

Sistema de señales en el sistema nervioso central: breve revisión

AITOR CASTILLO

El sistema nervioso central trabaja sobre la base de procesos de transducción de señales. Existen varios, pero el mejor caracterizado, hasta ahora, es el integrado por el que usa fosfolípidos que contienen inositol y recibe el nombre de sistema fosfoinositol. Estos procesos constituyen, de esta manera, un sistema de segundos mensajeros⁽¹⁾.

El estudio de este sistema se basa en trabajos que utilizan numerosos y sofisticados métodos en tejidos humanos biopsiados, tejidos humanos postmortem y tejidos animales vivos. Así, es posible medir la actividad de la unión del receptor al sistema fosfoinositol mediado por la proteína G en los tejidos de humanos fallecidos usando una variedad de análisis. Asimismo, muchos hallazgos hechos en animales han podido ser corroborados en el ser humano; por ejemplo, la identidad de los subtipos de receptores unidos al sistema fosfoinositol ha sido mayormente inferido de datos obtenidos en animales. En relación a esto, puede mencionarse que el único receptor identificado con el sistema fosfoinositol en el cerebro humano ha sido el D₁⁽²⁾.

Con los diferentes métodos se ha buscado determinar:

- La asociación entre probables errores del sistema de señales y enfermedades neurológicas (enfermedad de Alzheimer, epilepsia, enfermedad de Parkinson) y enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia, depresión mayor, trastorno bipolar).
- Los efectos de los psicofármacos sobre el sistema de señales.

Departamento de Psiquiatría Biológica, Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi"

Departamento Académico de Psiquiatría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

EL SISTEMA

El sistema trabaja con tres fosfolípidos que contienen inositol: fosfatidilinositol, fosfatidilinositol-4-fosfato y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato.

Los fosfoinositoles son componentes de la membrana neuronal. Cada uno de ellos es hidrolizado por la fosfolipasa C, pero particularmente interesa la conversión del fosfatidilinositol-4,5-bifosfato a dos segundos mensajeros: inositol-1,4,5-trifosfato y diacilglicerol.

El inositol-1,4,5-trifosfato se une a un receptor intracelular para liberar calcio, mientras que el diacilglicerol activa a la proteinquinasa C.

Muchos receptores a neurotransmisores, neuropéptidos y neurohormonas trabajan unidos al sistema del fosfoinositol. Un mediador importante entre el receptor y el sistema fosfoinositol es la proteína G que funciona como un amplificador que activa a la fosfolipasa C. Esta, a su vez, pone en marcha al sistema de señales del fosfoinositol. Como ejemplos de neurotransmisores que trabajan con receptores acoplados a este sistema están glutamato, acetilcolina, noradrenalina, serotonina e histamina^(3,4).

Debe señalarse que la proteína G tiene varios subtipos al igual que la fosfolipasa C y la proteinquinasa.

EL SISTEMA Y LA PSIQUIATRÍA

Los hallazgos de fallas en el sistema de señales del fosfoinositol en las enfermedades psiquiátricas representan el paso inicial en la determinación de cuan extendidas están estas alteraciones y cuáles son sus consecuencias.

Los estudios *post mortem*, hechos en el cerebro ofrecen una información muy valiosa y difícil de lograr por otros métodos acerca de la fisiopatología de las enfermedades psiquiátricas y neurológicas.

Enfermedad de Alzheimer

Algunos estudios han encontrado concentraciones anormales de fosfolipasa C pero no han sido corroborados por otros^(5,6).

Hay varios trabajos que señalan un déficit severo en la función del receptor muscarínico sobre la activación de la proteína G y del sistema fosfoinositol.

Actualmente, la estrategia farmacológica más usada para tratar la enfermedad de Alzheimer es el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa. El hecho que haya un error en el sistema de señales indica que hay una limitación inherente en la capacidad de los agentes anticolinesterasa para potenciar las respuestas de señales. Esto explicaría los resultados negativos de los inhibidores de colinesterasa en esta enfermedad. Sin embargo, parece que un 50% a 60% de la función receptor colinérgico-sistema fosfoinositol está disponible, de manera que hay posibilidad para una terapia de reemplazo colinérgico.

Los errores en los procesos de señales podrían ser un factor contributorio en la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer más que una consecuencia de la enfermedad⁽²⁾.

Epilepsia

Se ha encontrado un decremento de la activación adrenérgica y colinérgica del sistema de señales del fosfoinositol⁽⁷⁾.

Enfermedad de Parkinson

Se ha comunicado en la literatura la presencia de una función alterada de la proteína G y del acoplamiento con el sistema de señales⁽⁸⁾.

Esquizofrenia

No hay evidencias de alteraciones en el sistema fosfoinositol⁽²⁾.

Depresión mayor

La función de la proteína G está afectada en la región corticofrontal⁽⁹⁾.

Trastorno bipolar

Se ha encontrado una disfunción en la activación de la proteína G en la corteza occipital así como evidencias de un efecto correctivo del litio. Es apropiado puntualizar

que una buena parte de las pruebas de alteraciones en el sistema de señales proviene de los estudios realizados sobre los mecanismos de acción de este agente psicotrópico⁽¹⁰⁾. El litio sólo influye terapéuticamente en las regiones donde existe una disfunción de proteína G.

En el trastorno bipolar podrían existir deficiencias múltiples pero no globales del sistema de señales del fosfoinositol. Adicionalmente, teniendo en cuenta que los sistemas de señales no son entidades independientes, las relaciones complejas con el sistema del AMP cíclico pueden tomar parte contribuyendo a la disfunción neuronal⁽²⁾.

CONSIDERACIONES FINALES

Los datos presentados líneas arriba han demostrado la posibilidad de medir la hidrólisis del sistema fosfoinositol mediado por la proteína G en acoplamiento con el receptor en las membranas preparadas de tejido humano muerto, mediante diversos procedimientos desarrollados en años recientes. Sin embargo, estas técnicas presentan limitaciones que devienen tanto del método de ensayo cuanto de los tejidos estudiados y deben ser tenidas en cuenta para una correcta interpretación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michel RH. Inositol phospholipids and cell surface receptor function. *Biochem Biophys Acta* 1975; 415: 81-147.
2. Pacheco M, Jope R. Phosphoinositide signalling in human brain. *Prog Neurobiology* 1996; 50: 255-73
3. Nicoletti F, Canonico PL, Favit A, et al. Receptor-mediated stimulation of inositol phospholipid hydrolysis in human brain. *Eur J Pharmacol* 1989; 160: 299-301.
4. Kendall DA, Firth JL. Inositol phospholipid hydrolysis in human brain: adenosine inhibition of the response to histamine. *Br J Pharmacol* 1990; 100: 37-40.
5. Shimohama S, Fujimoto S, Matsushima H, et al. Alteration of phospholipase C protein level and specific activity in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1995; 64: 2629-34.
6. Shimohama S, Fujimoto S, Taniguchi T, et al. Phosphatidylinositol-specific phospholipase C activity in the postmortem human brain: no alteration in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1992; 579: 347-9.
7. Debeau F, Sherwin A, Olivier A, et al. Excitatory aminoacids modulate phosphoinositide signal transduction in human epileptic neocortex. *Epilepsia* 1992; 33: 255-62.
8. Wallace MA, Claro E. Transmembrane signalling through phospholipase C in human cortical membranes. *Neurochem Res* 1993; 18: 139-45.
9. Pacheco MA, Stockmeier C, Meltzer HY, et al. Alterations in phosphoinositide signalling and G-protein levels in depressed suicide brain. *Brain Res* 1996; 723: 37-45.
10. Jope RS, Williams MB. Lithium and brain signal transduction systems. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 429-41.