

# *Bases bioquímicas de la esquizofrenia*



El trastorno de la esquizofrenia resulta de una combinación de factores genéticos y ambientales. Los heterodímeros de receptores para neurotransmisores acoplados a proteínas G abren una nueva vía en el desarrollo de fármacos antipsicóticos

JOSE L. MORENO, MIGUEL FRIBOURG Y JAVIER GONZALEZ MAESO

La esquizofrenia es una enfermedad mental que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Afecta por igual a ricos y pobres, cultos e iletrados, septentrionales o meridionales. Y se numera entre las enfermedades con mayor gasto económico, según el Instituto Nacional de la Salud en los Estados Unidos.

El concepto de enfermedades con síntomas psicóticos existe desde los orígenes de la humanidad. Las culturas clásicas describen comportamientos similares a algunos de los síntomas relacionados con la esquizofrenia. Sin embargo, no sería hasta 1908 cuando Eugen Bleuler acuñara el término esquizofrenia.

Los primeros síntomas en un paciente esquizofrénico aparecen en la adolescencia o al comienzo de la edad adulta. Se clasifican en síntomas positivos, síntomas negativos y problemas cognitivos. Los positivos abarcan alucinaciones y delirios. Las alucinaciones hacen que la persona oiga o vea cosas que no están presentes o no existen. Los delirios son creencias falsas que suelen implicar una mala interpretación de las percepciones o de las experiencias.

Síntomas negativos son los que cursan con pobreza afectiva y pobreza del lenguaje o alogia, una mayor propensión al agotamiento físico y mental o abulia. Los trastornos cognitivos remiten a alteraciones en la concentración y la atención.

El avance en el desciframiento de las causas de la esquizofrenia se vio frenado por la heterogeneidad de la enfermedad y la ausencia de lesiones patológicas que, en otras enfermedades neurodegenerativas (alzheimer y parkinson) sirven de referencia. De hecho, la mayoría de los antipsicóticos utilizados en la actualidad fueron descubiertos como efec-

tos secundarios de fármacos originalmente diseñados para el tratamiento de un tipo de enfermedades distinto.

### Factores genéticos de la esquizofrenia

En la esquizofrenia convergen factores genéticos y ambientales. Los factores hereditarios desempeñan una función destacada, con cifras de heredabilidad que varían del 70% al 90%, según el tipo de estudio.

Las microduplicaciones o microdeleciones genómicas, denominadas también variantes estructurales o variantes en el número de copias (VNC), son la base molecular de numerosas enfermedades; entre ellas, patologías neurológicas y del neurodesarrollo. Existen alteraciones en los VNC implicadas en el riesgo de padecer esquizofrenia. Los resultados han abierto una nueva era en la investigación de las alteraciones genéticas relacionadas con la enfermedad. Sugieren que ciertas mutaciones poco habituales, capaces de alterar genes relacionados con vías del desarrollo embrionario del sistema nervioso central, contribuyen al origen de la esquizofrenia.

Importa también otro tipo de factores que operan de forma independiente de la secuencia del genoma: la concordancia observada de la enfermedad en hermanos gemelos homocigóticos. Un gemelo univitelino de un paciente con esquizofrenia tiene una probabilidad de alrededor del 50% de convertirse en esquizofrénico. Puesto que dos hermanos gemelos son genéticamente idénticos, eso significa que existen factores ambientales capaces de transformar o no una determinada predisposición genética en esquizofrenia.

#### 1. "FISH SCHIZOPHRENE" POR BRYAN CHARNLEY (1949-1991)

La imagen representa una metáfora de las alteraciones sensoriales en pacientes con esquizofrenia. Bryan Charnley, pintor inglés nacido en Stockton on Tees, fue diagnosticado con esquizofrenia en 1969. Su conjunto de obras y autorretratos está expuesto en el Centro de Investigación de Enfermedades Mentales de Oxford. El autor muestra de forma gráfica los síntomas de la enfermedad, así como algunas de las preguntas y desafíos aún por resolver en este campo de investigación.

#### RESUMEN

### Receptores acoplados a proteínas G

1 Se ha descrito más de un millar de subtipos de receptores acoplados a proteínas G, también conocidos como receptores de siete segmentos transmembrana.

2 Los receptores acoplados a proteínas G reconocen y se unen de forma específica a un gran número de hormonas y neurotransmisores, dando lugar a las diferentes respuestas celulares.

3 La mayoría de los fármacos terapéuticos, así como algunas de las drogas de abuso, tienen como principal diana determinados subtipos de receptores acoplados a proteínas G.

4 Los heterodímeros, unidades estructurales formadas por diferentes subtipos de receptores acoplados a proteínas G, suponen un nuevo desafío en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de las enfermedades neuropsiquiátricas.

## Características de la esquizofrenia

### Síntomas positivos:

Alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento.

### Síntomas negativos:

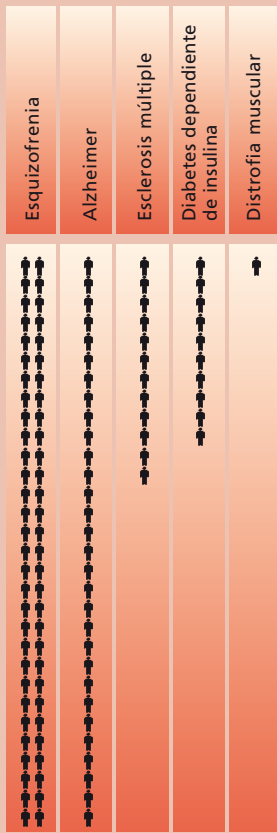
Pobreza afectiva, empobrecimiento del pensamiento y la cognición, falta de energía, falta de interés por las actividades consideradas normalmente placenteras.

### Trastornos cognitivos:

Problemas en la concentración y en la atención.

### Prevalencia:

0,5-1,5 % de la población. Independiente de clase social, cultura o poder adquisitivo. Primeros síntomas generalmente entre los 15 y los 25 años. Una de las 10 principales causas de incapacidad en los países desarrollados.



## Factores ambientales de la esquizofrenia

La investigación epidemiológica ha sacado a la luz factores prenatales y perinatales que aumentan el riesgo en la descendencia. Hay elementos ambientales que ocurren durante el proceso de desarrollo del feto; pensemos en infecciones víricas de la madre, hambruna, exposición de la madre a desastres ambientales o pérdida de seres queridos, y complicaciones obstétricas o del parto.

¿Cuál es el mecanismo por el que el ambiente prenatal y perinatal del feto aumenta el riesgo de padecer la enfermedad? ¿Existen diferentes mecanismos moleculares que llevan al desarrollo de la esquizofrenia? ¿Hay un mediador común responsable que sea inducido por los diferentes tipos de factores ambientales?

A propósito del mediador se habla de las citoquinas, un grupo de proteínas producidas fundamentalmente por linfocitos y macrófagos, así como por otras células del sistema inmunitario. Les compete regular el mecanismo de inflamación en respuesta a daños del tejido e infecciones. Los tipos de citoquinas que promueven la inflamación en el sistema inmunitario intervienen en el mecanismo de respuesta a condiciones ambientales hostiles.

El eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, parte esencial del sistema neuroendocrino, controla la digestión, el sistema inmunitario y el metabolismo energético. Asimismo, ese eje responde a situaciones de estrés y condiciones ambientales desfavorables, contribuyendo a la liberación y acumulación de citoquinas. Las citoquinas modulan también los procesos de migración y posición final de los diferentes tipos neuronales durante el desarrollo embrionario.

Estudios recientes en modelos animales sugieren que ciertos factores ambientales adversos inducen la expresión de determinados subtipos de citoquinas que, atravesando la barrera placentaria, alterarían el correcto desarrollo embrionario del sistema nervioso central del feto. Un mejor entendimiento del mecanismo molecular por el cual factores genéticos, ambientales e inmunitarios alteran el desarrollo embrionario y predisponen a la aparición de la esquizofrenia u otros estados psicóticos daría lugar al desarrollo de nuevos fármacos destinados no sólo a tratar los síntomas de la enfermedad, sino dirigidos hacia a su prevención.

## Antipsicóticos

El primer fármaco antipsicótico, la clorpromazina, fue descubierto en 1952 por Jean Delay (1907-1987) en el curso de la búsqueda de fármacos antiinflamatorios para el tratamiento del choque traumático postoperatorio. También él acuñó el término *neuroléptico* para designar fármacos capaces de mitigar los síntomas psicóticos. Dos de los fármacos antipsicóticos más utilizados, haloperidol y clozapina, se encontraron asimismo en la búsqueda de otro tipo de objetivos terapéuticos. El haloperidol se estaba desarrollando como fármaco analgésico; la clozapina fue descrita en 1958 como fármaco antidepresivo con propiedades neurolépticas.

Nada de extrañar, pues, que los antipsicóticos presenten un perfil farmacológico similar al de la clozapina o el haloperidol. Comparten una afinidad elevada por receptores para neurotransmisores monoaminérgicos, como la dopamina y la serotonina. Catalogamos de primera generación o típicos a los similares al haloperidol y, de segunda generación o atípicos, a los similares a la clozapina. Todos tienen como objetivo el tratamiento de los síntomas de la enfermedad, no a las causas.

El tratamiento requiere una administración crónica, persistente a lo largo de decenios. Muchos pacientes ni siquiera responden a la terapia. El uso de los fármacos antipsicóticos se halla, además, limitado por efectos adversos como parkinsonismo, distonias musculares, ganancia de peso y disminución de glóbulos blancos en la sangre (agranulocitosis).

En los últimos años, las nuevas líneas de investigación abiertas han proporcionado un mejor conocimiento de las causas neuroquímicas y moleculares. Y han aportado el descubrimiento de una nueva generación de fármacos antipsicóticos: los antipsicóticos del glutamato o glutamatérgicos. Cabe destacar, sin embargo, que tanto los antipsicóticos de primera y segunda generación como los del glutamato tienen como principal diana molecular a diferentes miembros de la familia de receptores conocida como acoplados a proteínas G.

## Receptores acoplados a proteínas G

La función de un organismo multicelular requiere que sus tipos celulares cumplan funciones especializadas y respondan a los diferentes estímulos para mantener la homeostasis fisiológica. Entre los mediadores extracelulares que modulan y coordinan la actividad celu-

## Evolución de los fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia

	Clasificación	Ejemplos	Mecanismo	Eficacia	Efectos secundarios
<b>Años cincuenta</b>	Típicos (primera generación)	Clorpromazina, Haloperidol	Bloqueo del receptor de dopamina D <sub>2</sub>	Síntomas positivos Ausencia de eficacia en la reducción de síntomas negativos	Síntomas extrapiramidales Parkinsonismo Distonias musculares
<b>Años noventa</b>	Atípicos (segunda generación)	Clozapina	Bloqueo del receptor de serotonina 5-HT <sub>2A</sub> Menor bloqueo del receptor de dopamina D <sub>2</sub>	Síntomas positivos Algunos síntomas negativos Es el fármaco más eficaz en la esquizofrenia resistente al tratamiento	Menos parkinsonismo Graves efectos secundarios en algunos pacientes, lo cual limita su uso
<b>1995</b>	Nuevos atípicos	Olanzapina, Risperidona, Quetiapina	Similar a la clozapina	Síntomas positivos Algunos síntomas negativos Menor eficacia en pacientes resistentes al tratamiento	Menos efectos secundarios
<b>2007</b>	Glutamatérgicos	LY404039	Activación del receptor metabotrópico de glutamato mGlu <sub>2</sub>	Síntomas positivos Algunos síntomas negativos	Ausencia de efectos secundarios conocidos

lar se citan hormonas, neurotransmisores, péptidos, proteínas, iones y lípidos, así como otros estímulos sensoriales (los fotones y los compuestos químicos responsables del olor y el sabor).

Los receptores para neurotransmisores se clasifican según su mecanismo de señalización celular. Esta clasificación funcional describe al menos tres tipos de receptores para neurotransmisores: canales iónicos, receptores asociados a enzimas y receptores de siete segmentos transmembrana acoplados a proteínas G.

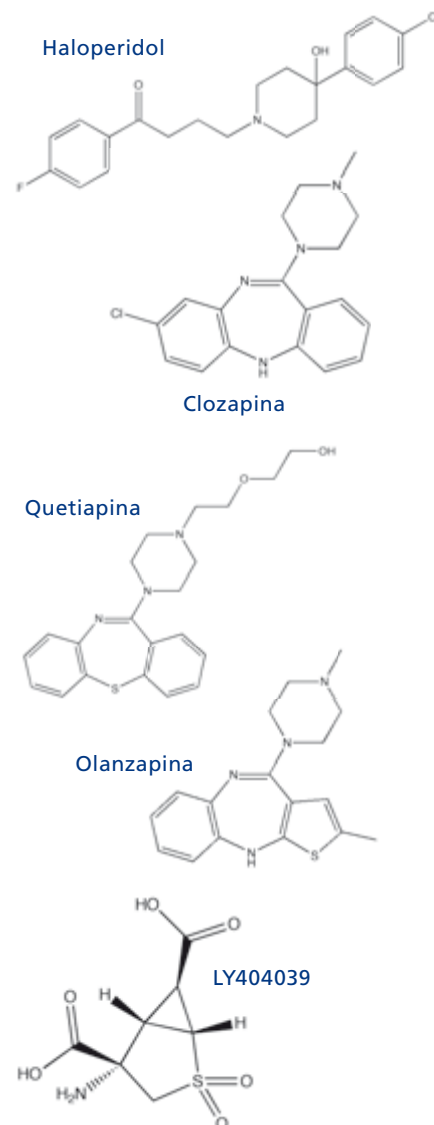
Conocidos por sus siglas en inglés GPCR, los receptores citados en último lugar deben su nombre al mecanismo de señalización celular mediado a través de la interacción directa con un grupo de proteínas heterotriméricas que se unen a nucleótidos de guanina (proteínas G). Para percatarnos de la utilidad de ese modelo estructural, baste advertir su conservación a lo largo de la evolución de las especies. Encontramos miembros de la familia de los receptores acoplados a proteínas G en hongos mucilaginosos, levaduras, plantas vasculares, protozoos y metazoos. En vertebrados, esta clase de receptores forma una de las familias más diversas. Representan alrededor del 3% del genoma de los mamíferos, y entre el 1% y 5% del total de la proteína celular.

Los receptores acoplados a proteínas G constituyen la diana de más de la mitad de los fármacos. Presentan todos el mismo tipo de estructura proteica. Consta de siete hélices  $\alpha$  que atraviesan la membrana plasmática celular. Así, los receptores acoplados a proteínas G

presentan un dominio extracelular con el extremo amino, siete segmentos transmembrana formados por hélices  $\alpha$  (los cuales forman el núcleo transmembranal) y un dominio intracelular con el extremo carboxilo. Cada uno de los segmentos transmembrana consta de unos 20-27 aminoácidos. La longitud de los extremos amino y carboxilo, así como los bucles que conectan los segmentos transmembrana, varían de un subtipo de receptores a otro.

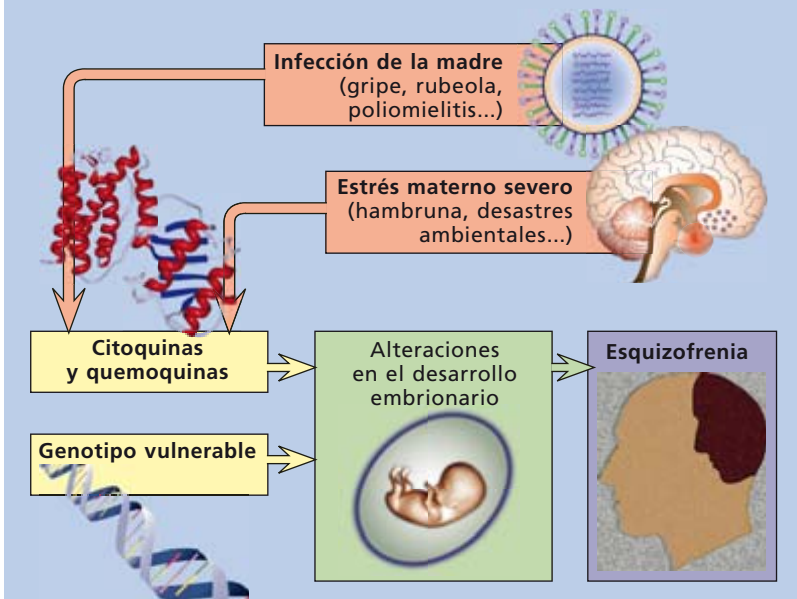
El análisis de las propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas de la secuencia de aminoácidos en las familias de receptores acoplados a proteínas G había sugerido ya una estructura proteica integrada por siete dominios transmembrana. Sin embargo, no se resolvió la primera estructura cristalina de un receptor acoplado a proteína G hasta el último decenio.

La estructura de la rodopsina (receptor de los fotones de luz en la retina) fue publicada recientemente, con una resolución de 2,8 Å. Representa un punto de inflexión en el estudio estructural de los receptores acoplados a proteínas G y en el conocimiento de su mecanismo molecular de activación. Sin olvidar que la rodopsina, un subtipo de receptor altamente especializado para la detección de la luz, exhibe características funcionales y bioquímicas que la distinguen de los receptores acoplados a proteínas G para hormonas y neurotransmisores. Fue a partir de 2007 cuando un grupo de laboratorios determinaron las estructuras cristalinas de los receptores de adrenalina  $\beta_2$  y  $\beta_1$ , de la opsina (forma de la rodopsina en ausencia de ligando) y del receptor de adenosina A<sub>2A</sub>.



## Esquizofrenia: factores genéticos y ambientales

Las hipótesis más establecidas en la actualidad describen la esquizofrenia como una enfermedad mental causada por la combinación de alteraciones genéticas y factores ambientales. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la infección y los estados de estrés severo de la madre durante el embarazo aumentan el riesgo de que su descendencia desarrolle esquizofrenia en la edad adulta. Las citoquinas y quemoquinas liberadas por el sistema inmunitario de la madre en respuesta a estos factores ambientales atraviesan la barrera placentaria y, en combinación con las alteraciones genéticas del feto, afectan el desarrollo embrionario con riesgo de esquizofrenia.



De acuerdo con esa investigación, los siete segmentos transmembrana se hallan orientados en sentido horario, del dominio transmembrana uno al siete, visto desde la superficie intracelular. Se aprecia un cuarto bucle intracelular, que forma la octava hélice  $\alpha$  del receptor, colocada en paralelo a la cara citoplasmática de la membrana celular.

Las estructuras de estos subtipos de receptores acoplados a proteínas G representan un avance en el conocimiento del mecanismo por el cual un determinado subtipo de receptor reconoce, de manera específica, a su ligando y transmite la señal a los grupos de proteínas expresadas en el citoplasma.

Mediante la unión con su ligando, los receptores acoplados a proteínas G transmiten al interior de la célula la señal que reciben. Las proteínas G operan, pues, a la manera de un interruptor que se encuentra en dos estados diferentes (activo e inactivo), en razón de la conformación estructural del receptor al que se

acoplan. La activación del receptor por ligandos endógenos (hormonas, neurotransmisores, etcétera) o por fármacos terapéuticos dispara el proceso de transducción de señales celulares, que comienza con la activación de la proteína G.

Se han descrito varios mecanismos estructurales por los cuales los receptores acoplados a proteínas G reconocen de forma específica a estos ligandos. Cabe citar la unión del ligando al núcleo integrado por los siete segmentos transmembrana del receptor (receptores de serotonina, dopamina, noradrenalina, etc.), al dominio extracelular del receptor en el que se encuentra el extremo amino terminal (receptores metabotrópicos de glutamato y receptores del ácido  $\gamma$ -amino butírico o GABA) e incluso ligandos que hidrolizan y cortan el dominio extracelular del receptor para activarlo (receptor de trombina).

La unión del ligando produce cambios conformacionales que exponen al citoplasma los residuos y grupos de aminoácidos alojados en el segundo y tercer bucle intracelular. Los aminoácidos situados en el tercer bucle intracelular desempeñan la capacidad del receptor para activar a las proteínas G, encargadas de transmitir la configuración estructural activa del receptor a las cadenas transducción de señales citoplasmáticas.

En cambio, la selectividad de un determinado subtipo de receptor por las diferentes familias de proteínas G ( $G_1$ ,  $G_s$ ,  $G_q$  y  $G_{12}$ ) viene determinada por los residuos y aminoácidos alojados en el segundo bucle intracelular del receptor. La estructura de las familias de proteínas G consta de tres subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) agrupadas en dos dominios:  $G_\alpha$  y  $G_{\beta\gamma}$ . Estas subunidades participan en la especificidad del acoplamiento con el receptor, siendo el extremo carboxilo de  $G_\alpha$  y el dominio  $G_{\beta\gamma}$  las regiones implicadas en dicha especificidad.

Hasta finales de los años noventa, el modelo estructural más aceptado para entender el mecanismo de interacción entre el receptor y la proteína G asumía que una molécula de receptor era capaz de acoplarse y activar a una molécula de proteína G. Sin embargo, en los últimos años, una serie de hallazgos han obligado a revisar ese modelo de acoplamiento entre el receptor y la proteína G.

Ciertos experimentos biofísicos en los que fueron reconstituidos determinados subtipos de receptores en vesículas de bicapas fosfolipídicas (similares a la membrana celular) demostraron que se requiere la interacción

física entre receptor y subunidades  $G_\alpha$  y  $G_{\beta\gamma}$  de la proteína G para que esta última adquiera su conformación estructural activa e inicie la cadena de señales intracelulares. Este modelo de activación se ve apoyado por las estructuras cristalinas de los receptores y las proteínas G, así como por ensayos bioquímicos y biofísicos con quimeras, creadas con diferentes fragmentos de las subunidades  $G_\alpha$  y  $G_{\beta\gamma}$ .

### Dímeros, oligómeros y heterocomplejos

¿Cómo es posible que los receptores, aceptados durante décadas como proteínas monoméricas, se acoplen y activen una proteína G dando lugar a la señal celular de la que son responsables? La hipótesis de que el acoplamiento a las proteínas G requiere la formación de dímeros o incluso oligómeros de receptores ha recibido reciente respaldo experimental. Se han descrito ejemplos como el receptor GABAB, que necesita formar un dímero para expresarse en la membrana celular y dar lugar a un receptor funcional. Así, aunque la subunidad GABAB-R1 reconozca al ligando que lo activa, se requiere también la subunidad GABAB-R2 para activar a la proteína G. Tal hallazgo abrió una nueva línea de investigación en farmacología molecular y bioquímica.

En la actualidad se han descrito una gran variedad de receptores acoplados a proteínas G, que forman dímeros (dos subunidades) y oligómeros (más de dos subunidades). Un paso más en la complejidad del mecanismo de señalización mediada por receptores acoplados a proteínas G es la formación de heterocomplejos. Es decir, dímeros u oligómeros formados por diferentes subtipos de receptor.

Algunos ejemplos de heterocomplejos con implicaciones en ciertas enfermedades del sistema nervioso central son los formados por los receptores opioide  $\mu$  y adrenérgico  $\alpha_{2A}$ , los receptores opioides  $\kappa$  y  $\delta$ , los receptores de dopamina  $D_1$  y  $D_2$ , y receptores de adenosina  $A_1$  y dopamina  $D_1$ .

Los hallazgos relacionados con las interacciones funcionales entre los heterocomplejos formados por receptores acoplados a proteínas G abren una nueva línea en farmacología molecular. Parece probable que la constitución de heterocomplejos de receptores acoplados a proteínas G afecte a la actividad funcional y a la respuesta terapéutica de ciertos fármacos utilizados en la clínica. Una hipótesis que ha recibido apoyo a través de la investigación del mecanismo de acción de los fármacos an-

tipicóticos en cultivos celulares in vitro y en modelos animales de laboratorio.

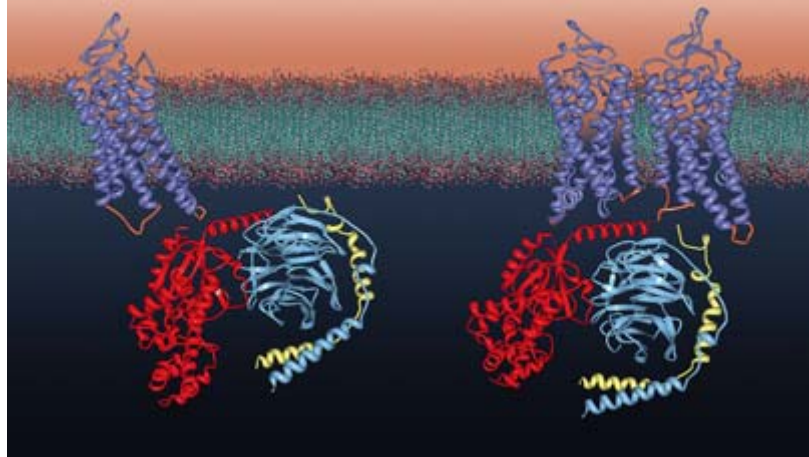
### Diana molecular de los fármacos antipsicóticos

La esquizofrenia es una enfermedad sólo descrita en humanos. Por eso, los ensayos experimentales que se acometen para reproducir algunos de sus síntomas sobre modelos animales resultan de entrada cuestionables. Uno de los modelos más aceptados es aquel que hace una correlación con el mecanismo por el cual actúan ciertos fármacos que inducen un estado de psicosis similar al que sufren los pacientes con esquizofrenia.

La psilocibina, la mescalina y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), fármacos alucinógenos, se caracterizan por los efectos que inducen en los procesos de percepción, las alteraciones de los sentidos y de la cognición, así como de

### Acoplamiento receptor-proteína G

La figura muestra dos modelos computacionales del acoplamiento receptor-proteína G. A la izquierda se muestra el modelo de la conformación activa del receptor expresado como monómero y acoplado a la proteína G. El modelo computacional del receptor está basado en la estructura cristalina de la rodopsina. Los residuos ubicados en el segundo y tercer bucle intracelular del receptor (*naranja*) son los encargados de reconocer y activar la proteína G. El receptor expresado como monómero ha de interactuar simultáneamente con las subunidades  $G_\alpha$  y  $G_{\beta\gamma}$  de la proteína G para que esta última adquiera su conformación estructural activa e inicie las vías de señalización intracelular. Las subunidades  $G_\alpha$ ,  $G_\beta$  y  $G_\gamma$  de la proteína G están representadas en color rojo, azul y amarillo, respectivamente. A la derecha se muestra el modelo computacional del receptor expresado como homodímero. Un dímero es la unidad mínima estructural del receptor necesaria para activar una proteína G.





## 2. EXPERIMENTOS EN MURIDOS

Investigar el mecanismo de acción de los fármacos alucinógenos en modelos de ratón ayuda a entender las bases moleculares de los estados de psicosis en pacientes con esquizofrenia y a diseñar nuevos fármacos terapéuticos. La imagen representa la estructura química del LSD.

los cambios en el metabolismo cerebral. Esas alteraciones comportamentales generadas por los fármacos alucinógenos sirven como modelo de los estados de psicosis que padecen los pacientes con esquizofrenia.

Entender el mecanismo por el cual los fármacos alucinógenos inducen estados de psicosis puede facilitar la comprensión de las bases moleculares de la esquizofrenia y permitir el desarrollo de nuevos y mejores fármacos para su tratamiento.

Los receptores del neurotransmisor serotonina representan una de las familias de receptores acoplados a proteínas G más grandes y mejor conservadas en el curso de la evolución. La función de muchos de los tipos y subtipos de receptores de serotonina ha sido asociada con respuestas fisiológicas (modulación de actividad neuronal y liberación de neurotransmisores) y con cambios en el comportamiento animal.

El descubrimiento en 1943 de los efectos del LSD por Albert Hofmann (1906-2008), y la similitud entre las estructuras del LSD y la serotonina, dio lugar a una de las primeras hipótesis que relacionaba la serotonina con ciertas enfermedades psiquiátricas, esquizofrenia incluida. Pero se hizo esperar el conocimiento del singular mecanismo de acción de los fármacos alucinógenos.

El trabajo de investigación de varios laboratorios sobre las propiedades bioquímicas de los fármacos alucinógenos había propuesto diferentes subtipos de receptores como candidatos diana. Citemos, entre otros, los receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, así como receptores de dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. Mas ni siquiera hoy contamos con las herramientas necesarias para activar (fármacos agonistas) o bloquear (fármacos antagonistas) de forma selectiva los distintos tipos de receptores de serotonina. Así se explica el estancamiento de nuestro conocimiento del receptor responsable de los efectos del LSD y otros fármacos alucinógenos.

Hallazgos recientes han demostrado que el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> es la principal diana de fármacos alucinógenos como el LSD, la mescalina y la psilocibina. Estos ensayos se realizaron en ratones transgénicos, en los cuales no se expresaban los diferentes subtipos de receptores (ratones knock-out). Los experimentos han demostrado que el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> es necesario para la mayoría de los efectos neuroquímicos, electrofisiológicos y de comportamiento inducidos por los fármacos alucinógenos.

## ¿Neuronas corticales o del tálamo?

La distribución neuroanatómica y la población de neuronas responsable de los efectos del LSD mediante la activación del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> han merecido la atención de muchos laboratorios. En la corteza cerebral se encuentran dos tipos principales células neuronales: neuronas piramidales e interneuronas. El glutamato es el neurotransmisor excitatorio de las neuronas piramidales, mientras que GABA es el neurotransmisor inhibitorio de las interneuronas corticales.

Las neuronas piramidales de la corteza son la principal fuente de las vías aferentes, así como de las vías que interconectan la corteza cerebral y los sistemas límbicos, áreas del cerebro implicadas en la patofisiología de la esquizofrenia. De este modo, la función de las neuronas piramidales de corteza controla el balance adecuado de señales entre las zonas corticales y subcorticales del cerebro. Una de estas zonas subcorticales es el tálamo, el cual actúa como filtro de los estímulos sensoriales, los elabora y proyecta hacia zonas definidas de la corteza. El procesamiento de los estímulos sensoriales requiere conexiones recíprocas entre el tálamo y la corteza. La mayor densidad de expresión del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> se encuentra en las neuronas piramidales de corteza, aunque también se expresa en los botones terminales de las neuronas provenientes del tálamo que proyectan hacia esta última.

Durante varios años existieron dos teorías diferentes sobre la población de receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> responsables de los efectos inducidos por los fármacos alucinógenos. Una de las hipótesis postulaba que los fármacos alucinógenos actúan directamente sobre el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> que se expresa en las neuronas piramidales de corteza. Otro grupo de laboratorios afirmaba que los fármacos alucinógenos podían activar el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> que se expresa en las neuronas tálamo-corticales, y de ese modo afectar a la señal cortical de una forma indirecta.

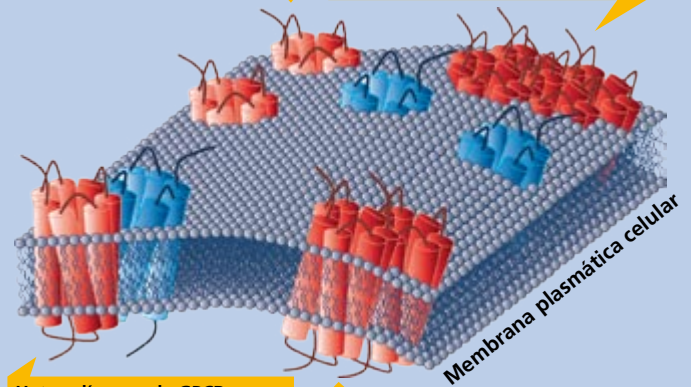
La colaboración entre varios laboratorios de la facultad de medicina del Monte Sinaí y la Universidad de Columbia en Nueva York llevó a generar un grupo de ratones transgénicos que expresan el receptor de 5-HT<sub>2A</sub> únicamente y de forma específica en la corteza cerebral. Se encontró en ellos que la principal diana del LSD y otros fármacos alucinógenos era el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> alojado en las neuronas piramidales de la corteza cerebral.

## Heterodímeros de receptores acoplados a proteínas G, nueva diana en neuropsiquiatría

Los diferentes subtipos de receptores acoplados a proteínas G se expresan como homodímeros, heterodímeros u oligómeros en la membrana plasmática celular. Los diferentes subtipos de receptores reconocen de forma específica una gran variedad de ligandos que estabilizan la conformación activa del receptor e inducen el acoplamiento de éste con la proteína G. Cada subtipo de receptor se acopla con mayor afinidad a una de las cuatro familias de proteínas G ( $G_s$ ,  $G_{i/o}$ ,  $G_{q/11}$ ,  $G_{12/13}$ ). Este mecanismo transfiere al interior de la célula la señal proveniente del medio extracelular. El receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y el receptor metabotrópico de glutamato mGlu<sub>2</sub> forman un heterocomplejo en la membrana plasmática celular. Los fármacos que activan el receptor 5-HT<sub>2A</sub> son alucinógenos, y los que lo bloquean son antipsicóticos. De un modo similar, los fármacos que activan el receptor mGlu<sub>2</sub> son antipsicóticos. El complejo de receptores 5-HT<sub>2A</sub>-mGlu<sub>2</sub> abre una vía para el desarrollo de fármacos antipsicóticos.

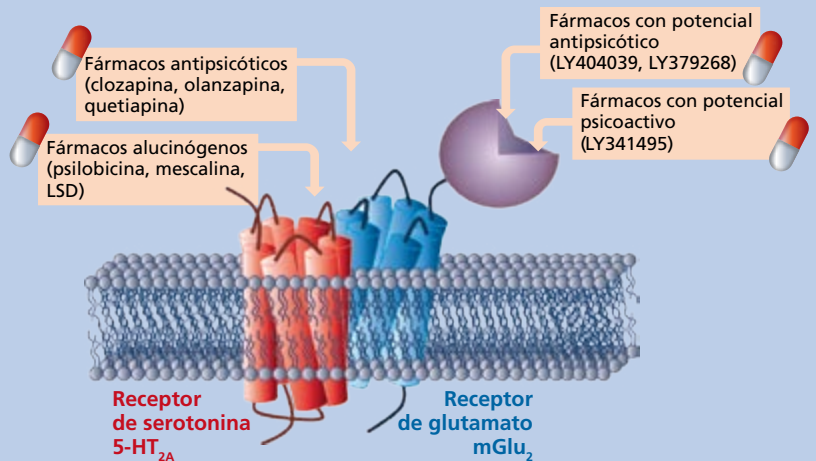
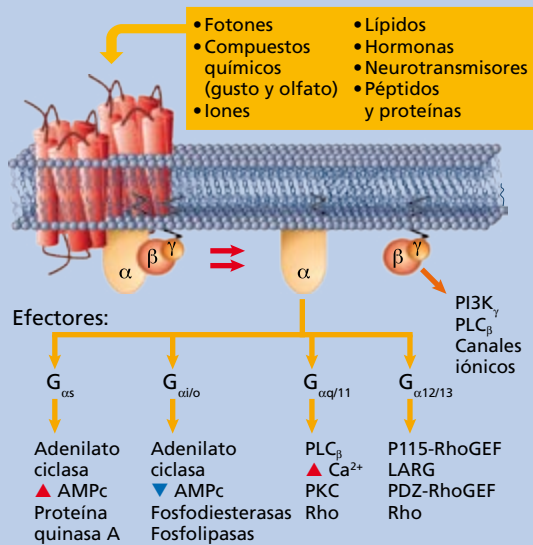
**Monómeros de GPCR:**  
Modelo tradicional aceptado para el descubrimiento de nuevos fármacos

**Oligómeros de GPCR:**  
El receptor forma complejos que modulan la afinidad por el ligando y amplifica la señal



**Heterodímeros de GPCR:**  
Representan una nueva unidad funcional con diferente patrón de unión al ligando y vías de señalización

**Homodímeros de GPCR:**  
La mínima unidad funcional del receptor, reemplazando al modelo tradicional del monómero



Si tenemos en cuenta que todos los fármacos antipsicóticos de la familia de la clozapina presentan una alta afinidad por ese mismo subtipo de receptor de serotonina, y que la clozapina bloquea tanto los efectos bioquímicos como de comportamiento inducidos por los fármacos alucinógenos, los resultados obtenidos sugieren que era el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> expresado en las neuronas piramidales de la corteza la diana responsable de al menos parte de los efectos terapéuticos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia.

Con todo, permanece abierta una cuestión fundamental relacionada con el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos que se

unen a los receptores acoplados a proteínas G. Todos los fármacos antipsicóticos similares a la clozapina tienen alta afinidad por el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y bloquean la mayoría de sus respuestas funcionales, pero no todos los fármacos que bloquean el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> son antipsicóticos.

De un modo similar, todos los fármacos alucinógenos se unen y activan el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, pero no todos los fármacos que activan el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> son alucinógenos. El lisuride o la ergotamina activan el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y no sólo no inducen alucinaciones y delirios, sino que se utilizan en el tratamiento del parkinson o la migraña.



Para resolver la cuestión fundamental se ha lanzado una nueva hipótesis: el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> es necesario para los efectos de fármacos como LSD o clozapina, pero esto no significa que sea suficiente. En esta línea, algunos resultados sugieren que el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> forma un heterocomplejo con otro subtipo de receptor, y que es este heterocomplejo la diana responsable de los efectos neuroquímicos y comportamentales inducidos por los fármacos alucinógenos y antipsicóticos.

### Nueva diana para el tratamiento de la esquizofrenia

El tipo de fármacos antipsicóticos al que pertenecen la clozapina, la olanzapina, la quetiapina y la risperidona es el más utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia.

En septiembre de 2007 se publicaron unos hallazgos clínicos que abrían un nuevo camino para el tratamiento de la esquizofrenia. Se descubrió que el tratamiento de pacientes esquizofrénicos con el fármaco LY404039, que activa los receptores del glutamato mGlu<sub>2</sub> y mGlu<sub>3</sub>, mejoraba los síntomas positivos y los

negativos. A diferencia de los fármacos antipsicóticos, no tenía efectos secundarios.

Dado que todos los fármacos antipsicóticos que se utilizan en la actualidad tienen en común una alta afinidad por los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y dopamina D<sub>2</sub>, esos ensayos clínicos con los fármacos glutamatérgicos suponen una vía alternativa para el tratamiento de la esquizofrenia.

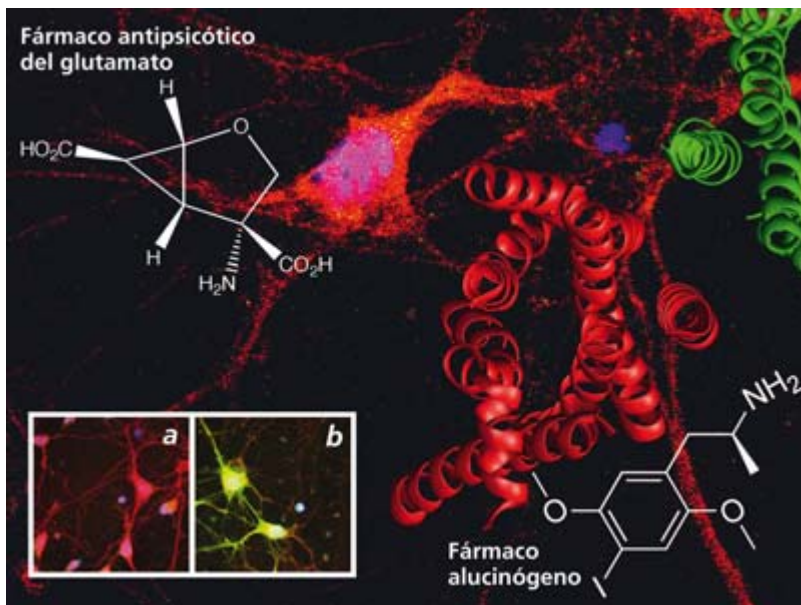
Abunda la bibliografía sobre interacciones en la respuesta celular, electrofisiológica y comportamental mediada por los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y los receptores de glutamato mGlu<sub>2</sub> y mGlu<sub>3</sub>. Los receptores de glutamato mGlu<sub>2</sub> y mGlu<sub>3</sub> se parecen en su estructura y función. Todos los compuestos químicos disponibles activan con una afinidad similar estos dos subtipos de receptores del glutamato.

Varios laboratorios demostraron de forma simultánea con ensayos sobre ratones transgénicos que las respuestas mediadas por los fármacos antipsicóticos del glutamato utilizan como diana el receptor mGlu<sub>2</sub>, y no el receptor mGlu<sub>3</sub>. Y se ha comprobado que el receptor de glutamato mGlu<sub>2</sub> y el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> se expresan en el mismo grupo de neuronas piramidales de corteza, mientras que el receptor del glutamato mGlu<sub>3</sub> se expresa en diferentes tipos neuronales.

Para justificar que la activación del receptor del glutamato mGlu<sub>2</sub> inhibe las respuestas mediadas por los fármacos alucinógenos activando el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> se postuló un mecanismo de interacción funcional a través de conexiones sinápticas entre las neuronas corticales y las terminales presinápticas procedentes del tálamo.

Sin embargo, la combinación de técnicas computacionales, farmacológicas, bioquímicas, biofísicas y neuroanatómicas demostró que el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y el de glutamato mGlu<sub>2</sub> forman un heterocomplejo en las neuronas piramidales de corteza. La colaboración entre varios grupos de investigación en Estados Unidos y Europa llevó al descubrimiento de un heterocomplejo formado por los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y mGlu<sub>2</sub>.

Tal hallazgo puede ayudar a explicar las bases moleculares de algunos de los síntomas en pacientes con esquizofrenia. Sugiere, además, que el heterocomplejo 5-HT<sub>2A</sub>-mGlu<sub>2</sub> es la diana tanto de los fármacos antipsicóticos similares a la clozapina como la de los antipsicóticos del glutamato.

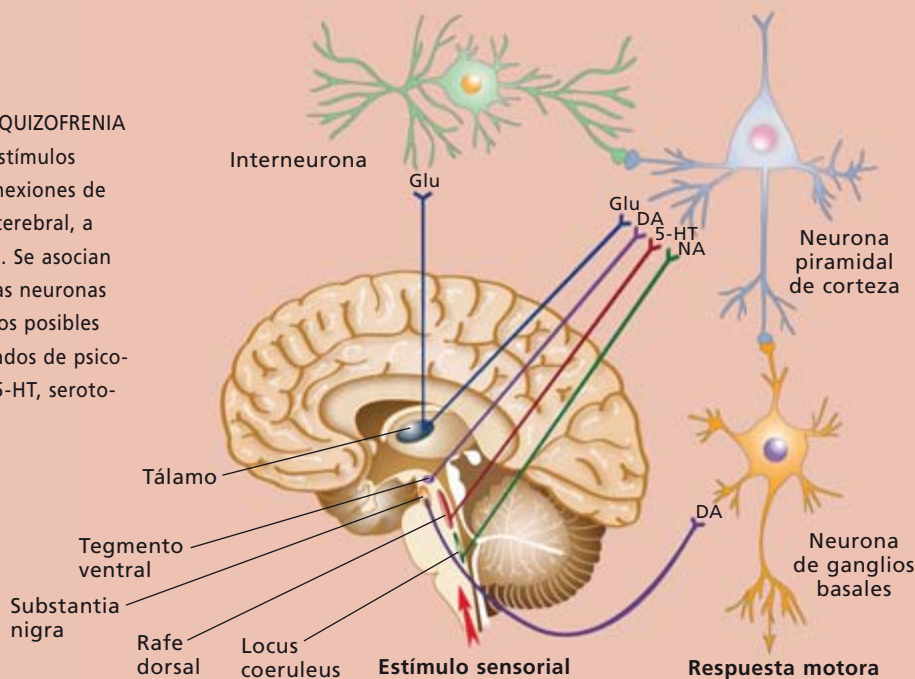


### 3. BLOQUEO DE LA RESPUESTA NEURONAL MEDIANTE FARMACOS

Los fármacos antipsicóticos del glutamato bloquean de forma específica las respuestas neuronales inducidas por los fármacos alucinógenos. Los insertos *a* y *b* muestran cultivos primarios de neuronas corticales en ausencia (*a*) y en presencia (*b*) del fármaco alucinógeno conocido por las siglas DOI. En la imagen principal se muestra el efecto del fármaco antipsicótico de glutamato LY379268 que bloquea la respuesta neuronal inducida por el fármaco alucinógeno. La figura muestra también el modelo computacional de la estructura del complejo de receptores 5-HT<sub>2A</sub>-mGlu<sub>2</sub> y la estructura química de los fármacos DOI y LY379268.

#### 4. CIRCUITOS NEURONALES EN LA ESQUIZOFRENIA

Los núcleos del tálamo reciben los estímulos sensoriales y los transfieren a las conexiones de neuronas piramidales en la corteza cerebral, a través de aferencias glutamatergicas. Se asocian las alteraciones en la respuesta de las neuronas piramidales de la corteza a uno de los posibles mecanismos responsables de los estados de psicosis (Glu, glutamato; DA, dopamina; 5-HT, serotonina; NA, noradrenalina).



#### Estructura, función y futuras direcciones

La formación de ese complejo de receptores acoplados a proteínas G es específica, ya que ni el  $mGlu_3$  (muy similar al  $mGlu_2$ ), ni el 5-HT<sub>2C</sub> (muy similar al 5-HT<sub>2A</sub>) son capaces de formar un heterocomplejo. Esta especificidad, y el uso de ensayos farmacológicos, bioquímicos y biofísicos llevó a la constatación de que los dominios transmembrana 4 y 5 del receptor  $mGlu_2$  son necesarios y suficientes para formar un heterocomplejo con el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>.

Esos son los primeros resultados que revelan la conformación estructural y los dominios transmembrana de un heterocomplejo formado por dos subtipos diferentes de receptores acoplados a proteínas G.

En cuanto a sus implicaciones funcionales, los autores demostraron que el heterocomplejo 5-HT<sub>2A</sub>- $mGlu_2$ , y no el receptor 5-HT<sub>2A</sub> por sí solo, era la diana de fármacos alucinógenos como el LSD. Se comprobó que la activación del receptor  $mGlu_2$  inhibe la respuesta celular y comportamental inducida por los fármacos alucinógenos, lo que subraya la implicación directa del complejo 5-HT<sub>2A</sub>- $mGlu_2$  en el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos del glutamato.

Observaron también que el nivel de expresión del complejo 5-HT<sub>2A</sub>- $mGlu_2$  se hallaba alterado en la corteza cerebral de sujetos con esquizofrenia.

Todos estos hallazgos apoyan la hipótesis de que tanto los fármacos antipsicóticos similares a la clozapina como la nueva generación de fár-

macos antipsicóticos del glutamato actúan sobre el heterocomplejo de receptores 5-HT<sub>2A</sub>- $mGlu_2$  expresado en las neuronas piramidales, y abren una vía en el desarrollo de nuevos fármacos.

El reto para el futuro cercano estriba en caracterizar la estructura y la función del heterocomplejo 5-HT<sub>2A</sub>- $mGlu_2$ , así como su papel en la integración de las señales mediadas por los neurotransmisores serotonina y glutamato en la corteza cerebral. Los hallazgos con el heterocomplejo 5-HT<sub>2A</sub>- $mGlu_2$  demuestran que, en la nueva farmacología molecular, los heterocomplejos de receptores acoplados a proteínas G representan un nuevo escenario donde diseñar fármacos para el tratamiento y prevención de enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia, la depresión mayor y el trastorno bipolar.

*Javier González Maeso es profesor en los departamentos de psiquiatría y neurología en la facultad de medicina del Monte Sinaí, en Nueva York. Dirige el laboratorio de farmacología molecular en el cual investiga la estructura y la función de los receptores acoplados a proteínas G, así como su implicación en enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia y la depresión mayor. José L. Moreno trabaja en el grupo de investigación de González-Maeso y realizó la tesis doctoral en el departamento de biología molecular y celular del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Madrid. Miguel Fribourg, del departamento de neurociencia del Monte Sinaí, es ingeniero de telecomunicaciones por la Universidad Politécnica de Madrid, y centra su interés en la aplicación de técnicas experimentales biofísicas al estudio de señalización en células.*

#### BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

NEUROBIOLOGY OF SCHIZOPHRENIA. C. A. Ross et al. en *Neuron*, vol. 52, págs. 139-153; 2006.

IDENTIFICATION OF A SEROTONIN/GLUTAMATE RECEPTOR COMPLEX IMPLICATED IN PSYCHOSIS. J. González-Maeso et al. en *Nature*, vol. 452, págs. 93-97; 2008.

THE STRUCTURE AND FUNCTION OF G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS. D. M. Rosenbaum et al. en *Nature*, vol. 459, págs. 356-363; 2009.

COMMON VARIANTS CONFERRING RISK OF SCHIZOPHRENIA. H. Stefansson en *Nature*, vol. 460, págs. 744-748; 2009.