

Juan A. Micó

Neurogénesis y antipsicóticos: posibles repercusiones clínicas y terapéuticas¹

- El concepto de neurogénesis
- Neurogénesis y estrés
- Neurogénesis y antipsicóticos

1 Conferencia dictada en Bogotá el 18 de marzo de 2004 en el XI Congreso Colombiano de Psiquiatría Biológica.

EL TÍTULO de mi presentación es “Neurogénesis y antipsicóticos: posibles repercusiones clínicas y terapéuticas”, pero bien podría eliminar la segunda parte del título y cambiarla por especulaciones clínicas y terapéuticas porque realmente más que repercusiones lo que vamos a hacer es especular sobre las aplicaciones de la neurogénesis en la práctica psiquiátrica.

El tema de la neurogénesis, es decir, la formación de nuevas neuronas en el cerebro, es novedoso y apasiona a legos y versados, como lo pone de manifiesto este recorte de periódico del día de ayer, que dice “un insólito mecanismo genético regula la generación de neuronas en el cerebro” y afirma “que la producción de células nerviosas está normalmente inhibida en los humanos y se ha descubierto un pequeño ARN que puede servir para que células madres se puedan convertir en neuronas”.

La neurogénesis ha roto el paradigma que durante muchos años enseñó que cada uno de nosotros se moría con el mismo número de células con el que nacía. Hoy en día, gracias a los trabajos de investigación, se ha comprobado que el cerebro es capaz de formar nuevas neuronas, propiedad que desencadena nuevas repercusiones clínicas y terapéuticas.

En esta conferencia, quiero compartir con ustedes los estudios que se han hecho con los antipsicóticos y su capacidad de estimular la neurogénesis, y me voy a permitir especular, sobre el papel de los antipsicóticos y la neurogénesis en el futuro. Voy a intentar inducirles a la reflexión y también a la especulación, porque no siempre la ciencia se ha movido en el campo de la reflexión o, mejor dicho del razonamiento, sino que muchas veces se ha adentrado en el campo de la especulación y no ha sido negativo su papel.

La enfermedad mental es una enfermedad crónica, por tanto, la enfermedad del sistema nervioso central se puede manifestar de diferentes maneras a lo largo de ese período de tiempo. Un corazón expresa su patología deteniendo, acelerando o enlenteciendo su ritmo de contracción, fenómeno que es fácil de observar en un electrocardiograma. Ustedes los psiquiatras tienen dificultad para evaluar y diagnosticar la enfermedad mental, porque esta patología es mucho más que la simple detención o aceleramiento de las funciones cerebrales. La riqueza de los síntomas que se observan en los enfermos mentales no siempre se deriva de una acción

aguda sino que son el resultado de un proceso, es decir, son el resultado de una enfermedad crónica.

La farmacología y la psicofarmacología han ido dando respuesta a los diferentes problemas que plantean las enfermedades mentales, diseñando fármacos como los antidepresivos, los antipsicóticos, los reguladores del humor, las benzodicepinas, pero también han ofrecido respuestas y otras terapias biológicas no farmacológicas, como el tratamiento electroconvulsivo, por ejemplo.

Los psicofármacos se han introducido paulatinamente en la práctica clínica y mediante el estudio de su mecanismo de acción hemos podido conocer, en parte, los mecanismos que están detrás de la enfermedad mental. Esto quiere decir que el fármaco no actúa solamente como un medio para curar o aliviar sino que constituye un medio para investigar la patofisiología de la enfermedad que se está tratando.

Durante varias décadas los farmacólogos hemos intentado dar respuesta a estas enfermedades, a estos signos y síntomas, mediante el estudio de la farmacodinamia del fármaco en forma aguda, es decir, en el corto plazo. Así, estudiamos la acción de un antidepresivo que inhibe la recaptación de noradrenalina o de serotonina, que en el tratamiento a mediano plazo puede recuperar un estado depresivo y planteamos la hipótesis de que la depresión puede deberse a un déficit de noradrenalina o de serotonina, paradigma con el cual hoy se continúa investigando. Identificar el mecanismo de acción de un fármaco en el corto plazo es una tarea relativamente fácil, de la misma manera que ver un delirio puede ser fácil para ustedes, pero comprender el sustrato que está detrás del delirio o la evolución del paciente esquizofrénico que delira es una tarea más compleja, máxime cuando las psicosis se pueden expresar de diferentes maneras, como se observa en la clínica.

¿Cómo hemos abordado los farmacólogos este problema? En primer lugar, lo hemos hecho entendiendo la enfermedad mental como un continuo, como un fenómeno que no se produce de una manera inmediata sino que sigue una evolución porque el cerebro es probablemente el órgano que posee la evolución más precisa en su desarrollo.

Basados en este principio se ha procedido a estudiar la farmacodinamia en el largo plazo, lo cual implica estudiar los fenómenos adaptativos que

se pueden producir con psicofármacos en los receptores, entendiendo los receptores como proteínas capaces de reaccionar y desencadenar fenómenos adaptativos intracelulares, es decir, aquellos que necesitan de un tratamiento más prolongado para conocer de qué manera se pueden modificar o regular. Este abordaje, estos estudios de las modificaciones que inducen los psicofármacos en el corto y largo plazo permite inferir en un momento determinado qué es lo que está ocurriendo con la enfermedad mental en el mediano o largo plazo y gracias a los resultados obtenidos, podemos entender los trastornos mentales como procesos crónicos.

Este constructo y los datos obtenidos en la investigación nos ayudan a entender cómo un genotipo, un trastorno en un determinado gen puede de una manera evolutiva ser modificado por factores ambientales, ser influido por factores endocrinos y manifestar una vulnerabilidad que se define como el umbral determinado a una respuesta adaptativa. De este modo, cuando el factor estresante actúa sobre un individuo, dependiendo de su umbral de vulnerabilidad, puede producirse una reacción óptima porque el umbral es alto o puede mostrar una reacción deficiente porque el umbral es bajo, vulnerabilidad que en definitiva es condicionada tanto por el genotipo como por la expresión del fenotipo. (Figura 1).

La respuesta de adaptación al estrés que puede ser de tipo neuroquímico, endocrino o comportamental puede controlar la acción del factor estresante pero en otros casos es incapaz de hacerlo y las consecuencias de esta incapacidad se manifiestan en los trastornos afectivos, la ansiedad, la psicosis o la esquizofrenia.

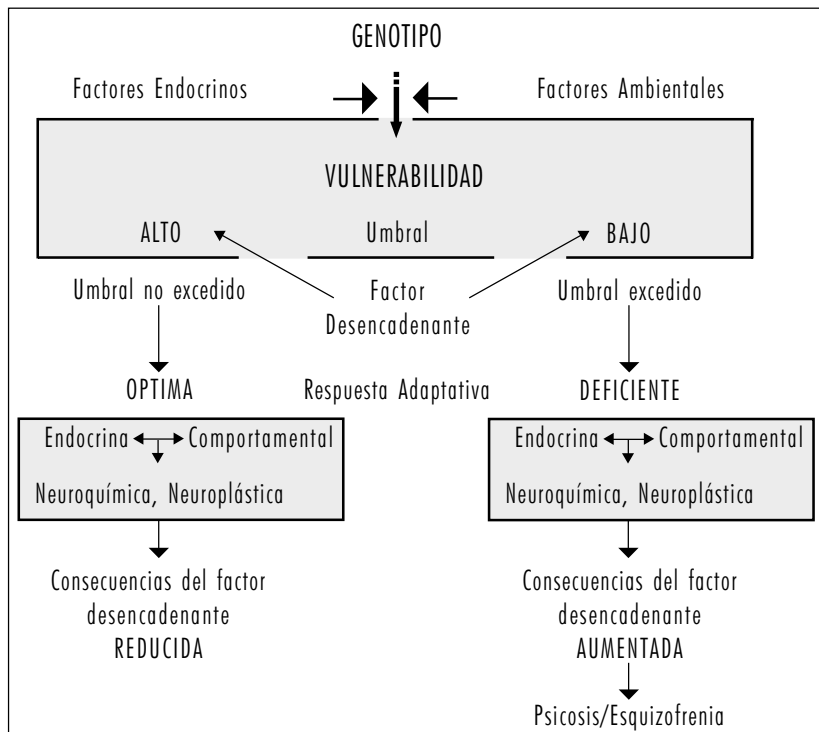
Es necesario colocar esta respuesta en el contexto de la enfermedad. Cuando utilizamos un fármaco en el corto plazo obtenemos una respuesta terapéutica que se manifiesta en la reducción o desaparición de los síntomas pero no estamos modificando el proceso en general. No quiere esto decir que si en algún momento de este mínimo esquema actuamos en un lugar no podamos producir modificaciones que hagan que la enfermedad evolucione de una manera favorable, pero es obvio, que es necesario seguir una forma de estudio a largo plazo que partiendo de elementos básicos como son las células madres, podamos comprender cómo evoluciona esta célula, cuáles son las posibles modificaciones que sufren en un

proceso crónico y de qué manera podemos intervenir. En ese campo, en esa predicción, aparece la neurogénesis.

La neurogénesis no es un fenómeno nuevo; se conoce desde el año 1965 cuando se publicaron los estudios que demostraron la existencia de neurogénesis en el cerebro de ratones adultos mediante la incorporación de timidina en el giro dentado del hipocampo. De esta forma, se pudo ver la célula en división y observar su transformación y la forma como incorpora la timidina. Otros investigadores observaron que algunas especies de pájaros al llegar la primavera, en la época del canto y el apareamiento, determinadas zonas del cerebro formaban nuevas células. Se trataba de una respuesta de adaptación al apareamiento, al ambiente.

FIGURA 1

Esquema que muestra la interacción entre el genotipo, el umbral de vulnerabilidad y la respuesta adaptativa.



El fenómeno de neurogénesis descrito en animales, hace varias décadas, permitió inferir que el cerebro en determinadas condiciones, bajo el estímulo de factores ambientales y condicionado por un genotipo es capaz de producir nuevas células.

A pesar de este conocimiento se mantuvo el paradigma de la incapacidad del cerebro humano para producir nuevas células hasta 1998 cuando ERIKSON demostró la neurogénesis en los humanos, proceso que no se presenta en todas las áreas cerebrales, pero que ha sido observado principalmente en el bulbo olfatorio, en la zona subventricular y en el hipocampo. Todos conocemos la importancia del hipocampo y su relación con los fenómenos cognoscitivos, especialmente la memoria y el aprendizaje, pero yo deseo llamarles la atención sobre el bulbo olfatorio, que es probablemente la zona del organismo donde hay un mayor recambio de células, incluso en el ser humano.

Quiero que recuerden cómo es el olfato de un paciente esquizofrénico o cómo es la memoria olfativa de un paciente esquizofrénico porque esta es una de las ideas sobre las cuales vamos a reflexionar o a especular para comprender el papel de los antipsicóticos sobre la neurogénesis, entendiendo siempre la enfermedad mental como un fenómeno progresivo y crónico.

Con antidepresivos también se han realizado estudios de neurogénesis. En efecto, el tratamiento a largo plazo con antidepresivos es capaz de inducir la formación de nuevas neuronas, ya se trate de la reboxetina que es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, de la tranilcipromina que es un IMAO, la fluoxetina que es un ISRS o del tratamiento electroconvulsivo, en todos los casos se induce neurogénesis. Los autores observaron que el número de neuronas que se pueden diferenciar es mayor en un tratamiento crónico con antidepresivos que en un tratamiento agudo, lo que significa que el número de neuronas que se diferencian es una función del tiempo, es decir, que cuanto más tiempo transcurre la neurogénesis es mayor.

Nos cabe preguntarnos: ¿cuáles son las consecuencias del estrés sobre la neurogénesis? El estrés disminuye la neurogénesis. Si sometemos los animales de experimentación a un estrés crónico se observa un menor

número de neuronas a nivel del bulbo olfatorio, la región infraventricular y el hipocampo, porque el estrés crónico produce elevación del cortisol y de los glucocorticoides que al actuar sobre las neuronas del hipocampo ocasionan atrofia y muerte celular. Si lo extrapolamos a la clínica, el factor vulnerabilidad y el factor cronicidad sumado a las lesiones producidas por el estrés crónico en el hipocampo, es decir, la disminución de la neurogénesis, pueden dar lugar a una depresión clínica,

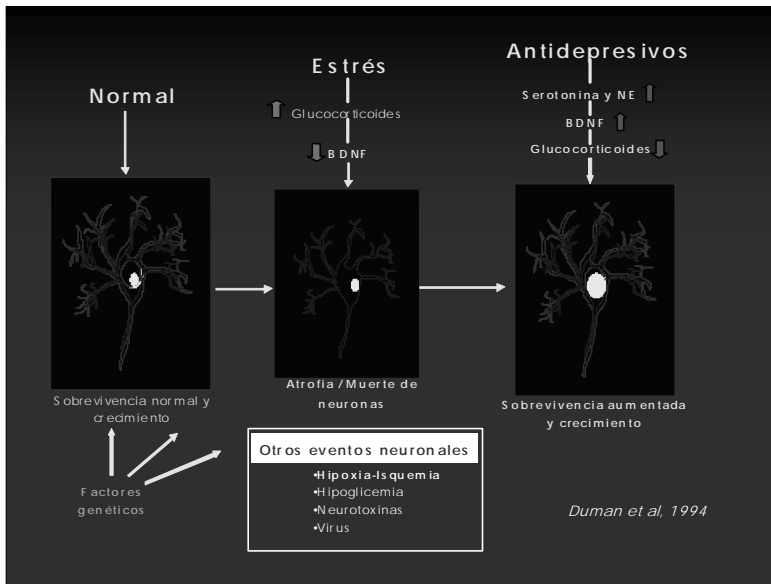
Hoy se sabe que los antidepresivos son capaces de recuperar la neurogénesis en el hipocampo aunque no comprendamos su mecanismo de acción. No sabemos si la estimulación de la neurogénesis es fruto de la inhibición de la recaptación de las monoaminas o si las monoaminas son capaces de inducir la formación de factores neurotróficos como el BDNF, y de esta manera logran contrarrestar el daño hipocámpico ocasionado por el estrés crónico.

Estas observaciones nos permiten concluir que tenemos claro un mecanismo a largo plazo para entender las consecuencias del estrés crónico y su relación con la depresión y explicar la necesidad de prescribir tratamientos farmacológicos prolongados en el tratamiento de la depresión u otra patología mental para producir fenómenos tróficos. (Figura 2).

Hablemos ahora de esquizofrenia, psicosis y antipsicóticos. Se han postulado varias hipótesis que intentan comprender la esquizofrenia: la hipótesis dopaminérgica, la serotoninérgica o la glutamatérgica y la hipótesis que entiende la esquizofrenia como una alteración del neurodesarrollo ocasionada por una vulnerabilidad genética que puede estar influenciada por el déficit de las monoaminas o alteraciones en sus receptores o la alteración en el glutamato.

La esquizofrenia es considerada como una enfermedad del neurodesarrollo pero también como una enfermedad neurodegenerativa con importantes repercusiones cognoscitivas. Llamo la atención en estos dos términos, neurodesarrollo y neurodegeneración, porque los estudios recientes han puesto de manifiesto que neurodegeneración y neurodesarrollo funcionan con los mismos parámetros biológicos. Por ejemplo, el estrés oxidativo es uno de los factores del envejecimiento y conforme avanza la edad, se convierte en un factor inductor de apoptosis capaz de producir daño cerebral y originar patologías como la demencia vascular o

FIGURA 2
Estrés, antidepresivos y neurogénesis.



la enfermedad de Alzheimer, que son procesos neurodegenerativos, pero también el estrés oxidativo está relacionado con la esquizofrenia, un trastorno del neurodesarrollo.

Al parecer, neurodesarrollo y neurodegeneración funcionan con parámetros parecidos que en un momento determinado de la vida se modulan de manera diferente.

En diferentes enfermedades neurodegenerativas, como la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson se ha observado déficit en el sistema olfatorio.

Conocemos que el recambio de las células del bulbo olfatorio es imprescindible en los animales para las reacciones adaptativas pero su importancia es menor en la adaptación humana. Hombres y mujeres perdemos paulatinamente células olfatorias, fenómeno que puede estar correlacionado con pérdida de neuronas en el hipocampo.

En los pacientes con esquizofrenia se ha observado un déficit olfativo que se acompaña de disminución de la proliferación celular en el bulbo

olfatorio y otros investigadores han observado que la neurogénesis o proliferación celular en el bulbo olfatorio muestra relación directa con mejoría de las alteraciones cognoscitivas. Este hecho nos lleva a especular sobre la necesidad de recuperar la función neurogénica para mejorar los trastornos cognoscitivos ocasionados por el compromiso del hipocampo, ya sean fruto del estrés crónico, del estrés oxidativo e incluso, de la esquizofrenia misma.

En este momento podemos preguntarnos ¿existe alguna relación entre neurogénesis y déficit en el neurodesarrollo en la esquizofrenia? Es probable. ¿Tiene este déficit relación con los trastornos cognoscitivos en la esquizofrenia? También es probable. Y, ahora, la pregunta que da título a la presente conferencia, ¿los antipsicóticos pueden actuar sobre la neurogénesis y estimular factores neurotróficos y de proliferación celular a largo plazo? Y, por último, si ¿este efecto o esta acción farmacológica puede tener efectos cognoscitivos? Todas estas preguntas se derivan del constructo que concibe la enfermedad mental como un proceso crónico, en donde la neurogénesis, la maduración y la diferenciación celular también son procesos crónicos, y de la observación de que los psicofármacos son efectivos en el tratamiento crónico porque los pacientes realmente mejoran cuando el tratamiento es a mediano o largo plazo.

NEUROGÉNESIS Y ANTIPSICÓTICOS

La acción de los antipsicóticos puede ser estudiada a nivel celular, comportamental o clínico.

Los estudios hechos con ratas a las cuales se les administró haloperidol, risperidona u olanzapina mostraron aumento del número de neuronas en el área subventricular en los tres grupos comparados con el grupo control, que no recibió medicación alguna, pero fue mayor el grado de neurogénesis observado en las ratas que recibieron olanzapina y risperidona que en el grupo que recibió haloperidol. Podemos concluir, que el tratamiento con antipsicóticos atípicos ha sido capaz de inducir durante el tratamiento crónico la formación de nuevas neuronas en la zona subventricular y en la región subgranular del hipocampo. Es más, con la olanzapina, se observó zonas de neurogénesis distales, lo cual hace especular que los antipsicóticos atípicos pueden inducir la acelera-

ción de la maduración de las nuevas neuronas y por ende, mejorar el déficit cognoscitivo que se observa en la esquizofrenia.

Frente a estos resultados nos asalta una nueva pregunta: ¿existe alguna manera de estimular la neurogénesis sin utilizar psicofármacos? La respuesta es sí. Si hacemos interactuar los animales de experimentación entre sí y enriquecemos su ambiente se producen nuevas neuronas. Se ha observado que los animales que están en sus cajas acompañados por sus padres y hermanos muestran mayor número de nuevas neuronas que los animales que han permanecido aislados de la camada.

Este hecho sencillo nos hace pensar en la importancia de la interacción, y yo como farmacólogo que me dirijo a un grupo de psiquiatras, quiero resaltar la importancia que tiene la interacción del paciente con su psiquiatra, el colocar esa relación en un clima amable, y ya que estamos hablando de especulación, para que esas neuronas estimuladas por la relación médico-paciente puedan favorecer la formación de nuevas neuronas y la interconexión de las áreas cognoscitivas.

GOLD, discípulo de ERIKSON, demostró que el enriquecimiento motor, el andar acompañado de sus congéneres, favorece la formación de nuevas neuronas. El enriquecimiento ambiental es capaz de estimular la formación de nuevas neuronas y mejorar la memoria espacial.

En síntesis, podemos decir que el estrés disminuye el número de neuronas y produce déficit cognoscitivo, que la interacción social favorece la neurogénesis y es capaz en determinadas pruebas de mejorar la memoria, al menos la memoria espacial.

A pesar de la evidencia que muestra la mejoría de algunos procesos cognoscitivos todavía nos queda por confirmar si los nuevos antipsicóticos usados en un tratamiento crónico son capaces de mejorar los aspectos cognoscitivos y si lo hacen, si su acción se debe a la inducción de neurogénesis o a la estimulación de la producción de factores neurotróficos.

Veamos algunos ejemplos. Algunos estudios con olanzapina, y también con clozapina, han mostrado que el antipsicótico además de estimular la neurogénesis es capaz de producir fenómenos antiapoptóticos e, inclusive, antagonizar moléculas que favorecen la apoptosis.

En el estrés oxidativo, la enzima superoxidodismutasa es conocida como un barrendero de radicales libres, por lo cual mayores niveles de superoxidodismutasa representan una mayor protección frente a la apoptosis. En algunos trabajos de investigación se ha observado que la olanzapina es capaz de incrementar la producción de superoxidodismutasa, lo cual sugiere que el tratamiento con un antipsicótico atípico induce la aparición de fenómenos antiapoptóticos, fenómenos que pueden reducir el daño cerebral, y por lo tanto, pueden explicar la mejoría cognoscitiva que se ha observado en los pacientes esquizofrénicos que han sido tratados con olanzapina u otro antipsicótico atípico.

En otros estudios se ha observado que la administración de haloperidol disminuye la expresión de receptores para el BDNF y por lo tanto, de la posibilidad de neurogénesis, en tanto que la administración de olanzapina antagoniza esta acción tanto a nivel de los receptores como de las concentraciones del BDNF.

De acuerdo con estos resultados podemos inferir que los antipsicóticos atípicos, específicamente la olanzapina, pueden inducir la neurogénesis mediante varios mecanismos de acción: favorecen la producción de superoxidodismutasa, un barrendero de radicales libres que mejora la actividad neuronal, estimulan los factores tróficos como en BDNF y actúan sobre los receptores de los factores neurotróficos.

En nuestro laboratorio hemos estado interesados en observar la neurogénesis y sus repercusiones cognoscitivas. La memoria y el aprendizaje se pueden estudiar mediante modificaciones en la excitabilidad de las membranas neuronales, la aparición de fenómenos LTP o la fosforilación de proteínas, mecanismos descritos por KANDEL, que fueron merecedores del Premio Nóbel hace un par de años.

Nuestra hipótesis de trabajo es identificar en el cerebelo la expresión morfológica de los fenómenos neurotróficos desencadenados por el tratamiento crónico con antipsicóticos atípicos.

El cerebelo es un órgano no solamente implicado en el movimiento y el equilibrio sino también en la formación de memoria y de cognición a largo plazo. Varios estudios clínicos, como los realizados por NANCY ANDREASEN, sugieren la presencia de cambios en la morfología, como la

atrofia cerebelar, que están relacionados con la evolución clínica de la esquizofrenia y del trastorno afectivo bipolar,

En el cerebelo pueden observarse las células de Purkinje, las células en canasta (basket-cell) y las células de Lugaro, descritas por el psiquiatra italiano LUGARO, el primero en plantear la hipótesis de la transmisión nerviosa.

Cuando administramos olanzapina o clozapina a las ratas en nuestro laboratorio y las comparamos con el grupo control que no recibe medicación, observamos un aumento de la arborización del cerebelo, un mayor número de células canasta especialmente en la zona de las neuronas piramidales y una mayor producción de *sprouting* axónico y un mayor número de células de Lugaro. Los antipsicóticos, al menos en nuestras condiciones experimentales, han producido la aparición de las células de Lugaro, que son difíciles de observar, a tal punto que se discutió su existencia.

La célula de Lugaro es la única célula del cerebelo capaz de responder a la serotonina. Este resultado nos permite concluir que el tratamiento con los antipsicóticos atípicos produce una acción mediada por la serotonina que induce la aparición de células de Lugaro que son reactivas a serotonina, que aumenta la producción del neurotransmisor y aumenta la comunicación sensorial al estimular las conexiones axonales entre las células de Lugaro y las de Purkinje, el *sprouting* axónico que al favorecer la comunicación, puede mejorar la memoria y el aprendizaje.

Nos quedan muchos elementos por dilucidar, entre ellos por qué la neurogénesis es mayor en la enfermedad de Alzheimer, una enfermedad degenerativa y si es mayor, ¿por qué la enfermedad sigue su curso de deterioro progresivo? Para contestar esta pregunta se ha planteado la siguiente hipótesis: el cerebro tiene la capacidad de formar o de inducir neurogénesis durante toda la vida, pero solamente la utiliza cuando hay un gran deterioro o pérdida de neuronas. De esta manera, se explica la observación de neurogénesis en los pacientes con Alzheimer que tienen una gran pérdida neuronal, producción de neuronas que busca compensar la pérdida de neuronas.

Las nuevas investigaciones están encaminadas a encontrar los factores que sean capaces de estimular la neurogénesis para intentar, contrarrestar

la pérdida neuronal observada en la enfermedad de Alzheimer o el deterioro cognoscitivo de los pacientes con esquizofrenia.

Como corolario de esta disertación, podríamos concluir en primer lugar, que determinadas deficiencias en el neurodesarrollo pueden ser factores de predisposición para la aparición de la esquizofrenia, entidad que aunque genéticamente condicionada está relacionada con el factor vulnerabilidad y las deficiencias en la neurogénesis. En segundo lugar, que alteraciones a nivel de los factores neurotróficos o defectos en los fenómenos de plasticidad neuronal pueden ocasionar alteraciones morfofuncionales que influyen en la evolución clínica de la esquizofrenia. En tercer lugar, que los antipsicóticos atípicos mediante acciones tróficas estimulan los fenómenos de neurogénesis que disminuyen el compromiso de la esfera cognoscitiva que se observa en las enfermedades neurodegenerativas y del neurodesarrollo como la demencia vascular, la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

LECTURAS SELECCIONADAS

ARNOLD SE, HAN LY, MOBERG PJ, TURETSKY BI, GUR RE, TROJANOWSKI JQ, HAHN CG.
Dysregulation of olfactory receptor neuron lineage in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004, 58(9): 829-35.

HALIN ND, WEICKERT CS, MCCLINTOCK BW, WEINBERGER DR, LIPSKA BK.
Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacol* 2004, 29(6): 1063-9.

KODAMA M, FUJIOKA T, DUMAN RS.
Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol Psychiatry* 2004, 56(8): 570-80.

WAKADE CG, MAHADIK SP, WALLER JL, CHIU FC.
Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J Neurosci Res* 2002, 69(1):72-9.

WANG HD, DUNNAVANT FD, JARMAN T, DEUTCH AY.
Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. *Neuropsychopharmacol* 2004, 29(7): 1230-8.

