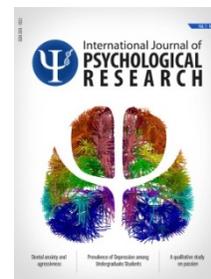




Cognición e inflamación: “El papel de las citoquinas en el desempeño cognitivo”

Cognition and Inflammation: “The role of cytokines in cognitive performance”



Editorial

Jorge Mauricio Cuartas Arias^a * 

^a *Facultad de Psicología, Universidad de San Buenaventura, Medellín, Colombia.*

Las interacciones entre el sistema inmune y el sistema nervioso han sido objeto de investigación en los últimos años, quizás parte de ello se debe al descubrimiento y reconocimiento de las múltiples funciones que realizan las citoquinas en el sistema nervioso central (SNC), desde mediadores de procesos neuropatológicos hasta degeneración y reparación en el SNC.

Las citoquinas son un grupo de proteínas de bajo peso molecular que se producen generalmente durante la respuesta inmune y que son clasificadas en familias, las principales son las quimoquinas, las interferones, las del factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleuquinas (IL) (Arisi 2014). Las citoquinas son secretadas en muchos tipos de células, en las que se incluye el endotelio, los linfocitos, los astrocitos y la neuronas (Adler & Rogers, 2005). Generalmente, las citoquinas actúan como hormonas polipeptídicas promoviendo la homeostasis en el SNC y el sistema nervioso Periférico (SNP); por tanto, constituyen un núcleo central para delinear aspectos etiológicos en aquellas enfermedades autoinmunes, virales y neurodegenerativas que cursan con deterioros cognitivos variables, y para las cuales, la expresión de citoquinas en SNC sugieren un papel crítico en el desempeño cognitivo estable (Hopkins & Rothwell, 1995). En la actualidad, se ha considerado que los procesos patofisiológicos que subyacen a la modulación de citoquinas podrían constituir un blanco terapéutico en algunas enfermedades neuropsiquiátricas; de hecho, algunas citoquinas podrían ejercer una acción pleiotrópica (generando múltiples efectos de acuerdo al tipo de célula blanco), sobre la cual podrían regular no solo la respuesta inflamatoria, sino además, la migración, proliferación y diferenciación celular en la neurocitoarquitectura cerebral, impactando así, la expresión de procesos cognitivos, como la formación de memoria y el aprendizaje (Arisi 2014).

Unas de la aproximaciones experimentales más contundentes para la relación citoquinas y cognición se ha enfocado en el fenómeno del estrés psicológico y el inicio de una respuesta inflamatoria a través de la estimulación del eje límbico-hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), y de forma directa un cambio en los niveles de cortisol en la corteza suprarrenal, alterando el desempeño de los receptores mineralocorticoides y glucocorticoides (Slavish, Graham-Engeland, Smyth, & Engeland, 2014); en esta condición, la activación del eje HPA, en conjunto con el hipotálamo, la amígdala y el hipocampo, elicitan la respuesta emocional activando al sistema nervioso simpático (SNS). En este contexto, una respuesta inflamatoria y los cambios derivados en las interleuquinas y las quimoquinas via leucocitos podrían afectar la transmisión sináptica y la neuromodulación (Pilger, et al. 2014; Slavish, et al. 2014; von Känel, Kudielka, Hanebuth, Preckel, & Fischer, 2005).

Estos hallazgos han contribuido al desarrollo de varias investigaciones en pro de entender como los niveles de quimoquinas proinflamatorias podrían explicar la etiopatogenia de enfermedades del SNC y constituir un blanco diagnóstico y terapéutico relevante en enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas. Así mismo, el análisis del desempeño cognitivo ha sido asociado con expresión y producción de interleuquinas (IL-1B IL-6), (McAfoose & Baune, 2009; Simpson, et al. 2013); no obstante, aún se requiere replicar los resultados en diferentes poblaciones y con instrumentos sensibles y específicos que permitan robustecer su asociación.

De otro lado, los resultados obtenidos en torno a la asociación de la estructura de la personalidad y los patrones de inflamación son promisorios, las investigaciones entre inflamación y personalidad se han enfocado principalmente en población adulta media (middle-aged) y adulta mayor,

* **Correspondencia:** Jorge Mauricio Cuartas Arias, Facultad de Psicología, Universidad de San Buenaventura, Medellín, Colombia.

Tel: (57+4) 5145600, ext 4245, E mail: mauricio.cuartas@usbmed.edu.co



si bien, aun se sabe poco de que exista un patrón de procesos inflamatorios en la personalidad en poblaciones más jóvenes; hasta ahora los hallazgos reportados más consistentes han sido observados con IL-6 (estimulando la secreción de ACTH y aumentando los niveles de cortisol) y el factor C, relacionado al rasgo de la responsabilidad (usando el Big Five como modelo de la personalidad) (Luchetti, Barkley, Stephan, Terracciano, & Sutin, 2014); permitiendo determinar la vulnerabilidad a procesos inflamatorios desde una vía bidireccional en una perspectiva dimensional del rasgo (niveles altos y bajos del rasgo de responsabilidad).

IL-6 además, ha sido uno de los marcadores más frecuentemente asociados con deterioro cognitivo en los últimos diez años, sin embargo los resultados aún son controversiales; por un lado el estudio realizado por el Dr. Economos y colaboradores y que incluyó una muestra de 1224 participantes encontró niveles elevados de IL-6 asociados con deterioro cognitivo e independiente de otros factores de riesgo vascular (Economos, et al. 2013); la investigación de Metti y su grupo por su parte, en un estudio prospectivo con una cohorte de 1323 participantes, sugiere que no necesariamente IL-6 entre otras citoquinas que se expresan en cerebro, es un marcador putativo de deterioro cognitivo, sin embargo podrían indicar una disminución en el desempeño cognitivo (Metti, et al. 2014).

Quizás, determinar si resulta constitutiva una respuesta inflamatoria que medie la neuromodulación, la neurogenesis y la plasticidad en la evolución y latencia del deterioro cognitivo requiera mejorar la vía experimental controlando variables como:

- Mejorar la especificidad y la sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas que permitan determinar el nivel de deterioro y las variables cognitivas asociadas con los cambios en el desempeño cognitivo
- Aumentar y refinar la experimentación en modelos animales incorporando protocolos de función cognitiva en conjunto con diseños controlados de bloqueo de citoquinas.
- Incorporar marcadores informativos de ancestría (AIM), que permitan obtener información de la diferencia genética entre la entre las poblaciones parentales (Parra, 2012), determinando los respectivos cambios en las frecuencias alélicas y su relación con los niveles de citoquinas presentes en un fenotipo cognitivo.
- Implementar el uso de endofenotipos cognitivos y neurocognitivos en psiquiatría y psicopatología, podría robustecer las asociaciones moleculares derivadas de los cambios en los niveles de citoquinas que se expresan en cerebro, y que

exhiben un correlato neurobiológico particular. Este aspecto contribuiría de manera significativa en la etiopatogenia de las enfermedades mentales que cursan con procesos inflamatorios (Cuartas Arias 2011; Cuartas Arias, et al. 2011).

- Mejorar el tamaño de la muestra e implementar estudios prospectivos que permitan discriminar los cambios en los niveles de citoquinas, edad y función cognitiva.

Finalmente, controlar variables sociodemográficas, por ejemplo, estatus socioeconómico, consumo de alcohol, drogas y tabaco entre otras, podrían delimitar los alcances y hallazgos de las investigaciones en torno a cómo los niveles de citoquinas constituyen una dinámica neuroreguladora en el desempeño cognitivo.

REFERENCIAS

- Adler, M. W., & Rogers. T. J. (2005). Are chemokines the third major system in the brain? *Journal of leukocyte biology*, 78(6), 1204-9.
- Arisi, G. M. (2014). Nervous and immune systems signals and connections: Cytokines in hippocampus physiology and pathology. *Epilepsy & behavior*, E&B.
- Cuartas-Arias, J. M., & Palacio, A. C. (2011). Psychobiology and candidate endophenotypes in Psychopathy. *International Journal of Psychological Research*, 4(1), 92-101.
- Cuartas Arias, J. M., Palacio-Acosta, C. A., Valencia, J. G., Montoya, G. J., Arango-Viana, J. C., Nieto, O. C., ... Ruiz-Linares A. (2011). Exploring epistasis in candidate genes for antisocial personality disorder. *Psychiatric genetics*, 21(3), 115-24.
- Economos, A., Wright, C. B., Moon, Y. P., Rundek, T., Rabbani, L., Paik, M. C., & Elkind, M. S. (2013). Interleukin 6 plasma concentration associates with cognitive decline: the northern Manhattan study. *Neuroepidemiology*, 40(4), 253-9.
- Hopkins, S. J., & Rothwell, N. J. (1995). Cytokines and the nervous system. Expression and recognition. *Trends in neurosciences*, 18(2), 83-8.
- Luchetti, M., Barkley, J. M., Stephan, Y., Terracciano A., Sutin, A. R. (2014). Five-factor model personality traits and inflammatory markers: New data and a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 50C,81-193.
- McAfoose, J., & Baune, B. T. (2009). Evidence for a cytokine model of cognitive function.

- Neuroscience and biobehavioral reviews*, 33(3), 355-66.
- Metti, A. L., Yaffe, K., Boudreau, R. M., Simonsick, E. M., Carnahan, R. M., Satterfield, S., ... Health ABC Study. (2014). Trajectories of Inflammatory markers and cognitive decline over 10 years. *Neurobiology of Aging*, 05-030.
- Parra, M. V., Valencia, A. V., Bedoya, G., Ruiz-Linares, A. (2012). Comparison Of Four Softwares Used To Determining The Ancestral Genetic Composition Of The Antioquian Population. *Revista Colombiana de antropología*. 48(1), 233-257.
- Pilger, A., Haslacherb, H., Ponocny-Seligerc, E., Perkmannb, T., Böhmd, K., Budinsky, A., ... Winkerf, R. (2014). Affective and inflammatory responses among orchestra musicians in performance situation. *Brain, behavior, and immunity* 37, 23-9.
- Simpson, E. E., Hodkinson, C. F., Maylor, E. A., McCormack, J. M., Rae, G., Strain, S., ... Wallace, J. M. (2013). Intracellular cytokine production and cognition in healthy older adults. *Psychoneuroendocrinology* 38(10),2196-208.
- Slavish, D. C., Graham-Engeland, J. E., Smyth, J. M., & Engeland, C. G. (2014). Salivary markers of inflammation in response to acute stress. Brain, behavior, and immunity.
- von Känel, R., Kudielka, B. M., Hanebuth, D., Preckel, D., & Fischer J. E. (2005). Different contribution of interleukin-6 and cortisol activity to total plasma fibrin concentration and to acute mental stress-induced fibrin formation. *Clinical science* 109(1), 61-7.