

NEUROPTOLOGIA DE L'ALZHEIMER I LES ESQUIZOFRÈNIES

ISIDRE FERRER¹ I ADOLF TOBEÑA²

¹ *Departament de Patologia i Terapèutica Experimental,
Universitat de Barcelona, Campus de Bellvitge
Institut de Neuropatologia a IDIBE, Hospital Universitari de Bellvitge*

² *Departament de Psiquiatria i Medicina Legal,
Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona*

Adreça per a la correspondència: Isidre Ferrer. Departament de Patologia i Terapèutica Experimental, Campus de Bellvitge. C. de la Feixa Llarga, s/n. 08907 Hospitalet de Llobregat. Tel.: 932 607 452. Adreça electrònica: 8082ifa@gmail.com.

RESUM

En la malaltia d'Alzheimer les dades neuropatològiques i moleculars són frondoses i ben detallades, mentre que el progrés terapèutic continua sent decebedor. Per contra, en les esquizofrènies les dades neuropatològiques i moleculars són primes, tot i que prometedores, però els rendiments terapèutics són apreciables. Aquesta crònica comparativa entre les esquizofrènies i la malaltia d'Alzheimer mostra que provenen d'unes afeccions cel·lulars ben distintes, a l'encèfal. Les demències tardanes de l'Alzheimer aporten marques clares de degradació neural que corresponen a una fallida multiorgànica intraneuronal que duu a la mort cel·lular progressiva en indrets característics del cervell, primer, per disseminar-se després, arreu. Les desorganitzacions cognitives primerenques de les esquizofrènies tenen un curs clínic força variable i corresponen, probablement, a alteracions maduratives en la migració, arborització i botonització neuronal, així com a la disposició i variacions dels elements de connectivitat intersinàptica, en regions singulars. Per tant, en l'Alzheimer hi ha fallida i mort per exhauriment cel·lular, mentre que en les esquizofrènies hi ha errors d'ajust en la circuiteria per problemes de connectivitat ultraestructural, amb una rellevància molt menor de la mort cel·lular. No cal descartar, però, que en algun dels esglaons moleculars anòmals hi hagi coincidències, a les fases inicials de totes dues malalties, com per exemple en les alteracions de la disposició o la feina de la munió d'es-pines sinàptiques en zones prototípiques de la neocorça i el diencèfal.

Paraules clau: Alzheimer, demència, esquizofrènia, neuropatologia, mort cel·lular.

NEUROPATHOLOGY OF ALZHEIMER AND SCHIZOPHRENIA

SUMMARY

Neuropathological lesions in Alzheimer's disease have been exhaustively described to the point of molecular detail in different and multiple steps, though treatment advances are scarce. In Schizophrenias, on the contrary, neuropathological findings are thin though promising, but treatment options and outcomes are better. This comparison between schizophrenias and Alzheimer's disease shows that they derive from different cellular pathologies within the brain. Late dementias, as in Alzheimer patients, result from neurodegeneration due to a multiorganic cellular failure leading to progressive neuronal death in particular brain regions, first, that extends later to the whole organ. Cognitive chaos of schizophrenias have quite a variable course and result from maturation anomalies giving migration, arborization and branching networks which are peculiar in some cortical and subcortical regions. Hence, in Alzheimer's disease progressive cellular death due to neural exhaustion dominates, whereas in schizophrenias the main vectors are failures and singularities in synaptic connectivity, with cellular death playing a marginal role. It is not impossible, however, that there might be coincidences, particularly at early stages in both pathologies, at the level of the organization of synaptic spines in distinctive brain regions.

Key words: Alzheimer, dementia, schizophrenia, neuropathology, cell death.

INTRODUCCIÓ

Presentem un panorama comparatiu dels coneixements sobre dos grans flagells neuropsiquiàtrics que mostren contrastos notables: la malaltia d'Alzheimer i les esquizofrènies. En les demències tardanes i en l'Alzheimer, en particular, les dades neuropatològiques i moleculars són frondoses i anatòmicament força ben detallades, mentre que el progrés en remeis terapèutics continua sent migrat i un punt decebedor. Per contra, en les esquizofrènies les dades neuropatològiques i moleculars són primes, tot i que prometedores, però els rendiments terapèutics són apreciables. Els avenços recents en neurogenètica i neuroimatge han donat, no obstant això, un nou impuls a les incursions neuropatològiques en les afeccions psiquiàtriques, i les han fet més precises i potser rendibles.

Convé remarcar que malgrat la riquesa de troballes patològiques en els mals neurodegeneratius, després d'una centúria d'esforços no s'han aconseguit discernir traces definitives de lesions o desballestaments neurals clars per als grans trastorns psiquiàtrics, i més en concret, per a les esquizofrènies. De recerca n'hi ha hagut moltíssima i pistes suggeridores no n'han faltat pas, però la seva rellevància ha estat sempre atenuada per factors confonedors: la medicació, les comorbiditats i fins i tot la definició inadequada dels fenotips o dels mètodes de detecció. Les sondes cada cop més incisives i variades dels fronts d'atac actuals auguren, tanmateix, novetats fructíferes a l'horitzó en totes dues grans famílies de mals neurals. Aquesta revisió condensa fronteres del coneixement respectiu alhora que pot illuminar, potser, distincions crucials i algunes concomitàncies.

MALALTIA D'ALZHEIMER

L'Alzheimer és una malaltia neurodegenerativa que es descriu clàssicament com una demència, el substrat morfològic de la qual es caracteritza per la presència massiva de dues lesions denominades *degeneració neurofibrillar* i *plaques senils*, distribuïdes per tot el cervell. No obstant això, la malaltia d'Alzheimer (MA) comprèn un concepte més ampli. Es tracta d'una afecció degenerativa del sistema nerviós que afecta progressivament l'escorça entorínica i transentorínica, l'hipocamp, les regions profundes del lòbul temporal, l'amígdala, el nucli basal de Meynert, nuclis del tronc de l'encèfal i, finalment, pràcticament tot el neocòrtex. S'entén que aquesta afectació progressiva succeeix al llarg de molts anys, i en les primeres fases o estadis és asintomàtica; en estadis intermedis, pot donar lloc a un deteriorament cognitiu; i tan sols en els estadis avançats es desenvolupa un quadre de demència.

Una proporció important de pacients, entre un 10 i un 30 %, té lesions de MA i d'encefalopatia vascular. Alguns pacients amb MA presenten hemorràgies múltiples i amb localització variable causades possiblement per l'angiopatia amiloide. Els fets distintius de la MA, si bé no exclusius, són aquells que es relacionen amb els dipòsits del pèptid A β i amb els dipòsits intracel·lulars de la proteïna *tau* anormalment fosforilada. Els dipòsits d'A β es manifesten com a dipòsits parenquimatosos difosos o focals: plaques senils (principalment plaques difoses, plaques primitives, plaques neurítiques i plaques cremades: *burned-out*), dipòsits difosos subpials i perivasculars (que ocasionalment formen plaques perivasculars), i angiopatia amiloide en els vasos cerebrals i de les meninges. La malaltia *tau* es manifesta en neurites distròfiques al voltant dels dipòsits d'A β -amiloide en les pla-

ques neurítiques, en neurones amb degeneració neurofibrillar (*tangles*), en neurones aïllades amb dipòsit de *tau* però sense formació de fibrilles (*pre-tangles*), i en prolongacions neuronals denominades *filets del neuròpil* (Ginsberg *et al.*, 1999; Lowe *et al.*, 2008; Duyckaerts i Dickson, 2003; Markesbery, 2010) (vegeu les figures 1 i 2).

Pèptid A β i amiloide

El dipòsit de pèptid A β pot visualitzar-se amb vermell congo (material congòfil) i amb tioflavina S, i s'interpreta aleshores com a amiloide fibrillar. Pot no tenyir-se amb aquests marcadors, i llavors s'interpreta com a preamiloide, probablement no fibrillar. En qualsevol cas, els dipòsits de pèptid A β poden manifestar-se mitjançant immunohistoquímica amb anticossos que reconeixen formes truncades o senceres, o que reconeixen el terminal carboxílic com A β ₁₋₄₀ i A β ₁₋₄₂. Les *plaques neurítiques* tenen una zona central densa d'amiloide envoltada per una zona més laxa i estan envoltades de neurites anormals que es tenyeixen amb tècniques de plata i que mostren acumulacions de filaments fosforilats compostos principalment per proteïna *tau* fosforilada, mitocondris anòmals i cossos d'autofàgia (vegeu la figura 3). Algunes plaques denses no tenen corona laxa ni tampoc neurites distròfiques i s'interpreten com a plaques consumides (*burned-out*). Algunes plaques presenten un aspecte més lax i mostren alguns processos neurítics anormals; es denominen *plaques immadures*. Les *plaques difoses* (A β ₁₋₄₂), o dipòsits difosos parenquimatosos, tenen una mida variable de pocs micròmetres fins a una centena de micròmetres de diàmetre i presenten contorns irregulars. Aquestes plaques no contenen neurites distròfiques, encara que poden estar travessades per processos dis-

tròfics. Els dipòsits difosos subpials es troben amb freqüència en el presubicle i en l'escorça entorínica, però també en d'altres regions. Estan constituïts principalment per formes truncades aminoterminals de pèptid $A\beta$. Les plaques cotonoses (*cotton-wool*) són globuloses, laxes i amb escasses neurites distròfiques. Són immunoreactives per a $A\beta_{1-42}$ i acompanyen plaques difoses i angiopatia amiloide severa, però criden especialment l'atenció en la MA familiar d'inici precoç associada a mutacions de *PS1* a l'exó 9. L'angiopatia amiloide afecta els vasos de les meninges i els de l'escorça cerebral. L'angiopatia amiloide és molt rara en la substància blanca. El pèptid $A\beta$ és amb freqüència fibril·lar. La zona inicial d'acumulació sembla que és a la part externa de la membrana basal, i pot estendre's al parènquima circumdant, la qual cosa donaria lloc a l'angiopatia dishòrica, que s'interpreta relacionada amb una pertorbació important de la funció de la barrera hematoencefàlica.

Origen i distribució de l'amiloide cerebral

L'amiloide cerebral té tres components: un component proteic comú a tots els amiloides (component AP), un pèptid propi de l'amiloide cerebral ($\beta A4$: $A\beta$) i mucopolisacàrids. El pèptid $A\beta$ prové d'una glicoproteïna anomenada APP (*amyloid precursor protein*) amb un domini terminal aminoextracel·lular de 590-680 aminoàcids i una cua carboxiterminal citoplasmàtica de 55 aminoàcids. L'RNA missatger codificat pel gen d'APP, que es troba en el cromosoma 21, pot donar lloc per tall alternatiu a vuit isoformes d'APP, tres de les quals es troben al sistema nerviós, la més curta en neurones, i les altres dues, principalment, en cèl·lules glials. Les proteïnes APP, per tant, són constituents normals de diversos tipus cel·lulars, la qual cosa inclou neurones, astròcits, oligodendròcits, cèl·lules microgials, cèl·lules endotelials, fibroblasts, cèl·lules del plexe coroide, així com leucòcits i limfòcits estimulats (Masters i Beyreuther, 2010).

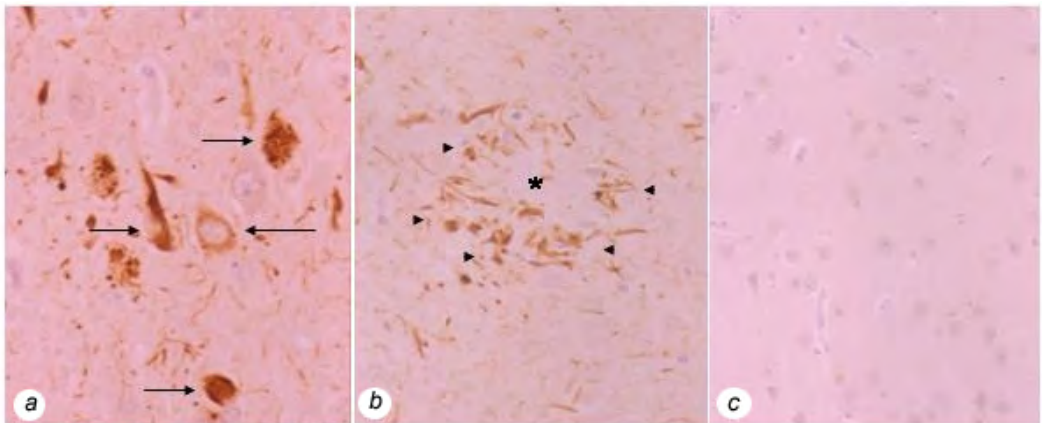


FIGURA 1. a) Neurones amb degeneració neurofibril·lar (fletxes curtes) o amb dipòsit de proteïna tau en forma de lesió prèvia a la degeneració neurofibril·lar (fletxa llarga). b) Processos neuronals distròfics (puntes de fletxes) al voltant d'una zona central d'amiloide (asterisc), característics de les plaques senils. c) Cerebell control sense lesions. Talls de parafina tenyits amb anticossos anti-tau fosforilats.

La fragmentació d'APP en el domini d' $A\beta$ per α -secretasa impedeix la formació de fragments amiloïdògens. La producció d' $A\beta$ es dona per l'acció de β -secretasa a la regió aminoterminal i de γ -secretasa a la regió terminal carboxílica. La fragmentació d'APP per secretases β i γ dona lloc a l'aparició del fragment de 4 kDa ($\beta A4$ o $A\beta$), que té una isoforma llarga de 42/43 aminoàcids i una forma curta de 40 aminoàcids. La forma llarga $A\beta_{1-42/43}$ és amiloïdògena i és el component principal de les plaques senils. La forma curta $A\beta_{1-40}$ s'afegeix a les zones perifèriques de la placa i és una forma abundant en l'angiopatia amiloide. Finalment, l'acció de les secretases α i γ dona lloc a un fragment truncat que s'anomena p3 o $A\beta_{17-42}$, que es troba a les plaques difuses.

Càrrega d'amiloide, criteris de Khachaturian, estadis CERAD i estadis de Braak i Braak per al dipòsit de l'amiloide

La càrrega d'amiloide (volum ocupat per dipòsits de pèptid $A\beta$) pot suposar un 25 %

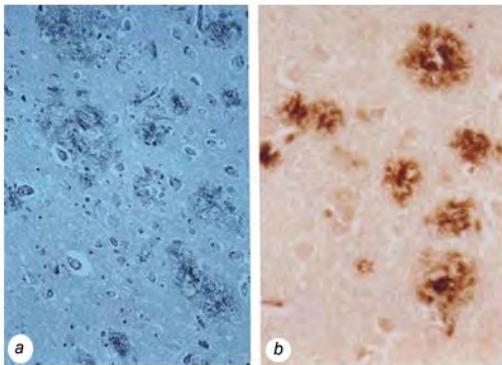


FIGURA 2. a) Plaques senils tenyides amb salts de plata. b) Plaques senils tenyides amb un anticòs que reconeix β -amiloide.

de l'àrea d'escorça cerebral, però les plaques neurítiques tan sols signifiquen una part del total. Hi ha una relació entre dipòsits d'amiloide i gravetat del quadre clínic en la MA, però es desconeix el grau de deteriorament cognitiu imputable al dipòsit d'amiloide. S'interpreta, així mateix, que les plaques difuses ocasionen un dany parenquimatós relativament lleu, ja que no s'acompanyen de neurites distròfiques. No obstant, hi ha una àmplia informació sobre l'efecte tòxic de l'amiloide fibrillar en viu i en cultius cel·lulars.

Els criteris de Khachaturian miren de delimitar si la quantitat de plaques visualitzades amb tècniques de Bielchowsky o amb vermell congo o amb tioflavina S en una zona d' 1 mm^2 observada a la mostra cerebral d'un pacient pot ser causa de demència d'Alzheimer en funció de l'edat. Per sota de 50 anys, el diagnòstic s'estableix per la presència d'una a cinc plaques. Entre 50 i 65 anys, el nombre de plaques ha de ser més alt de vuit. Entre els 66 i els 75 anys, el nombre de plaques ha de superar les deu. Per damunt dels 75 anys, ha de superar les quinze. Els estadis CERAD (*consortium to establish a registry of Alzheimer's*

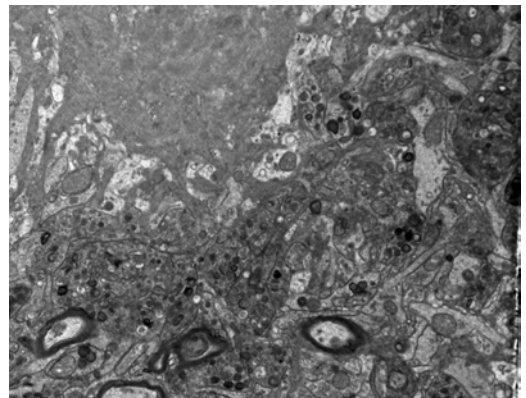


FIGURA 3. Placa senil amb dipòsit d'amiloide fibrillar envoltat per neurites distròfiques plenes de cossos residuals. Imatge de microscòpia electrònica.

disease) estableixen una gradació semi-quantitativa segons el nombre de plaques neurítics visualitzades amb tincions de plata del tipus Bielchowsky a l'escorça frontal medial, parietal inferior i circumvolucions temporals superior i mitjana. Les plaques són escasses, moderades i freqüents, i la seva interpretació funcional es perfila amb l'edat. En funció d'ambdós conjunts de dades, la mostra es classifica com a 0 (no hi ha evidència histològica de MA), A (incertesa respecte a MA), B (els canvis histològics suggestius de MA) i C (els canvis histològics indicatius de MA). Conceptualment, els criteris de Khachaturian i la classificació proposada per CERAD parteixen del supòsit que les plaques senils poden trobar-se en un context de vellesa normal, diferent de la MA, i bàsicament formulada com un baix nombre de lesions de tipus Alzheimer que no arribarien a provocar demència.

La *classificació de Braak i Braak* parteix d'una visió descriptiva i assumeix una gradació en estadis del dipòsit d'amiloide (Braak i Braak, 1999). L'estadi A compromet la regió basal del cervell, la qual cosa comprèn l'escorça orbitària i temporal, encara que el dipòsit a l'hipocamp propi és escàs. L'estadi B és isocortical i inclou les escorces d'associació. L'estadi C implica un augment de la quantitat d'amiloide i també una afectació de neocòrtex, la qual cosa inclou les àrees primàries. La *classificació de Thal et al. (2002)* aporta alguns aspectes addicionals. A la primera fase, els dipòsits d'amiloide es troben exclusivament al neocòrtex; a la segona fase, hi ha dipòsits d'amiloide a l'allocòrtex; a la tercera fase s'hi troben, a més, dipòsits d'amiloide als nuclis diencefàlics, estriat i nuclis colinèrgics del prosencèfal. A la quarta fase, hi ha dipòsits al tronc de l'encèfal; i a la cinquena, els dipòsits es troben també al cerebel.

Fosforilació de tau i degeneració neurofibrillar

La malaltia neurofibrillar es defineix com la presència d'inclusions argiròfiles fibrillars a les neurones (cabdells o *tangles*), filaments del neuròpil i neurites distròfiques de les plaques senils neurítics. Algunes d'aquestes inclusions poden tenyir-se amb vermell congo i amb tioflavina. La malaltia neurofibrillar és el resultat de la formació d'agregats de filaments aparellats amb un gruix de 8 a 10 nm de diàmetre plegats helicoidalment amb un període entre les zones estretes de 75 a 80 nm, que produeixen regions gruixudes de 18 a 22 nm i regions primes de 8 a 12 nm. A més, es troben filaments rectes de 15 nm de diàmetre (Nakano i Hirano, 1999). El component principal de la degeneració neurofibrillar és la proteïna *tau* fosforilada associada a altres proteïnes, la qual cosa inclou altres components dels neurotúbuls i ubiquitina, formant complexos de reduïda solubilitat (vegeu la figura 4). Les neurones amb acumulació de proteïna *tau* fosforilada sense formació de fibrilles anormals reben el nom de *pre-tangles*. A l'altre extrem del que es considera progressió en la formació de *tangles* es troben les restes de *tangles* ja lliures en el neuròpil, un cop morta la cèl·lula; aquests s'anomenen *ghost tangles*.

La proteïna *tau* es troba en el sistema nerviós central adult com a cinc isoformes derivades de la codificació alternativa del gen *tau* localitzat en el cromosoma 17q21-22. Aquestes formes s'han denominat 3R i 4R, segons la presència o no de repeticions de l'exó 10 (4R: +2 +3 +10; +2 -3 +10; -2 -2 +10; 3R: +2 +3 -10; +2 -3 -10). La proteïna *tau* pot estar fosforilada per diverses bandes, i el grau i el lloc de fosforilació tindran implicacions en la unió de *tau* amb tubulina i amb l'estabilització dels neurotúbuls

(Buée i Delacourte, 2001; Avila *et al.*, 2002). La fosforilació de *tau* depèn de diverses cinases i la desfosforilació de *tau*, de diverses fosfatases. S'ha trobat un augment d'expressió de formes actives de diferents cinases en relació amb els dipòsits anormals de *tau* i amb *tangles*. Entre elles, *cdk5*, *GSK-3*, cinases d'estrès *SAPK-JNK* i *p38*, i cinases activades per mitògens, *ERK1* i *ERK2*. Algunes d'aquestes cinases actives es troben segregades als filaments aparellats i contribueixen a la perpetuació de fosforilació de *tau* als *tangles* (Ferrer *et al.*, 2005). La fosforilació de *tau* també depèn de l'actuació de fosfatases, particularment de *PP2A*, que desfosforilen *tau*. A la MA s'ha descrit una alteració múltiple de *PP2A* que inclou alteracions de fosforilació i de mutilació de la subunitat catalítica, i alteracions en les altres subunitats que componen el trimer actiu; i modificacions d'expressió de molècules activadores del sistema, juntament amb una reducció d'activitat de fosfatasa A (Hanger *et al.*, 2009). Tot plegat apunta a un excés de fosforilació de *tau* acompanyat

d'un defecte de desfosforilació de *tau* en la MA.

Càrrega de proteïna *tau* fosforilada. Estadis de Braak i Braak de degeneració neurofibril·lar

Els dipòsits anormals de proteïna *tau* fosforilada en la MA es localitzen a les neurones i als processos neuronals. La primera afectació de l'escorça cerebral es produeix a l'escorça entorínica (estadi primerenc o entorínic, estadis I i II de Braak i Braak). Posteriorment, queden afectats l'hipocamp i les zones límbiques, a mesura que augmenta el nombre de lesions a l'escorça entorínica i en les zones limítrofes (estadi límbic, estadis III i IV de Braak i Braak). Aquesta classificació és interessant i útil per tal com estableix una progressió de les lesions en la MA i també perquè té una bona correlació clínica: l'estadi entorínic és asimptomàtic, l'estadi límbic pot acompanyar-se d'un discret deteriorament cognitiu, mentre que l'estadi isocortical és el que s'associa amb un deteriorament cognitiu sever i demència (Braak i Braak, 1999).

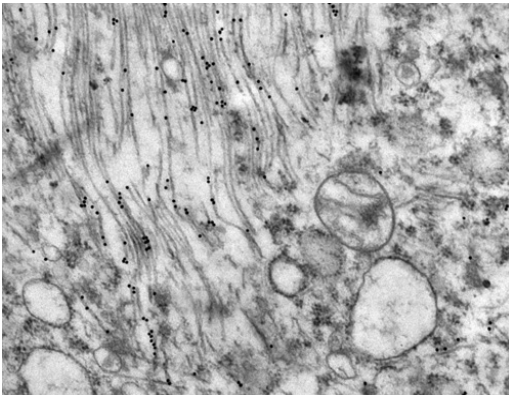


FIGURA 4. Degeneració neurofibril·lar amb filaments plegats helicoidalment que presenten immunoreactivitat per tau fosforilat (punts negres d'or). Imatge de microscòpia electrònica i immunohistoquímica amb un anticòs que reconeix tau hiperfosforilat.

Substrat morfològic de deteriorament neurològic: pèrdua neuronal i pèrdua de sinapsis

La pèrdua neuronal és un fenomen progressiu de la MA i, amb tota probabilitat, directament responsable del deteriorament cognitiu (Hof *et al.*, 1999). A l'escorça cerebral, i a l'hipocamp, la pèrdua de neurones compromet neurones de projecció i subpoplacions d'interneurones. D'altres regions presenten pèrdua neuronal: l'amígdala, el nucli basal de Meynert, el *locus ceruleus* i els nuclis del rafe. Aquestes dades indiquen que la MA és una malaltia multisiste-

màtica, en el sentit que afecta múltiples poblacions neuronals. Les *alteracions sinàptiques* són importants en la MA. Per una banda, estudis fets amb el mètode de Golgi i amb microscopi electrònic han mostrat una pèrdua de dendrites i d'espines dendrítiques en les neurones piramidals de l'escorça cerebral i de l'hipocamp en la MA. Per altra banda, s'ha documentat una important reducció en l'expressió de proteïnes associades a la vesícula sinàptica i, menor, a la membrana presinàptica. L'origen de la pèrdua sinàptica no està clar. Es desconeix el paper que pot tenir el dipòsit de proteïna *tau* fosforilada en el metabolisme d'altres proteïnes neuronals, incloent-hi el transport i *turnover* de proteïnes sinàptiques. Hi ha la possibilitat que tots dos fenòmens tinguin lloc paral·lelament en la MA, sense que es pugui demostrar una relació de causa/efecte.

Genètica de la MA

Un percentatge, entre un 1 i un 5 % del total de casos de MA, correspon a formes familiars que freqüentment s'inicien d'una manera primerenca. Entre les causants de les formes familiars d'inici primerenc de MA es troben mutacions en els gens de la proteïna precursora de l'amiloide (*APP*, cromosoma 21), presenilina 1 (*PS1*, cromosoma 14q) i presenilina 2 (*PS2*, cromosoma 1) (Bertram i Tanzi, 2003). Les mutacions en *APP* es troben en les zones d'escissió relacionades amb la producció de pèptid $A\beta$, mentre que la presenilina 1 forma part del complex de γ -secretasa, que és crucial per a la formació de pèptid $A\beta$. Aquestes observacions indiquen que mutacions en gens involucrats en la síntesi anormal d'*APP* o en la degradació anormal d'*APP* tenen la capacitat de produir un quadre complet de MA que inclouria el

component amiloide i el component neurofibrillar. Així mateix, duplicacions d'*APP* són causants de MA. Els estudis genètics en les formes d'inici tardà de MA han mostrat associació de risc de MA amb *APOE* $\epsilon 4$, isoforma de la proteïna transportadora de lípids *APOE* codificada en el cromosoma 19. D'altres estudis també han mostrat un risc diferent segons polimorfismes en les isoformes $\epsilon 2/3/4$. D'altres gens candidats associats amb MA d'inici tardà han estat *A2M*, que codifica $\gamma 2$ -macroglobulina, *LRP1*, que codifica la proteïna 1 relacionada amb el receptor de la lipoproteïna de baixa densitat, tots dos en el cromosoma 12; polimorfismes en *VLDL-R*, en el cromosoma 9, que codifica el receptor de les lipoproteïnes de molt baix pes molecular; i *IL1A*, en el cromosoma 2, que codifica la interleucina-1 α . El paper que tenen les modificacions en aquests gens, i en d'altres com el de la cistatina, pot influir en l'edat d'inici i en la progressió de la malaltia. *CLU*, *PICALM* i *CRI*, així com els locus addicionals, s'han descobert associats a la MA utilitzant la metodologia dels *genome-wide association studies* (GWAS) (Lambert *et al.*, 2009; Seshadri *et al.*, 2010).

Estrès oxidatiu

Estudis immunohistoquímics han mostrat 4-hidroxinomenal, un producte de l'oxidació dels àcids grassos poliinsaturats, en neurones amb degeneració neurofibrillar. Hi ha un augment de nitrotirosina, probablement resultant de la nitració de tirosina amb peroxinitrit, en neurones amb degeneració neurofibrillar i en neurones sense degeneració neurofibrillar en la MA, però no en els cervells de persones control de la mateixa edat. S'han observat productes terminals de glicació avançada (*advanced glycation end products: AGE*) en neuro-

nes amb degeneració neurofibrillar i en les plaques difoses neurítiques. A més, s'ha detectat un augment de l'expressió d'un receptor d'AGE (RAGE) en les neurones, cèl·lules microglials i vasos sanguinis en la MA.

També se sobreexpressen diferents enzims antioxidants: s'ha demostrat un augment de superòxid-dismutasa (Cu/Zn SOD) en un subgrup de neurones amb degeneració neurofibrillar i en plaques senils. L'antioxidant hemoxygenasa-1 s'expressa en neurones amb i sense degeneració neurofibrillar, així com en plaques senils i en astròcits en la MA. L'estrès oxidatiu és causant de danys en DNA, RNA, lípids i proteïnes. Totes aquestes alteracions s'han observat en la MA. Aquests fets són particularment rellevants, ja que impliquen una pèrdua de funció d'importants vies metabòliques i de senyalització de diferents processos, incloent-hi glicosi, cicle de Krebs, metabolisme lipídic, citosquelet, degradació de proteïnes i neuroinflamació (Sultana i Butterfield, 2009; Martínez *et al.*, 2010).

Concepte de neurona fatigada i MA

Un aspecte important en la patogènesi de la MA és la convergència de diverses alteracions metabòliques que conflueixen en la mala funció neuronal. Aquestes alteracions, en principi, no són visibles i han estat analitzades en detall tan sols recentment. Per una banda, s'ha trobat alteració en l'expressió i en les activitats enzimàtiques de diverses subunitats de la cadena respiratòria mitocondrial, particularment dels complexos 4 i 5, la qual cosa implica una reducció en la síntesi d'ATP. Per altra banda, hi ha múltiples delecions del DNA mitocondrial en la MA, i també alteracions en la proteïna de membrana mitocondrial

VDAC, que participa en l'homeòstasi del mitocondri. Les alteracions mitocondrials criden especialment l'atenció en les neurites distròfiques al voltant dels dipòsits d'amiloide. Les alteracions mitocondrials i d'altres factors contribueixen a la formació d'espècies reactives d'oxigen i nitrogen que danyen DNA, RNA, lípids i proteïnes. Com ja s'ha indicat, els enzims de la via glucolítica, metabolisme d'àcids grassos i components del cicle de l'àcid cítric són dianes del dany oxidatiu. Això implica, a la vegada, un deteriorament en la producció d'energia.

També s'han descrit alteracions en la composició lipídica de les membranes i molt especialment dels *rafts* lipídics, llocs especialitzats de la membrana cel·lular on es fan la majoria d'interaccions proteïna-proteïna i proteïna-lípid d'intercanvis de senyals. La composició de lípids en els *rafts* lipídics està alterada, de manera que l'augment de viscositat en els *rafts* es tradueix en una necessitat de més aportació energètica per tal de complir les mateixes funcions d'intercanvis. Aquests i d'altres factors porten a pensar en el concepte de neurona fatigada o exhausta amb funció reduïda molt de temps abans que es produeixi la mort cel·lular (Ferrer, 2009).

Mort neuronal i MA. Concepte de fallida multiorgànica subcel·lular com a causa de mort neuronal

Alguns estudis han mostrat que el pèptid $A\beta$, especialment el fragment $A\beta_{24-35}$, quan s'agrega formant fibrilles, és un tòxic cel·lular i pot causar la mort per apoptosi en cèl·lules cultivades. Aquest fet ha suggerit que tal possibilitat pot ocórrer també en el cervell dels pacients amb MA (Koliastos i Ratan, 2009). Malgrat certes observacions a favor, no hi ha dades clares que per-

metin relacionar fragmentació de DNA, degeneració neurofibrillar i expressió de Bcl-2 i Bax. Hi ha també resultats dispersos en relació amb el sistema de senyalització Fas/Fas-L. Alguns estudis indiquen una activació d'aquest sistema en la MA, mentre que d'altres únicament mostren un augment no específic d'expressió d'aquest sistema de senyals en els astròcits reactius. Estudis recents han mostrat una alteració en el control del cicle cel·lular. L'activació del cicle cel·lular i la impossibilitat de dur-lo a terme s'ha interpretat com una possible causa de mort cel·lular. Formes fosforilades de c-Myc es troben expressades en neurones amb degeneració neurofibrillar i en neurites distròfiques de les plaques senils, i es coneix que c-Myc estimula l'activitat de ciclina E/cdk-2 i de ciclina E/cdk4-6. D'aquesta manera, és possible que Ras, a través de l'activació de MAPK, fosforili c-Myc i aquest, al seu torn, intervingui en l'activació del cicle cel·lular en la MA. Finalment, es coneix la via de caspases com la principal executora d'apoptosi en diferents sistemes. Els estudis de caspases en la MA i en models *in vitro* són dispersos.

Una visió una mica més complexa està fonamentada per l'acumulació de processos anormals en les neurones en la MA. La funció mitocondrial i el metabolisme energètic estan alterats com a conseqüència de l'alteració mitocondrial i dels canvis relacionats amb el dany oxidatiu. La síntesi i el transport de molècules estan danyats en relació principalment a la disrupció del citoesquelet com a conseqüència de l'acumulació de *tau* hiperfosforilada. La degradació de productes anormals està alterada i proteïnes anormals no degradables pel sistema ubiquitina proteasoma s'acumulen en la degeneració neurofibrillar. Els mecanismes d'autofàgia per degradar molècules i òrgànuls també estan danyats, ja que els mitocondris alterats i d'altres òrgànuls s'a-

cumulen en forma de cossos residuals en les neurones distròfiques al voltant dels dipòsits d'amiloide. Finalment, les neurones són cèl·lules socials que necessiten la interacció amb altres cèl·lules per sobreviure. Els defectes sinàptics i les modificacions de factors tròfics augmenten el compromís de supervivència de les neurones. Totes aquestes dades permeten tenir, al capdavant, un escenari de fallida multiorgànica intraneuronal en la MA que porta a la mort neuronal.

ESQUIZOFRÈNIES

Les esquizofrènies són una col·lecció d'anomalies neuromaduratives provinents d'interaccions entre factors hereditaris i ambientals que acaben distorsionant o malmetent diversos circuits cerebrals. Tot i que l'heretabilitat de les esquizofrènies és alta (pels volts del 80 %) la seva genètica és complexa i la interpretació de les troballes genètiques ha estat àrdua: la contribució de gens singulars a les alteracions fenotípiques cognoscitives típiques d'aquestes síndromes és petita però la influència conjunta de diversos gens que aporten susceptibilitat a patir desgavells del criteri i del pensament pot ser considerable. De fet, ara s'adjudica un paper etiològic preferent a mutacions o variants polimòrfiques en un feix de gens sospitosos a banda de translocacions i altres variacions estructurals de més magnitud al genoma (Ross *et al.*, 2006; Jarskog *et al.*, 2007). Per altra banda, hi ha dades suggeridores que indiquen que algunes irritacions ambientals (hipòxia o altres patiments perinatals o infeccions víriques primerenques, per exemple) poden comportar un risc addicional als de la càrrega genètica. Hi ha troballes procedents d'estudis de neuroimatge, d'expressió genètica i de neuropatologia molecular *post*

mortem que situen la gènesi de les alteracions cognoscitives i afectives de les esquizofrènies en anomalies de la connectivitat sinàptica en algunes regions corticals, sobretot amb predomini de les alteracions prefrontals, temporals, cingulades i hipocampals (Insel, 2010).

Tot això ha dut a revisar la conjectura neuroquímica inicial que dirigí la recerca sobre l'etiologia de les esquizofrènies —el disparement dopaminèrgic exagerat en circuits estriatals, mesolímbics i mesocorticals— en les primeres aproximacions mecanístiques al problema. Aquella conjectura ha estat substituïda per una cascada més elaborada que inclou alteracions primigènies de la neuromodulació gabaèrgica i glutamatèrgica a la neoescorça, que poden induir al seu torn i riu avall una hipoactivació dopaminèrgica a l'escorça prefrontal acompanyada per una hiperactivació dopaminèrgica en regions estriatals i límbiques (Meyer-Lindenberg 2010). S'imposa, per tant, una recapitulació de les vacillants exploracions pioneres de la neurobiologia de l'esquizofrènia, uns orígens que cal situar en els ariets moleculars que esdevingueren capitals per al tractament de les psicosis.

Els ariets farmacològics: calmants i estabilitzadors del senderi

Malgrat la considerable diversificació de l'arsenal farmacològic ara disponible per als desajustaments del magí i del comportament (Charney i Nestler, 2004; Miyamoto *et al.*, 2005; Leucht *et al.*, 2009), els remeis capitals de la psiquiatria continuen sent els calmants i, més en concret, els fàrmacs antipsicòtics. Són substàncies usadíssimes també per bloquejar l'agitació i facilitar els hàbits ordenats i el maneig quotidià en les demències, però les substàncies antipsicò-

tiques protagonitzaren un capgirament radical en el tractament dels malalts mentals des de mitjan segle xx. Una revolució de la qual potser no s'han capít les veritables dimensions. De fet, una tradició de segles en el maneig de la bogeria fou superada, en poc més de quinze anys, gràcies a les primeres molècules efectives per temperar els desgavells del senderi. Els manicomis deixaren de ser el nus primordial en l'atenció a les afeccions mentals i més de dues terceres part dels grans nosocomis foren clausurats al final dels setanta del segle passat i la resta foren reconvertits en hospitals d'estades llargues per a casos rebels. Proliferaren, a més, els serveis de psiquiatria per a aguts als hospitals generals, amb un veïnatge plàcid amb les altres especialitats mèdiques, i també sorgiren els centres de dia i els pisos protegits, on els pacients estabilitzats acudeixen a passar hores d'activitats i lleure supervisat, tot combinant això amb les rutines familiars. Una fracció no pas trivial d'individus combina aquesta supervisió amb ocupacions laborals poc exigents i d'una dedicació limitada. D'aquesta manera, milions i milions de persones que abans eren aparcaades als dipòsits dels manicomis duen ara unes vides mitjanament adaptades, amb alguna autonomia i sota supervisió freqüent. Un percentatge molt més petit pot funcionar pel seu compte amb supervisió esporàdica només. Tot aquest canvi cavalca i depèn, al capdavant, del control farmacològic. De les accions tamponadores de les anomalies greus del pensament i l'afectivitat que aconsegueixen els fàrmacs antipsicòtics, en primeríssim lloc, i els estabilitzadors de l'estat d'ànim com les sals de liti, en segon lloc (Cade, 1949).

La neuromolècula que fou la protagonista principal d'aquesta revolució mèdica sense precedents és la dopamina. El Comité Nobel de Fisiologia o Medicina així ho

reconegué l'any 2000, quan decidí celebrar el canvi de millenni atorgant el guardó a l'esbrinament de les accions de la dopamina com a neuroregulador al cervell i als avenços en el tractament de malalties de la regulació neuromotora com el Parkinson i del govern dels processos mentals com les esquizofrènies. El guardó el rebé, en primer lloc, Avid Carlsson, un farmacòleg de la institució adjudicadora mateixa, l'Institut Karolinska d'Estocolm, perquè fou ell qui establí les troballes definitives que dugueren a identificar la dopamina com un neurotransmissor crucial al cervell tot desvetllant algunes de les seves funcions (Carlsson i Lindquist, 1963), de manera que els dèficits severos, en indrets particulars, resultaven en símptomes parkinsonians, mentre que si se'n forçava el funcionament s'obtenien quadres d'agitació i desorientació, en animals, que recordaven les crisis psicòtiques humanes. Aportant dopamina per corregir mancances s'atenuaven força els símptomes parkinsonians i amb el bloqueig de la hiperexcitació dopaminèrgica milloraven els quadres «psicòtics» animals. Com els resultats en la clínica humana reproduïen aquestes observacions gairebé fil per randa, es completà un primer panorama, parcial però sòlid, d'allò que succeïa al cervell en algunes de les grans afeccions neurològiques i psiquiàtriques (Seeman *et al.*, 1976). Els altres dos recercadors que reberen el Nobel aquell any, el bioquímic Paul Greengard i Eric Kandel, un psiquiatre reconvertit en neuroquímic, havien destriat engranatges moleculars decisius en les neurones que treballen secretant dopamina i serotonina al cervell, i per això van acompanyar Carlsson en el tercet guardonat.

Els primers medicaments antipsicòtics eren, tots, poderosos frenadors de la feina de la dopamina a qualsevol banda del cervell i per això provocaven símptomes

parkinsonians a la llarga (o a la curta, de vegades). Cal recordar, però, que les primeres observacions sobre substàncies antipsicòtiques efectives les feren cirurgians de guerra francesos, a Indoxina, en tractar xocs postquirúrgics amb sedatius antihistamínics en fase de proves (la histamina és un altre neuroregulador cerebral que té un paper no gens banal en la modulació de la vigília i el son). A banda de sedar els pacients també milloraven els seus deliris i allucinacions quan havien fet brots psicòtics (Laborit *et al.*, 1952). Més endavant es descobrí que eren poderosos agents antidopaminèrgics a més d'antihistamínics, i que era la primera propietat, la frenadora de dopamina, la responsable de la seva acció per tamponar la porta d'accés a la bogeria. Hem dit que els pacients psicòtics acostumen a quedar estabilitzats però no pas curats, amb els antidopaminèrgics, tot suggerint que la història ha de ser per força més complexa; és a dir, que ha d'anar més enllà del dispar excessiu de dopamina en alguns indrets del cervell (zones com l'escorça prefrontal i temporal, sobretot).

Això era ben clar des del començament perquè hi ha rutes diverses per endinsar-se en la bogeria, a banda de la irrupció no buscada de la pèrdua del senderi. Aquestes rutes «artificials» deriven de l'abús de substàncies recreatives que acaben malmetent algun sistema de neuroregulació cerebral, tot precipitant el desgavell de l'enteniment o fins i tot la demenciació inapellable. La més concorreguda consisteix, de fet, a forçar els sistemes de dopamina: els individus que transiten per episodis psicòtics com a conseqüència de l'abús de cocaïna o de pastilles amfetamíniques copen la majoria de diagnòstics de «psicosis tòxiques» i aquestes dues drogues són, sobretot, prodopaminèrgiques. Però els que forcen els sistemes de serotonina també poden acabar instal·lats a la bogeria persis-

tent: és la ruta dels «viatges» psicodèlics estrambòtics i sense retorn, de vegades, provocats per LSD o psilocibina, per exemple. Hi ha, a més, poderoses drogues recreatives, com la feniclidina, que són bloquejadors eficients del treball de sistemes del glutamat al cervell i provoquen, a causa d'això, bogeries molt greus i de difícil tractament. I convé no deixar al calaix el fet que la impregnació continuada amb diferents preparats a base de marihuana (forçant els sistemes cannabinoides), també precipita força gent jove envers anomalies del magí. I, finalment, l'alcohol etílic té una llarga i trista història d'inducció d'embogiments i demències difícilment reversibles per haver forçat, crònicament, els sistemes GABA (l'àcid gammaaminobutíric) al cervell.

És a dir, hi ha camins neuroquímics distints per precipitar l'eclosió dels estats embogits aguts o crònics, la qual cosa ilustra la complexitat dels esglaons moleculars esgarriats que poden dur a l'evaporació del senderi quan aquest sorgeix de manera espontània (Snyder, 2008, 2009). Sense que hi hagi cap inductor tòxic, volem dir. De fet, els antipsicòtics més moderns toquen alhora diversos d'aquests engranatges implicats en les disregulacions que donen sortida a les bogeries esquizofrèniques (algunes són expansives i descordades, amb una ideació rica i estrambòtica, mentre que d'altres són molt més recloses, alentidores i empobridores). Ara s'aconsegueix que els antipsicòtics més incisius frenin alhora el treball de la dopamina i el de la serotonina treballant sobre receptors singulars d'aquests neuroreguladors que abunden en regions diana cerebrals (Snyder, 2008). Es procura, a més, que siguin «nets», és a dir, amb un perfil atenuat d'efectes secundaris de naturalesa motora, sedativa o de variacions en el pes corporal (Sawa i Snyder, 2002). I es treballa també per trobar molè-

cules segures que puguin treballar alhora sobre receptors específics per al glutamat i per a alguns receptors de la serotonina o la dopamina (González-Maeso *et al.*, 2008). Més i tot, amb la complexitat gènica que hi ha darrere les esquizofrènies d'incidència espontània, tant si es presenten en estirps familiars com si no és així, les dianes plausibles per mirar de corregir aquelles disfuncions es multipliquen sense parar. La caracterització dels esglaons moleculars vinculats a aquella multiplicitat de gens i el seu paper en el treball sinàptic, en les connexions interneuronals decisives per a les anomalies esquizofrèniques, ha de dur a dreceres prometedores per albirar noves substàncies correctores (Sawa i Snyder, 2005).

De la neurogenètica a la neuropatologia en les esquizofrènies

Els darrers quinze anys han vist un esforç intensíssim per desvetllar les claus gèniques i moleculars de la propensió a patir esquerdes severes de l'enteniment (les esquizofrènies) o ensorraments ruïnosos de l'estat d'ànim i l'empenta vital que sovint destrueixen també el senderi (els trastorns esquizoafectius). En aquestes malalties es partia d'un grau de coneixement prou subtil sobre els neuroreguladors més directament implicats així com dels circuits cerebrals vinculats amb les disfuncions més típiques (Ross *et al.*, 2006). Acabem de constatar que les disregulacions de la transmissió dopaminèrgica, glutamatèrgica i serotoninèrgica són nuclears en les psicosis esquizofrèniques, però els esglaons decisius que menen al desgavell en la connectivitat i la modulació sinàptica en regions prefrontals i temporals, preferentment, i que provoquen al seu torn el caos psicòtic, es desconeixen. El treball d'atra-

par-los ha topat amb dificultats enormes i ha generat no pas poques frustracions. Des del 2005, no obstant això, s'han anat consolidant una bona colla de pistes gèniques que prometen ser productives. Ja hi ha un bon ventall de gens candidats amb casca-des moleculars associades que són alta-ment sospitosos de tenir relació amb la predisposició a patir esquizofrènies: neuregulina-1 (NRG-1) i el seu receptor ErbB4, neuregulina-3 (NRG-3), distorsionat en l'esquizofrènia-1 (DISC1), reguladors de senyals via proteïnes G (RGS-4), catecol-o-metil-transferasa (COMT), disbindina (DTNBP1), neurexina-1 (NRX1), un canal de potassi (KCNH2), receptors de dopami-na D2 i D4 (DRD2, DRD4), la proteïna de dit de zinc ZNF804A, la descarboxilasa 67 de l'àcid glutàmic (GAD67/GAD1) promo-tora de GABA o components del complex major d'histocompatibilitat, en són alguns dels més treballats (a <http://www.szgene.org> teniu actualitzades i jerarquitzades les da-des sobre els gens vinculats a fenotips es-quizofrènic). S'han detectat, de fet, dades prou fermes que impliquen quaranta-tres gens candidats i en alguns casos amb la confirmació ulterior, en models animals, en línies cel·lulars o en teixit humà *post mor-tem*, de la seva participació en processos de migració, arborització i botonització neuro-nal i en la modulació de la connectivitat intersinàptica en àrees neocorticals, estria-tals i hipocampals en etapes crítiques de la maduració encefàlica (Burmeister *et al.*, 2008; Esslinger *et al.*, 2009; Kleinman *et al.*, 2011).

A banda de les variacions puntuals en gens singulars s'han trobat canvis estructu-rals de més grandària en forma de translo-cacions, repeticions o delecions que fins i tot poden tenir més rellevància (Basset *et al.*, 2010). Les troballes sobre el gen *DISC1* (*disrupted in schizophrenia 1*), situat a la re-gió 1q42 del primer cromosoma, són potser

les més sucoses fins ara (Brandon *et al.*, 2009). La dislocació d'aquest segment gènic al cromosoma 1 s'ha pogut associar amb una alta incidència de trastorns psicòtics en una estirp familiar escocesa. El gen par-ticipa en processos subtils de la maduració neural en l'escorça cerebral i l'hipocamp. A més d'haver descrit les aberracions cromo-sòmiques que afecten aquest gen i que s'as-socien amb les manifestacions de l'esquizo-frènia i dels trastorns bipolars, en estirps familiars s'han detectat vinculacions entre variants del gen i la susceptibilitat a patir trastorns del ventall esquizofrènic. En rato-lins mutants per a *DISC1* s'han pogut iden-tificar esglaons neuroquímics que ocasion-en pèrdues d'espines dendrítiques en les neurones glutamatèrgiques (Hayashi-Ta-gaki *et al.*, 2010), així com constatar l'apari-ció d'alteracions en el funcionament de la dopamina prefrontal quan la mutació s'ac-tiva en període perinatal, tot vinculant així les anomalies gèniques de partida amb les distorsions associades a la clínica, en hu-mans (Niwa *et al.*, 2010). El gen *DISC1* i el de la fosfodiesterasa 4 (*PDE-4*) estan, a més, interrelacionats (Millar *et al.*, 2005). Aquesta dada és ben rellevant també per-què *DISC1* intervé en cascades protagonit-zades per proteïnes que regulen l'organit-zació neural durant la maduració de l'encèfal, mentre que *PDE4* és capital per al treball de sistemes de senyalització intra-cel·lular indefugibles com cAMP-PKA. Intervé, entre altres coses, en les accions de bona part dels neurotransmissors i la seva feina és essencial per a la cognició ajusta-da. Les interaccions entre tots aquests com-plexos esglaons gènics i les cascades que en depenen han obert noves comportes ex-ploradores que tant de bo resultin en tro-balles fermes per al tractament de les esquizofrènies o de les malalties esquizoa-fectives. D'altra banda, microdelecions com la 22q11, responsable de la síndrome velo-

cardiofacial que cursa amb una incidència augmentada d'esquizofrènia, duen variants gèniques que s'han associat també amb la propensió a presentar les disfuncions neurocognitives típiques de les psicosis i s'han dut fins i tot a l'estadi de la reproducció, en ratolins, de les anomalies cognitives i de la connectivitat interregional que són alterades en pacients humans (Sigurdsson *et al.*, 2010).

Les distorsions organitzatives, en alguns circuits cerebrals, que són l'empremta de la neuromaduració anòmala en les esquizofrènies, cristallitzen en les primeres etapes de la clínica psicòtica. De fet, en els estudis longitudinals de neuroimatge sobre variacions del volum cerebral total, així com dels compartiments de substància grisa i blanca, les minves apareixen poc després de la clínica inaugural, de manera que en la tercera dècada de vida són detectables els canvis màxims, per passar després a mostrar el curs habitual del decandiment neural consecutiu a l'envelliment ordinari (Haren *et al.*, 2008). En algunes esquizofrènies d'inici molt precoç, a la infantesa, aquesta tendència a les anomalies primerenques i accentuades és encara més notòria. Per regla general, els volums de substància grisa, substància blanca i total cerebral són reduïts, mentre que el volum dels ventricles és augmentat. Quan apareixen els primers símptomes i les disfuncions cognitives, aquelles reduccions volumètriques són detectables a l'hipocamp i en regions talàmiques i amigdalars, però quan la clínica és ben quallada hi ha minves detectables a l'escorça, sobretot en àrees dorsolaterals i medials del lòbul prefrontal i a la circumvolució temporal superior, amb predomini clar a l'hemisferi esquerre. La magnitud, però, d'aquestes decrements tissulars és més aviat moderada i amb considerable superposició amb els grups control (Haren *et al.*, 2008; Forni-

to *et al.*, 2009). És interessant remarcar que alguns d'aquests dèficits també s'han pogut corroborar en familiars dels pacients esquizofrènics tot confirmant l'element de risc associat per parentiu. Hi ha també dades de localització coincidents quan s'ha dirigit el sondeig envers la grossària o el grau de convolució de la superfície de l'escorça. A banda d'això, en estudiar-se les anomalies en els microcircuits de les zones amb minva tissular, s'ha detectat molts cops que les neurones piramidals són més densament compactades i amb pèrdua d'espines dendrítiques a la neoescorça prefrontal, particularment (Glantz i Lewis, 2000), i també que algunes poblacions d'interneurones, sobretot les que fan servir GABA com a neuromodulador, estan disminuïdes. Les neurones candelera gabaèrgiques de la neoescorça han proveït molts indicis, darrerament, de poder convertir-se en protagonistes preferents en aquesta història (Cruz *et al.*, 2009). A l'hipocamp i al tàlem s'han detectat també decrements de la grandària de les neurones piramidals i menys densitat d'espines dendrítiques. Tot plegat ofereix un mapa de coincidències força consistent amb els dèficits macroestructurals, un mapa que permet enfortir la conjectura que la modulació subtil de les entrades de dopamina a l'escorça prefrontal, des de l'estriat, pot estar greument alterada a causa dels dèficits primaris de connectivitat en cèl·lules glutamatèrgiques i gabaèrgiques (Meyer-Linderberg, 2010), amb la qual cosa les rutines d'integració executiva que en depenen resulten alterades.

El desballestament de l'organització neuronal característic de les esquizofrènies cal situar-lo, per tant, en regions prefrontals, cingulades i temporals en interacció amb l'estriat i l'hipocamp (Simpson *et al.*, 2010), i sorgeix com a conseqüència de fallades múltiples de la connectivitat intra i interre-

gional derivades, probablement, d'anomalies en la migració, la branquificació, la protrusió d'espines i la poda madurativa en aquells indrets (Insel 2010). Els esforços per identificar i localitzar amb precisió aquesta mena d'alteracions en indrets específics del teixit cerebral han topat amb problemes derivats de les limitacions dels mètodes. S'ha començat a pregonar que la microscòpia confocal de fluorescència d'etiquetatge múltiple promet superar bona part d'aquelles limitacions a banda de poder combinar les mesures amb criteris esteològics prou sofisticats de recompte d'elements cel·lulars, per tal de delimitar amb més finor les característiques i l'abast de les alteracions (Sweet *et al.*, 2010; Dorph-Petersen i Lewis, 2011). No s'han de descartar sorpreses quant a la localització d'alguns dels problemes de microorganització neural que acompanyen les esquizofrènies, perquè fins ara ha prevalgut la insistència tossuda en determinades regions encefàliques. Finalment, les dades sobre traces de processos inflamatoris en cèl·lules gials continuen sent ambigües en les esquizofrènies, tot i que també s'hi està tornant amb minuciositat (Schneider i Dwork, 2011).

El panorama, per tant, sembla que comença a estar força madur per poder albirar la identificació de marcadors neurals sensibles de la presència i curs de les esquizofrènies. No cal dir que seria primordial que poguessin ser prodròmics, per tenir l'oportunitat així d'intervenir aviat en unes síndromes que, quan mostren clínica oberta, han esgarriat ja una colla de processos de la microorganització neural que duen envers formes diverses de desintegració cognitiva.

CONCLUSIÓ

Aquesta crònica comparativa entre les esquizofrènies i la malaltia d'Alzheimer ha d'haver deixat clar que som davant uns desgavells cel·lulars ben distints, a l'encèfal. Les demències tardanes de l'Alzheimer aporten marques clares de degradació neural que corresponen a una fallida multiorgànica intraneuronal que duu a la mort cel·lular progressiva en indrets característics del cervell, primer, per disseminar-se després, arreu. Les desorganitzacions cognitives primerenques de les esquizofrènies tenen un curs força variable i corresponen, probablement, a alteracions maduratives en la migració, arborització i botonització neuronal, així com en la disposició i variacions dels elements de connectivitat inter-sinàptica, en regions singulars. Per tant, en l'Alzheimer hi ha fallida i mort per exhauriment cel·lular, mentre que en les esquizofrènies hi ha errors d'ajust en la circuiteria per problemes de connectivitat ultraestructural, amb una rellevància molt menor de la mort cel·lular. No cal descartar, però, que en algun dels esglaons moleculars anòmals hi hagi coincidències de base, com ara en les alteracions de la disposició o la feina de la munió d'espines sinàptiques en zones prototípiques de la neoescorça i el diencèfal (Penzes *et al.*, 2011), i en moments distintius, per a totes dues famílies de mals.

Per acabar, cal insistir que el progrés descriptiu (i potser el diagnòstic) de les anomalies en l'organització connectiva en circuits concrets no ha d'estar necessàriament acompanyat de rendiments optimitzats en la terapèutica, a la curta, almenys. Pot ser instructiu acabar replant, un altre cop, les diferències en rendiment terapèutic entre les psicosis esquizofrèniques i la malaltia d'Alzheimer, a favor de les primeres. Els marcadors de patiment i destrucció neural, així com la descripció mecànica i

anatòmica dels esglaons que hi duen, és formidable en l'Alzheimer, però en canvi els resultats de les dianes terapèutiques on s'actua, de moment, és ben pobre. Hi ha molt de treball i no pas senzill, per fer, en el combat contra aquestes afeccions neurològiques.

BIBLIOGRAFIA

- AVILA, J.; LIM, F.; MORENO, F.; BELMONTE, C.; CUELLO, A. C. (2002). «Tau function and dysfunction in neurons: its role in neurodegenerative disorders». *Molecular Neurobiology*, 25: 213-231.
- BASSET, A. S.; SHERER, S. W.; BRZUSTOVICZ, L. M. (2010). «Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease». *American Journal of Psychiatry*, 167: 899-914.
- BERTRAM, L.; TANZI, R. (2003). «Genetics of Alzheimer's disease». A: DICKSON, D. W. (ed.). *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders*. Basilea: ISN Neuropath Press, 40-46.
- BRAAK, H.; BRAAK, E. (1999). «Temporal sequence of Alzheimer's disease-related pathology». A: PETERS, A.; MORRISON, J. H. (ed.). *Cerebral cortex vol. 14, Neurodegenerative and age-related changes in structure and function of cerebral cortex*. Nova York: Kluwer Academic, Plenum Publishers, 475-512.
- BRANDON, N. J.; MILLAR, J. K.; KORTH, C.; SIVE, H.; SING, K. K.; SAWA, A. (2009). «Understanding the role of DISC1 in psychiatric disease and normal development». *The Journal of Neuroscience*, 29: 12768-12775.
- BUÉE, L.; DELACOURTE, A. (2001). «Tau phosphorylation». A: HOF, P. R.; MOBBS, C. V. (ed.). *Functional neurobiology of aging*. San Diego: Academic Press, 315-332.
- BURMEISTER, M.; MCINNIS, M. G.; ZÖLLNER, S. (2008). «Psychiatric genetics: progress amid controversy». *Nature Review Genetics*, 9: 527-540.
- CADE, J. F. J. (1949). «Lithium salts in the treatment of psychotic excitement». *The Medical Journal of Australia*, 36: 349-351.
- CARLSSON, A.; LINDQUIST, J. (1963). «Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain». *Acta Pharmacologica*, 20: 140-144.
- CHARNEY, D. S.; NESTLER, E. J. (ed.) (2004). *Neurobiology of mental illness (2a ed.)*. Nova York: Oxford University Press.
- CRUZ, D. A.; WEAVER, C. L.; LOVALLO, E. M.; MELCHITZKY, D. S.; LEWIS, D. A. (2009). «Selective alterations in postsynaptic markers of chandelier cell inputs to cortical pyramidal neurons in subjects with schizophrenia». *Neuropsychopharmacology*, 34: 2112-2124.
- DORPH-PETERSEN, K. A.; LEWIS, D. A. (2011). «Stereological approaches to identifying neuropathology in psychosis». *Biological Psychiatry*, 69: 113-126.
- DUYCKAERTS, C.; DICKSON, D. W. (2003). «Neuropathology of Alzheimer's disease». A: DICKSON, D. W. (ed.). *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders*. Basilea: ISN Neuropath Press, 47-65.
- ESSLINGER, C. H.; WALTER, H.; KIRSCH, P.; ERK, S.; SCHNELL, K.; ARNOLD, C.; HADDAD, L.; MIER, D.; OPITZ VON BOBERFELD, C.; RAAB, K.; WITT, S. H.; RIETSCHEL, M.; CICHON, S.; MEYER-LINDENBERG, A. (2009). «Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant». *Science*, 324: 605.
- FERRER, I. (2009). «Altered mitochondria, energy metabolism, voltage-dependent anion channel, and lipid rafts converge to exhaust neurons in Alzheimer's disease». *J. Bioenerg. Biomembr.*, 41: 425-431.
- FERRER, I.; GÓMEZ-ISLA, T.; PUIG, B.; FREIXES, M.; RIBE, E.; DALFÓ, E.; AVILA, J. (2005). «Current advances on different kinases involved in tau phosphorylation, and implications in Alzheimer's disease and tauopathies». *Curr. Alzheimer Res.*, 2: 3-18.
- FORNITO, A.; YÜCEL, M.; DEAN, B.; WOOD, B. J.; PANTELIS, C. H. (2009). «Anatomical abnormalities of the anterior cingulate cortex in schizophrenia: bridging the gap between neuroimaging and neuropathology». *Schizophrenia Bulletin*, 35: 973-993.
- GINSBERG, S. D.; SCHMIDT, M. L.; CRINO, P. B.; EBERWINE, J. H.; LEE, V. M. Y.; TROJANOWSKI, J. Q. (1999). «Molecular pathology of Alzheimer's disease and related disorders». A: PETERS, A.; MORRISON, J. H. (ed.). *Cerebral cortex. Vol. 14: Neurodegenerative and age-related changes in structure and function of cerebral cortex*. Nova York: Kluwer Academic: Plenum Publishers, 603-654.
- GLANTZ, L. A.; LEWIS, D. A. (2000). «Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia». *Archives of General Psychiatry*, 57: 65-73.

- GONZÁLEZ-MAESO, J.; ANG, R. L.; YUEN, T.; CHAN, P.; WEISSTAUB, N. V.; LÓPEZ-GIMÉNEZ, J. F.; ZHOU, M.; OKAWA, Y.; CALLADO, L. F.; MILLIGAN, G.; GINGRICH, J. A.; FILIZOLA, M.; MEANA, J. J.; SEALFON, S. C. (2008). «Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychoses». *Nature*, 452: 93-99.
- HANGER, D. P.; SEEREERAM, A.; NOBLE, W. (2009). «Mediators of tau phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease». *Expert Rev. Neurother.*, 9: 1647-1666.
- HAREN, N. E. M. VAN; HULSHOFF POL, H. E.; SCHANCK, H. G.; CAHN, W.; BRANS, R.; CARATI, I.; RAIS, M.; KAHN, R. S. (2008). «Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood». *Biological Psychiatry*, 63: 106-113.
- HAYASHI-TAKAGI, A.; TAKAKI, M.; GRAZIANE, N.; SHADRI, S.; MURDOCH, H.; DUNLOP, A. J.; MAKINO, Y.; SHESHADRI, A. J.; ISHIZUKA, K.; SRIVASTAVA, D. P.; XIE, Z.; BARABAN, J. M.; HOUSLAY, M. D.; TOMODA, T.; BRANDON, N. J.; KAMIYA, A.; YAN, Z.; PENZES, P.; SAWA, A. (2010). «Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) regulates spines of the glutamate synapse via Rac1». *Nature Neuroscience*, 13: 327-334.
- HOF, P. R.; BOURAS, C.; MORRISON, J. H. (1999). «Cortical neuropathology in aging and dementing disorders: neuronal typology, connectivity, and selective vulnerability». A: PETERS, A.; MORRISON, J. H., (ed.). *Cerebral cortex vol. 14, Neurodegenerative and age-related changes in structure and function of cerebral cortex*. Nova York: Kluwer Academic: Plenum Publishers, 175-311.
- INSEL, T. R. (2010). «Rethinking schizophrenia». *Nature*, 468: 187-193.
- JARSKOG, L. F.; MIYAMOTO, S.; LIEBERMAN, J. A. (2007). «Schizophrenia: new pathological insights and therapies». *Annual Review of Medicine*, 58: 49-61.
- KLEINMAN, J. E.; LAW, A. J.; LIPSKA, B. K.; HYDE, T. M.; ELLIS, J. K.; HARRISON, P. J.; WEINBERGER, D. (2011). «Genetic neuropathology of schizophrenia: new approaches to an old question and new uses for postmortem human brains». *Biological Psychiatry*, 69: 140-145.
- KOLIATOS, V. E.; RATAN, R. R. (1999). *Cell death and diseases of the nervous system*. Totowa, New Jersey: Humana Press.
- LABORIT, H.; HUGUENARD, P.; ALLUAUME, R. (1952). «Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560RP)». *La Presse Medicale*, 60: 206-208.
- LAMBERT, J. C. [et al.] (2009). «Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease». *Nature Genetics*, 41: 1094-1099.
- LEUCHT, S.; CORBES, C.; ARBTER, D.; ENGEL, R. R.; LI, C.; DAVIS, J. M. (2009). «Second generation versus first generation drugs for schizophrenia: a meta-analysis». *The Lancet*, 373: 31-41.
- LOWE, J.; MIRRA, S. S.; HYMAN, B.; DICKSON, D. W. (2008). «Ageing and dementia». A: LOVE, S.; LOUIS, D. N.; ELLISON, D. W. (ed.). *Greenfield's Neuropathology*. Vol 1. Londres: Hodder Arnold, 1031-1152.
- MARKESBERY, W. R. (2010). «Neuropathologic alterations in mild cognitive impairment: a review». *Journal of Alzheimers Disease*, 19: 221-228.
- MARTÍNEZ, A.; PORTERO-OTIN, M.; PAMPLONA, R.; FERRER, I. (2010). «Protein targets of oxidative damage in human neurodegenerative diseases with abnormal protein aggregates». *Brain Pathology*, 20: 281-297.
- MASTERS, C. L.; BEYREUTHER, K. (2003). «Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease». A: DICKSON, D. W. (ed.). *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders*. Basilea: ISN Neuropath Press, 69-73.
- MEYER-LINDENBERG, A. (2010). «From maps to mechanisms through neuroimaging in schizophrenia». *Nature*, 468: 194-202.
- MILLAR, J. K.; PICKARD, B. S.; MACKIE, S.; JAMES, R.; CHRISTIE, S.; BUCHANAN, S. R.; MALLOY, M. P.; CHUBB, J. E.; HUSTON, E.; BAILLIE, G. S.; THOMSON, P. A.; HILL, E. V.; BRANDON, N. J.; RAIN, J. C.; CAMARGO, L. M.; WHITING, P. J.; HOUSLAY, M. D.; BLACKWOOD, D. H.; MUIR, W. J.; PORTEOUS, D. J. (2005). «DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling». *Science*, 310: 1187-1191.
- MIYAMOTO, S.; DUNCAN, G. E.; MARX, C. E.; LIEBERMAN, J. A. (2005). «Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanism of action of antipsychotic drugs». *Molecular Psychiatry*, 10: 79-104.
- NAKANO, I.; HIRANO (1999). «Ultrastructural changes in dementing illness». A: PETERS, A.; MORRISON, J. H. (ed.). *Cerebral cortex vol. 14. Neurodegenerative and age-related changes in structure and function of cerebral cortex*. Nova York: Kluwer Academic: Plenum Publishers, 399-432.
- NIWA, M.; KAMIYA, A.; MURAI, R.; KUBO, K. I.; GRUBER, A. J.; TOMITA, K.; LU, L.; TOMISATO, S.; PELED, H. J.; SHESHADRI, S.; HIYAMA, H.; HUANG, B.; KOHDA, K.; NODA, Y.; O'DONNELL, P.; NAKAJIMA, K.; SAWA, A.; NABESHIMA, T. (2010).

- «Konckdown of DISC1 by in utero gene transfer disturbs postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and leads to adult behavioral deficits». *Neuron*, 65: 480-489.
- PENZES, P.; CAHILL, M. E.; JONES, K. A.; VANLEUWEN, J. E.; WOOLFREY, K. M. (2011). «Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders». *Nature Neuroscience*, 14: 285-293».
- ROSS, C. A.; MARGOLIS, R. L.; READING, S. A. J.; PLENTIKOV, M.; COYLE, J. T. (2006). «Neurobiology of schizophrenia». *Neuron*, 52: 139-153.
- SAWA, A.; SNYDER, S. H. (2002). «Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease». *Science*, 296: 692-695.
- (2005). «Two genes link two distinct psychoses». *Science*, 310: 1128-1129».
- SCHNEIDER, T. P.; DWORK, A. J. (2011). «Searching for neuropathology: gliosis in schizophrenia». *Biological Psychiatry*, 69: 134-139.
- SEEMAN, P.; LEE, T.; CHAU-WONG, M.; WONG, K. (1976). «Antipsychotic drugs doses and neuroleptic/dopamine receptors». *Nature*, 261: 717-719.
- SESHADRI, S. [et al.] (2010). «Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease». *JAMA*, 303: 1832-1840.
- SIGURDSSON, T.; STARK, K. L.; KARAYIOURGOU, M.; GOGOS, J. A.; GORDON, J. A. (2010). «Impaired hippocampal-prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia». *Nature*, 464: 763-768.
- SIMPSON, L. H.; KELLENDONK, C.; KANDEL, E. R. (2010). «A possible role for striatum in the pathogenesis of cognitive deficits in schizophrenia». *Neuron*, 65: 585-596.
- SNYDER, S. H. (2008). «Neuroscience: a complex in psychoses». *Nature*, 452: 38-39.
- (2009). «Molecules of madness». *Cell*, 139: 1212-1214.
- SULTANA, R.; BUTTERFIELD, D. A. (2009). «Oxidatively modified, mitochondria-relevant brain proteins in subjects with Alzheimer disease and mild cognitive impairment». *J. Bioenerg. Biomembr.*, 41: 441-446.
- SWEET, R. A.; FISH, K. N.; LEWIS, D. A. (2010). «Mapping synaptic pathology within cortical circuits in subjects with schizophrenia». *Frontiers in Neuroscience*, 4: 1-14.
- THAL, D. R.; GHEBREMEDHIN, E.; RÜB, U.; YAMAGUCHI, H.; TREDICI, K. DEL; BRAAK, H. (2002). «Two types of sporadic cerebral amyloid angiopathy». *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 61: 282-293.

SOBRE ELS AUTORS

Isidre Ferrer i Abizanda (Barcelona, 1951). Catedràtic d'anatomia patològica a la Universitat de Barcelona, Departament de Patologia i Terapèutica Experimental al campus de Bellvitge, director de l'Institut de Neuropatologia a IDIBEL, Hospital Universitari de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat. Ha publicat 525 articles en revistes internacionals, 58 capítols de llibres, i ha estat director de 32 tesis doctorals. És premi Narcís Monturiol de la Generalitat de Catalunya.

Adolf Tobeña i Pellarés (Graus, Osca, 1950). Catedràtic de psiquiatria de la Universitat Autònoma de Barcelona. Ha publicat 15 llibres i 160 articles en revistes de neurociència, psicologia i psiquiatria. Professor visitant a l'Institute of Psychiatry (Universitat de Londres), i a les universitats de Groningen, Tel Aviv i Venècia. Premi Ciutat de Barcelona de Ciència, 1992; Premi «Avui», de Periodisme Científic, 1991; Premi Europeu «Estudi general» 2004, Divulgació científica (Universitat de València). Últims llibres: *Màrtirs mortífers: biologia de l'altruisme letal*, València: Bromera, 2004; *Cerebro y poder*, Madrid: La Esfera de los Libros, 2008; *Píndoles o Freud*, Barcelona: Columna, 2011.