

20
años

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 19 - N°112 - Enero de 2019

SCIENS
EDITORIAL

psicofarmacología 112



Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.

Sumario

Sección de ética

04 | El dilema ético. Se nos plantean dilemas éticos con mucha frecuencia, ¿cómo afrontarlos?

Prof. Dr. Luis Allegro

Artículos y revisiones

05 | Genética clínica y esquizofrenia

Dra. María Sol Pérez Vargas

26 | Potencial terapéutico del Cannabis medicinal

Dra. Julia Galzerano

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, subtítulo Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el substrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR ASOCIADO

Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITOR EN JEFE PARA LA REPÚBLICA ORIENTAL

DEL URUGUAY

Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Alvano Sebastián A.

Allegro Fabián

Allegro Luis

Antúnez Paula

Blake Andy

Bondolfi Edith

Brió María Cristina

Campos Cervera Harry

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Fadel Daniel

Finvarb Gustavo

Genaro Ana M.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nabar Martin J.

Forcada Pedro

Groisman Rafael

Hansen Federica

Heinze M Gerhard

Jufe Gabriela

Kabanchik Alicia

López Costa Juan J.

Marchand Néstor

Medina, Jorge

Moncaut Mariana

Monchablon Espinoza Alberto

Marcelo Mora

Carlos Morra

Muñoz Santiago

Raspall Lucas

Sánchez Toranzo Adriana

Sarasola, Diego

Sayús, Alejandro

Serfaty Edith

Serra Héctor Alejandro

Serrani Daniel

Tamosiunas Gustavo

Tenconi Juan Cristóbal

Vicario Augusto

Zelaschi Norberto



SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. Tel/Fax. (54 11) 2092 1646 / sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Corrección de estilo y gramatical Prof. Amalia Dellamea, Diseño DCV Leandro Otero, Impreso en Artes Gráficas del Sur, Av. Australia 2924 - CABA - Argentina.

Ética de la investigación médica

El dilema

J. Ferrater Mora en su Diccionario de Filosofía dice que: “dilema es el nombre que recibe un antiguo argumento presentado en forma de silogismo con “dos filos” o “dos cuernos” y llamado también por ello *sylllogismus cornutus*”. Todos los dilemas de la lógica tradicional llegan a la conclusión con una proposición disyuntiva que posee dos miembros (dos cuernos) igualmente afirmativos. De un modo muy general se llama “dilema” a la oposición de dos tesis cuyo contenido determina que si una es verdadera, la otra debe ser falsa, y viceversa. Esta condición de “viceversa” es la que complica la situación, porque plantea la posibilidad de reversión en forma indistinta.

El dilema ético en medicina

Los avances de la medicina vienen planteando situaciones que constituyen cada vez con mayor frecuencia, verdaderos dilemas éticos. Por ejemplo, el estatuto ético del embrión humano en la procreación humana asistida, la eutanasia, la eugenesia, etc. Esto obliga a que el profesional esté cada vez más preparado revisando sus propios valores éticos “armándose” internamente con esquemas conceptuales que le permitan resolver dichos dilemas.

El análisis ético

La forma de abordar el problema es efectuar un análisis (o chequeo) ético del dilema, para analizar “los dos cuernos” del dilema y esclarecer cual de ellos es el válido y, en consecuencia, determinar que conducta adoptar.

Un enfoque es aplicar el criterio de “lo bueno”. En otra nota publiqué sobre qué es el bien y qué es lo bueno, y que todo comportamiento tiene consecuencias buenas si apuntan hacia lo constructivo, o malas si por el contrario van hacia lo destructivo.

Otra forma de abordar el análisis es recurrir a los principios de la ética:

- 1) el de beneficencia que postula el ejercicio de lo bueno
- 2) el de no maleficencia, determina evitar el mal y lo malo
- 3) el de justicia, impone observar al prójimo con un sentido de igualdad
- 4) el de autonomía, que sostiene respetar al otro en sus verdaderas capacidades.

Una tercera forma es atender a un criterio de subjetividad. Esto es atender y tener en cuenta el ¿cómo me siento? Todos llevamos un juez interno que es esa instancia psíquica que juzga el comportamiento humano determinando lo que está bien y lo que no está bien.

El psicoanálisis ha estudiado exhaustivamente este punto descubriendo que se debe a la internalización de la educación que hemos recibido en nuestra infancia, debida a la acción de los padres, de la familia, de nuestros maestros y de todos aquellos que han influido en nuestro aprendizaje. De esa instancia nos proviene el sentirnos bien o mal. Es muy

claro que un buen comportamiento nos produce un efecto de satisfacción y bienestar. Pero suele ocurrir que no sea tan claro poder distinguir este sentimiento. Por eso es importante y muy útil ir adquiriendo el conocimiento de sí mismo. Cuanto mayor sea éste, mejor será el resultado.

Conócete a ti mismo

De aquí surge la importancia extraordinaria del *Gnosce te ipsum*. “Conócete a ti mismo”. Esta leyenda fue puesta por los siete sabios en el frontispicio del templo de Delfos. Su contenido es clásico en el pensamiento griego. Se la atribuye a varios filósofos entre los que se destacan Pitágoras, Sócrates y Platón. Sócrates lo refirió al nivel de un examen moral de uno mismo. Platón lo dirige hacia el conocimiento de una verdadera sabiduría. Pitágoras y Sócrates no dejaron ningún escrito. La mayor parte de la doctrina de Sócrates la conocemos. Además se sabe que en Pitágoras, Platón recogió ciertos conocimientos que expone en sus diálogos. Posiblemente esta frase no tiene autor explícito. Seguramente su origen se remonta mucho más allá de los tres filósofos mencionados. Quizás sea más antigua que la historia de la filosofía. Este concepto también surgió en otras culturas más antiguas como: Israel, los Vedas. En Confucio, Lao-Tsé, Buda, Homero, Eurípides, Sófocles, Aristóteles, etcétera.

“La cosa más difícil es conocerse a sí mismo y la más fácil, es hablar mal de los demás”.

Esto lo escribió Tales de Mileto hace más de 2600 años. Quién desee conocer a los demás tiene que comenzar por conocerse bien a sí mismo. Y este es un arduo emprendimiento. Lograr “ser el arquitecto de su propio destino” –como dijo un conocido poeta– es el desafío más importante para construir su propia vida y constituye el mayor reto para el hombre a través de los siglos.

En la formación de los psicoanalistas, la Asociación Psicoanalítica Internacional propone como régimen de enseñanza y capacitación, lo que se ha dado en llamar “el trípode de la formación psicoanalítica”, que está constituido: 1) el psicoanálisis personal; 2) la supervisión clínica de casos y 3) los seminarios de enseñanza teórica. De estos tres, el análisis personal constituye el más importante por dos aspectos: 1) el futuro analista aprende la técnica de psicoanalizar por su propia experiencia como “analizando”, y 2) muy especialmente, aprende a conocerse a sí mismo. El análisis didáctico del psicoanalista es una experiencia realizada con normas muy bien regladas realizadas en los institutos de enseñanza del psicoanálisis autorizado y supervisado por la asociación internacional.

Es interesante acotar que este conocimiento profundo de sí mismo que logra el psicoanalista a través de su análisis personal, le permite adquirir la capacidad de penetrar profundamente en el psiquismo de su paciente y adquirir una comprensión que abarque más del mismo.

Dra. María Sol Pérez de VargasMédica de guardia del Hospital de Emergencias Psiquiátricas T. de Alvear.
Magíster en Psiconeurofarmacología.

Fecha de recepción: 25 de octubre de 2018

Fecha de aceptación: 14 de diciembre de 2018

Genética clínica y esquizofrenia

Resumen

En este trabajo se presenta una revisión de los genes multigénicos de la maquinaria presináptica, más destacados en la producción de la Esquizofrenia.

Entre ellos encontramos el DISC1, la Neurrregulina, la Reelina y la AKT. Genes y glutamato: GRID2, GRM7, GRIA₁, GRN2A y GRM₃. El gen de dopamina, DβH, el gen *NARP*, el gen transportador de *5HT*, el Gen Dysbindin-1 y el gen de Prolina dehidrogenasa.

La Genética y la Esquizofrenia, involucran además una determinada cantidad de cromosomas, en especial el cromosoma 6, su relación con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, el complemento en especial el CD4 y los mecanismos neuroinflamatorios desde el período prenatal hasta la adultez, que comprometen el funcionamiento normal de los neurotransmisores, con las citoquinas y dentro de ellas las interleuquinas vía común de señalización para los genes y factores ambientales afectando las funciones cognitivas con disminución del LTP. El desbalance de los mecanismos inflamatorios vs. los antiinflamatorios determinarían las alteraciones funcionales cerebrales, además de una mayor actividad de la microglía.

La consecuencia de la influencia genética, ocasionaría alteraciones en el funcionamiento en receptores glutamatérgicos, gabaérgicos, dopaminérgicos, nicotínicos corticales y estriatales y serotoninérgicos, neurotransmisores, enzimas y vías de señalización a los que se suman nuevos locus descritos en estudios pangenómicos que determinan que haya antipsicóticos más específicos que otros en la efectividad terapéutica en la enfermedad.

Palabras clave

Genética – Esquizofrenia – Complejo Mayor de Histocompatibilidad – Cromosoma 6 – DISC1 – Microglia – Mecanismos inflamatorios vs. antiinflamatorios – Neurotransmisores – Vías de señalización – SNPs – Variantes terapéuticas.

Perez Vargas María Sol. "Genética clínica y esquizofrenia". *Psicofarmacología* 2019;112:5-25.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

La esquizofrenia (EZQ) es una enfermedad del neurodesarrollo, en la que están involucrados factores genéticos y epigenéticos. Desde el punto de vista de la genética, la enfermedad tiene una base multigénica, en la que los efectos colectivos disfuncionales de los genes, al interferir en la actividad de diversas vías de señalización, producirían el cuadro, que presenta una heredabilidad del 80%. El riesgo de padecerla es de 9% entre hermanos y gemelos dicigóticos y un 40-50% en gemelos monicigóticos.

Cada célula del cuerpo humano tiene aproximadamente 80.000 genes. La mayor fracción del total de la información genética, unos 30.000 genes, se expresan en las neuronas. Los 80.000 genes del genoma humano están dispuestos en un orden preciso a lo largo de los cromosomas. La consecuencia es que cada gen es identificable de forma exclusiva por su localización (locus) dentro de un cromosoma específico. Las 2 copias de un gen, en los loci correspondientes a un par de cromosomas homólogos, albergan frecuentemente, variaciones en la secuencia o polimorfismos, en múltiples lugares por todo el gen.

El ADN de cada gen está compuesto por segmentos llamados exones que codifican partes de la proteína, y estos segmentos codificadores tienen intercalados segmentos no codificadores: el ADN intergénico y el ADN de los llamados intrones (1).

El "silenciamiento génico" está mediado por proteínas que "reclutan" (es decir inducen la activación) otras proteínas, capaces de generar modificaciones epigenéticas. Esto significa que, a pesar de poseer la misma base de datos, algunos genes van a estar activos y otros inactivos o silenciados en un determinado tipo celular, mientras que otros genes estarán activos o inactivos en otros tipos celulares. Esto permitiría la existencia de células genotípicamente idénticas, que serían fenotípicamente diferentes (2).

En la esquizofrenia habría déficits multigénicos observables en los cromosomas: 22q11-13, 17q21, 1q21-3, 3p24-26, 5q12-q13, los cuales contienen genes codificadores de proteínas presinápticas. Así, las deleciones en la región 21q11-12 codifican para numerosos genes relacionados con la sinapsis en un grado de prevalencia, que en la esquizofrenia es 25 veces mayor que en la población general (3).

Sistema inmune

Recientemente la *Genome-Wide Association Analyses* (GWAS, por sus siglas en inglés) ha remarcado el rol del sistema inmune en la región que abarca el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) como el lugar de riesgo más replicado en la EQZ (4).

Investigaciones recientes determinaron como nuevo *target* al cromosoma 6 y su relación con los mecanismos neuroinflamatorios. Habría, entonces, una consistente evidencia de que estos mecanismos serían un nuevo componente en el desarrollo de los desórdenes psicóticos (5).

En la patogénesis de la EQZ se podría involucrar a la neuroinflamación iniciada durante el período prenatal y el nacimiento hasta la adultez, la cual es asociada con procesos fisiopatológicos, como la sensibilización dopaminérgica y el deterioro de la función glutamatérgica.

Existiría una elevación de la actividad de la microglia, que puede ser medida por tomografía por emisión de positrones (PET) y también con el uso de radioligandos específicos para el 18 kD, translocador proteico, que se expresa allí (4). Esta mayor actividad de la microglia se presenta en pacientes con EQZ y en individuos con síntomas subclínicos, que tienen un elevado riesgo de psicosis y de gravedad sintomática (5).

La microglia estimula a los astrocitos a producir S100B, un marcador de inflamación considerado equivalente de la proteína C Reactiva, en el cerebro. Los niveles en sangre de S100B, se encuentran elevados en pacientes con SZ y tanto el haloperidol como la clozapina, lo disminuyen.

Es bien conocido que la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) reduce la entrada de células inflamatorias y anticuerpos en el cerebro. Normalmente cuando la maquinaria antiinflamatoria se activa, las células mononucleares activan a los linfocitos T y los macrófagos migran dentro del sistema nervioso central (SNC).

En una muestra comparativa de fluidos a nivel cerebroespinal en pacientes con EQZ comparados con controles, se revela que la proporción de macrófagos mononucleares es significativamente mayor en esquizofrénicos. La importancia de los macrófagos, linfocitos T y las citoquinas producidas, ha sido enfatizada en la teoría relacionada con el trastorno bipolar y la EQZ (4).

De acuerdo con esta teoría, la activación crónica de los macrófagos, la microglia y los componentes inflamatorios sintetizados por células T, producirían alteraciones en el cerebro que podrían inducir al desarrollo de EQZ (6).

Las citoquinas son pequeñas moléculas señalizadoras que regulan el sistema inmune celular, el cual constituye parte de la vía común de señalización, que regula estas células para los genes y factores ambientales contribuyentes al desarrollo de la enfermedad (4). Dentro de las citoquinas están las linfocinas (con actividad predominantemente linfocitaria) y, dentro de ellas, las interleuquinas (IL) o mediadores leucocitarios entre los que se consideran además los GF (factores de crecimiento, por sus siglas en inglés), los interferones (IFN) y los factores de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) (7).

La alteración de los niveles de citoquinas en el cerebro y la sangre periférica fueron correlacionados con el deterioro de la función cognitiva y el volumen cerebral regional en la EQZ. Los aumentos de los niveles de citoquinas inflamatorias, tales como las IL-12, el interferón gama (IFN- γ) y los TNF- α , se ha informado en la sangre periférica de pacientes esquizofrén-

nicos por metaanálisis (4).

Las citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β , IL-6 y TNF- α (factor de necrosis tumoral), podrían a través de las células endoteliales de la BHE, causar alteraciones en su estrecha unión, inducir el incremento de su permeabilidad y, por consiguiente, provocar alteraciones en la estructura cerebral y su función (6).

La IL-18, un miembro de la familia IL-1 fue identificada como un factor que incrementa la producción de interferón gama (IFN-gama) en sinergismo con IL-12 para la inducción de la respuesta de Th1 (linfocitos T helpers) que intervienen en la activación de macrófagos y de linfocitos CD8 (4-7).

En tejidos periféricos y plasma, la IL-18 puede mediar directamente la inflamación y regular la actividad de IL-1. Por otro lado, en plasma, la IL-18 o en sinergismo con IL-2 puede estimular la respuesta de Th2 (linfocitos T helpers), los que inducen la producción de citoquinas antiinflamatorias, tales como IL-4 e IL-3.

La IL-18 es expresada en diversas regiones cerebrales (8). En modelos animales, estudios del hipocampo han mostrado que la IL-18 reduce la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés), modelo celular de aprendizaje y memoria en el giro dentado del hipocampo (4).

Recientes estudios han mostrado que IL-18 fue asociada positivamente con el dominio visuoespacial/construccional del déficit cognitivo en el primer episodio de EQZ en pacientes vírgenes de medicación.

La IL-18 elevada en sangre, junto con IL-8 e IL-2, presentaron en la sintomatología de pacientes esquizofrénicos, escasa fluidez verbal y reducción en el volumen del área de Broca. Estos resultados sugieren que los niveles elevados de citoquinas pueden ser neurobiológicamente significativos y podrían ser usados como biomarcadores periféricos.

Desde que se encontró la implicancia de la IL-18 en el déficit cognitivo en el primer episodio en pacientes vírgenes de tratamiento se comenzó a estudiar el deterioro cognitivo en pacientes con EQZ crónica.

Se informó además que la señalización de IL-18 induce la activación de (quinasas activadas por mitógenos (MAPKs), P38 y quinasas c-Jun N-terminal (JNK) que podrían dañar la función de los receptores NMDA y, de esa manera, el LTP.

Los resultados en conjunto de la acción de la IL-18 en pacientes vírgenes de medicación, y en pacientes crónicos, pueden indicar que más que una elevación o decrecimiento del índice de ciertas citoquinas, es el balance dinámico en el conjunto del sistema proinflamatorio/antiinflamatorio, lo que puede ser relevante en el deterioro cognitivo de esta enfermedad.

Por el impacto que los fármacos antipsicóticos han tenido en los niveles de citoquinas, estudios previos reportaron que los niveles elevados, incluyendo IL-18 en la EQZ, disminuyeron luego del tratamiento (4).

Cromosoma 6 y Complemento

En dos estudios controlados de pacientes con EQZ se encontró una significativa asociación entre variantes que mapean en el cromosoma 6, el cual forma parte del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y el incremento de riesgo para desarrollar EQZ.

El CMH también ha sido asociado con un incremento en

el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes. Un estudio longitudinal llevado a cabo en Dinamarca, dio cuenta de la historia de una familia con algunas enfermedades autoinmunes y la relación con un incremento del 45% de EQZ (6).

Algunos estudios han dado cuenta de niveles elevados de proteínas del complemento en el suero de pacientes esquizofrénicos. El C4 humano existe como dos genes funcionalmente distintos (isotipos): C4A y C4B. Ambos varían en su estructura y número de copias.

Se midió el C4A en el cerebro de 35 pacientes esquizofrénicos y 70 individuos sanos, utilizando el droplet digital PCR (ddPCR)*. Su fin era ver el número de C4A y C4B ubicados en el cromosoma 6 del genoma humano.

El C4, haplotipo del cromosoma 6, se encuentra en las sinapsis neuronales y está relacionado con el sistema inmune, el cual se expresa en las dendritas y axones. Este le da el *input* a C3, es decir, estimula la activación de C3, y permite que se una covalentemente a sus targets y conduzca a la fagocitosis.

Cascada complementaria promotora del *pruning* sináptico

La asociación entre el aumento de C4, la presencia de C4 en las sinapsis y la involucración de otras proteínas del complemento durante la reducción sináptica en pacientes con EQZ, sugieren que el C4 podría actuar con otros componentes de la cascada del complemento clásico para promover el *pruning*.

En el cerebro hay receptores del complemento que son expresados principalmente por la microglía. La cascada del complemento, que interactúa con la microglía, generaría el *pruning* sináptico en la adolescencia. Es en este momento que se desencadenan los pródromos y posteriormente la enfermedad, lo que determinaría el inicio del deterioro cognitivo.

Desde la etapa de la adolescencia hasta la tercera década de la vida se desarrolla la maduración cortical, lo que diferen-

cia a los humanos de los primates: la larga fase de maduración de la CPF (corteza prefrontal).

Durante el *pruning* sería clave la intervención genética. Los genes anómalos que codifican para proteínas sinápticas podrían determinar la activación de la microglía de forma excesiva, de tal manera que ocasionarían un *pruning* mayor al esperado, en esquizofrénicos.

La asociación entre EQZ y la estructura genómica, con variaciones en el locus CMH, hace que esta se relacione con el alelo del C4. Junto a las variaciones que afectan la expresión de C4A y C4B, se destaca que el riesgo de EQZ, está asociado a la proporción de la expresión de C4A en el cerebro.

Es posible que tanto uno como el otro tengan una afinidad diferente con sus sitios de unión en las sinapsis. Esto determinaría que el gen C4 con locus propio, colabore para que aumente el riesgo a sufrir EQZ, provocando una excesiva actividad del complemento y un reducido número de sinapsis (5).

Genética y DISC1

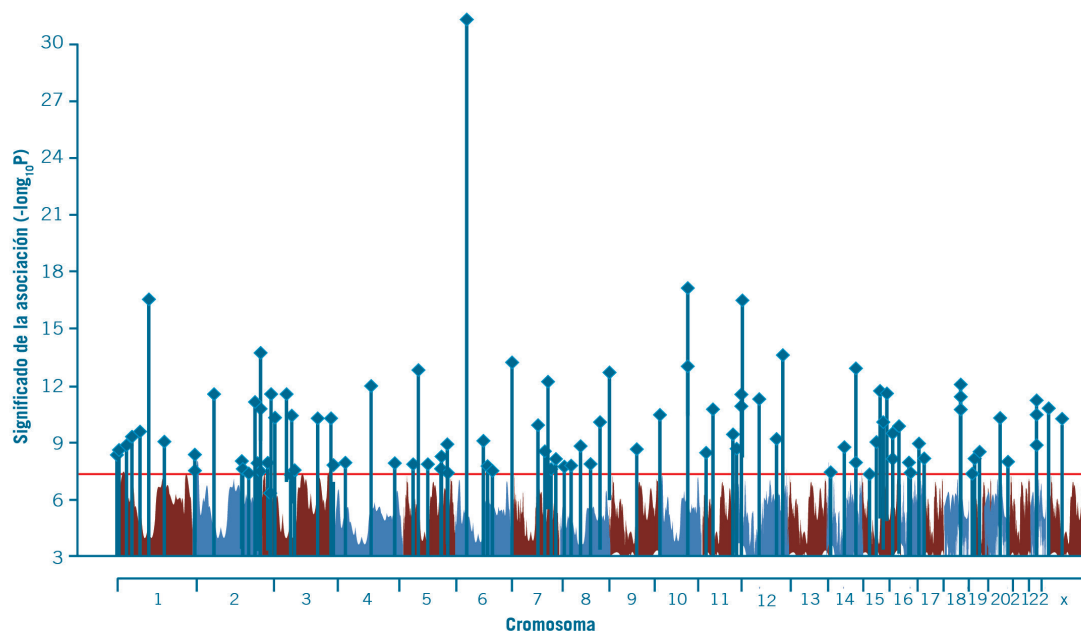
El gen DISC1 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1 y codifica una proteína que interviene en múltiples vías de señalización en el SNC (33). La disrupción del gen DISC1 está dada por la ruptura cromosómica causada por la translocación entre los cromosomas 1 y 11 [t (1: 11) (q42, q14.3)] (9).

Esta translocación del DISC1 en el cromosoma 1 trunca al gen DISC1, lo que lleva a la disminución del 50% del transcrito y la proteína DISC1. Habría varios sitios de fractura de la translocación en el cromosoma 1 para DISC1.

Se presenta con múltiples isoformas y se ha encontrado intervalo de riesgo en el intrón 9 en una población europea y un intervalo de riesgo en el intrón 4-6 en otra más heterogénea y numerosa.

En estudios de asociación genómica amplia se identificaron

Figura 1



En el genoma de la esquizofrenia, el punto del cromosoma 6 que alberga el gen C4 (entre más de 100 puntos cromosómicos) sobresale muy por encima de otras áreas asociadas con el riesgo de padecer la enfermedad, convirtiéndose en su influencia genética más fuerte conocida.

(Psychiatric Genomics Consortiu) <http://noticiasdelaciencia.com/not/18045/profundizando-en-el-gen-que-mas-culpable-parece-ser-en-el-desarrollo-de-la-esquizofrenia/>

* El ddPCR mide cantidades absolutas al hacer un conteo de moléculas de ácidos nucleicos. Este formato ofrece un sistema de trabajo capaz de generar una partición estable de moléculas de ADN.

ocho genes, que se vinculan con la vía del DISC1, relacionados con la tendencia a la psicosis.

La variación genética de DISC1 puede afectar el riesgo de desarrollar EQZ a través de la modificación de la estructura y la función de la corteza hipocampal, que a nivel sintomático se manifiesta con anhedonia y disminución de la interacción social.

Una sobreexpresión del DISC1, ya que tiene múltiples dominios espiralados, lo que permite la interacción con proteínas, resultó indicativo del papel que desempeña este gen en el riesgo de desarrollar EQZ (33).

La supresión en la expresión de DISC1 reduce la proliferación de progenitores neuronales, y promueve la salida prematura del ciclo de la división celular, ocasionando una aberrante migración y localización de los mismos.

Diversas líneas de evidencia sugieren que DISC1 media esta función al regular la GSK3 β . En primer lugar, DISC1 inhibe la actividad de GSK3 β a través de una interacción física directa, la cual reduce su fosforilación y estabiliza a la

β -catenina. La β -catenina estabilizada anula el deterioro de la proliferación de progenitores neuronales y los inhibidores de GSK3 β normalizan la proliferación de estos progenitores neuronales y los defectos en su actividad, causados por la pérdida de la función de DISC1.

Estos resultados indican que DISC1, en relación a la señalización de GSK3 β y β -catenina, provee un marco para entender cómo la alteración de esta vía puede contribuir en la etiología de las enfermedades psiquiátricas.

Diversos estudios revelaron que DISC1 está involucrado en el crecimiento de las neuritas durante el desarrollo embrionario, la migración neuronal, la integración de nuevas neuronas y la señalización del AMP cíclico.

Con relación a la señalización de cAMP, hay autores que postulan la existencia de una unión entre PDE4B y DISC1, siendo esta asociación crucial en la etiología de la enfermedad psiquiátrica.

La fijación de PDE4B al DISC1 es altamente dinámica y la

Figura 2

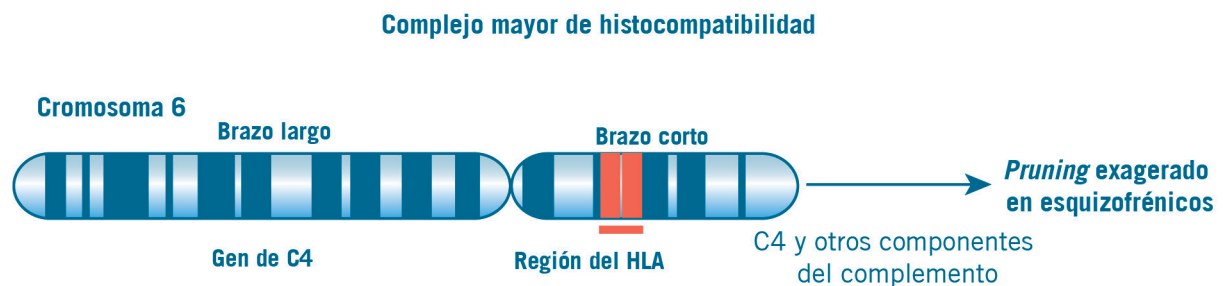
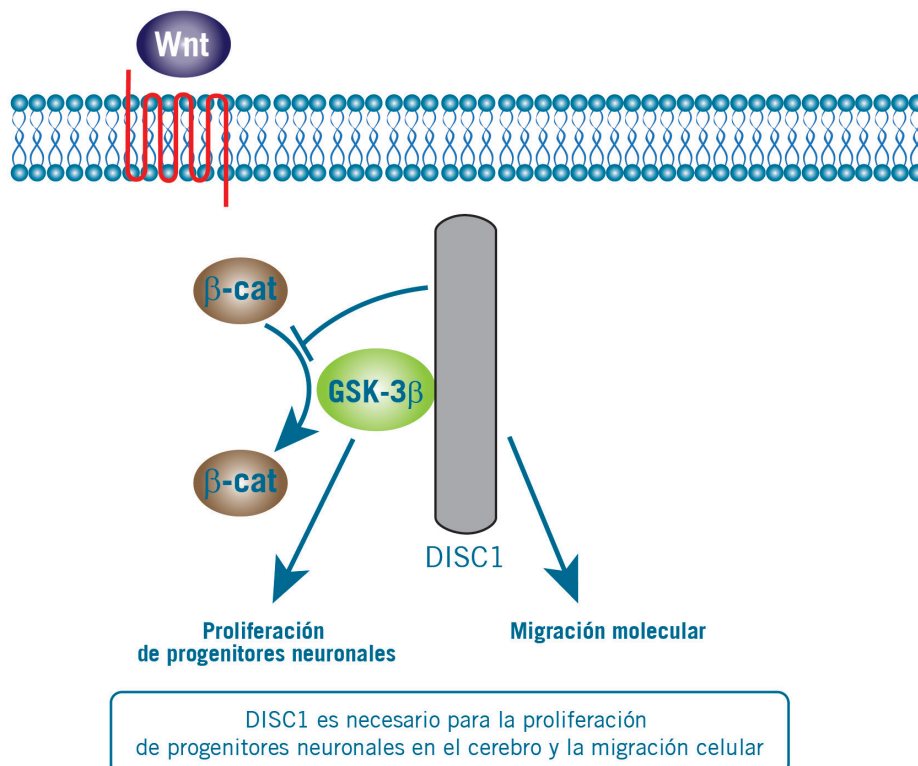


Figura 3



Modificado de Pawson CT, Scott JD. Nature Structural & Molecular Biology, 2010.

up regulation de cAMP causa una disociación (PKA dependiente) del PDE4B del DISC1, así como la fosforilación y activación de la misma. Es decir, la proteína DISC1 fija PDE4B no fosforilada de baja actividad metabólica, mientras que la *up regulation* de cAMP libera una forma de PDE4B fosforilada y de elevada actividad metabólica.

Los agrosomas son cuerpos de inclusión citoplasmático en la región perinuclear, es decir, agregados celulares. Estos pueden co-reclutar DISC1 por un intercambio de DISC1 con agrosomas, por lo que se afectaría el tráfico neuronal (33).

En el cerebro adulto, la pérdida de la función de DISC1 resulta en una importante reducción de proliferación de progenitores neuronales dentro de los circuitos neuronales pre-existentes, como en el giro dentado del hipocampo. Habría un aberrante posicionamiento y una alteración de la morfología dendrítica.

En el hipocampo maduro, el área CA1 requiere de DISC1 para la migración y formación de capas durante el desarrollo hipocámpal. Las neuritas son generadas cerca de los ventrículos y deben migrar para arribar a sus localizaciones definitivas durante el desarrollo cerebral (33).

El DISC1 afecta los circuitos neuronales y predispone a un riesgo elevado de comportamientos anormales y alteraciones en la cognición. Además participa en la vía de señalización de Wnt (camino canónico) y ésta, a su vez, media la proliferación celular.

La β -catenina ejerce su función a través de la translocación nuclear y la formación de un complejo molecular con el factor de transcripción LEF/TCF (del inglés *Lymphoid-Enhancer Factor/TCF*) el cual activa la transcripción de genes que regulan la proliferación celular.

Los efectos de DISC1 en LEF/TCF señalan que se requiere

de la actividad de la β -catenina. DISC1 regula la abundancia de β -catenina, y DISC1/GSK3 β regulan la estabilidad de β -catenina fosforilando serina y treonina (Ser33/37 y Thr41) importante para la acción de la β -catenina, lo que sugiere que DISC1 impacta negativamente en la actividad de GSK3 β .

La actividad incrementada de la GSK3 β , causada por la pérdida de función de DISC1, está asociada con conductas semejantes a las de la EQZ.

La GSK3 β es inhibida por AKT, gen de riesgo en la EQZ, y esta ocasionaría la activación del camino canónico, sugiriendo que podría ser un *target* importante en el tratamiento de las enfermedades mentales.

La regulación de la señalización de β -catenina por DISC1 está implicada en el mantenimiento de *stem cells*, en la diferenciación neuronal y en el desarrollo del SNC.

Las vías de señalización mediadas por Wnt/ β -catenina, intervienen en el desarrollo de la corteza desde el neurodesarrollo hasta la adultez, incorporando precursores neuronales en el hipocampo y córtex (9).

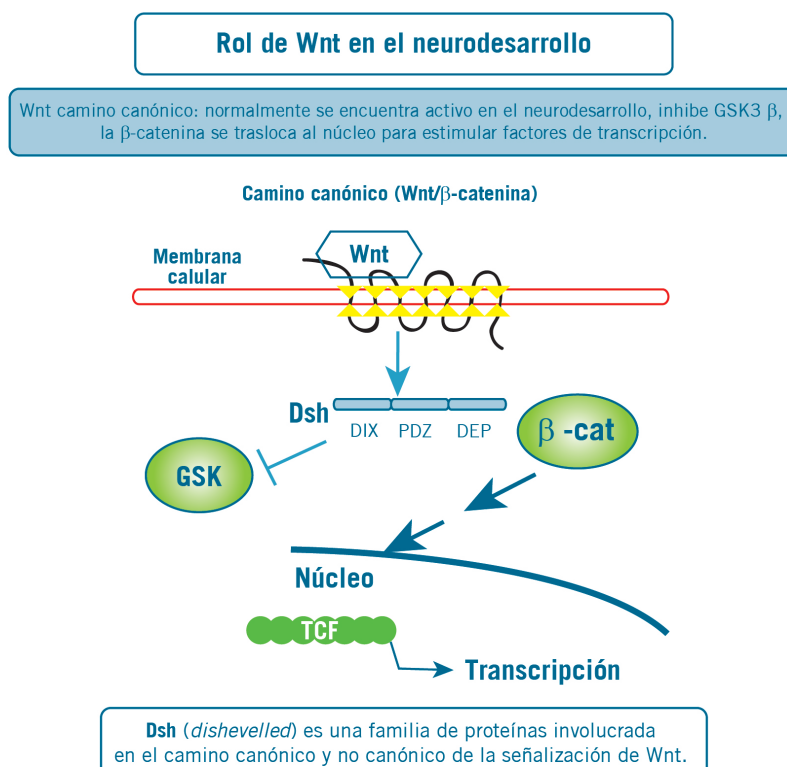
Camino de señalización vinculado a WNTs

- La familia de Wnt son pequeños lípidos modificados que poseen un patrón conservado de residuos de cisteína.
- Hay 19 subtipos de Wnts en mamíferos, cada uno codificado por genes separados.
- Recientes estudios han señalado a esta familia proteica como una pieza crucial en la diferenciación y la función sináptica.

Los Wnts tienen roles en:

- Guía axónica.
- Morfología dendrítica.

Figura 4



- Formación de sinapsis.
- Plasticidad.
- Regulación de la expresión de genes.

Estos procesos son dirigidos por una variedad de caminos de señalización:

- Camino canónico de β -catenina.
- Camino Wnt y calcio.
- Camino de polaridad celular.
- Camino alternativo al canónico.
- Camino de la traslocación nuclear de Frizzled.

Sus funciones son:

- Destino celular y polaridad del tejido.
- Expresión de LTP.
- Regulación de la abundancia de GLR-1 (10).

En esquizofrénicos con alelos de riesgo en DISC1, hay cambios en el volumen de la sustancia gris en el hipocampo, corteza prefrontal y otras regiones del cerebro (9). Estos alelos de riesgo de DISC1 están asociados con déficit en la memoria de trabajo (*working memory*, WM), en la memoria de corto y largo plazo, la atención y la activación prefrontal e hipocampal.

Con relación al DISC1, debido a que los individuos sanos también llevan alelos menores de las variantes que disminuyen la señalización de Wnt y causan un desarrollo cerebral aberrante, es posible que las variantes de DISC1 interactúen con polimorfismos de nucleótido simple (SNPs, por sus siglas en inglés*) en otros genes que son protectores. Además, es probable que diferentes variantes comunes y no comunes en cada individuo interactúen genéticamente con SNPs en otros genes relacionados con Wnt, para determinar el impacto en la señalización de Wnt. Las variantes comunes de DISC1 afectan la señalización de Wnt pudiendo, no obstante, predisponer a los individuos a una reducción en la señalización de Wnt, una suerte de “primer impacto”, mientras que la presencia de otros alelos de riesgo concomitantes que también reducen la señalización Wnt, servirían como el “segundo impacto” y podrían ser suficientes para el desencadenamiento de la enfermedad (12).

Se ha demostrado que aquellos individuos que acarrean las variantes L607F, han incrementado las transcripciones de DISC1 con falta de los exones 3 y/o 7/8, los cuales son muy cercanos entre sí, o se encuentran dentro del dominio vinculante de GSK3 β .

Estos datos sugieren que los SNPs de DISC1 están divididos en dos categorías: aquellos que afectan la señalización Wnt (A83V, R264Q y L607F) y las variantes S704C que no la afectan.

Un estudio en el que se implica a la variante R264Q en la EQZ, sugiere que cuando la enfermedad es resistente al tratamiento, es propensa a llevar el alelo menor de la variante R264Q. Estos hallazgos sugieren que este SNP podría regular la eficacia del tratamiento antipsicótico. Una explicación a este tratamiento podría ser debido a que los antipsicóticos activan parcialmente la GSK3 β y la señalización de Wnt, no obstante, en pacientes con el alelo menor R 264Q DISC1, la inhibición de la GSK3 β puede fallar, además de reducir la ac-

tivación del Wnt en respuesta al tratamiento antipsicótico (11).

Actualmente, se estudia el DISC1 a través de la función moduladora y de coordinación, respecto de un grupo de proteínas con las que interactúa. Este conjunto de interacciones, denominado interactoma, ejerce su acción en la dinámica de las espinas corticales adultas, en la proliferación de células embrionarias y, en la migración y arborización neuronal durante el neurodesarrollo y la neurogénesis hipocampal adulta.

Finalmente el DISC1 parece ser un inhibidor multifacético de un amplio rango de enzimas de cascadas de señalización interrelacionadas con la homeostasis sináptica (33).

Gen neurregulina

La neurregulina 1 (NRG1) es uno de los genes más susceptibles para la EQZ, por lo que se ha identificado el riesgo en los genotipos y haplotipos, y su asociación con la EQZ ha sido replicada en diversas poblaciones.

NRG1 tiene diversas funciones neurobiológicas, algunas de las cuales han sido implicadas en la patofisiología de la enfermedad.

Estas funciones incluyen la migración neuronal, efectos tróficos en la neuroglía, mielinización y modulación de los sistemas de transmisión glutamatérgica o gabaérgica.

Más aún, hay evidencia genética para ErbB4, el receptor de la tirosina kinasa, como un gen susceptible, así como también para una interacción epistática positiva entre NRG1 y ErbB4 en la EQZ. ErbB4 interactúa con NRG1 e influencia en la transmisión glutamatérgica y gabaérgica.

El sistema de neurotransmisores ha sido implicado en la patogénesis de la EQZ, no obstante hay literatura que sostiene el rol de NRG1-ErbB4 y sus sistemas de señalización en su desarrollo. La señalización de NRG1-ErbB4 mediaría la proliferación de progenitores neuronales, sin embargo los detalles de estos mecanismos permanecen inciertos.

NRG1 tiene un rol en la migración neuronal en varios sistemas. En el córtex, NRG1 contribuye al establecimiento de un andamiaje glial, lo cual beneficia a la migración radial de neuronas a lo largo del mismo, hacia su posición final en el córtex. También es importante en la migración tangencial de interneuronas en el córtex, que puede influir en el número de interneuronas gabaérgicas en la corteza.

Se han descrito los roles de NRG1 en la migración radial en el cerebelo y la migración tangencial en la corriente migratoria rostral. La expresión de NRG1 es también requerida para una adecuada guía axonal. Hay estudios que postulan que la presenilina dependiente de ErbB4 regula el tiempo de la astrogénesis en el desarrollo del cerebro.

La regulación neuronal dependiente de la actividad de las espinas dendríticas participa tanto en la formación de las mismas, como en la eliminación de las sinapsis glutamatérgicas. La activación o el reclutamiento de ErbB4 dentro de las sinapsis es requerida para el control de la actividad neuronal, dependiente de las espinas dendríticas. Dentro del andamiaje post-sináptico, ErbB4 interactúa con la proteína PSD 95 (PSD 95), cuyos niveles de expresión a su vez son controlados por NRG1.

Hay datos que demuestran roles importantes de ErbB4 en la mielinización del sistema nervioso periférico (SNP). Estudios

* Las variantes de una única base en la secuencia de ADN. La tasa de estas variaciones es de solo uno cada 2.000 bases, en el promedio de todo el genoma.

en cultivos neuronales, también sostienen que la señalización de NRG1 desempeña un papel en la diferenciación y la mielinización de los oligodendrocitos.

Además, la conectividad de las interneuronas con las neuronas piramidales es importante para la función y la maduración de las interneuronas. La modulación presináptica en las interneuronas gabaérgicas produce la liberación de GABA y se encuentra mediada por ErbB4.

Numerosos estudios apoyan el concepto de que la cascada NRG1-ErbB4 modula la plasticidad neuronal en el cerebro adulto. NRG1 induce la expresión de $\alpha 7$, receptor nicotínico de la acetilcolina en las interneuronas y sus efectos contribuyen a la patofisiología de la EQZ. Dada la evidencia del rol que los receptores nicotínicos de la acetilcolina tienen en relación

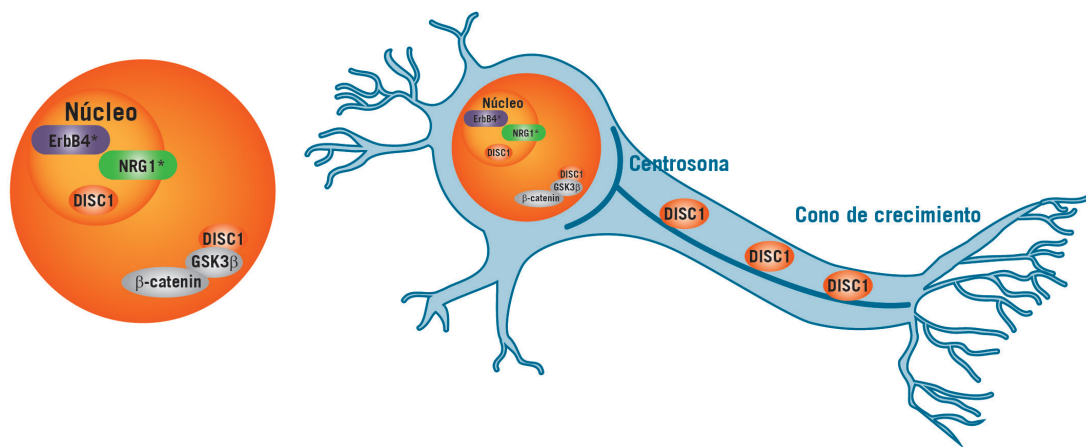
con las funciones cognitivas y las asociaciones genéticas de CHRNA7 con la EQZ, el receptor $\alpha 7$ es un objetivo terapéutico a través de los agonistas o moduladores alostéricos para tratar el déficit cognitivo asociado a esta enfermedad.

En un estudio *post mortem* de esquizofrénicos se observó un marcado incremento en la activación inducida de ErbB4 por la NRG1 y la supresión de la activación de NMDA en comparación con controles normales. Esto apoya la noción de que la cascada NRG1-ErbB4 desempeña un papel en cerebros adultos de pacientes esquizofrénicos.

Es de interés la conexión entre el déficit de la señalización Nrg1-ErbB4 y las alteraciones en la transmisión sináptica, la mielinización, la sobrevida de las neuronas y la glía.

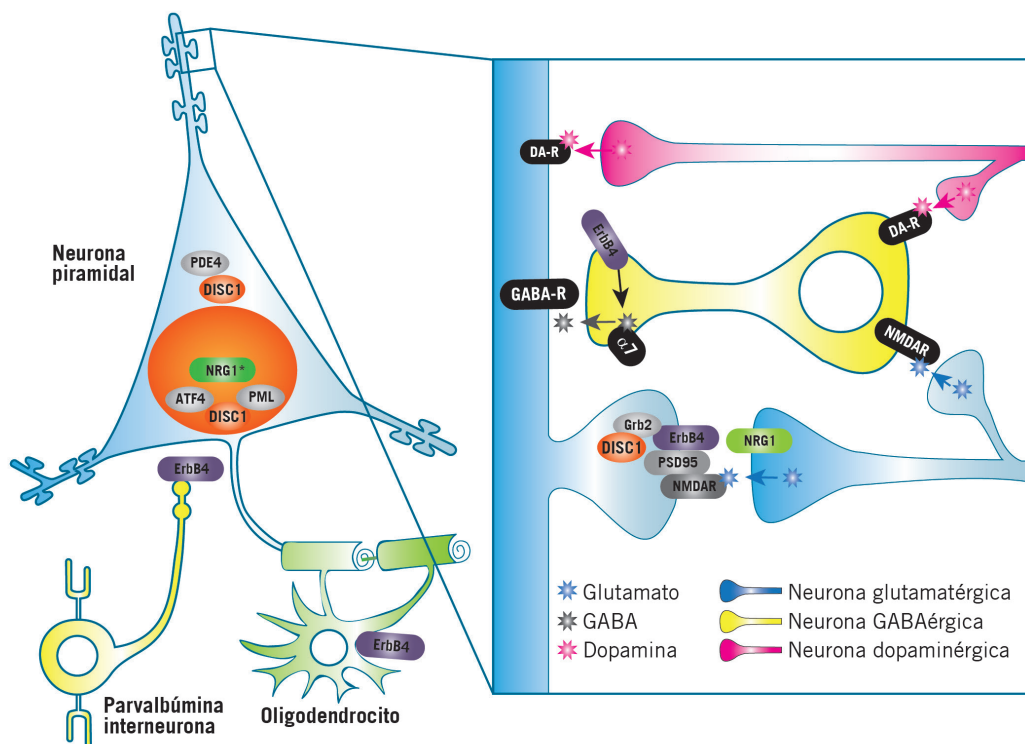
La sustitución Val/Leu en el dominio transmembrana fue

Figura 5



Modificado de Jaroo-Peled *et al.* Trends in Neurosciences, 2009.

Figura 6



Modificado de Jaroo-Peled *et al.* Trends in Neurosciences, 2009.

asociada con riesgo para desarrollar esquizofrenia y se piensa que esta alteración interfiere con la señalización bidireccional y contribuye con su patofisiología (12).

La señalización por NRG1-ErbB4, puede afectar la transmisión dopaminérgica prefrontal y estriatal, las interneuronas GABAérgicas corticales y glutamatérgicas mediada por NMDA.13 La alteración de la señalización Erb en los oligodendrocitos trastoca la mielinización de los axones centrales y desregula ampliamente la señalización dopaminérgica (12).

Integración de genes DISC1 y Nrg1-ErbB4

Neurodesarrollo cascadas NRG1, ErbB4, DISC1

NRG1-ErbB4 asociada a maduración y desarrollo de vías en corteza frontal.

En estadio preperinatal: proliferación de células progenitoras, migración neuronal, en la corteza y el cerebelo contribuye a establecer el andamiaje glial donde migrarán las neuronas hacia su posición final, guía axón correctamente, regula el *timing* de la astrogénesis (12) (Figura 5).

Neurodesarrollo cascadas NRG1, ErbB4., DISC1

NRG1-ErbB4 interviene en la maduración posnatal: en la diferenciación oligodendrocítica, la mielinización, la maduración neuronal dopaminérgica; modula liberación de GABA en interneuronas por ErbB4 presináptico.

En el cerebro adulto: plasticidad neuronal y funciones cognitivas (12) (Figura 6).

En el cerebro posnatal, la conectividad neuronal entre neuronas piramidales, interneuronas y la proyección dopaminérgica desde el área tegmental ventral son las bases de las funciones propias de la corteza. En las neuronas piramidales, en conjunción con el receptor de glutamato de tipo NMDA,

NRG1-ErbB4 y DISC1, se observa que estas dos cascadas podrían converger en el núcleo, interviniendo en la transcripción de genes. DISC1 también interactúa con PDE4, interviniendo en la señalización de cAMP. ATF4, factor activador de la transcripción 4; DA-R, receptor de la dopamina; FEZ1, fasciculación y alargamiento de proteína α 1; GABAR, receptor del ácido g-aminobutírico; NMDAR, receptor NMDA.

Gen AKT

AKT también conocida como proteína quinasa β (PKB) es un miembro de la familia de las quinasas acopladas a proteína G (AGC quinasas).

Las variantes en la secuencia de ADN AKT1 fueron asociadas al trastorno bipolar en el cromosoma 14q32 y también a la EQZ.

El gen DTNBP1 (*dystrobrevin-binding protein 1*) influye en la señal de AKT (serina/threonina quinasa AKT) que promueve la viabilidad neuronal. La AKT es instrumental en la transmisión dopaminérgica normal y en la expresión de conductas asociadas con la dopamina. Es altamente expresada en diferentes tipos de células. Tiene tres isoformas en células de mamíferos: AKT1, AKT2, y AKT3, que cumplen distintas funciones en una variedad de procesos, incluyendo el desarrollo y el metabolismo.

La AKT1 es la isoforma más altamente expresada y es la que hasta el momento se asocia con la EQZ. Durante el desarrollo del sistema nervioso central la expresión de AKT1 y AKT2 se incrementa, pero se reduce gradualmente durante el desarrollo posnatal.

A diferencia de la AKT1 y la AKT2, la AKT 3 sólo se expresa en tejidos específicos, tales como el cerebro y los testículos, con menor expresión evidente en el músculo esquelético, el páncreas, el corazón y el riñón.

Tabla 1

Roles de DISC1 y NRG1/ErbB4

Cascadas de estadios del neurodesarrollo, que se encuentran alterados en la esquizofrenia

Estadios	Procesos	DISC1	NRG1/ErbB4
Pre/perinatal período (córtex)	Proliferación de progenitor celular	+++	++
	Migración radial	+++	++
	Migración tangencial	ND	+++
	Extensión axonal y arborización	++	++
	Astrogénesis	ND	+++
Maduración posnatal (córtex)	Maduración de interneuronas	ND	++
	Maduración neuronal DOPA	ND	+
	Sinapsis glutamatérgica Maduración/pruning	+	++
	Oligodendrocitos desarrollo, mielinización	+	++
Adultez	Neurogénesis (hipocampo)	+++	ND
	Plasticidad neuronal	ND	++
	Señalización cAMP	++	ND

Referencias: +++, Observación bien comprobada, incluyendo verificación con modelos *in vivo*; ++, indicado de forma significativa; +, probable; ND, no ha sido abordada (12).

La mayoría de los estudios relacionados con la EQZ fueron realizados con AKT1, sin embargo, no se descartan los posibles roles de las otras isoformas.

El gen de la AKT regula directamente la actividad de la GSK3 β y la señalización de TCF/LEF y es en sí mismo un gen de riesgo en la EQZ. Se mostró evidencia convergente de un decrecimiento en los niveles de proteína AKT1 y los niveles de fosforilación de GSK-3 β en linfocitos periféricos y en cerebros de individuos con EQZ; una asociación significativa entre EQZ y el haplotipo de AKT1; y una mayor sensibilidad a los efectos disruptivos de las anfetaminas sobre las funciones sensoriomotoras conferida por la deficiencia de AKT1.

La señalización a través de la fosforilación de proteínas es de importancia para el desarrollo y la función normal del SNC. Se considera uno de los mecanismos más importantes que se utilizan en el sistema nervioso para la regulación de la especificidad y la eficacia de la liberación de neurotransmisores desde la terminal presináptica en respuesta al impulso nervioso.

El estudio de Wang y colaboradores descubrió una función de AKT en el SNC. La misma fosforila, tanto in vitro como in vivo, el tipo A del receptor GABA, principal receptor de la mediación en la transmisión sináptica inhibitoria rápida, lo que lleva a aumentar el número de receptores GABA, incrementando así la transmisión sináptica rápida inhibitoria en las neuronas corticales (15).

La AKT modula la plasticidad sináptica e interviene en las funciones cerebrales como la potenciación a largo plazo (LTP), la memoria de trabajo (WM) y el condicionamiento del miedo. Tiene un rol fundamental en la regulación del tamaño celular y la supervivencia neuronal, y puede modular las vías celulares implicadas en la apoptosis. Promueve, además, la supervivencia celular durante la exposición a radicales libres en las neuronas del hipocampo, los cultivos neuronales y las

células del endotelio vascular del cerebro. En el SNC previene la muerte neuronal inducida por una lesión y acelera la regeneración axonal.

Por otra parte, se muestra que la AKT es necesaria para la elongación axonal inducida por el factor de crecimiento neuronal (NGF, por sus siglas en inglés) y mejora la ramificación axonal participando además en la migración neuronal.

En un estudio realizado por Mizuno y colaboradores se muestra que la fosforilación de la tirosina quinasa del receptor de BDNF (TrkB), PI3-K (fosfatidilinositol 3-quinasa) y su *target* AKT, en el hipocampo, aumentó en paralelo con la formación de la memoria espacial (16). Interviene además a nivel presináptico, a través del tráfico intracelular de los transportadores de aminas biogénicas, incluyendo los transportadores de dopamina y norepinefrina.

AKT y dopamina

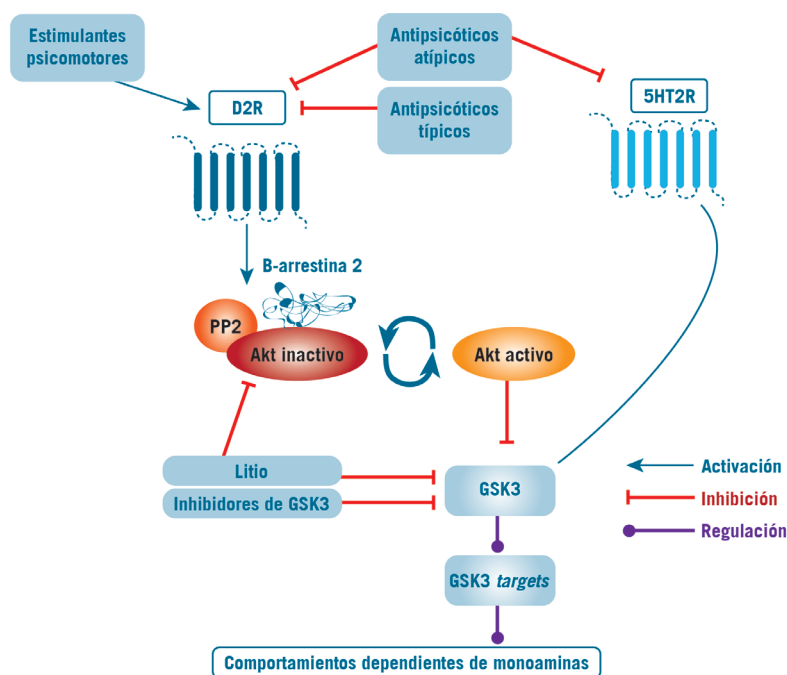
La actividad de la AKT mediaría cambios en los receptores D2 postsinápticos. Los receptores de dopamina han sido el centro de atención de varios grupos para investigar cómo la AKT está implicada en la EQZ.

Los receptores de la clase D2 de la dopamina (receptores D2-4) pueden modular la actividad de AKT. La activación del receptor D2 por la dopamina induce el reclutamiento de β -arrestina 2 a la membrana celular sirviendo de andamiaje para la formación de un complejo molecular compuesto por PP2A (proteína fosfatasa 2 A) y AKT. A su vez β -arrestina 2 facilita la desensibilización del receptor y su posterior internalización. Se observó que AKT dentro del complejo β -arrestina 2 y la PP2A, media la neurotransmisión dopaminérgica y la conducta.

La PP2A, inactiva AKT, conduciendo a un aumento de la actividad de GSK3 β .

Beaulieu y colaboradores demostraron que la activación del

Figura 7



La regulación de la señalización de Akt/GSK3 por drogas que afectan el sistema de neurotransmisores de dopamina y 5-HT.

receptor D2 puede inhibir la actividad de AKT a través de una arrestina- dependiente, pero independiente de la señalización de la proteína G. Esta observación interesante arroja nueva luz sobre los mecanismos de acción antipsicótica de los bloqueadores de los receptores D2 (17, 18).

En otras palabras, los fármacos antipsicóticos pueden impedir el reclutamiento de β -arrestina 2 mediante el bloqueo del receptor D2 y la posterior activación de AKT. La anfetamina, estimula el receptor D2 e induce la locomoción al disminuir de manera importante la β -arrestina 2 en ratones *knockout*, sugiriendo que esta señalización es crítica en algunos efectos de los psicoestimulantes.

Por otro lado, se ha demostrado que en el cerebro de ratones la activación de la kinasa PI3 y la AKT son requeridas para la formación de LTD (del inglés *Long Term Depression*) en el receptor metabotrópico de glutamato.

En 2008, Tan y colaboradores examinaron la relación de cinco AKT1 SNPs originales para la cognición en sujetos sanos. Encontraron que las variantes del gen están asociadas con diferencias en los dominios específicos de la función cognitiva, incluyendo el IQ (cociente intelectual), el funcionamiento ejecutivo y la velocidad de procesamiento de la información. El dominio de la función ejecutiva del cerebro es uno de los dominios cognitivos afectados en la EQZ.

Además, Tan y colaboradores hallaron que los SNPs que se asocian con una expresión reducida de AKT1 en los linfocitos periféricos, a su vez están asociados con una reducción del volumen cerebral en el cuerpo caudado y la corteza prefrontal derecha (19).

El nivel de proteína AKT1 está significativamente reducido en los tejidos de pacientes con esquizofrenia. Los linfocitos de individuos con esquizofrenia expresaron 68% menos de AKT1 en relación con los sujetos controles.

Además, AKT1 se redujo en la corteza frontal e hipocampo en muestras de cerebros *post mortem* de pacientes con esquizofrenia en relación con los controles. Esta disminución en el nivel de proteína en el cerebro es específica para la isoforma AKT1 y los niveles de AKT2 y AKT3 no se vieron afectados.

Aunque algunos estudios de *microarrays* no encontraron cambios en los niveles de ARNm de AKT1 en el tejido cerebral de los esquizofrénicos, otros trabajos proporcionaron evidencia convergente sobre una disminución en AKT1 de proteínas de mRNA, y los niveles de actividad en la corteza prefrontal y el hipocampo, así como en la sangre de individuos con esquizofrenia. La mayor actividad de los *targets* de AKT1 como GSK3 β se encontraron alterados en pacientes esquizofrénicos.

En cerebros *post mortem* de pacientes con esquizofrenia se confirmó la disminución de los niveles de fosforilación y los niveles de proteína GSK3 β en la corteza frontal, así como los niveles de GSK3 β ARNm en la corteza prefrontal dorsolateral.

La actividad moduladora a través de receptores de varios neurotransmisores implicados en la EQZ, puede afectar a la actividad de GSK3 β . La administración de ligando en el NMDAR puede desfosforilar GSK3 β en Ser-9 que conduce a su activación. Consistente con este hallazgo, los antagonistas no competitivos de los receptores NMDA pueden inhibir GSK3 β por la fosforilación del sitio Ser-9.

Se observó que la administración crónica de la clozapina,

risperidona o haloperidol pueden mejorar los niveles de la proteína β -catenina, así como la inhibición de la fosforilación de GSK3 β en la corteza prefrontal y el cuerpo estriado en ratones. Los antipsicóticos atípicos, después de la administración aguda, pueden aumentar la fosforilación de GSK3 β en el cerebro de ratón. Además de los antipsicóticos, el litio y los choques electroconvulsivos utilizados para aumentar el tratamiento antipsicótico en pacientes esquizofrénicos, han demostrado que conducen a la activación de la AKT y la inhibición concomitante de GSK3 β en ratones.

Algunos estudios en el cerebro sugieren que tanto GSK3 β como AKT podrían modular la plasticidad sináptica. A diferencia de AKT que debe ser fosforilada antes de activarse, la GSK3 β es constitutivamente activa, requiriendo así la fosforilación por medio de kinasas tales como AKT para inactivarla. GSK3 β desempeña varios papeles al intervenir en el metabolismo de la glucosa, la diferenciación y el desarrollo, el tráfico intracelular, la apoptosis y la regulación de la transcripción de genes.

Numerosos estudios demostraron la implicancia de la vía de AKT - GSK3 β - Wnt en la EQZ, lo que los convierte en un objetivo para el desarrollo de nuevas terapias destinadas al tratamiento de la enfermedad, así como de otros trastornos psiquiátricos.

Gen reelina

El gen de la reelina (RELN) está localizado en el cromosoma 7q22.1 en humanos. La glicoproteína reelina desempeña numerosos papeles en el neurodesarrollo del SNC, como la migración neuronal de la que podría ser una señal limitante, además de establecer un correcto redireccionamiento de las capas neuronales. En el cerebro del adulto, estaría involucrada con la función de la modulación sináptica.

Como resultado de la reducida expresión de la reelina, se observó una desorganización en el hipocampo y la amígdala, que produce una penetrante disrupción en la citoarquitectura cerebral, es decir un deterioro en la conectividad neuronal y la plasticidad sináptica, capaz de conducir a un deterioro cognitivo.

La presencia de reelina anormal es compartida por diversas enfermedades del cerebro, entre ellas la esquizofrenia. Los mecanismos mediante los cuales se expresa en distintas enfermedades son desconocidos, aunque una posible explicación incluye las noxas que actúan en el neurodesarrollo produciendo mutaciones, y la hipermetilación del gen promotor de la reelina.

La reelina es expresada mediante dos principales receptores que incluyen la apolipoproteína E 2 (ApoER2) y el receptor VLDLR (receptor de muy baja densidad lipoprotéica).

Estos receptores actuarían como mediadores de la migración celular y la organización de la citoarquitectura cerebral. La ApoER2 sería necesaria para la migración neuronal, mientras que el VLDLR podría actuar como un límite para la misma. Los receptores de reelina desempeñan un importante papel en la neurotransmisión sináptica.

Ratones con déficit de ambos receptores tienen defectos en el LTP y la formación de memorias. La reelina puede también mediar la migración celular en sitios del cerebro que han sufrido algún daño.

La misma es expresada mediante las células granulares del cerebelo, las células piramidales en el córtex entorrinal en adultos y en las células de la glía.

Se ha demostrado que el sistema de señalización de reelina contribuye a la formación de sinapsis y actúa como un modulador de la transmisión sináptica, regulando así la plasticidad neuronal y la entrada de Ca^{2+} en el receptor NMDA.

Cultivos neuronales en ratones con deficiencia de ApoER 2 o VLDLR desarrollaron una transmisión sináptica normal, sin embargo se observó un déficit de LTP cuando se necesitaba una mayor frecuencia de estimulación.

Por otro lado la unión de reelina a los receptores, resulta en la fosforilación de subunidades de receptores NMDA, como NR2A y NR2B, lo cual es mediado por la activación de DAB1 (del inglés *Disabled-1*). El gen DAB1 es esencial en la señalización de reelina.

Cuando la reelina fue reemplazada por cultivos modificados genéticamente hubo un incremento en los AMPA R, que median la excitación postsináptica, con reducción del número de sinapsis y expresión alterada de las subunidades de receptores NMDA y AMPA, con reducción de la expresión de NR2B, aumento de NR2A y receptores AMPA.

En cultivos de tejidos neuronales de hipocampo, se demostró que posnatalmente hay una disminución de NR1/NR2B en las sinapsis. Este cambio fue concomitante con el incremento de la cantidad de reelina en las sinapsis y se bloqueó al suspenderse su secreción, sugiriendo así que la reelina tiene una función en el ensamble de los receptores NMDA.

Una reducción de reelina durante la pubertad resulta en un deterioro de la memoria de trabajo espacial y en el reconocimiento de objetos.

En modelos de ratones sometidos a estrés prenatal, la descendencia mostró una expresión reducida de reelina tanto en los primeros meses, como en la adultez, un efecto que se dio con un aumento en la expresión de la DNA metil-transferasa (DNMT).

La actividad de la DNA metil-transferasa 1 (DNMT 1) resulta en la metilación de la región promotora de un número de genes que impiden la transcripción. El silenciamiento del gen RELN puede ser generado por los mecanismos epigenéticos a través de la hipermetilación del promotor de la RELN.

El incremento de la mRNA DNMT1 en neuronas corticales gabaérgicas de sujetos con EQZ ha sido asociados con la reducción de reelina mRNA. A su vez, un estudio reciente mostró una significativa asociación entre SNPs de ApoE, ApoER2, VLDLR y DAB1 con el desempeño cognitivo de sujetos con EQZ mientras que no hubo tal asociación con la RELN (20).

Receptores NMDA

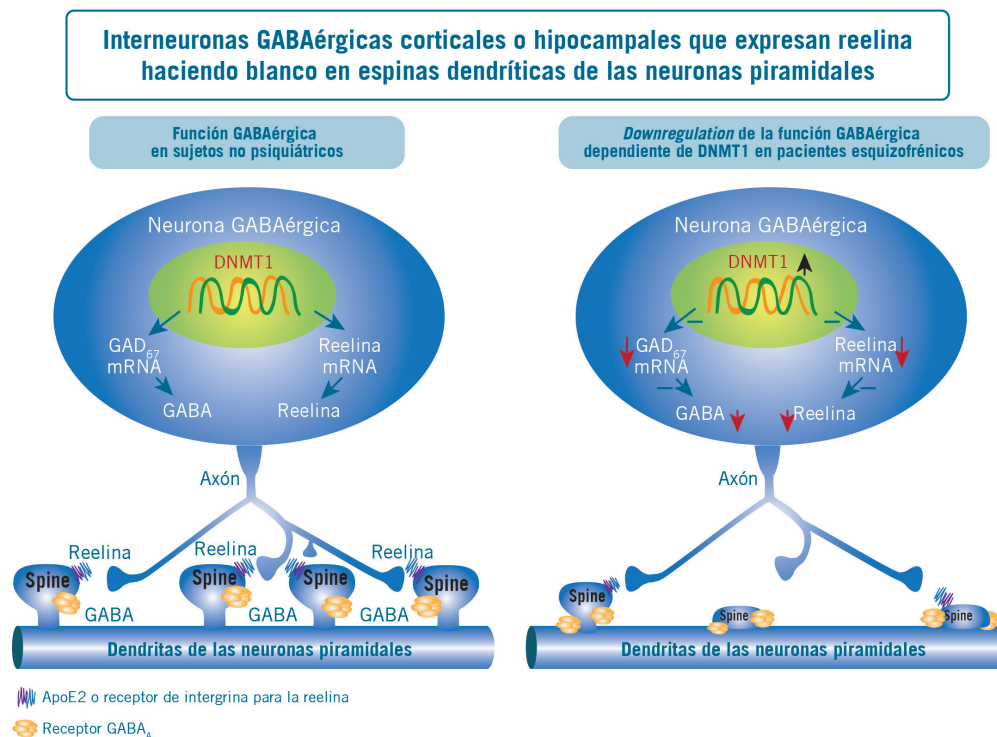
El NMDA es un tipo de receptor para la transmisión de glutamato, que es el primer neurotransmisor excitatorio del cerebro. El glutamato se encuentra en el 100% de las neuronas piramidales, prácticamente en todas las neurotransmisiones cortico-corticales del cerebro y en aproximadamente el 60% del total de las neuronas del cerebro. El glutamato media los efectos neurofisiológicos a través de tipos de receptores inotrópicos y metabotrópicos. Los receptores inotrópicos que están unidos a canales iónicos, incluyen el NMDA, AMPA y kainato.

Los metabotrópicos están divididos en tres grupos de acuerdo con el sistema de segundos mensajeros. En el grupo I, los receptores están acoplados a fosforilasa C (mGluR1 y 5), grupo II (mGluR2 y3) y grupo III (mGluR4, 6, 7 y 8) que actúan acoplados a la adenilciclase.

En general, el grupo I de receptores potencia la función del glutamato, particularmente al NMDA R, mientras que el grupo II y el III inhiben la liberación de glutamato y su función.

Aunque la disfunción en los receptores NMDA puede ser debida en parte a un deterioro global de la función glutamatérgica,

Figura 8

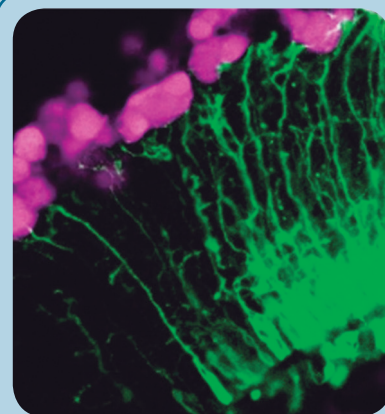
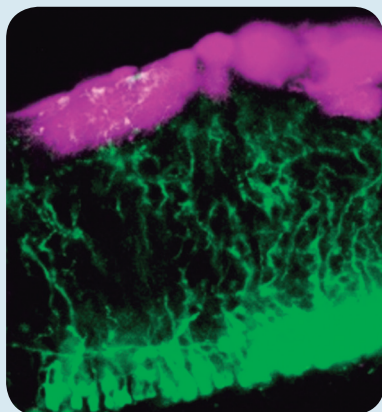


Modificado de Guidotti et al., Trends in Pharmacol. Sci. 2009;30(2): 55-60.

Figura 9

Desarrollo cerebral: reelina

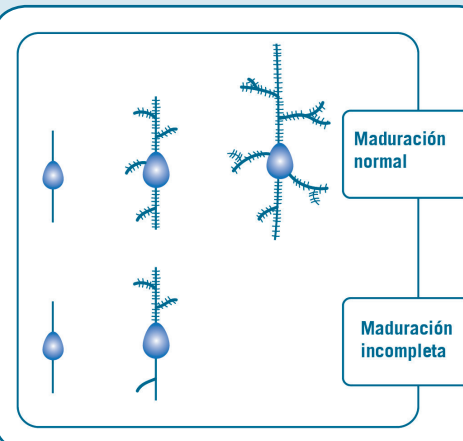
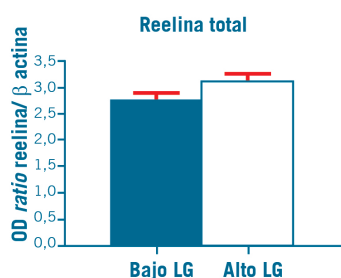
- Implicada en el neurodesarrollo embrionario (corticogénesis), la corteza, el cerebelo y el hipocampo.
- Se expresa prenatal y posnatalmente en el cerebro.
- Luego del primer año de vida su síntesis disminuye.
- En el cerebro adulto, se expresa en las interneuronas gabaérgicas de la corteza, glutamatérgicas del cerebelo, el hígado, la hipófisis, las adrenales.

**Desarrollo cerebral: reelina**

- Promueve la diferenciación de las células madres a glía, afecta la orientación de las fibras que guiarán-orientarán la migración del neuroblasto.
- Cuando la reelina se encuentra ausente, se pierde el orden de las capas corteza.

Desarrollo cerebral: reelina

- La expresión de reelina es controlada por varios factores:
- Genéticos.
- Relación estrecha con el cuidado materno (sistema límbico).



Bajo y elevado conducta de lamido y acicalado (*licking grooming, LG*) y relación con los niveles de reelina.

Exposición prolongada a corticoides y el estrés decrecen significativamente sus niveles.

no todas las perturbaciones del glutamato dan origen a síntomas semejantes a EQZ.

Aún en la ausencia de anomalías intrínsecas de NMDAR hay múltiples vías de señalización que convergen en el NMDAR, tales como los moduladores alostéricos de glicina y D-serina. Los NMDAR son dependientes de la integridad de las vías de señalización presinápticas, el andamiaje postsináptico y los circuitos regulatorios (21).

La desregulación más que la disfunción del NMDAR que media la neurotransmisión, podría ser parte de la etiología de la EQZ.

Características de los receptores NMDA

Aunque todos los receptores a neurotransmisores son únicos, el NMDA es particularmente único. Estructuralmente

son heteroligómeros con múltiples subunidades alrededor del poro central que sirve como un canal iónico. Las subunidades están divididas en NR1, NR2 y subtipos NR3, con receptores funcionales que contienen una subunidad NR1 junto con múltiples subunidades de NR2 y/o NR3. Se han identificado cuatro isoformas NR2 (NR2A-D) con isoformas dominantes NR2A y NR2B dentro del cerebro adulto. También ha sido posible identificar dos isoformas de tipo NR3 (NR3A-B).

Reguladores de NMDAR

Las investigaciones sugieren que los efectos de pequeños números de genes convergen en la regulación de la señalización relacionada con el NMDA.

Los niveles de D-Serina son regulados por la serina racemasa (SR), la cual funciona como enzima principal, y la D-amino oxidasa (DAAO) la cual sirve como principal enzima catabolizadora. La predisposición de los haplotipos a replicarse, se informa tanto para la DAAO y G72/G30 también conocida como DAOA (d-amino ácido oxidasa activador), una enzima que modula la DAAO.

Diversos estudios demostraron que existe una importante asociación entre el G72, la función neurocognitiva y la activación hipocampal.

En animales *knockout* de serina racemasa (SR) se produce un fenotipo esquizofrenia *-like* que puede ser rescatado con D-serina o clozapina.

La reducción de los niveles de SR y el incremento de la actividad de DAAO (D-amino oxidasa) han sido demostrados en muestras de tejidos *post mortem* en la EQZ, sugiriendo un potencial fisiológico relevante de polimorfismo genético.

La evidencia genética ha sido sostenida por la alteración en los niveles periféricos y centrales de glicina/D-serina.

En el caso de la glicina, los niveles plasmáticos reducidos en la EQZ se correlacionan con la gravedad de los síntomas negativos y la respuesta a la clozapina. Otros estudios demostraron niveles reducidos de D-serina en LCR y plasma en pacientes esquizofrénicos.

En relación a los receptores, la conductancia del Ca^{2+} es mucho mayor en receptores que contienen NR2B que los que contienen NR2A. El cambio de NR2B hacia NR2A está relacionado con una experiencia sensorial y coincide con el episodio agudo de EQZ. La sensibilidad al voltaje es más pronunciada en receptores que contienen subunidades NR2B o NR2A, que los que contienen NR2C o NR2D.

En el tálamo habría un incremento de la expresión de la transcripción de NR2B y decrecimiento del NR1. Estos ha-

llazgos sugieren que habría un tráfico anormal dentro del subgrupo NMDARs en el tálamo en la SZ.

Otro aspecto interesante de los NMDAR es que mientras que la mayoría de ellos están localizados en las neuronas, también puede haber localizaciones extraneuronales.

En los oligodendrocitos que dan crecimiento a la mielina, los NMDA están localizados preferencialmente en el crecimiento de los conos, pero no en los cuerpos celulares, estimulando el crecimiento glial durante el desarrollo y manteniendo la integridad neuronal a lo largo de su vida útil. Esta localización ha sido estudiada extensivamente con respecto a la exitotoxicidad, pero podría también predecir que una reducción en la estimulación del NMDA induciría la reducción del crecimiento de los oligodendrocitos y su proliferación. La exposición en el útero a los antagonistas NMDA como la fenilciclidina (conocida por su abreviatura en inglés PCP) ha demostrado que interrumpe la diferenciación de progenitores neuronales e induce la reducción de oligodendrocitos maduros durante la adultez, coincidentemente con lo observado en la EQZ (22).

Genes y glutamato: GRID2, GRM7

En otros estudios se examinó la relación farmacogenómica entre los polimorfismos genéticos del glutamato y la respuesta antipsicótica en el primer episodio de psicosis en pacientes que no recibieron antipsicóticos o los recibieron en escasa cantidad. El tratamiento con antipsicóticos es una vía común de entrada para la psicosis en el contexto de la EQZ, el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos.

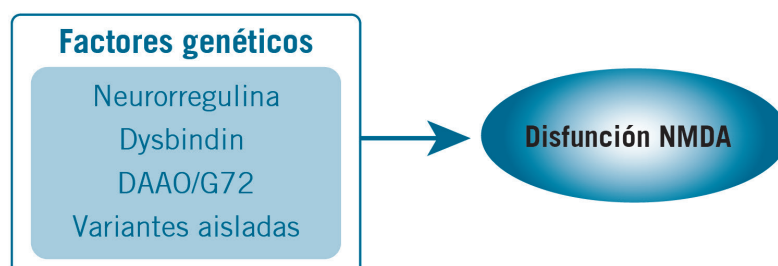
Los factores genéticos subyacen a los resultados beneficiosos o adversos del tratamiento antipsicótico. Esta relación puede ser fácil de identificar entre pacientes que comienzan su enfermedad y que han tenido una mínima exposición a tratamientos farmacológicos. Se examinaron 86 primeros episodios de EQS, trastorno bipolar con síntomas psicóticos y episodios depresivos con síntomas psicóticos, expuestos en seis semanas a la respuesta de antipsicóticos en un estudio farmacogenómico, utilizando risperidona.

La asociación de estudios farmacogenómicos fue completada examinando el polimorfismo de nucleótido simple (SNPs) en genes involucrados en la señalización del glutamato.

Los resultados obtenidos en diversos estudios en contraste con aquellas muestras obtenidas de pacientes tratados con risperidona, demostró que los SNPs de los genes glutamatérgicos estuvieron sobreexpresados y que hubo similitudes en las categorías de los genes asociados al neurodesarrollo.

El sistema de genes de glutamato incluye GRIA1, GRN2A

Figura 10



y GRM3 que han sido asociados recientemente con riesgo de EQZ en el análisis de *Psychiatric Genomics Consortium*.

Resultados de estudios genéticos demostraron que los polimorfismos en los genes de glutamato, están también asociados con endofenotipos neurocognitivos.

La disfunción glutamatérgica puede afectar la dopaminérgica en las enfermedades psiquiátricas.

Aunque actualmente los agentes antipsicóticos comparten receptores antagonistas de dopamina como un mecanismo de acción común, los SNPs en genes afines al glutamato han sido asociados con la respuesta antipsicótica o con resistencia a la misma.

Los SNPs fueron significativamente asociados con la expresión del receptor ionotrópico de glutamato de tipo delta, subunidad 2 (GRID2) en el hipocampo. Se identificó la relación entre GRID2 y la respuesta antipsicótica.

Los modelos animales presentaron déficits cognitivos debido: 1) al mapeo del gen GRID2 en el cromosoma 4q22.1-22.2 y, 2) el *knockout* del receptor GluD₂. Los resultados de estos estudios demostraron asociaciones en el gen GRID2, el cual codifica al receptor GluD₂. Estas asociaciones excedieron la significancia del genoma en muestras completas y en análisis restringidos a pacientes con EQZ que recibían risperidona. En cerebros normales se observó que las variaciones de los SNPs de GRID2 estaban asociadas con las expresiones de mRNA GluD₂ en el hipocampo.

Otros experimentos *in vitro* demuestran tanto la interacción entre GluD2 y AMPA (por medio de la subunidad GluR1). Hay estudios que indican que la coexpresión de GluD2 + GluR1 resultó en una reducción de la señalización inducida de glutamato a través de los receptores AMPA. Estos hallazgos indican que la alteración de GluD₂ disrumpe la señalización del receptor AMPA.

Si la disfunción de GluD2 y otros factores que influyen la señalización de AMPA fueran compensados con tratamientos antipsicóticos, esta sería una vía para desarrollar nuevos fármacos.

Evidencias novedosas asocian la delección de GRID2 con una respuesta alterada al antagonista de NMDA, memantina, de esta manera se sostiene la importancia de mantener intacta la función de GluD2 para una óptima señalización glutamatérgica.

Se destaca de esta forma, el papel del GRID2 como un gen involucrado en la señalización glutamatérgica.

Gen GRM7

Hallazgos en los análisis de los SNPs del gen GRM7 identificaron asociaciones de respuestas significativas a los síntomas de la enfermedad. El receptor metabotrópico 7 se encuentra codificado en el mapa del cromosoma 3p26.1-p25. Este codifica en el grupo de las proteínas G del receptor mGluR7, un miembro del grupo III de los receptores metabotrópicos a glutamato que es expresado en el cerebelo, el neocórtex y el hipocampo. Los receptores mGluR7 están localizados en las terminales glutamatérgicas presinápticas y gabaérgicas neuronales.

Ellos inhiben la liberación de glutamato cuando son activados y regulan el tráfico y la función del receptor NMDA. El GRM7 en ratones *knockout* expresan tanto epilepsia como trastornos del comportamiento.

El SNP del GRM7 es fuertemente asociado con una respuesta a los síntomas psicóticos y, específicamente en el tratamiento con risperidona, fue evidente la relación para este gen.

Se reportaron asociaciones farmacogenómicas con respuesta antipsicótica que indican un importante papel de los genes de glutamato y, en un sentido amplio, su función en el neurodesarrollo y en el tratamiento de aquellos pacientes con enfermedades con síntomas psicóticos (23).

Dopamina y genética

La actividad y los niveles de dopamina β hidroxilasa (D β H) están bajo fuerte control genético. El deterioro cognitivo puede estar asociado al gen de D β H que codifica para la enzima que convierte dopamina en noradrenalina. La D β H en la CPF podría estar asociada con déficit de la memoria de trabajo. Además, ha estado involucrada en la regulación del humor y en el déficit atencional.

La dopamina y norepinefrina son importantes neurotransmisores que están ligados a la función cognitiva. El gen DBH fue localizado en el cromosoma 9q34 en dos familias que han sido estudiadas.

Se observó la relación entre los polimorfismos de D β H 5'-Ins/Del (Inserción-Delección)* y el déficit cognitivo en pacientes con EQZ crónica. Los resultados de dicho estudio sugieren que el polimorfismo D β H 5'-Ins/Del es un sitio funcional y puede estar involucrado en la función cognitiva en pacientes con EQZ.

No se ha encontrado una asociación significativa entre pacientes crónicos y polimorfismos de D β H 5'-Ins/Del. Sin embargo, el genotipo D β H 5'-Del/Del podría ser específico del

Figura 11

Dopamina y genética

Variaciones en la actividad de la COMT, localizada en 22q11, han sido asociadas con la desregulación dopaminérgica y el polimorfismo funcional del gen de la COMT, afectando la inactivación dopaminérgica en la CPF.

La ineficiencia de la CPF estaría asociada en parte con el genotipo COMT.

La forma Met COMT tiene un 25% de actividad enzimática. Hay datos que sugieren que la isoforma Val COMT representa un alelo susceptible para esquizofrenia.

Bertolino *et al.* Am J Psych, 2004.

* Se denomina inserción a un tipo de anomalía estructural cromosómica que consiste en el agregado de material genético, es decir de varios nucleótidos, siendo la delección la pérdida de ADN de un cromosoma. Este tipo de variación no es tan frecuente como los SNP.

deterioro atencional en comparación con D β H 5'-Ins/Del o D β H 5'-Ins/Ins en pacientes crónicos.

Se demostró que la variante D β H estuvo asociada con el primer episodio de EQZ. Estos hallazgos sugieren que las variantes genéticas de D β H pueden ser susceptibles a desarrollar EQZ y contribuir al deterioro cognitivo.

En otros estudios se describió que el número de alelos de D β H 5'-Del contribuye al deterioro de la memoria de trabajo desde el primer episodio de EQZ (24).

Otro gen importante en la EQZ es el que codifica la enzima catecol-O-metil-transferasa (COMT). Esta enzima degrada catecolaminas, incluyendo la dopamina en las sinapsis. Se expresa especialmente en la CPF y en el cuerpo estriado. Un polimorfismo funcional en el codón 158 (COMT Val/Met) resulta en la pérdida de función de la enzima, mientras que la combinación Met Met tiene una actividad enzimática del 25%.

Se podría decir que los pacientes con EQZ pueden ser clasificados en dos grupos de acuerdo con genotipo COMT. El gen de la COMT se encuentra en el cromosoma 22q11 y tiene un polimorfismo funcional Val-158-Met que produce tres variantes de la enzima: de mayor actividad VAL/VAL, de menor actividad Met/Met y una variante de actividad intermedia Val-Met. El alelo relacionado con la pobre función ejecutiva Val se transmite en forma heterocigota (13).

Pacientes homocigotas para Met/Met presentan una mejor performance y reducción de la ineficiencia de la CPF, determinada por la reducción de la actividad neuronal, en comparación con pacientes heterocigotas y homocigotas para el alelo VAL.

Pacientes con genotipo VAL/VAL responden peor en las pruebas realizadas para la medición de funciones ejecutivas y memoria de trabajo; y también tendrían más hipoactividad y déficits atencionales.

La isoforma Val/Val representa un 75% de actividad enzimática, disminuyendo los niveles de dopamina en el córtex prefrontal.

Los receptores dopaminérgicos son targets potenciales para la investigación de determinantes genéticos de endofenotipos cognitivos.

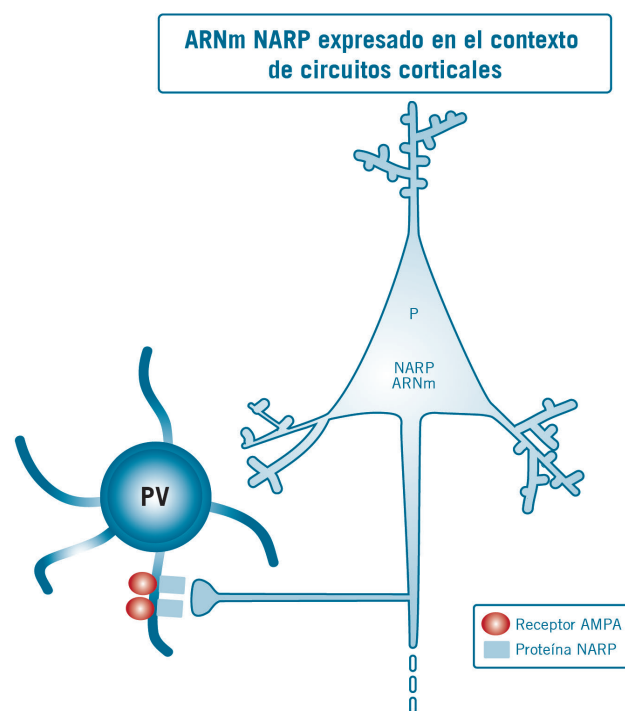
En el receptor D3, un polimorfismo genético caracterizado por la sustitución de serina por glicina en el codón 9 (DRD3 Ser⁹Gly), podría estar asociado con susceptibilidad a desarrollar EQZ.

Se estudió la influencia de polimorfismos en COMT Val¹⁵⁸Met y DRD3 SerGly en varias funciones neurocognitivas de individuos esquizofrénicos comparados con controles sanos.

Debido a que ambos polimorfismos afectan la neurotransmisión dopaminérgica y que se ha descrito el efecto de las interacciones genotipo por genotipo, se evaluó un posible efecto epistático de estos genes en la cognición. Los resultados demostraron que los genotipos heterocigotos DRD3 SerGly Gly/Gly y COMT Val¹⁵⁸Met eran significativamente más frecuentes en esquizofrénicos que en los controles. Los heterocigotos controles para DRD3 SerGly y tanto pacientes como controles que llevan COMT Val¹⁵⁸Met Met/Met mostraron pobre performance en los tests que evaluaban las funciones ejecutivas en comparación con otros grupos. Aquellos pacientes que portaban COMT Val¹⁵⁸Met Val/Val demostraron pobre nivel atencional.

La epistasis entre DRD3 SerGly Ser/Ser y COMT Val¹⁵⁸Met

Figura 12



Met/Met empeoró de manera significativa la función ejecutiva en pacientes en comparación con los controles sanos.

Considerando separadamente el genotipo *DRD3*, no hubo efectos per se en el déficit de la cognición.

Sin embargo, cuando fueron evaluados los efectos epistáticos bajo una mayor disponibilidad de dopamina (*COMT* Met/Met), se reportó una asociación entre el genotipo *DRD3*Ser/Ser y un pobre desempeño de la función ejecutiva en pacien-

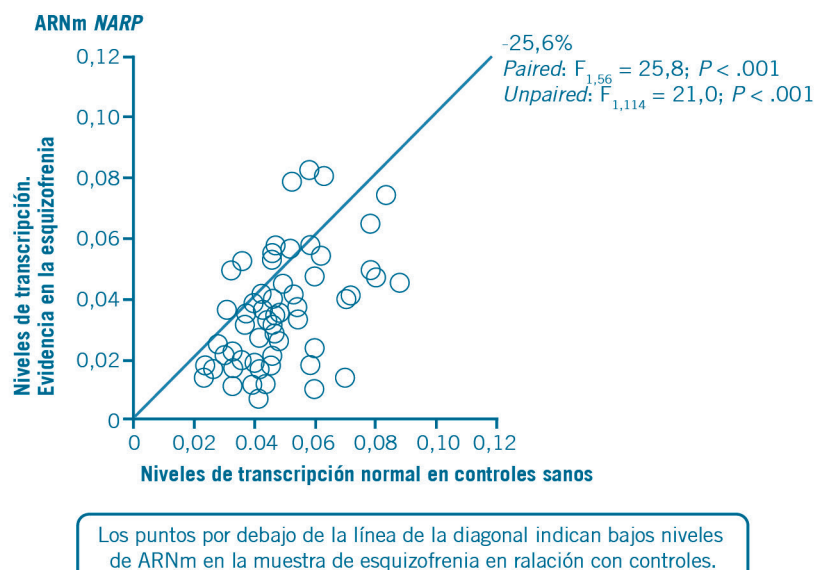
tes esquizofrénicos.

El efecto del polimorfismo *DRD3* en la cognición solo pudo ser revelado al analizarlo en combinación con el polimorfismo de la *COMT*; *DRD3* Ser/Ser potenciaron el deterioro cognitivo del efecto del alelo *COMT*Met.

Teniendo en cuenta los efectos de múltiples genes en el tratamiento de una enfermedad (epistasia), habría una vía más confiable para determinar los efectos genéticos sobre los

Figura 13

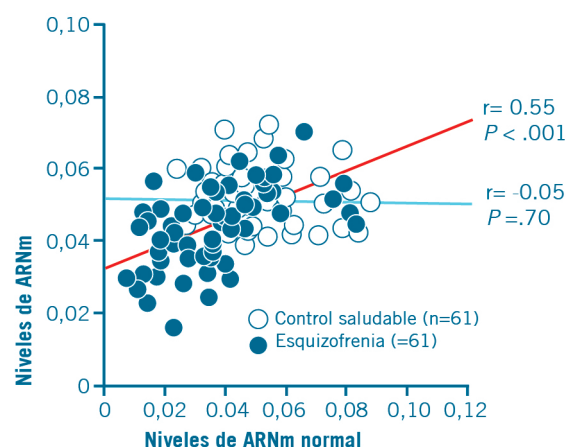
Los niveles de ARNm *NARP* fueron significativamente bajos en las muestras de esquizofrenia en relación a controles



Kimoto S, Zaki MM, Bazmi HH, Lewis DA. 2015.

Figura 14

Correlación entre los niveles de ARNm *NARP* y GAD 67



Los niveles de ARNm *NARP* fueron positivamente correlacionados con los niveles de ARNm de GAD 67 en las muestras de la esquizofrenia (línea de color rojo) pero no en los controles (línea celeste).

Kimoto S, Zaki MM, Bazmi HH, Lewis DA. 2015.

endofenotipos. La identificación de endofenotipos, que son estables a lo largo de la vida, están usualmente relacionados con menos genes, que a su vez son más específicos y menos susceptibles a los factores ambientales (25).

Receptor D4

Un polimorfismo interesante se ha encontrado en el receptor D4. El gen de este receptor tiene una forma corta y una forma larga. Esta última consta de siete repeticiones de dominios citoplásmicos. Las formas cortas y largas del receptor parecen tener propiedades ligeramente diferentes de señalización en respuesta a la dopamina. Estas pequeñas diferencias en la forma larga del receptor podrían estar correlacionadas con la búsqueda de la novedad (1).

Con respecto al receptor D4 se evaluó la asociación entre la metilación de DRD4 y la EQZ. Se encontró un dimorfismo de género de la metilación DRD4 en la susceptibilidad a la enfermedad. La modificación epigenética puede ayudar a elaborar los mecanismos patológicos de la EQZ y proveer nuevos aspectos biológicos del gen DRD4. La metilación aberrante del gen DRD4 puede ser un biomarcador de valor en el género masculino para monitorear el riesgo y desarrollo de la enfermedad (2).

Genes y GABA

De los genes que participan en la neurotransmisión gabaérgica, el más afectado en los esquizofrénicos es el que codifica para la enzima glutamato decarboxilasa (GAD 67kDA), cuya

expresión es deficitaria (3).

El gen humano PV (parvalbúmina) se encuentra localizado en cromosoma 22q12-q13.1 región frecuentemente sugerida por contener loci susceptibles para esquizofrenia.

La perturbación selectiva en la neurotransmisión GABA, neuronas PV+, probablemente altere la coordinación funcional de la actividad de las neuronas piramidales de la CPF y, de este modo, contribuya a los déficits en la memoria de trabajo (WM) presentes en sujetos con esquizofrenia.

Este déficit de la WM parece reflejar las alteraciones en la generación de las oscilaciones gamma en la corteza prefrontal dorsolateral. Las oscilaciones gamma requieren de la excitación fásica de interneuronas gabaérgicas que contienen parvalbúmina. Por lo tanto, las oscilaciones gamma dependen, en parte, del número de receptores de glutamato en las interneuronas parvalbúmina.

La relación AMPAR/NMDAR en las sinapsis de interneuronas parvalbúmina es aproximadamente tres veces mayor que en las neuronas piramidales corticales y otras interneuronas. El *knockout* selectivo de las subunidades AMPAR GluR1 o GluR4 de las interneuronas parvalbúmina reduce la conducción excitatoria y la potencia de las oscilaciones gamma. Además, la rápida excitación de las interneuronas parvalbúmina mediada por AMPAR es suficiente para mantener las oscilaciones gamma. Estos datos sugieren que las alteraciones del AMPAR sobre las interneuronas podrían contribuir al deterioro de las oscilaciones gamma en la EQZ.

Figura 15

El gen humano PV se encuentra localizado en el cromosoma 22q12-q13.1 región frecuentemente sugerida por contener loci susceptibles para esquizofrenia. Las alteraciones selectivas en su expresión en las interneuronas, podrían contribuir a los déficits cognitivos y *working memory*.

Modificado de: Sowell, Thompson y col. Am J Psych, 2000. Hashimoto, Volk, Mimics y col. J of Neurosci 2003. Arango, Gogtay, Rapoport y col. Schiz Bull 2008. N Gogtay y col. Schiz bull 2008.

Figura 16

La esquizofrenia presenta déficits presinápticos multigénicos

- El grupo que presentó mayores diferencias en la esquizofrenia fue el relacionado con la función secretoria presináptica (grupo PSYN) cuyas proteínas participan en la “mecánica” de la liberación de neurotransmisores en el ciclo fusión-exocitosis.
- La deficiencia de proteína RGS 4, que interviene en la *señalización de proteínas G*, se correlaciona con la regulación de proteínas Gi/Gq acopladas a los receptores *target* de los antipsicóticos típicos y atípicos.

La proteína RGS4 mapea en la región cromosómica 1q21-22, un *locus* vinculado en alta susceptibilidad con la esquizofrenia.

Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia. Vol.1. Director Luis María Zieher. 2009.

Un regulador potencial de AMPAR que media la excitación de las neuronas parvalbúmina es el gen temprano *NARP* (del inglés *neuronal activity-regulated pentraxina*), expresado en las neuronas piramidales en respuesta a la activación neuronal. La proteína *NARP* es secretada en terminales axonales glutamatérgicas presinápticas hacia las interneuronas parvalbúmina. En estas sinapsis, *NARP* ayuda al cluster GluR4 conteniendo AMPARs y mejora el *input* excitatorio en las interneuronas parvalbúmina (PV+). De acuerdo con estos hallazgos, se infiere que la disminución de *NARP* contribuiría a una expresión reducida de AMPAR en estas interneuronas.

Debido a que la expresión de la descarboxilasa del ácido glutámico 67 kD (GAD67), la principal enzima de la síntesis de ácido γ -aminobutírico en la corteza, está regulada por la actividad neuronal y es menor en las interneuronas parvalbúmina en el córtex prefrontal dorsolateral de las personas con esquizofrenia. También se observó si la expresión *NARP* afectó los niveles de ARNm de GAD67 en el córtex prefrontal dorsolateral.

Es poco probable que los bajos niveles de ARNm de GAD67 y *NARP* en muestras de individuos entre 17 y 83 años con EQZ sean consecuencia de la progresión de la enfermedad.

Los niveles más bajos de ARNm *NARP* en personas con esquizofrenia parecen ser debidos al proceso de la enfermedad, en lugar de los factores frecuentemente asociados.

Se observó que entre las 62 muestras de individuos con esquizofrenia estudiados por qPCR* ninguno de los factores de comorbilidad examinados representó una menor expresión de ARNm *NARP*.

Por lo tanto una menor expresión de ARNm *NARP* en las neuronas piramidales podría ser un aspecto específico del proceso de la enfermedad que contribuye a disminuir la conducción excitatoria hacia las interneuronas parvalbúmina en la EQZ. Esta reducción excitatoria puede conducir a una menor síntesis de ácido gamma aminobutírico en dichas interneuronas, contribuyendo a reducir la capacidad de la producción de las oscilaciones gamma requeridas para la WM.

Sin embargo, no se descarta una disminución en la expresión del ARNm *NARP* durante las primeras etapas de la enfermedad clínica, ya que no se dispone de datos sobre las personas inmediatamente antes y después de la aparición de la psicosis (27).

El ARNm *NARP* es expresado en las células piramidales y la proteína *NARP* es secretada en las sinapsis de las interneuronas PV+ (parvalbúmina+). En estas sinapsis colabora con los AMPAR.

Déficits presinápticos multigénicos

Como dice el doctor Luis M. Zieher, la maquinaria presináptica sería clave en la EQZ, ya que allí estarían los grupos de genes más afectados.

Habría dos grupos definidos de alteraciones en la expresión génica en pacientes esquizofrénicos:

- Proteínas sinápticas.
- RGS4.

El grupo PSYN está relacionado con la función secretoria presináptica y sus proteínas participan en la liberación de neurotransmisores en el ciclo fusión-exocitosis.

Las proteínas de este ciclo (cascada PSYN) más alteradas son:

- NSF (n-ethyl maleimide sensitive factor).
- Sinapsina 2.

Habría una liberación alterada de vesículas sinápticas, debido a la expresión reducida o la mutación de múltiples genes PSYN.

No se encontrarían cambios en la expresión génica de las tres proteínas que conforman el complejo trimérico en la fusión-exocitosis.

Sería la expresión de proteínas reguladoras de la mecánica de la secreción de neurotransmisores la que se encuentra alteradas.

Los genes de NSF y la ATPasa vesicular mapean en el cromosoma 17q21 y se relacionan con el desarrollo de síntomas de EQZ.

La bomba de protones de 42 kDa, una ATPasa involucrada en el almacenamiento vesicular, el NSF o factor citosólico que permite el ensamble del complejo trimérico; y la sinapsina 2, que forma un *pool* de depósito que fija las vesículas sinápticas a proteínas del citoesqueleto, (tubulina) y cuya solubilización luego del ingreso de Ca^{2+} libera a la vesícula sináptica permitiendo su acceso a la zona activa de la sinapsis, serían las más afectadas.

Esto se observaría en la EQZ en situaciones de alta tasa de disparo (*firing*) sincronizado y sostenido, incluyendo el LTP, sin la capacidad suficiente para sostener tanto la frecuencia como la duración de las descargas dentro de la corteza y entre estructuras corticales y subcorticales como los circuitos cortico-estrio-tálamo corticales (28).

RGS4

La proteína RGS4 mapea en la región cromosómica 1q21-22, un locus vinculado en alta susceptibilidad con la esquizofrenia. De los 71 genes representados con sondas de *microarrays* en la región citogenética 1q22, los niveles de RGS4 se encontraron alterados.

Las delecciones en la región 21q11-12 codifican para numerosos genes relacionados con la sinapsis, con una prevalencia en la esquizofrenia 25 veces mayor que en la población mundial.

En el cerebro, la RGS4 es uno de los miembros de una familia de proteínas activadoras de GTPasa que reducen la duración de la respuesta de las neuronas postsinápticas luego de la liberación de neurotransmisores, que se unen a receptores acoplados a proteínas G como el metabotrópico glutamatérgico, el 5HT2 y el D2.

La expresión de este regulador de la señalización de proteínas G se encontró reducida en la mayoría de los esquizofrénicos.

El análisis por *microarrays* reveló una significativa disminución (50-84%) en los niveles de expresión en 10 sujetos examinados.

La deficiencia de RGS4 junto con la alteración de la liberación presináptica de los neurotransmisores, se correlaciona con la regulación de proteínas Gi/Gq acopladas a los receptores target de los antipsicóticos típicos y atípicos (3).

Serotonina y genética

El gen del transportador de serotonina (5-HTT) se localiza

* La PCR cuantitativa o PCR en tiempo real es una variante de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizada para amplificar y simultáneamente cuantificar de forma absoluta el producto de la amplificación de ADN.

en el brazo largo del cromosoma 17. Es un gen polimórfico, para el cual se han encontrado 14 alelos en una muestra de individuos caucásicos y japoneses. Codifica para una proteína transmembrana, la cual es regulada por receptores acoplados a proteínas G y vías mediadas por proteínas quinasas.

La importancia del gen 5-HTT es sobre la interacción entre la serotonina y el ambiente. En humanos se ha encontrado una asociación entre este gen y la respuesta del individuo a factores ambientales estresantes. Se halló que este gen está asociado con el desarrollo de depresión en personas que sufren esquizofrenia (entendiendo a la esquizofrenia como el factor estresante).

No se ha encontrado una asociación entre el genotipo y suicidabilidad o con el intento suicida, pero sí con la agresividad del intento suicida, observándose en esquizofrénicos el 10% de los suicidios (28).

Acetilcolina y genética

Receptor nicotínico

En el SNC los receptores nicotínicos se localizan preferentemente en las neuronas presinápticas, donde modulan la liberación de los neurotransmisores tales como la dopamina, la serotonina, el ácido γ -aminobutírico, la noradrenalina, la acetilcolina y el glutamato.

Han sido identificados 17 genes diferentes que codifican para distintas subunidades de estos receptores. En el SNC, las diferentes combinaciones de las subunidades producen múltiples subtipos de receptores nicotínicos, que muestran diferentes propiedades funcionales. Cada subtipo podría presentar una distribución regional, celular y subcelular distinta, lo cual podría contribuir a explicar su participación en los diferentes procesos fisiológicos y patológicos como la EQZ.

Es conocido que en la EQZ la disminución en la expresión del receptor nicotínico del subtipo $\alpha 7$, está estrechamente relacionada con la alteración de los mecanismos de filtraje de las señales auditivas en pacientes esquizofrénicos. En sujetos normales, un estímulo auditivo inicial desencadena una respuesta excitadora que activa los mecanismos inhibitorios. Estos últimos disminuyen la respuesta excitadora ante un estímulo subsiguiente. En los esquizofrénicos los estímulos auditivos subsecuentes no disminuyen las respuestas excitadoras. Esta alteración se alivia temporalmente con la administración de nicotina o al fumar tabaco (29).

Evidencia de estudios genéticos apuntan hacia la asociación entre la EQZ y los polimorfismos en la subunidad $\alpha 7$ nAChR y el gen (CHRNA7). Además, un estudio reciente realizado por Kunii et al. (2015) reportó una sobreexpresión al gen quimérico* $\alpha 7$ nAChRs (CHRFAM7A), considerado como el regulador negativo predominante de la función $\alpha 7$ nAChR en la corteza prefrontal dorsolateral en pacientes con EQZ.

La interacción genética en las subunidades $\alpha 4$ y $\beta 2$, y la EQZ también sugieren una posible conexión entre la EQZ y $\alpha 4 \beta 2$ nAChRs.

En lo que respecta al cerebro, los nAChRs $\alpha 7$ y $\alpha 4 \beta 2$ son los receptores mayormente repartidos entre la familia de nAChR. Los nAChRs $\alpha 4 \beta 2$ poseen un alto grado de afinidad con la nicotina, se demostró también que se desensibilizan y des-

inhiben gradualmente hasta llegar a un nivel de exposición a la nicotina de manera continua. Por otro lado, el receptor $\alpha 7$ nAChR se caracteriza por una rápida activación/desensibilización e incrementada permeabilidad al Ca^{++} , pero posee una baja afinidad por la nicotina. En virtud de mayor permeabilidad al Ca^{++} , los $\alpha 7$ nAChR facilitan la señalización de vías tales como ERK1/2 y CREB.

También se demostró, por medio de estudios de imágenes neuronales, haciendo uso de la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET) que hubo una reducción del $\beta 2$ -nAChR en fumadores con EQZ en comparación con aquellos fumadores que no tenían EQZ, pero un incremento en comparación con pacientes EQZ no fumadores. Estos hallazgos sugirieron que, ya sea la sensibilización o el *turnover* de $\alpha 4 \beta 2$ nAChRs es anormal en sujetos con EQZ y que el consumo de nicotina puede representar un intento de restaurar la función de nAChRs en la EQZ.

Es posible que algunos de los efectos sobre la densidad de nAChR en fumadores con EQZ, pueda darse como consecuencia de interacciones entre la nicotina y drogas antipsicóticas.

Tanto $\alpha 7$ y $\beta 2$ nAChR son importantes para mantener la cognición y median los efectos de la nicotina en las funciones cognitivas.

Adicionalmente, se ha visto que el uso temprano de tabaco, incrementa el riesgo de desarrollar EQZ y está siendo discutido a la luz de la desregulación de nAChR que podría actuar como una vulnerabilidad compartida, el factor de dependencia al tabaco en comorbilidad con la EQZ (31).

Gen Dysbindin-1

Regulación de la exocitosis de BDNF y las sinapsis interneuronales GABAérgicas

Variaciones genéticas en dysbindin-1 (DTNBP1 o dysbindin-1, del inglés *dystrobrevin binding protein-1*) han sido implicadas como un riesgo en la patogénesis de la EQZ.

La codificación de la proteína dysbindin-1 tiene como función la regulación de la actividad y el desarrollo sinápticos en la corteza cerebral.

La pérdida de la misma, produjo una disrupción en la transmisión glutamatérgica y gabaérgica en el córtex cerebral y en las neuronas piramidales que presentan una excitabilidad incrementada, debido a la reducción de los *inputs* inhibitorios. Sin embargo, los mecanismos por los cuales la actividad reducida de dysbindin-1 causa déficits sinápticos inhibitorios permanecen desconocidos.

Un decrecimiento en dysbindin-1 reduce la exocitosis de BDNF en las neuronas excitatorias corticales determinando una disminución del número de sinapsis inhibitorias, sintetizadas en neuronas excitatorias.

Dos genes están relacionados con el riesgo de EQZ (BDNF y dysbindin-1) ya que funcionan juntos para regular el desarrollo interneuronal y los circuitos de la actividad cortical.

Convergiendo lo experimental y la evidencia clínica se sugiere que una disfunción de la inhibición gabaérgica trae un desbalance entre excitación e inhibición en el córtex cerebral, asociados con la disfunción de estos dos genes implicados en la patofisiología de la enfermedad.

* Las quimeras incluyen exones de dos genes diferentes y, por tanto, los ARN quiméricos tienen capacidad para producir proteínas que combinan parte de las funciones de dos proteínas distintas.

El gen *dystrobrevin* ligado a la proteína 1 (DTNBP1 o *dysbindin-1*) que codifica *dysbindin-1* ha sido implicado en varios estudios como un gen potencialmente susceptible para producir EQZ.

En la EQZ, *dysbindin-1* estaría reducido en la corteza y las neuronas límbicas, sugiriendo que los niveles reducidos de esta proteína pueden ser una característica de la enfermedad.

En ratones, la pérdida de la función mutante en *dysbindin-1* (*dys-MT*) disrumpe ambas transmisiones, glutamatérgicas y gabaérgicas en la CPF y exhiben una mayor excitabilidad, presumiblemente debido a la reducción de la señal gabaérgica. Esta disrupción es asociada con los déficits en la WM.

El mecanismo que subyace a la pérdida de la actividad inhibitoria en ratones de *dys-MT* permanece sin clarificar debido a que la expresión de *dysbindin-1* está más restringida para las neuronas excitatorias que para las interneuronas.

Además, hay un rol de *dysbindin-1* en la exocitosis del BDNF, importante factor trófico para la diferenciación y la supervivencia de neuronas inhibitorias a partir de neuronas excitatorias.

Se determinó que la reducción de la secreción de BDNF, reduce el número de sinapsis funcionales gabaérgicas y su desarrollo. Estas son transneuronamente formadas en neuronas excitatorias. Dado que las interneuronas no pueden sintetizar BDNF por sí mismas, pero requieren del BDNF para la formación y el mantenimiento de sus sinapsis, los resultados demuestran que estos productos genéticos con susceptibilidad en la EQZ (BDNF y *dysbindin-1*) funcionan juntos para regular el desarrollo de las sinapsis interneuronales.

La reducción de la expresión de *dysbindin-1* en las interneuronas no cambió la morfología ni el número de vesículas y su contenido en GABA, mientras que en las neuronas excitatorias redujo el número de sinapsis inhibitorias.

En los pacientes con EQZ en el neocórtex, la síntesis de la enzima glutamato decarboxilasa (GAD) está reducida. Este hallazgo fue repetidamente confirmado y demostrado en estudios que exhiben alteraciones en varios componentes pre y postsinápticos del sistema gabaérgico.

El BDNF podría representar el único factor trófico posible para la actividad transneural cuya disfunción ha sido asociada con EQZ.

La ablación genética muestra que la señal mediada por BDNF y TrkB, el receptor del BDNF, regula la formación de sinapsis inhibitorias, su maduración y mantenimiento en la corteza cerebral.

Más aún, la reducción de BDNF en las neuronas excitatorias del córtex produce una disminución de las sinapsis inhibitorias en estas neuronas, por lo tanto, las neuronas inhibitorias dependen del BDNF que es secretado desde las neuronas excitatorias, debido a que las interneuronas no expresan ARNm BDNF.

La aplicación de BDNF rescata la reducción del número de sinapsis funcionales inhibitorias en las neuronas excitatorias inducidas por el *knockdown* de *dysbindin-1*.

Se piensa que la disrupción de *dysbindin-1* se correlaciona con la disfunción glutamatérgica. Sin embargo *dysbindin-1* (*dys-MT*) en ratones disrumpe la neurotransmisión inhibitoria en el hipocampo y en la CPF a través de mecanismos desconocidos.

Se demostró que la pérdida de *dysbindin-1* desde las neuronas excitatorias corticales inducen a una reducción en las sinapsis funcionales inhibitorias como se confirmó en *dys-MT*

ratones en córtex e hipocampo.

Sin embargo, la pérdida de *dysbindin-1* desde las neuronas inhibitorias no trajo defectos en la morfología de las dendritas o formación de botones sinápticos axonales. Esto fue debido a la falta de expresión de *dysbindin-1* en las neuronas gabaérgicas.

La expresión de la proteína *dysbindin-1* es ampliamente distribuida en el cerebro, pero está concentrada en sinapsis dentro de regiones del cerebro que son comúnmente afectadas en la EQZ, como el hipocampo, el cuerpo estriado y la CPF. Más aún, ratones *dys-MT* exhiben déficits de comportamientos parecidos a la EQZ representando, de este modo, claros modelos de la enfermedad (32).

Prolina dehidrogenasa y genética

La prolina dehidrogenasa (PRODH) ha demostrado ser un factor genético importante en la aparición de la esquizofrenia en algunas poblaciones.

Hay un locus de susceptibilidad para EQZ en el cromosoma 22q11. Este locus ha sido sugerido por estudios de ligamiento del genoma completo. Se ha observado una frecuencia, mayor a la esperada, de microdeleciones 22 q11 en pacientes con EQZ y, que el 20-30 % de los individuos con estas microdeleciones, desarrollaron EQZ, un trastorno esquizoafectivo durante la adolescencia o la edad adulta. Este locus fue estudiado en una región de 1.5 Mb.

Recientemente, se reportó una alta tasa de microdeleciones en 22q11 en una cohorte de 47 pacientes con EQZ desarrollada en el inicio de la infancia, una extraña y grave forma que se da al inicio de los 13 años. Por lo tanto, esta región 1,5 Mb puede contener uno o más genes que predisponen a los individuos a la esquizofrenia.

Además, se reportó, en estudios de tres series de muestras independientes, una asociación entre varios polimorfismos de nucleótido simple (SNP) dentro del gen de la PRODH y la esquizofrenia. La PRODH, que está situada en la región más centromérica de la región de microdeleción 22q11, codifica una enzima mitocondrial que convierte prolina a D1- pirrolina - 5 -carboxilato y está implicada en la transferencia del potencial redox través de la membrana mitocondrial. El gen PRODH consiste en 15 exones que están localizados en una pequeña muestra de secuencia repetida, y es ampliamente expresado a lo largo del cerebro así como en otros tejidos. La PRODH codifica a la prolina oxidasa (POX) y ha sido asociada con EQZ a través de una vinculación entre 22q11 y el síndrome del velo cardio-facial.

Se ha demostrado que los polimorfismos funcionales en PRODH están vinculados al riesgo de sufrir esquizofrenia. Se encontró una asociación positiva entre la esquizofrenia y los SNPs identificados previamente que aumentaron la actividad enzimática, y una asociación negativa entre tres polimorfismos que disminuyeron la actividad de POX. Se analizaron estos tres SNP porque capturan la mayor parte de la variación alélica común en este gen. La sustitución en 757 C/T y 1852G/A reduce la actividad de la enzima, mientras que la sustitución de 1766A/G aumenta la actividad enzimática. La función de PRODH sería la de modular la actividad sináptica.

En un estudio pangenómico realizado por Hao Yu *et al.* se detectaron 5 locus relacionadas con la respuesta antipsicótica, ubicados en los cromosomas 2, 4, 5, 9 y 3 con respues-

ta específica a determinados antipsicóticos. En éste nuevo hallazgo se encontraron 3 genes: CACNA 1 C relacionado con la respuesta a olanzapina. Este es uno de los genes más importantes para la Esquizofrenia en poblaciones europeas y chinas. El CNTN4 se halló relacionado con la respuesta específica al aripiprazol en la etnia Han. También en ésta etnia se encontró que el SLC1A1 estaba relacionado con la respuesta a la risperidona (34).

Conclusiones

Una mayor comprensión de los factores genéticos que influyen en la esquizofrenia podría ayudar a identificar rápidamente a los pacientes y facilitar el tratamiento.

“Esto sugiere que la genética humana puede apoyar el desarrollo de nuevas terapias y ofrecer un nuevo conocimiento sobre su seguridad de forma temprana en el desarrollo de los fármacos”, indica Robert Scott, investigador en la Universidad de Epidemiología de la Universidad de Cambridge.

Bibliografía

1. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neuroscience. 5th Ed. New York: Mc Graw Hill, Interamericana; 2013. Capítulo 3. p. 39-70.
2. Zieher LM. Natura – Nurtura en la conformación temprana del fenotipo conductual. En: Brió MC, ed. Tratado de psicofarmacología y neurociencia. Volumen I Esquizofrenia y otras psicosis. Neurobiología y terapéuticas. Buenos Aires. Editorial ScienS S.R.L.; 2009.; p. 31-43.
3. Zieher, LM. Aspectos neurobiológicos de la esquizofrenia. Tratado de psicofarmacología y neurociencia. Volumen I, Esquizofrenia y otras psicosis. Neurobiología y terapéutica. Primera edición. Buenos Aires. Editorial ScienS S.R.L.; 2009; p. 63-71.
4. Wu JQ, Chen DC, Tan YL, Tan SP, Xiu MH, Wang ZR et al. Altered interleukin-18 levels are associated with cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 2016 May 1;76:9-15. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.01.013.
5. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis Hammond TR, Katami N, Tooley K, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016 Feb 11;530(7589):177-183. doi:10.1038/nature16549.
6. Dimitrov DH, Braida N, Walss-Bass C. The Link Between Immune System Dysregulation and Schizophrenia A Look at the Genetic Evidence. *Psychiatric Times*. October 5, 2011. [Consultado 2016 Abril 5] Disponible en: <http://www.psychiatrictimes.com/schizophrenia/link-between-immune-system-dysregulation-and-schizophrenia>.
7. Velazco F, López Mato A. Eje córtico límbico-hipotálamo inmune. *Psiconeuroinmunoendocrinología*. Buenos Aires. Ed. ScienS; 2008. p43-61.
8. Zhang XY, Tang W, Xiu MH, Chen da C, Yang FD, Tan YL, et al. Interleukin 18 and cognitive impairment in first episode and drug naïve schizophrenia versus healthy controls. *Brain Behav Immun*. August 2013;32:105-111.
9. Groisman R. Sinaptogénesis y esquizofrenia: rol de la proteína DISC 1. *Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencias*. Feb 2014; (84): 24-30.
10. Mao Y, Ge X, Frank CL, Madison JM, Koehler AN, Doud MK, et al. DISC1 regulates neural progenitor proliferation via modulation of GSK3 β -catenin signaling. *Cell*. 2009 Mar 20; 136(6): 1017-1031. doi: 10.1016/j.cell.2008.12.044.
11. Zorrilla Zubilete M. La señalización Wnt y Notch en el neurodesarrollo. *Maestría Psicofarmacología*. Universidad Favaloro. 2011.
12. Singh KK, De Rienzo G, Drane L, Mao Y, Flood Z, Madison J, et al. Common DISC1 polymorphisms disrupt Wnt/GSK3 β signaling and brain development. *Neuron*. 2011 Nov 17;72(4):545-558. doi: 10.1016/j.neuron. 2011.09.030.
13. Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S, Kamiya A, Brandon NJ, and Sawa A. Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends Neurosci*. 2009 Sep; 32(9): 485-495. doi: 10.1016/j.tins.2009.05.007.
14. Zieher, LM. Alteraciones de la corteza prefrontal en la esquizofrenia. *Tratado de psicofarmacología y neurociencia*. Volumen I, Esquizofrenia y otras psicosis. Neurobiología y terapéutica. Buenos Aires. Editorial ScienS S.R.L.; 2009. p 89-138.
15. Wang Q, Liu L, Pei L, Ju W, Ahmadian G, Lu J, et al. Control of synaptic strength, a novel function of Akt. *Neuron* 2003 jun 19; 38(6): 915-928. doi: 10.1016/S0896-6273(03)00356-8.
16. Mizuno M., Yamada K., Takei N., Tran M. H., He J., Nakajima A., Nawa H., Nabeshima T. Phosphatidylinositol 3-kinase: a molecule mediating BDNF-dependent spatial memory formation. *Mol. Psychiatry* 2003; 8(2): 217-224. doi:10.1038/sj.mp.4001215.
17. Beaulieu J. M., Tirotta E., Sotnikova T. D., Masri B., Salahpour A., Gainetdinov R. R., et al. Regulation of AKT signaling by D2 and D3 dopamine receptors in vivo. *J. Neurosci*. 2007; 27, 881-885. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5074-06. 2007.
18. Beaulieu J. M., Sotnikova T. D., Marion S., Lefkowitz R. J., Gainetdinov R. R., Caron M. G. An AKT/beta-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. 2005. *Cell* 122, 261-273. doi: 10.1016/j.cell.2005.05.012.
19. Tan HY, Nicodemus K K, Chen Q, Li Z, Brooke J K, Honea R, Kolachana B S, et al. Genetic variation in AKT1 is linked to dopamine-associated prefrontal cortical structure and function in humans. *J. Clin. Invest*. Jun 2008;118(6):2200-2208. doi: 10.1172/JCI34725.
20. Folsom TD, Hossein Fatemi S. The Involvement of Reelin in Neurodevelopmental Disorders. *Neuropharmacology*. 2013 May; 68: 122-135.
21. Gold JM, Hahn B, Zhang WW, Robinson BM, Kappenman ES, Beck VM, et al. Reduced Capacity but Spared Precision and Maintenance of Working Memory Representations in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(6):570-577. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.65.
22. Kantrowitz JT, Javitt DC. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia?. *Brain Res Bull*. 2010 Sep 30; 83(3-4): 108-121.
23. Stevenson JM, Reilly JL, Harris MS, Patel SR, Weiden PJ, Prasad KM, et al. Antipsychotic pharmacogenomics in first episode psychosis: a role for glutamate genes. *Translational Psychiatry* (2016) 6, e739. doi:10.1038/tp.2016.10.
24. Hui L, Han M, Huang XF, Ye MJ, Zhang X, He JC, et al. Association Between D β H Insertion/Deletion Polymorphism and Cognition in Patients With Chronic Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2016 Mar;77(3):379-85.
25. Loch AA, van de Bilt MT, Bio DS, do Prado CM, de Sousa RT, Valiengo LL, et al. Epistasis between COMT Val158Met and DRD3Ser9Gly polymorphisms and cognitive function in schizophrenia: genetic influence on dopamine transmission. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2015;37(3):235-241. doi:10.1590/1516-4446-2014-1553.
26. Cheng J, Wang Y, Zhou K, Wang L, Li J, Zhuang Q, et al. Male-specific association between dopamine receptor D4 gene methylation and schizophrenia. *PLoS One*. 2014 Feb 19;9(2):e89128. doi: 10.1371/journal.pone.0089128.
27. Kimoto S, Zaki MM, Bazmi HH, Lewis DA. Altered Markers of Cortical γ -Aminobutyric Acid Neuronal Activity in Schizophrenia: Role of the NARP Gene. *JAMA Psychiatry*. 2015 Aug;72(8):747-56. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0533Hernández Salón SL. Relación entre suicidabilidad y el polimorfismo del gen transportador de la serotonina en una muestra de pacientes con esquizofrenia [Tesis para alcanzar el grado de Licenciatura en Genética Humana]. Universidad de Costa Rica. Facultad De Ciencias Básicas Escuela De Biología Salón-Sede Rodrigo Facio II-2009.
28. López-Valdés HE, García-Colunga J La participación de los receptores de acetilcolina nicotínicos en trastornos del Sistema Nervioso Central *Salud Mental* 2003; 26 (3):66-72.
29. Frenkel-Morgenstern M, Valencia A. ARNs y proteínas quiméricas: una fuente de oportunidad clínica y un interesante problema científico. *Genética Médica News*. 3 de febrero de 2015. [consultado: 29 de mayo 2016] Disponible en: <http://revistageneticamedica.com/2015/02/03/arns-y-proteinas-quiméricas>.
30. Kunii Y, Zhang W, Xu Q, et al: CHRNA7 and CHRFAM7A mRNAs: co-localized and their expression levels altered in the postmortem dorsolateral prefrontal cortex in major psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2015; 172:1122-1130.
31. Parikh V, Kutlu MG, Gould TJ. nAChR dysfunction as a common substrate for schizophrenia and comorbid nicotine addiction: Current trends and perspectives. *Schizophrenia Research*. 2016; 171:1-15.
32. Qiang Yuan, Feng Yang, Yixin Xiao, Shawn Tan, Nilofer Husain, Ming Ren, et al. Regulation of BDNF exocytosis and GABAergic interneuron synapse by the schizophrenia susceptibility gene dysbindin1. *Biological Psychiatry*. Published Online: August 27, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.019>
33. Ghasemvand F, Omidinia E, Salehi Z and Rahmanzadeh S. Relationship between polymorphisms in the proline dehydrogenase gene and schizophrenia risk. *Genet. Mol. Res*. 14 (4): 11681-11691 (2015). DOI <http://dx.doi.org/10.4238/2015.October.2.1>.
34. Hao Yu, Hao Yan, Lifang Wang, Jun Li, LiwenTan, Wei Deng, Qi Chen, Guigang Yang, Fuquan Zhang, Tianlan Lu, Jiangli Yang, Keqing Li, LuxianLv, Qingrong Tan, Hongyan Zhang, Xiao Xiao, Ming Li, Xin Ma, Fude Yang, Lingjiang Li, Chuanyue Wang, Tao Li, Dai Zhang, Weihua Yue, para el Consorcio Farmacogenómico de Antipsicóticos Chino. Cinco locus nuevos relacionados con la respuesta al tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia: un estudio de asociación pangénómica. *The Lancet. Psychiatry*. Edición Argentina 2018.

Potencial terapéutico del Cannabis medicinal

Resumen

El Cannabis es una sustancia que fue utilizada como recurso terapéutico por la medicina tradicional desde hace miles de años. Mucho se ha discutido en favor o en contra de la utilización y durante algunos años su uso fue catalogado como ilícito y de abuso por su potencial efecto psicoactivo. Sin embargo, en los últimos tiempos se han llevado a cabo y continúan efectuándose numerosas investigaciones preclínicas y clínicas acerca de sus posibilidades terapéuticas.

Los cannabinoides se encuentran en las flores del Cannabis. Hasta el momento se han descubierto más de 130 cannabinoides, pero los estudios al respecto adicionan muchos más compuestos, con lo que podría llegar a considerarse un número total cercano a los 1.300.

Los efectos terapéuticos de los cannabinoides se dan por su interacción con el sistema endocannabinoide (SEC) que fue descubierto hace dos décadas y que regula la homeostasis en el organismo.

Este artículo propone brevemente aportar algunos conceptos acerca del potencial terapéutico del Cannabis acorde con la investigación desarrollada en el momento actual valorando la sintomatología sobre la que puede actuar y ejercer efectos beneficiosos. Este conocimiento hace posible su incorporación al arsenal terapéutico con el objetivo de ofrecer una mejor calidad de vida a quienes atraviesan diversas situaciones de afectación de su salud.

Palabras clave

Cannabinoides – Sistema endocannabinoide – Efectos terapéuticos.

Galzerano Julia. "Potencial terapéutico del Cannabis medicinal". *Psicofarmacología* 2019;112:26-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El uso medicinal del Cannabis data de miles de años, lo que ha sido registrado en diferentes países y culturas. A pesar de que su utilización se ha convertido en tema de debate a nivel mundial, independiente de su legalización o no, todavía es poca la formación de los integrantes del cuerpo médico en esta temática, razón por la cual no es incluido como recurso terapéutico en las prescripciones médicas.

Múltiples razones justifican la aseveración anterior, donde es necesario destacar que la construcción social del tema ha

repercutido muy fuerte en la formación académica de los profesionales de la salud. Hasta el momento actual la currícula menciona al Cannabis solamente como sustancia de abuso, ignorando u omitiendo los aspectos de la fisiología y los mecanismos de acción de esta sustancia.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es ofrecer una breve reseña del potencial terapéutico del Cannabis y los fundamentos teóricos que sustentan nuestra propuesta.

Los efectos terapéuticos de los cannabinoides se dan por su interacción con el sistema endocannabinoide (SEC) de nues-

tro organismo (Pertwee, 2015).

El SCE es un sistema de señales químicas y receptores que modula procesos fisiológicos concretos que intervienen regulando la fisiología celular. Este sistema está involucrado en regular una serie de procesos incluyendo el apetito, la sensación de placer, el sistema inmune, el humor, la memoria y el dolor. Está compuesto por receptores de cannabinoides que se clasifican en dos grandes tipos denominados CB1 y CB2. Los receptores integrantes del grupo CB1 (RCB1) se encuentran distribuidos en todo el cerebro, en el sistema nervioso periférico y en menor cantidad en otros órganos como el pulmón y el colon. Los receptores de cannabinoides del grupo CB2 (RCB2) se ubican en el sistema inmunitario y en algunas áreas del cerebro como el tronco cerebral (Pertwee, 2008).

Los principales endocannabinoides son la anandamida (AEA) y el 2 araquidonil glicerol (2AG). Una característica funcional de ambos es que son transmisores retrógrados, es decir, que actúan en contra de la corriente sináptica común. El efecto modulador es debido a que desde las neuronas receptoras se envían endocannabinoides a las neuronas emisoras. Otra importante diferencia con los otros sistemas es que los mencionados endocannabinoides no se encuentran almacenados, sino que se sintetizan a demanda. Ante una alteración, el SCE se pone en acción para corregirla, si es insuficiente, el uso de cannabinoides exógenos (ya sea fitocannabinoides (de origen vegetal) o de cannabinoides sintéticos, puede favorecer la recuperación funcional (Pertwee, 2015).

Los cannabinoides se encuentran en las flores del Cannabis y son exclusivos de la planta, y hasta el momento actual se han descubierto más de 130, los más conocidos son el tetrahidrocannabinol (THC), conocido por sus propiedades psicoactivas (aunque también tiene propiedades medicinales) y cannabidiol (CBD) más conocido por sus propiedades medicinales. Cada día se investiga y se conocen nuevas propiedades de los restantes cannabinoides. La planta del Cannabis tiene otros componentes como terpenos, polifenoles, vitaminas, aminoácidos y flavonoides, cuyo estudio ha demostrado que también poseen propiedades terapéuticas (efecto séquito o *entourage*) (Hanus, 2017).

Los cannabinoides son metabolizados por hidroxilación hepática y oxidación microsomal por el Citocromo P450 (sobre todo por la subunidad CYP2C9). Es muy importante tener en cuenta este proceso, por su posible interacción con otros medicamentos utilizados por los pacientes, ya que muchos de ellos se metabolizan en el mismo lugar y pueden cambiar la respuesta de cada uno. Esta es una de las razones por las cuales quienes indiquen Cannabis medicinal deben ser médicos formados en el tema y que los pacientes que usen Cannabis medicinal, deben informar a sus médicos tratantes este uso, para que puedan reajustar las dosis de la medicación que reciben. Otros tejidos como el intestino y el pulmón también participan en menor grado en la metabolización de estos compuestos por lo que es de importancia considerar la funcionalidad de los mismos en relación con su administra-

ción terapéutica (Pazos, 2017).

La eliminación de los metabolitos activos e inactivos de los cannabinoides se realiza por el riñón (12%) y por las heces (68%), también atraviesan la placenta y se excretan por la leche materna en la lactancia. El THC se puede encontrar, además, en el sudor, la saliva y el cabello (Pazos, 2017). La acción de los principales cannabinoides se ha estudiado en numerosas investigaciones preclínicas y también en menor cantidad en investigaciones clínicas. No todos los cannabinoides comparten las mismas características. Los cannabinoides tipo THC son más lipofílicos, tienen una acción central importante y actúan sobre los receptores del sistema RCB1. Por su parte, los que son de tipo (CBD) se encuentran como derivados carboxílicos, con menos lipofiliidad y por esto tienen más acción periférica.

Los efectos terapéuticos del Cannabis son muy variados y dependen del contenido y tipo de cannabinoides que contengan los preparados, así como de la combinación de estos cannabinoides, las vías de administración y la dosificación que se utilice (Pazos, 2017).

Las vías que utilización del Cannabis medicinal hacen que su absorción y la velocidad de ésta sean diferentes.

Las vías que se usan son:

- *la inhalatoria*, es la más eficaz sea fumada o vaporizada. Desde el punto de vista medicinal se recomienda vaporizar ya que fumar adiciona los riesgos de la combustión. La biodisponibilidad por este método es elevada, aunque existen variaciones personales entre 10% y 50%.

- *La vía oral/oromucosa/sublingual* tiene una absorción lenta y variable ya que no siempre el efecto es el mismo a igual dosis. Puede depender de los alimentos ingeridos por lo que se recomienda usarla después de la ingestión de estos y la biodisponibilidad es menor en esta vía por el metabolismo hepático que tienen los cannabinoides (14%). Esto quiere decir que los efectos tardan más en producirse, duran más y a igual dosis que la inhalada el efecto es menos intenso. No hay diferencias en la absorción de la vía oral, oromucosal y sublingual. Esta forma es la vía elegida para tratar afecciones crónicas, ya que se necesitan niveles elevados de manera mantenida.

- *La vía tópica* (cremas, ungüentos, parches) tiene una absorción lenta, duradera y no es demasiado alta, aunque no hay estudios controlados para ver la biodisponibilidad de esta vía.

- *La vía digestiva* no se aconseja para uso medicinal, ya que es muy difícil de controlar la intensidad de los efectos y el tiempo que demoran en aparecer, la biodisponibilidad es menor y es muy variable (4 a 12%) (Sanchez, 2017).

La psicoactividad de estos preparados, es algo que preocupa mucho a la población en general (médicos, posibles usuarios o distintas personas relacionadas con el tema) depende de las relaciones entre el THC más el CBN (cannabinol) sobre el CBD. Esta es la fórmula que se usa para determinarla y porcentajes mayores al 1% se considera que pueden ser representativos de psicoactividad (Peyraube, 2015).

El THC ha demostrado su acción como analgésico, anties-

pasmódico, antiemético, orexígeno y también se ha mostrado activo en trastornos neurodegenerativos como antiespástico (esclerosis múltiple, etc.), hipnótico, antitumoral. El CBD actúa como antidepresivo, antipsicótico, anticonvulsivante, antiinflamatorio, en reducir la percepción del dolor y disminución de la fobia social. Además, contrarresta los efectos psicoactivos del THC, sin afectar sus propiedades médicas (Baker, 2003).

Efecto orexígeno

Los cannabinoides mejoran la percepción quimiosensorial, este efecto se produce por la participación de los RCB1 en el hipotálamo y en el sistema límbico (sistema de recompensa). Ellos son quienes intervienen en los procesos de motivación o recompensa de la alimentación, como consecuencia de ello los alimentos saben mejor y esto repercute en un aumento del apetito. Sin embargo, hay estudios con resultados contradictorios dependiendo de si la acción de los cannabinoides es sobre los RCB1 en terminales excitatorias o inhibitorias, causando hiperfagia o anorexia, respectivamente. Esto nos explicaría las diferentes respuestas en pacientes (Suarez, 2017).

Efectos en la ansiedad y el sueño

Los receptores CB1 se encuentran en el cuerpo amigdalino, el hipocampo y en el córtex del cíngulo anterior, esta es la explicación de que el SEC es el que regula la ansiedad. El CBD es el cannabinoide utilizado para realizar algunos estudios en animales buscando propiedades ansiolíticas. El mecanismo de acción específico todavía es desconocido, aunque se plantea que podría activar directamente el receptor de 5HT1A (hidroxitriptamina), que es parte de la familia 5HT que a su vez es activada por la serotonina. Este receptor está acoplado a una proteína tipo G e influye en una serie de procesos como ansiedad, depresión, adicción y sueño, entre otros. Otra hipótesis existente a este respecto es que el CBD reduce la ansiedad cambiando la forma del receptor GABA-A de una manera que amplifica el efecto sedante natural del GABA, que es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (Uruguén, 2017).

Desde su descubrimiento hace aproximadamente más de 20 años, se sabe que el SEC es importante en la modulación del sueño y la vigilia. Diversos estudios demostraron que la acción del Cannabis mejora los parámetros del sueño, aumentando el sueño no REM N3 (sueño de ondas lentas) y disminuyendo el REM (*rapid eye movement*) y la densidad de los MOR (movimientos oculares rápidos). Los hallazgos muestran que esta acción es más efectiva en los pacientes que, además de trastornos del sueño, tienen patología comórbida en las que el Cannabis tiene acción (Babson, 2017).

Analgésico y antiinflamatorio

El dolor es una de las causas más comunes de consulta en la actividad médica, y se constata que puede incidir en la calidad de vida y en el funcionamiento general (la persona

que persiste con dolor presenta problemas con la calidad del sueño, alteraciones del humor, entre otros).

El empleo de Cannabis como recurso terapéutico para el dolor es uno de los usos más conocidos ya que distintas preparaciones han sido usadas para este fin desde hace muchísimo tiempo. Los hallazgos producidos por la investigación preclínica y clínica se han orientado hacia la posibilidad de que algunos tipos de dolor pudieran ser tratados con cannabinoides, como el dolor oncológico, el dolor neuropático y el dolor crónico. Los cannabinoides se han incluido en la lista de analgésicos como agentes de tercera línea para el dolor neuropático (*Centre for Clinical Practice at NICE*, 2013).

El efecto analgésico se debe a que los cannabinoides pueden bloquear e inhibir la transmisión del impulso doloroso en diferentes localizaciones:

- La activación de los RCB1 hace posible la acción a nivel del cerebro, la médula espinal y las neuronas sensoriales periféricas (dónde se controla la señalización del dolor). También pueden encontrarse receptores cannabinoides en los nociceptores: en el asta posterior de la médula espinal, la materia gris periacueductal, el tálamo y las regiones corticales asociadas al procesamiento central del dolor.

- Los RCB2 periféricos son los que actúan en el control del dolor inflamatorio, porque disminuyen la liberación de los mediadores proinflamatorios que participan en los procesos antinociceptivos (Russo, 2008; Ware, 2015).

Otra utilidad terapéutica se vincula a que el uso de cannabinoides para el dolor ayudaría a disminuir los efectos secundarios a largo plazo (efectos cardiovasculares, hepáticos, renales e incluso la muerte accidental por sobredosis) del uso de analgésicos, antiinflamatorios y derivados de opioides y que se requeriría menor cantidad de estos productos, ya que los cannabinoides potenciarían su acción. Diversos estudios preclínicos y clínicos se centran en este aspecto, aunque por el momento se necesitarían muchos más estudios clínicos para poder afirmar esta utilidad (Muñoz, 2015).

En el dolor neuropático que está asociado a numerosas enfermedades como diabetes, cáncer, esclerosis múltiple y virus de inmunodeficiencia humana es donde los cannabinoides han mostrado una mejor respuesta. Mejoran la alodinia que es la manifestación del dolor originado por estímulos no dolorosos, y la hiperalgesia que es el aumento de la sensibilidad a los estímulos dolorosos (*Centre for Clinical Practice at NICE*, 2013).

Antiespástico

La espasticidad es un fenómeno complejo, que se caracteriza por músculos tensos o rígidos y reflejos tendinosos profundos exagerados que dificultan la actividad muscular, la marcha, el movimiento o el lenguaje. Este síntoma puede aparecer asociado a la esclerosis múltiple o resulta de daños en el área de la corteza cerebral (corteza motora primaria) que es la que controla el movimiento voluntario.

El mecanismo de acción del Cannabis en la espasticidad

se explica porque atenúa el fenómeno de retroalimentación positiva que está regulado al alza en estos casos y modula la liberación de glutamato por el RCB1. Los receptores acoplados a proteínas unen GTP (nucleótido compuesto por ribosa, guanina y un grupo trifosfato), e inhiben la adenilato-ciclase disminuyendo la formación de AMP cíclico (adenosin monofosfato cíclico, que es un nucleótido que funciona como segundo mensajero en varios procesos biológicos). A la vez, producen activación de proteínas activadas por mitógeno MAP kinasas logrando la modulación de la plasticidad sináptica y la migración celular y remodelación de las neuritas (Zajicek, 2012, 2013).

La activación de RCB1 cierra los canales de calcio y abre los canales del potasio hiperpolarizando la terminal presináptica. Todo esto atenúa la liberación de neurotransmisores en distintos sitios como la médula espinal, el núcleo ventroposterolateral del tálamo. El SCE adapta todas estas respuestas, cortando el *feed-back* y de esta manera alivia la sintomatología (Fernandez-Ruiz, 2012).

Antitumoral

De acuerdo con investigaciones preclínicas los cannabinoides pueden reducir el crecimiento de distintos tipos de tumores. El THC activa los RCB1 y RCB2 en células tumorales e inhibe un grupo de enzimas que participan en diferentes procesos (AKT), que son esenciales para la supervivencia celular. Esto es lo que lleva a la muerte programada o "apoptosis" promoviendo la estimulación de la ceramida (membrana de las células que, cuando responde, puede ocasionar la muerte de las células tumorales por lo que resulta proapoptótica). Todo este mecanismo de la apoptosis lleva a la inducción de la autofagia o autodigestión celular y a la muerte celular programada. El CBD también activa la apoptosis, sin conocerse todavía en profundidad su mecanismo de acción (Galve-Ropert, 2000; Velasco, 2012; Velasco, 2017).

El crecimiento tumoral también se bloquea por la inhibición de la angiogénesis tumoral, porque se inhibe la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (Blazquez, 2003).

La modulación de las metaloproteinasas (enzimas responsables de la remodelación de la matriz extracelular), lleva a la inhibición de la capacidad de las células tumorales para invadir otros tejidos y, por lo tanto, a la disminución de las metástasis (Velasco, 2016, 2017).

Los cannabinoides tienen una selectividad sobre las células tumorales, respetando las sanas, lo que explica su baja toxicidad, en comparación con otros agentes antitumorales (Guzman, 2016).

Antiepiléptico

El Cannabis actúa en las epilepsias, porque el SCE inhibe la transmisión sináptica a través de la activación de los receptores RCB1, los que actúan sobre canales dependientes del calcio y del potasio modulando la liberación de glutamato en la brecha sináptica. De acuerdo con investigaciones preclíni-

cas el SCE puede estar alterado en las personas que sufren de epilepsia, porque tienen disminuida la expresión de los receptores CB1. Por esta situación es que el CBD exógeno puede ser capaz de regular el SCE, disminuyendo el nivel de excitabilidad neuronal (Kopel, 2014).

Este tratamiento está indicado en las epilepsias refractarias, es decir, epilepsias que no responden a 2 fármacos antiepilépticos a dosis máximas o donde los fármacos hayan dado efectos secundarios (Devinsky, 2016, 2017). En este tipo de epilepsia el Cannabis ha tenido su mayor nivel de aceptación y se encuentra dentro de las opciones terapéuticas en un cuarto lugar, cuando han fallado la cirugía de la epilepsia, la dieta cetogénica y el estimulador vagal. Como en todas las enfermedades que se tratan con Cannabis, hay que tener especial cuidado en qué tipo de componentes y qué proporción de ellos tienen los preparados que se usarán.

La parcial enumeración de las propiedades de los cannabinoides efectuada más arriba, justifica a nuestro entender del punto de vista clínico, considerar su potencialidad terapéutica en diversas afecciones.

Como conclusiones de este trabajo señalamos

1. Enfatizar en la importancia de considerar al Cannabis medicinal dentro del arsenal terapéutico para el caso de las patologías mencionadas para lograr una mejor respuesta ante las distintas sintomatologías que se presenten. Del mismo modo, es necesario precisar la importancia de la accesibilidad de la población a este recurso terapéutico, tanto en lo referido a los aspectos económicos como a la resolución de los problemas administrativos para su acceso real. Así también, es sustancial que en la preparación de los productos se sigan las prácticas de GMP (*Good Manufacturing Practice*: Buenas Prácticas de Fabricación) como garantía de calidad al uso médico que se les va a dar y disminuir entonces los riesgos de los preparados por contaminación con bacterias, hongos o metales pesados.

2. Ser cuidadosos en la prescripción, la formulación, la dosificación y la vía de administración del Cannabis, y como con cualquier medicamento, evaluar la relación costo-beneficio para realizar la indicación.

3. Construir un diálogo franco y abierto con los pacientes ya que pueden tener expectativas creadas más allá de lo que realmente puede aportarles la medicación y es una obligación ética de nuestra parte poner éstas en el lugar adecuado. En general quienes llegan al consultorio de Medicina cannábica son pacientes que ponen en esta Medicina su última esperanza y es solamente dándoles la información adecuada, que se puede mantener una buena relación médico-paciente y preservar su confianza manteniendo la veracidad de las posibilidades que este producto puede ofrecerles.

Es por esto que se deben utilizar solamente productos cuya composición se conozca y considerar los posibles riesgos asociados a su uso informándoles a los pacientes de los mismos. Los probables efectos adversos con Cannabis medicinal incluyen

taquicardia, hipotensión ortostática, broncodilatación, somnolencia diurna, relajación muscular, disminución de la motilidad gastrointestinal e hiperemia conjuntival, siendo estos efectos secundarios reversibles luego de su suspensión.

4. Cómo última reflexión, los médicos debemos tener información acerca del Cannabis medicinal de la misma forma

que de otros medicamentos que demuestran tener eficacia en las diversas patologías que se presentan, para incorporar estos productos en el arsenal terapéutico, así como poder dar una información oportuna, correcta y veraz a sus pacientes para hacer posible que la toma de decisiones referida al tratamiento sea consciente, libre y veraz y respetuosa de sus derechos.

Bibliografía

- 1. Babson KA, Scotile J, Morabito D. (2017). *Cannabis, cannabinoids y Sueño: una revisión de la literatura*. Informes actuales de la Siquiatría. Springer.
- 2. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson A. (2003). The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurology*, 2(5): 291-298.
- 3. Blázquez C, Casanova M, Planas A, Gómez del Pulgar T, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, Guzmán M. (2003). Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB journal*, 17: 529-31.
- 4. Centre for Clinical Practice at NICE (nov. 2013). *Clinical Guidelines. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings*. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence.
- 5. Devinsky O, Cross J, Wright S. (2017). Trial of cannabidiol for drug-resistant seizure in the Dravet syndrome. *The New England journal of Medicine*, 377(7): 699-700.
- 6. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, Cilio (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy, and open-label interventional trial. *The Lancet. Neurology*, 15, 270-278.
- 7. Fernández-Ruiz J. (2012). Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿qué hay detrás? *Revista de Neurología*, 54(10): 613-628.
- 8. Galve-Ropert I, Sanchez C, Cortes M, Gomez del Pulgar T, Izquierdo M, Guzmán M (2000). Antitumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nature Medicine*, 6, 313-319.
- 9. Guzmán M, Sánchez C y Velasco G. (2016). Potencial antitumoral de los cannabinoides. Pág. 129-138. Madrid, España: CEMA, S.L.
- 10. Hanus L. (2017). "How and why Cannabis became such formfamous medicines". Conferencia magistral, Montevideo, Uruguay, organizado por Monitor Cannabis y Sociedad Uruguaya de Endocannabinología (SUEN).
- 11. Koppel B, Brust J, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. (2014). Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(17): 1556-1563.
- 12. Muñoz E. (2015). Cannabis en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Revista Hospital de Clínicas Universidad de Chile*. 26: 138-47.
- 13. Pazos M, Grandes P. (2017). Cannabinoides y Sistema Endocannabinoide. En *Efectos Terapéuticos de los Cannabinoides*, coordinado por Ramos JA, 7-16.
- 14. Pertwee R. (2015). Endocannabinoids and their pharmacological actions. *Handbook of experimental pharmacology*, 231, 1-37.
- 15. Pertwee, RG. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology*, 153: 199-215.
- 16. Peyraube R, Bouso JC ¿Marihuana cómo medicina? Usos médicos y terapéuticos del cannabis y los cannabinoides. <https://www.mucd.org.mx/wp-content/uploads/2017/10/Marihuana-como-medicina.pdf> Ed.MUCD. 2015.
- 17. Russo E. (2008). Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Therapeutics and clinical risk management*, 4(1): 245-259.
- 18. Sanchez C. (2017). Preparaciones de cannabis utilizadas con fines terapéuticos. En *Efectos Terapéuticos de los Cannabinoides*, coordinado por Ramos JP, 25-38.
- 19. Suarez J, Vargas A, Arias F. (2017). Cannabinoides y los desórdenes metabólicos. En *Efectos Terapéuticos de los Cannabinoides*, coordinado por Ramos JA, 187-193.
- 20. Urigüen L, García B, Leza J, Callado L. (2017). Cannabinoides y trastornos mentales. En *Efectos Terapéuticos de los Cannabinoides*, coordinado por Ramos JA, 148-151.
- 21. Velasco G. (2017). *Cannabis y cáncer*. España: Fundación Canna.
- 22. Velasco G, Hernandez-Tiedra S, Dávila D, Lorente M. (2016). The use of cannabinoids as anticancer agents. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 64, 259-66.
- 23. Velasco G, Sanchez C, Guzman M. (2012). Towards the use of cannabinoids as antitumoral agents. *Nature reviews. Cancer*, 12, 436-44
- 24. Ware M, Wang T, Shapiro S, Collet J, COMPASS study team. (2015). Cannabis for the Management of pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *The journal of pain*, 16(12): 1233-1242.
- 25. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A. (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS Study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 362(9395): 1517-1526.
- 26. Zajicek J, Hobart J, Slade A, Barnes D, Mattison P, MUSEC Research Group. (2012). Multiple sclerosis and extract of Cannabis: results of the MUSEC trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 83(11): 1125-1132. Recuperado de: <https://jnnp.bmj.com/content/early/2012/07/11/jnnp-2012-302468>.