

Corteza Prefrontal, Ganglios Basales y Conducta Dirigida a Metas Implicancias para los trastornos Neuropsiquiátricos.



Biografía: Estudió medicina en la Universidad de Buenos Aires
Fue Residente del Hospital Italiano de Buenos Aires
Desarrolló actividad docente en el Depto. de Fisiología de la UBA, en la Universidad de Pittsburgh y en el Albany Medical College (USA), donde aún es profesor.
Fue investigador del CONICET.
Recibió numerosos premios por sus trabajos de investigación en el campo de las neurociencias.
Actualmente desempeña sus funciones en el Department of Anatomy & Neurobiology, University of Maryland School of Medicine, USA.

Diapositiva 1

Hoy hablaré de lo que estuvimos haciendo en el laboratorio en los últimos años en cuanto a la corteza prefrontal en adolescentes y adultos y cómo se hace la modulación de la actividad en nuestra corteza en estos tiempos tan críticos.

En cuanto a la corteza prefrontal, los ganglios basales, estructuras muy importantes para la toma de decisiones. Y se trata entonces de dos ilustraciones de libros de textos en neurobiología en donde podemos ver como diferentes partes de la corteza pre-frontal, la dorso-lateral, la singularada, la orbital, cómo funcionan en base a estos bucles que están interconectados e involucran las proyecciones a los ganglios basales.

El globo pálido, el segmento interno, la sustancia negra, y cómo está trabajando en el hipocampo la amígdala cerebral, el estriado ventral cuando hablamos de los ganglios basales.

Toda esta información es de crítica importancia para los lóbulos frontales para que ellos puedan trabajar y poder determinar si el animal o la persona decide ir a la derecha, izquierda, detenerse o tomar cualquier decisión que toma un adulto en un momento dado.

Diapositiva 2

Todas estas áreas están inervadas densamente por fibras que liberan dopamina y esas proyecciones vienen de pequeños núcleos en el tronco encefálico.

Estas células proveen esta proyección liberadora de dopamina a la corteza pre-frontal y a los ganglios basales. Voy a abordar cómo la Dopamina modula las funciones de los circuitos locales dentro de la corteza prefrontal y cómo esa modulación cambia luego durante la adolescencia.

Diapositiva 3

Hablando ahora de estos circuitos dentro de la corteza prefrontal vemos una ilustración donde vemos los actores principales. Este tipo que vemos aquí son las neuronas (ver diapositiva) 97% de las células de la corteza que envían sus proyecciones hacia abajo. Ese es el output, pase lo que pase con ellas es lo que hará que la corteza actúe acorde. Pero están moduladas

por otro tipo de células, neuronas, que proyectan a la célula piramidal, que están en la corteza, interneuronas, la mayoría de ellas inhibitoras, liberadoras de GABA, neurotransmisor y la conectividad es crítica para hacer que estas células se disparen o no. En otras palabras, la forma en que la corteza pre-frontal funciona queda determinada por el balance o equilibrio entre la actividad de excitación en las células piramidales y las condiciones de inhibición de los neurotransmisores GABA.

Cuando queremos que se active la corteza se disparan las piramidales y otras no, con lo cual se suprime o inhibe lo que creemos que no es relevante para esa conducta en particular.

Nos interesan estos circuitos desde que vimos todos los datos disponibles desde la década del 80 donde se abonaban que las interneuronas GABAs están afectadas en las personas que padecen de esquizofrenia. Son estudios post mortem, después de la autopsia.

Varios grupos demostraron que los marcadores en los cerebros con pacientes esquizofrénicos indicaban que había una pérdida de función en las neuronas inhibitoras. Es decir en la corteza prefrontal

Diapositiva 4

Estos pacientes habían perdido la habilidad para que estas neuronas pusieran un freno a las piramidales. Son los dos puntos principales de mi charla.

La forma en que la dopamina moviliza los circuitos cambia en la adolescencia. Al llegar a la adolescencia verán que yo voy a compartir datos con ustedes en base a modelos animales en materia de esquizofrenia donde la maduración no ocurre.

Diapositiva 5

Hablé de adolescentes y datos y ahora les voy a presentar un trabajo con roedores pero hay una conexión, algo tiene que ver.

Aquí hay una ilustración de Sue Anderson. Nos muestra como nosotros podemos ver el equivalente de la vida de una rata en comparación con el ser humano.

Y en esencia, la rata llega a la pubertad al final del primer mes de vida y en el segundo mes tienen una serie de comportamientos siendo sexualmente activos, más impulsivos, toman riesgos y después, cuando ya entran en el tercer mes, ya en adultez, va decreciendo.

Ahora, durante esta época cuando los animales se definen como adolescentes, la conectividad en el cerebro todavía sigue cambiando, existen sinapsis que se realizan y que se interrumpen.

Diapositiva 6

En esta ilustración vemos la corteza de un mono, un primate. Ahí vemos en gris el período adolescente en el primate con una serie de marcadores que tienen que ver con los GABA, justamente las neuronas inhibitoras locales y en algunos de ellos ejemplos de las terminales en las células, crecen en la adolescencia y después van cayendo con lo cual hay una posibilidad de ver cómo funciona el circuito durante el período evolutivo.

Diapositiva 7

No se trata solo de GABA, de Dopamina sino también de cambios espectaculares durante esta época. Aquí vemos las fibras que contienen dopamina en la corteza pre-frontal en monos jóvenes y adolescentes y también en adultos. Como ven hay un pico en la adolescencia y luego se van recortando en la transición hacia la adultez. La conectividad de GABA y muchos otros marcadores para la sinapsis cambian drásticamente durante esta época.

Diapositiva 8

Lo que sí quiero comentarles es que hicimos varios experimentos donde tratamos de someter a prueba e investigar si la función de estos circuitos también cambiaba en la adolescencia, particularmente estábamos interesados en cómo la dopamina modulaba excitación e inhibición. Y cuando hablo de Dopamina le tengo que decir lo que yo pienso acerca de cómo funciona el cerebro. Bueno, se libera cuando un animal o una persona enfrenta una recompensa, un estímulo, algo a lo que uno presta atención, se libera masivamente la dopamina y tiene que ver

con esto de la recompensa, el premio, los mecanismos de aprendizaje, en fin después voy a seguir abordando este tema.

¿Y cómo lo hace? Esencialmente la gente ve que la Dopamina es una señal o un producto de saliencia. Jeremy Simons hizo esta ilustración donde uno ve que cuando descansa la corteza (*cada píxel acá*) representa la actividad de una célula piramidal. Cuando está baja la Dopamina algunas están más activas que otras pero no hay mayor información significativa. El animal todavía está despierto pero está medio ahí, durmiendo, no está con todas las luces prendidas. Pero la activación de las proyecciones de la dopamina se dan cuando hay una liberación masiva de la misma y con ello se potencia la actividad de los nervios que han sido activados por la información sensorial que está asociada, algo bueno que está pasando afuera. Esto se ve acá con claridad, hay mucha activación de las neuronas, reforzada por la Dopamina. La dopamina está potenciando esa señal en el circuito cortical. Esa señal de saliencia que es información relacionada con recompensa, con algo agradable.

Diapositiva 9

Ahora, cómo hace la Dopamina esto de potenciar las señales y debilitar de alguna manera las señales que entrarían en competencia y cómo cambia en la adolescencia. Bueno, recordamos la actividad eléctrica de las neuronas piramidales e interneuronas. En un experimento se hacía avanzar al electrodo, tocaba la neurona, célula piramidal e interneuronas.

Diapositiva 10

Y mirábamos si las células podían dispararse, tenían potencial de disparo, y la Dopamina modulaba. Con dos variables: número de *spites* y también la latencia en cuanto a medida de excitabilidad de esa célula en particular. Esa estimación era bastante estable, dimos fármacos, drogas como dopamina y si se excitaba más las células, más *spites* había y, obviamente, si era menos excitada disminuía la cantidad.

Diapositiva 11

Entonces la Dopamina actuaba justamente potenciando los NMDA con ese aumento de excitabilidad porque ese aumento estaba mediado por el NMDA que estaba a su vez potenciado por la Dopamina. Ahí ven la PKA, y DI. Con este mecanismo ustedes ven como se realizaba este mecanismo que dependía...bueno de repente los linfocitos estaban cerrados, había que despolarizarlos y cuando llegaba la Dopamina, las células que estaban tranquilas, no activas, tenían la potenciación del NMDA porque se habían cerrado los receptores pero en las células que estaban impulsadas por los inputs esta interacción de arriba los hacía cada vez más fuertes. Es un mecanismo mediante el cual la dopamina causa este resultado. Y sí descubrimos que este efecto en animales jóvenes, adolescentes o adultos había una pequeña diferencia: que el efecto era más potente en los adultos, había un incremento del potencial de dichos aspectos, la capacidad de las señales, de percibir que algo bueno estaba pasando se veía mucho más y con más fuerza en la adolescencia.

Diapositiva 12

Pero había algo que era notablemente diferente cuando hicimos este experimento y comparamos a los jóvenes con los adultos. Que fue la capacidad, la habilidad, de combinar el NMDA con el agonista del SPK2 y pudimos ver que en la mayor parte de los registros en ratas adultas algo que se graficaba como esto, despolarización con mucho disparo, y esto fue espontáneo, no era con actividad inducida, que por último duraba uno o dos segundos nada más, personas que registraban actividad persistente en la memoria de trabajo. Notablemente similar a lo que vimos en registros en estas células de animales intactos con un registro en vivo espontáneo donde el NMDA estaba impulsando al circuito local con la suficiente fuerza para inducir esta actividad persistente pero lo vimos esto solamente en "rodajas" de ratas adultas.

Diapositiva 13

Esto lo muestro para ilustrar la duración principal de las polarizaciones espontáneas en presencia de D1 más NMDA en los roedores con eventos de décimos de milisegundos pero cuando los animales llegaban a la adolescencia la iniciación ya no duraba décimas de milisegundos sino que era una actividad persistente. Durante la adolescencia el D1 y D2 impulsaban de forma sostenida la despolarización.

Diapositiva 14

El otro resultado que cubrimos en la modulación de la Dopamina de los circuitos corticales los dos receptores, los D2, hacen lo opuesto en general, están atenuando las respuestas al Glutamato y esto se ha visto en muchos circuitos. Y descubrimos que, aquí vemos la atenuación, se corrige la excitabilidad incrementada del NMDA atenuada por dos agonistas de los receptores.

Ahora, manipulando los efectos down dentro de la célula, la única manipulación que habíamos logrado bloquear es esta (*ver imagen*) que estaba bloqueando los receptores GABA. Los receptores D2 estaban potenciando la actividad a nivel de la interneurona que de alguna manera evitaba los efectos del NMDA.

Contrario a lo que otros habían mostrado en experimentos similares con cerebros de animales jóvenes.

Esta parte, esta activación de GABA, la inhibición local, ocurre en las interneuronas y eso es lo que registramos aquí.

Diapositiva 15

Los agonistas D2 incrementaban la excitabilidad y en algunos casos hacían que se dispararan espontáneamente las células. Se activaban las interneuronas en rodajas de ratas adultas. En las jóvenes ya no había efectos, inclusive incrementando la concentración. Algo que no habíamos visto antes.

Diapositiva 16

Aquí vemos los bloques temporales con la respuesta normal a la cuimperola con un disparo en animales jóvenes. Cuando llegan a la adultez vemos 30 o 40 por ciento de consistencia en el aumento de la excitabilidad de las interneuronas con los agonistas D2.

Diapositiva 17

Con esto vemos que la Dopamina puede asignar saliencia a esa información en la corteza prefrontal potenciando a su vez los receptores D1 más NMDA entonces cada vez más se van a activar estas interneuronas que ya estaban alteradas. Y esto va a competir con otra información a la que uno no le quiere prestar atención entonces tiene que ver con la Dopamina en las interneuronas a nivel crítico uno puede ver como se puede potenciar esa actividad con la participación de esas interneuronas que es muy importante. Y los mecanismos cambian durante la adolescencia. Esta parte que ven aquí (*ver imagen*) se transforma en algo más efectivo en la adolescencia. Por ejemplo, esta parte es muy efectiva en la transición hacia la adultez. Hay un *gap*, hay una brecha, no voy a abundar en ello, pero esta parte que ven aquí es más efectiva en etapa temprana que la habilidad de la Dopamina de excitar a las interneuronas.

Entonces la corteza prefrontal se excita cuando uno no quiere que se excite entonces hay que hacer una especie de salto de fe para tener en cuenta esta situación en la adolescencia donde quizá hay que tomar decisiones que posiblemente no sean tan beneficiosas o que sí lo sean pero que hay que explorar aún mas para saber cuál va a ser su resultado final.

Diapositiva 19

Aquí tienen un ejemplo de doble registro, neurona piramidal, ven que va lentamente pero cuando se activa el sistema de la proyección de la Dopamina en el sistema VTA ya se dejan de disparar las neuronas piramidales mientras que las interneuronas tienen actividad espontánea permanente se disparan mucho más y el tiempo que hay entre uno y otro quizás es mucho más preciso que aquel que se logra en la inhibición de las piramidales. La conectividad está allí con lo cual estas células mandan grandes proyecciones a las células piramidales.

Diapositiva 20

Esta es una neurona piramidal, lo verde es una parvalbúmina, con todas las etiquetas que tienen las axonas de las interneuronas. Esta célula piramidal está rodeada por la sinapsis inhibitoria. Estas células están activas y van a proveer de una gran capacidad de inhibición a las células.

Diapositiva 21

Esta inhibición se ve afectada por la Dopamina en los adultos pero no en los jóvenes. Estos son datos obtenidos en animales también. Podemos sostener que esto desempeña un papel en animales que están despiertos y que están tomando decisiones. Esta es una colaboración con Jeffrey Jordan de la Universidad de Maryland. Lo que él diseñó fue una tarea que involucraba algún tipo de decisión por parte de las ratas y las ratas tenían que poner la nariz en esta abertura donde había un olor, tenían que sacar el hocico por ahí, se las entrenó porque un olor las llevaría a ir a la izquierda a buscar el premio que era una sacarosa que tenía ese olor dulce y habría otro olor que las instruía a dirigirse a la derecha.

Una vez que aprendieron a hacer eso, aprendieron que con un olor iban a la izquierda y con el otro iban a la derecha, y luego hicimos las cosas más complicadas. Agregamos un tercer olor que les decía que podían ir a cualquier lugar, que iba a haber premios en ambos lados pero en uno iban a tener el doble de cantidad que en el otro. Y después de varias pruebas las ratas empezaban a ir a las que les daba más cantidad y después lo cambiamos y empezaron a ir hacia la otra.

Durante el momento en el que tuvieron el olor aquí (ver imagen) se dispararon muy rápidamente las células de dopamina. Saben que viene algo bueno porque asocian el olor con el premio, también es el momento en el que toman la decisión ¿izquierda o derecha?

A veces incluso hacíamos que pudieran no ir o ir, ahí lo complicábamos un poco más. Entonces hay un gran aumento de la dopamina en este momento. Esto lo hicimos en los animales, hicimos grabaciones de la corteza prefrontal mientras hacían la tarea y nos interesaba ver si este aumento de la dopamina era lo que activaba las interneuronas. Pasamos de las células piramidales, la mayoría de las que tenemos eran piramidales. Más de la mitad de las neuronas resultaron inhibidas, solo diez o quince por ciento aumentaron esos disparos durante las muestras con olor donde había dopamina. Y esto es consistente, congruente, con la imagen que les mostré. Son pocas las células que están procesando la información relevante son las que se van a ver aumentadas por la dopamina pero no pudimos registrar directamente de las interneuronas porque era muy difícil identificarlos con estos electrodos en animales con implantes crónicos pero tenemos un indicio de actividad interneuronal. Se disparan rápidamente y son importantes para las oscilaciones de alta frecuencia en la corteza.

Diapositiva 22

Aquí podemos ver un gráfico de distintos componentes de frecuencia en el electroencefalograma. Aquí vemos el segundo en el que están tomando las pruebas de olores. Lo que encontramos fue que cambia la modulación de componentes de frecuencia y hay un gran aumento en la potencia en estos datos. De 20 a 30 Hz y en las capas que estamos grabando en la corteza.

El trabajo ha demostrado que esto se debe a la activación de las interneuronas. Esto es una prueba indirecta de que durante este momento en que los animales están probando estos olores hay un reclutamiento transitorio de interneuronas por la Dopamina.

Diapositiva 23

Esta capacidad de la Dopamina de mejorar la actividad mediante la potenciación y de reclutar interneuronas se hace más eficaz durante la transición de los niños a los adolescentes y luego a los adultos. Llegamos a esto porque nos interesaba la neurobiología de la esquizofrenia y hemos estado trabajando con modelos animales de esquizofrenia.

La esquizofrenia es una enfermedad que tiene un componente genético claro y por lo tanto hay un aspecto evolutivo aquí. Los circuitos de alguna manera están mal, sin embargo los síntomas no aparecen hasta la adolescencia tardía o adultez temprana. Este escenario de estos circuitos, esta modulación de actividad cortical con la dopamina en los adolescentes se convierte en una hipótesis tentadora, donde tal vez, los circuitos están equivocados y los síntomas se hacen evidentes cuando la madurez que tendría que ocurrir aquí tal vez no ocurre.

Diapositiva 24

Entonces, esta es una pregunta que se puede probar en modelos animales, les voy a presentar algunos datos que obtuvimos de un modelo que fue desarrollado por Barbara Lipska y Daniel Weinberger.

Esta es una lesión neonatal del hipocampo durante las primeras semanas en las ratas en el momento equivalente al primer trimestre del desarrollo humano. Creo que estas no son ratas esquizofrénicas ¿Cómo podríamos saberlo? Esta lesión inyectaba una toxina al hipocampo y destruía parte de la arquitectura del hipocampo. Eso no reproduce nada que sepamos de la esquizofrenia. La lesión no es lo que hace válido a este modelo. Lo que hace esa lesión, la interferencia con el hipocampo y sus proyecciones durante el desarrollo, ese es el momento donde las fibras del hipocampo están llegando a la corteza y son muy importantes para ayudar a los circuitos corticales a establecerse. Entonces, interrumpir el flujo del hipocampo a la corteza va a tener un impacto sobre la maduración. Y lo que se hizo con este modelo fue mostrar una serie de déficit conductuales que estaban presentes en el adulto y no en el niño. La hiperactividad, los déficit en GAD 67.

Diapositiva 25

Esta maduración que vimos en animales normales ¿Se ve alterada en estos modelos?

Diapositiva 26

Lo que vimos es que en los animales de control, aquí tenemos el aumento de la excitabilidad de las interneuronas y aquí son adultos nuevamente, los receptores D2 los pueden activar, estos son los controles.

Diapositiva 27

¿Qué sucedió con estos animales que tuvieron la lesión temprana? Aquí no lo vemos y no solo no lo vemos sino que en algunos casos fueron en la dirección contraria. El D2 estaba inhibido, ninguno estuvo presente en los registros anteriores a la adolescencia.

Diapositiva 28

O sea que esto es lo mismo que vimos en animales normales y aquí vemos un resumen donde los animales de control vemos la misma progresión sin efecto hasta un aumento en las neuronas por el D2 del joven al adulto pero en los animales con lesiones esto no sucede. Esta maduración no ocurrió y en algunos casos fue en la dirección contraria.

Diapositiva 29

Vemos déficit como estos en ratas anestesiadas donde se estimuló el VTA y en el control vemos un silencio. Acá vemos el potencial (primera imagen) aquí donde vemos la estimulación

de la VTA y no vemos que se dispare nada en respuesta a eso y la mayoría de las células resultan inhibidas porque podemos activar las interneuronas en estos animales. Son los animales de control pero los animales con la lesión la respuesta que recibimos consistentemente fue esta (segunda imagen) un gran aumento de estos disparos. Entonces cuando se dispara, cuando se libera la dopamina el reclutamiento de interneuronas no está allí y por lo tanto las células piramidales se disparan aun más y probablemente tendremos representaciones aberrantes en la corteza tal vez asociadas con estímulos que no están ahí.

Diapositiva 30

Esto también funciona en estos animales que están despiertos haciendo las tareas en las que tienen que tomar decisiones. La predicción es la siguiente: si pensamos que durante el momento en que los animales están oliendo hay una activación de interneuronas esto nos puede ayudar a tomar las decisiones correctas. En estos animales con la lesión la falta de activación de interneuronas tal vez los haga menos eficientes en el desempeño de estas tareas.

Diapositiva 31

De alguna manera, eso fue lo que sucedió y esto ilustra...

Esta tarea involucra varios pasos. Están expuestos a un olor que les permite ir hacia la izquierda o derecha pero un lado tiene más premio que el otro y aprenden a preferir el lado que les da más premio. Luego cambiamos y normalmente se ilustra así (ver gráfico) esta es la cantidad de veces que van al lugar donde se les da menos premio.

Los animales normales aprenden a hacerlo en algunos ensayos y después solo el 20 o 25 por ciento del tiempo van hacia el premio más pequeño.

Los animales adultos con la lesión también lo pueden aprender pero se ve que el aprendizaje es más lento y menor, cometen más errores. De alguna manera son menos eficientes en tomar estas decisiones correctas, en dirigirse hacia el mejor lugar.

Diapositiva 32

Aquí vemos la lesión comparada con los controles y vemos que cometen más errores en general ¿Qué sucede con la actividad eléctrica? Bueno, aquí es donde se encuentran los electrodos, la corteza medial prefrontal, aquí podemos ver la proporción de células en las que aumenta o se reduce la liberación. En negro, los animales de control: más de la mitad de las neuronas resultan inhibidas durante el momento en que los animales sienten el olor. Es aquí cuando la dopamina se libera mucho y de acuerdo con los datos que vimos, la dopamina está activando las interneuronas además de reclutar las otras interacciones así que la mayoría de las células están siendo inhibidas y pocas están aumentando. Un 10 o 15 por ciento de las células aumentan y la manera de interpretar estos datos que es que este 10 por ciento de las células que se activan por dopamina son las que están codificando la información sensorial o todo resultado que les envíe la corteza prefrontal a través de estos bucles para que los animales vayan a la izquierda. Esa es la respuesta correcta.

Cuando hicimos esa evaluación en los animales con lesión (los rojos) vemos casi el doble, casi el 20 por ciento de las células ahora aumentan la liberación. Hay muchas neuronas aquí que se activan cuando no deberían estar activas. Probablemente esta diferencia represente neuronas activadas que codifican algún tipo de resultado que no debería codificarse.

Esta es una representación de lo rápido en que se liberan y esas neuronas que aumentan en la liberación más que el control y acá pueden ver que baja en el momento que se libera la dopamina pero las neuronas piramidales de los animales con la lesión...

Ven que aumenta la liberación, no solo tenemos más células que se liberan cuando no deberían sino que además se liberan en mayor medida. Esto es consistente con la idea de que hay una pérdida de inhibición.

Diapositiva 33

Esta corteza está como desinhibida y ¿qué sucede con esto?

Pensamos que esto era una buena prueba indirecta de que se están reclutando las interneuronas, que se están activando por dopamina y lo que sucede cuando hacemos este análisis en los animales con la lesión desaparece.

Esto es un promedio de todos los animales que tenemos y hay muchos otros cambios y componentes de frecuencia pero esto que dependía de la actividad interneuronal ya no se ve. Entonces esto respalda la idea de que en circuitos normales la dopamina modula la actividad de la corteza prefrontal activando la inhibición local y ese efecto ya no está allí en estos animales adultos con lesiones.

Diapositiva 34

Algo interesante acerca de esto es lo siguiente: esto es congruente con una idea que circula hace 10 años, el concepto de hipofrontalidad en la esquizofrenia., que no tiene que ver con la corteza.

Los datos con este tipo de antagonistas han demostrado que cuando se les da PSP. Se ve un aumento en la liberación de glutamina. Más piramidales y no menos.

Entonces el concepto ahora es que los antagonistas MDM actúan sobre los receptores en las interneuronas y no en las células piramidales. Entonces si el efecto es una corteza que no está funcionando bien, si hacemos un estudio por imágenes, una resonancia funcional veremos que la corteza está interrumpida, como con ruido y en base a estas ideas de desinhibición que son un fenómeno clave en la fisiopatología de la esquizofrenia se han buscado otras maneras de tratar la esquizofrenia con cosas distintas de la dopamina y se ha estado proponiendo que si la desinhibición significa que se libera mucho Glutamato muchas células piramidales está activas y entonces, tal vez, suprimir la liberación de Glutamato puede reducir los síntomas y esto fue algo que la gente de LYLY. Ha desarrollado.

Entonces desarrollaron agonistas mGluR2/3 y estos receptores están en terminales de Glutamato. Cuando se activan se cierra la liberación de Glutamato. La idea es: si hay algún ruido en la corteza podemos activar los receptores con el agonista y podremos de alguna manera restaurar la función. Hubo un ensayo clínico pequeño de años en el que demostraron que este tipo de medicamentos era tan eficaz como otros en el tratamiento de muchos de los síntomas de la esquizofrenia. Vimos entonces que si la hipótesis en estos animales era que están desinhibidos, entonces este compuesto resultaría útil y eficaz para reducir los errores en la conducta de estos animales y de hecho esto no es más que una pequeña muestra, lo acabamos de terminar, la cantidad de errores que se cometen en animales con la lesión baja con un compuesto muy similar al que se utilizó en el ensayo clínico, lo que sugiere que cometían más errores porque su corteza podría estar desinhibida.

Diapositiva 35

Para resumir entonces, la esquizofrenia tiene una gran cantidad de genes que han sido identificados como que confieren predisposición pero los genes no lo son todo, obviamente hay necesidad de interacción con algunos factores ambientales. Los gemelos si uno resulta afectado el otro tiene el 50 por ciento de estar afectado, o sea que compartir los genes no nos da un 100 por ciento de incidencia, obviamente hay un factor ambiental.

Y lo que hicimos con los modelos en los que estuvimos trabajando fue tomar estas lesiones del hipocampo y la combinación de genes y medio ambiente. Todo esto está causando algún tipo de cableado anormal en la corteza prefrontal. Pero sin embargo, esto todavía no está preparado en los jóvenes, los circuitos pueden tener las conexiones erróneas pero cuando se libera dopamina no veremos mucha diferencia conductual. El equilibrio entre excitación e inhibición sigue ahí pero las interneuronas son lábiles y cuando tenemos un evento de estrés en la transición de la adolescencia a la adultez, ese es el momento en el que las interneuronas deberían madurar, y ahora se hace evidente esa falta de conexión en una respuesta anormal a la dopamina que luego va a llevar al surgimiento de los síntomas. Según de qué región cortical estemos hablando dependerán los síntomas.

Con esta situación donde no solamente tenemos la posibilidad de pensar en distintos tratamientos, ahora estamos tratando los efectos de la dopamina, tal vez podemos pensar en afectar el GABA, el Glutamato, es una estrategia mas racional para pensar en la esquizofrenia

y esto nos podría hacer pensar tal vez en estrategias de prevención. Podemos prevenir este *switch*, podemos ayudar a los circuitos a que maduren correctamente.

Les dejo esa pregunta mencionándoles a las personas que han trabajado en este trabajo y les agradezco su amable atención.