

Modelo de Dinamica Receptorial

Pablo Beretta

Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, vol. 16, N° 1, octubre de 2009, págs. 89 a 95.

"Las investigaciones biológicas en el trastorno bipolar están experimentando una transición desde los estudios impulsados por los efectos farmacológicos y datos descriptivos *hacia estudios orientados a sistemas fisiológicos* que pueden ser el sustrato de la depresión o de la susceptibilidad a su recidiva".

Swann A: Neurobiología de la depresión bipolar. En Depresión Bipolar, El-Mallakh, Ghaemi. 2009

Introducción

Como sabemos la enfermedad bipolar es un trastorno afectivo en el cual el paciente sufre episodios alternados de depresión, euforia (manía o hipomanía) y eutimia. Recordemos que las descripciones aceptadas actualmente llevan este concepto a uno más amplio, al de "espectro bipolar" (Akiskal H, 1980).

Los trastornos bipolares son enfermedades de alta incidencia y causantes de enormes costos y sufrimientos. La proyección del fuerte incremento que tendrá el número de personas afectadas en nuestra región ha llevado a la Organización Panamericana de la Salud a considerarlos epidemia desde el año 2000 (resolución CDROR19, 26/9/1997). Su fuerte impacto sobre la función ocupacional y

social ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a calificarlos como la sexta enfermedad más discapacitante. Por lo que es evidente que durante años se ha subestimado su incidencia y el impacto sanitario generado por estos trastornos.

Si bien en la actualidad se disponen de varios psicofármacos que potencialmente alivian los síntomas de los pacientes bipolares, la falta de conocimiento de un modelo neurobiológico que explique su fisiopatología y permita diseñar nuevas moléculas específicas para el tratamiento, hace que todavía no dominemos esta enfermedad.

Inicialmente me pregunté por qué se alternan episodios afectivos opuestos. Esto me llevó a pensar que el episodio de euforia en la enfermedad bipolar podría ser una forma frustrada de resolver un episodio depresivo y viceversa que tiene el propio organismo. Dicho de otra manera, una alteración de un fino y desconocido equilibrio fisiológico para compensar distintos estados de ánimos de la vida cotidiana.

Pero más tarde incorporé otra variante: el tiempo, la frecuencia en que ocurre cada ciclo. Y así me pregunté cómo logra la enfermedad bipolar cambiar el ánimo en breves lapsos de tiempo, considerando que un anti-depresivo puede tardar cuatro semanas en revertir un episodio depresivo unipolar. Y aunque existan algunas moléculas que se les adjudican la propiedad de comenzar a actuar a las dos semanas de tratamiento, sólo la enfer-

medad bipolar puede hacerlo en menor tiempo. Más aún, el *switch* maníaco o hipomaníaco por antidepresivos sólo ocurre en la depresión bipolar y en tiempos que no se explican por el *down regulation* receptorial ni por la biodisponibilidad de los neurotransmisores.

¿Cómo hace la enfermedad bipolar para ignorar los conceptos clásicos de los mecanismos antidepresivos y lograr lo que un antidepresivo en menor tiempo? ¿Cómo hace la enfermedad bipolar para ignorar las concentraciones de los neurotransmisores?

Evidentemente existe un mecanismo afectivo que va más allá del conocimiento que tenemos de los receptores y de los neurotransmisores.

Es por esto mi interés en proponer un nuevo modelo que explique la neurofisiopatología de la enfermedad bipolar y responda a las incógnitas que nos plantea esta enfermedad.

El A B C del modelo

El modelo de dinámica receptorial incluye tres variantes de movimientos de receptores, no excluyentes entre sí, que tienen un efecto común: mayor o menor presencia receptorial en la sinapsis que desencadena rápidamente distintos episodios afectivos, sin la participación de fenómenos transcripcionales genéticos nucleares de por sí más lentos.

Inicialmente describiré las tres variantes de movimientos de receptores para luego fundamentarlos con mecanismos fisiológicos relacionados con la fluidez de la membrana y densidad postsináptica.

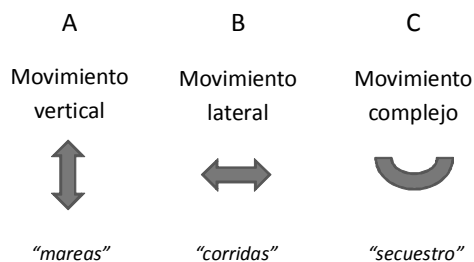
La primera variante, el modelo A, se refiere al movimiento vertical de receptores hacia dentro y fuera de la membrana. Los receptores emergen y sumergen en la membrana lipídica a modo de "mareas". Esto hace

que en determinado momento algunos receptores emerjan hacia las sinapsis desencadenando una determinada respuesta afectiva. Mientras que al sumergirse éstos o al emerger receptores con actividad opuesta desencadenan una respuesta afectiva opuesta a la anterior.

La segunda variante o modelo B, se refiere al movimiento lateral de los receptores. En este caso se producen verdaderas "corridas" de receptores hacia fuera o dentro de las sinapsis permitiendo activar unos u otros receptores responsables de desencadenar respectivamente distintas respuestas afectivas.

En la tercera variante o modelo C, el movimiento de receptores es más complejo. Sectores de membrana con determinados receptores se invaginan formando vacuolas que luego de un lapso de tiempo invierten su mecanismo para devolver los receptores a la superficie sináptica. En este caso se produce un "secuestro" de receptores provocando una reacción afectiva determinada y luego, en el proceso inverso al reaparecer estos receptores se vuelve a la reacción afectiva primera.

MODELO DINAMICA RECEPTORIAL



Beretta P, 2009

Los fundamentos

Los movimientos verticales, laterales o complejos de receptores responden fisiológicamente a cambios de la fluidez de la membrana y de la densidad postsináptica.

a) Fluidez de la membrana

Desde el modelo del mosaico fluido (Singer y Nicholson, 1972) se sabe del movimiento lateral de lípidos y proteínas de las membranas. Hoy se sabe que los fosfolípidos de membrana pueden rotar, flexionar, desplazar lateralmente y "flipar" activamente mediante flipasas que permiten cambiar fosfolípidos externos por internos. Este último concepto es el tomado por las terapias *antiaging*. También se sabe que las proteínas, entre ellas los receptores, además de moverse lateralmente pueden moverse verticalmente, aunque en menor grado.

Normalmente la fluidez de la membrana está sujeta a la regulación fisiológica. En los animales hibernantes existe un cambio en los ácidos grasos que aumenta la fluidez de la membrana.

Pueden ocurrir *cambios rápidos* de la fluidez por metilación de la fosfatidiletanolamina producida por metiltransferasas que se encuentran en la membrana (Alberts, Roberts, Watson, 1994).

Varias son las situaciones que pueden modificar la fluidez de la membrana. Por ejemplo, a mayor temperatura y mayor cantidad de ácidos grasos insaturados, la fluidez de la membrana es mayor. Por otro lado, a mayor concentración y mayor colesterol, menor fluidez de la membrana.

La fluidez de la membrana está bien corroborada en los estudios de O'Day (1991) quien fusionó una célula humana con otra de ratón mediante la participación de un virus determinado. Habiendo marcado a los anti-

genos de una y otra célula con anticuerpos fluorescentes distintos, comprobó que luego de la fusión estos receptores se mezclaban *rápidamente* entre ellos. Finalmente al aplicar temperatura (37 grados centígrados) sobre esta nueva célula, los receptores se movían lateralmente hasta polarizarse en un extremo. Este fenómeno de polarización es homologable al que ocurre con las inmunoglobulinas sobre linfocitos activados, llamado *capping* (Cohen, 1975).

Otro estudio revela también el movimiento lateral de receptores del PDGF (*platelet-derived growth*) captados mediante técnicas de imágenes computarizadas, viéndose cómo en tan sólo *fracciones de segundos* estos receptores se desplazan sobre la superficie endotelial (Shu Q Liu, 2003).

Un ejemplo del movimiento lateral de receptores en el sistema nervioso es el de los receptores AMPA (*á-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*) para el glutamato, que alternan *rápidamente* su entre un estado de movimiento lateral a un estado de reposo, y viceversa (Borgdorff, 2002).

Otro factor que afecta la fluidez de las membranas es el tipo de ácidos grasos que la componen. (King, 1996). La mayor cantidad de ácidos grasos saturados le confieren una consistencia viscosa, mientras que los ácidos grasos insaturados fluidifican las membranas. Los tratamientos coadyuvantes con ácidos grasos Omega 3 otorgan mayor fluidez a la membrana. La diferente consistencia de la membrana facilitará o impedirá el movimiento de los receptores sobre ella. Como indican los autores J Sabater y G Sabater (2009) sobre el síndrome X o síndrome metabólico, "a más proporción de ácidos grasos saturados *más rigidez de membrana y menor capacidad de unión de la insulina con su receptor* y por lo tanto mayor resistencia a la insu-

lina". Estamos viendo en este caso cómo se puede alterar la función receptorial al modificar la fluidez de la membrana.

La presencia de grandes cantidades de colesterol en la membrana afecta su fluidez. Pero también sirven para marcar dominios lipídicos o balsas lipídicas (*lipids rafts*; Alcorn, 2007), áreas de la membrana celular conteniendo determinados lípidos y proteínas. Estos dominios sirven de señal para formar invaginaciones de la membrana, como ocurre en la endocitosis. Estas cavidades formadas pueden incluir cualquier elemento externo, como así los elementos que constituyen la membrana. Según el contenido de estas vacuolas recientemente formadas seguirán un camino de procesamiento distinto. Pero también ocurre este mecanismo con receptores sin sus ligandos que se invaginan y luego vuelven a presentarse hacia el exterior, hacia la sinapsis. (Satyajit, 2007). El modelo C mencionado al comienzo, trata justamente de la utilización de este mecanismo para "secuestrar" receptores por un tiempo determinado caracterizando un episodio afectivo y luego mediante el mecanismo inverso desencadenar otro tipo de respuesta afectiva.

El modelo de dinámica receptorial dice que aquellos factores que comúnmente favorecen los cambios de ciclos en la enfermedad bipolar, como el cambio de estación, el *stress*, distintos hábitos dietéticos e higiénicos, y los cambios hormonales como ocurren en el parto, entre otros, modifican la fluidez de la membrana favoreciendo en el paciente bipolar que las alteraciones en la densidad postsináptica (ver a continuación) lleven a movimientos verticales, laterales y complejos receptoriales patológicos.

b) Densidad postsináptica

La cara interna de la membrana celular se relaciona íntimamente con una serie de pro-

teínas que le confieren a la célula su morfología y participan de procesos de activación e inhibición de enzimas relacionadas a los receptores de membrana. Pero a nivel postsináptico esta parte de la membrana está más diferenciada y reviste mayor interés. Al verse en la microscopía electrónica como una densidad mayor al resto de la membrana y ubicarse exclusivamente en la membrana postsináptica, se la denominó densidad postsináptica.

Las proteínas de la densidad postsináptica cumplen numerosas funciones, que van desde el *anclaje y movimiento de receptores*, hasta el anclaje de varias proteínas reguladoras de la actividad de estos receptores. Muchas de estas proteínas son fibrilares y tienen funciones estructurales, pero a otras formadas por actina, tropomiosina y tropomodulina se les adscribe una función contráctil. Su estructura forma una verdadera red, que permitiría una contracción sincrónica de diversas áreas asociadas a distintos receptores. Más aún, se han podido separar fibras de la densidad postsináptica asociadas a un tipo de receptor mediante inmunoprecipitación magnética. "Las cantidades relativas de ambos receptores son regulados diferencial y específicamente, lo que activaría cambios funcionales sinápticos aún desconocidos". (Jorquera, Sandoval, De la Cerda, Orrego, Wyneken. 2002).

Los movimientos de receptores del modelo de dinámica receptorial, sea A, B o C requieren de la participación activa de la densidad postsináptica.

En el caso del modelo A, las contracciones de estas fibras podrían "arrastrar" consigo aquellos receptores relacionados con determinadas fibras sumergiéndolos en la membrana. La disposición en red de las fibras favorecería que la fuerza ejercida se distribuya

por las fibras en forma sincrónica. La disminución de receptores expuestos capaces de activarse en la sinapsis desencadenaría determinada respuesta afectiva y su presencia, la opuesta. Todo esto siempre en relación al grado de fluidez de la membrana mencionada anteriormente.

Una alternativa que podría ocurrir, es que las contracciones no sean tan efectivas para mover verticalmente los receptores, por lo que podrían tan sólo separar mecánicamente algunas de las proteínas o enzimas que contienen, evitando cascadas de activación. En este caso, sería más parecido a un circuito eléctrico en el que se interrumpe o se corta el paso de la electricidad.

En el modelo B, las fibras de la densidad postsináptica servirían de guía para el movimiento lateral de receptores. Las fibras se comportarían como rieles para que puedan trasladarse hacia fuera y dentro de la sinapsis los receptores a los que están unidos. La función contráctil favorecería el desplazamiento de receptores. Y al igual que en el caso anterior, el movimiento receptorial dependerá también de la fluidez de la membrana.

En el modelo C, las fibras más diferenciadas formarían las cavidades descritas anteriormente, no revistiendo mayor diferencia con lo que ocurre en los procesos de endocitosis y exocitosis. En este caso, el contenido de colesterol de la membrana es crucial para la formación de dominios lipídicos y determinar qué grupo de receptores serán "secuestrados".

Este modelo entonces trata de una alteración de los movimientos conocidos receptoriales y que determinarían su presencia o ausencia en la sinapsis, desencadenando distintas respuestas afectivas en tiempos variables y a veces coincidentes (episodios mixtos), sin participación activa del núcleo celular. Así, los receptores perderían sincronización y se inde-

pendizarían de las concentraciones de los neurotransmisores sinápticos. Los mecanismos que ocurren en la membrana, diría pues, son autonómicos (por homología al sistema nervioso autónomo). Y podría agregar que la enfermedad bipolar es entonces una "disautonomía celular" (Beretta, 2009).

Se puede comprobar que estos movimientos ocurren sin participación del núcleo celular porque todos estos fundamentos descritos también ocurren con los receptores en el eritrocito, única célula anuclear del organismo. De todas formas, la capacidad de poder disponer de una mayor cantidad de un tipo de receptor en la membrana sin la participación de la síntesis nuclear, fue recientemente descrita (Jagua, Marín, Granados, 2008): "*La insulina puede incrementar el número de los receptores de GABA_A disponibles en la membrana postsináptica sin que su síntesis esté comprometida, es decir, la señal de la insulina induce la activación de sistemas complejos de señalización intracelular*".

Resumiendo, la fluidez de la membrana permitiría que se exprese en mayor o menor medida el mal funcionamiento de la densidad postsináptica. Así, factores que comúnmente favorecen los cambios de ciclos en la enfermedad bipolar, como el cambio de estación, el estrés, distintos hábitos dietéticos e higiénicos, y los cambios hormonales como ocurren en el parto, entre otros, modificarían la fluidez de la membrana favoreciendo en el paciente bipolar que las alteraciones en la densidad postsináptica lleven a los movimientos receptoriales verticales, laterales y complejos que conocemos a expresarse en forma patológica.

Algunas implicancias terapéuticas

Los antiepilépticos actúan estabilizando las membranas neuronales por lo que modificarían el movimiento de los receptores.

Recordando el efecto atarácico de los primeros antipsicóticos, podría adscribirseles cualidades similares. Recordemos que la clorpromacina sintetizada y puesta a prueba por Charpentier y Courvoisier en 1950, era utilizada para la llamada *hibernación artificial* en anestesia y cirugía por Henri Laborit.

También recordemos las primeras explicaciones que se daban sobre el mecanismo de acción del litio en la enfermedad bipolar: "...puede implicar varios sistemas de neurotransmisión y la estructura de la membrana. Una teoría aceptada es que el litio actúa bloqueando las *inositol fosfatasas* en las neuronas. Esta *inhibición disminuye la respuesta celular* a los neurotransmisores ligados al sistema segundo mensajero de fosfatidilinositol" (Kaplan H, Sadock B, Grebb J: Sinopsis de Psiquiatría, 7 ed).

Finalmente los tratamientos en investigación para la enfermedad bipolar incluyen muchos elementos que tienen acción directa o indirecta sobre la membrana como nuevos inhibidores de la fosfatidilcinasasa, inositol e inhibidores de la recaptación de inositol, magnesio, ácidos grasos omega 3, rubidio, cromo, entre otros (Vieta, 2009).

Conclusiones

El modelo de dinámica receptorial permite explicar:

1) el rápido cambio afectivo del paciente bipolar.

2) la mayor efectividad de los fármacos estabilizadores del ánimo sobre otros psicofármacos.

3) la escasa efectividad e impredecibilidad del tratamiento antidepresivo sin un estabilizador del ánimo asociado.

4) la efectividad del tratamiento antipsicótico como monoterapia o junto a un estabilizador del ánimo asociado.

5) la independencia de respuesta a la concentración del neurotransmisor sináptico.

6) el comportamiento afectivo para todo el espectro bipolar.

7) la relación entre los cambios afectivos y los factores desencadenantes de ciclos.

Bibliografía

- Akiskal HS: The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM IV. J Clin Psychopharmacol 16, 4-14; 1996
- Alberts B, Roberts K, Watson J & col: Molecular biology of the cell, 3 ed; 1994
- Alcorn A: Lipids Rafts in cell membrane. Science and Technology Review, May 2007
- Borgdorff A, Choquet D: Regulation of AMPA receptor lateral movements. Nature 417, 649-653; 2002
- Capani F, Aon-Bertolino L, Fernandez J C & col.: Congreso XLIV Reunión Anual de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica (SLAIP), 2006
- Cohen H: Human lymphocyte surface immunoglobulin capping. Normal characteristics and anomalous behavior of chronic lymphocytic leukemic lymphocytes. J. Clin. Invest. 55(1): 84-93; 1975
- Delay J, Deniker P. (Le 4560 RP utilisé seul en cure prolongée et continué) Le traitement des psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hibernothérapie. C. R. 50e Congrès des aliénistes et neurol. de Langue Fse. 1952:495-502.
- De Robertis y De Robertis (h): Biología celular, 11 ed, 1986
- Jagua A, Marín R, Granados L, Avila V: Insulina y plasticidad sináptica. Revista Colombia Médica, Vol 39, No 1, pp 107-116; 2008
- King M: Medical Biochemistry, Chapter 7, pp 177-207: Genetic Mechanisms in Cell and Molecular Biology; 2007

- Márquez López Mato y col: Psiconeuroinmunoendocrinología 3; 2008
- Phelan M, McDermid H, Shaw S et al: 22q13 deletion syndrome. *Am J Med Genet*, Vol 101, No 2, pp 91-99. 2001
- Satyajit M, Pagano R: *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 8, 2007
- Shu Q Liu et al: Movements of PDGF receptors in vascular endothelial cells. *Summer Bioengineering Conference*; 2003
- Singer & Nicholson: The Fluid mosaic model. *Science*, 175-720; 1972
- Spacek J: *Atlas of ultrastructural neurocytology*, 2006
- Sternberg, Antonioli, Carter et al: *Diagnostic surgical pathology*, 2 ed; 1994
- Swann A: Neurobiología de la depresión bipolar. En *Depresión Bipolar*, El-Mallakh, Ghaemi. 2009
- Vieta E: *Novedades en el tratamiento del trastorno bipolar*, 2 ed. 2009
- Wyneken U, Sandoval M, Jorquera F et al: Clinically Relevant Doses of Fluoxetine and Reboxetine Induce Changes in the TrkB Content of Central Excitatory Synapses. *Neuropsychopharmacology* 31, 2415–2423; 2006
- Zsak, L, Zuckermann, Sugg F et al: Glycoprotein gI of pseudorabies virus promotes cell fusion and virus spread via direct cell-to-cell transmission. *J. Virol.* 66: 2316–2325; 1992