

# Esquizofrenia y Glía

Carlos Ernesto Fuschini

Alumno del Máster de Neurociencias 2008-09

INCYL

Universidad de Salamanca

# Esquizofrenia (SCHZ)

Más que una enfermedad, es un síndrome clínico que presenta psicopatología variable, afectando la cognición, la percepción, los pensamientos, las emociones y aspectos del comportamiento.

# Factores Predisponentes

```
graph TD; A[Factores Predisponentes] --> B[Parentesco en 1º o 2º grado con familiares esquizofrénicos]; A --> C[Abuso de sustancias]; A --> D["Fecha de nacimiento (Virus maternas <gripe> en el 2º trimestre de la gestación)"]; A --> E[Edad del padre encima de 60 años]; A --> F[Densidad Poblacional]; A --> G[Otros no conocidos];
```

**Parentesco en 1º o 2º grado con familiares esquizofrénicos**

**Abuso de sustancias**

**Fecha de nacimiento (Virus maternas <gripe> en el 2º trimestre de la gestación)**

**Edad del padre encima de 60 años**

**Densidad Poblacional**

**Otros no conocidos**

# Etiología

```
graph TD; A["Etiología"] --> B["Factores Biológicos"]; A --> C["Factores ambientales"];
```

**Factores  
Biológicos**

**Factores  
ambientales**

# Etiología de la SCHZ

## Factores Biológicos

→ Hipótesis de la Dopamina  
(DA)

→ Hipótesis del Glutamato  
(Glu)

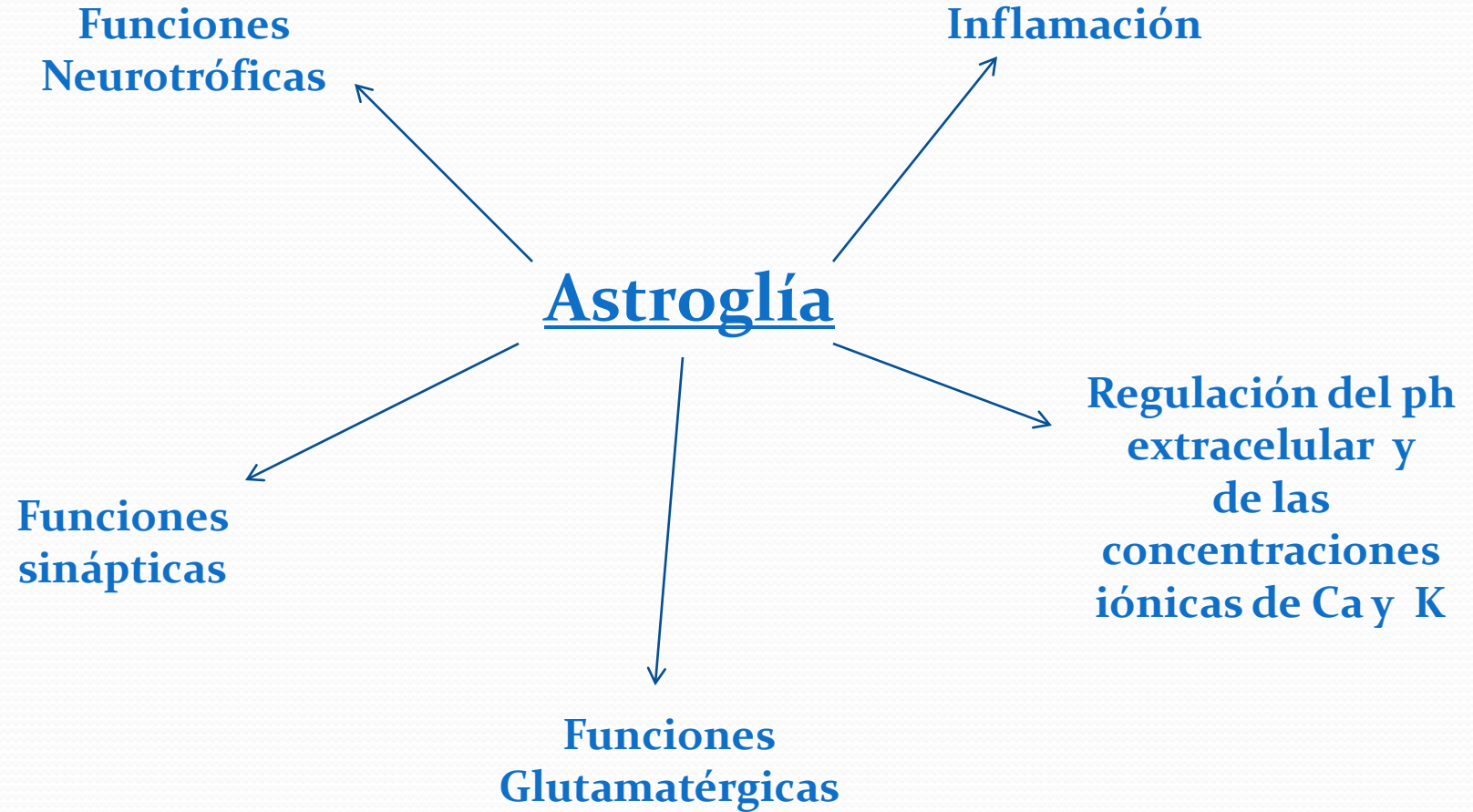
→ Hipótesis de la Noradrenalina (NA)

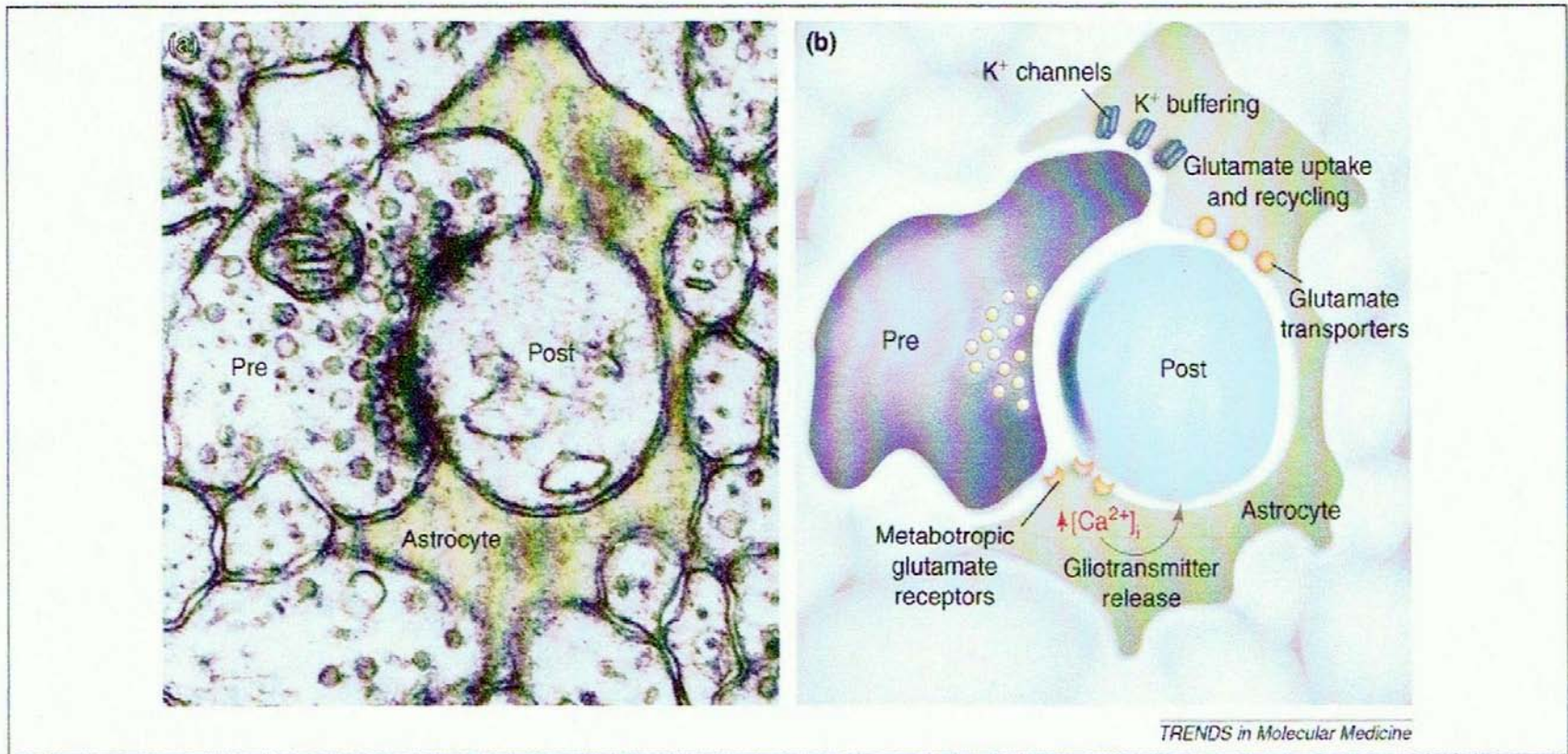
→ Hipótesis del GABA

→ Hipótesis de la Acetilcolina  
(ACH)

→ Hipótesis de la Serotonina (5-  
HT)

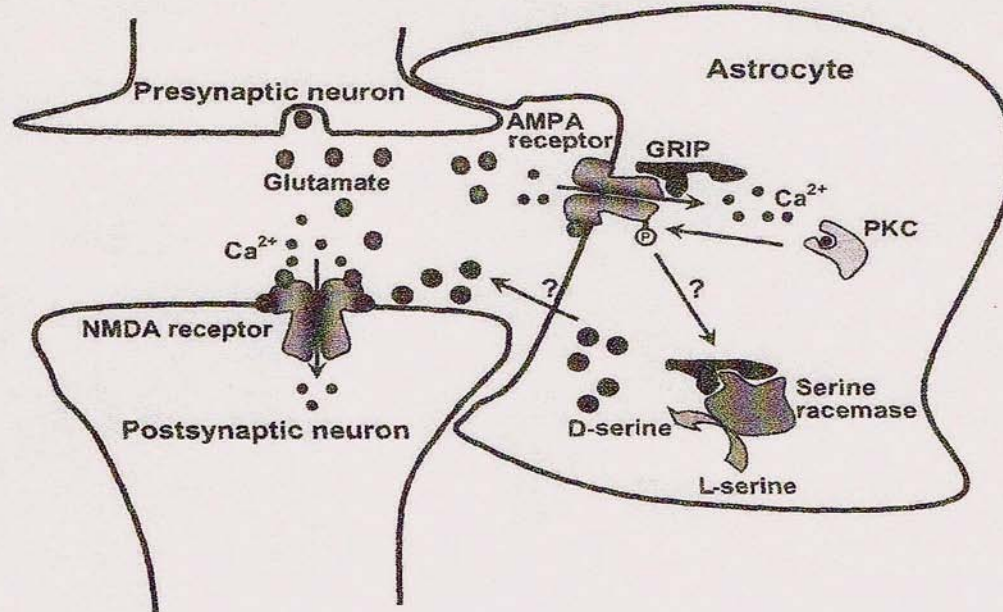
→ Otros  
Factores





**Figure 1.** The astrocytic process is the third active element forming the tripartite synapse. (a) Electron micrograph showing a presynaptic (Pre) and postsynaptic (Post) terminal enwrapped by the astrocytic process (green) forming the tripartite synapse. (b) The close association of the astrocytic process with the presynaptic and postsynaptic terminals exerts crucial roles in clearing  $K^+$  ions that accumulate following neuronal activity, and in the uptake of the synaptic transmitter glutamate by the activity of plasma-membrane glutamate transporters. Additionally, neurotransmitter release from presynaptic terminals can activate astrocytic metabotropic receptors, which induce the inositol (1,4,5)-trisphosphate ( $Ins(1,4,5)P_3$ )-dependent release of  $Ca^{2+}$  from internal stores, which in turn triggers the release of several neuroactive compounds (gliotransmitters) from these cells. Locations of astrocytic transporters and receptors in this figure do not necessarily represent their exact spatial distribution. Panel (a) was modified, with permission, from Ref [91].





**Figure 1** D-serine biosynthesis and action at glutamatergic synapses. Glutamate is released from presynaptic neurons into the synaptic space, where it binds to the NMDA class of glutamate receptors on postsynaptic neurons and AMPA/kainate glutamate receptors on astrocytes. NMDA receptors are unique in requiring two agonists, glutamate and D-serine. D-serine biosynthesis and release occur in astrocytes following binding of glutamate to AMPA/kainate receptors. D-serine biosynthesis may be dependent upon  $\text{Ca}^{2+}$ -entry (Cook et al. 2002) through  $\text{Ca}^{2+}$ -permeable AMPA/kainate receptors (Tanaka et al. 2000).  $\text{Ca}^{2+}$  entry can then activate PKC (protein kinase C), which dissociates the AMPA receptor from the targeting/scaffolding protein GRIP. GRIP subsequently can bind to and activate serine racemase (P.M. Kim and S.H. Snyder, manuscript in preparation). Alternatively, serine racemase may be recruited to GRIP by PICK1 (protein interacting with C kinase) (Fujii et al. 2002), a protein known to interact with AMPA receptors (Xia et al. 1999). D-serine is then released into the synaptic space by an unknown mechanism and binds to the "glycine" site of the NMDA receptor as a coagonist. Although in most brain areas D-serine appears to be the endogenous ligand for the glycine site, in certain areas, such as the adult rat cerebellum, localizations of NMDA receptors correspond better to glycine than D-serine.



# Oligodendroglía

```
graph TD; A["Oligodendroglía"] --> B["Libera Factores tóxicos orientadores del crecimiento axonal y dendrítico"]; A --> C["Mielinización axonal"]; A --> D["Influencia la formación y fuerza de las sinapsis"];
```

**Libera Factores  
tóxicos  
orientadores del  
crecimiento  
axonal y  
dendrítico**

**Mielinización  
axonal**

**Influencia la  
formación y  
fuerza de las  
sinapsis**

# Glía Ependimal

Piénsase que es un vestigio de la glía radial responsable por orientar la migración neuronal durante el período embrionario. Se há sugerido también que tiene función en la plasticidad.

# Microglía

**Es la representante del sistema inmunitario en el CNS.  
Libera factores neurotróficos y de crecimiento neural.  
Pueden inducir brotación sináptica.**

# Alteraciones halladas en Estudios recientes relacionados con la SCHZ.

**Alteraciones en los neurotransmisores**

**Alteraciones en las células gliales**

**Alteraciones astrogliales**

**Alteraciones oligodendrogliales**

**Alteraciones genéticas envolviendo la Glía**

# Alteraciones en los neurotransmisores - I.

## Exceso de Dopamina

La hipótesis de la dopamina tenta explicar los síntomas psicóticos a través de dos observaciones:

- 1°- la acción de altas dosis de anfetaminas produce un cuadro psicótico en sujetos sanos, similar al observado en la SCHZ. Las anfetaminas aumentan la liberación de dopamina.
- 2°- los fármacos antipsicóticos típicos actúan sobre los receptores dopaminérgicos tipo 2.



# Alteraciones en los neurotransmisores - II

## Deficiencia Glutamatérgica

La hipótesis del glutamato surgió a consecuencia de la observación de que el bloqueo de los NMDAr por la PCP (fenciclidina) producía en algunos individuos sanos un cuadro con alucinaciones y paranoia como el presentado por la SCHZ.

## Interacciones Serotonina-Glutamato

La hipótesis de la serotonina (5-HT) surgió de los estudios de las drogas alucinógenas LSD (ácido D-dietilamino lisérgico, de la familia de las indolaminas) y posteriormente de la mescalina (de la familia de las fenetilaminas). Ambas drogas tienen gran afinidad con los receptores 5-HT.

# Alteraciones Gliales en la SCHZ

## Alteraciones Astrogliales

(4\*) a -La regulación del sistema glutaminérgico por los astrocitos, les otorgaría un papel relevante en los desórdenes psiquiátricos.

b -El hipometabolismo observado en el PFC (córtex prefrontal) de algunos pacientes con SCHZ podría reflejar actividad astrocitaria disminuida.

(7\*) Este estudio, usando GFAP-inmunoreactiva mostró afectación en la capa V del DLPFC en pacientes con SCHZ con referencia a los controles. Los resultados sugieren más una atrofia de los procesos astrocitarios que a una disminución de los somas.

## Alteraciones Oligodendriales

Conclusiones de los estudios (5\* y 6\*) que aquí citamos, demostraron una disminución prominente y significativa de los oligodendrocitos perineuronales en las subcapas IIIa, IIIb y IIIc en el PFC (BA9) en SCHZ, MDD y BPD.

## Alteraciones Genéticas envolviendo la glía.

(9\*) Estos estudios encontraron significativas evidencias de la asociación de los complejos **G72/G30** en la SCHZ y BPD.

**G72** actualmente es conocido como **DAOA** (D-aminoacid oxidase activator) y es relevante en la regulación glial de la actividad sináptica, a través de la síntesis de D-serina.

(10\*) Otros estudios, focalizados en la relación oligodendrocito-mielina, sugieren que el cíngulo y el hipocampo son áreas vulnerables en la SCHZ. Los genes afectados son **MAG** (myelin associated protein), **QK1** (quaking homolog 1) y **TF** (transferrin).

**MAG** actuaría en la codificación de las proteínas de los complejos de adhesión en las uniones.

**TF** ha sido implicado en el soporte metabólico asociado a la producción y mantenimiento de la mielina.

**QK1** relacionado a la diferenciación oligodendrocitaria

## Conclusiones

El presente trabajo, apoyado en los artículos consultados, permite concluir que la participación de la glía en la patología de la SCHZ parece ser significativa y puede haber sido inducida ya en tempranos períodos del desarrollo, aunque no necesariamente aparecerá en todos los pacientes.