

## ESQUIZOFRENIA: LA GRAN DESCONOCIDA

Elisa Matas Rico

A menudo, los medios de comunicación nos “bombardean” con noticias morbosas sobre homicidios violentos y casos de malos tratos llevados a cabo por personas que sufren una serie de alteraciones mentales. A la hora de relatar estos desafortunados sucesos se mencionan y mezclan multitud de trastornos psíquicos, que en muchos casos no tienen nada que ver con la realidad, y dan una visión equivocada sobre diversas enfermedades mentales. Tal es el caso de la esquizofrenia. Noticias de este tipo, en algunas ocasiones, nos llevan a pensar que las personas que sufren esquizofrenia son violentas, altamente peligrosas y “asesinos en potencia”, sin detenernos a reflexionar sobre la posibilidad de que quizás la violencia no sea un síntoma de la enfermedad y que puede que no todas las personas que sufren este trastorno mental sean violentas. Otro de los grandes tópicos que se relacionan frecuentemente con esta enfermedad es el “desdoblamiento de la personalidad”, y verdaderamente este trastorno tiene poca relación con la esquizofrenia. La realidad es bien distinta, las personas que padecen este trastorno psíquico ni son peligrosas ni tienen doble personalidad, incluso pueden llevar una vida relativamente normal cuando reciben el tratamiento adecuado.

La esquizofrenia es un trastorno cerebral serio que sufre más del 1% de la población mundial y parece afectar con más frecuencia y de una forma más grave a los hombres. La edad de aparición suele estar comprendida entre los 15 y los 45 años, aunque también hay casos de aparición durante la infancia.

De la esquizofrenia se ha escrito y hablado mucho, pero en realidad es la gran desconocida. Para tener información más precisa de cuales son sus síntomas y sus causas, así como para conocer con más detalle el comportamiento de esta enfermedad tan grave y llamativa se han realizado numerosas investigaciones que han obtenido resultados parciales, pero ¿cómo se expresa realmente esta enfermedad?, ¿cuáles son sus síntomas?

En 1911 Bleuler introduce el término esquizofrenia, pero este trastorno ya fue identificado por Kraepelin con el nombre de demencia precoz. Para Bleuler la esquizofrenia era una fragmentación de la mente de manera que los procesos cognitivos estaban separados de la voluntad, el comportamiento y la emoción.

La esquizofrenia se caracteriza por episodios psicóticos durante los cuales los enfermos son incapaces de examinar sus creencias y

percepciones de una manera realista y de compararlos con lo que realmente sucede a su alrededor, además sufren una serie de alteraciones en las funciones mentales superiores que suelen provocarles los denominados síntomas positivos de la esquizofrenia: delirios, alucinaciones (auditivas, visuales, olfativas y táctiles), así como pensamientos incoherentes, alteraciones de la memoria y, en ocasiones, confusión. El primer episodio psicótico de la esquizofrenia a menudo va precedido de los denominados signos prodrómicos como son el aislamiento social, el retraimiento, las conductas e ideas extrañas y poca capacidad de excitación emocional. A todos estos signos se les denominan síntomas negativos de la enfermedad.

La causa exacta de la esquizofrenia aún se desconoce, hay una larga tradición en buscar para ella un factor genético que la hiciera transmitirse tal cual de padres a hijos. Los indicios que hacen pensar en la heredabilidad de la enfermedad son varios, el principal es la gran incidencia en la población. Se ha visto que la herencia es compleja ya que se verían implicados de tres a diez genes. Si bien, no es tan importante el tener un alelo determinado, lo más importante son las relaciones funcionales que se establecen entre ellos, es decir, hay una fuerte influencia del componente epistático en la herencia del carácter. Aún cobran más relevancia en la aparición de la enfermedad los estímulos externos, que modifican las redes neuronales y el modo en que se llevan a cabo las comunicaciones y el procesamiento de la información que aportan los sentidos. Esto implica que el entorno social y familiar en el desarrollo, el estrés, y las vivencias a lo largo de la vida de un individuo intervienen en el establecimiento de las conexiones neuronales y en definitiva en el funcionamiento del cerebro y el modo en el que se procesa la información. Por tanto una esquizofrenia siempre será fruto de una multiplicidad de factores.

También se han buscado anomalías anatómicas en el cerebro de personas que sufren este trastorno. Técnicas actuales como la exploración por tomografía asistida por ordenador (TAC), la resonancia magnética y los estudios de flujo sanguíneo, que permiten examinar el cerebro *in vivo* han permitido relacionar ciertas anomalías con la enfermedad, tales como dilatación de los ventrículos, alteración en los lóbulos frontales, corteza del lóbulo temporal medio más delgada, parte anterior del hipocampo más pequeña de lo normal, y también se detecta una disminución del flujo sanguíneo en algunas regiones del estriado.

Estudios post-mortem muestran además pequeños cambios en la distribución y número de células cerebrales en determinadas regiones lo que podría deberse a alguna alteración en el proceso de migración celular durante el desarrollo. Es importante destacar que estas anomalías no se detectan en todos los enfermos, lo que conlleva a pensar que existen otras causas funcionales implicadas.

Uno de los fenómenos que ocurren, y parece ser que tiene gran relevancia en la aparición de la enfermedad, es una hiperactividad dopaminérgica, bien por exceso de producción de dopamina, por fallos en su eliminación o por un exceso de receptores dopaminérgicos. De hecho, ciertas drogas como la cocaína y las basadas en anfetaminas como las llamadas drogas de diseño, provocan alteraciones en las vías dopaminérgicas dando como resultado cuadros psicóticos semejantes a la esquizofrenia. Las regiones que presentan esta anomalía en el metabolismo dopaminérgico son principalmente el estriado y el sistema límbico.

Para saber qué papel juega la dopamina en la esquizofrenia es necesario conocer los componentes del sistema dopaminérgico, cuáles están alterados y relacionarlos con los defectos neuroanatómicos y con los síntomas de esta enfermedad. Se han descrito tres sistemas dopaminérgicos principales en el cerebro: negro-estriado, tuberoinfundibular y el mesolímbico-mesocortical. Este último es el que parece jugar un papel importante en el desarrollo de la esquizofrenia. El sistema mesolímbico-mesocortical participa en procesos de memoria y control emocional y tiene su origen en los cuerpos celulares del área tegmental ventral del mesencéfalo que envían proyecciones hacia distintos componentes del sistema límbico (núcleo acumbens, estriado ventral, amígdala, hipocampo, corteza entorhinal, corteza cingular y corteza frontal). Especial relevancia tienen las conexiones con el núcleo acumbens, debido a que este núcleo recibe e integra información que le llega desde amígdala, hipocampo, corteza entorhinal, corteza cingular anterior y partes del lóbulo temporal. Parece ser que las proyecciones mesolímbicas dopaminérgicas hacia el accumbens regulan la entrada de información hacia este núcleo y en consecuencia influye en las proyecciones de este núcleo hacia pálido ventral, hipotálamo, corteza cingular y los lóbulos frontales. La falta de regulación de las vías dopaminérgicas provocarían una descoordinación en el núcleo accumbens, que a su vez sobre-estimularía ciertas regiones implicadas en el procesamiento de la información de los sentidos contribuyendo a los síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, delirios,

pensamientos incoherentes...). Por otro lado, en el caso del sistema mesocortical las células del área tegmental ventral envían sus proyecciones principalmente hacia la corteza frontal, esta corteza está implicada en la motivación, la planificación y la conducta social, y el sistema mesocortical dopaminérgico juega un papel fundamental en el buen funcionamiento cognitivo de la corteza prefrontal, por lo tanto este sistema puede ser importante en los síntomas negativos de la esquizofrenia (aislamiento social, retraimiento, falta de iniciativa).

De acuerdo a lo anterior se propone un modelo de alteración de los sistemas dopaminérgicos para explicar la esquizofrenia (Weinberger et al., 1992, *Am.J.Psychiatry*, **149**:890). El modelo propone que un aumento de la actividad de la vía mesolímbica provocaría una disminución de la vía mesocortical por retroacción y como consecuencia se produciría un desequilibrio entre la transmisión dopaminérgica cortical y subcortical. Con el fin de paliar este desequilibrio dopaminérgico y poner encontrar algún remedio para esta enfermedad aparecen en la década de los 50 los antipsicóticos típicos, o llamados también convencionales o neurolépticos. Son fármacos que únicamente actúan aliviando los síntomas positivos de la enfermedad, como son los delirios y las alucinaciones. Sin embargo los antipsicóticos tienen efectos secundarios, algunos son reversibles y desaparecen con el tiempo como la somnolencia, vértigo y rigidez, mientras que otros son irreversibles como es el caso de la disquinesia tardía que provoca movimientos anormales involuntarios en boca, cara, brazos y piernas.

Los denominados antipsicóticos de nueva generación o atípicos aparecieron en los años 90 y son más efectivos que los anteriores, actúan sobre los síntomas negativos, además de los positivos y provocan menos efectos secundarios que los convencionales.

Los antipsicóticos alivian los síntomas de la enfermedad disminuyendo los efectos provocados por el exceso de dopamina, si tenemos en cuenta que la dopamina disminuye la excitabilidad de la célula postsináptica, bastaría con inhibir la acción de la dopamina a través del bloqueo de receptores para aliviar los síntomas de la enfermedad. Existen dos familias de receptores: familia tipo D1, compuesta por los subtipos D1 y D5 que son los que se unen a una proteína G que se encarga de activar a la adenilato ciclasa, que a su vez se encarga de aumentar los niveles intracelulares de AMPcíclico provocando la cascada de procesamiento de la señal y activando sistemas enzimáticos ligados más directamente a los efectos biológicos, y familia tipo

D2 que comprende a los subtipos D2, D3 y D4; éstos se localizan en el soma y en las dendritas de las neuronas dopaminérgicas encargándose de regular la actividad de la propia célula, se expresan abundantemente en el caudado-putamen y en el núcleo accumbens y tienen una alta afinidad por los antipsicóticos.

Los neurolepticos típicos bloquean a los receptores D2, actuando sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia, mejorando la conducta desorganizada del enfermo pero favoreciendo la aparición de efectos adversos. Sin embargo los antipsicóticos atípicos son débiles bloqueadores de los receptores D3 y D4 y además actúan sobre los receptores D1 y D5, y sobre receptores de serotonina; al parecer estos fármacos reducen selectivamente las descargas de la neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico, aliviando así el desequilibrio dopaminérgico y por consiguiente los efectos que este desajuste conlleva, teniendo al mismo tiempo

escaso efecto sobre las vías estriatales involucradas en la función motora. Como vemos la acción es más selectiva y se ven implicados otros sistemas diferentes al dopaminérgico. Esto indica que el problema es más complejo si cabe y que las alteraciones en la transmisión dopaminérgica no explicarían todos los aspectos de la esquizofrenia.

En las últimas décadas se han producido grandes avances, tanto en el conocimiento como en el tratamiento de la enfermedad, aunque todavía quedan muchas incógnitas por resolver. Pero queda claro que estamos frente a una enfermedad no degenerativa, con tratamientos que en muchos casos son asombrosamente eficaces. Como en otras ocasiones, la desinformación conlleva al rechazo y a la discriminación de iguales. Valga este escrito para eliminar tópicos y entender que la persona esquizofrénica puede tener una vida perfectamente normal siguiendo el tratamiento adecuado.

## EL OLOR DE LA TIERRA Y LA SED DE LOS CAMELLOS

Raquel Doña Díaz y Francisco M. Cazorla López

Alguna vez, al beber un vaso de agua o una copa de vino, habrás notado un extraño olor casi imperceptible a "humedad"; o al pasear cerca de un jardín después de que haya sido regado o tras la lluvia también puedes haber percibido este aroma "mohoso", como "a tierra mojada". ¿Sabes qué es lo que produce este olor a tierra mojada? La respuesta es la geosmina.

La geosmina, palabra griega que significa "aroma de la tierra", es una sustancia química de naturaleza sesquiterpenoide, producida principalmente por *Streptomyces coelicolor*, bacteria inofensiva que se encuentra en la mayoría de los suelos, y por algunas cianobacterias, que confiere ese olor típico de la tierra cuando se moja.

El caso de *Streptomyces* y su enorme importancia para los humanos es ya un claro y clásico ejemplo del uso beneficioso de los microorganismos, puesto que esta bacteria es la principal fuente de los antibióticos que se usan en la medicina actual, y por ello ha sido y está siendo profusamente investigada. En general, *Streptomyces* produce más de 6.000 productos químicos distintos, que incluyen agentes antibacterianos muy conocidos como la tetraciclina, la eritromicina, la rifampicina o la kanamicina, antifúngicos como la nistatina, además de agentes antitumorales, antihelmínticos e inmunosupresores, entre otros. Los trabajos en este microorganismo han conducido recientemente a que el genoma de *S. coelicolor* haya sido completamente secuenciado [*Nature*, **417**:141-147

(2002)]. Gracias a esto, los investigadores han localizado uno de los genes responsables de la producción de este olor a tierra mojada entre los 8.000 genes que aproximadamente contiene su genoma. En estos trabajos, se ha desarrollado un método basado en PCR para reemplazar genes concretos sin que se vean afectados otros genes, pudiendo inactivar genes "a la carta". Los investigadores localizaron un gen, que al mutarlo, eliminaban la producción de este olor típico, para después, comprobar que la bacteria había dejado de producir geosmina. Así se ha descubierto el primer gen implicado en la biosíntesis de esta sustancia, Sco6073 (*cyc2*), que codifica para una proteína de 700 aminoácidos que tiene dos dominios sesquiterpeno sintasa, uno de los cuales, el N-terminal, es necesario para la biosíntesis de geosmina [*PNAS*, **100**:1547-1551 (2003)]. Todavía no se conoce con detalle cómo es la biosíntesis de geosmina, aunque el reciente descubrimiento de un segundo gen que codifica para la germacradienol sintasa puede ayudar a elucidar la ruta bioquímica que lleva a su síntesis. De un tiempo hasta la actualidad se ha sugerido que la formación de la geosmina probablemente implica la acción de una sesquiterpeno-germacranoide sintasa o farnesil pirofosfato. La enzima germacradienol sintasa probablemente catalizaría la ciclación del farnesil pirofosfato, que es uno de los primeros pasos para la biosíntesis de geosmina. Los siguientes pasos teóricos incluirían la acción de al menos tres