S., *Maternal infection regulated BDNF and NGF in fetal and neonatal brain and maternal fetal unit of the rat.* *J. Neuroimmunol.*, 2003. **138**:49-55.
 203. Marx C., Vance B., Jarskog L., Chescheir N., Gilmore J., *Nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin-3 levels in human amniotic fluid.* *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999. **181**:1125-1230.
 204. Meyer U., Schedlowski M., Yee B., *Towards an immuno-precipitated*

- neurodevelopmental animal model of schizophrenia*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2005. **29**:913-947.
205. J.Koenig J., Lee P., *Glucocorticoid Hormones and Early Brain Development in Schizophrenia*. Neuropsychopharmacology, 2002. **27**(2):309-318.
206. Kowalski J., Herman Z., *Flupentixol and trifluoperidol reduce interleukin-1 and interleukin-2 release by rat mixed glial and microglial cell cultures*. Pol. J. Pharmacol., 2004. **56**:563-570.
207. Sirota P., Herschko R., Bessler H., *Effect of neuroleptic administration on serum levels of soluble IL-2 receptor-alpha and IL-1 receptor antagonist in schizophrenic patients*. Psychiatry Research 2005. **134**: 151-159.
208. Geyer M., Markou A. *Animal Models of Psychiatric Disorders* 2000 [en: <http://www.acnp.org/G4/GN401000076/>].
209. García F., Reyes M., *El consentimiento voluntario*. Educación Quiímica, 2006. **17**:114-126.
210. Tayebati S., *Animal models of cognitive dysfunction*. Mechanisms of Ageing and Development 2006. **127**:100-108.
211. Janusa C., Westaway D., *Transgenic mouse models of Alzheimer's disease*. Physiology & Behavior 2001. **73**:873-886.
212. Leuven F., *Single and multiple transgenic mice as models for Alzheimer's disease*. Progress in Neurobiology 2000. **61**:305-312.
213. Mucignat C., Bondi M., Caretta A., *Animal models of depression: olfactory lesions affect amygdala, subventricular zone, and aggression*. Neurobiology of Disease 2004. **16**:386-395.
214. Uzunova V., Kinnunen A, Ceci M., Kohler C., Uzunov D., *Chronic antidepressants reverse cerebrocortical allopregnanolone decline in the olfactory-bulbectomized rat*. Eur J Pharmacol. , 2004. **486**:31-34.
215. Anisman H., Matheson K., *Stress, depression, and anhedonia: Caveats concerning animal models*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2005. **29**:525-546.
216. Fritz A. Henn B., *Stress models of depression: Forming genetically vulnerable strains*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2005. **29**:799-804.
217. Vollmayr B., Henn F., *Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability*. Brain Research Protocols 2001. **8**:1-7.
218. Grippo A., Johnsona A., *Behavioral and cardiovascular changes in the chronic mild stress model of depression*. Physiology & Behavior 2003. **78**:703-710.
219. Dunna A., Beaurepaire R., *Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies?* Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2005. **29**:891-909.
220. De la Garza R., *Endotoxin- or pro-inflammatory cytokine-induced sickness behavior as an animal model of depression: focus on anhedonia*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2005. **29**:761-770.
221. Lipska B., Weinberger D., *To Model a Psychiatric Disorder in Animals: Schizophrenia As a Reality Test*. Neuropsychopharmacology, 2000. **23**(3): 223-239.
222. Gainetdinov R. Mohn A, Caron M., *Genetic animal models: focus on schizophrenia*. Trends in Neurosciences 2001. **24**(9): 527-533.
223. Fatemi S., Brooks A., Sidwell R., *Prenatal Viral Infection in Mouse Causes Differential Expression of Genes in Brains of Mouse Progeny: A Potential Animal Model for Schizophrenia and Autism*. Synapse 2005. **57**: 91-99.
224. Boksa P., *Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia*. Brain Research Reviews 2004. **45**: 1-17.
225. González C., Ureña J, Jiménez M., Barallobre M, Pascual M., *A role of MAP1B in Reelin-dependent Neuronal Migration*. Cerebral Cortex 2005. **15**(8):1134-1145

226. Fortier M., Giamal N., Boksa P., *Maternal exposure to bacterial endotoxin during pregnancy enhances amphetamine-induced locomotion and startle responses in adult rat offspring.* Journal of Psychiatric Research 2004. **38**: 335-345.
227. Rehn A., Copolov D., Briscoe T., Lambert G., Rees S., *An Animal Model Of Chronic Placental Insufficiency: Relevance To Neurodevelopmental Disorders Including Schizophrenia.* Neuroscience 2004. **129**:381-391.
228. Winter J., Zimmerman M., Reissig C., Eckler J., Ullrich T. et al. *The stimulus properties of LSD in C57BL/6 mice.* Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2005. **81**:830-837.
229. Nichols C., Sanders E., *A Single Dose of Lysergic Acid Diethylamide Influences Gene Expression Patterns within the Mammalian Brain.* Neuropsychopharmacology, 2002. **26**(5):634-642.
230. Nichols C., García E., Sanders E., *Dynamic changes in prefrontal cortex gene expression following lysergic acid diethylamide administration.* Molecular Brain Research 2003. **111**:182-188.