



Desorden Bipolar: Blancos Moleculares de la acción del Litio y del Valproato



 33 min.



Este artículo trata sobre Depresión Bipolar y los blancos moleculares de la acción del litio y el valproato. Este desorden, caracterizado por episodios de depresión, manía o estados mixtos de alta frecuencia es tratado en repetidas ocasiones, con mood stabilizers: litio, valproato, olanzapina, risperidona, carbamazepina, entre otros. A continuación, se detallan los estadios de esta enfermedad y los mecanismos de acción de las drogas más utilizadas en su tratamiento.



Coria, Andrea Soledad
Lic. en Biología Molecular



E-mail:
solecoria16@hotmail.com



Introducción

A pesar de la existencia de antecedentes de este trastorno, fue Emil Kraepelin en el siglo XIX quien lo bautizó con el nombre de Desorden Bipolar (DB).

En la actualidad, los conocimientos llevan a postular que el DB emerge en la adolescencia tardía o adultez temprana, aunque no está exenta la posibilidad de que se manifieste antes. Muchos estudios en neurociencias, acercamientos de la ciencia básica al funcionamiento del cerebro y comportamiento, investigaciones genéticas, estudios epidemiológicos e investigaciones clínicas se están llevando a cabo para tratar de dilucidar sus mecanismos.

Este DB se caracteriza por episodios de depresión, manía o estados mixtos de alta frecuencia y recurrencia a lo largo de la vida. En muchos pacientes, especialmente en los que comienzan a manifestar la enfermedad, estos episodios son temporalmente espaciados, con pocos o ningún síntoma. Un menor porcentaje de estos experimenta síntomas crónicos aún después del tratamiento con "mood stabilizers" (Litio, Valproato, Olanzapina, Risperidona, Carbamazepina, entre otros).

Durante la Depresión, los síntomas son tristeza, pérdida de interés o placer en las actividades que antiguamente se disfrutaban, cambios significativos en el apetito o en el peso corporal, dificultad en el sueño o sobresueño, lentitud o agitación física, pérdida de energía, sentimientos de desvalorización o inadecuación, dificultad al pensar o en la concentración, y pensamientos recurrentes de muerte o suicidio. Los episodios de depresión de pacientes con DB son indistinguibles de los pacientes con un

desorden depresivo unipolar.

En los estadios maníacos los principales síntomas incluyen un ánimo exacerbado o una irritabilidad, sueño disminuido, habladería aumentada, pensamientos fugaces, distractibilidad, aumento de actividad blanco dirigida o agitación física, una excesiva participación en comportamientos o actividades riesgosas.

Durante los episodios mixtos, los síntomas de depresión y manía están presentes al mismo tiempo. Los más importantes son agitación, problemas para dormir, cambios significativos en el apetito, psicosis (alucinaciones y desilusiones) y pensamientos suicidas.

Para facilitar su diagnóstico se ha dividido al DB en dos: DB tipo I, cuando una persona ha desarrollado al menos un episodio de manía severa, mientras que el DB tipo II, es diagnosticado cuando una persona ha experimentado un episodio hipomaniaco, en el cual los síntomas son no-psicóticos como una energía aumentada, euforia, irritabilidad, entre los más importantes.

Siempre, a la hora de realizar el diagnóstico se toma en cuenta las experiencias de las que informa el propio paciente así como anomalías en la conducta referidas por los miembros de la familia, amigos o compañeros de trabajo,

- **Inmunoensayos**
ADVIA Centaur XP
ADVIA Centaur
ADVIA Centaur CP
IMMULITE 2000
IMMULITE 1000
IMMULITE
Serodia
- **Química Clínica**
ADVIA 2400
ADVIA 1800
ADVIA 1650
ADVIA 1200
- **Sistemas Integrados
(Inmunoensayos y Química Clínica)**
Dimension RxL Max / HM
Dimension Xpand / HM
- **Hemostasia**
BCS XP
BCS
CA 560
BFT II
- **Hematología**
ADVIA 120
ADVIA 2120
- **Automatización e Integración**
ADVIA LabCell
ADVIA WorkCell
ADVIA VersaCell
ADVIA CentralLink
- **Cuidados Críticos**
Rapidlab Serie 1200
Rapidlab Serie 800
Rapidlab 348
Rapidlab 248
Rapidchem 744 / 754
- **Análisis de Orina y Diabetes**
Clinitek Atlas
Clinitek Advantus / Clinitek 500
Clinitek Status / Clinitek 50
DCA Vantage / DCA 2000
Multistix 10 SG
- **Biología Molecular**
Versant 440
System 340 bDNA
Versant HIV-1 RNA 3.0 bDNA
Trugene HIV-1
Versant HCV 3.0 bDNA
Versant HCV Genotype Assay LIPA
Versant HBV 3.0 bDNA

Una Nueva Era en Diagnósticos

Siemens Healthcare Diagnostics
www.siemens.com/diagnostics · Tel. 011 4738 7424

SIEMENS

seguido por los signos secundarios observados por un psiquiatra, enfermera, trabajador/a social, psicólogo clínico u otro profesional capacitado para realizar un diagnóstico cualificado mediante una evaluación clínica. Existe una lista de criterios que se deben cumplir para que alguien reciba el diagnóstico. Éstos dependen tanto de la presencia como de la duración de determinados signos y síntomas. Los criterios que más se utilizan habitualmente para diagnosticar el trastorno bipolar son los expuestos en el Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales, que actualmente está en su cuarta edición revisada (DSM-IV-TR) y también, la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relativos a la Salud de la OMS, que actualmente están en la versión ICD-10. Estos últimos criterios son más utilizados en los países europeos mientras que los criterios del DSM se usan en los EE.UU. o en el resto del mundo, y también son los que prevalecen en los estudios de investigación.

La evaluación inicial incluye una historia clínica comprensiva y un examen físico por un facultativo. Aunque no existen exámenes biológicos que confirmen el trastorno bipolar, se llevan a cabo otros para excluir otras enfermedades que se suelen presentar con síntomas psiquiátricos. Tales pueden ser el análisis de sangre de TSH para excluir hipotiroidismo o hipertiroidismo, electrolitos básicos y calcio sérico para excluir alteraciones del metabolismo, un hemograma que incluya una VSG, para excluir una infección por sífilis o VIH. Dos pruebas que se suelen encargar habitualmente son la EEG para excluir la epilepsia y una Tomografía axial computerizada de cabeza para excluir lesiones cerebrales. Las pruebas no se repiten generalmente tras las recaídas, a menos de que exista una indicación médica específica. Entre éstas puede hacerse una prueba de glucosa en sangre si se ha prescrito anteriormente olanzapina. También se puede determinar los niveles sanguíneos de litio o valproato para comprobar si la medicación es adecuada o tóxica, pruebas de la función renal o tiroidea si se ha seguido un tratamiento con litio y se ha tomado regularmente. La evaluación y el tratamiento se efectúan habitualmente en tratamiento ambulatorio; la admisión en internación se tiene en cuenta en caso de riesgo para uno mismo o para los

demás. En cuanto a los criterios de diagnóstico y clasificación no hay un consenso claro sobre cuántos tipos de trastorno bipolar existen. En el DSM-IV-TR y el ICD-10, el trastorno bipolar se concibe como un espectro de trastornos que se suceden en un continuo. El DSM-IV-TR lista cuatro tipos de trastornos del estado de ánimo que se ajustan en la categoría de bipolar: Trastorno Bipolar Tipo I, Trastorno Bipolar Tipo II, Típicidad y Trastorno Bipolar No Especificado (Fig 1).

Para el diagnóstico diferencial y comorbilidad se conoce que hay varias enfermedades psiquiátricas que pueden presentar síntomas similares. Entre otras están la esquizofrenia, intoxicación por drogas, psicosis breve inducida por fármacos, trastorno esquizofreniforme y trastorno límite de la personalidad. Este último es importante puesto que ambos diagnósticos implican síntomas comúnmente conocidos como "cambios de humor". En el trastorno bipolar, el término se refiere a los episodios cíclicos de ánimo elevado o deprimido que duran generalmente semanas o meses (aunque existe una variante cicladora rápida de más de cuatro episodios anuales). En el contexto del trastorno límite, sin embargo, el término se refiere a la marcada labilidad emocional y reactividad del estado de ánimo conocido como desregulación emocional, debido a una respuesta a estresantes psicosociales externos e intrapsíquicos. Éstos pueden surgir o desaparecer súbita y dramáticamente y durar segundos, minutos, horas o días. Un trastorno bipolar es generalmente más incidente sobre el sueño, el apetito y un estado de ánimo no reactivo, mientras que éste permanece marcadamente reactivo en la distimia y en el trastorno límite y los trastornos del sueño no son agudos.

Se ha debatido la relación entre el trastorno bipolar y el trastorno límite de la personalidad. Algunos sostienen que el último representa una forma subumbral de trastorno afectivo, mientras que otros mantienen la distinción, aunque advierten que a menudo pueden coexistir.

Luego de haber presentado a esta patología se abordará a lo largo de este artículo los principales blancos moleculares de la acción del Litio (Li^+) y Ácido valproico (VPA), dos drogas ampliamente utilizadas

para el tratamiento, prevención y profilaxis del DB.



Fig. 1. Ilustración gráfica de los desórdenes afectivos sistemáticos definidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Desórdenes Mentales elaborados por la Asociación Americana de Psiquiatría. Fuente: Malatynska et. al (2002)

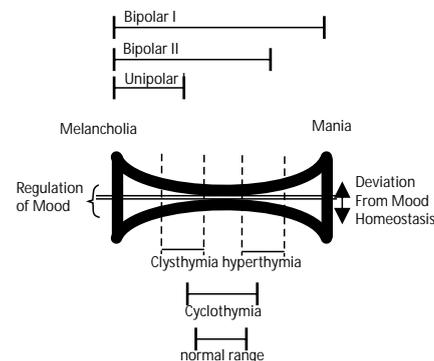
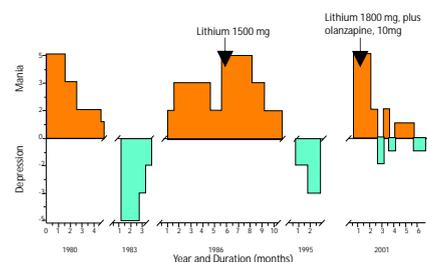


Fig. 2: Gráfico de vida de un paciente con Desorden Bipolar

Paciente varón de 43 años, quien tuvo el primer episodio maniaco a los 23 años y el primer episodio de depresión a los 27 años. Las gráficas de color naranja denotan manía y las azules marcan depresión. La puntuación positiva indica manía y la puntuación negativa indica depresión, los niveles más altos indican estados de mayor gravedad de la enfermedad y el valor cero indica ausencia de la enfermedad.



Mood Stabilizers (Estabilizadores de ánimo)

El término mood stabilizer (estabilizador de estados de ánimo) es funcional, en lugar de ser categórico, ya que drogas de distintos tipos químicos pueden ser usadas para este propósito en el DB. Estas drogas, idealmente ayudan a prevenir y/o tratar manías y depresiones sin exacerbar o

iniciarlas.

En la ausencia de un modelo animal adecuado, una aproximación experimental, es usada para resaltar la relevancia terapéutica de todos los hallazgos bioquímicos, en la identificación de blancos moleculares comunes que son modificados por drogas pertenecientes a la misma clase terapéutica (por ejemplo, agentes anti maníacos) pero que poseen diferente estructura química (por ejemplo, litio y valproato). Aunque todavía no se sabe con exactitud si actúan por mecanismos comunes, por lo cual blancos comunes proveen importantes pistas sobre los mecanismos moleculares subyacentes a la estabilización de los estados de ánimo.

La Tabla 1 menciona las drogas más ampliamente utilizadas para el tratamiento, prevención y profilaxis del desorden bipolar.

Valproato

Este es un agente anticonvulsivante, utilizado como mood stabilizer



Tabla 1

Droga	Efectos colaterales	Indicación	Eficacia	Estudio
Neurolepticos clásicos o orales	Síndrome extrapiramidal, hipotensión	Manía de moderada a severa en pacientes con buena respuesta	Altamente efectivo pero se presenta con riesgo de depresión	Licht, Littlejohn et al.
Clozapina	Agranulocitosis	Respuesta inadecuada a otros tratamientos	Altamente efectivo	Suppes et al.
Neurolepticos atípicos	Diabetes y aumento de peso (olanzapina) Hiperprolactinemia (risperidona) Intervalo prolongado QTc (ziprasidone)	Efectos extrapiramidales y riesgo de disquinesia tardía con neurolepticos típicos	Establecido para Manía moderada, pero no para Manía severa	Sanger et al., Vieta et. al., Keck et al.
Neurolepticos intramusculares	Síndrome extrapiramidal Hipotensión	Cuando no responde a tratamiento con agentes orales	Altamente efectivo pero se presenta con riesgo de depresión	Littlejohn et al.
Litio	Poliuria Hipotiroidismo Aumento de peso	Buena respuesta	Altamente efectivo, lento inicio, bajo riesgo de depresión	Bowden et al.
Valproato	No frecuentes efectos hepatotóxicos, rash	Buena respuesta	Altamente efectivo, presenta bajo riesgo de depresión	Ketter et al.
Carbamazepina	Raramente efecto hepatotóxico, rash	Buena respuesta	Pocos datos disponibles	Ketter et al.
Clonazepam y lorazepam	Sedación excesiva	Ansiedad, Tensión psicomotora, insomnio	Cuestionable para el síndrome principal, útil como adjunto	Chouinard, Lenox et al.

alternativo o adjunto al litio. Generalmente, este no es efectivo en monoterapia o para la profilaxis del DB, pero parece ser efectivo para tratar la manía aguda. Cuando es tomado junto con litio puede beneficiar significativamente el estado depresivo del DB. Algunos de sus efectos adversos más

conocidos son: ganancia de peso, sedación, pérdida de cabello y náuseas. Puede utilizarse para el tratamiento de algunas patologías sanguíneas y de los ovarios poliquísticos, raramente toxicidad hepática y es un teratógeno. Se cree que el valproato es menos tóxico que el litio, pero para

Mucho más que resultados.

Genética Molecular
Filiación
Estudios Forenses
Citometría de Flujo
Enfermedades Metabólicas
Screening Neonatal
Toxicología Laboral
Enfermedades Infecciosas
Histocompatibilidad


IACA
LABORATORIOS

Sede Central - San Martín 68 - (8000) - Bahía Blanca - Argentina
Teléfono: 0291- 459 9999 - laboratorios@iaca.com.ar

Sede Buenos Aires - Tel: 011- 4371 0046 - Cel: 011-15 51322214
buenosaires@iaca.com.ar

www.iaca.com.ar



GESTION
DE LA CALIDAD
RI-9000-004620

confirmarlo se requiere un monitoreo de laboratorio. Al parecer es más efectivo que el litio para el tratamiento de pacientes con estadios mixtos o ciclado rápido.

Se ha observado que el valproato disminuye los niveles de carnitina en pacientes en tratamiento, por lo tanto debe suplementarse a los mismos.

La mayoría de los pacientes con DB requieren combinaciones de mood stabilizers para evitar la remisión. Hay nueva evidencia que indica que litio y VPA pierden eficacia con el tiempo y que esta tendencia es reducida cuando se combinan (125).

Litio

Hace más de 150 años que se utiliza litio para el tratamiento y prevención de depresiones recurrentes (Lange, 1886) (1), pero tan sólo cincuenta años en el que es usado como una terapia para el tratamiento y profilaxis del DB (Cade, 1949; Shou 1979).

Este es generalmente prescripto como una sal carbonatada, que no es tomada por más de diez semanas por los pacientes con el fin de evitar comportamientos adictivos.

Este catión tiene la habilidad de modular la liberación de serotonina en los sitios presinápticos y modular la supersensibilidad mediada por receptor en el cerebro, aunque se desconoce con exactitud cómo lo hace.

También ha sido involucrado en la alteración del sistema PI de segundos mensajeros, modificando potencialmente la actividad y regulación dinámica de los receptores que están acoplados a su respuesta intracelular.

Subtipos de receptores muscarínicos en el sistema límbico representan blancos particularmente sensibles. También, el litio regula el ácido araquidónico y las cascadas de señalización en las que participa (proteína quinasa c) PKC. Además, regula indirectamente la proteína de binding del elemento respuesta a AMPc, el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), bcl-2 y las proteinquinasa activadas por mitógeno (MAPK).

El litio, a su vez, afecta el metabolismo, desarrollo embrionario, comunicación neuronal y la proliferación celular en una gran diversidad de organismos, desde el moho del barro hasta los humanos.

Efectos del Litio

- Indicaciones neuropsiquiátricas: esto incluye desórdenes afectivos, manía aguda, profilaxis a largo plazo del DB, tratamiento agudo de la depresión, potenciación de la respuesta antidepressiva, esquizofrenia, agresión, otros desórdenes psiquiátricos con poca evidencia de su eficacia (desorden obsesivo-compulsivo, desorden de atención-hiperactividad, desorden en la última fase luteal disfórica, personalidad al límite, alcoholismo, desorden de Tourette's, desórdenes de ansiedad, trastornos al comer, dolores de cabeza permanentes).

- Alteración del desarrollo de diferentes organismos, especialmente los inferiores. (2-7)

- Efectos metabólicos: puede estimular la síntesis de glicógeno en mamíferos, imitando la acción de insulina (8-12), también causa hipotiroidismo subclínico y bocio, diabetes insípida nefrogénica (disminuye la habilidad renal para concentrar), ganancia de peso, hiperparatiroidismo y un gran número de otros efectos adversos menos comunes (13,14).

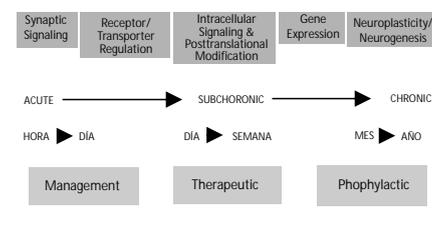
- Hematopoyesis: aumenta el número de granulocitos circulantes, especialmente neutrófilos (15-17). A la vez que incrementa el número de stem cells hematopoyéticas pluripotentes, estimulando la liberación de citoquinas y/o actuando directamente sobre stem cells (18-21). El tratamiento con litio reduce la neutropenia inducida por quimioterapia y las complicaciones febriles de terapias supresoras en médula espinal en ensayos clínicos (17).

- Efectos antivirales: frente al herpes virus, las propiedades antivirales e inmunomoduladoras de litio contribuyen a su acción psicotrópica (22).



Acción antidepressiva y estabilizadores del ánimo: eventos a corto plazo y largo plazo. El litio y los antidepressivos tienen un efecto agudo en la señal sináptica que sirve para desencadenar progresivamente eventos a largo plazo en señales de transducción, esto genera a su vez cambios en la expresión génica y en la plasticidad del cerebro. Los

efectos agudos en regiones críticas del cerebro dan como resultado cambios en el comportamiento y síntomas psicológicos (por ej. actividad, sueño, apetito) que facilita el tratamiento clínico agudo de la manía o depresión. Los efectos subcrónicos se dirigen a mejorar los síntomas relacionados directamente con estados de ánimo, mientras que se piensa que los efectos a largo plazo (crónico) previenen efectos subyacentes y que las propiedades profilácticas de estas drogas previenen episodios afectivos recurrentes de ambos desórdenes, depresión unipolar y depresión bipolar.



El litio pertenece al grupo de elementos IA de la Tabla Periódica y es un catión monovalente con efectos fisiológicos y farmacológicos complejos dentro del cerebro.

- Litio y los ritmos circadianos: los disturbios en los ritmos biológicos han permitido formular una hipótesis viable que resulta en la desregulación observada en estos en el DB (23).

El litio baja las oscilaciones circadianas en una amplia variedad de especies desde plantas a humanos (24). También alarga el período endógeno de muchos ritmos circadianos, esto se refleja en un atraso en los ritmos asociados con sueño-vigilia y la respuesta reproductiva fotoperiódica, así como influye sobre muchas variables endócrinas y bioquímicas (25). No así en cerebro. Por ende, la mayor acción de este catión está en su capacidad de disociar los ritmos circadianos.

Un ejemplo claro de esto se observa en los pacientes con DB, los cuales son aparentemente supersensibles a la reducción inducida por luz, de los niveles nocturnos de melatonina plasmática. Este aumento en la sensibilidad a la luz en pacientes bipolares es reducido cuando reciben la administración crónica de litio y está relacionado a los efectos de este catión sobre la adenilato ciclasa (AC) y el sistema



Serie de Analizadores cobas 4000 *Flexibilidad para su laboratorio*



Productos Roche S.A.Q. e I.
División Diagnóstica
Rawson 3150 - Ricardo Rojas
Tigre - Buenos Aires
Call Center: 0810-810-5650
www.roche-diagnostics.com.ar

cobas[®]

Life needs answers

de segundos mensajeros (26).

El litio actúa directamente sobre el núcleo supraquiasmático mamífero para alargar el periodo de neuronas individuales (27) y los genes asociados con los mecanismos moleculares implicados en los relojes circadianos (28,29).

- Litio y la neurotransmisión: las manifestaciones fisiológicas y comportamentales del DB son mediadas por una red de neurotransmisores (NT). Los NT monoamino, aminoácidos y los neuropéptidos, el sistema opioide y taquininas (sustancia P, bradiquininas, neuropéptidos amidados) son los mayormente involucrados.

- Serotonina (Ser): los efectos antidepresivos del litio son el resultado de un aumento en la función serotoninérgica en el SNC (30,31), asociada a un incremento en la neurotransmisión. Sus efectos varían dependiendo de la región del cerebro, duración del tratamiento y subtipo de receptor de serotonina implicado.

- Dopamina (Dopa): litio afecta a las vías dopaminérgicas, aumentando el movimiento en las neuronas dopaminérgicas hipotálamicas tuberoinfundibulares, también causa una disminución de la formación de dopamina dosis-dependiente (32,33).

El tratamiento crónico de litio disminuye también la actividad dopaminérgica neostriada, a través de una alteración en los procesos de acoplamiento y la capacidad de las proteínas G, una vez activadas, para estimular la AC (34,35).

Asimismo, reduce los aumentos mediados por dopamina en los niveles de Acetilcolina (ACh), además se lo vincula con la habilidad para antagonizar un aumento en la actividad locomotora producida por

anfetaminas, lo cual le ha ganado mucha atención.

En pacientes con manía, el litio aumenta la respuesta de prolactina estimulada por la hormona liberadora de tirotrifinas (TRH).

También se postula su habilidad para reducir los aspectos pre- y post-sinápticos de la transmisión de dopamina.

- Norepinefrina (NE): los efectos de litio son tanto temporales como regionales (36). Este catión aumenta la actividad de las enzimas monoaminoxidasas (MAO) (37). Litio inhibe la acumulación de receptores - adrenérgicos mediada por AMPc, tanto in vivo como in vitro.

A la vez que está implicado en facilitar la liberación de NE, posiblemente a través de los efectos sobre los autoreceptores α_2 , y en la reducción de la respuesta AC estimulada por receptores -adrenérgicos.

- Acetilcolina (ACh): está involucrada en el desorden afectivo (38), se ha observado que el litio altera el procesamiento sináptico de ACh en el cerebro de rata. A la vez que puede bloquear el desarrollo de la supersensibilidad al receptor colinérgico.

Estudios en hipocampo de rata, muestran que el litio puede revertir la desensibilización del receptor muscarínico inducida por agonista, un efecto que es mediado a través de la hidrólisis PI y que puede ser revertido por inositol (39).

Está comprobado que este catión aumenta las respuestas sinápticas, y este efecto puede ser bloqueado por un

inhibidor de PKC.

- Acido -aminobutírico y neuropéptidos: con litio crónico los niveles de GABA se normalizan en el estriado y cerebro medio pero son elevados en médula (40), por la alta cantidad de enzima glutámico descarboxilasa que sintetiza GABA en los desórdenes afectivos.

El litio previene la recaptación de GABA, también disminuye los sitios de baja afinidad (H 3)- GABA en el cuerpo estriado y el hipotálamo (41). En pacientes depresivos los niveles de GABA son bajos (42,43).

En tanto que litio facilita la función opioide presináptica, mientras que antagoniza los efectos mediados por opiodes (44-48).

Los efectos subcrónicos de litio en las concentraciones regionales de sustancia P, neuroquinina A, y neuropéptido Y, aumentan en el cerebro, con excepción del péptido relacionado al gen de calcitonina cuya concentración disminuye (49,50).

Se ha observado que el valproato inhibe la activación de protein quinasa C inducida por sustancia P y la expresión del receptor de sustancia P (126).

- Litio y la transducción de señal: este catión interfiere con la transducción de señal a través de vías acopladas a proteínas, inhibiendo a las proteínas G o bien a los efectores cascada abajo, incluyendo a las enzimas Adenilato Ciclasa (AC), Fosfolipasa C (PLC) y Protein quinasa C (PKC).

Uno de los blancos inhibidos directamente por litio incluyen a la monofosfatasa (51) de inositol y la familia de fosfomonoesterasas (52).

DIAGNOS MED S.R.L. 

Conesa 859
(1426) Capital Federal
Tel. 011 4552-2929 (Rot.)
Fax 011 4551-5296
info@diagnosmed.com
www.diagnosmed.com



**Línea de
Productos**

www.rsrtd.com

Autoinmunidad Adrenal
21-OH RIA kit (50 or 100 tubes)

Diabetes . Autoinmunidad
GADAb ELISA Kit (96 wells)
IA-2Ab ELISA Kit (96 wells)
2 Screen ICA ELISA Kit (96 wells)
GADAb RIA Kit (50 or 100 tubes)
IA-2Ab RIA Kit (50 or 100 tubes)
IAA RIA Kit (50 or 100 tubes)

Autoinmunidad Neuromuscular
AChRAb RIA Kit (25, 50 or 100 tubes)
LEMS RIA Kit (12 or 25 tube kits)

Autoinmunidad Tiroidea
TRAb Coated Tube RIA Kit (60 or 100 tubes)
TRAb RIA Kit (50 or 100 tubes)
TRAb ELISA Kit (96 wells)
TgAb Coated Tube RIA Kit (50 or 100 tubes)
TgAb Direct RIA Kit (50 or 100 tubes)
TgAb ELISA Kit (96 wells)
TPOAb Coated Tube RIA Kit (50 or 100 tubes)
TPOAb Direct RIA Kit (50 or 100 tubes)
TPOAb ELISA Kit (96 wells)

Cancer Tiroideo
Tg IRMA Kit (50 or 100 tubes)
Tg ELISA Kit (96 wells)

Turnover de fosfoinosítoles: una de las hipótesis más completas para explicar la acción de litio es la "hipótesis de reducción de inosítoles" basada en la observación de que este catión inhibe a la inositol monofosfatasa (IMPasa) in vitro (53-56).

La IMPasa regenera inositol desde inositol monofosfato (IMP), si este paso es inhibido se reduce la cantidad de inositol en las células, las cuales no tienen un recurso alternativo (57). Esto desencadena la reducción de PIP2, precursor necesario para generar IP3, en respuesta a señales extracelulares (58).

Por ejemplo, numerosos neurotransmisores se unen a receptores acoplados a proteínas G que activa PLC, la cual hidroliza PIP2 a DAG y IP3; DAG activa PKC, mientras que IP3 causa liberación de Ca^{2+} desde los almacenamientos intracelulares hacia el citoplasma. El efecto neto del litio, es bloquear la señalización ligando-dependiente a través de PKC e IP3/ Ca^{2+} . El modelo de inhibición enzimática es No competitivo.

Porque muchos subtipos de receptores adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos son acoplados al PIP2 reciclado en el SNC (59-60), esta hipótesis ofrece una posible explicación para la eficacia terapéutica del litio en el tratamiento del DB, por medio de una estabilización compensatoria de un desbalance aminobiogénico inherente en regiones críticas del cerebro.

Los receptores muscarínicos que median el reciclado son el sitio en donde actúa litio mayormente.

Este catión causa una disminución

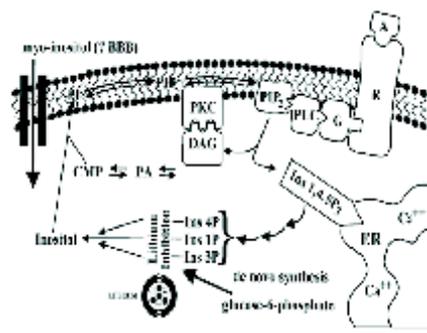
relativa de mioinositol en el cerebro que puede iniciar una cascada de cambios secundarios en distintos niveles del proceso de transducción de señal y la expresión génica del SNC, efectos responsables de la acción terapéutica del litio (61).

Otras fosfomoeesterasas, además de IMPasa: este catión también inhibe otras fosfomoeesterasas relacionadas estructuralmente que requieren iones metálicos (especialmente Mg^{2+}). Una gran familia de estas ha sido descrita en una amplia gama de organismos, estas enzimas ofrecen blancos atractivos para la acción de litio in vitro (62).



Efectos del litio en el ciclo del fosfoinosítoles: En este esquema, el receptor (R) ocupado por un agonista específico (A) inicia la hidrólisis del PIP2 por PLC. La hidrólisis del PIP2 por PLC da como resultado la formación de dos mensajeros secundarios mayores, IP3 y DAG. IP3 moviliza el calcio desde el espacio intracelular, mientras el DAG activa PKC. IP3 es desfosforilado para formar inositol 1,4 difosfato (Ins 1,4 P2), inositol monofosfato (Ins P1) y en última instancia, inositol libre o fosforilado para formar inositol 1,3,4,5 tetrafosfato (Ins 1,3,4,5,P4), que luego se desfosforila por distintas vías secuenciales. El litio, a concentraciones terapéuticas relevantes, inhibe la desfosforilación del inositol 1,3,4 trifosfato (Ins 1,3,4 P3), Ins 1,4 P2, y las tres formas del inositol fosfato (no mostradas en esta figura). Porque la capacidad de una célula para mantener los suministros suficientes de mioinositol es crucial para la resistencia de los fosfoinosítoles, y porque en la mayoría de los tejidos el inositol es derivado primariamente del inositol fosfato

reciclado, una consecuencia temprana de la acción del litio es la reducción de los niveles del inositol libre. Como se muestra en la figura, la disminución de inositol puede perturbar el DAG límbico de la vía del fosfoinosítoles. Entonces, la resistencia del PI implica la transferencia del ácido fosfatídico a la fracción de la citidina difosfato DAG al mioinositol. Presumiblemente, porque este efecto baja los niveles de inositol, en el tratamiento de las células con litio se ha visto que se incrementan los niveles de citidina difosfato DAG, y su metabolismo interconvertible, DAG. Porque DAG activa la PKC, una consecuencia del tratamiento con litio es una activación de la PKC. BBB: barrera sanguínea cerebral.



- Adenilato Ciclasa (AC): la acumulación de AMPc por varios neurotransmisores y hormonas se reporta que es inhibido por litio en concentraciones terapéuticas in vivo e in vitro, pero la sensibilidad es menor que la observada en los sistemas PI (63-70).

Los estudios en humanos han reportado que el tratamiento con litio a niveles terapéuticos resultan en la atenuación del AMPc en plasma en respuesta a adrenalina (71,72) así como también en el acoplamiento del receptor adrenérgico a AC en células periféricas (73).

Dr. STAMBOULIAN
Laboratorio de Análisis Clínicos
Calidad orientada al resultado.

Bacteriología
Biología Molecular
Citometría de flujo

Endocrinología
Hematología y Hemostasia
Inmunoserología

Marcadores Tumorales
Micobacterias
Micología

Parasitología
Química Clínica
Virología

Planta de Procesamiento Modelo

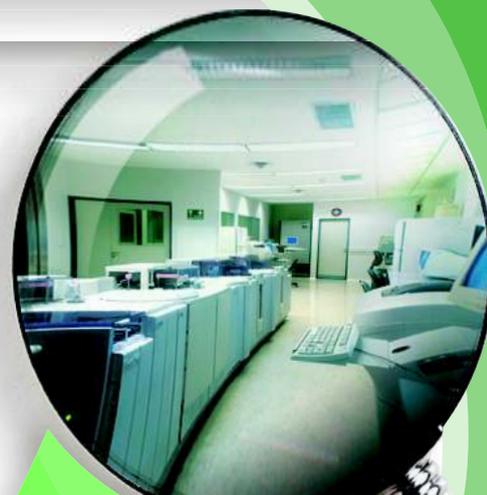
Av. Scalabrini Ortiz 676 - CABA

Dpto. Comercial Laboratorio:

Tel: +(54) 11 4858-7061/2/3 - fax: 4858-7064

E-mail: infolab@cei.com.ar

Web site: www.drstamboulain.com.ar



El tratamiento crónico aumenta los niveles de mRNA para AC con un posterior incremento cascada abajo de PKA y un aumento de BDNF en hipocampo (74).

El litio disminuye los niveles de MAP2 (proteína asociada a microtúbulos estimulada por AMPc) endógena, con la consecuente disminución en los niveles de fosforilación de la fracción microtubular, que está relacionada al efecto inhibitorio directo de litio sobre PKA (75).

El litio, in vitro, inhibe la estimulación de AC por guanilato imidofosfato o Gpp(NH)p (un análogo de GTP no hidrolizable) y Ca^{2+} Calmodulina, ambos efectos pueden ser solucionados por Mg^{2+} .

Estos hallazgos sugieren que la inhibición con litio de AC in vitro puede estar causada por competición con Mg^{2+} en el sitio catalítico de AC y que la competición entre ambos puede ocurrir bajo concentraciones intracelulares de litio terapéuticas (76).

- Proteínas G: el litio es efectivo porque altera el señalamiento post-sináptico generado en respuesta a muchos neurotransmisores endógenos (77). Esto ha llevado a proponer que la transducción de señal acoplada a proteínas G está involucrada críticamente en los circuitos neuronales regulando todas las funciones vegetativas, como humor, apetito y vigilia, y por extrapolación en los mecanismos celulares de acción de los agentes estabilizadores de estado de ánimo.

La administración crónica de litio puede reducir la activación de Gi a través de la estabilización de la conformación inactiva (78,79). Si la disociación de las subunidades de proteínas G fue inhibida por litio, esto puede disminuir la actividad AC estimulada por receptor α -adrenérgico, mientras que simultáneamente puede producir una estabilización relativa de receptores en un estado de alta afinidad. La aplicación de altas concentraciones de nucleótidos de guanina exógenos pueden sobrepasar estos efectos, estos efectos son similares a los hallazgos en la actividad AC en cerebro de rata (80).

La administración crónica de litio en ratas, disminuye los niveles de mRNA para varias proteínas G en el cerebro, incluyendo

G i1, G i2 y G s (81,82).

Debido a que la función de las proteínas G es regulada por fosforilación (83,84), una explicación mecanísticamente potencial para los efectos de litio, en la disociación de subunidades de proteínas G, es la regulación por fosforilación de PKC. La activación de PKC también desensibiliza muchos receptores acoplados positivamente y negativamente a AC afectando al acoplamiento de proteínas G (85,86).

La coadministración diaria de mioinositol, atenúa marcadamente el crecimiento inducido por litio en (32P)-ADP-Ribosilaciones catalizadas por la toxina pertúsica en cerebro de rata (87). Los efectos de litio en el nivel de mRNAs son mediados vía PKC, la activación de PKC produce un descenso similar en G mRNA y Gi mRNA en las células in vitro (88).

- PKC: debido a que la activación de PKC es seguida a veces por su degradación proteolítica rápida (89), un aumento prolongado en los niveles de DAG inducido por litio (la hipótesis de deleción de inositol) puede llevar a un aumento en la translocación de membrana y subsecuente degradación de PKC.

La exposición crónica a litio resulta en la atenuación de las respuestas mediadas por ésteres de forbol, las cuales pueden estar acompañadas por la downregulation de las isoenzimas de PKC en el cerebro (90,91). Se ha observado que la administración crónica de litio resulta en una reducción significativa en la PKC asociada a membrana en muchas estructuras hipocámpicas. Esto es acompañado por una disminución isoenzima específica de PKC α y PKC β . La activación de PKC resulta en la fosforilación de numerosos sustratos fosfoproteicos asociados a membrana, la más prominente de las cuales, en cerebro, es la MARCKS (sustrato quinasa C miristoilado rico en alanina).

La activación directa de PKC por ésteres de forbol en células hipocámpicas inmortalizadas downregula las proteínas MARCKS en el hipocampo (92,93).

MARCKS se une a calmodulina en un modo Ca^{2+} -dependiente y efectúa un cross-linking con actina en la membrana plasmática. Litio y valproato actúan en la vía

de señalización de PKC por distintos mecanismos, algunos pacientes muestran respuesta diferencial a uno u otro de los agentes y los efectos terapéuticos adictivos son observados, a veces, cuando los dos agentes son coadministrados (94).

Litio regula la actividad de otra vía de señalización mayor, la vía c-Jun quinasa N-terminal, en un modo dependiente de PKC.

Litio y valproato en concentraciones relativamente terapéuticas, aumentan el binding a DNA de AP-1, (el cual pertenece a la familia de factores de transcripción) en células cultivadas in vitro y en cerebro de rata ex vivo, aumentando la expresión de un gen reportero inducido por AP-1.

- Quinasa glicógeno sintetasa (GSK-3): es otro blanco recientemente identificado que es inhibido directamente por litio. Esto permite proponer una nueva hipótesis para explicar los efectos de la acción de litio en el desarrollo embrionario, la síntesis de glicógeno y hematopoyesis.

GSK-3 fue identificada primero como regulador negativo de la síntesis de glicógeno, esta fosforila e inhibe la glicógeno sintetasa (95,96). Dos isoenzimas de GSK-3, GSK-3 α y GSK-3 β han sido identificadas (97). GSK-3 es expresada ampliamente en eucariotas, plantas superiores, invertebrados y vertebrados incluyendo Xenopus, ratones y humanos. GSK-3 es inhibida por litio, por medio de la competición por Mg^{2+} . Esto ha sido confirmado in vitro e in vivo por la fosforilación reducida de sustratos GSK-3 como la proteína tau, MAP1B y otros, como consecuencia de la acción de litio (98-103).

Los estudios sugieren que GSK-3 tiene un rol importante en el SNC, ya que participa en la regulación de varios procesos citoesqueléticos, al actuar sobre tau y sinapsina I, así como en eventos nucleares a largo plazo, por fosforilación de c-Jun y la translocación nuclear de β -catenina (105,106).

Los estudios sugieren que litio activa la vía Wnt por inhibición de GSK-3 (107-111), permitiendo que se acumule la proteína β -catenina (112).

La β -catenina acumulada transloca

al núcleo donde forma un complejo transcripcional competente con miembros de la familia de factores de unión a DNA Tcf/Lef, resultando en la transcripción de genes blanco Wnt (113,114), los cuales regulan la plasticidad neuronal induciendo el remodelamiento axonal y aumentando los niveles de proteínas sinápticas. Los estudios sugieren que litio puede perturbar el desarrollo embrionario rompiendo más de una vía independiente de -catenina (115,116).

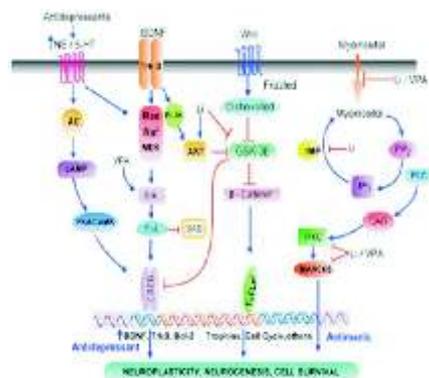
Valproato inhibe ambas GSK-3 y GSK-3 en un modo dependiente de la concentración.

Las características pro-apoptóticas de la actividad GSK-3 sugieren un rol potencial para sus inhibidores en la protección contra la muerte de células neuronales y en el tratamiento de lesiones como traumatismos de cráneo y golpes.

Inhibidores selectivos de GSK-3 pueden imitar la acción de los estabilizantes de estado de ánimo, como litio y ácido valproico.



Representación esquemática de las vías intracelulares, afectadas por mood stabilizers y antidepresivos



- Cascada del ácido araquidónico: litio y VPA inhiben el reciclado de ácido araquidónico en los fosfolípidos del cerebro de rata. La administración crónica de litio reduce en un 75% este reciclado (117). Esto es debido a la downregulation en la expresión del gen y en la actividad de fosfolipasa A2 citosólica, una enzima que aumenta selectivamente los niveles de

ácido araquidónico pero no los del ácido docosahexaico de los fosfolípidos. Las drogas que hacen blanco con enzimas de la cascada, como los inhibidores de ciclooxigenasa 2, son los principales candidatos para el tratamiento de la manía.

- Litio y la expresión génica: efectos neuroprotectores el tratamiento con litio resulta en un aumento significativo en la actividad de binding al DNA del factor de transcripción AP-1 y la expresión de genes regulada por AP-1 (118,119).

La expresión de tirosina hidroxilasa (TH) es ampliamente mediada por la familia AP-1 de factores de transcripción, (120) el tratamiento con litio aumenta significativamente los niveles de TH en tres áreas del cerebro que han sido implicadas en la patofisiología de los desórdenes de estado de ánimo (la corteza frontal y el estriado) (121).

Los efectos neuroprotectores han sido reportados para Litio y VPA (122).

Litio protege a neuronas de rata en cultivo, de la exotoxicidad de glutamato mediada por los receptores NMDA, reduciendo el daño cerebral en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas, en las cuales la exotoxicidad ha sido implicada, marcadamente reduce los déficits neurológicos aún cuando es administrado después del establecimiento de isquemia, en el modelo de rata lesionada, y reduce lesiones cerebrales, como resultado de la infusión intraestriatal de ácido quinolínico, una excitotoxina, en una rata con enfermedad de Huntington's.

Los mecanismos neuroprotectores involucran la inactivación de los receptores NMDA (123), disminuyendo la expresión de la proteína citoprotectora Bcl-2 y activando la quinasa de supervivencia celular Akt.

El pretratamiento de litio suprime la pérdida de actividad Akt inducida por glutamato, CREB, JNK y la quinasa p38 (124).

Conclusiones

El DB es actualmente un grupo de desórdenes neuropsiquiátricos que pueden involucrar un desbalance de neurotransmisores, vías de transducción de señal bloqueadas, expresión génica anormal y

daño neuronal a largo plazo.

Los efectos clínicos de los "mood stabilizers" requieren tratamiento crónico, lo cual es consistente con una cascada de mecanismos intracelulares, desde la regulación de transducción de señal a la subsecuente expresión génica.

El litio puede tener utilidad en el tratamiento de desórdenes neurodegenerativos, aunque en los individuos sanos tratados con litio, se generen importantes desórdenes cognitivos.

Por su eficacia, siguen siendo utilizados los "mood stabilizers" aunque todavía se desconocen los mecanismos de acción que poseen en ciertos circuitos de señalización y si actúan en conjunto frente a ciertos blancos moleculares.



Bibliografía

Figura 1 y Tabla 2: R.H Belmaker, M.D. Bipolar Disorder. Review Article of The new england journal of medical progress.

Figura 2: GUANG CHEN, MD, KHONDAKAR A. HASANAT, MD, JOSEPH M. BEBCHUK, MD, FRCP, GREGORY J. MOORE, PHD, DEBRA GLITZ, MD, AND HUSSEINI K. MANJI, MD, FRCP. Regulation of Signal Transduction Pathways and Gene Expression by Mood Stabilizers and Antidepressants.

- (1) VIETA E. Other new therapies for bipolars disorders. Clarius Press, 2002:167-180.
- (2) MORGAN TH. The relation between normal and abnormal development of the embryo of the frog, as determined by the effect of lithium chloride in solution. Arch Entwickl 1902; XVI:691-716 (Summary).
- (3) MAEDA Y. Influence of ionic conditions on cell differentiation and morphogenesis of the cellular slime molds. Dev Growth Differ 1970; 12:217-227 (Summary).
- (4) VAN LOOKEREN CAMPAGNE MM, WANG M., SPEK W, PETERS D, SCHAAP P. Lithium respecifies cyclic AMP-induced cell-type specific gene expression in Dictyostelium. Dev Genet 1988; 9:589-596 (Summary).
- (5) KAO KR, MASUI Y, ELINSON RP. Lithium-induced respecification of pattern in Xenopus laevis embryos. Nature 1986; 322:371-373 (Summary).
- (6) STACHEL SE, GRUNWALD DJ, MYERS PZ. Lithium perturbation and gooseoid expression identify a dorsal specification pathway in the pregastrula zebrafish. Development 1993;117:1261-1274 (Summary).
- (7) LIVINGSTON BT, WILT FH. Lithium evokes expression of vegetal-specific molecules in the animal blastomeres of sea urchin embryos. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86:3669-3673 (Summary).
- (8) CHOI WS, SUNG CK. Effects of lithium and insulin on glycogen synthesis in L6 myocytes: additive effects on inactivation of glycogen synthase kinase-3. Biochim Biophys Acta 2000;1475:225-230.
- (9) SUMMERS SA, KAO AW, KHON AD et al. The role of glycogen synthase kinase 3 beta in insulin-stimulated glucose metabolism. J Biol Chem 1999;274:17934-940.
- (10) FURNISIN C, NOE C, HERDLICKA R et al. More marked stimulation by lithium than insulin of the glycogenic pathway in rat skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab 1997; 273:E514-E520.
- (11) RODRIGUEZ-GILJE, GUINOVART JJ, BOSCH F. Lithium restores glycogen sintesis from glucosa in hepatocytes from diabetic rats. Arch Biochem Biophys 1993; 301:411-415 (Summary).

...

El resto de la Bibliografía podrá ser consultado en http://www.revistabioanalisis.com/ ejemplares/ ejemplar/index.php?id_edicion=29