

MARCADORES DE LA HIPERMETILACIÓN INDÓLICA COMO INDICADORES EN LAS ALTERACIONES DE LA PERCEPCIÓN

Eduardo A. Bernaténé¹, Alicia Beatriz Pomilio¹, Jorge Ciprian-Ollivier², Martín Gustavo Vitale³ y Arturo Alberto Vitale¹

¹Instituto IBIMOL (ex PRALIB) (UBA y CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, C1113AAD Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. ²Centro de Psiquiatría Biológica de Buenos Aires, ³INIFTA (CONICET, UNLP), E-mail: avitale@fyb.uba.ar

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un grupo de enfermedades heterogéneas de diferente etiología, con distintas manifestaciones sintomáticas, de evolución dispar y de pronóstico complejo, por lo que resulta más correcto hablar de “esquizofrenias”. Por ello, DSM IV-TR ha englobado patologías bien distintas bajo los apartados esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos y reacción psicótica breve. En el mismo concepto se incluyen enfermedades tan distintas como las verdaderas esquizofrenias procesales, las psicosis marginales y las esquizofrenias sistemáticas. Resulta por lo tanto necesario realizar la diferenciación clara entre estas entidades.

Se considera entonces que la esquizofrenia es un conjunto de enfermedades del neurodesarrollo de origen multifactorial. Muchos mecanismos pueden interactuar para producir las manifestaciones psicóticas, como por ejemplo bases genéticas, enfermedades virales, disfunciones inmunológicas, complicaciones obstétricas o determinantes ambientales que produzcan factores de estrés temprano. Cada paciente y cada cuadro nosológico se diferencian por la variabilidad de síntomas (positivo, negativo, afectivo, cognitivo) que si bien son interdependientes, aparecen en distintos momentos de la enfermedad, en distintas formas clínicas, no responden del mismo modo al tratamiento e impactan en mayor o menor medida en la disfunción psico-social y de inter-relación de la enfermedad.

Desde hace muchos años se ha demostrado en los enfermos esquizofrénicos la existencia de alteraciones de neurotransmisores y péptidos, destacándose la alteración del sistema dopaminérgico, así como del serotoninérgico. Justamente con el advenimiento de los antipsicóticos de segunda generación quedaron involucrados los receptores serotoninérgicos, contemplando una alteración cuantitativa a nivel del receptor y otra cualitativa con la producción de compuestos metilados derivados de la serotonina (5-HT) (hipermetilación o hipodesmetilación). Así, la transmetilación fue la primera hipótesis específica de la etiología bioquímica de la esquizofrenia.

No obstante ser sustratos de la monoaminoxidasa (MAO), las indolalquilaminas metiladas se han detectado en muestras de orina de pacientes psiquiátricos, no sólo de esquizofrénicos. Desde hace tiempo ha sido nuestro objetivo de investigación la relación de estos compuestos *O*- y *N*-metilados con alteraciones de la percepción, no sólo verdaderas alucinaciones, sino alteraciones perceptuales más sutiles que se observan en varias entidades.

El objetivo de este trabajo ha sido determinar la producción y acumulación por trastornos enzimáticos de indolalquilaminas metiladas, como bufotenina (5-hidroxi-*N,N*-dimetilriptamina) y *N,N*-dimetilriptamina (DMT) en pacientes psicóticos frente a controles y el dosaje de las enzimas involucradas en la metilación. Resultó también de interés establecer tipologías según los valores de los marcadores en estudio y relacionarlas estadísticamente con los datos de los ensayos neuropsicológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron los marcadores bioquímicos en pacientes psicóticos frente a controles, efectuándose: dosaje de MAO plaquetaria y aminooxidasa sérica (AO sérica o SSAO), actividad transmetilante y dosaje de *N,N*-dimetilindolalquilaminas urinarias: bufotenina y DMT. Se realizaron simultáneamente tests neuropsicológicos para evaluar los parámetros psicométricos en los mismos sujetos en estudio. Los niveles urinarios de DMT y bufotenina fueron evaluados por cromatografía de gases-espectrometría de masas y por cromatografía líquida de alta resolución. Las enzimas fueron dosadas por métodos espectrofluorimétricos. Se establecieron relaciones entre los valores estadísticamente significativos de bufotenina urinaria y MAO plaquetaria, de DMT urinaria con MAO plaquetaria y con AO sérica. Los valores estadísticamente significativos de MAO plaquetaria y los de actividad de transmetilación fueron satisfactoriamente correlacionados lográndose así categorizar el 90 % de los sujetos participantes en cuatro tipos principales.

RESULTADOS

La marcada disminución de MAO plaquetaria mostró concordancia con el aumento de bufotenina y DMT, y con la alteración perceptual observada en los tests neuropsicológicos. La disminución de AO sérica fue moderada, pero acorde con la actividad transmetilante registrada. Los resultados apoyan la teoría de transmetilación patológica de la esquizofrenia y muestran que estas indolalquilaminas metiladas son marcadores de estado para estas patologías (Figura 1).

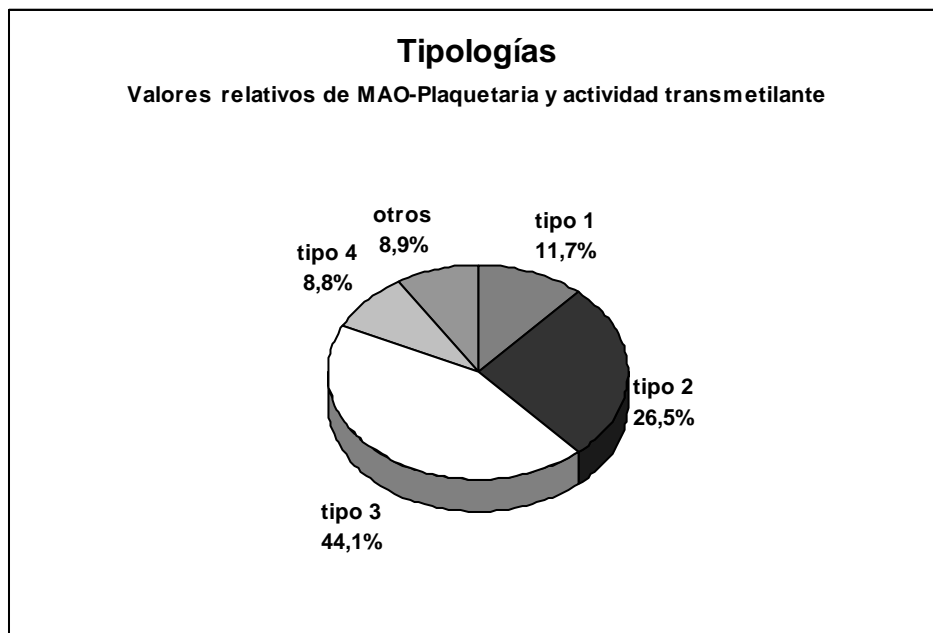


Figura 1: Tipologías: Valores de correlación de MAO plaquetaria y actividad de transmetilación.

CONCLUSIONES

Este estudio *in vivo* demuestra que existe concordancia entre los parámetros neuropsicológicos y la presencia de DMT y bufotenina en muestras de orina de los pacientes como marcadores de la actividad de transmetilación. El presente estudio ha demostrado una categorización en cuatro tipos, siendo dos de ellos los más significativos.

En este trabajo se relaciona en conjunto, la actividad transmetilante, la hipoactividad de MAO, la alteración de las AOs intra- y extracelulares, la presencia de indolaquilaminas metiladas en orina y los tests neuropsicológicos, con varias tipologías esquizofrénicas, lo que brinda un panorama de la batería de análisis cuantitativos que habría que hacer para establecer un diagnóstico más certero y confiable.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (DSM IV-TR), 4th ed. Text Revision, Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2000.

López Mato A, Vázquez G. *Esquizofrenias*. En: López Mato A. *Psiconeuroinmunoendocrinología II*. Buenos Aires: Polemos; 2004.

Pomilio AB, Vitale AA. Técnicas para determinación cuali/cuantitativa de drogas de abuso en fluidos biológicos. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2006; 40 (3): 347-382.

Emanuele E, Colombo R, Martinelli V, Brondino N, Marini M, Boso M, et al. Elevated urine levels of bufotenine in patients with autistic spectrum disorders and schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31 (1): 117-21.