



Madrid, jueves 28 de junio de 2018

## El desequilibrio entre neurotransmisores, origen común de los trastornos psiquiátricos

- El autismo, la esquizofrenia o la ansiedad tienen un mecanismo común: el desequilibrio entre los neurotransmisores excitadores e inhibidores
- La zona del cerebro afectada por el desequilibrio determina la patología y sus síntomas asociados

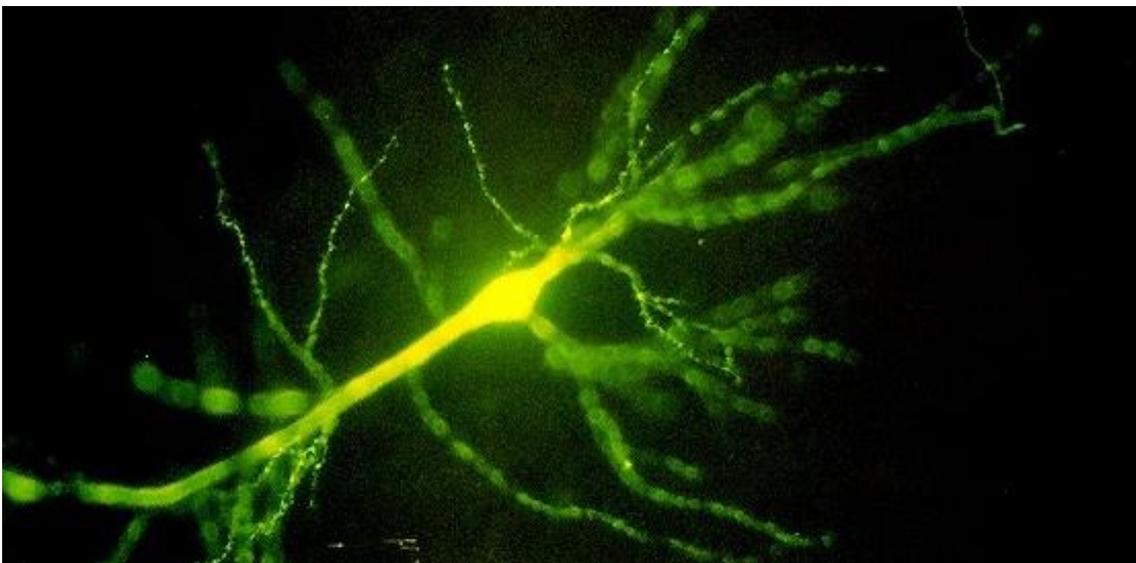


Imagen de una neurona del hipocampo. / CSIC Comunicación

Un estudio liderado por investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) apunta a que las alteraciones del comportamiento que caracterizan patologías como la depresión, el trastorno bipolar, el autismo, la esquizofrenia y la ansiedad pueden tener un mecanismo común: un exceso en la tasa de liberación del principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central, el glutamato. Y que las manifestaciones que caracterizan a cada una de ellas dependerían del área del cerebro afectada por ese desequilibrio. Los resultados del estudio, publicados en la revista *Cell Reports*, aunque están lejos de su aplicación clínica, ayudarán a

comprender mejor patologías para las que hoy no existen opciones terapéuticas, o, cuando las hay, no son efectivas en todas las personas afectadas.

Para mantener una función cerebral adecuada es necesaria una buena regulación del equilibrio entre la transmisión sináptica (comunicación entre las neuronas) excitatoria e inhibitoria, que serían el equivalente al acelerador y el freno del sistema nervioso, explica el director de la investigación, el doctor Juan Lerma, director del grupo de Fisiología Sináptica del Instituto de Neurociencias, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández. Esta regulación tan precisa se logra con la liberación de las dosis adecuadas de neurotransmisores de uno u otro tipo en los puntos de contacto entre las neuronas, las sinapsis.

Cuando ese equilibrio se rompe, aparecen patologías como ansiedad, depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar o del espectro autista. Alteraciones en el material genético como las duplicaciones pueden dar lugar a la pérdida o ganancia de la función de determinados genes que pueden afectar a ese equilibrio entre los neurotransmisores excitadores e inhibidores por la producción excesiva de proteínas.

Es lo que ocurre con el gen *Grik4*, esencial para regular la afinidad de un tipo de receptores del neurotransmisor excitador glutamato, como demuestra la investigación del equipo de Lerma. Su grupo ha comprobado que un aumento leve de la dosis del gen *Grik4* lleva a un desequilibrio persistente en la actividad excitatoria e inhibitoria que repercute en la adecuada respuesta de la amígdala cerebral, una estructura que procesa emociones como el miedo o la ansiedad.

“Hemos reproducido en modelos de ratón la duplicación de un fragmento del cromosoma 11, que contiene el gen *Grik4*, que se sabe que ocurre en el autismo, y hemos visto que tiene un efecto en el comportamiento de los ratones semejante al que ocurre en humanos. Los roedores portadores de esta duplicación muestran signos de depresión, ansiedad y alteraciones de la conducta social características de las personas con trastornos del espectro autista”, explica el doctor Lerma.

“Aunque hay que tener cuidado al extrapolar los modelos animales a enfermedades humanas, nuestros resultados destacan que la actividad aberrante persistente dentro de los circuitos cerebrales puede ser la base de los comportamientos disruptivos asociados a la enfermedad mental en humanos”, resalta Lerma.

El gen *Grik4*, implicado en la regulación de la afinidad de los receptores de la sinapsis por el glutamato, también está relacionado con el trastorno bipolar. Se sabe que las personas que presentan una delección normal de un segmento de la zona reguladora de este gen, tienen mayor cantidad de la proteína y poseen menor riesgo de desarrollar esta enfermedad.

Esta variación en la cantidad de proteína está presente en el 50% de la población. Y cuando el segmento está presente se producen RNA menos estables, por lo que hay menor cantidad de proteína, lo que confieren mayor susceptibilidad a desarrollar el trastorno bipolar. “Esto lo hemos visto también en los modelos animales, que muestran trastornos de ansiedad, de relación o mayor expresión de miedo”.

Con este trabajo, el grupo del profesor Lerma ha demostrado que “cambios mínimos en la intensidad de la transmisión sináptica provocan modificaciones importantes en el comportamiento, cuando tienen lugar en circuitos determinados del cerebro. Estos cambios de comportamiento están relacionados con el procesamiento emocional, si se producen en la amígdala, alterando las respuestas de miedo o ansiedad. Y si se producen en la corteza prefrontal puede dar lugar a problemas en las relaciones personales o aumento de la agresividad”, detalla el profesor Lerma.

A diferencia de lo que recoge el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, o la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, desde un enfoque neurocientífico, muchos trastornos psiquiátricos formarían parte de un continuo. “Este trabajo ayuda a entender que esas enfermedades se deben a la misma alteración y que los efectos serán distintos según la zona del cerebro donde ocurra la sobreexpresión génica, que rompe el equilibrio entre excitación e inhibición”, matiza el doctor Lerma.

A estas conclusiones han llegado gracias al modelo de ratón que han desarrollado, con la inserción en el genoma de copias del gen *Grik4*, como ocurre en el autismo, y han observado que tiene efectos en el comportamiento parecidos a lo que ocurren en humanos.

Ese desequilibrio que lleva al incremento en la actividad sináptica se produce por un aumento en la afinidad de los receptores presinápticos, cuya consecuencia es una estimulación de la liberación de glutamato, como ha demostrado el equipo de Lerma. Esto conlleva un cambio en la intensidad de la transmisión sináptica en dos circuitos de la amígdala. Si ocurre en el ansiolítico, se reduce su actividad, y se genera mayor ansiedad. Y si afecta al circuito del miedo, se produce miedo y depresión.

“Este cambio en la potencia de la transmisión sináptica no es desmesurado. Está en el rango de los que hacen posible la plasticidad necesaria para permitir el aprendizaje y el almacenamiento de recuerdos”, aclara Lerma. Sin embargo, sus efectos si tienen un gran impacto sobre el comportamiento.

Finalmente, los investigadores han podido revertir tanto los síntomas funcionales como los comportamentales, corrigiendo la cantidad de proteína al normalizar la dosis génica en los ratones. Para ello han cruzado el modelo de ratón transgénico que han desarrollado, portando copias extras del gen *Grik4*, con otro que carece del gen. Sin embargo, aunque estas patologías se han logrado corregir en el laboratorio, aún se está muy lejos de una aplicación clínica, advierte Lerma.

Lerma concluye que “la dosis génica importa, y mucho, cuando se trata de enfermedades mentales. Incluso en condiciones normales, las variaciones en la cantidad de proteínas codificadas por nuestros genes nos diferencian y nos hacen únicos, aun sin llegar a desarrollar patologías”.

Vineet Arora, Valeria Pecoraro, M. Isabel Aller, Celia Roma, Ana V. Paternain, Juan Lerma. **Increased *Grik4* Gene Dosage Causes Imbalanced Circuit Output and Human Disease-Related Behaviors.** *Cell Reports*. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.086