

# Falta de armonía *celular*

Actualmente, se asocia a la esquizofrenia con más de 300 alteraciones genéticas y funcionales

**Ricardo Zorzetto**

**E**l psiquiatra suizo Eugen Bleuler hizo tambalear al pensamiento de la época al proponer en 1911 el vocablo esquizofrenia para nombrar a las enfermedades mentales caracterizadas por una intensa dificultad para estructurar el pensamiento y establecer lazos afectivos. Para él, las fragilidades emocionales, estarían en el origen de la esquizofrenia, hasta entonces tenida como un problema de causa exclusivamente biológica. Desde que Bleuler expuso sus ideas, la explicación acerca de cómo y por qué surge la esquizofrenia ha variado en otras ocasiones. Luego de que las opiniones oscilasen entre extremos, en la actualidad, cien años más tarde, se ha arribado aparentemente a un término medio, que concilia los enfoques psicológico y biológico. Se cree que esta afección, que se manifiesta en el 1% de la población, es el resultado del desarrollo —y por consiguiente, del funcionamiento— inadecuado de las células del cerebro, agravado o mitigado por características emocionales del individuo o por factores sociales y ambientales. Y ahora han surgido señales indicativas de que en la esquizofrenia existe una alteración en el procesamiento de la glucosa. Dicha alteración es la posible razón por la cual la diabetes es más común entre quienes padecen esquizofrenia que en el resto de la población.

Investigadores brasileños que trabajan en el país y en el exterior toman parte en esta revisión conceptual, al analizar la actividad de los genes y la producción de proteínas en distintas áreas del cerebro y en otras partes del organismo. Y han detectado modifi-

caciones en la estructura y en el funcionamiento de las células cerebrales que contribuyen para contar con una comprensión más abarcadora del origen de la esquizofrenia. Sumados a los trabajos de grupos extranjeros, estos resultados dejan cada vez más patente que, al igual que en otras enfermedades mentales, son diversos los factores biológicos que influyen en la susceptibilidad y en el desarrollo de esta afección que hace que las personas sientan un profundo vacío emocional y provoca delirios y alucinaciones. Y a medida que las investigaciones avanzan, más elementos aparecen.

El grupo del psiquiatra Wagner Farid Gattaz, de la Universidad de São Paulo, (USP) detectó alrededor de 300 alteraciones genéticas que pueden comprometer el desempeño del cerebro y caracterizar a la esquizofrenia; el 25% de estos genes se relaciona con la producción de energía y el 20% con el crecimiento celular. “Estos datos vuelven más realista la comprensión de la esquizofrenia”, afirma Gattaz.

Quizá fuese esperable encontrar tantos factores biológicos. Existen distintos niveles de gravedad en la esquizofrenia: los signos clínicos pueden ir desde la desorganización del pensamiento hasta la convicción de que se está siendo perseguido, a las alucinaciones visuales y auditivas y a la completa parálisis (catatonia). Muchas cosas pueden salir mal desde que empiezan a formarse en el embrión las células que posteriormente originarán el cerebro hasta el momento en que éstas se especializan en el transporte y el almacenaje de información, que es el caso de las neuronas, por ejemplo. Alteraciones genéticas heredadas de





La fragmentación mental, uno de los signos de la esquizofrenia

los padres o surgidas por casualidad –sumadas a factores sociales, tales como las migraciones, o ambientales, como por ejemplo la violencia y los abusos sufridos en la infancia– pueden interferir en la producción de proteínas esenciales para el funcionamiento adecuado de las neuronas y de otras células que forman el cerebro y otros órganos del sistema nervioso central.

Una diferencia entre las células cerebrales de las personas sanas y las de aquellas con esquizofrenia es la consistencia de la membrana externa de las neuronas, formada por una doble capa de lípidos. Cuando trabajó en el laboratorio de Gattaz, el investigador alemán Gunter Eckert analizó la maleabilidad de la membrana de las neuronas de personas con y sin esquizofrenia, extraídas luego de su muerte. La superficie de las células de la corteza prefrontal, un área que coordina el razonamiento y cuyo funcionamiento está alterado en la esquizofrenia, apareció más fluida que lo normal. “El aumento de la fluidez de la membrana puede alterar el funcionamiento de la célula”, comenta Evelin Schaeffer, psicofarmacóloga del equipo de Gattaz.

Este hallazgo ayuda a explicar algunas modificaciones anatómicas y fisiológicas que se han observado en los últimos tiempos mediante estudios por imágenes de cerebros de gente con esquizofrenia. Y parecen ser producto de un efecto que observara Gattaz casi 30 años antes, cuando llevaba adelante su doctorado en la Universidad de Heidelberg, Alemania. En aquella época, él verificó que la enzima fosfolipasa A2, responsable del reciclaje de lípidos de la membrana, tiene una actividad mayor que la normal en las neuronas de los que padecen esquizofrenia. Esta hiperactividad de la fosfolipasa puede alterar la composición de la membrana y contribuir a que se vuelva más flexible. Al ser más maleable, esta membrana puede contener una concentración mayor de receptores D2, la proteína que extrae del medio extracelular el mensajero químico dopamina.

Este resultado favorece la hipótesis más antigua y difundida para explicar los signos clínicos de la esquizofrenia. La apatía y el embotamiento de las emociones, o incluso los brotes de psicosis, serían producto de alteraciones en los niveles de dopamina existente en el espacio existente entre las células, lo que provocaría un desajuste en la comunicación entre las neuronas. El exceso de dopamina en el medio intercelular, que las medicaciones que

controlan la esquizofrenia apuntan a revertir, disminuiría la actividad de regiones cerebrales tales como la corteza prefrontal, situada en la parte anterior de la cabeza, inmediatamente arriba de los ojos, y responsable del razonamiento complejo, la capacidad de expresión y la toma de decisiones.

Están acumulándose evidencias que apuntan que en la esquizofrenia no es solamente la transmisión de información de una célula a otra lo que queda perjudicado. El funcionamiento celular también parece estar comprometido, de acuerdo

con los estudios de proteómica que conduce el biólogo Daniel Martins-de-Souza, actualmente en el Instituto Max Planck de Psiquiatría, de Alemania. Martins-de-Souza comparó el funcionamiento de cerebros de personas con y sin esquizofrenia y verificó que algunas zonas cerebrales asociadas con la enfermedad parecen no procesar adecuadamente la glucosa, que es la principal fuente de energía del cerebro. “La proteómica permite ver no solamente lo que aparece distinto en la producción de proteínas, sino también cómo, juntas, éstas tienen efectos sobre ciertas rutas bioquímicas relacionadas”, dice.

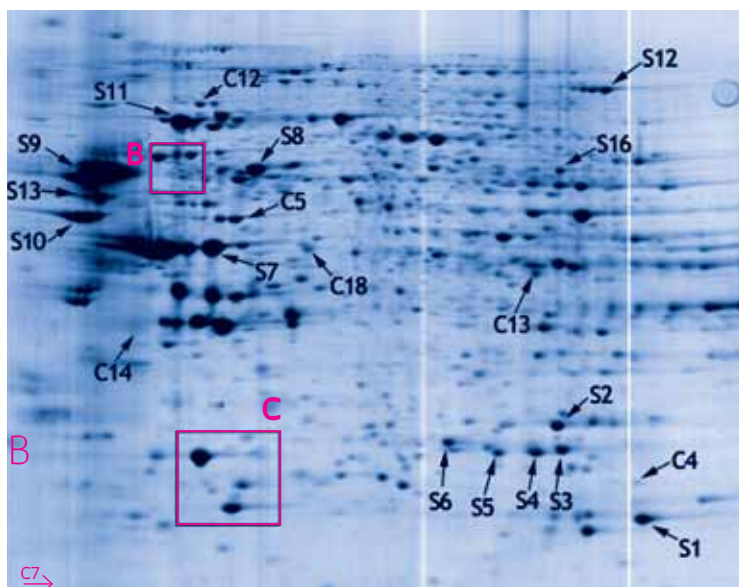
Martins-de-Souza ha descrito potenciales alteraciones en el metabolismo de la glucosa en las células de la corteza prefrontal y en el tálamo, la región cerebral que integra informaciones sensoriales con la conciencia, y en el área de Wernicke, ligada a la comprensión del lenguaje escrito. Casi siempre ha encontrado niveles alterados –mayores o menores que lo normal de enzimas que participan en el primer estadio de conversión de la glucosa en energía. “Todo el metabolismo de estas regiones sería más lento”, sospecha Daniel, quien empezó sus estudios de proteómica durante su doctorado en el laboratorio de Gattaz en 2004, bajo la dirección del biólogo Emmanuel Dias-Neto.

Lo que Martins-de-Souza ha visto hasta ahora en las células cerebrales puede ser una característica de la esquizofrenia con repercusión más amplia en el organismo y estar en el origen de un fenómeno que hace poco más de 90 años intrigó al neurólogo Frans Hieronymus Kooy. En Holanda, Kooy había sometido a análisis de sangre y orina a 10 pacientes esquizofrénicos una enfermedad en esa época más conocida como demencia precoz del hospital en que trabajaba. Y notó que esas personas presentaban niveles elevados de glucosa en la sangre o hiperglucemia, uno de los signos típicos de la diabetes. En un artículo publicado en la revista Brain en 1919, Kooy afirmó se sentía “inclinado a pensar que las emociones eran las responsables del aumento de azúcar en la sangre”. Pero quedó la duda: no se sabía si ésta era la causa o una consecuencia del trastorno mental.

La idea de Kooy empieza a reinterpretarse ahora, ante los estudios que investigan las conexiones entre la diabetes y la esquizofrenia en una cantidad mayor de personas. Más frecuente en quienes padecen un trastorno psiquiátrico que en el resto de la población, la diabetes parece no ser la causa. Ni tampoco un efecto colateral de algunas de las medicaciones, que promueven el aumento de peso, toda vez que estudios realizados durante la última década con personas, previos al tratamiento también mostraron alteraciones en el procesamiento de la glucosa. Vistos en conjunto, estos datos muestran a la resistencia a la insulina y a la diabetes como una de las manifestaciones de la esquizofrenia.

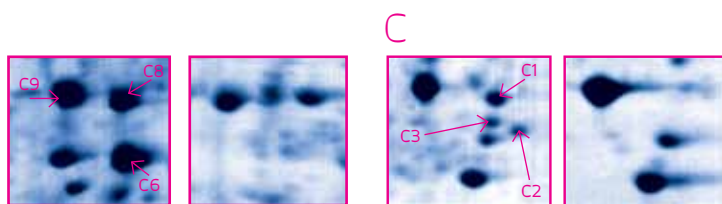
## Las huellas de la esquizofrenia

Las células del cerebro, cuando se alteran, producen proteínas en mayor o menor cantidad que lo normal



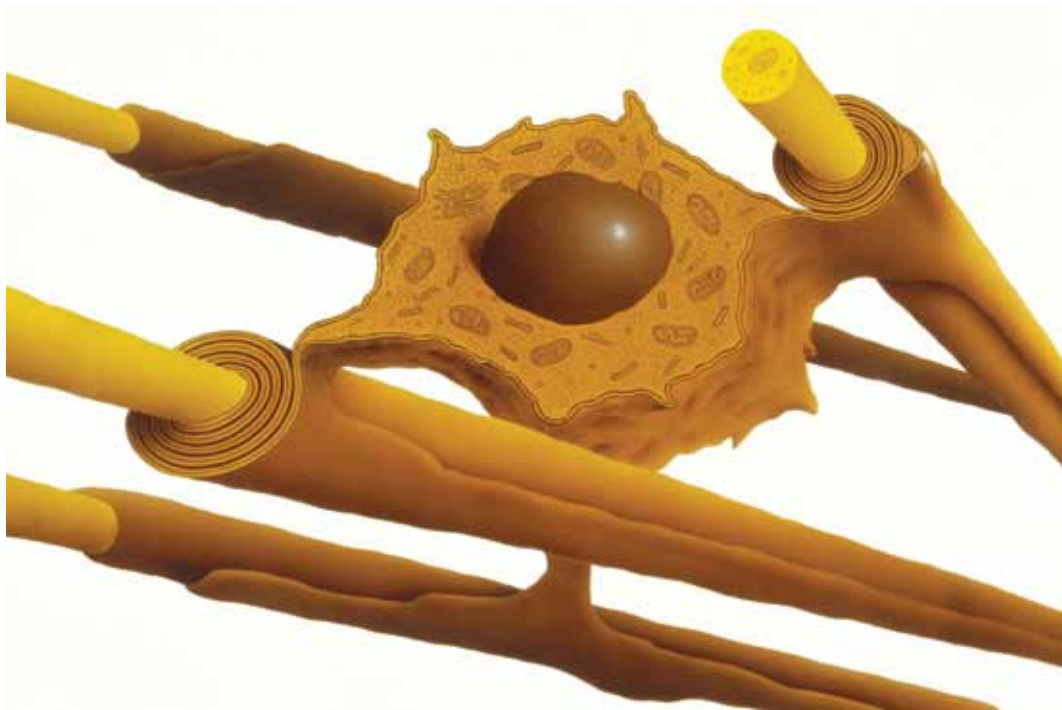
Cada punto en la imagen representa un conglomerado de proteínas iguales (separadas en un gel según la masa y las cargas eléctricas) de una región del cerebro de una persona con esquizofrenia.

Las personas no esquizofrénicas producen mayor cantidad de las proteínas identificadas con la letra C (de control), en tanto que aquéllas que padecen esquizofrenia producen más S (de Schizophrenia)



Arriba, señales de la expresión intensa de las proteínas 1 alfa de la tubulina (C6 y C7) y la 5 beta de la tubulina (C8 y C9), menos abundantes en personas con esquizofrenia (al lado).

Arriba, tres proteínas del grupo control (C1, supresora de metástasis en cáncer de mama; C2, tropomiosina 3; y C3, ribonucleoproteínas heterogéneas), producidas más intensamente que en individuos con esquizofrenia (al lado)



Un oligodendrocito, cuya membrana se expande, envuelve y protege los prolongamientos de neuronas

Luego de verificar las alteraciones en el metabolismo en diferentes regiones del cerebro, Daniel se vale ahora del análisis de las proteínas para investigar cómo transcurre el procesamiento de la glucosa en los distintos tipos de células cerebrales. Se sospecha que las neuronas no son las únicas células con problemas en la esquizofrenia. Los astrocitos y los oligodendrocitos, dos de los tres tipos de células de la glía o neuroglia, también parecen no funcionar bien. Daniel lleva adelante test con células en cultivo en los cuales agrega el compuesto MK-801, que genera síntomas similares a los de la esquizofrenia en animales de laboratorio.

Los resultados preliminares indicaron una expresión alterada de proteínas en los astrocitos, las células que nutren a las neuronas y actúan como células de defensa, y en los oligodendrocitos, que se enrollan sobre el principal prolongamiento de la neurona y lo aíslan eléctricamente. En abril, en un congreso en Italia, él se percató de que cobra fuerza la hipótesis que apunta que en la esquizofrenia se produce una degeneración en cierto grado, una idea que había sido dejada de lado, pues los estudios por imágenes no identifican alteraciones anatómicas en el cerebro.

“Puede haber alguna pérdida, y no necesariamente de neuronas”, comenta Daniel. En ese congreso, la investigadora rusa Natalya Uranova informó acerca de una disminución de la cantidad de oligodendrocitos en algunas zonas del cerebro de personas con esquizofrenia. Y Martins-de-Souza ha observado en el tálamo y en el líquido cefalorraquídeo alteraciones en el nivel de proteínas que son marcadores clásicos de esclerosis

múltiple, una enfermedad neurodegenerativa asociada con la pérdida del aislamiento eléctrico que generan los oligodendrocitos. “De surgir más evidencias de que estas células no funcionan bien en la esquizofrenia, podrá caracterizarse como una enfermedad de las células de la neuroglia, y no de las neuronas”, dice.

Estos hallazgos pueden ser relevantes para la comprensión de la esquizofrenia; pero, tal como recuerda Gattaz, no será fácil demostrar si son la causa o una consecuencia de esta enfermedad compleja y devastadora. ■

### Los proyectos

1. Metabolismo de los fosfolípidos en la esquizofrenia y en la enfermedad de Alzheimer – proc. n.º 1997/ 11083-0 (1998-2002); **Modalidad** Proyecto temático; **Coordinador** Wagner Farid Gattaz –Ipq/ FMUSP; **Inversión** R\$ 1.655.007,34.
2. Metabolismo de los fosfolípidos en enfermedades neuropsiquiátricas – proc. n.º 2002/ 13633-7 (2003-2007); **Modalidad** Proyecto temático; **Coordinador** Wagner Farid Gattaz –Ipq/ FMUSP; **Inversión** R\$ 1.803.528,52.

### Artículos científicos

1. MARTINS-DE-SOUZA, D. *et al.* Proteome analysis of schizophrenia patients Wernicke’s area reveals an energy metabolism dysregulation. **BMC Psychiatry**. v. 9, n. 17, 2009.
2. MARTINS-DE-SOUZA, D. *et al.* The role of energy metabolism dysfunction and oxidative stress in schizophrenia revealed by proteomics. **Antiox Redox Signal**. v. 15, n. 7, p. 2067-79, 2011.
3. ECKERT, G. P. *et al.* Increased Brain Membrane Fluidity in Schizophrenia. **Pharmacopsychiatry**. v. 44, n. 4, p. 161-62, 2001.

### De nuestro archivo

*Um rompecabezas en construcción* Edición n.º 163 – septiembre de 2009; *El peso del mundo* Edición n.º 95 – enero de 2004.