

José Alfredo Castillo Luna, Diana Reséndez Pérez y Alberto Camacho Morales

La inflamación materna y el autismo

El autismo es una afección relacionada con un desarrollo anormal del cerebro; este trastorno tiene múltiples factores de riesgo que incrementan su susceptibilidad. En esta revisión presentamos la activación del sistema inmune de la madre durante el embarazo como un nuevo factor de riesgo que induce alteraciones en el desarrollo embrionario del cerebro y favorecen el autismo después del nacimiento.

La relación entre las infecciones y el autismo

En el transcurso de los años la humanidad ha sufrido una gran cantidad de epidemias y pandemias; no obstante, toda la información obtenida de ellas podría darnos pistas acerca del futuro que se avecina. En específico, algunas epidemias y pandemias desencadenadas por virus como *Rubivirus* (rubeola), *Influenzavirus* (influenza) o *Morbillivirus* (sarampión) destacaron porque en el caso de infecciones durante el embarazo mostraron un posible vínculo con el desarrollo de trastornos neurológicos en la descendencia, como la esquizofrenia, la depresión y el autismo.

El trastorno del espectro autista (TEA) es un conjunto de afecciones conductuales que agrupa a diversos padecimientos del comportamiento que se solían diagnosticar por separado, como el síndrome de Asperger, el trastorno desintegrativo infantil, el autismo, entre otros. Dicho de manera sencilla, el TEA es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza principalmente por un déficit en el desempeño de la interacción social y la comunicación.

La primera relación entre las infecciones y el autismo se encontró hace poco más de 50 años, durante la epidemia de rubeola en Estados Unidos de América (1964-1965), cuando un gran número de mujeres embarazadas se infectó con el virus. Si bien la enfermedad no es letal para las madres, cerca de 20 000 bebés nacieron con un síndrome congénito de rubeola. Después de la epidemia, los registros epidemiológicos documentaron un incremento de entre 1 y 13% en los casos de autismo en la descendencia de estas madres.

En un inicio, el TEA se consideraba una enfermedad genética y hereditaria; sin embargo, hoy se sabe que la susceptibilidad de presentar estas afecciones está



relacionada con la interacción con el entorno desde momentos muy tempranos del desarrollo, como la etapa embrionaria. La exposición de las madres a factores ambientales nocivos durante el embarazo, tales como el consumo de alcohol y tabaco, el contacto con agentes tóxicos (contaminación del aire, pesticidas), la nutrición materna no saludable (hipercalórica o hipocalórica), así como las infecciones (virales, bacterianas), puede alterar el desarrollo del feto y aumentar las probabilidades de que la descendencia presente trastornos de conducta después del nacimiento; por ejemplo, ansiedad, depresión, bipolaridad y TEA.

Las infecciones virales y bacterianas durante el embarazo han mostrado tener un vínculo con el desarrollo de trastornos como el TEA; sin embargo, la evidencia científica ha demostrado que estas infecciones no son directamente responsables de este tipo de padecimientos, si bien estos agentes infecciosos pueden ser un factor importante que predispone a la descendencia a desarrollar la enfermedad. El aspecto clave parece estar en el sistema inmune de la madre, cuya respuesta ante las infecciones altera el delicado ambiente en el que crece el feto y causa cambios profundos en el desarrollo cerebral y, con ello, para lo largo de la vida.

■ **La activación inmune materna: un nuevo factor de riesgo**

■ La activación inmune materna (MIA, por sus siglas en inglés) es un proceso en el cual el sistema inmunológico de la madre se activa durante el embarazo en respuesta a múltiples alteraciones o estímulos, tales como las infecciones, el estrés, el asma, la obesidad materna, la diabetes gestacional, entre muchos más. Una de las hipótesis menciona que la MIA logra desregular, entre otros sistemas del organismo, el ambiente inmunitario en el útero, y de esta manera afecta el neurodesarrollo del feto durante la gestación.

Las implicaciones de la MIA tanto en la madre como en la descendencia son diversas. Se puede producir una respuesta inflamatoria durante la gestación por la activación de los llamados receptores tipo Toll (TLR), los cuales se encuentran en todas las células

del cuerpo y tienen la capacidad de reconocer señales de patógenos (PAMP) o señales de daño (DAMP). A su vez, éstas pueden activar a los receptores TLR para luego estimular respuestas relacionadas con la inflamación, como la liberación de citocinas (principalmente IL-1 β , IL-6, IL-17 y TNF α) y la movilización de células del sistema inmune (macrófagos, células NK, linfocitos).

Se ha identificado que algunos factores como la dieta alta en calorías, la diabetes y el estrés pueden también activar a los receptores TLR. Toda esta movilización de células inmunes y citocinas inflamatorias sucede cuando las madres están expuestas a los estímulos nocivos, lo cual altera el delicado ambiente inmunitario materno-fetal en la placenta, el líquido amniótico y el cerebro del producto en gestación.

■ **La compleja relación entre el cerebro y el sistema inmune**

■ Conociendo la importancia de la MIA en la susceptibilidad para desarrollar el TEA, nos preguntamos: ¿por qué es tan importante no alterar el ambiente inmunitario del feto en desarrollo?, ¿acaso el sistema inmune y el sistema nervioso están relacionados?

El sistema nervioso está conformado por el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). El SNC incluye al cerebro y la médula espinal, los cuales presentan múltiples tipos de células, como las neuronas, los astrocitos y la microglía; mientras que el SNP consiste en un sistema complejo de neuronas sensoriales, ganglios y nervios. Anteriormente se pensaba que el cerebro era una región del cuerpo de difícil acceso y prácticamente impermeable a los agentes externos dañinos que viajaban por la sangre, por lo que se creía que el cerebro no se comunicaba con las células del sistema inmune presentes en la sangre. A partir de ello, el cerebro fue denominado un órgano “inmunológicamente privilegiado”, pero hoy sabemos que esta propuesta no es correcta, ya que el SNC interactúa constantemente con las células y proteínas del sistema inmunitario (células NK, linfocitos, citocinas, etc.), las cuales contribuyen notablemente al desarrollo normal del cerebro durante la etapa embrionaria y en la edad adulta.

Por si fuera poco, también se ha explicado que las interacciones más complejas entre la periferia y el sistema inmunológico pueden modular la función del SNC y la conducta de la persona. La mala alimentación, el estrés o los fármacos pueden alterar la comunicación del sistema inmunológico con el SNC y, posteriormente, predisponer a los individuos a presentar trastornos del comportamiento como la ansiedad y la depresión.

En unos estudios se ha demostrado que el SNC tiene una profunda y activa comunicación con el sistema inmune, y que las alteraciones en la función inmunológica pueden afectar a la función cerebral e incrementar la susceptibilidad de presentar trastornos del comportamiento. Es indiscutible el hecho de que el delicado ambiente materno influye en el desarrollo cerebral de la descendencia, y la evidencia científica apunta a que la activación del sistema inmune de la madre puede desencadenar un proceso de neuroinflamación en el cerebro del feto.

La manifestación de neuroinflamación

La neuroinflamación es una respuesta inflamatoria que se desencadena especialmente en el SNC y es favorecida por los astrocitos, por las células del sistema

inmune periférico que se infiltran al cerebro y por la microglía (la principal célula inmune del cerebro). En estas condiciones, se libera una gran cantidad de mediadores que promueven la inflamación, tales como las citocinas, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno, las cuales dañan el tejido, causan edema y, potencialmente, ocasionan la muerte neuronal. La neuroinflamación se ha observado en una gran diversidad de eventos, entre ellos, lesiones cerebrales, enfermedades como el Parkinson y el Alzheimer, además de trastornos como la depresión mayor y el TEA.

Mediante estudios realizados en animales se ha demostrado que la mayoría de las infecciones maternas no conducen a neuroinflamación ni a trastornos como el TEA en la descendencia; sin embargo, el riesgo aumenta si el feto se expone en múltiples ocasiones a patógenos, e incluso a contaminantes después del nacimiento. A partir de esto surge la hipótesis de que la MIA podría funcionar como un tipo de “iniciador de enfermedad”, más que como la causa principal del TEA, y la exposición de la descendencia a un segundo o tercer estímulo nocivo después del nacimiento podría activar su sistema inmune y desencadenar la neuroinflamación, para que así la enfermedad se manifieste en etapas tempranas de la vida (véase la Figura 1).

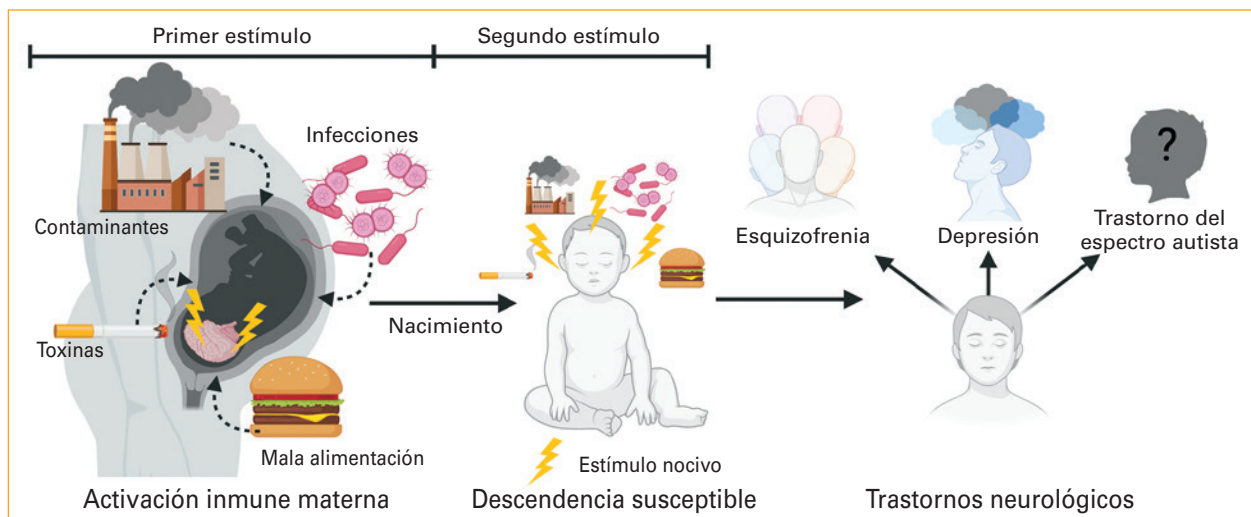


Figura 1. Predisposición a trastornos neurológicos por la activación inmune materna (MIA). Algunos factores de riesgo, como infección, exposición a contaminantes y nutrición materna no saludable, pueden activar el sistema inmune de la madre durante el embarazo. Si bien la MIA no es la causa principal del trastorno del espectro autista (TEA), se propone que incrementa la respuesta del sistema inmune de la descendencia si llega a exponerse a un segundo o tercer estímulo nocivo, y con ello puede presentar afecciones psiquiátricas como la esquizofrenia, el trastorno de depresión mayor e incluso el TEA. (Generada en «BioRender.com»).

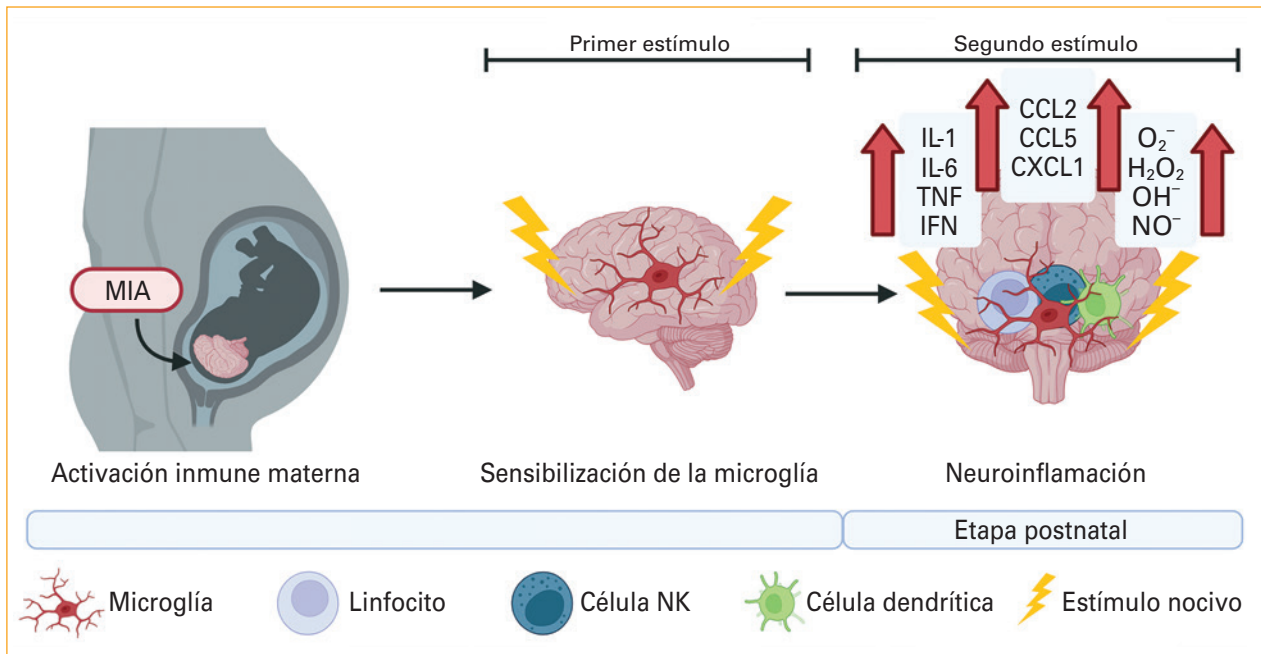


Figura 2. Neuroinflamación en la descendencia posterior a la activación inmune materna (MIA). Los estudios proponen que la MIA puede “sensibilizar” la respuesta de la microglía ante algún estímulo nocivo e incrementar la liberación de citoquinas, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, lo cual promueve la neuroinflamación cerebral del feto. Generada en «BioRender.com».

La hipótesis de la MIA se basa en que “sensibiliza” la respuesta de la principal célula inmune del cerebro: la microglía. Una vez sensibilizada, ésta puede sufrir una reacción exagerada ante algún reto inmunológico secundario y con ello promover la liberación

descontrolada de citoquinas, interferones, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, que podrían atraer a más células inmunes de la periferia hacia el cerebro y de esta manera fomentar eventos de neuroinflamación cerebral (véase la Figura 2).



Se ha reportado que individuos con TEA presentan una acumulación de citocinas, quimiocinas o especies reactivas de oxígeno, tanto a nivel periférico como a nivel cerebral. Así, es posible que estas alteraciones inmunitarias en el cerebro, junto con otros factores de riesgo, puedan afectar la función del SNC y favorecer los rasgos característicos del TEA en la descendencia.

■ Comentarios finales

■ La activación del sistema inmune de la madre en periodos críticos del desarrollo embrionario puede predisponer a la descendencia a presentar trastornos del comportamiento, entre los que se incluye el TEA. Si también tomamos en cuenta la pandemia de covid-19, que favorece la activación profunda del sistema inmune, es importante informar a las mujeres que desean tener hijos a corto, mediano o largo plazo, acerca de los factores desencadenantes de la MIA, para una futura prevención.

José Alfredo Castillo Luna

Programa de Maestría en Ciencias con orientación en Inmunobiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León.

jose.castilloln@uanl.edu.mx

Diana Reséndez Pérez

Departamento de Biología Celular y Genética, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León.

diana.resendezpr@uanl.edu.mx

Alberto Camacho Morales

Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

alberto.camachomr@uanl.edu.mx

Agradecimiento

Agradecemos a la M. S. Alejandra Arreola Triana por su valioso apoyo en la revisión y edición del manuscrito.

Referencias específicas

Bordeleau, M., L. Fernández de Cossío, M. M. Chakravarty y M.-È. Tremblay (2021), "From Maternal Diet to Neurodevelopmental Disorders: A Story of Neuroinflammation", *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14:162705.

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (2020), "Información básica sobre el trastorno del espectro autista", *Centers for Disease Control and Prevention*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/autism/facts.html>, consultado el 4 de agosto de 2023.

Han, V. X., S. Patel, H. F. Jones y R. C. Dale (2021), "Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders", *Nature Reviews Neurology*, 17(9):564-579.

Heresi-Venegas, C. (2019), "Activación inmune durante el embarazo y riesgo de Trastorno del Espectro Autista", *Revista Chilena de Pediatría*, 90(5):555-558.

Maldonado-Ruiz, R., L. Garza-Ocañas y A. Camacho-Morales (2019), "Inflammatory domains modulate autism spectrum disorder susceptibility during maternal nutritional programming", *Neurochemistry International*, 126:109-117.

Utria-Rodríguez, Ó. E. y D. Nieto-Capador (2020), "Factores de riesgo perinatal asociados al trastorno del espectro autista y al síndrome de Rett", *Psicología. Avances de la Disciplina*, 14(2):13-26.