



El transportador de
glicina abre nuevas vías
eficaces contra la
esquizofrenia

Angelica Romero Vega

Introduccion

- La esquizofrenia es un trastorno grave del neurodesarrollo que dura toda la vida y que afecta la forma en que una persona siente, actúa y piensa.
- Actualmente, existen dos tipos principales de tratamientos que pueden ayudar con los síntomas: medicamentos antipsicóticos y tratamientos psicosociales.
- Los científicos están en busca de otros tratamientos farmacológicos, y en este trabajo abarcaremos un posible tratamiento que se está estudiando.
- A lo largo de los años varios investigadores se han enfocado en aumentar los niveles de glicina en las sinapsis para encontrar un tratamiento eficaz para la esquizofrenia. Una alternativa es utilizar inhibidores dirigidos al transportador de glicina 1 (GlyT1), una proteína que se encuentra en las membranas de las células neuronales y es responsable de la captura de glicina en las células neuronales. No obstante, el desarrollo de fármacos se había visto obstaculizado porque no se conocía la estructura 3D de GlyT1.

Hipotesis de dopamina




- Desde el descubrimiento de clorpromazina para tratar la esquizofrenia, estudios se han centrado en la disfunción de la dopamina, particularmente en la vía de dopamina mesolímbica, que aumenta la síntesis de dopamina y capacidad de liberación, y puede conducir a psicosis. Muchos estudios han indicado que la esquizofrenia es un trastorno del sistema de señal de dopamina. Dopamina se informó inicialmente que está relacionado con la función motora, pero luego se encontró que se asocia con recompensa y motivación en estudios en animales. Estimulantes del sistema nervioso central, como la anfetamina, pueden aumentar la liberación de dopamina y pueden causar síntomas psicóticos. La potencia de un antipsicótico es proporcional a su capacidad para antagonizar los receptores de dopamina D2/3.

Esquizofrenia y el transportador GlyT1

- Se publicaron unos resultados en la revista Nature que presentan la estructura tridimensional y los mecanismos de inhibición del transportador GlyT1.
- Este descubrimiento permite entender a mayor profundidad la regulación de glicina en el cerebro y nos brinda la oportunidad de encontrar fármacos eficaces que inhiban la función de GlyT1 no solo para el tratamiento de esquizofrenia, sino que también de otros trastornos mentales.

Article | Published: 03 March 2021

Structural insights into the inhibition of glycine reuptake

Azadeh Shahsavari, Peter Stohler, Gleb Bourenkov, Iwan Zimmermann, Martin Siegrist, Wolfgang Guba, Emmanuel Pinard, Steffen Sinning, Markus A. Seeger, Thomas R. Schneider , Roger J. P. Dawson  & Poul Nissen 

Nature **591**, 677–681(2021) | [Cite this article](#)

6295 Accesses | **4** Citations | **104** Altmetric | [Metrics](#)

¿Cuál es el potencial terapéutico de GlyT1 en la esquizofrenia?

- Los medicamentos actuales contra la esquizofrenia que resultan en bloqueo de receptores de dopamina pueden suprimir los síntomas positivos, como alucinaciones e delirios, pero son en gran medida ineficaces contra los síntomas negativos y cognitivos que incluyen déficits persistentes de memoria y funciones ejecutivas.
- Actualmente se cree que los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia se deben a la señalización deficiente del glutamato a través de receptores NMDA y se ha sugerido que la farmacoterapia basada en el aumento de la función del receptor NMDA podría ser beneficioso. Sin embargo, los agonistas del receptor NMDA causan convulsiones, muerte celular y otros efectos secundarios neurotóxicos graves. La búsqueda de rutas terapéuticas alternativas se ha centrado en los sitios moduladores alostéricos positivos del receptor NMDA, como el sitio glicina-B.
- La inhibición de la recaptación de glicina, en particular, la recaptación mediada por GlyT1 en las proximidades de los receptores NMDA surge como una alternativa racional para elevar la ocupación del sitio de glicina-B.

Ensayos clínicos de inhibidores de GlyT1 en esquizofrenia

- Bitopertin
- Sarcosine
- PF-03463275
- GSK1018921
- SCH 900435
- AMG

Conclusion

- La regulación de la neurotransmisión en las sinapsis glicinérgicas y glutamatérgicas por los transportadores de glicina. Los transportadores Glycine 1 (GlyT1) y GlyT2 contribuyen al control de los niveles de glicina extracelular a sinapsis glicinérgicas inhibitoras, y también limitan el derrame de glicina a las sinapsis vecinas. El receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) se activa por glicina, y su bajo rendimiento está implicado en la esquizofrenia. En los últimos veinte años, muchas compañías farmacéuticas y laboratorios de investigación académica se han centrado en influir en la señalización glicinérgica y el retraso en la recaptación de glicina como una forma de activar el receptor NMDA en busca de una cura para la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos.
- De hecho, varios inhibidores potentes y selectivos de GlyT1 logran efectos antipsicóticos y pro-cognitivos que alivian muchos síntomas de la esquizofrenia, y han avanzado en ensayos clínicos. Sin embargo, un candidato exitoso todavía no ha surgido, y la inhibición GlyT1 en las células sanguíneas es una preocupación por los efectos secundarios.

Referencias

- Bugarski-Kirola, D. et al. Bitopertin in negative symptoms of schizophrenia-results from the phase III FlashLyte and DayLyte studies. *Biol. Psychiatry* **82**, 8-16 (2017).
- Carland, J. E. et al. Molecular determinants for substrate interactions with the glycine transporter GlyT2. *ACS Chem. Neurosci.* **9**, 603-614 (2018).
- Coleman, J. A. et al. Serotonin transporter-ibogaine complexes illuminate mechanisms of inhibition and transport. *Nature* **569**, 141-145 (2019).
- D'Souza, D. C. et al. Dose-related target occupancy and effects on circuitry, behavior, and neuroplasticity of the glycine transporter-1 inhibitor PF-03463275 in healthy and schizophrenia subjects. *Biol. Psychiatry* **84**, 413-421 (2018).
- Kryszkowski, W., & Boczek, T. (2021). The G Protein-Coupled Glutamate Receptors as Novel Molecular Targets in Schizophrenia Treatment—A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(7), 1475.
- Pinard, E., Borroni, E., Koerner, A., Umbricht, D. & Alberati, D. Glycine transporter type I (GlyT1) inhibitor, bitopertin: a journey from lab to patient. *CHIMIA Int. J. Chem.* **72**, 477-484 (2018).
- Shahsavari, A., Stohler, P., Bourenkov, G., Zimmermann, I., Siegrist, M., Guba, W., ... & Nissen, P. (2021). Structural insights into the inhibition of glycine reuptake. *Nature*, 1-5.
- Yang, A. C., & Tsai, S. J. (2017). New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *International journal of molecular sciences*, *18*(8), 1689.
- Zhang, Y.-W. et al. Chloride-dependent conformational changes in the GlyT1 glycine transporter. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* (in the press) (2021).
- Zimmermann, I. et al. Synthetic single domain antibodies for the conformational trapping of membrane proteins. *eLife* **7**, e34317 (2018).