

El autismo, la esquizofrenia o la ansiedad tienen un mecanismo común

Las alteraciones del comportamiento que caracterizan a patologías aparentemente tan dispares como ansiedad, depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar o del espectro autista pueden tener un mecanismo común: un exceso en la tasa de liberación del principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central, el glutamato. Así concluye una investigación publicada en *Cell Reports*.

SINC

26/6/2018 17:00 CEST



Juan Lerma (izquierda) con Vineet Arora (autor principal) y dos de las investigadoras que han participado, Ana V. Paternain y M. Isabel Aller. /

A diferencia de lo que recogen los manuales como el DSM-V, muchos trastornos psiquiátricos formarían parte de un continuo. “El trabajo que acabamos de publicar 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”, explica Juan Lerma, responsable del grupo de Fisiología Sináptica del Instituto de Neurociencias en Alicante, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández de Elche y el CSIC.

Con este trabajo, publicado en *Cell Reports*, han demostrado “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 Lerma.

Para mantener una función cerebral adecuada es necesaria una buena regulación del equilibrio entre la transmisión sináptica excitatoria e inhibitoria

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, respectivamente, del sistema nervioso. 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 aparentemente tan diferentes 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.

El grupo que dirige Lerma 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 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”, subraya Lerma.

“Aunque es necesario tener mucho 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.

Gran impacto sobre el comportamiento

Este mismo 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. En concreto se sabe que las personas que presentan una delección (pérdida) 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.

La actividad aberrante persistente dentro de los circuitos cerebrales puede ser la base de los comportamientos asociados a la enfermedad mental en humanos

Esta variación en la cantidad de proteína está presente en el 50% de la población. Por el contrario, cuando ese segmento está presente se producen RNAs 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”.

Ese desequilibrio lleva al incremento en la intensidad de la transmisión sináptica en dos circuitos importantes de la amígdala. Si ocurre en el ansiolítico, se reduce su actividad, y por tanto se genera mayor nivel de ansiedad. Y si afecta al circuito del miedo, se produce más miedo y depresión.

“El 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, estos investigadores han podido revertir tanto los síntomas funcionales como los comportamentales, corrigiendo la cantidad de proteína al normalizar la dosis génica en los ratones. Aunque estas patologías se han logrado corregir en el laboratorio, las aplicaciones clínicas aún se están muy lejos, advierte Lerma. Pero el trabajo desarrollado en su laboratorio sí ayudará a comprender mejor enfermedades para las que hoy no existen opciones terapéuticas, o, cuando las hay, no son efectivas en todas las personas afectadas.

“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”, concluye.

Referencia bibliográfica:

Vineet, A et al. “Increased Grik4 Gene Dosage Causes Imbalanced Circuit Output and Human Disease-Related Behaviors”. *Cell Reports* 23, 1–13, June 26, 2018. Doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.086

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

GLUTAMATO | AUTISMO | ANSIEDAD | ESQUIZOFRENIA |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)