

Sistemas de Neurotransmisión y Regulación de la Expresión Genética

Jorge M Tamayo, M.D., B.Sc.(Pharm.)

Departamento de Psiquiatría, CES
Educación Continua, EAFIT

1

Historia de la Neurotransmisión y Mecanismos Intraneuronales

2



La liberación de alienados por Pinel. Tony Robert-Fleury (1878). Bibliotheque des Arts Decoratifs, Paris, France

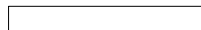
3

El Empirismo en Farmacología

- Alopátia = James Gregory (1735-1821)
- Homeopatía = Hahnemann (similares - diluciones) (1755-1843)
- James Lind → 1ª demostración experimental en farmacología → cítricos para el tratamiento del escorbuto (1753)
- Surgimiento de la química orgánica (sintética) a partir de la úrea → Friedrich Wohler (1828)
- Rudolf Buchheim → estudio empírico de los medicamentos desde lo descriptivo a lo experimental (1847)
- Oswald Schmiedeberg (1869) → fundador de la farmacología moderna



Introdujo el concepto de farmacocinética y farmacodinamia



4

Tratamientos Farmacológicos para Patologías del SNC Antes del S. XX

Sedantes enfocados en el alivio temporal de los síntomas.

- Opioides
- Alcaloides
- Metales pesados
- Belladona
- Hidrato de Cloral
- Bromida



Atropa Belladonna

5

Desarrollo de los Estudios Controlados - Paso Decisivo en el Exito de los Psicofármacos

NCDEU
FESTSCHRIFT COLLECTION
-50 YEARS-

Page 16

Evolution of Psychopharmacology Trial Design and Analysis: Six Decades in the Making

Andrew C. Leon, PhD

Objective: The evolution of trial design and analysis during the lifespan of psychopharmacology is examined.

innovations in methodology, the discovery of new mechanisms of action and blockbuster interventions seems to have slowed—especially during the past decade. In an effort to understand this phenomenon, the evolution of trial design

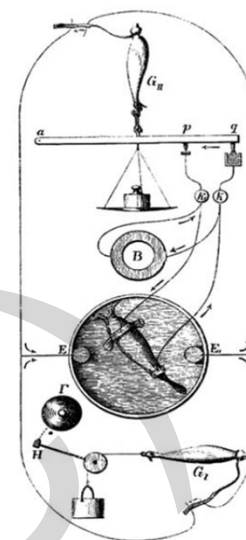
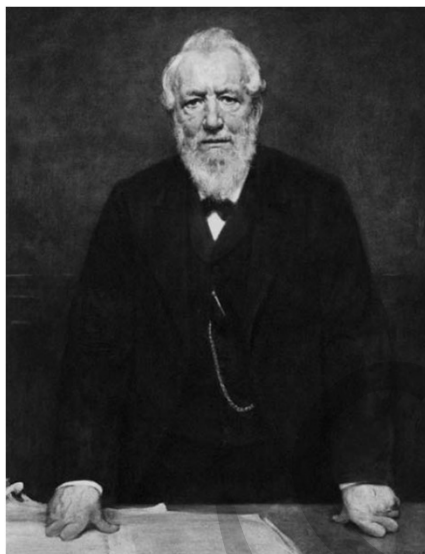
Primer estudio aleatorizado controlado: uso de Estreptomina en tuberculosis 1948
(Catta J et al. J Med Lyon 1948;29(695):915)

Leon AC. J Clin Psychiatry 2011; 72:331-340

6

Primera Hipótesis de la naturaleza Química de la Neurotransmisión

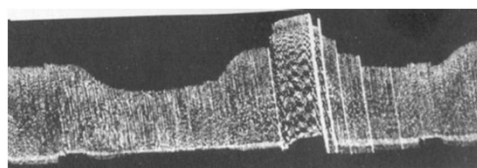
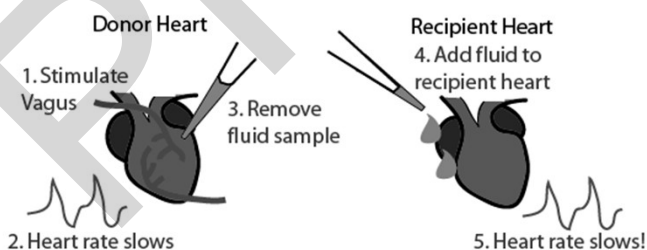
Emil Heinrich Du Bois-Reymond (1818-1896), pionero en el estudio de la neurofisiología (1877), sugiriendo por primera vez que la transmisión nerviosa es de naturaleza química



López-Muñoz F & Alamo C. J Neural Transm (Vienna) 2009;116:515-33

7

Otto Loewi y la Hipótesis de la Neurotransmisión Química (1921)



Acetilcolina

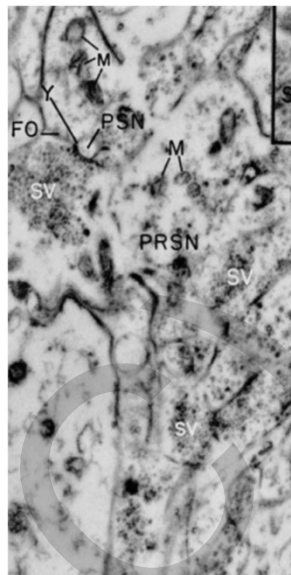


Premio Nobel en 1936

López-Muñoz F & Alamo C. J Neural Transm (Vienna) 2009;116:515-33

8

Micrografía Electrónica. La Primera Observación de las vesículas Sinápticas (1955)

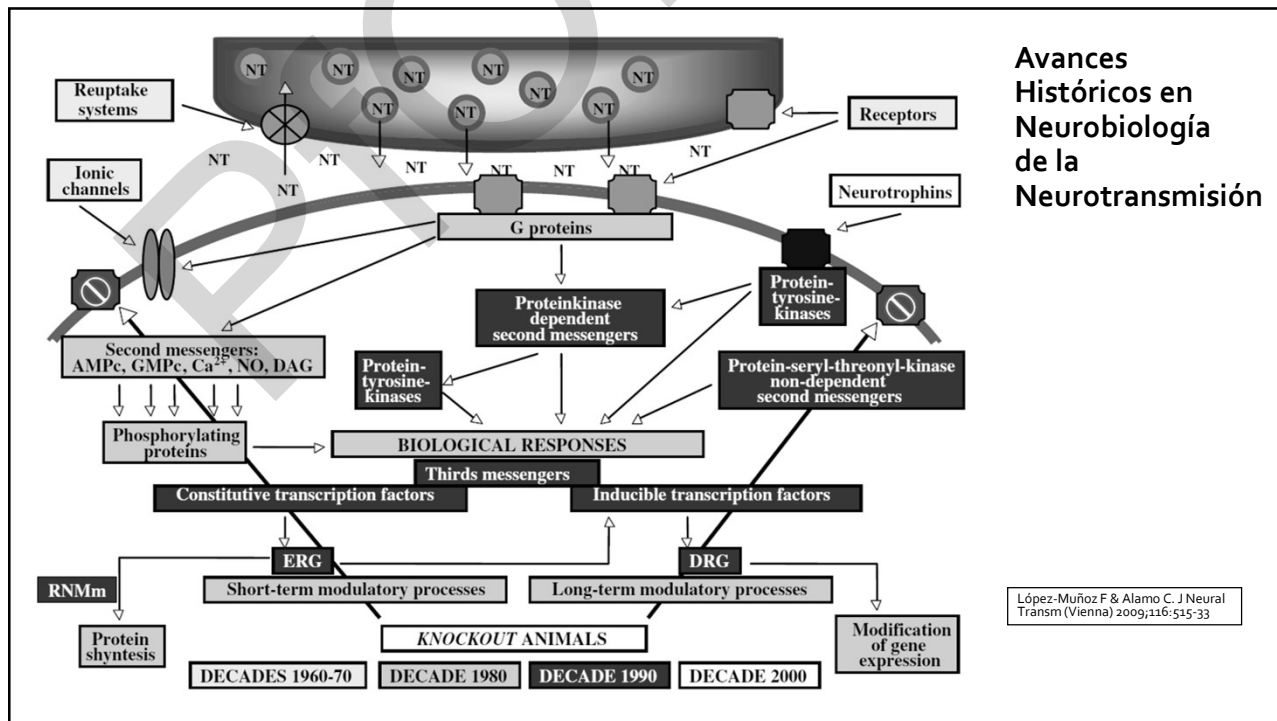


Neuropila de la lombriz de tierra (x25.000)

De Robertis EDP & Bennett HS. *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*, 1955

López-Muñoz F & Alamo C. *J Neural Transm (Vienna)* 2009;116:515-33

9



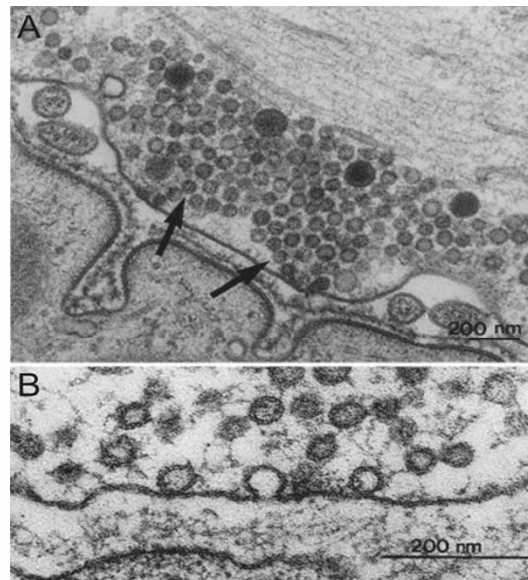
10

Neurotransmisores, Receptores y Segundos y Terceros Mensajeros

11

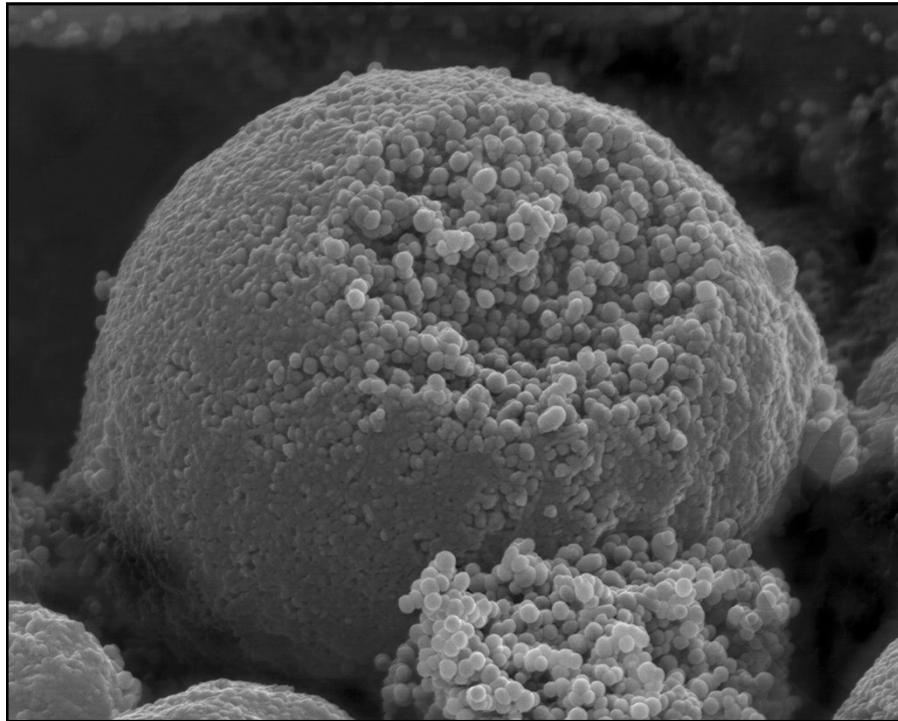
Ultraestructura Sináptica

- A. Las vesículas sinápticas se agrupan en dos zonas activas (flechas).
- B. Fusión de las vesículas con la membrana presináptica para la liberación de neurotransmisores.



Schwarz TL. "Release of Neurotransmitters," in *Fundamental Neuroscience*, 2nd Edition. San Diego, CA, Academic Press, 2003, pp. 197-224; Heuser JE. "Synaptic Vesicle Endocytosis" in *Society for Neuroscience Symposia* 2:215-239, 1977

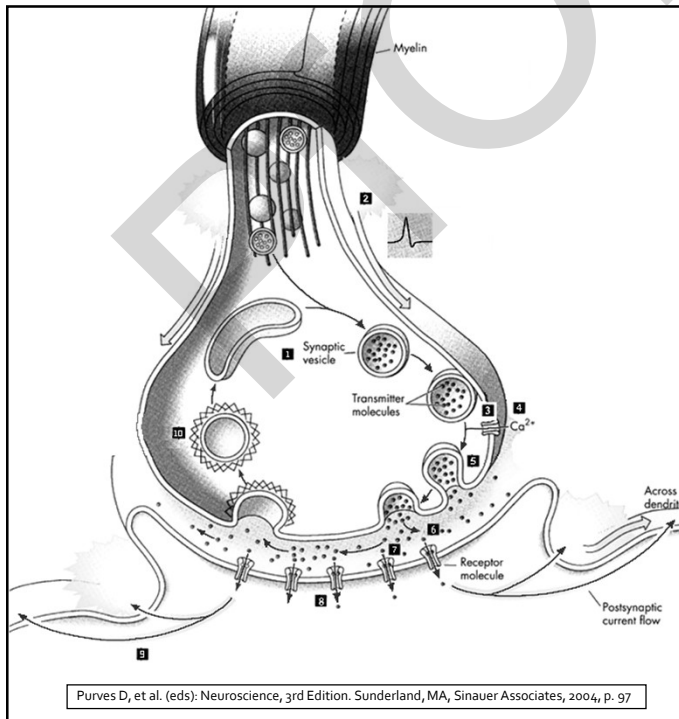
12



Terminal Nerviosa (Microscopía Electrónica)

Tina Carvalho. NIGMS "Inside the Cell"

13



Pasos en la Transmisión Sináptica

- (1) Síntesis de neurotransmisores (NT) y almacenamiento en vesículas
- (2) Potenciales de acción que llegan a la terminal nerviosa
- (3) Despolarización de la terminal nerviosa que lleva a apertura de canales de Ca^{++}
- (4) Entrada del Ca^{++}
- (5) El Ca^{++} lleva a la fusión de las vesículas con la membrana presináptica
- (6) Los NT son liberados por exocitosis
- (7) Los NT se une a receptores postsinápticos
- (8) Apertura y cierre de canales postsinápticos
- (9) Acciones inhibitorias o excitatorias en la neurona postsináptica
- (10) Recuperación de la vesícula presináptica

Purves D, et al. (eds): Neuroscience, 3rd Edition. Sunderland, MA, Sinauer Associates, 2004, p. 97

14

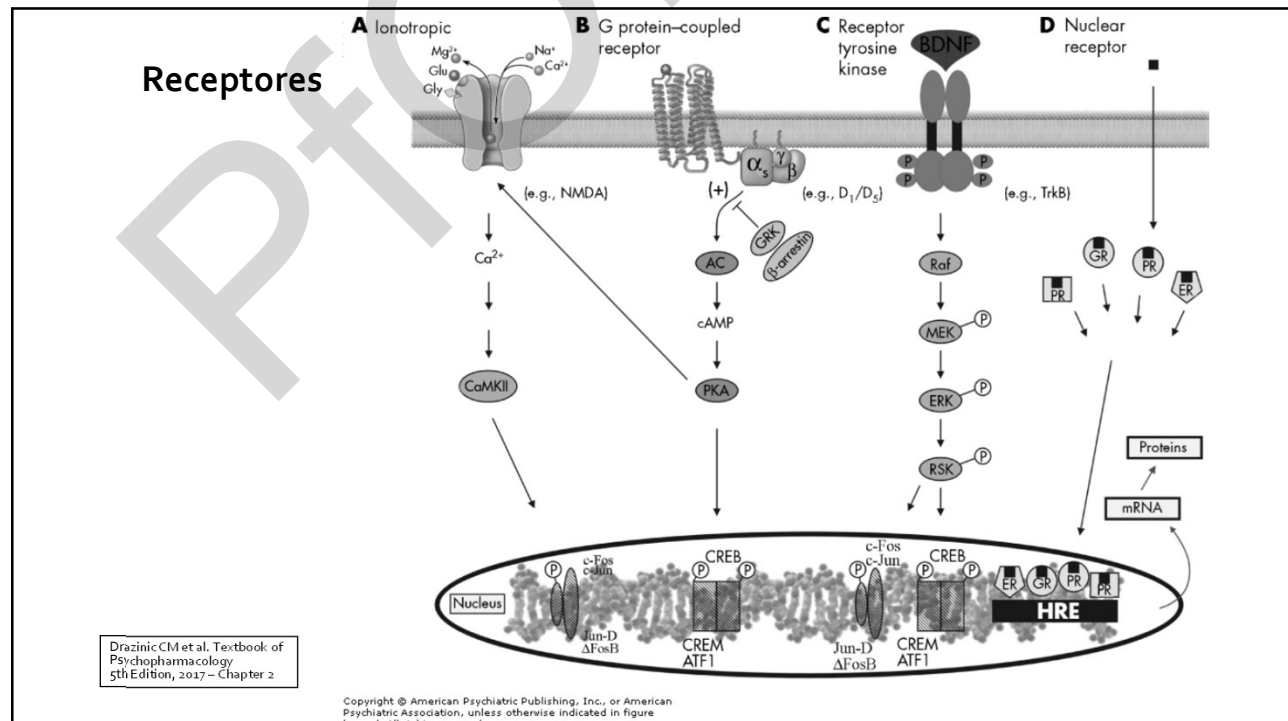
Neurotransmisores

1. se sintetizan y liberan a partir de neuronas
2. se liberan en las terminales nerviosas
3. Interactúan con receptores postsinápticos
4. su interacción con el receptor postsináptico presenta una farmacología específica;
5. sus acciones culminan por la acción de por procesos activos

más de 50 sustancias endógenas se han encontrado en el cerebro que parecen ser capaces de funcionar como neurotransmisores

Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology 5th Edition, 2017 – Chapter 2

15



16

Transportadores de Monoaminas

Topología de Transportadores de monoaminas de 12 dominios transmembranales

Kent et al. Biol Psychiatry 2002;52:1008-1030; Ravna AW et al. Bioorg Med Chem Lett 2006;16:5594-5597

17

Canales Iónicos

Un ejemplo de canal iónico regulado por ligando: vista lateral del modelo de lazos del receptor nicotínico de la acetilcolina.

El receptor está compuesto de 5 subunidades: 2 α , 1 β , 1 δ y 1 γ o bien 1 ϵ .

Los receptores de esta clase incluyen los de glutamato (NMDA), GABA, acetilcolina nicotínica (nACh) y serotonina tipo 3 (5-HT3)

Neurotransmisión rápida (milisegundos)

18

Rhodopsin

S316

Gα GTPase domain

Gβ

Gγ

Gα helical domain

Receptores Metabotrópicos Ligados a Proteína G

Un ensamblaje ocupa totalmente el sitio de unión al receptor... mientras que el otro ensamblaje ocupa sólo parcialmente.

Inicio más lento, pero una duración más larga de la señalización, en comparación con los receptores ionotrópicos. Los RM constituyen más del 80% de todos los receptores conocidos en el cuerpo y son alrededor de 800 tipos en humanos

19

Activación de la Proteína G

A

B

C

D

E

F

Effector

GTPase

Nuclear effects

Cellular effects

RGS

Las proteínas G son heterotrimeros (subunidades α , β , γ).

(A) En reposo, las proteínas G están en estado inactivo, como heterotrimeros $\alpha\beta\gamma$, que tienen GDP unido a la subunidad α .

(B) Cuando un neurotransmisor se une al receptor forma un estado de alta afinidad y el GDP sale.

(C) GTP se une

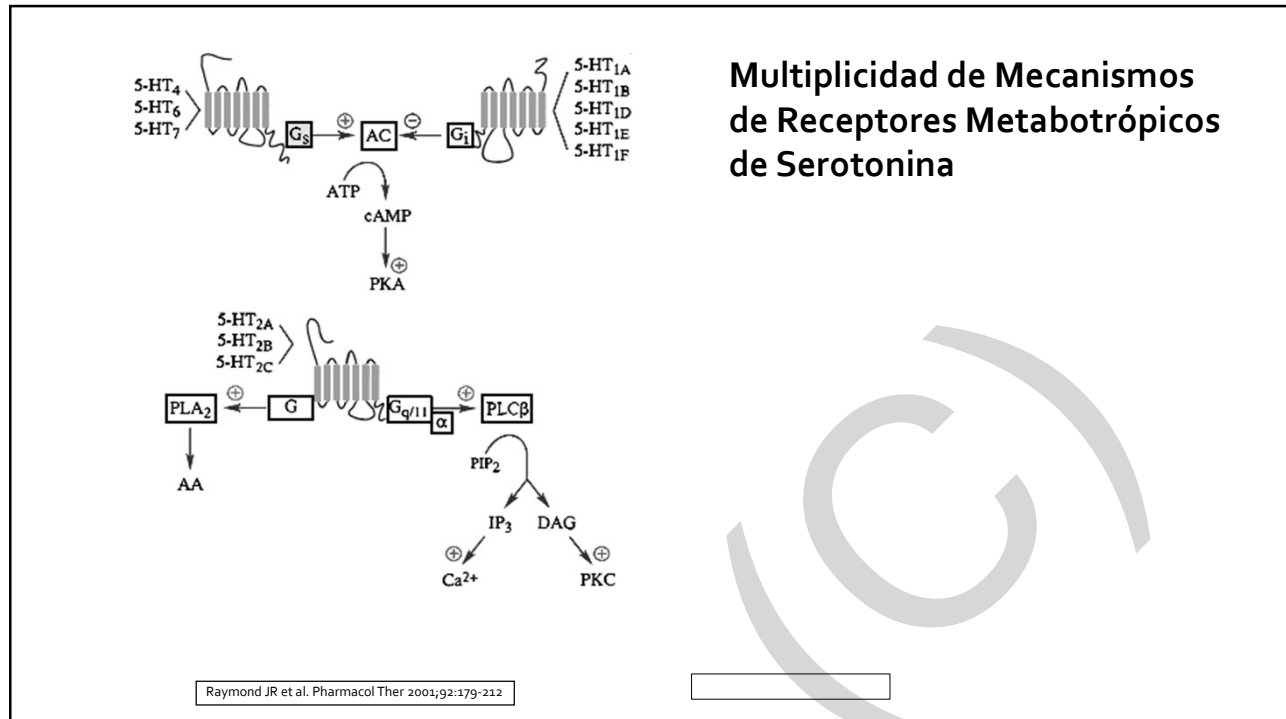
(D) Enlace de GTP a la subunidad α permite la disociación de ésta de las subunidades $\beta\gamma$ que ahora pueden activar múltiples diversos efectores. Estos procesos producen 10,000 veces amplificación de la señal

(E) La GTPasa convierte GTP a GDP y con los reguladores de las proteínas de señalización de proteínas G (RGS) apaga la señal.

(F) heterotrimerico inactivo

Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology 5th Edition, 2017 – Chapter 2

20



21

Autoreceptores y Heteroreceptores

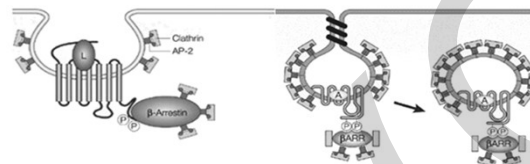
- ❑ Los autorreceptores son receptores ubicados en neuronas que producen el ligando endógeno para ese receptor.
 - Los autorreceptores somatodendríticos están presentes en los cuerpos celulares y dendritas y regulan de la velocidad de activación de las neuronas (p. ej., α_2 , 5-HT1A y D2) al abrir los canales de K^+ .
 - Los autorreceptores presinápticos regulan la cantidad de neurotransmisores liberados cerrando los canales de Ca^{++} de las terminales nerviosas.
- ❑ Los heteroreceptores son receptores que están presentes en neuronas que diferentes a la del ligando endógeno para ese receptor.

Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology 5th Edition, 2017 – Chapter 2

22

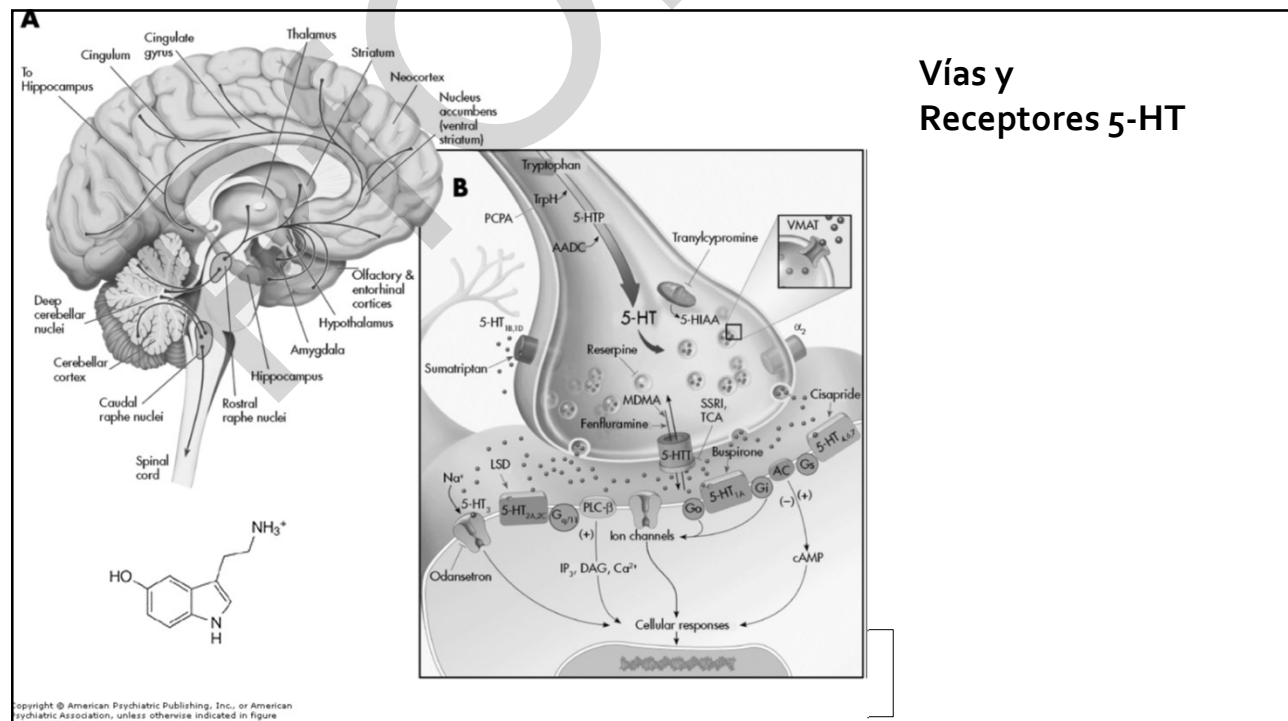
Desensibilización y Regulación a la Baja

- ❑ La **desensibilización homóloga** es específica del receptor que al ser estimulado se vuelve insensible (debido a la fosforilación por Kinasas acopladas a proteína G)
- ❑ La **desensibilización heteróloga** no es específica del receptor y está mediada por PKA y PKC que fosforilan y desensibilizan no solo ese receptor en particular sino también otros receptores en las proximidades
- ❑ Si la estimulación del receptor es excesiva y prolongada se da una **internalización y degradación del receptor (regulación a la baja)**.



Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology 5th Edition, 2017 – Chapter 2

23



24

Papel de los Receptores 5-HT

- **5-HT1:** densidad alta en hipocampo, amígdala, corteza entorrinal y cuerpos de las neuronas serotoninérgicas. La elevación de la transmisión de serotonina NO altera a densidad del receptor 5-HT1A o su ARNm.
 - Los 5-HT1A somatodendríticos inhiben la activación de neuronas serotoninérgicas
 - Los postsinápticos potencian la producción de IP3 y la activación de PKC
- **5-HT1B y 5-HT1D:** autorreceptores terminales que regulan la cantidad de serotonina liberada por impulso nervioso
- **5-HT2A:** regulación de neurotransmisión glutamatérgica y dopaminérgica
- **5-HT2C:** asociados a funciones metabólicas
- **5-HT6 y 5-HT7:** su antagonismo se relaciona con funcionamiento cognitivo

Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology 5th Edition, 2017 – Chapter 2

25

A

B

C

NCC1=CC=C(O)C(O)=C1

Vías y Receptores DA

- (1) Circuito nigroestriatal: formación reticular mesencefálica (región A8) y la región pars compacta de la sustancia nigra (región A9)
- (2) Circuito mesolímbico: mesencéfalo - área tegmental ventral (VTA)
- (3) Circuito mesocortical (A10)
- (4) Circuito tuberoinfundibular (A12)

Copyright © American Psychiatric Publishing, Inc., or American Psychiatric Association, unless otherwise indicated in figure legend. All rights reserved.

26

Papel de los Receptores DA

- **D1 y D5:** La corteza frontal contiene casi exclusivamente receptores D1 (función cognitiva y acción del metilfenidato y atomoxetina).
- **D2:** Cuatro tipos = D2S y D2L, D3 y D4. Implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia, la depresión y los trastornos por uso de sustancias.
- **D3:** expresión límbica preferencial (nicho para antipsicóticos como cariprazina y amisulprida).
- **D4:** clozapina tiene alta afinidad por este receptor.

Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology
5th Edition, 2017 – Chapter 2

27

Vías y Receptores NA

A5 y A7: neuronas del tegmento lateral. Restringidas a áreas del tronco encefálico

A6: neuronas del locus coeruleus (90% de la inervación de NA del cerebro anterior y 70% de todo el cerebro)

Copyright © American Psychiatric Publishing, Inc., or American Psychiatric Association, unless otherwise indicated in figure legend. All rights reserved.

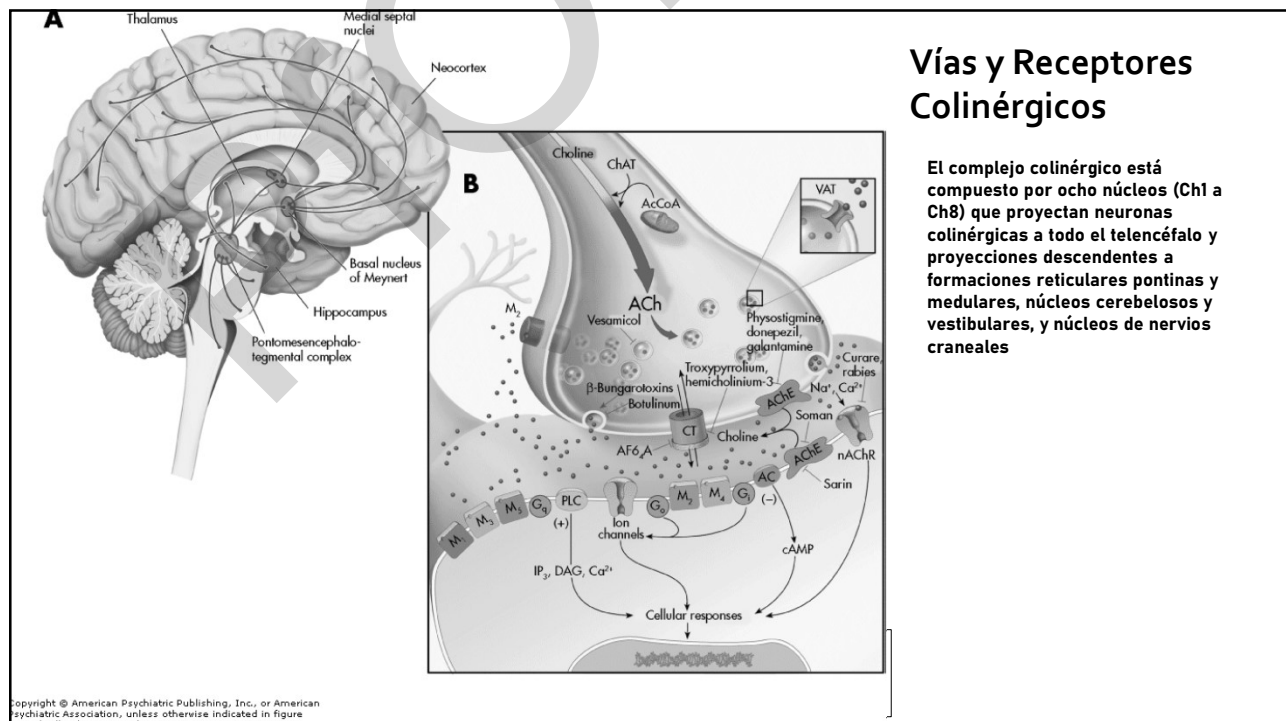
28

Papel de los Receptores NA

- $\alpha 1$: tres subtipos = 1A, 1B y 1D
- $\alpha 2$: tres subtipos = 2A/D, 2B y 2C. Son autorreceptores para neuronas de NA, (mirtazapina y clozapina los bloquean y clonidina y guanfacina los activan).
- $\beta 1$: los antidepresivos más efectivos los regulan a la baja / desensibilizan
- $\beta 2$: el propranolol lo antagoniza junto con el $\beta 1$ (prevención en la consolidación de recuerdos traumáticos?)
- $\beta 3$: expresados en el tejido adiposo pardo

Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology 5th Edition, 2017 – Chapter 2

29



30

Papel de los Receptores Muscarínicos y Nicotínicos

- ❑ **Muscarínicos:** M1 y M4 se concentran en el cuerpo estriado y en los circuitos de recompensa
- ❑ **Nicotínicos:** receptores ionotrópicos (al menos 12 subtipos). Los neuronales contienen solo dos tipos de subunidades (α y β). Los más comunes son $\alpha 4\beta 2$ -nACh y $\alpha 7$ -nACh

Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology 5th Edition, 2017 – Chapter 2

31

Vías y Receptores Glutamato

[O-]C(=O)CC[C@@H](N)C(=O)[O-]

Chemical structure of Glutamate.

Ionotropic	Metabotropic				
	AMPA	Kainate	Group I	Group II	Group III
NMDA					
NR1	GluR1	GluR5	mGluR2 a-b-c-d	mGluR2	mGluR4 a-b
NR2 A-B-C-D	GluR2	GluR6	mGluR5 a-b	mGluR5	mGluR6
NR3 A-B	GluR3	GluR7			mGluR7 a-b
	GluR4	KA1			mGluR8 a-b
		KA2			

32

Papel de los Receptores Glutamatérgicos Ionotrópicos

- **NMDA**: junto con AMPA está presente en el 70% de las sinapsis en corteza cerebral, hipocampo, estriado y amígdala. Su activación requiere la presencia de un coagonista (glicina o D-serina) y la activación de AMPA o KA para aliviar el bloqueo de Mg^{++} , permitiendo la entrada de Na^+ y Ca^{++} . Ketamina y memantina son antagonistas no competitivos.
- **AMPA**: produce una señal sináptica excitadora rápida responsable de la reacción inicial al glutamato en la sinapsis. Lamotrigina y riluzol mejoran la la expresión de las subunidades GluA1 y GluA2 de AMPA en neuronas del hipocampo. Valproato la reduce.
- **Kainato**: comparte propiedades con AMPA. Al parecer contribuyen con la plasticidad sináptica en la CPF, hipocampo y amígdala. Anormalidades en KA se asocian a hiperactividad, irritabilidad, agresión e hiperhedonia.

Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology
5th Edition, 2017 – Chapter 2

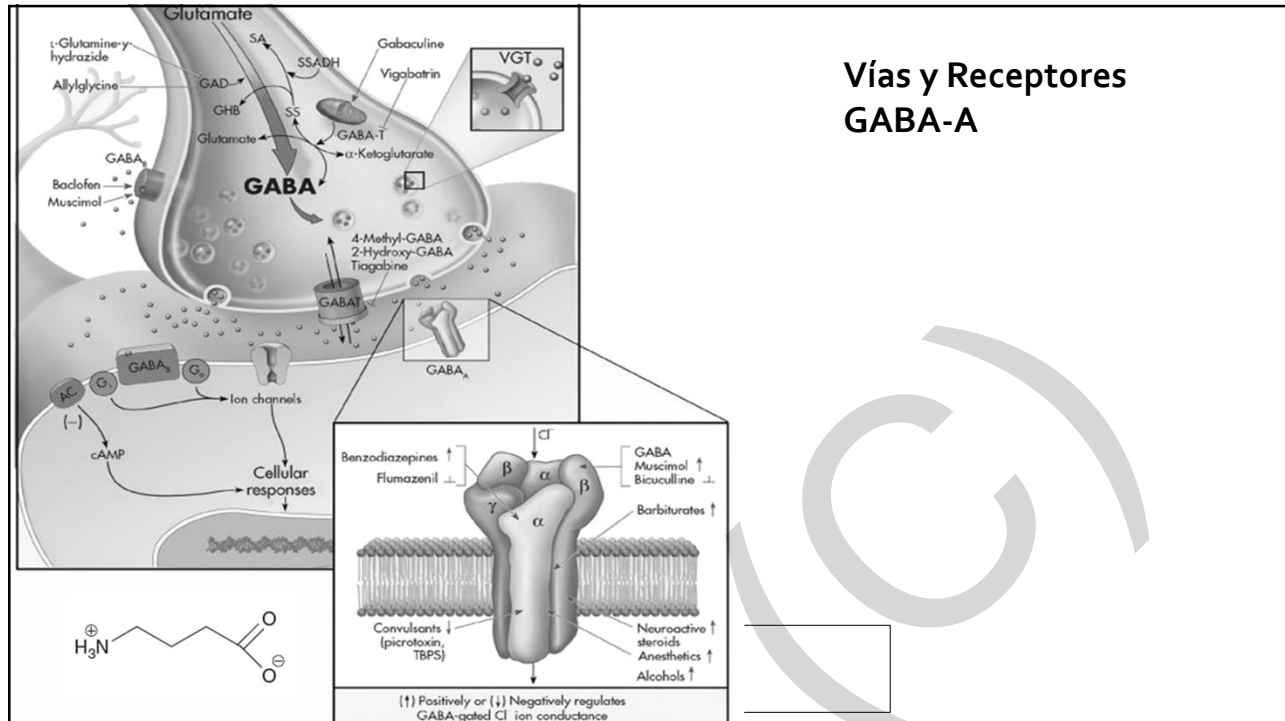
33

Papel de los Receptores Glutamatérgicos Metabotrópicos

- mGlu se subdivide en tres subgrupos diferentes (I, II y III)
- mGlu I (mGlu1 y mGlu5) se encuentra en neuronas tanto presinápticas como postsinápticas.
- mGlu II (mGlu2 y mGlu3) y mGlu III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 y mGlu8) se ubican en la membrana presináptica modulando negativamente la liberación de glutamato y GABA. Están localizados a cierta distancia de la hendidura sináptica y, por lo tanto, se activan solo bajo condiciones de liberación excesiva de glutamato.

Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology
5th Edition, 2017 – Chapter 2

34



35

Papel de los Receptores GABA

- **GABA-A:** el más prevalente en el SNC. Contiene un canal de cloro que resulta en hiperpolarización de la neurona. Está compuesto de cinco clases de subunidades (α , β , γ , δ , ϵ), de las cuales se han descrito unas 18 combinaciones. Las benzodiazepinas se unen a un receptor que potencia la amplitud y duración de la unión de GABA. Los barbitúricos y el etanol potencian la apertura del canal de cloro.
 - subunidad $\alpha 1$: efecto hipnótico, anticonvulsivo y amnésico
 - subunidad $\alpha 2$ (expresada altamente en la corteza y hipocampo): efecto ansiolítico y miorelajante
- **GABA-B:** autorreceptor y heteroreceptor metabotrópico postsináptico inhibitorio (mecanismo de acción del baclofen)

Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology 5th Edition, 2017 – Chapter 2

36

Neuropéptidos

Group	Potential clinical relevance
Opioid and related peptides	
Endorphin	Analgesia for chronic pain
Enkephalin	Analgesia
Dynorphin	Analgesia
Nociceptin	Binds ORL1 receptor; increased pain perception
Gut-derived peptides	
Vasoactive intestinal peptide	Sexual behavior
Cholecystokinin	Anxiety/panic
Secretin	Brief reports of help with autism and transient antipsychotic properties
Somatostatin	Mood disorders and treatment

Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology 5th Edition, 2017 – Chapter 2

37

Neuropéptidos (2)

Group	Potential clinical relevance
Tachykinin peptides	
Substance P (substance K)	Receptor is NK ₁ , no efficacy shown for depression; inflammation
Neurotensin/neuromedin N	Analgesia, hypothermia; regulated by lithium, involved in dopamine signaling
Pituitary peptides	
Oxytocin	Affiliative, prosocial, bonding behavior; decreases fear; may help increase sociability in autism
Vasopressin	Also called antidiuretic hormone; receptors are V _{1a} , V _{1b} , V ₂ ; antagonists have anxiolytic, anti-aggression, and anti-irritability properties

Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology 5th Edition, 2017 – Chapter 2

38

Neuropéptidos (3)

Group	Potential clinical relevance
Hypothalamic-releasing factors	
Corticotropin-releasing factor	Anxiety and fear
Thyrotropin-releasing factor	Potential antidepressant effects
Others	
Calcitonin gene-related peptide	Regulated by ECT and lithium
Angiotensin	Mood disorders, bipolar disorder
Leptin	Satiety signal; inhibits feeding drive
Cocaine- and amphetamine-related transcript	Drug addiction, eating disorders
Galanin	Potentially relevant for Alzheimer's diagnosis and other cognitive disorders
Neuropeptide Y	Potential endogenous anxiolytic; regulated by antidepressants/lithium; reduced by early maternal separation; antagonists may decrease appetite
Orexin/hypocretin	Narcolepsy and other sleep abnormalities; eating disorders

Drazinic CM et al. Textbook of Psychopharmacology
5th Edition, 2017 – Chapter 2

39

Expresión Genética

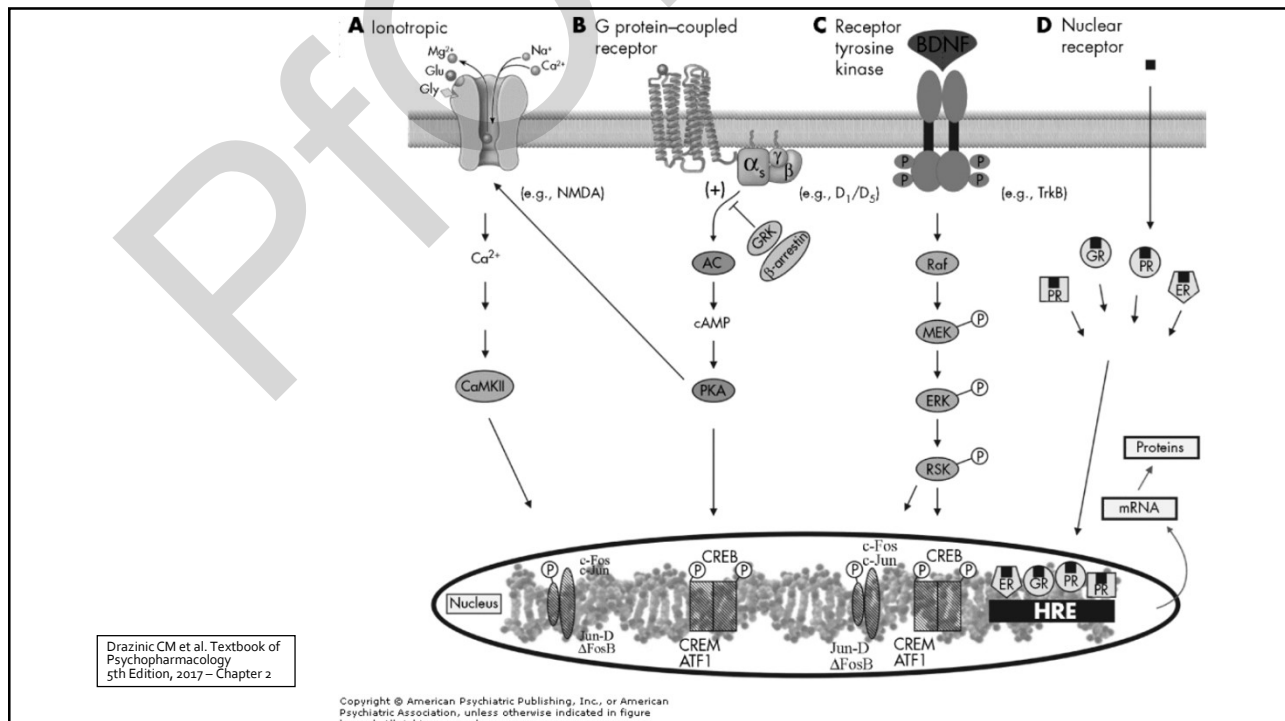
40

Biología Molecular y Genómica

- ❑ Los humanos poseemos sólo unos 20.000 genes, pero la expresión genética es hasta 10 veces mayor en el cerebro que en cualquier otro tejido.
- ❑ Cuando se "desenreda", el ADN total de una sola célula tiene una longitud de 1 mt.
- ❑ Solo un pequeño porcentaje de ADN cromosómico en el genoma del ser humano es responsable de codificar genes.

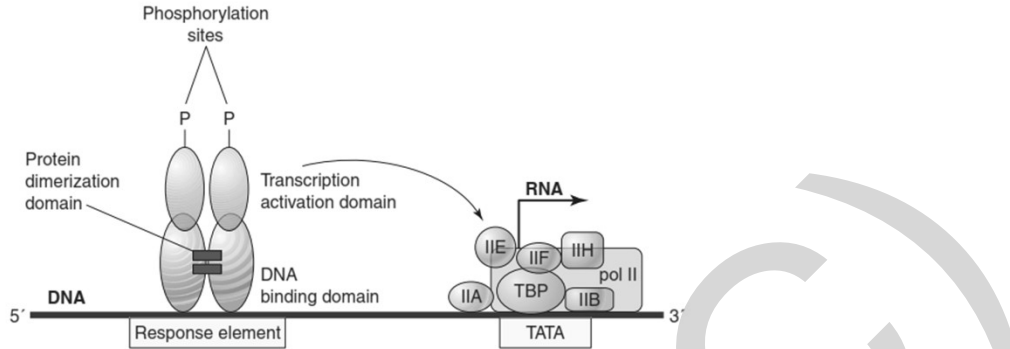
Yu J-Z & Rasenick MM. Textbook of Psychopharmacology 5th Edition, 2017 – Chapter 1

41



42

Unión de Promotor de Transcripción con Elemento de Respuesta en ADN e Inicio de Transcripción



La Proteína de Unión a la caja TATA (TBP) se asocia a la ARN Polimerasa II (pol II) y a varios factores de transcripción

Nestler EJ et al. Molecular Neuropharmacology. A Foundation for Clinical Neuroscience, 3rd ed. 2015

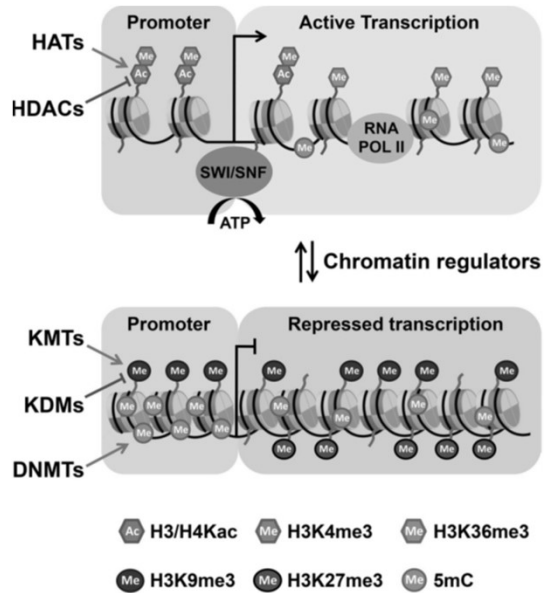
43

Modificaciones de la Cromatina y Efectos Sobre la Transcripción

Genes transcritos activamente se encuentran en la eucromatina abierta y están asociados con la acetilación de histonas.

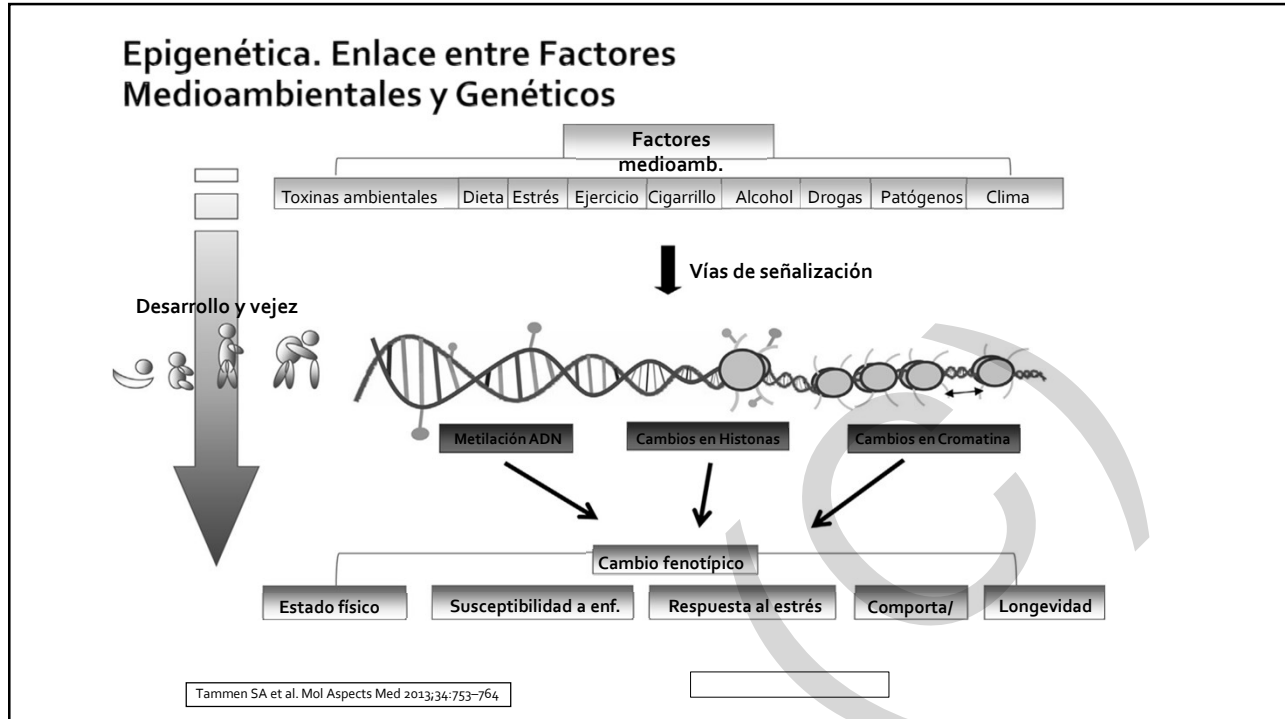
Los genes silenciados están asociados con una heterocromatina densamente marcada por metilación de ADN y de H3.

DNMT = ADN metiltransferasas
HAT = histona acetilo transferasas
KMT = histonas metil transferasas
HDAC = histonas deacetilasas
KDM = histonas desmetilasas
SWI/SNF = remodeladores de cromatina ATP-dependientes

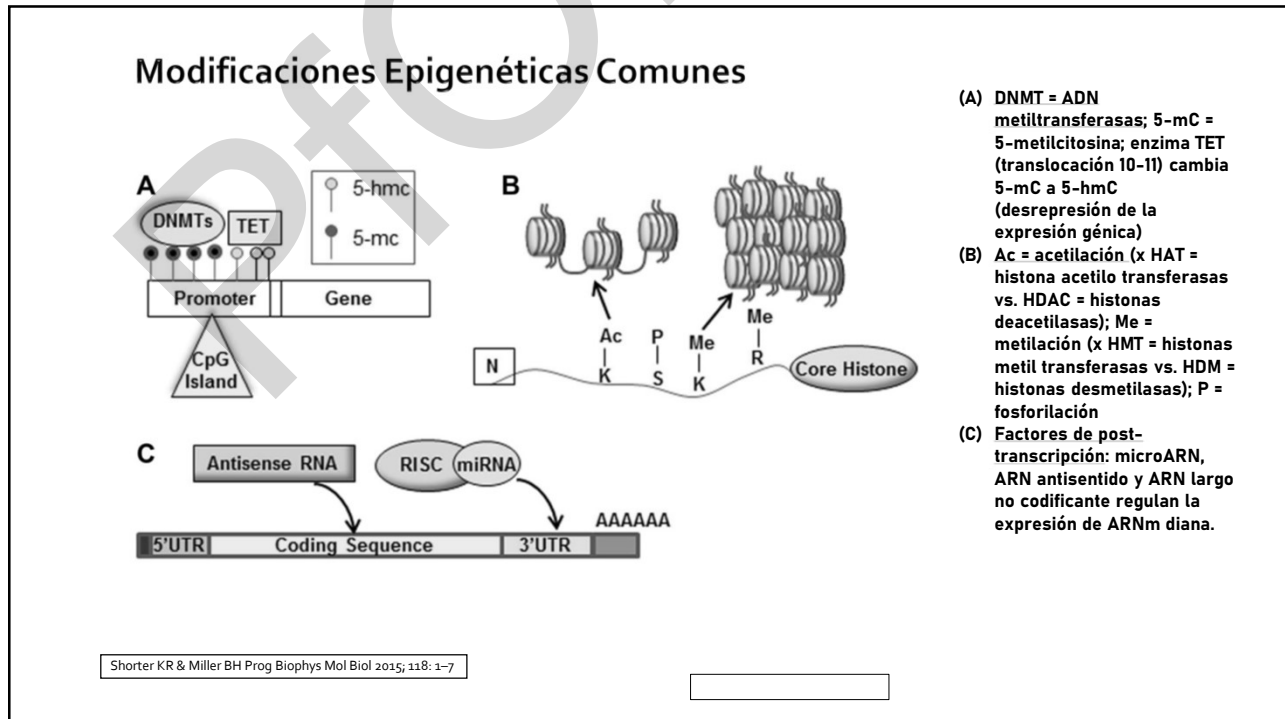


Mirabella AC et al. Chromosoma 2016;125:75-93

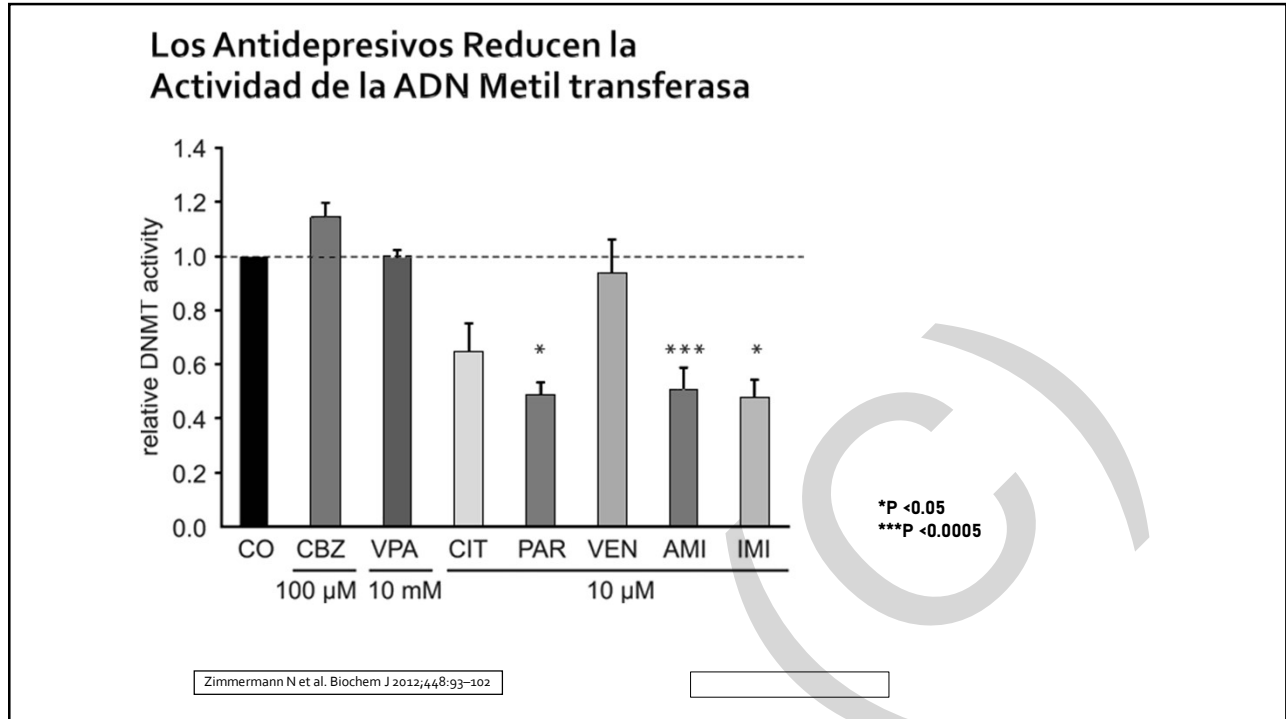
44



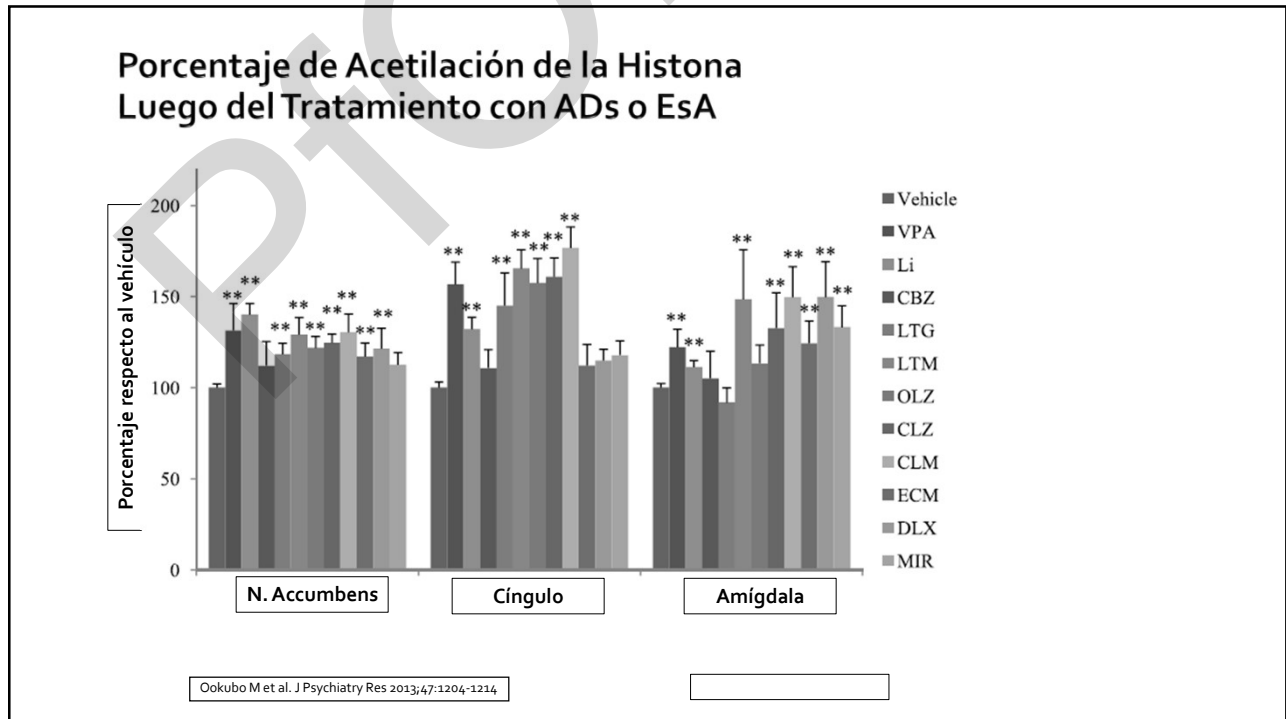
45



46



47



48

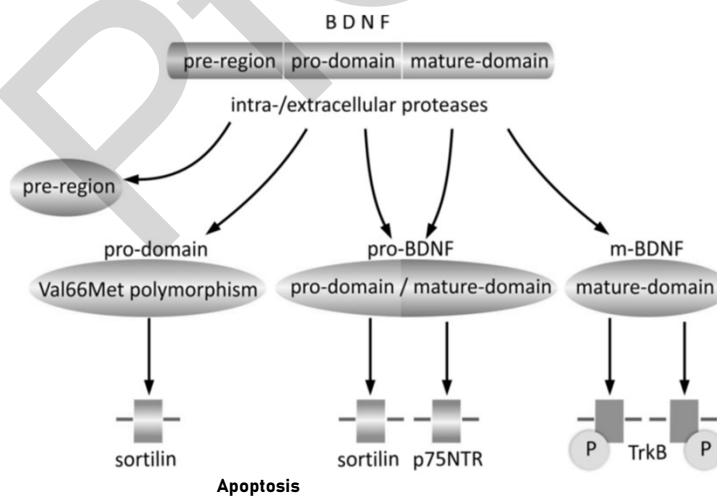
Potenciales Medicamentos Epigenéticos para Depresión

Molécula	Clase	Hallazgos
Azacitidina, Decitabina	<i>Inhibidor ADN metiltransferasa</i>	tienen efectos antidepresivos en ratas
Cpd-60	<i>Inhibidor HDAC 1/2</i>	tiene efectos antidepresivos en ratones
Butirato de sodio	<i>Inhibidor HDAC</i>	tiene efectos antidepresivos en ratas
Ácido suberoilánilida hydroxámico	<i>Inhibidor HDAC</i>	tiene efectos antidepresivos en ratones
Ácido valproico	<i>Inhibidor HDAC</i>	tiene efectos antidepresivos en ratones
33i	<i>Inhibidor HDAC</i>	tiene efectos antidepresivos en ratones
quetiapina	<i>Efectos tipo Inhibidor ADN metiltransferasa</i>	tiene efectos antidepresivos en ratas

Peedicayil J, Kumar A. Prog Mol Biol Transl Sci 2018;157:151-174

49

Síntesis y Maduración del BDNF



pro-BDNF se une a receptores p75NTR y sortilina que activan varias vías de señalización relacionadas con RhoA, NF- κ B (desarrollo neuronal y Supervivencia) y JNK (apoptosis)

Kowianski P et al. Cell Mol Neurobiol 2018;38:579-593

50

