

La era molecular de la psiquiatría

The molecular era of psychiatry

Aitor Castillo Durand¹

RESUMEN

La psiquiatría está beneficiándose de los avances que se generan en la biología molecular de manera que la integración de la expresión genética con el desarrollo del cerebro y las manifestaciones clínicas de la conducta es una posibilidad científica real. El estudio de la proteómica permitirá conocer las funciones de las proteínas en el procesamiento informático que ocurre a nivel sináptico. La identificación de genes que confieren susceptibilidad a las enfermedades psiquiátricas expandirá el conocimiento de las interacciones gen-ambiente no sólo a la fisiopatología sino también a las intervenciones terapéuticas más comprensivas. El reconocimiento de las cascadas de transducción de señales intraneuronales es un avance significativo en el campo de la psicofarmacología ofreciendo opciones de tratamiento más selectivas y rápidas. El sistema serotoninérgico desempeña papeles fundamentales en la complejidad molecular del sistema nervioso y se constituye en un buen ejemplo de los desarrollos biológicos en psiquiatría.

Palabras clave: era molecular, psiquiatría, genética, proteómica, psicofarmacología

ABSTRACT

Psychiatry is entering a molecular era in such a way that will be possible to integrate in a scientific manner the genetic expression with brain development and the clinical manifestation of behavior. Synaptic proteomics and molecular genetics will permit the identification of functional roles of proteins at the synaptic level and of susceptibility genes for mental diseases. Psychopharmacology is going to offer faster and more selective treatments for mental disorders fostered by the manipulation of molecular targets at the intraneuronal level. The serotonin system is just a good example of the molecular complexity of the brain and the progress in biological psychiatry.

Key words: molecular era, psychiatry, genetics, proteomics, psychopharmacology

INTRODUCCIÓN

A pesar de la descomunal prevalencia de las enfermedades psiquiátricas y de los enormes costos en términos de sufrimiento emocional, pérdida de producción y gastos económicos, los sistemas de salud han destinado pocos recursos para la investigación en psiquiatría. En descargo de los administradores podría decirse que el estudio del cerebro representa un reto mayúsculo.

Todos somos más o menos conscientes de que en los últimos 50 años la ciencia ha entrado en lo que algunos llaman la era molecular. Este movimiento parece estar alcanzando su cúspide con el completamiento del mapa genético del ser humano. Para la psiquiatría estos avances representan el alcance de un viejo anhelo: la integración de la actividad genética con la organización del sistema nervioso y la expresión de la conducta¹. Un ejemplo reciente de tal integración lo constituye el estudio de la conducta social de un pequeño roedor semejante al ratón. Se han reconocido² especies: la especie de las praderas es altamente sociable mientras que la especie montañosa es asocial. Además, la especie de la pradera es monógama y afiliativa con las crías, características que están reguladas por el neuropéptido vasopresina. Mediante estudios biológicos se ha determinado que la función de ciertos neuropéptidos (entre

los que se incluye vasopresina) madura sólo en la especie con hábitos sociales desarrollados. Las investigaciones transgénicas indican que las variaciones en los genes que expresan los receptores para estos neuropéptidos determinan cuándo y dónde se sintetizan estos receptores durante el desarrollo cerebral². Sin embargo, los experimentos llegan a la conclusión que las conductas sociales como la afiliación y el cuidado parental son complejas resultando de la interacción de múltiples productos genéticos. Por lo tanto es plausible que a partir del análisis de la expresión genética se pueda identificar blancos moleculares para intervenciones terapéuticas altamente selectivas en patologías como el autismo y la esquizofrenia que muestran un alto contenido de déficit social.

PROTEÍNAS DE LAS SINAPSIS

En los últimos 5 años los estudios proteómicos de las sinapsis cerebrales han incrementado notablemente el número de proteínas sinápticas identificadas y han revelado su extremada complejidad molecular. Hoy se acepta que la sinapsis no sólo transmite información de una célula a otra sino que también procesa dicha información. Este procesamiento se realiza a través de 1 124 proteínas identificadas en la llamada densidad *pos sináptica*³. En la actualidad se llevan a cabo notables esfuerzos para reconocer las funciones de estas proteínas en los fenómenos de plasticidad sináptica y conductual, así como el papel que desempeñan en las enfermedades humanas. Se

1. Doctor en Medicina, Profesor Principal, Departamento de Psiquiatría Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Instituto Nacional de Salud Mental, Lima, Perú

pronostica que en esta era molecular los tratamientos en psiquiatría se dirigirán a la manipulación de la función proteica mediante métodos genéticos y moleculares lo cual, otra vez, permitirá una absoluta especificidad⁴. Está claro que la regulación psicofarmacológica está primariamente limitada a los receptores, transportadores y enzimas mientras que la manipulación molecular puede dirigirse a cualquier proteína expresada en las neuronas incluyendo a los factores de transcripción, proteínas reguladoras, proteínas estructurales, etc. Entre varias otras, el desarrollo de técnicas de DNA recombinante y secuestro rápido del DNA tendrán un impacto notable en las neurociencias^{5,6}.

Genética molecular

Existe una abundante evidencia proveniente de estudios familiares, de gemelos y de adopción que sugiere una contribución genética importante a las enfermedades mentales, especialmente de aquellas consideradas mayores como esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión unipolar⁷⁻⁹. Recientemente la citogenética molecular se ha erigido como una estrategia poderosa para identificar genes candidatos de enfermedades psiquiátricas. Un presupuesto fundamental asumido por muchos investigadores es que en un probando cualquiera el evento citogenético es necesario y suficiente para la predisposición a desarrollar un determinado fenotipo psiquiátrico.

Como un ejemplo del progreso notable de la genética molecular usaré algunos datos asociados al gen DISC1, hace poco identificado¹⁰. El nombre hace referencia a la disrupción del locus cromosomal en esquizofrenia ("disrupted in schizophrenia"). Diversas investigaciones permiten aseverar que las variantes en el locus DISC predisponen a un amplio espectro de trastornos psiquiátricos en la población general¹¹. Un dato reciente apunta al hecho que DISC puede subyacer a los disturbios cognitivos prominentes que se encuentran en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar y que están asociados, entre otras cosas, a alteraciones de los potenciales evocados P300, constituyendo posibles endofenotipos¹². El término endofenotipo se refiere a un conjunto de características fisiológicas y/o conductuales que acompañan a un proceso básico alterado en una enfermedad. Incluso, un número creciente de estudios ha puesto en evidencia una asociación del locus DISC1 con fallas cognitivas no solamente en los pacientes sino también en la población sana¹¹. Las investigaciones que se hacen en tejidos de cadáveres provenientes del banco de cerebros de la Fundación Stanley están llegando a la conclusión que DISC1 influye sobre múltiples compartimentos subcelulares por lo que resulta un factor crítico en diversos procesos a través, probablemente, de varios mecanismos e interacciones proteicas¹³. Asimismo, se ha establecido que DISC1 está mayoritariamente expresado en corteza cerebral, hipocampo, hipotálamo y cerebelo, precisamente sitios mayormente implicados en la patogenia de las enfermedades psiquiátricas¹⁴.

Sin embargo, hay investigadores^{15,16} que sostienen que los avances en la genética molecular no conducirán por sí

solos a cambios significativos en la nosología psiquiátrica y están lejos de afirmar una clasificación categorial de los trastornos mentales. La idea de la existencia de un solo gen vinculado a la manera mendeliana con una enfermedad psiquiátrica no está siendo confirmada por los estudios. Uno de los problemas encontrados es el reducido tamaño del efecto que han demostrado tener algunos genes asociados a los trastornos mentales y el hecho de que un mismo gen pueda producir muchas variedades de proteínas¹⁷. Más aún, las investigaciones recientes en genética molecular están empezando a cuestionar la pregonada unidad funcional y física de los genes; de tal manera que la definición conceptual de gen requiere ser debatida en el nuevo contexto de la biología¹⁶.

Serotonina a nivel molecular

No existe prácticamente función en el organismo humano que no esté vinculada a la serotonina. Desde la función sexual hasta los mecanismos homeostáticos; desde el apetito hasta el sueño y desde el estado de ánimo hasta la impulsividad. Por ello no resulta llamativo que se hayan escrito decenas de miles de páginas sobre este neurotransmisor / neuromodulador.

Desde el punto de vista molecular se ha evaluado los roles que las 7 familias de receptores (con 17 subfamilias) puedan desempeñar en el ámbito del ejercicio de la psiquiatría. Uno de los puntos clave consiste en entender los mecanismos celulares de estos receptores en la acción de los psicofármacos. Con la síntesis del antipsicótico atípico clozapina y su clara capacidad de bloquear varios receptores serotoninérgicos simultáneamente se ha producido una avalancha de moléculas nuevas que se adjudican mayores beneficios terapéuticos que los antipsicóticos convencionales en el tratamiento de la esquizofrenia. A pesar del caliente debate¹⁸⁻²⁰ sobre este punto, lo cierto es que algunos receptores serotoninérgicos (p.e. 5HT2A, 5HT2C, 5HT1A) han saltado a la vitrina psicofarmacológica a los cuales se unirán pronto otros (p.e. 5HT3, 5HT6, 5HT7).

De manera semejante, los antidepresivos se posicionaban en función de sus interacciones con el transportador de serotonina (y otros neurotransmisores); pero, en la actualidad están siendo estudiados en base a sus acciones sobre los receptores de serotonina^{21,22}.

En relación con la serotonina otra área de investigación se desarrolla con animales transgénicos para crear modelos animales que permitan conocer mejor los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades psiquiátricas²³. Por ejemplo, los ratones con mutaciones en el gen del receptor 5HT1A despliegan conductas ansiosas considerándosele un endofenotipo de la patología ansiosa. De manera llamativa, estos animales transgénicos no responden a la acción ansiolítica de las benzodiazepinas en la amígdala lo que ha llevado a la sugerencia de anomalías en el receptor GABA-A. Un paso lógico ha sido la síntesis de fármacos agonistas del receptor 5HT1A para el tratamiento.

Estudios provenientes de varios laboratorios han encontrado que las variaciones del gen del transportador de serotonina promueven una mayor reactividad de la amígdala a eventos del medio ambiente²⁴. Este transportador juega un papel importante en el desarrollo del circuito córticolímbico e influye sobre la integración funcional de la información emocional entre la amígdala y la corteza prefrontal. Por lo tanto, las variantes genéticas del transportador de serotonina parecen predecir la mayor o menor predisposición a desarrollar enfermedades del estado de ánimo en ciertos individuos²⁵. De manera más explícita, la posesión de un alelo corto en el transportador de serotonina se asocia a un incremento en la vulnerabilidad para hacer un episodio depresivo. Este mismo alelo se ha asociado con una disminución del volumen en el área 25 de la corteza prefrontal ventromedial lo que explicaría una disfunción en el procesamiento de la información de las emociones negativas generadas en la amígdala. Si se lograra entender la manera en que este alelo altera el desarrollo del área 25 y afecta la conectividad de los circuitos se podría definir blancos de intervención para el trastorno depresivo mayor.

Neurodesarrollo y apoptosis en las enfermedades mentales

Hubo un período oscuro en la ciencia médica cuando se creía que las enfermedades mentales eran producto de maleficios o del deseo sexual reprimido. Hoy se acepta como hecho pleno que la interacción entre los eventos genéticos y ambientales que ocurren en periodos tempranos y críticos del crecimiento neuronal puede influir negativamente sobre la manera en que las células cerebrales se diferencian, distribuyen y remodelan durante el desarrollo del sistema nervioso central. Estos cambios cerebrales se inician durante la vida intrauterina, están sujetos a influencias perinatales y se expresan completamente en la adultez temprana.

Hallazgos recientes ofrecen introspecciones sobre los posibles mecanismos regulatorios del desarrollo celular. La familia de genes Wnt forma parte de varios estudios actuales. El término Wnt es una síntesis idiomática de “wingless” e “int”. El gen wingless fue identificado en la mosca drosophila y el gen int fue identificado en ratones. Posteriormente se demostró que eran homólogos y el nombre de la familia cambió a Wnt²⁶. Estos genes codifican glicoproteínas fundamentales en la adhesión celular y la distribución de las sinapsis durante la época embrionaria. Las proteínas Wnt inducen a las células a proliferar, diferenciarse y sobrevivir, interactuando con receptores específicos en la superficie celular e iniciando una cascada de señales que culmina en cambios en la expresión genética^{27,28}. La interacción de estos genes con sus receptores induce la activación de GSK-3 (glicogen sintasa kinasa-3). Sin embargo el fenómeno biológico deseado es la inactivación de GSK-3 pues ello evita la degradación de *beta-catenina* haciendo posible su translocación al núcleo celular para la transcripción de genes cruciales en la regulación de los procesos de desa-

rollo tisular. Creo que se hace obvio que GSK-3 es un componente “corriente abajo” de la cascada Wnt. Como expresión de la complejidad molecular de los sistemas se ha comprobado que GSK-3 no es exclusividad de la cascada Wnt sino que integra 3 cascadas de transducción de señales: Wnt, MAPK (mitogen-activated protein kinase) y PI-3K (fosfatidil inositol 3 kinase). Es así que GSK-3 media procesos metabólicos, de desarrollo, de diferenciación y proliferativos²⁹. Más recientemente GSK-3 se ha asociado con los mecanismos de apoptosis celular. En este sentido es fundamental señalar que la pérdida neuronal anormal está constituyendo un hallazgo patológico importante y frecuente en una variedad de enfermedades psiquiátricas. Por ello la muerte neuronal programada en cantidad, tiempo y lugar inapropiados es un factor potencialmente etiológico en la patología del sistema nervioso central³⁰.

Cascadas de transducción de señales y mecanismo de acción de psicofármacos

Hasta hace poco tiempo se pensaba que la forma principal de actuar de un psicofármaco era modificando las concentraciones extracelulares de moléculas como los neurotransmisores / neuromoduladores o estimulando / antagonizando las proteínas situadas en las membranas neuronales. El reconocimiento del incuestionable efecto terapéutico del litio a pesar de que no tiene receptores donde actuar ha estimulado el estudio de cascadas moleculares que transmiten las señales desde el espacio intrasináptico hasta el núcleo de la neurona. Se ha hecho evidente que existe un buen número de estas vías pero en esta apretada revisión me quiero concentrar en una de las más interesantes para la psiquiatría. La vía ERK (extracelular signal-regulated kinase) se inicia con la activación de receptores que fosforilan ciertos aminoácidos, los que a su vez activan una serie de proteínas adaptadoras en el citoplasma que llevan nombres abreviados como shc, grb2, sos y ras. La cadena continúa con activaciones sucesivas de otras moléculas como raf, MEK, ERK y RSK. La puesta en escena de esta cascada tiene por misión aumentar la neurogénesis, el crecimiento de los elementos neuríticos y la sobrevivencia de la neurona. Mecanismos detallados como la transcripción genética, síntesis proteica, modulación de canales iónicos, estabilización dendrítica y tráfico de receptores, dan lugar al maravilloso fenómeno de la plasticidad neuronal, la cual nos permite adaptarnos día a día a situaciones siempre cambiantes.

La vía ERK mantiene un diálogo cruzado con otras vías que dan por resultado final la autorregulación de los sistemas como si se tratara de una aflatada orquesta. Una de sus partituras concluye con el silenciamiento de moléculas que determinan la muerte celular (p.e. GSK-3)³¹.

Psicofármacos como los antipsicóticos y los estabilizadores del humor activan la vía ERK en distintas regiones cerebrales lo cual se ha demostrado con sofisticados

estudios in vitro e in vivo. Estos fármacos inhiben moléculas perjudiciales y activan moléculas beneficiosas (p.e. CREB, BDNF, Bcl-2) que dan como resultado final el crecimiento y supervivencia neuronales³²⁻³⁴.

En el progreso del estudio de estas cascadas neuronales se están noqueando genes para determinar el rol específico que estas moléculas tienen en la fisiopatología de las enfermedades mentales. Así por ejemplo, el noqueo de ERK-1 representa fenocopias de los estados de hiperactividad correspondientes a los episodios de manía bipolar pero no de la hiperactividad que se presenta en el trastorno por déficit de atención³¹. Este tipo de investigaciones seguramente conducirá al desarrollo de psicofármacos que actúen más específicamente sobre estas condiciones.

Un caso que ilustra el concepto de la viabilidad de usar fármacos que se salteen el espacio extracelular y actúen directamente en las cascadas intracelulares lo constituye el antidepresivo rolipram el cual inhibe una fosfodiesterasa que destruye al segundo mensajero AMPc³⁵. Más interesante es el caso de tamoxifeno, fármaco con acciones a nivel de receptores estrogénicos que se ha usado prolongadamente en el tratamiento del cáncer de mama. Hoy surgen evidencias que tamoxifeno es efectivo para yugular los episodios maniacos en el trastorno bipolar. Un eslabón que cierra la cadena lo constituye el hecho que tamoxifeno inhibe una enzima llamada PKC (proteinkinasa C) que desempeña un papel crítico en el crecimiento y diferenciación de las células. Interesantemente fármacos con acciones antimaniacas como litio y valproato también inhiben PKC después de su administración prolongada³⁶⁻³⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lederhendler I, Schulkin J Behavioral neuroscience: Challenge for the era of molecular biology. *TINS* 2000; 23: 451 454
- Panksee J Emotional endophenotypes in evolutionary psychiatry. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psy* 2006; 30: 774 784
- Pocklington A, Cumiskey A, Armstron D, et al The proteomes of neurotransmitter receptor complexes form modular networks with distributed functionality underlying plasticity and behavior. *Molecular Syst Biol* 2006; doi: 10.1038/msb 4100041
- Self D: Molecular and genetic approaches for behavioral analysis of protein function. *Biol Psych* 2005; 57:1479 1484
- Crick F: The impact of molecular biology on neuroscience. *Phil Trans R Soc Lond B* 1999; 354: 2021 2025
- Blair I, Mitchell P, Schofield P: Techniques for the identification of genes involved in psychiatric disorders. *Austral New Zeal J Psych* 2005; 39: 542 549
- Sullivan P, Kendler K, Neale M: Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychi* 2003; 60: 1187 1192
- McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, et al The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychi* 2003; 60: 497 502
- Oswald P, Souerry D, Mendlewicz J Molecular genetics of affective disorders. *Progr Neuropsychopharmacology & Biol Psychi* 2004; 28: 865 877
- Millar J, Wilson-Annan J, Anderson S, et al Disruption of two novel genes by translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1415 1423
- Porteous D, Thomson P, Brandon N, et al The genetics and biology of DISC1. An emerging role in psychosis and cognition. *Biol Psychi* 2006; 60: 123 131
- Blackwood D, Fordyce A, Walker N, et al Schizophrenia and affective disorders. Cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 428 433
- Sawamura N, Sawamura Y, Ozeki Y, et al A form of DISC1 enriched in nucleus: altered subcellular distribution in orbitofrontal cortex in psychosis and substance / alcohol abuse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1187 1192
- Austin C, Ma L, Ky B, et al DISC1 is expressed in limbic regions of the primate brain. *Clin Neurosci Neuropath* 2003; 14: 951 954
- Kendler K Psychiatric genetics: A methodologic critique. *Am J Psychi* 2005; 162: 3 11
- Kendler K Reflections on the relationship between psychiatric genetics and psychiatric nosology. *Am J Psychi* 2006; 163: 1138 1146
- Harrison P, Weinberger D Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psych* 2005;10: 40 68
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371 1376
- Davis J, Chen N, Glick IA meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Arch Gen Psychi* 2003; 60: 553 564
- Lieberman J, Stroup S, McEvoy J, et al Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209 1223
- Tatsumi M, Groshan K, Blakely R, et al Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1997; 340: 249 258
- Kroeze W, Roth B The molecular biology of serotonin receptors: therapeutic implications for the interface of mood and psychosis. *Biol Psychi* 1998; 44: 1128 1142

- 23- Bakshi V, Kalin N Animal models and endophenotypes of anxiety and stress disorders. En, Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress. Davis, Charney, Coyle, Nemeroff (Eds). Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2002. pp 883 900
- 24- Hariri A, Drabant E, Weinberger D Imaging genetics: perspectives from studies of genetically driven variation in serotonin function and corticolimbic affective processing. Biol Psychi 2006; 59: 888 897
- 25- Lesch K The genetics of depression in the postgenomic era. En, Current and future developments in psychopharmacology. den Boer, George, ter Horst (Eds). Benecke NI, Amsterdam, 2005. pp 159 174
- 26- Thomas K, Capecchi M Targeted disruption of the murine int1 proto-oncogene resulting in severe abnormalities in midbrain and cerebellar development. Nature 1990; 346: 847 850
- 27- Nusse R, Varmus H Wnt genes: many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. Cell 1992; 69: 1073 1087
- 28- Hall A, Lucas F, Salinas P Axonal remodeling and synaptic differentiation in the cerebellum is regulated by Wnt-7a signaling. Cell 2000; 100: 525 535
- 29- He X, Saint-Jeannet J, Woodgett J, et al Glycogen synthase kinase-3 and dorsoventral patterning in xenopus embryos. Nature 1995; 374: 617 622
- 30- Kozlovsky N, Belmaker R, Agam G GSK-3 and the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol 2002; 12: 13 25
- 31- Chen G, Manji H: The extracellular signal-regulated kinase pathway: an emerging promising target for mood stabilizers. Curr Opinion Psychi 2006; 19: 313 323
- 32- Hao Y, Creson T, Zhang L, et al: Mood stabilizer valproate promotes ERK pathway-dependent cortical neuronal growth and neurogenesis. J Neurosci 2004; 24: 6590 6599
- 33- DiDaniel E, Mudge A, Maycox P Comparative analysis of the effects of four mood stabilizers in SH-SY5Y cells and in primary neurons. Bipolar Disord 2005; 7: 33 41
- 34- Browning J, Patel T, Brandt P, et al: Clozapine and the mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway: implications for antipsychotic actions. Biol Psychi 2005; 57: 617 623
- 35- Nestler E, Hyman S, Malenka R Molecular Neuropharmacology. McGraw-Hill, New York, 2001
- 36- Lenox R, Manji H Lithium. En, Essentials of clinical psychopharmacology. Schatzberg, Nemeroff (Eds) American Psychiatric Publishing, Washington, 2001. pp 185 235
- 37- Vallejos C Tamoxifeno: Un modelo de droga. Diagnóstico 2003; 42: 149 150
- 38- Castillo A Psiquiatría y oncología: la vía final común. Gestión médica 2006 (Abril)

CORRESPONDENCIA

Aitor Castillo Durand

sicagenda@hotmail.com