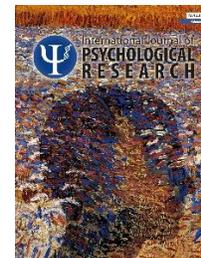




Neurocognitive Endophenotypes: an update on the field

Endofenotipos Neurocognitivos: una actualización en el área



Editorial

Jorge Mauricio Cuartas ^a *✉ and Douglas Londoño ^b

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

^b Department of Genetics and Human Genetics Institute, Rutgers University, Piscataway, New Jersey, USA.

El constructo de endofenotipo inicialmente formulado por Lewis y Gottesman en los años sesenta refería a un indicador de vulnerabilidad, no necesariamente expresado como marcador clínico de estado, sin embargo este marcador subclínico era constitutivo en el fenotipo como un componente que cosegregaba con el background genético de la enfermedad, no solo determinando clases potenciales y diferenciadas dentro del mismo fenotipo de interés, sino además, relacionado a cambios en el pronóstico y evolución del síndrome o trastorno, aumentando o disminuyendo el riesgo y delineando la etiopatogenia propia del síndrome a nivel molecular, ya que estaría más asociado a las causas que a los efectos de la enfermedad, exhibiendo además, una variación continua en la población general (Gottesman and Gould 2003).

Todo endofenotipo debe cumplir con varios criterios para que resulte validado como fenotipo intermedio involucrado a un síndrome: tener una estrecha relación con la enfermedad siendo independiente del estado de la misma y ser heredable y estable en el tiempo. Por tanto los endofenotipos contribuyen a discriminar en enfermedades complejas como son las enfermedades mentales o la psicopatología, vías moleculares que subyacen a efectos genéticos que nos permiten reconocer patrones de susceptibilidad específicos (Cuartas 2011).

Al respecto, diferentes aproximaciones para la búsqueda de endofenotipos han usado la neuroimagen, la neurofisiología, las variantes alélicas y la neuroquímica; en suma con estas aproximaciones, los hallazgos neurocognitivos y su potencial como endofenotipos candidatos constituyen

al momento una apuesta novedosa en la depuración clínica de síndromes psicopatológicos o mentales, por tanto, los cambios en la función ejecutiva han sido estudiados recientemente como endofenotipos putativos, ya que el funcionamiento ejecutivo es un componente constitutivo de los humanos para el desarrollo de patrones adaptativos a nivel cognitivo y conductual que le favorecen el éxito como especie; de hecho, aspectos tales como solucionar problemas, tomar decisiones, flexibilizar la conducta y autorregularse ante la recompensa en función de su rendimiento atencional y su memoria de trabajo, nos permite evolucionar ante el estrés de forma exitosa.

Exhibir todas estas conductas eficientes como especie demuestran la gran evolución que hemos tenido por delante de la cisura de rolando, los lóbulos frontales que organizados jerárquicamente y abarcando el 20% de la neocorteza, dan cuenta de la corteza prefrontal como estructura central para explicar el comportamiento humano, y que le ha permitido a nuestra especie colonizar este tiempo evolutivo, que en palabras Steven Pinker llamó el “ nicho cognitivo”, refiriéndose al uso de la abstracción en la función y cohesión social como una forma evolutiva e inteligente que le favorece a los humanos resolver problemas y autorregular la conducta (Pinker 1999).

Dada cuenta del acervo filogenético de la función cognitiva, evaluar los diferentes dominios ejecutivos ayudan a delinear una arquitectura temporal de la conducta, lo cual permite circunscribir toda una red neurofisiológica operada en las tres regiones de la corteza prefrontal: corteza prefrontal dorsolateral, corteza prefrontal medial o paralímbica y corteza prefrontal orbital; es esta topología cortical arborizada en una gran red de interconexiones cortico-

* **Corresponding author:** Jorge Mauricio Cuartas Arias, Facultad de Psicología, Universidad de San Buenaventura, Medellín, Colombia.
Email address: mauricio.cuartas@usbmed.edu.co.



subcorticales las que soportan el funcionamiento ejecutivo.

En la actualidad, diferentes estudios han candidatizado dominios ejecutivos particulares que en suma con factores genéticos explican porcentajes por encima del 40% de la varianza (Gonzalez-Giraldo, et al. 2015), si bien, para los trastornos mentales existe una alta heredabilidad, aún no se sabe que genes son los responsables directos, dada la gran heterogeneidad genética preexistente y no consistentemente replicada en los estudios de asociación a variantes alélicas específicas.

En este contexto, las variantes génicas que están estrechamente relacionadas con un trastorno mental, inciden en múltiples sistemas neurales corticales y subcorticales, esto es, las redes dopaminérgicas, serotoninérgicas y glutamatérgicas entre otras, que regulan la expresión de procesos neurocognitivos remodelando así, la expresión fenotípica en las funciones de lenguaje, atención, memoria, aprendizaje, valencia y activación emocional, control inhibitorio y cognición social como dominios neuropsicológicos y ejecutivos que se observan de forma diferencial en la dimensión clínica del trastorno.

Previamente Halford y colaboradores en 2010, habían profundizado en el conocimiento relacional como un proceso cognitivo de orden superior, que subyace a los comportamientos meta-dirigidos y que se corresponden a la expresión de habilidades de razonamiento, categorización, planeación y lenguaje (Halford, et al. 2010); desde esta perspectiva, Hansell y su grupo proponen una aproximación a lo que podemos llamar una métrica de la complejidad cognitiva y que conceptualizan como procesamiento relacional, la cual es congruente con los planteamientos de Halford y resulta potencialmente sensible a cambios en la activación cerebral en el cortex prefrontal (Christoff, et al. 2001), que han sido frecuentemente asociadas a problemas psicopatológicos, neurológicos y psiquiátricos. No solo la corteza prefrontal está asociada con la habilidad de procesos complejos a nivel relacional, son también las vías de conectividad, que desde allí se establecen con las redes frontoparietales y cíngulo-operculares para las cuales subyace toda una arquitectura genética que se corresponde con la expresión variable del desempeño y activación de estas áreas corticales. En este sentido el trabajo de Hansell encontró una robusta asociación como endofenotipo neurocognitivo potencial el procesamiento relacional, esencial en la función cognitiva y núcleo central del razonamiento y la memoria de trabajo (Hansell, et al. 2015), en esta misma vía los hallazgos coincidentes reportados por Ragland JD y colaboradores en 2012, lograron

determinar una alta heredabilidad (67%), esto significa que el 67% para el rasgo de procesamiento relacional de la variación poblacional, puede ser explicada por factores genéticos (Ragland, et al. 2012). En esta perspectiva, las limitaciones en manipular e interpretar relaciones complejas sugieren un eje central en el procesamiento cognitivo general, que a su vez opera a través de factores genéticos que configuran vías neurobiológicas de expresión molecular, particularmente en la corteza prefrontal.

Ahora bien, una medida que sensibiliza el constructo cognitivo es la velocidad de procesamiento, sin embargo una buena parte de las baterías neuropsicológicas incorporan la variable de tiempo en segundos; no obstante, para poder incrementar la sensibilidad en los tiempos de reacción, en pro de determinar la eficacia de la respuesta cognitiva, estos deben ser evaluados en milisegundos.

Es probable que algunos hallazgos relacionados a funcionamiento ejecutivo y su potencial como endofenotipos candidatos por subdominios, hayan sido permeados por la falta de sensibilidad en torno a la velocidad de procesamiento; de acuerdo a esto, una variable importante a revisar en la valoración neurocognitiva del síndrome, son los tiempos de reacción (Nikolas and Nigg 2015).

Como ejemplo: para evaluar la impulsividad motora con una escala autoinformada o incluso usar algún test neuropsicológico que no discrimine los tiempos de respuesta, no se lograría determinar eficazmente los cambios circunscritos en el control inhibitorio, si optamos en cambio, por evaluar la inhibición prepulso (PPI o reflejo de sobresalto), esto es, la presencia de estímulos subumbrales previos al estímulo de sobresalto y que permiten sensibilizar la magnitud de la respuesta, lo cual activa mecanismos inhibitorios y procesos de filtrado de la información sensorial; esta alternativa nos permitiría inferir meticulosamente el fenotipo de la impulsividad como respuesta conductual que emerge de los déficits en el control inhibitorio.

PPI tiene como base neural una respuesta hipocámpal y en la actualidad, constituye uno de los endofenotipos mejor evaluados en la esquizofrenia, autismo y algunos trastornos con compromisos en el neurodesarrollo, su alta heredabilidad observada a través de robustos diseños experimentales, han permitido explorar su estructura genética y discriminar vías etiopatogénicas distintas dentro del mismo síndrome, lo cual impactará la intervención clínica y farmacológica de la enfermedad en el futuro (Greenwood, et al. 2015; Osumi, et al. 2015; Roussos, et al. 2015).

Por ahora, el reto es sensibilizar las medidas neuropsicológicas para refinar la métrica cognitiva usando herramientas que permitan determinar los tiempos de reacción y la velocidad de procesamiento (pasando de los segundos a los milisegundos), en tareas propias del funcionamiento ejecutivo, esto permitirá explorar en más detalle el alcance de la variación a nivel cognitivo y cerebral; con este tipo de metodologías y adicionando: el uso de medidas psicofisiológicas o de neuroimagen, la mejora de los tamaños muestrales, el control de la estratificación poblacional, el uso de diseños basados en familias o parejas de hermanos, y homogeneizar los criterios clínicos; se avanzara en identificar o validar endofenotipos neurocognitivos delineando la etiopatogenia de los trastornos mentales y blancos terapéuticos potenciales en el futuro.

REFERENCES

- Cuartas, M.; Palacio, C. (2011). Psychobiology and Candidate Endophenotypes in Psychopathy. *International Journal of Psychological Research*. 4(1): 92-101.
- Christoff, K., et al. (2001). Rostrolateral prefrontal cortex involvement in relational integration during reasoning. *NeuroImage* 14(5):1136-49.
- Gonzalez-Giraldo, Y., et al. (2015). Differences in planning performance, a neurocognitive endophenotype, are associated with a functional variant in PER3 gene. *Chronobiology international* 32(5):591-5.
- Gottesman, II, and T. D. Gould (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American journal of psychiatry* 160(4):636-45.
- Greenwood, T. A., et al. (2015). Gating Deficit Heritability and Correlation With Increased Clinical Severity in Schizophrenia Patients With Positive Family History. *The American journal of psychiatry*:appiajp201515050605.
- Halford, G. S., W. H. Wilson, and S. Phillips (2010). Relational knowledge: the foundation of higher cognition. *Trends in cognitive sciences* 14(11):497-505.
- Hansell, N. K., et al. (2015) Genetic basis of a cognitive complexity metric. *PloS one* 10(4):e0123886.
- Nikolas, M. A., and J. T. Nigg (2015). Moderators of neuropsychological mechanism in attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of abnormal child psychology* 43(2):271-81.
- Osumi, N., et al. (2015). Neurogenesis and sensorimotor gating: bridging a microphenotype and an endophenotype. *Current molecular medicine* 15(2):129-37.
- Pinker, S. (1999) *How the mind works*. Annals of the New York Academy of Sciences 882:119-27; discussion 128-34.
- Ragland, J. D., et al. (2012) CNTRICS imaging biomarkers final task selection: Long-term memory and reinforcement learning. *Schizophrenia bulletin* 38(1):62-72.
- Roussos, P., et al. (2015) The Relationship of Common Risk Variants and Polygenic Risk for Schizophrenia to Sensorimotor Gating. *Biological psychiatry*. In press