



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS EN
LA ESQUIZOFRENIA: LOS NUEVOS
ANTIPSIKÓTICOS**

**TERAPHEUTIC PERSPECTIVES IN
SCHIZOPHRENIA: NEW
ANTIPSYCHOTICS**

Autor: D. Álvaro Álvarez Garma

Directora: Dra. Elena Castro Fernández

Santander, Junio 2016

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. VIAS CLÁSICAS IMPLICADAS EN LA ESQUIZOFRENIA: DOPAMINA Y SEROTONINA	5
4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL DE LA ESQUIZOFRENIA	7
4.1. Antipsicóticos típicos.....	7
4.2. Antipsicóticos atípicos.....	8
5. NUEVAS PERSPECTIVAS: EL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO COMO DIANA TERAPÉUTICA ...	9
5.1. Vías glutamatérgicas	10
5.2. Receptores glutamatérgicos	10
5.3. Glutamato y esquizofrenia	11
5.3.1. Receptor NMDA como posible diana terapéutica	14
5.3.1.1. Agonistas glutamatérgicos glicinérgicos	18
5.3.1.2. Antagonismo no competitivo NMDA: memantina	18
5.3.1.3. Inhibición del transportador de glicina	19
5.3.2. Activación de los receptores mGluR2/3	19
5.3.3. Activación del receptor mGluR5.....	21
5.3.4. Modulación de los receptores AMPA	21
5.4. Señalización del glutamato como diana vía colinérgica.....	21
6. POSIBLES MECANISMOS ADICIONALES	22
7. FÁRMACOS EN DESARROLLO.....	23
7.1. Basados en la hipótesis glutamatérgica.....	23

7.1.1. Agonistas glutamatérgicos mGluR2/3.....	23
7.1.2. Agonistas del sitio glicinérgico	27
7.1.3. Inhibidores del transportador glicinérgico (Gly-T)	29
7.1.4. AMPAKINAS.....	30
7.1.5. Moduladores alostéricos positivos del receptor mGlu5	30
7.1.6. Antagonistas glutamatérgicos: memantina	31
7.2. Otras dianas terapéuticas.....	31
8. CONCLUSIONES	33
9. BIBLIOGRAFÍA	33

1. RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad multifactorial caracterizada por una serie de síntomas positivos, negativos y cognitivos. La alteración de la vía dopaminérgica sirvió como base para el desarrollo de los fármacos antipsicóticos actuales, los cuales reducen los síntomas positivos y, en menor medida, los síntomas negativos, pero todavía hay bastante resistencia al tratamiento. Las investigaciones más recientes en este campo apuntan a una implicación de la vía glutamatérgica en la esquizofrenia.

En este trabajo se ha realizado una revisión de los ensayos preclínicos y clínicos con diversos compuestos que ejercen una acción reguladora sobre el sistema glutamatergico. Entre las posibles dianas terapéuticas, la investigación actual se centra en la regulación de los receptores NMDA y, principalmente, en los receptores mGlu del grupo II y III. En concreto, los agonistas mGlu2/3 y antagonistas mGlu5 han mostrado eficacia en los síntomas de la esquizofrenia. También se obtuvieron resultados esperanzadores con los reguladores alostéricos positivos (PAMs). Sin embargo, en muchos casos, los compuestos glutamatérgicos no son eficaces en monoterapia y necesitan asociarse con los antipsicóticos disponibles actualmente. Además, algunos estudios son poco concluyentes y se necesita mucha información adicional para que estos fármacos puedan tener uso clínico en el futuro.

ABSTRACT

Schizophrenia is a multifactorial disease characterized by positive, negative and cognitive symptoms. Dysfunction of the dopaminergic pathway served as a basis for the development of current antipsychotic drugs, since they reduce positive symptoms and, to a lesser extent, negative symptoms, but there is still quite resistance to treatment. The latest research in this field points to the involvement of the glutamatergic pathway in schizophrenia.

In this work I have done a review of preclinical and clinical trials of several compounds that exert a regulatory action on the glutamatergic system. Recent advances focus on the regulation of NMDA receptors, II and III groups of metabotropic glutamate receptors. Specifically, mGlu2/3 agonists and mGlu5 antagonists have shown efficacy in the symptoms of schizophrenia. Encouraging results were also obtained with the positive allosteric regulators (PAMs). However, in many cases, glutamatergic compounds are not effective alone and they need to be associated with classical antipsychotics drugs. In addition, some studies are inconclusive and additional information is needed before these drugs may have clinical use in the future.

Palabras clave: esquizofrenia, dopamina, glutamato, receptores glutamatérgicos y antipsicóticos.

Key words: schizophrenia, dopamine, glutamate, glutamate receptors and antipsychotics.

2. INTRODUCCIÓN: la esquizofrenia como enfermedad

El término esquizofrenia hace referencia a un trastorno caracterizado por la presencia de síntomas positivos (delirios y alucinaciones), negativos o de déficit cognitivos y afectivos. Su curso suele ser crónico y variable, causando una gran pérdida de calidad de la vida del enfermo y sus familiares, siendo una de las diez primeras causas de discapacidad por enfermedad según la OMS. Asimismo, acarrea un alto coste para la sociedad al afectar a sujetos jóvenes en sus años de máxima potencialidad académica y laboral, suponiendo el 10% de la carga económica global de los trastornos mentales en Europa. Esta realidad ha despertado un gran interés en la investigación sobre la esquizofrenia y primeros episodios psicóticos.

El concepto clásico de esquizofrenia ha sido revisado recientemente. Actualmente, asistimos a una época definida por un vertiginoso cúmulo de nuevas evidencias y acontecimientos que se están incorporando progresivamente a la práctica clínica y a la conceptualización de la enfermedad. Así, ha pasado a considerarse un trastorno heterogéneo, con afectación multisistémica desde el inicio del curso, además de las alteraciones psicopatológicas o cerebrales.

Epidemiología

La incidencia anual media de la esquizofrenia, se estima en un 20-40/100.000 casos/año, alrededor del 0,7% de la población general, siendo algo mayor en varones. El inicio del trastorno suele situarse entre los 15 y los 30 años de edad y se asocia a un bajo nivel socioeconómico e inmigración.

Etiopatogenia

La heterogeneidad en su presentación clínica, curso, respuesta al tratamiento y factores asociados responde a una etiopatogenia variada que produce síndromes conductuales similares agrupados bajo la misma denominación de esquizofrenia.

Genética y ambiente

A pesar de que se desconoce con exactitud su etiología, existe un componente claro de heredabilidad en esta patología. La esquizofrenia se le considera una enfermedad genética compleja, como la hipertensión o la diabetes, en las que existen unos factores de riesgo que aumentan las posibilidades de que se manifieste el síndrome esquizofrénico. Varios artículos han demostrado una mayor influencia genética que ambiental en la patogenia de esta enfermedad, siendo varios los genes implicados. Entre las causas ambientales destaca la inmigración paterna y las causas obstétricas entre otras.

Neuroquímica

Desde un punto de vista neuroquímico pueden considerarse varios los neurotransmisores implicados como la dopamina (DA), serotonina (5-HT) y glutamato. Este apartado merece

mención especial y se abordará mas adelante, con mayor profundidad, puesto que de él depende el mecanismo de acción de los fármacos utilizados actualmente para combatir esta enfermedad.

Neuropsicología

Los trastornos neuropsicológicos de la esquizofrenia incluyen alteraciones de la atención, en la memoria de trabajo, en las funciones ejecutivas (capacidad de planificación, abstracción, anticipación y resolución de problemas), en la flexibilidad del pensamiento y en la cognición social (capacidad de entender e interactuar con el mundo que nos rodea).

Neuroimagen estructural y funcional

Respecto a las anomalías estructurales que requieren mayor atención conviene destacar:

- Dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo
- Reducción del volumen del lóbulo temporal y del tálamo
- Reducción del volumen de la formación amígdalo-hipocampal
- Atrofia cortical global con predominio prefrontal
- Atrofia del vermis cerebeloso
- Alteraciones de la densidad neuronal
- Asimetrías cerebrales

Sin embargo estas alteraciones no pueden considerarse específicas de dicha patología.

Anatomopatología e hipótesis del neurodesarrollo

Se han descrito diversas anomalías de la citoarquitectura del córtex que sugieren una desorganización propia de una interrupción en la migración neuronal durante el segundo trimestre de la gestación. Existen patrones aberrantes de la conectividad cortical y cortico-subcortical cuando las neuronas establecen sus redes de aferencias y eferencias.

Las alteraciones neuroanatómicas señaladas en la esquizofrenia parecen encajar en un trastorno prenatal del desarrollo cerebral que afectaría principalmente a las redes neuronales temporolímbicas y del córtex prefrontal, básicas para la integración afectiva, perceptiva e intelectual. La alteración de estas redes provocaría una desregulación del sistema dopaminérgico y de otros sistemas de neurotransmisión que mediarían la clínica de la enfermedad y una especial vulnerabilidad al estrés.

Cuadro clínico

- *Trastornos del contenido del pensamiento:* ideas delirantes y pobreza en el contenido del pensamiento.
- *Trastornos formales del pensamiento:* incoherencia, ausencia de lógica, neologismos y ecolalia.
- *Alteraciones de la percepción:* alucinaciones auditivas y alucinaciones visuales, así como otras alucinaciones menos frecuentes.

- *Trastornos de afectividad:* embotamiento o aplanamiento afectivo, afectividad inapropiada y depresión post-psicótica.
- *Trastornos del movimiento y de la conducta:* síntomas catatónicos, estereotipias, manierismos, ecopraxia, obediencia automática. Deterioro global de la conducta personal y social, anergia, apatía, abulia, conducta extravagante o desorganizada, actos inmotivados, auto y heteroagresividad, inadecuación sexual.
- *Trastornos cognitivos:* déficit atencional de la memoria de trabajo, verbal y visual. Alteraciones en las funciones ejecutivas de planificación y abstracción.
- *Signos y síntomas físicos:* alteraciones de la esterognosia, grafestesia, equilibrio y propiocepción, anomalías oculares alteraciones físicas menores y anomalías dermatoglímicas acompañadas de síntomas vegetativos.

Sin embargo, clásicamente la esquizofrenia se caracteriza por la presencia de síntomas positivos o productivos, que reflejan la aparición de fenómenos que no estaban en el pasado, mientras que los síntomas negativos o de déficit reflejan la pérdida de una capacidad o característica previamente adquirida.

- *Síntomas positivos:* alucinaciones, ideas delirantes, trastornos del pensamiento, conducta extravagante, catatonía.
- *Síntomas negativos:* pobreza del lenguaje, bloqueos del pensamiento, embotamiento, retraimiento social, escaso autocuidado, apatía, anhedonia, abulia.
- *Déficits cognitivos.*

Diagnóstico

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (**DSM-5**) se requieren al menos 6 meses de duración del tratamiento para mejorar los síntomas de la esquizofrenia, y de 1 a 6 meses para el trastorno esquizofreniforme.

Tratamiento

Desarrollaré este apartado en los siguientes apartados del trabajo, haciendo incapié en los nuevos antipsicóticos (que no implican la vía dopaminérgica ni serotoninérgica de forma directa).

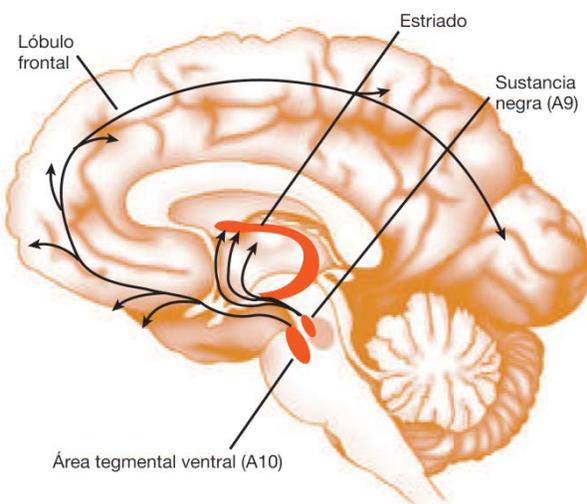
Evolución y pronóstico

Clásicamente, se ha descrito que el pronóstico de los pacientes con esquizofrenia sigue una distribución en tercios: un tercio permanece asintomático después del primer episodio psicótico y puede llevar una vida relativamente normal, otro tercio presenta síntomas moderados, pero conserva el funcionamiento social, y el tercio restante presenta un marcado deterioro.

Los pacientes con esquizofrenia tienen una supervivencia menor debido a una mayor mortalidad por causa orgánica, dado que tienen mayor prevalencia de obesidad, enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer y mayor consumo de tabaco y otras sustancias.

3. VÍAS CLÁSICAS IMPLICADAS EN LA ESQUIZOFRENIA: DOPAMINA Y SEROTONINA

Las bases neurobiológicas de la esquizofrenia sigue siendo desconocida. Sin embargo, dentro de los circuitos neuronales del cerebro cobra especial interés las vías dopaminérgicas, cuyo neurotransmisor, la dopamina, es responsable de los síntomas mas característicos de esta enfermedad. De hecho, alteraciones en el normal funcionamiento de estas vías neuronales pueden explicar, al menos en parte, tanto los efectos terapéuticos como los efectos secundarios derivados de los fármacos antipsicóticos conocidos. En el cerebro, se distinguen fundamentalmente las siguientes vías (Flórez y Pazos, 2014):



A. **Vía dopaminérgica nigroestriada:** se proyecta desde la sustancia negra (SN) a los ganglios basales (situados en el cuerpo estriado).

B. **Vía dopaminérgica mesolímbica:** se proyecta desde el área tegmental ventral (ATV) del mesencéfalo al núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, núcleo central de la amígdala, septum lateral y núcleo intersticial de la estricta terminal.

Figura 1. Tomada de Flórez y Pazos, 2014.

C. **Vía dopaminérgica mesocortical:** se proyecta desde el área tegmental ventral del mesencéfalo y proyecta sus axones a diversas estructuras que inervan áreas corticales y subcorticales, incluyendo la corteza límbica, tálamo, hipotálamo, hipocampo, amígdala cerebral, cuerpo calloso, septo y mesencéfalo.

D. **Vía dopaminérgica tuberoinfundibular:** se proyecta desde el hipotálamo a la glándula pituitaria anterior.

E. **Vía dopaminérgica ultracorta:** localizada en la retina y en las neuronas periglomerulares del bulbo olfatorio.

En este contexto las dos vías más relevantes la constituyen la vía mesolímbica y la vía mesocortical, mientras que las otras vías no parecen estar afectadas por la enfermedad. La *vía dopaminérgica mesolímbica* desempeña un importante papel en las conductas emocionales,

especialmente en las alucinaciones auditivas, pero también en los delirios y el trastorno del pensamiento. Esta vía se considera una de las responsables de los síntomas psicóticos positivos (HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA DE LA ESQUIZOFRENIA). La hiperactividad de esta vía explica:

- Los síntomas psicóticos **positivos**, tanto si dichos síntomas forman parte de la enfermedad de la esquizofrenia o de una psicosis inducida por drogas, como si acompañan a la manía, la depresión o la demencia.
- Síntomas agresivos y hostiles de la esquizofrenia y otras enfermedades relacionadas, especialmente si el control serotoninérgico de la dopamina es aberrante en pacientes que carecen del control de impulsos.

En relación a la *vía dopaminérgica mesocortical* se ha descrito un hipofuncionamiento de esta vía responsable, en parte, de las manifestaciones de los síntomas **negativos** y **cognitivos** de la enfermedad. Entre las posibles causas destacan:

1. Un déficit de DA en las áreas de proyección, como la corteza prefrontal dorsolateral desencadenando una deficiencia dopaminérgica primaria.
2. Hiperactividad excitotóxica de los sistemas glutamatérgicos. Este exceso de excitabilidad constituye una de las hipótesis actuales acerca de la causa de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos. Esta idea postula que en tales enfermedades las neuronas son literalmente “excitadas hasta morir”. Es un proceso neurodegenerativo que puede explicar el progresivo empeoramiento de los síntomas y un estado de déficit en continuo aumento en algunos pacientes con esquizofrenia.
3. Deficiencia dopaminérgica secundaria derivada de al menos dos mecanismos diferentes:
 - Un exceso de serotonina en esta vía.
 - Bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂ por fármacos antipsicóticos.Teóricamente, un aumento de DA en la vía dopaminérgica mesocortical podría mejorar los síntomas negativos y, posiblemente, incluso los síntomas cognitivos. Sin embargo, dado que hipotéticamente existe ya un exceso de DA en la vía dopaminérgica mesolímbica, cualquier nuevo incremento de la DA en esa vía en realidad empeoraría los síntomas positivos.

Por otra parte es de destacar la interrelación existente entre los circuitos dopaminérgicos-serotoninérgicos cerebrales. Las neuronas serotoninérgicas procedente de los núcleos dorsal y medial del rafe envían proyecciones a las neuronas dopaminérgicas del VTA y la SN, así como al núcleo accumbens, la corteza prefrontal y el cuerpo estriado, entre otros, regulando así su actividad.

4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL DE LA ESQUIZOFRENIA

El comienzo del tratamiento farmacológico de la esquizofrenia se basó inicialmente en el descubrimiento de la clorpromazina, una fenotiazina con actividad antipsicótica. A continuación se desarrollaron nuevos derivados fenotiazínicos y fueron apareciendo otros antipsicóticos del tipo de los tioxantenos y las butirofenonas, entre las que destacó por su extensísimo uso el haloperidol y que poseen un perfil farmacológico, terapéutico e iatrogénico bastante similar. Este grupo de fármacos constituyen los denominados *antipsicóticos típicos*. Posteriormente, el descubrimiento de la clozapina marcó una nueva era que dio origen a los denominados *antipsicóticos atípicos*. Estos últimos, han reemplazado en la práctica clínica actual a los convencionales, promocionándose como superiores clínicamente. Sin embargo, la evidencia científica no siempre demuestra la superioridad de estos.

4.1. Antipsicóticos típicos

En la tabla 1 se recogen los principales antipsicóticos típicos y atípicos en función de su perfil farmacológico. El mecanismo de acción de los antipsicóticos típicos se basa en el antagonismo de los receptores dopaminérgicos D₂, localizados tanto a nivel presináptico como postsináptico. El bloqueo de estos receptores en áreas límbicas es el responsable de su eficacia antipsicótica, mientras que su bloqueo en áreas como el estriado o el sistema tuberohipofisario acarrea la aparición de efectos extrapiramidales y aumento de la secreción de prolactina, respectivamente.

La eficacia terapéutica de los antipsicóticos típicos es similar, pero la respuesta en cada paciente puede ser diferente según el fármaco utilizado. Esta variabilidad individual no se plasma en diferencias relevantes en los porcentajes globales de respuesta a cada fármaco; sin embargo, sí se observan diferencias en el perfil de reacciones adversas. Las más importantes clínicamente son los efectos extrapiramidales, la sedación y, en menor medida, los efectos anticolinérgicos y la hipotensión ortostática (éstas últimas adquieren mayor relevancia en pacientes geriátricos).

En lo que a potencia antipsicótica se refiere, no existen diferencias significativas entre los integrantes de este grupo; de hecho, las dosis se ajustan para conseguir el efecto deseado. Sin embargo, el conocimiento de la potencia del antipsicótico tiene gran valor desde un punto de vista clínico, pues los fármacos de baja potencia suelen ser muy sedantes e inducen menos efectos extrapiramidales que los más potentes.

Además del bloqueo de los receptores D₂, estos fármacos exhiben afinidad por otros receptores no serotoninérgicos, entre los que se incluyen: muscarínicos, histamínicos, adrenergicos, etc., lo cual acarrearía distintos efectos adversos (tabla 1). Consecuencia de ello se desencadenan reacciones adversas como alteraciones en la presión sanguínea, taquicardia, diaforesis y disrritmia cardíaca, prolongación del intervalo QTc, que puede conducir a la aparición de *Torsade de Pointes*, entre otras.

Tabla 1 Afinidad relativa de los fármacos antipsicóticos por diversos neuroreceptores, a dosis terapéuticas

Receptor	Haloperidol	Perfernazina/ flufenazina	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Ziprasidona	Aripiprazol
D ₁	+		+	+	++	—	+	+
D ₂	++++	++++	++	++++	+++	+	+++	++++
D ₃	++		+	++	+	—	++	++++
D ₄	+++	+	++	+++	++	—	++	++
5-HT _{1A}	—		+	—	—	—	+++	+++
5-HT _{1D}	—		—	+	—	—	+++	
5-HT _{2A}	+	+++	+++	++++	+++	+	++++	++
5-HT _{2C}	—		++	++	++	—	++++	++
5-HT ₆	—		++	—	++	—	+	+
5-HT ₇	—		++	+++	—	—	+++	++
α ₁	+++	++	+++	+++	++	+++	++	+
α ₂	—	—	+	++	+		—	—
H ₁	—		+++	+	+++	—	+	+
M ₁	—	—	++++	—	+++	++	—	—
Transportador DA			++		++	+		
Transportador NA			+		++		++	
Transportador 5-HT							++	

—: mínima o ninguna; +: baja; ++: moderada; +++ : alta; +++ +: muy alta.
Según Jarskog et al., 2007.

Tabla 1. Tomada de Martínez-Cué y Flórez, 2014.

4.2. Antipsicóticos atípicos

En la actualidad, este grupo está formado por varios fármacos como la clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol y aripiprazol, entre otros (tabla 1). A dosis terapéuticas, la mayoría de los antipsicóticos atípicos, producen una ocupación de los receptores dopaminérgicos D₂ relativamente bajas, sobretodo en el caso de la clozapina. Pero muchos de ellos actúan bloqueando los receptores serotoninérgicos 5HT_{2A}, que por un lado complementa la acción sobre los receptores D₂, y por el otro produce un menor extrapiramidalismo (tabla 2). En el caso de la clozapina, aripiprazol y ziprasidona su carácter agonista, o agonista parcial, del receptor 5-HT_{1A}, puede contribuir a su eficacia antipsicótica.

Tomando como referencia la clozapina, este grupo de nuevos antipsicóticos poseen unas propiedades diferenciales frente a los antipsicóticos típicos:

- a) Menos propensión a producir síntomas extrapiramidales, incluida la discinesia tardía (estos efectos aparecen con dosis mayores a las terapéuticas).
- b) No producen, en general, un aumento en la secreción de prolactina.
- c) Presentan mayor eficacia en los síntomas negativos de la esquizofrenia, y
- d) Pueden ser eficaces en pacientes resistentes al tratamiento con antipsicóticos típicos.

En los pacientes en tratamiento con este tipo de fármacos es importante tener en cuenta el denominado “síndrome metabólico”. Su empleo se asocia al desarrollo de obesidad, diabetes mellitus, dislipemia y, menos frecuentemente, a hipertensión arterial, lo que favorece la aparición de síndrome metabólico, con una frecuencia 2-3 veces mayor que entre la población general, y contribuye a incrementar la morbimortalidad cardiovascular. No todos los antipsicóticos atípicos muestran el mismo perfil metabólico. Actualmente se acepta que la clozapina y la olanzapina son los de mayor efecto promotor de ganancia ponderal y desarrollo de diabetes mellitus y dislipemia, mientras que el aripiprazol y la ziprasidona muestran un comportamiento neutro en este sentido, y la quetiapina y risperidona se sitúan en una posición intermedia.

Los mecanismos por los que estos fármacos inducen incremento de peso, diabetes mellitus y dislipemia no están totalmente esclarecidos. La interacción de los antipsicóticos atípicos con los mecanismos reguladores de la ingesta y el gasto energético, con el receptor serotoninérgico 5HT_{2c}, la vía histaminérgica o dopaminérgica y la producción de orexinas en el hipotálamo lateral, pueden explicar, al menos parcialmente, que su toma se asocie con una mayor ingesta calórica y reducción del gasto energético, lo que contribuye a generar un balance calórico positivo. Por otra parte, se ha descrito una asociación entre los polimorfismos del gen que codifica para el receptor 5HT_{2c} y el desarrollo de obesidad inducida por el tratamiento con antipsicóticos atípicos.

Tabla 2. Bloqueo de los neurotransmisores de los antipsicóticos atípicos							
Neurotransmisor	Dopamina		Serotonina	Noradrenalina		Histamina	Acetilcolina
	D ₁	D ₂	5-HT ₂	α ₁	α ₂	H ₁	M ₁₋₅
Receptor	D ₁	D ₂	5-HT ₂	α ₁	α ₂	H ₁	M ₁₋₅
Clozapina	+	+	+	+	+	+	+
Olanzapina	+	+	+	+	-	+	+
Quetiapina	+	+	+	+	+/-	+	+/-
Risperidona	-	+	+	+	+	+	-
Ziprasidona	-	+	+	+	-	+	-
Aripiprazol	+/-	+	+	+	-	+	-

Tabla 2. Tomada de Martínez-Cué y Flórez, 2014.

5. NUEVAS PERSPECTIVAS: EL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO COMO DIANA TERAPÉUTICA

A pesar de los progresos en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, la presencia de síntomas remanentes y la aparición de efectos adversos severos tras la utilización de los antipsicóticos clásicos, lo convierte en el principal motivo para el desarrollo de nuevas dianas farmacológicas.

Como se comentó anteriormente, los antipsicóticos atípicos hacen referencia a aquellos fármacos que reducen los síntomas negativos y cognitivos y que exhiben menos efectos extrapiramidales en comparación con los típicos. Sin embargo, todavía existe controversia sobre la eficacia de estos fármacos sobre los efectos negativos y cognitivos.

De todo ello, se deduce que la vía dopaminérgica, principalmente, y la vía serotoninérgica, en un segundo plano, no constituyen las únicas rutas neuroquímicas implicadas en la fisiopatología de la esquizofrenia. Se han postulado otros mecanismos, tales como alteraciones en los niveles de glutamato, principal neurotransmisor excitador, capaz de modular la actividad neuronal en el cerebro, lo que ha conducido a la formulación de la hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia.

5.1. Vías glutamatérgicas

Existen cinco vías glutamatérgicas específicas, con relevancia en la fisiopatogenia de la esquizofrenia:

- La vía que se extiende desde la corteza prefrontal al tronco encefálico.
- La vía que se extiende de la corteza prefrontal al núcleo estriado y al núcleo accumbens.
- La vía tálamo-cortical constituida por las aferencias del tálamo que inervan las neuronas piramidales del córtex.
- La vía cortico-talámica procedente de la corteza prefrontal que inerva el tálamo.
- Las vías glutamatérgicas intracorticales.

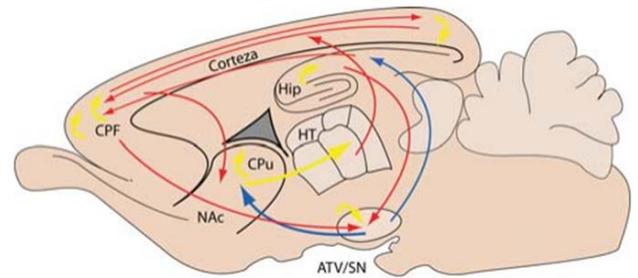


Figura 2. Corte sagital de cerebro de ratona en el que se reflejan las principales vías de neurotransmisión implicadas en la psicosis. Líneas rojas: glutamatérgicas, azules: dopaminérgicas, amarillas: gabérgicas. ATV: área tegmental ventral; SN: sustancia negra; HT: hipotálamo; NAc: núcleo accumbens; CPu: caudado putamen; CPF: corteza prefrontal y Hp: hipocampo. Tomada de Gómez y Zafra, 2009.

5.2. Receptores glutamatérgicos

Hoy en día se distinguen dos grandes clases de receptores glutamatérgicos: metabotrópicos (mGluR) e ionotrópicos (iGlu). Los receptores *ionotrópicos*, que incluyen los receptores AMPA, Kainato y NMDA, median la transmisión sináptica rápida en el SNC y su activación produce un incremento de la conductancia de cationes y diferente permeabilidad para el sodio y calcio.

Los receptores AMPA y NMDA intervienen en procesos fisiológicos de crucial importancia en el SNC, tales como el desarrollo neuronal, la percepción sensorial o los procesos de aprendizaje y memoria.

- *Receptores AMPA*. Estos receptores se encuentran localizados fundamentalmente a nivel postsináptico en las sinapsis glutamatérgicas y, hasta el momento, no se ha descrito su presencia en sinapsis gabérgicas.

- *Receptores NMDA*. Estos receptores poseen múltiples lugares de regulación y son los únicos, entre todos los receptores de neurotransmisores, en los que se requiere la acción simultánea de dos agonistas diferentes para su activación: glutamato y glicina. Por lo que se refiere a la localización a nivel subcelular, los receptores NMDA se concentran en la membrana postsináptica de las sinapsis glutamatérgicas. Además, también existen evidencias de su posible localización presináptica.

Los receptores *metabotrópicos* se clasifican en tres familias (I, II y III) que incluyen hasta ocho subtipos diferentes (mGluR1-mGluR8). Estos receptores están implicados en diversas funciones:

- Los receptores *mGluR2* modulan preferentemente la vía tálamo-cortical relacionada con la atención.
- Los receptores *mGluR2* y *mGluR3* juegan un importante papel en los procesos neuroplásticos relacionados con la memoria y el aprendizaje debido a su localización en la corteza prefrontal y el hipocampo.
- Los receptores *mGluR5* modulan las corrientes iónicas dependientes del receptor NMDA.

5.3. Glutamato y esquizofrenia

Las alteraciones de las vías glutamatérgicas cerebrales han sido implicadas como una de las causantes de la fisiopatología de la esquizofrenia y la psicosis, lo cual se ha evidenciado mediante la postulación de la **HIPÓTESIS GLUTAMATÉRGICA DE LA ESQUIZOFRENIA**.

Por ejemplo, se ha descrito que los estimulantes del sistema psicomotor, como las anfetaminas (Medhus *et al.*, 2015) y la cocaína (Tang *et al.*, 2014), así como sustancias alucinógenas de la familia del ácido lisérgico, podían inducir estados de psicosis en humanos. Por otro lado, se descubrió que la administración de antagonistas del receptor de glutamato del tipo NMDA como fenilciclidina (PCP), dizocilpina (MK-801) o la ketamina, inducen de una forma asombrosamente mimética, tanto síntomas positivos como negativos y cognitivos de la esquizofrenia (véase Toriumi *et al.*, 2016; Rosburg y Kreitschmann-Andermahr, 2016). Estas evidencias, descritas inicialmente en animales, han sido corroboradas posteriormente en estudios clínicos controlados, así como en individuos consumidores de PCP como droga de abuso, los cuales presentan un cuadro clínicamente indistinguible de los individuos esquizofrénicos (Javitt, 2007; véase revisión Rosburg y Kreitschmann-Andermahr, 2016). Además, hay evidencias clínicas de que la administración, a pacientes esquizofrénicos, de co-agonistas de los receptores NMDA le produce una ligera mejoría de algunos rasgos característicos de la enfermedad (Li *et al.*, 2015a; Stone *et al.*, 2011).

Las evidencias experimentales, como las reseñadas anteriormente, han llevado al convencimiento de que la neurotransmisión glutamatérgica está implicada en la enfermedad, en lo que actualmente se conoce como **«hipótesis de la hipofunción de los receptores de NMDA»**. Esta teoría, propuesta inicialmente por Onley y Farber en 1995, postula que la alteración de los receptores NMDA presentes en las interneuronas gabérgicas serían las responsables de la desinhibición de las mismas, lo cual conduciría a una excitotoxicidad del glutamato. Esta teoría

se complementaba con la aparición de síntomas propios de la enfermedad cuando se administran diferentes antagonistas del receptor NMDA (Mouri *et al.*, 2007). Además, se ha visto reforzada por el descubrimiento de que alteraciones en varios genes relacionados con la vía glutamatergica (G72, NRG1, GRIA4, GRM3, GRM8, GRIN2D o GRIN2A) son susceptibles de desarrollar una esquizofrenia (Yoshimi *et al.*, 2016; Sacchi *et al.*, 2016), e incluso se han desarrollado ratones transgénicos de algunos de ellos, como el NRDG1, como modelos animales de la enfermedad (Papaleo *et al.*, 2016). Por otra parte, se cree que esta hipofunción puede desencadenar alteraciones en la neurotransmisión de la dopamina.

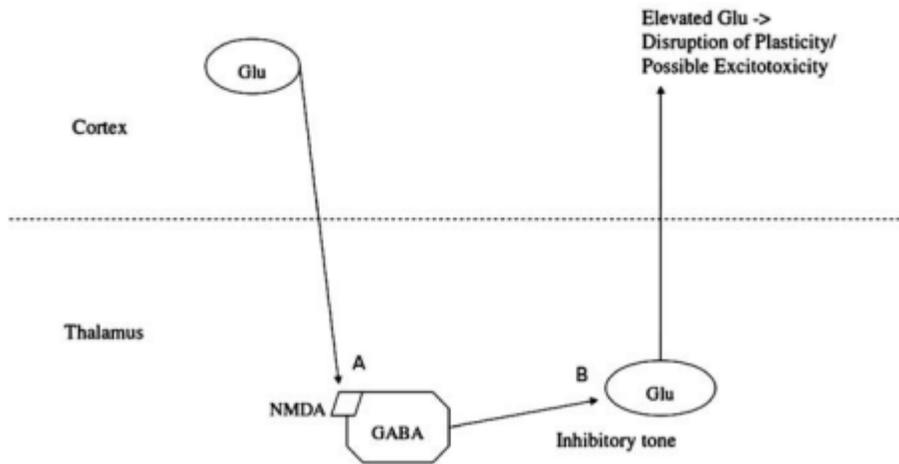
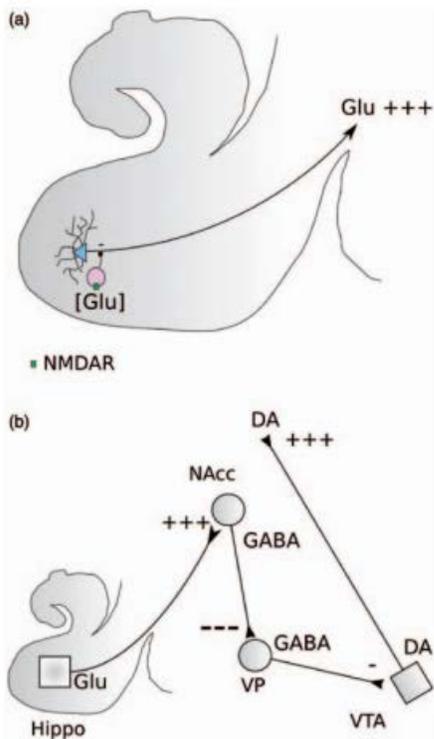


Figura 3. Modelo hipotético por el cual los antagonistas del receptor NMDA producen un incremento de los niveles de glutamato cortical: la inhibición del receptor NMDA localizado en interneuronas GABA (A) conlleva a la desinhibición de las neuronas glutamatergicas sobre las que se proyectan (B). Tomado de Stone *et al.*, 2011.



La *vía glutamatérgica cortical*, que proyecta a los núcleos del tronco encefálico, ejerce una regulación de la *vía mesolímbica*, a través de las interneuronas gabérgicas del ATV. Cuando esta vía cortical es activada, las interneuronas ejercen un efecto inhibitorio sobre la liberación de DA en la vía mesolímbica. Por el contrario, si la actividad glutamatérgica de esta vía descendente está disminuida, o el freno gabaérgico falla, se produce una hiperactividad dopaminérgica responsable, en parte, de los síntomas positivos, o desencadenando incluso una psicosis. Finalmente, esta vía descendente también regula la *vía dopaminérgica mesocortical en el ATV* mediante estimulación tónica. Si existiese un fallo en esta vía, resultaría en una *hipoactividad de la vía mesocortical*, que podría explicar los síntomas negativos, cognitivos y afectivos de la esquizofrenia.

Figura 4. Tomada de Stone et al., 2011.

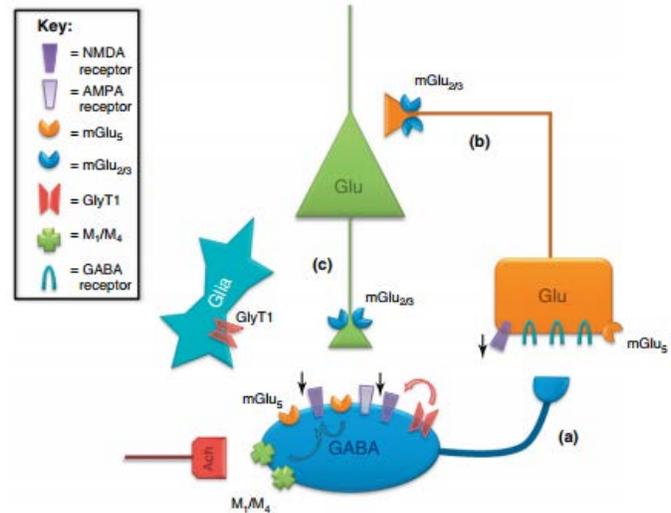
De esta hipótesis se deriva que la elevación de los niveles de glutamato y de su co-agonista glicina, pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad. De hecho, en este momento existe un número considerable de compuestos en fase clínica de investigación, que actúan sobre la neurotransmisión glutamatérgica, y más concretamente sobre el receptor metabotrópico GluR3, o sobre el sitio de unión de glicina al receptor de NMDA (véase apartado 7).

De cualquier forma, la hipótesis glutamatérgica y la hipótesis clásica dopaminérgica no son mutuamente excluyentes ya que las vías cerebrales de estos neurotransmisores están interrelacionadas. De hecho, la liberación de glutamato está regulada por los receptores presinápticos D₂ presentes en las vías corticolímbicas y corticoestriatales.

Desde un punto de vista teórico existen varias dianas farmacológicas con potencialidad terapéutica en esta enfermedad:

- 1- Receptor NMDA (co-agonistas y antagonistas no competitivos)
- 2- Sitio de fijación de glicina
- 3- El transportador de glicina
- 4- El receptor mGu2/3
- 5- El receptor mGuR5
- 6- El receptor AMPA

Figura 5. Tomada de Fields et al., 2011.



5.3.1. Receptor NMDA como posible diana terapéutica

Los receptores de glutamato del tipo NMDA son proteínas de membrana muy complejas, tanto desde el punto de vista estructural como funcional. Son estructuras oligoméricas que forman un canal catiónico operado por ligando, el cual permite la permeación de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} .

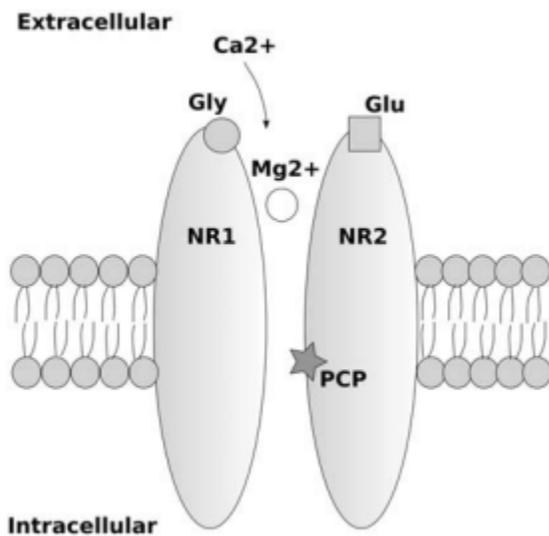


Figura 6 Tomada de Stone et al., 2011.

Estos receptores presentan una serie de propiedades que los hacen únicos entre los canales iónicos dependientes de ligando, como son su bloqueo por Mg^{2+} , dependiente de voltaje, y su alta permeabilidad al Ca^{2+} . Constituyen una familia en la que cada miembro está compuesto por varias subunidades (generalmente cuatro) de las cuales al menos una es del tipo NR1 y una o varias subunidades reguladoras del tipo NR2A-NR2D (figura 6), lo que proporciona una gran diversidad de formas moleculares diferentes. Hasta el momento sólo se ha clonado un gen del tipo NR1 y cuatro del tipo NR2.

La complejidad funcional de los receptores NMDA se manifiesta por el gran número de sitios de reconocimiento y unión a ligandos que poseen, así como por las interacciones alostéricas que las mismas provocan (figura 7). Además del sitio de unión a glutamato, estos receptores contienen un sitio de unión a substratos endógenos como glicina y D-serina, aunque ninguno de los dos tiene la capacidad de abrir el canal en ausencia de glutamato. El sitio de unión a glicina regula, en presencia del co-agonista principal el glutamato, el tiempo de apertura del canal y la velocidad

de desensibilización del mismo. Poseen también otros sitios reguladores que reconocen poliaminas, protones, Zn^{2+} y glutatión (entre otros agentes redox). El significado fisiológico, la interacción y coordinación de todos estos sitios reguladores no se conocen con detalle, pero da una idea de la complejidad del funcionamiento de estas proteínas, así como de su intervención en múltiples procesos.

Otro aspecto muy interesante de los receptores NMDA es su bloqueo por iones Mg^{2+} en un proceso dependiente de voltaje. Esta singularidad hace que puedan funcionar en forma de «apagado» o «encendido» por simples cambios en el potencial de membrana. El Mg^{2+} se une a un sitio específico que se encuentra en el interior del poro iónico y cercano físicamente al sitio de unión de los antagonistas del canal (ketamina, fenilciclidina, dizocilpina). Como resultado de estas interacciones, los receptores NMDA son los únicos receptores glutamatérgicos sensibles tanto a voltaje como a ligandos, lo que les sitúa en una «**posición de privilegio**» para, integrando señales múltiples, actuar en procesos de potenciación a largo plazo.

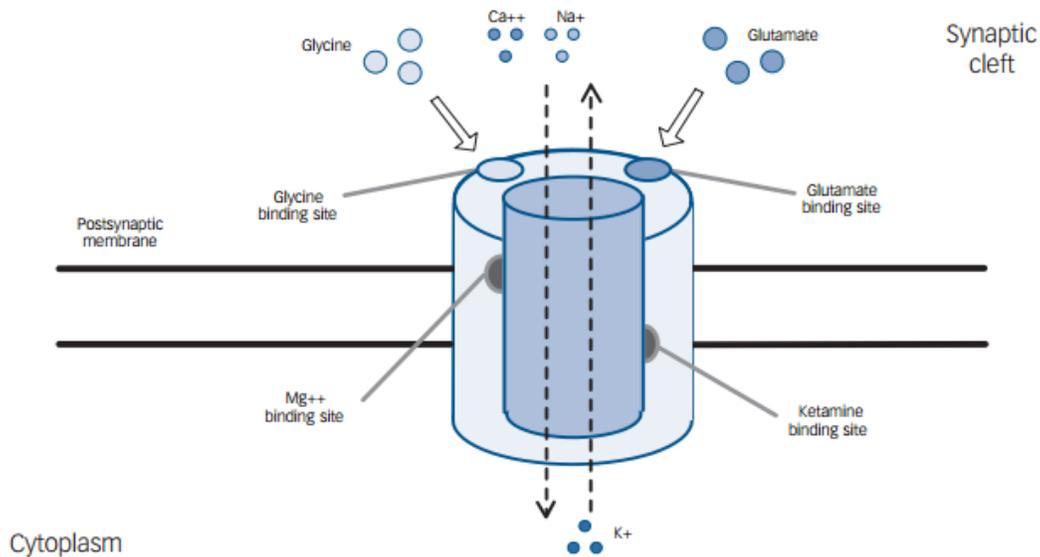


Figura 7. Esquema del receptor NMDA del glutamato y sus sitios de modulación. Tomada de Papanastasiou et al., 2013.

Llevado a la idea generalizada de que una hipofunción de los receptores NMDA está involucrada en la etiología de la esquizofrenia se ha observado que ratones con niveles bajos de la subunidad NR1, y ratones *knockout* de la subunidad NR2, muestran un comportamiento muy similar a los síntomas clínicos de esquizofrenia y que pueden ser atenuados mediante el tratamiento con fármacos antipsicóticos (Gómez y Zafra, 2009).

Por otra parte, animales modificados genéticamente de la subunidad NMDAR1, del sitio de interacción con la glicina, muestran alteraciones en los procesos de potenciación a largo plazo (LTP) y de aprendizaje. Estos hallazgos, junto con otros derivados de la clínica, apoyan el papel

de los receptores NMDA en la esquizofrenia, y el convencimiento de que agentes capaces de potenciar la actividad de estos receptores pueden aliviar los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la enfermedad.

Se ha descrito que el flujo de dopamina subcortical aumenta tras el tratamiento con antagonistas de NMDA (Balla *et al.*, 2001) y que los fármacos antipsicóticos atípicos, como la clozapina, revierten los déficits cognitivos inducidos por la administración subcrónica de PCP (Elsworth *et al.*, 2008). Estos hallazgos experimentales sugieren que una hipofunción en la actividad de receptores NMDA podría ser responsable de un exceso de actividad dopaminérgica.

La gran diversidad de sitios moduladores de los receptores NMDA debería ofrecer, al menos en teoría, muchas posibilidades de manipulación farmacológica. Sin embargo, todos los agonistas directos de los receptores ensayados hasta el momento, han resultado ser neurotóxicos, o conllevan efectos indeseados paralelos muy importantes. Una vía indirecta de activación de los receptores NMDA parece ser más efectiva. Se trata de intervenir a través de sitios moduladores indirectos, como el sitio de unión de aminos y, sobre todo, el sitio del co-agonista obligado glicina. A través de este mecanismo, los niveles de glutamato no se alteran, o son regulados extracelularmente por sus transportadores. Los primeros ensayos clínicos administrando glicina a pacientes esquizofrénicos han dado resultados modestos, posiblemente debido a la baja penetración de la glicina, aunque indefectiblemente apoyan la hipótesis glutamatérgica de la enfermedad. Mucho más efectivos parecen ser las aproximaciones derivadas del aumento de niveles sinápticos de glicina mediante la inhibición de sus sistemas de recaptación, tal como se describirá más adelante.

Además de los hallazgos descritos anteriormente que sirvieron para formular la hipótesis de la “hipofunción NMDA” y/o “alteración del sistema glutamatérgico en la esquizofrenia”, existen otras evidencias que también la avalan:

1. Mediante técnicas de *neuroimagen* se observó una disminución del *binding* de NMDA en pacientes esquizofrénicos sin tratamiento (figura 8), que se normalizaba en aquellos que tomaban clozapina u otros fármacos antipsicóticos (Stone *et al.*, 2011). En otro tipo de técnicas de neuroimagen, que permiten comparar la oxigenación de la sangre tras un tratamiento, se observó que la ketamina no alteraba el flujo sanguíneo sino que los cambios observados se debían a los efectos cognitivos dependientes de tarea.
2. Mediante *Resonancia Magnética Espectroscópica* se ha observado una elevación de los niveles de glutamato y, en ocasiones de GABA, en pacientes esquizofrénicos que nunca habían tomado medicación (Urban y Abi-Dargham, 2010).

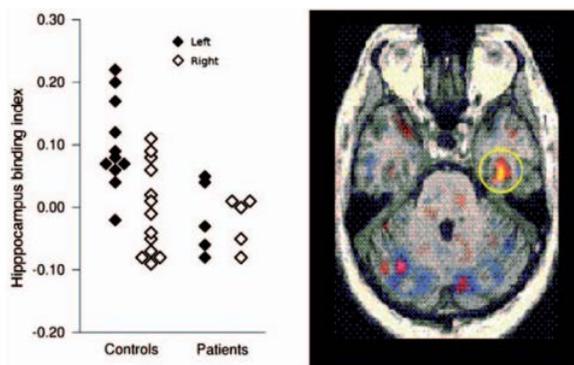


Figura 8. Reducción del binding del receptor NMDA en el hemisferio izquierdo en pacientes esquizofrénicos libres de tratamiento y machedos con controles sanos. Imagen tomada de Stone *et al.*, 2011.

3. Las técnicas neuroquímicas permitieron demostrar que la administración de ketamina producía una disminución del *binding* D_2/D_3 en el estriado, lo que conlleva a una disminución de la liberación de dopamina. También resultaba afectado el *binding* de receptores serotoninérgicos presentes en las neuronas de GABA, lo que la relaciona con la hipótesis glutamatérgica (disfunción GABA) (Poels *et al.*, 2014).
4. Alteraciones de varios genes en el paciente esquizofrénico como la neuregulina, disbindina, DISC1 y COMT, entre otros, que están implicados en la regulación de la neurotransmisión glutamatérgica (Urban y Abi-Dargham, 2010; González-Castro *et al.*, 2016; Shukla *et al.*, 2016).
5. Una reducción de los marcadores presinápticos de las interneuronas gabérgicas en el hipocampo y en capas intermedias del córtex prefrontal y cingulado de pacientes esquizofrénicos (Poels *et al.*, 2014).

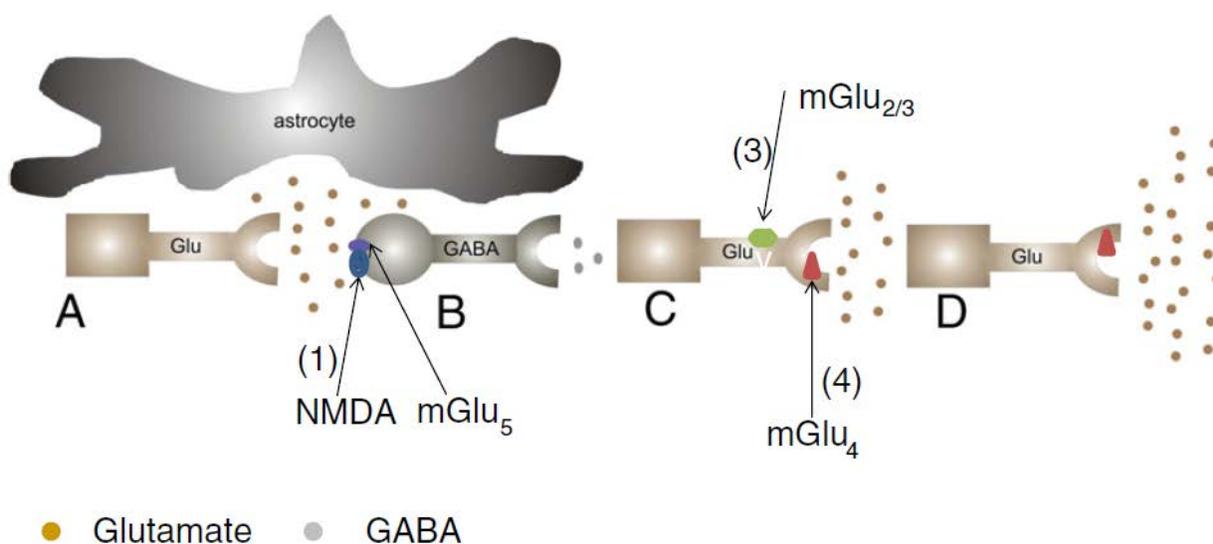


Figura 9. Modelo propuesto de los circuitos neuronales subyacente a la hipótesis de la esquizofrenia basada en la hipofunción del receptor NMDA. En condiciones normales, el glutamato de los astrocitos o las neuronas (A) activan

los receptores NMDA localizados en las neuronas de proyección gabérgicas subcorticales (B) que proporcionan un control inhibitorio sobre las neuronas excitadoras glutamatérgicas tálamo-corticales (C). La hipofunción o el bloqueo de estos receptores NMDA (1) en las neuronas gabérgicas, que normalmente están influenciadas por un tono excitatorio, provoca un descenso de la activación de las neuronas gabérgicas inhibitorias. Este descenso de excitación producido sobre las neuronas gabérgicas inhibitorias conduce a una desinhibición de las neuronas glutamatérgicas (C) que normalmente proporcionan un input excitador a las neuronas piramidales de la corteza prefrontal (D). Esta desinhibición de las neuronas glutamatérgicas puede conllevar a un aumento en la liberación de glutamato, que finalmente influye sobre otros neurotransmisores o neuromoduladores. Las posibles dianas de los antipsicóticos incluyen: (2) los receptores mGlu5; (3) los receptores mGlu2/3 y (4) los receptores mGlu4. Tomada de Wierońska *et al.*, 2016.

En resumen, varios estudios han vislumbrado el potencial terapéutico de esta vía y en especial mediante dos mecanismos: a) la modulación de la actividad del receptor NMDA y, b) la inhibición de la recaptación de glutamato reduciendo la neurotoxicidad dañina derivada de las alteraciones del receptor NMDA.

5.3.1.1. Agonistas glutamatérgicos glicinérgicos

La activación del receptor NMDA es modulada, de forma positiva, por medio de la glicina al interactuar con un lugar de unión específico. La unión de la glicina es necesaria para abrir el canal NMDA, una vez que el receptor ha sido activado por el agonista glutamatérgico (Dannhardt y Khol, 1998); por tanto, la glicina y los agonistas glicinérgicos se comportan como co-agonistas glutamatérgicos y, promoverían una excitación de las interneuronas gabérgicas, las cuales inactivaría la señal de las neuronas glutamatérgicas excitadoras piramidales causantes de la excitotoxicidad (Danysz y Parsons, 1998).

Su implicación se ha vislumbrado mediante estudios realizados en roedores. Roedores mutantes con una afinidad reducida del receptor glicínico NMDA, así como roedores tratados con un antagonista de estos receptores, mostraban síntomas cognitivos y alteraciones en el comportamiento similares a la esquizofrenia (Labrie *et al.*, 2008).

5.3.1.2. Antagonismo no competitivo NMDA: memantina

La memantina es un bloqueante parcial, no competitivo, del receptor NMDA. Se trata de un análogo del Mg^{2+} , el antagonista endógeno del receptor NMDA, que solo tiene una carga positiva, de manera que muestra una dependencia de voltaje superior a la del magnesio. La memantina reduce la concentración de magnesio, prolonga la duración de la apertura del canal NMDA y reestablece la plasticidad sináptica que es crucial en los procesos de memoria y aprendizaje (Johnson y Kotermanski, 2006). Se ha propuesto para el tratamiento en las etapas iniciales de la enfermedad debido a su capacidad para contrarrestar la excitotoxicidad del glutamato (de Bartolomeis *et al.*, 2012).

5.3.1.3. Inhibición del transportador de glicina

El transportador de glicina es una proteína localizada en los astrocitos que, una vez liberada la glicina en las sinapsis, permite su reentrada al interior de la célula (figura 5). Se ha hipotetizado en su inhibición para permitir un incremento en los niveles de glicina sinápticos con una consecuente facilitación de la neurotransmisión mediada por los receptores NMDA.

5.3.2. Activación de los receptores mGluR2/3

La implicación de estos receptores se basa en que las interneuronas gabérgicas en el SNC son activadas por axones colaterales de neuronas excitadoras. Basándonos en la hipótesis de la excitotoxicidad glutamatérgica, la hiperactividad glutamatérgica es consecuencia de la hipofunción de los receptores NMDA en las interneuronas, la cual reduce la influencia inhibitoria sobre las neuronas piramidales corticales y un aumento de la neurotransmisión glutamatérgica (AMPA/KA). Este proceso desencadena un daño excitotóxico y cognitivo (Onley y Farber, 1995; Nakazawa *et al.*, 2012).

Los agonistas mGluR2/3 se han propuesto como posibles candidatos por su acción inhibitoria sobre la liberación de glutamato en las neuronas excitatorias piramidales, aliviando la sintomatología en los pacientes esquizofrénicos. Este efecto es debido a la activación de los receptores presinápticos mGluR2/3, a través de la activación de proteínas Gi/o y disminución de los niveles de AMPc (Moghaddam, 2004). Sin embargo, no hay que olvidar que también se localizan a nivel postsináptico facilitando la neurotransmisión glutamatérgica, lo cual contrarresta la acción anterior (Cheng *et al.*, 2013).

La solución a esto aparece cuando en varios artículos se postula que una acción rápida, y de corta duración, actúa sobre receptores presinápticos, mientras que una acción a largo plazo activa los receptores postsinápticos (Li *et al.*, 2015a). Resulta incierto cuál es el proceso descrito por el que este tipo de fármacos desarrolla su acción; lo que sí es conocido, es que actúan sobre algunas de las funciones cerebrales superiores, como son la cognición y el comportamiento. Parece ser que la activación de los receptores presinápticos es directa e inmediata, mientras que la acción sobre los receptores postsinápticos requiere una acción más lenta e indirecta, ya que activa las vías intracelulares de una manera más pausada, para regular los receptores glutamatérgicos. Es posible que, mediante una reducción de la acción glutamatérgica presináptica y una facilitación postsináptica, los agonistas mGluR2/3 sean capaces de modular la transmisión sináptica, y “resetear” el balance de la actividad sináptica hacia una nueva situación, aliviando consecuentemente el exceso glutamatérgico en pacientes esquizofrénicos. Todavía se está explorando como funciona esta vía mediante la reducción a nivel presináptico y el aumento de la funcionalidad del receptor postsináptico, para poder desarrollar una nueva diana terapéutica (Li *et al.*, 2015a).

Además de este tipo de acción, es importante resaltar que los receptores mGluR2/3 interactúan con las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas, así como con el sistema gabérgico, lo que permite comprender mejor sus mecanismos reguladores y su potencial en el tratamiento de la esquizofrenia.

Diversos artículos han demostrado que una elevada función dopaminérgica está relacionada con una disfunción glutamatérgica en la esquizofrenia (Pauli *et al.*, 2013) y la serotonina regula ambas en la corteza y en regiones subcorticales (de Bartolomeis *et al.*, 2012). Un estudio otorga evidencias, tanto *in vitro* como *in vivo*, acerca de la falta de interacción entre los receptores D₂ dopaminérgicos y los agonistas mGluR2/3 LY354740 y LY379268 (Fell *et al.*, 2009).

Además de las interrelaciones entre los receptores D₂ y mGluR2/3, se ha descrito que la interacción 5HT_{2A}-mGluR2 está implicada en las alteraciones corticales que se observan en la esquizofrenia, estableciendo una posible diana para el tratamiento de la enfermedad. En este sentido, se ha demostrado la existencia de un heterodímero 5-HT_{2A}-mGluR2 que se encuentra alterado en pacientes esquizofrénicos y cuya activación parece reducir o suprimir los efectos alucinógenos de fármacos psicomiméticos (González-Maeso *et al.*, 2008).

Por otra parte no hay que olvidar que ciertas vías de señalización intracelular (ej. Akt/GSK-3 β), que son cruciales en la fisiopatología de la psicosis y la esquizofrenia, pueden estar reguladas por interacciones entre la dopamina, serotonina, GABA y glutamato. Es importante tener en cuenta estas interacciones a la hora de evaluar la eficacia de un fármaco.

Es posible que durante la progresión de la esquizofrenia, la alteración glutamatérgica se presente en una primera etapa de la enfermedad con deterioro cognitivo y que después se sumen las alteraciones en las vías dopaminérgicas, serotoninérgicas o gabérgicas con la manifestación de los síntomas negativos y psicosis consecuente (Howes y Kapur, 2009).

Papel de los receptores mGluR2 y mGluR3 en las acciones antipsicóticas y neuroprotectoras. Existen evidencias que indican que los receptores mGluR2 y mGluR3 median diferentes acciones en el cerebro y que pueden ser atribuidas a su diferente distribución regional en el SNC (Marek, 2010).

La utilización de un agonista no selectivo del receptor mGluR2/3, LY459477, permitió dilucidar inicialmente la distribución de los receptores mGluR2 y mGluR3 en ratones *knockout* carentes de cada uno de los subtipos o de ambos. A través de esta aproximación metodológica, se ha descrito que áreas como la corteza prefrontal, el giro dentado del hipocampo, el núcleo mamilar central y la habénula central, presentan alta densidad de receptores mGluR2; mientras que los receptores mGluR3 predominan en la corteza entorhinal, la corteza piriforme, la corteza hipocampal, la sustancia negra y el núcleo talámico sensitivo (Wright *et al.*, 2013). En relación a su localización a nivel celular, ambos se expresan en neuronas, pero solo el receptor mGluR3 está presente en astrocitos.

Más evidencias del papel que juegan estos receptores mGluR2 y mGluR3 en la esquizofrenia provienen de la administración de otro agonista potente mGluR2/3, LY404039, en estos ratones *knockout*. Se ha demostrado que en el modelo de psicosis inducida por PCP y AMPH la eficacia antipsicótica del LY404039 es dependiente de la estimulación de los receptores mGluR2 (Fell *et al.*, 2008; Wooley *et al.*, 2008); mientras que en astrocitos carentes del receptor mGluR3, el agonista LY379268 ejerce una acción neuroprotectora (Corti *et al.*, 2007). Todos estos hallazgos

confirman la implicación de los receptores mGluR2 y mGluR3 en las acciones antipsicóticas y neuroprotectoras, respectivamente.

5.3.3. Activación del receptor glutamatérgico mGluR5

Los receptores mGluR5 juegan un papel importante en la regulación neuronal excitadora mediada por glutamato y en los fenómenos de potenciación (LTP) y depresión (LTD) a largo plazo, lo que sugiere que su activación puede estar implicada en la mejoría de déficit cognitivos (Ayala *et al.*, 2009). Son receptores postsinápticos que están involucrados en la activación neuronal, facilitando la despolarización, e incrementando la capacidad despolarizante de receptores NMDA (Awad *et al.*, 2000). La amplificación de la señalización NMDA mediante este estímulo, proporciona la base para sugerir que la activación de los receptores mGluR5 podría reestablecer el normal funcionamiento de los NMDA, que se encuentra alterada en esta patología. Sin embargo, esta activación no funciona con agonistas directos de este receptor, ya que causa una rápida desensibilización del receptor. Otro posible abordaje terapéutico consiste en la utilización de moduladores alostéricos positivos (PAMS), que propician la unión de agonistas y facilitan la activación del receptor (Shipe *et al.*, 2005).

5.3.4. Modulación de los receptores AMPA

Los receptores AMPA del glutamato pueden representar una diana en el desarrollo de futuros antipsicóticos. Las primeras evidencias provienen de estudios *postmortem* procedente de pacientes esquizofrénicos, cuya densidad está aumentada y disminuida en el córtex prefrontal y en el CA2 el hipocampo, respectivamente (Deakin *et al.*, 1989; Gao *et al.*, 2000).

Las ampakinas son moduladores alostéricos positivos de estos receptores que incrementan la duración de apertura del canal (Suppiramaniam *et al.*, 2001). Por otro lado, los receptores AMPA, ejercen un papel en el inicio de eventos responsables de la plasticidad sináptica, así como en los fenómenos de potenciación a largo plazo mediada por la activación de los receptores NMDA (Dozmorov *et al.*, 2006). Dado que los receptores NMDA tienen un átomo de magnesio que bloquea el canal, la activación de los canales AMPA disocia el átomo de magnesio, propiciando la activación de la vía glutamatérgica, y por lo tanto, pueden propiciar una excitotoxicidad del glutamato.

5.4. Señalización del glutamato como diana vía colinérgica

Conjuntamente con los sistemas de neurotransmisión glutamatérgico y monoaminérgico, el sistema colinérgico también parece estar implicado en la etiología de la esquizofrenia. Se ha descrito que los antagonistas muscarínicos, pueden desencadenar, de forma transitoria, síntomas psicóticos en personas no psicóticas y potenciar los ya existentes en pacientes esquizofrénicos (Melancon *et al.*, 2013). Por otra parte, en los estudios *postmortem* de sujetos esquizofrénicos se ha observado una reducción en la densidad de receptores muscarínicos, tanto en la corteza prefrontal como en el hipocampo (Melancon *et al.*, 2013).

Los receptores muscarínicos de la acetilcolina (ACh) comprenden 5 subtipos agrupados en dos familias: la *M1-like* y la *M2-like*. Los *M1-like* (M1, M3 y M5) presentan una localización postsináptica y cuando son inervados por la ACh facilitan la transmisión neuronal. Contrariamente, los receptores *M2-like* (M2 y M4), se localizan a nivel pre- y postsináptico, actuando como autorreceptores que controlan la liberación de ACh en la sinapsis y como heterorreceptores inhibiendo la actividad neuronal. De todos ellos, los M1 y M4 han emergido como potenciales dianas de intervención farmacológica en la esquizofrenia. Estudios revelan que una disfunción de ambos en el hipocampo y corteza, conlleva a un incremento en los niveles de dopamina y déficit de memoria (Carruthers, *et al.*, 2015).

A nivel molecular, el receptor M1 colocaliza con los receptores NMDA en las neuronas piramidales hipocampales, y su activación en las neuronas presinápticas colinérgicas, crea un potencial de acción mediado por el receptor NMDA en el hipocampo. Numerosos estudios confirman la colocalización del receptor M1 con la subunidad NR-1 del receptor NMDA, por lo tanto la potenciación de este podría ser de gran ayuda en el tratamiento de la esquizofrenia; sobre todo en lo que al aspecto cognitivo se refiere (Melancon *et al.*, 2013).

En la actualidad están desarrollados compuestos que actúan como moduladores alostéricos y ortostéricos sobre los receptores M1 y M4, así como otros que pueden comportarse como agonistas alostéricos u ortostéricos, dependiendo de las condiciones (Field *et al.*, 2011; Melancon *et al.*, 2103). Algunos inhibidores de la acetilcolinesterasa exhiben eficacia antipsicótica, con una limitación de efectos adversos (Field *et al.*, 2011).

6. POSIBLES MECANISMOS ADICIONALES

El antibiótico *minociclina* ha mostrado, inesperadamente, una reducción de los efectos negativos y déficits cognitivos derivados del antagonismo sobre los receptores NMDA en roedores. A pesar de que no se ha dilucidado el mecanismo responsable de dicha acción, es posible que provenga de la inhibición de la excitotoxicidad glutamatérgica, mediada por el óxido nítrico, a través de la inhibición de las MAP kinasas y la *c-jun* quinasa terminal (proteína responsable del estímulo que regula funciones celulares como la neurodegeneración, la apoptosis, la diferenciación celular y la proliferación) (Field *et al.*, 2011; Giovanoli *et al.*, 2016).

El *cannabidiol* (CBD), un constituyente del cannabis, podría tener un efecto modulador sobre la neurotransmisión glutamatérgica, ya que mejora los síntomas en roedores tratados con antagonistas NMDA como la ketamina. Estudios en ratones tratados con CBD y Delta9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) mostraron una menor incidencia en la aparición de síntomas relacionados con la enfermedad, debido a las propiedades agonista parcial sobre los receptores cannabinoides. En otros estudios en los cuales se inducía a los roedores a una intoxicación con cannabis con alto grado de CBD, no aparecían déficits cognitivos, en relación con otros intoxicados con bajos niveles de CBD (Zuardi *et al.*, 2006; Roser *et al.*, 2010; Hallak *et al.*, 2011). El mecanismo por el que actúa esta molécula no ha sido dilucidado completamente, pero es conocido que el CBD antagoniza el efecto que ejercen los endocannabinoides y del Δ^9 -THC sobre la transmisión gabérgica y glutamatérgica (Zuardi *et al.*, 2006; Roser *et al.*, 2010; Hallak *et al.*, 2011).

7. FÁRMACOS EN DESARROLLO

7.1. Basados en la hipótesis glutamatérgica

A día de hoy no existen fármacos aprobados para el tratamiento de la esquizofrenia cuya diana principal sea el sistema glutamatérgico. Sin embargo, a continuación expondré algunas de las posibilidades de la intervención farmacológica de compuestos que podrían representar una nueva era en la terapéutica de la enfermedad.

7.1.1. Agonistas glutamatérgicos mGluR2/3

Se han publicado múltiples estudios para demostrar la futura utilidad del agonismo sobre estos receptores (tabla 3). Uno de los modelos utilizados para este fin fue el modelo animal de esquizofrenia inducida por anfetamina (AMPH). Este modelo está basado en la administración de AMPH, la cual produce un incremento de la actividad noradrenérgica y dopaminérgica en la región mesolímbica del cerebro, causando síntomas relacionados con la enfermedad, incluida la hiperlocomoción (Auclair *et al.*, 2002). Se ha observado que el tratamiento con compuestos desarrollados por la compañía farmacéutica Lilly como LY354740 y LY379268 revertían los efectos inducidos por AMPH, demostrando una mejora del comportamiento en estos animales (Galici *et al.*, 2005; Woolley *et al.*, 2008).

Otros modelos farmacológicos, comúnmente conocidos, tienen como diana el sistema glutamatérgico. Estos modelos están basados en la inducción de “manifestaciones psicóticas” con antagonistas del receptor NMDA como PCP, ketamina y MK-801. En el modelo de inducción de síntomas esquizofrénicos con PCP, los agonistas mGluR2/3 utilizados (LY379268, LY354740, LY404039 y LY544344), mostraron una auténtica efectividad revirtiendo los comportamientos “anormales” de los animales, así como disminuyendo la hiperlocomoción inducida por PCP (Cartmell *et al.*, 1999; Rorick-Kehn *et al.*, 2007; Woolley *et al.*, 2008; Profaci *et al.*, 2011). El LY379268 además resultó efectivo en la reversión de la hiperlocomoción inducida por ketamina y MK-801 (Chartoff *et al.*, 2005).

La cuestión importante es si este tipo de fármacos presentan eficacia sobre los síntomas negativos o cognitivos. Estudios recientes indican que los agonistas mGluR2/3, como el LY379238, revierten los déficits de memoria y el síndrome esquizoide inducido por estrés neonatal. En este sentido, algún estudio reseña que los moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR2, como el LY487379, promovían mayor flexibilidad cognitiva (Nikiforuk *et al.*, 2010), el control inhibitorio comportamental y respondían a la estimulación sensitiva (Copeland *et al.*, 2012), en roedores tratados con PCP. Sin embargo, Schlumberger y cols., en el año 2009, describieron que ciertos agonistas mGluR2/3, como el LY354740, no modificaban las alteraciones en la memoria de trabajo, ni producían una mejoría de la amnesia producida por PCP. Por lo tanto este tipo de incongruencias entre los trabajos publicados hace dudar acerca de la eficacia de estos compuestos, de forma que falta mucho por investigar.

	Activity	Compound	Effect
mGlu ₅	mGlu ₅ PAM	DFB	MPEP site ligand; shifts glutamate concentration response curve in cell-based assays
		CPPHA	Potentiates NMDA receptor function in hippocampal slices
		CDPPB	MPEP site ligand; antipsychotic efficacy in animal models
		VU-29	Potentiates LTP and LTD in hippocampal slices
		VU0360172 ADX47273	Antipsychotic efficacy in animal models
mGlu _{2/3}	mGlu _{2/3} agonist	LY379268	Antipsychotic efficacy in animal models
		LY354740	Antipsychotic efficacy in animal models and human clinical trials
		LY404039 (LY2140023)	
	mGluR ₂ PAM	LY487379 BINA	Antipsychotic efficacy in animal models
M ₁ /M ₄	M ₁ /M ₄ agonist	Xanomeline	Robust efficacy in reducing both positive and cognitive symptoms in humans
	M ₁ agonist	AC-42	First allosteric agonist of M ₁
		NMDC	Potentiates NMDA receptor function in hippocampal slices
		TBPB	Antipsychotic efficacy in animal models; reduced side effects
		77-LH-28-1	
		AC-260584	
		VU0184670 VU0357017	Improved pharmacokinetic profile; antipsychotic efficacy in animal models
	M ₁ PAM	VU0090157 VU0029767	Pure PAM in cell-based assays
		BQCA	Antipsychotic efficacy in animal models
	M ₄ PAM	Thiochrome	PAM with selective effect on M ₄ cooperativity
		VU0010010	Increases ACh affinity and cooperativity; potentiates M ₄ receptor function in hippocampal slices
		LY2033298	Potentiates M ₄ receptor function in hippocampal slices
		VU0152099 VU0152100	Optimized VU0010010 analog; antipsychotic efficacy in animal models
GlyT1	Inhibitor	Sarcosine	Endogenous antagonist; antipsychotic efficacy in animal models with limiting motor side effects
		NFPS/ALX-5407	Antipsychotic efficacy in animal models
		Merck (S)-13h	
		SSR103800 SSR504743	
		RG1678	Antipsychotic efficacy in both animal models and human clinical trials

Tabla 3. Tomada de Field et al., 2011.

Es importante reseñar que la esquizofrenia es un síndrome neurodegenerativo, en el cual, la disfunción NMDA ocurre de manera muy temprana. Por ello, el tratamiento en una etapa inicial representaría una gran mejora de la enfermedad en cuanto a síntomas cognitivos se refiere, así como prevendría otros efectos deletéreos futuros. Esta afirmación se corrobora mediante investigaciones preclínicas en las que se obtuvieron resultados alentadores tras el tratamiento con inhibidores de NMDA a corto plazo, aunque no a largo plazo (Galici *et al.*, 2005; Nikiforuk *et al.*, 2010). En este sentido, se ha descrito que el tratamiento con compuestos que actuaran sobre la disfunción NMDA provocaba mejorías a corto plazo en el modelo de PCP en ratones, mientras que en aquellos no tratados con PCP su situación empeoraba. Esto hace pensar en la utilidad de estos compuestos en aquellos pacientes que presentan un déficit NMDA, pero no en otros casos.

Balance de efectividad de estos fármacos en el tratamiento. En un ensayo doble ciego, randomizado, publicado por Lilly, se comparaba el agonista mGluR_{2/3} LY2140023 con la olanzapina, para el tratamiento de esquizofrenia con desorden bipolar, con un grupo control

tratado con placebo. Este estudio clínico en fase III tuvo éxito inmediato, ya que pacientes tratados con 40 mg de LY2140023 (d.i.d.), mostraban mejoría tanto en síntomas positivos como negativos, pero no cognitivos, en comparación con el placebo (Patil *et al.*, 2007). Sin embargo, en 2012, este mismo agonista en fase III fracasó cuando se evaluó su eficacia según la escala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01086748> (Adams *et al.*, 2013), lo cual hizo cuestionar a la comunidad científica si este tipo de fármacos demostraría un éxito en el tratamiento de la esquizofrenia. La causa del fallo fue multifacética: por un lado, el historial previo de los pacientes en el que se incluían pacientes que habían sido tratados previamente con antipsicóticos que afectaban a la dopaminérgica y/o la serotoninérgica y, en segundo lugar, su estado clínico “hiperdopaminérgico” que pudo contribuir a que estos compuestos actuaran sobre esta vía en vez de sobre la glutamatérgica (Howes y Kapur, 2014). Además, los pacientes incluidos en este estudio presentaban una densidad de receptores mGluR2/3 semejante a los sujetos sanos, a pesar de que existía una correlación negativa entre esta densidad receptorial y la edad de los pacientes en la esquizofrenia (Frank *et al.*, 2005). Esto contribuye a pensar que los individuos que muestran mejorías cognitivas son aquellos sin alteraciones en la vía dopaminérgica. Concluyo resaltando que la mejoría cognitiva de este grupo de fármacos sería en aquellos pacientes que muestran una hipofunción del receptor NMDA y que las alteraciones del sistema glutamatérgico se dan en edades más tempranas.

Potenciales compuestos agonistas mGluR2/ antagonistas mGluR3, PAMS sobre mGluR2 y agonistas selectivos mGluR2. Como se ha comentado anteriormente, los receptores mGluR2 y mGluR3 juegan un diferente rol en la regulación neuronal y en la función sináptica. Se ha hipotetizado que, a mayor selectividad y potencia mGluR2, mayor eficacia antipsicótica. Pese a la dificultad de desarrollar agonistas muy selectivos, el compuesto LY395756 (Li *et al.*, 2015b) combina propiedades agonista sobre mGluR2 y un cierto antagonismo sobre el receptor mGluR3. Asimismo han ido apareciendo PAMs del receptor mGluR2 como el LY487379 y la bifenillindanona A (BINA) (Niswender y Conn, 2010; Dhanya *et al.*, 2011). Comparando la efectividad de los agonistas mGluR2/3 con los PAMs en modelos de esquizofrenia inducida por PCP o d-anfetamina, se observa una mayor mejoría con los segundos. También se ha observado que otros PAMs mejoran la unión de otros agonistas mGluR2/3, como es el caso del JNJ-40068782 (Lavreysen *et al.*, 2013). Sin embargo un obstáculo de estos moduladores es la incapacidad de la producción de compuestos solubles en agua (Galici *et al.*, 2005).

Un compuesto prometedor en el campo de los PAMs, que podría tener valor gran clínico, es el ADX71149 sintetizado por la compañía Addex Pharmaceuticals y desarrollado por los laboratorios Janssen. Este compuesto ha pasado, en 2013, la fase II como adyuvante en el tratamiento de la esquizofrenia, donde mostró eficacia en la mejoría de los síntomas negativos y superó los criterios de tolerabilidad y seguridad (Hopkins, 2013). Aunque se obtuvieron resultados prometedores en fase II, todavía no se dispone de datos concluyentes en fase III. La investigación sobre PAMs es bastante reciente e insuficiente por lo que se requerirá mayor información preclínica y clínica para una mejor comprensión de sus propiedades.

Ventajas y desventajas de la aplicación de agonistas mGluR2/3 y PAMS. En comparación con los antipsicóticos típicos y atípicos, los agonistas de esta familia han mostrado una serie de ventajas

que promueven una mayor investigación. Entre ellas destaca la ausencia de reacciones adversas tales como extrapiramidalismo, ganancia de peso o síndrome metabólico, derivadas de la actuación sobre la vía dopaminérgica y/o serotoninérgica y producidas por algunos de los antipsicóticos disponibles actualmente.

Por ejemplo, el compuesto LY2140023 produce menos efectos adversos relacionados con el antagonismo del receptor D₂, aunque datos preliminares apuntan a un cierto riesgo de aparición de eventos epilépticos (Mezler *et al.*, 2010). A medida que se incrementa la dosis de LY2140023 en los pacientes, los efectos observados eran básicamente gastrointestinales y neurológicos, aunque no se observaban efectos adversos muy graves. Tampoco se evidenciaban cambios electrocardiográficos significativos, y además era bien tolerado en pacientes sanos. Además no existe efecto rebote cuando se retira el fármaco de manera brusca a las 4 semanas de tratamiento.

A pesar de la escasez de efectos adversos, los agonistas mGluR2/3 no parecen mostrar una mayor eficacia en comparación con los antipsicóticos tradicionales, al menos, en monoterapia (Adams *et al.*, 2013, 2014; Stauffer *et al.*, 2013). De hecho, el LY2140023 fracasó en este sentido, al no mostrar una mayor eficacia en comparación a otros antipsicóticos en la mejora de síntomas positivos y negativos. En otro estudio de fase 2, en el que se comparaba la seguridad de este compuesto con olanzapina, risperidona y aripiprazol en pacientes esquizofrénicos, se observó un rango de tolerabilidad similar entre ellos. La incidencia de efectos adversos serios, se volcó a favor de los pacientes tratados con el LY2140023: vómitos, agitación, dispepsia; mientras que los antipsicóticos atípicos mostraban mayor acatisia y ganancia de peso. A las 8 semanas de tratamiento, todos los compuestos mostraban la misma efectividad sobre los síntomas negativos, mientras que a las 24 semanas se observaba una eficacia mayor en el grupo de los antipsicóticos atípicos (Adams *et al.*, 2013, 2014; Stauffer *et al.*, 2013). Por otra parte, en otro estudio en fase 3, se comparó la efectividad y la seguridad de este compuesto con la del aripiprazol y, como en el estudio anterior, mostraba una menor efectividad, así como mayor cantidad de efectos adversos y tasa de suicidio (Adams *et al.*, 2014). En vista de estos resultados y lo descrito anteriormente podemos concluir que no existen datos concluyentes.

En lo referente a los PAMs, su seguridad, tolerabilidad y potencial terapéutico están siendo investigados en pacientes con esquizofrenia. Aunque está en proceso de investigación, algunos estudios preliminares en fase 2 sugieren un gran potencial en el tratamiento de los síntomas negativos, sobre todo cuando se asocian a otros antipsicóticos (Chue y Lalonde, 2014).

Uso potencial de agonistas mGluR2/3 como tratamiento de refuerzo a antipsicóticos y como promesa en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. De los estudios anteriores se puede concluir que los nuevos agonistas no suponen un progreso en el tratamiento de la esquizofrenia cuando se utilizan en monoterapia, al menos en aquellos pacientes con afectación dopaminérgica pura. Sin embargo, estos agonistas mGluR2/3 podrían ser efectivos como tratamiento adyuvante a otros antipsicóticos tradicionales (Chue y Lalonde, 2014), así como con el resto de familias nuevas de compuestos de los que hablará a continuación. Estos agonistas no han resultado tener una gran efectividad en el tratamiento de síntomas negativos ni cognitivos, en comparación con

otros antipsicóticos, de manera que queda por descubrir fármacos que traten este tipo de síntomas, para lo cual se continúa investigando en los PAM y en los agonistas directos del receptor mGluR2.

7.1.2. Agonistas del sitio glicinérgico

En este apartado se han encontrado varios fármacos en desarrollo, los cuales atenúan algunos síntomas de la enfermedad mediante la unión a la región glicinérgica del receptor NMDA. En este sentido, la D-serina o la glicina han demostrado tener una acción antipsicótica mediante su actuación sobre este sitio específico.

Las evidencias disponibles hasta ahora para comprobar la utilidad de la glicina como fármaco antipsicótico, han dilucidado resultados muy variados. Los estudios iniciales, realizados a finales de la década de los 80, con dosis de 10,8 g/día/t.i.d., revelaron que la glicina en monoterapia presentaba eficacia en algunos pacientes, mientras que empeoraba a otros (Rosse *et al.*, 1989). Posteriormente, se ha descrito que la utilización de dosis altas (0,8 mg/kg/día) de glicina reducía los síntomas negativos de la esquizofrenia (Heresko-Levit *et al.*, 1996), sin desarrollar síntomas extrapiramidales o depresivos. Estos mismos autores demostraron, más adelante, que la utilización de dosis muy altas (60 mg/día, durante 6 semanas), también era eficaz sobre los síntomas positivos (Heresko-Levit *et al.*, 2005).

Teniendo en cuenta que los resultados obtenidos con el uso de la *glicina* en monoterapia no eran muy alentadores, una de las estrategias planteadas ha sido su uso como coadyuvante de la clozapina y otros fármacos antipsicóticos. En los estudios clínicos referentes al uso de clozapina asociada a glicina, así como a otros co-agonistas NMDA, no se observó mejoría alguna, o incluso había un empeoramiento de los síntomas positivos y negativos (Tsai *et al.*, 1999); aunque si se obtuvo una ligera mejoría de los síntomas negativos y cognitivos cuando se asociaba a otros antipsicóticos (Evins *et al.*, 2002; Diaz *et al.*, 2005).

En cuanto a la *D-serina*, agonista total del sitio de unión glicinérgico, también se han publicado diversos estudios comprobando su futura viabilidad en el tratamiento de la esquizofrenia. En ratones *knockout* y/o *knockdown* de la serina-racemasa (enzima encargada de la síntesis de serina), el tratamiento con D-serina revertía los síntomas de la esquizofrenia, al igual que la clozapina (Labrie *et al.*, 2009). Además mejoraba los síntomas relacionados con el comportamiento, revertía los efectos de la fenilciclidina y mejoraba los problemas cognitivos en roedores (Olsen *et al.*, 2006; Shimazaki *et al.*, 2010).

A nivel clínico, se ha descrito que dosis de 30 mg/día de D-serina asociada a los antipsicóticos clásicos, mostraba una disminución de los síntomas positivos, negativos, depresivos y cognitivos. En pacientes resistentes al tratamiento habitual, la asociación de D-serina a fármacos como la risperidona o la olanzapina produjo también una mejora de los síntomas negativos, depresivos y cognitivos a las dos semanas de tratamiento (Heresko-Levy *et al.*, 2005); así como de los síntomas positivos a la sexta semana (Lane *et al.*, 2005). Otros estudios han demostrado que la adición de 2 g de D-serina a la risperidona, muestran menor eficacia que la adición de inhibidores de la recaptadores de la glicina como la sarcosina en pacientes con procesos agudos. En cambio, en

pacientes con procesos crónicos, la adición de D-serina muestra una mejoría tanto en síntomas negativos como positivos (Lane *et al.*, 2005).

Sin embargo, es preciso reseñar que la asociación de D-serina y clozapina no presenta ningún beneficio terapéutico cuando se compara con el uso de clozapina en monoterapia, al igual que ocurre con otros fármacos de esta familia (Tsai y Lin, 2010; Bartolomeis *et al.*, 2013) (tabla 4).

Dentro de este apartado también cabe mencionar a la D-alanina, análogo de la D-serina, que ha sido empleada como terapia de complementación con fármacos antipsicóticos clásicos y ha mostrado buenos resultados y buena tolerancia (Hashimoto *et al.*, 2009). También se han desarrollado inhibidores de la d-amino-oxidasa, enzima que cataliza la oxidación de la D-serina, con la que se han obtenido resultados preclínicos imprecisos (Hashimoto *et al.*, 2009; Horio *et al.*, 2009).

Finalmente, dentro de este grupo de fármacos cabe destacar la *D-cicloserina*, un agente antituberculoso que actúa como agonista parcial del receptor glicinérgico. En estudios preclínicos, la D-cicloserina incrementa el efecto inhibitorio de la olanzapina sobre las respuestas derivadas de una estimulación de los receptores 5HT_{2A} y D₂ (Dall'Olio *et al.*, 2005). También se ha descrito que la D-cicloserina asociada a haloperidol revierte la inducción de Homer 1a inducido por este último (Polese *et al.*, 2002; Iasevoli *et al.*, 2009).

Los ensayos clínicos iniciales con D-cicloserina, fueron poco alentadores, ya que el tratamiento crónico asociado a fármacos antipsicóticos, a la dosis de 250 mg/día, produjo un deterioro del estado clínico de los pacientes (Casella *et al.*, 1994). Sin embargo, en estudios posteriores se confirmó que dosis inferiores de D-cicloserina (50 mg/día), conjuntamente con fármacos antipsicóticos, producía una mejora de los síntomas cognitivos y negativos, sobre todo cuando se asociaba a antipsicóticos típicos (Goff *et al.*, 2008a). Estos estudios iniciales sugieren que las dosis de la D-cicloserina siguen una U invertida en términos de eficacia clínica (de Bartolomeis *et al.*, 2012).

En contraposición a lo comentado anteriormente, un metanálisis de gran tamaño concluye que la adición de D-cicloserina a antipsicóticos tradicionales no supone ninguna ventaja frente a la utilización de estos últimos en monoterapia (Tsai y Lin, 2010).

Augmentation strategies involving glutamate receptors' modulators subdivided for the class of antipsychotics.

Drugs	Add-on to Clozapine	Add-on to Atypical Antipsychotics	Add-on to Typical Antipsychotics
Glycine	No augmentation effect	Improvement in negative and cognitive symptoms	Improvement in negative and cognitive symptoms
D-serine	No augmentation effect	Reduction of positive, negative symptoms. Improvement in depressive and cognitive symptoms	Reduction of positive, negative symptoms. Improvement of depressive and cognitive symptoms
D-cycloserine	Worsening of negative and positive symptoms	Reduction of negative symptom	Reduction of negative symptom; improvement in global performance
Sarcosine	No augmentation effect	Improvement in positive, negative and cognitive symptoms	Improvement in positive, negative and cognitive symptoms

Tabla 4. Tomada de Bartolomeis *et al.*, 2013.

7.1.3. Inhibidores del transportador glicinérgico (Gly-T)

Estudios preclínicos describen la eficacia antipsicótica y pro-cognitiva de los inhibidores del transportador de glicina. Estas evidencias provienen de estudios realizados con el inhibidor sarcosina, entre las que se incluyen: un incremento de la memoria social (Shimazaki *et al.*, 2010), una reversión de la hiperlocomoción inducida por ketamina tras su asociación con clozapina (Yang *et al.*, 2010) y una reversión de los déficits cognitivos en ratones expuestos a PCP (Hashimoto *et al.*, 2008). Esto ha llevado a proponer el uso de estos inhibidores como tratamiento preventivo en los síntomas inducidos por PCP, mediante la inhibición de la recaptación de la glicina en los astrocitos.

En el caso de otro inhibidor, bitopertin (RG1678), se ha descrito que atenúa la hiperlocomoción en roedores tratados con anfetamina, o con antagonistas del receptor glicinérgico, y previene la respuesta exagerada de la d-anfetamina en animales tratados con PCP (Alberati *et al.*, 2012), lo que indica que estos inhibidores pueden modular tanto la transmisión dopaminérgica como la glutamatérgica (Javitt *et al.*, 2004; Alberati *et al.*, 2012). También existen evidencias de la eficacia clínica del bitopertin en pacientes esquizofrénicos con predominio de síntomas negativos (Umbricht *et al.*, 2014; Hirayasu *et al.*, 2016).

Sin embargo, en estudios realizados con otros inhibidores, como el SSR504734 y el SSR103800 (Black *et al.*, 2009; Singer *et al.*, 2009), se concluye que estos fármacos únicamente revierten aquellos casos en los que se ve afectada la vía glutamatérgica, siendo la reversión de los síntomas incompleta cuando se ve afectada la vía dopaminérgica.

A nivel clínico se ha demostrado el beneficio de asociar inhibidores del transportador de glicina con antipsicóticos clásicos. Tal y como se observa en la tabla 4, la sarcosina asociada a antipsicóticos típicos y atípicos reduce los síntomas positivos, negativos y cognitivos en pacientes esquizofrénicos crónicos (Tsai *et al.*, 2004a; Bartolomeis *et al.*, 2013). Además en pacientes con patología aguda, la sarcosina supera en eficacia, en el tratamiento de los síntomas negativos, a la D-serina cuando se asocia a risperidona (Lane *et al.*, 2005). Por tanto, parece ser que la acción global de estos fármacos es superior a la de los agonistas glicinérgicos debido a un mayor incremento en la oleada glicinérgica en cada sinapsis, pues los agonistas glicinérgicos muestran una estimulación tónica del receptor NMDA. Esto explica por qué son mejores en procesos agudos, y los segundos, en procesos crónicos.

Por el contrario, en otro ensayo doble ciego, no se detectó una mejoría de la sintomatología (según las escala PANSS) de los pacientes esquizofrénicos con la terapia combinada de sarcosina y clozapina en comparación con la clozapina sola (Lane *et al.*, 2006). Las discrepancias entre ambos estudios puede ser debida probablemente a que la clozapina reduce la expresión del recaptador GLUT-1 en células gliales corticales (Melone *et al.*, 2001) contrarrestando, en cierta medida, el efecto del inhibidor sobre la recaptación de glicina.

Se ha sugerido que parte de los efectos terapéuticos de la sarcosina pueden estar mediados por la glicina, puesto que la sarcosina se metaboliza a glicina por acción del enzima sarcosina

deshidrogenasa. Sin embargo, teniendo en cuenta los bajos niveles de expresión de este enzima en cerebro (Tsai *et al.*, 2004b) resulta improbable que los efectos de la sarcosina observados en los ensayos clínicos esté mediado exclusivamente por este mecanismo (de Bartolomeis *et al.*, 2012). Desde este punto de vista, el desarrollo de inductores de este enzima podría representar un tratamiento útil e innovador.

Estos hallazgos postulan el uso de los inhibidores del transportador glicinérgico como posible tratamiento coadyuvante de los antipsicóticos clásicos, pero sin embargo, se duda de su efectividad en monoterapia. Como ventaja quizás destacar que, en términos de excitotoxicidad, su margen de seguridad es claramente superior a la de los co-agonistas NMDA glicinérgicos (Farber *et al.*, 1999).

7.1.4. AMPAKINAS

Dentro de este grupo se incluyen compuestos desarrollados por la compañía Cortex Pharmaceuticals, como el CX-516 y el CX-717, que actúan a nivel del receptor AMPA como moduladores alostéricos positivos.

La ampakina CX-516 revierte la hiperlocomoción inducida por metanfetamina (Johnson *et al.*, 1999) y potencia la memoria a corto plazo (Hampson *et al.*, 1998) y la eficacia de los antipsicóticos típicos y atípicos sobre los síntomas cognitivos en animales (Johnson *et al.*, 1999). En el caso de la ampakina CX-717 se ha descrito que produce una mejoría de los síntomas derivados de la privación del sueño en primates (Porrino *et al.*, 2005).

Aunque en monoterapia no parece observarse una notable mejoría en cuanto a los síntomas cognitivos en psicosis (Marenco *et al.*, 2002), algunos hallazgos preliminares proponen que la administración crónica de ampakinas puede mejorar los síntomas cognitivos y negativos en pacientes que reciben clozapina (Goff *et al.*, 2001). Sin embargo en otros ensayos clínicos en pacientes esquizofrénicos estables en los que se asocia la ampakina CX-516 a olanzapina, risperidona o clozapina, no se observa ningún beneficio (Goff *et al.*, 2008b). Podemos concluir que los estudios dirigidos al tratamiento de la esquizofrenia con ampakinas en humanos son, hasta el momento, bastante limitados, y no permiten sacar conclusiones muy claras.

7.1.5. Moduladores alostéricos positivos del receptor mGlu5

Los PAMs del receptor mGlu5 constituyen un grupo de compuestos, como el CPPZ y el CDPPB, que están emergiendo como una posible diana terapéutica (tabla 3). Por ejemplo, se ha demostrado que el CPPZ revierte la hiperlocomoción inducida por el MK-801 (Spear *et al.*, 2011), mientras que en el CDPPB antagoniza el efecto hiperlocomotor de la anfetamina (Kinney *et al.*, 2005).

En el caso del ADX47273, compuesto desarrollado por Addex therapeutics, se ha descrito también su eficacia antipsicótica en diversos modelos animales como por ejemplo, la reversión de los efectos inducidos por anfetamina, apomorfina y una mejoría de los déficits cognitivos inducidos por PCP (Liu *et al.*, 2008; Schlumberger *et al.*, 2010). Además, el ADX47273 disminuye

los niveles de dopamina en el núcleo accumbens, sin afectar a la dopamina del estriado, lo cual predice una menor incidencia de efectos extrapiramidales (Liu *et al.*, 2008). A falta de datos clínicos en humanos, los datos preclínicos en roedores, ofrecen resultados prometedores para el tratamiento de la esquizofrenia.

7.1.6. Antagonistas glutamatérgicos: memantina

La memantina es un fármaco disponible en clínica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se trata de un antagonista no competitivo NMDA cuya incidencia de efectos adversos de tipo psicomimético parece ser claramente inferior a la de la ketamina o fenciclidina, probablemente debido a su acción agonista parcial sobre el canal iónico (Johnson and Kotermanski, 2006). Este fármaco actúa a través de la desactivación de las vías en donde existe una acción descontrolada de los receptores NMDA, permitiendo una “función normal” de las fisiológicas.

Las primeras evidencias de su potencial uso en la esquizofrenia provienen de estudios en los que se confirma su efecto pro-cognitivo en roedores. Por ejemplo, ensayos realizados en ratas demuestran que la memantina revierte los déficits cognitivos mediados por una lesión de la corteza entorhinal (Zajackowski *et al.*, 1996), potencia la LTP y favorece la memoria espacial (Barnes *et al.*, 1996), así como previene las alteraciones cognitivas (Camarasa *et al.*, 2008; de Bartolomeis *et al.*, 2012).

A nivel clínico, también se ha evaluado la utilidad de la memantina en el tratamiento de la esquizofrenia debido a su buen perfil de tolerabilidad. La memantina ha demostrado eficacia en diversos casos con esquizofrenia catatónica (Carpenter *et al.*, 2006), así como coadyuvante de la clozapina en el tratamiento de los síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos con síntomas residuales (Krivoy *et al.*, 2008) y resistentes al tratamiento (Veerman *et al.*, 2016).

Estos hallazgos sugieren que la memantina ejerce un efecto neuroprotector frente a la excitotoxicidad glutamatérgica (Rands, 2005); de hecho, se ha propuesto que su uso en los estadios tempranos de la esquizofrenia podría bloquear dicha excitotoxicidad retrasando la progresión de los síntomas negativos asociados a estadios más avanzados de la enfermedad (Bartolomeis *et al.*, 2012). Esto redundaría en una mejor funcionamiento y calidad de vida de los pacientes, tal y como se ha demostrado en un ensayo clínico randomizado y doble ciego, realizado recientemente (Omranifard *et al.*, 2015). Todo ello ha llevado a proponer su uso en el tratamiento de la esquizofrenia como coadyuvante de otros fármacos antipsicóticos.

7.2. Otras dianas terapéuticas

Además de los compuestos mencionados en el apartado anterior, existen otras sustancias cuya diana terapéutica difiere ligeramente del sistema glutamatérgico. Entre ellos cabe destacar los agonistas colinérgicos M1/M4 (tabla 3).

La xanomelina es un agonista M1/M4 que ha demostrado causar grandes mejoras en los síntomas psicóticos, así como en los síntomas negativos del Alzheimer. En estudios doble ciego, la xanomelina demostró eficacia en los síntomas positivos (alucinaciones), así como en síntomas

cognitivos, en comparación con el placebo (Shekhar *et al.*, 2008). Sin embargo, su falta de selectividad producía efectos adversos típicos como el exceso de salivación, aumento de la lacrimosidad y molestias gastrointestinales (Bodick, *et al.*, 1997).

Se han realizado muchos esfuerzos para desarrollar compuestos que se comporten como agonistas alostéricos de los receptores M1 y M4. Entre ellos cabe destacar los agonistas alostéricos del receptor M1, como la brucina, MCNA343, AC-42 y la N-desmetilclozapina (NDMC, metabolito activo de la clozapina), los cuales han demostrado potenciar el receptor NMDA en la región hipocampal (Sur *et al.*, 2003). De todos estos agonistas, el descubrimiento del NDMC, un agonista específico de M1, es especialmente interesante porque es el mayor metabolito circulante de la clozapina, un antipsicótico atípico con eficacia clínica única. Esto es importante porque sus niveles están relacionados con la eficacia clínica, de manera que su eficacia es mayor en pacientes donde los niveles de clozapina son mayores. Sin embargo dosis muy elevadas, también conllevaran efectos adversos (Weiner *et al.*, 2004; Carruthers, *et al.*, 2015).

Se ha comprobado que otro agonista alostérico M1, el TBPB, potencia las corrientes derivadas de la activación del receptor NMDA en las células piramidales del hipocampo, siendo además efectivo en modelos predictivos de eficacia antipsicótica a dosis que no producen catalepsia en ratas (Jones *et al.*, 2008). Este y otros agonistas alostéricos M1 como 77-LH-28-1 y AC-260584 ofrecieron una vía prometedora en el desarrollo de agentes M1 para el tratamiento de la esquizofrenia.

Recientes estudios sugieren que los agonistas M1 catalogados como agonistas alostéricos, podrían comportarse como agonistas tanto alostéricos como ortostéricos, lo cual incrementaría su rango de uso, dependiendo de la terapia que se quiera instaurar (Valant *et al.*, 2008).

Además de estos agonistas, también se han mostrado progresos en el desarrollo de potenciadores alostéricos de M1. Sin embargo estos compuestos poseen escasa selectividad y no han mostrado eficacia en estudios *in vivo*. Sin embargo, a pesar de esto, se ha desarrollado el BQCA (ácido benzilquinololcarboxílico), que ha demostrado una gran selectividad y eficacia en la potenciación de los receptores M1 de la acetilcolina en la corteza prefrontal. Por lo tanto, podrían presentar un futuro en el tratamiento tanto de Alzheimer como de esquizofrenia (Shirey *et al.*, 2009).

Además del receptor M1, se ha postulado que el receptor M4 podría ser otra diana terapéutica, a raíz de trabajos que lo implican en la acción de la xanomelina. Esto se ha comentado a raíz de estudios que dicen que podría existir una coexpresión de receptores D1 con M4 en las neuronas gabérgicas en el núcleo estriado (Dencker *et al.*, 2011). Estos descubrimientos se han consolidado a raíz de la aparición de PAMs y no de agonistas de este receptor, siendo el mayor descubrimiento en este campo, el de los compuestos VU0010010 y de LY2033298 (Chan *et al.*, 2008). Éstos, favorecen la actividad de agonistas colinérgicos, pero sin embargo presentan problemas como son su escasa solubilidad o la farmacocinética. No han mostrado resultados concluyentes *in vivo*, aunque análogos optimizados de VU0010010, como VU0152099 y VU0152100 presentan una gran especificidad y potencia, y han demostrado revertir la hiperlocomoción inducida por amfetamina en roedores, mostrando actividad antipsicótica (Brady *et al.*, 2008).

Por último, los resultados obtenidos con PAMs de los M1 y M4, sugieren que la eficacia de la xanomelina resulta de la actividad sinérgica sobre ambos receptores. En relación a los M1, es posible que la modulación de NMDA contribuya a su eficacia antipsicótica. Por el contrario, es poco probable que los PAMs modulen de forma directa a NMDA, pero es probable que regule los circuitos cerebrales que desempeñan un papel importante sobre las vías dopaminérgica y glutamatérgica en la esquizofrenia. En este sentido el futuro prometedor en este campo sería el desarrollo de PAMs altamente selectivos sobre M1 y M4).

8. CONCLUSIONES: El futuro del tratamiento de la esquizofrenia

Debido a la ausencia de mecanismos claros desencadenantes de la psicosis, tenemos la necesidad de realizar estudios clínicos para comprobar los límites de las teorías que disponemos hasta el momento. El objetivo en terapéutica está cada vez más cerca que antes, con un gran énfasis en los síntomas cognitivos y negativos; así como una gran variedad de neurotransmisores sobre los que actuar, incluyendo el tradicional enfoque sobre los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico- agonistas parciales y múltiples antagonistas de dopamina; antagonistas 5HT_{2C} y 5HT₆, ampakinas, ligandos mGluR2/3 e inhibidores GlyT1, e incluso inhibidores de la histamina (antagonistas H3), etc.

Una de las vías más prometedoras es la glutamatérgica, y los inhibidores GlyT1 ofrecen una gran ayuda en la potenciación de la eficacia de los antipsicóticos ya existentes. Dada la complejidad de las interacciones entre los diferentes sistemas de neurotransmisores, los cambios que ocurren en el receptor NMDA podrían estar actuando predominantemente sobre la vía dopaminérgica.

9. BIBLIOGRAFÍA

Adams DH, Kinon BJ, Baygani S, Millen BA, Velona I, Kollack-Walker S, *et al.* A long-term, phase 2, multicenter, randomized, open-label, comparative safety study of pomaglumetad methionil (LY2140023 monohydrate) versus atypical antipsychotic standard of care in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 13: 143, 2013.

Adams DH, Zhang L, Millen BA, Kinon BJ, Gomez J-C. Pomaglumetad methionil (LY2140023 monohydrate) and aripiprazole in patients with schizophrenia: a phase 3, multicenter, double-blind comparison. *Schizophr. Res. Treat.*, 2014: 758212, 2014.

Alberati D, Moreau JL, Lengyel J, Hauser N, Mory R, Borroni, E, *et al.* Glycine reuptake inhibitor RG1678: A pharmacologic characterization of an investigational agent for the treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 62: 1152-1161, 2012.

Auclair A, Cotecchia S, Glowinski J, Tassin JP. D-amphetamine fails to increase extracellular dopamine levels in mice lacking alpha 1b-adrenergic receptors: relationship between functional and nonfunctional dopamine release. *J. Neurosci.*, 22: 9150-9154, 2002.

Awad H, Hubert GW, Smith Y, Levey AI, Conn PJ. Activation of metabotropic glutamate receptor 5 has direct excitatory effects and potentiates NMDA receptor currents in neurons of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.*, 20: 7871-7879, 2000.

Ayala JE, Chen Y, Banko JL, Sheffer DJ, Williams R, Tel AN, *et al.* GluR5 positive allosteric modulators facilitate both hippocampal LTP and LTD and enhance spatial learning. *Neuropsychopharmacology*, 34(9): 2057-2071, 2009.

Balla A, Koneru R, Smiley J, Sershen H, Javitt DC. Continuous phencyclidine treatment induces schizophrenia-like hyperreactivity of striatal dopamine release. *Neuropsychopharmacology*, 25: 157-164, 2001.

Barnes CA, Danysz W, Parsons CG. Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on hippocampal long-term potentiation, short-term exploratory modulation and spatial memory in awake, freely moving rats. *Eur. J. Neurosci.*, 8: 565-571, 1996.

Black MD, Varty GB, Arad M, Barak S, De Levie A, Boulay D, *et al.* Procognitive and antipsychotic efficacy of glycine transport 1 inhibitors (GlyT1) in acute and neurodevelopmental models of schizophrenia: latent inhibition studies in the rat. *Psychopharmacology*, 202: 385-396, 2009.

Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, *et al.* Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol.*, 54: 465-473, 1997.

Brady AE, Jones CK, Bridges TM, Kennedy JP, Thompson AD, Heiman JU, *et al.* Centrally active allosteric potentiators of the M4 muscarinic acetylcholine receptor reverse amphetamine-induced hyperlocomotor activity in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 327: 941-953, 2008.

Cain CK, McCue M, Bello I, Creedon T, Tang DI, Laska E, *et al.* D-Cycloserine Augmentation of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 153: 177-183, 2014.

Camarasa J, Marimon JM, Rodrigo T, Escubedo E, Pubill D, 2008. Memantine prevents the cognitive impairment induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 589: 132-139, 2008.

Carpenter SS, Hatchett AD, Fuller MA. Catatonic schizophrenia and the use of memantine. *Ann. Pharmacother.*, 40: 344-346, 2006.

Cartmell J, Monn JA, Schoepp DD. The metabotropic glutamate 2/3 receptor agonists LY354740 and LY379268 selectively attenuate phencyclidine versus d-amphetamine motor behaviors in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 291: 161-170, 1999.

Carruthers SP, Gurvich CT, Rossell SL. The muscarinic system, cognition and schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 5: 393-402, 2015.

Cascella NG, Macciardi F, Cavallini C, Smeraldi E. D-cycloserine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open-label study. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.*, 95: 105-111, 1994.

Chan WY, McKinzie DL, Bose S, Mitchell SN, Witkin JM, Thompson RC, *et al.* Allosteric modulation of the muscarinic M4 receptor as an approach to treating schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 105: 10978-10983, 2008.

Chartoff EH, Heusner CL, Palmiter RD. Dopamine is not required for the hyperlocomotor response to NMDA receptor antagonists. *Neuropsychopharmacology*, 30: 1324-1333, 2015.

Cheng J, Liu W, Duffney LJ, Yan Z. SNARE proteins are essential in the potentiation of NMDA receptors by group II metabotropic glutamate receptors. *J. Physiol.*, 591: 3935-3947, 2013.

Chue P, Lalonde JK. Addressing the unmet needs of patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: emerging pharmacological treatment options. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 10: 777-789, 2014.

Copeland CS, Neale SA, Salt TE. Positive allosteric modulation reveals a specific role for mGlu2 receptors in sensory processing in the thalamus. *J. Physiol.*, 590: 937-951, 2012.

Corti C, Battaglia G, Molinaro G, Riozzi B, Pittaluga A, Corsi M, *et al.* The use of knock-out mice unravels distinct roles for mGlu2 and mGlu3 metabotropic glutamate receptors in mechanisms of neurodegeneration/neuroprotection. *J. Neurosci.*, 27: 8297-8308, 2007.

Dall'Olio R, Rimondini R, Locchi F, Voltattorni M, Gandolfi O. An ionotropic but not a metabotropic glutamate agonist potentiates the pharmacological effects of olanzapine in the rat. *Behav. Pharmacol.*, 16: 635-642, 2005.

Dannhardt G, Kohl BK. The glycine site on the NMDA receptor: structure-activity relationships and possible therapeutic applications. *Curr. Med. Chem.*, 5: 253-263, 1998.

Danysz W, Parsons CG. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol. Rev.*, 50: 597-664, 1998.

de Bartolomeis A, Sarappa C, Magara S, Iasevoli F. Targeting glutamate system for novel antipsychotic approaches: relevance for residual psychotic symptoms and treatment resistant schizophrenia. *Eur. J. Pharmacol.*, 682(1-3): 1-11, 2012.

Deakin JF, Slater P, Simpson MD, Gilchrist AC, Skan WJ, Royston MC, *et al.* Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *J. Neurochem.*, 52: 1781-1786, 1989.

Dencker D, Wörtwein G, Weikop P, Jeon J, Thomsen M, Sager TN, *et al.* Involvement of a subpopulation of neuronal M4 muscarinic acetylcholine receptors in the antipsychotic-like effects of the M1/M4 preferring muscarinic receptor agonist xanomeline. *J. Neurosci.*, 31: 5905-5908, 2011.

Dhanya RP, Sidique S, Sheffler DJ, Nickols HH, Herath A, Yang L, *et al.* Design and synthesis of an orally active metabotropic glutamate receptor subtype-2 (mGluR2) positive allosteric modulator (PAM) that decreases cocaine self-administration in rats. *J. Med. Chem.*, 54: 342-353, 2011.

Diaz P, Bhaskara S, Dursun SM, Deakin B. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of clozapine plus glycine in refractory schizophrenia negative results. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 25: 277-278, 2005.

Dozmorov M, Li R, Abbas AK, Hellberg F, Farre C, Huang FS, *et al.* Contribution of AMPA and NMDA receptors to early and late phases of LTP in hippocampal slices. *Neurosci. Res.*, 55: 182-188, 2006.

Durand D, Carniglia L, Caruso C, Lasaga M. mGlu3 receptor and astrocytes: partners in neuroprotection. *Neuropharmacology*, 66: 1-11, 2013.

Evins AE, Amico E, Posever TA, Toker R, Goff DC. D-Cycloserine added to risperidone in patients with primary negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 56: 19-23, 2002.

Elsworth JD, Jentsch JD, Morrow BA, Redmond DE Jr, Roth RH. Clozapine normalizes prefrontal cortex dopamine transmission in monkeys subchronically exposed to phencyclidine. *Neuropsychopharmacology*, 33: 491-496, 2008.

Farber NB, Newcomer JW, Olney JW. Glycine agonists: what can they teach us about schizophrenia?. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56: 13-17, 1999.

Fell MJ, Perry KW, Falcone JF, Johnson BG, Barth VN, Rash KS, *et al.* In vitro and in vivo evidence for a lack of interaction with dopamine D2 receptors by the mGlu2/3 receptor agonists LY354740 and LY379268. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 331: 1126-1136, 2009.

Fell MJ, Svensson KA, Johnson BG, Schoepp DD. Evidence for the role of metabotropic glutamate (mGlu)2 not mGlu3 receptors in the preclinical antipsychotic pharmacology of the mGlu2/3 receptor agonist (-)-(1R,4S,5S,6S)-4-amino-2-sulfonylbicyclo[3.1.0]hexane-4,6-dicarboxylic acid (LY404039). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 326: 209-217, 2008.

Field JR, Walker AG, Conn PJ. Targeting glutamate synapses in schizophrenia. *Trends Mol. Med.*, 17: 689-698, 2011.

Flórez J, Pazos A. Neurotransmisión en el sistema nervioso central. En: *Farmacología Humana*. Eds. Flórez, JA Armijo, A. Mediavilla Editorial Elsevier Masson, Barcelona 6 edición, capítulo 25, páginas 407-428, 2014.

Frank E, Newell KA, Huang XF. Density of metabotropic glutamate receptors 2 and 3 (mGluR2/3) in the dorsolateral prefrontal cortex does not differ with schizophrenia diagnosis but decreases with age. *Schizophr Res.*, 128: 56-60, 2011.

Frankle WG, Laruelle M. Neuroreceptor imaging in psychiatric disorders. *Ann. Nucl. Med.*, 16: 437-446, 2002.

Galici R, Echemendia NG, Rodriguez AL, Conn PJ. A selective allosteric potentiator of metabotropic glutamate (mGlu) 2 receptors has effects similar to an orthosteric mGlu2/3 receptor agonist in mouse models predictive of antipsychotic activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 315: 1181-1187, 2005.

Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga, A. 2000. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 157: 1141-1149, 2000.

- Giovanoli S, Engler H, Engler A, Richetto J, Feldon J, Riva MA, *et al.* Preventive effects of minocycline in a neurodevelopmental two-hit model with relevance to schizophrenia. *Transl. Psychiatry*, 6:e772, 2016.
- Goff DC, Cather C, Gottlieb JD, Evins AE, Walsh J, Raeke L, *et al.* Once-weekly D-cycloserine effects on negative symptoms and cognition in schizophrenia: an exploratory study. *Schizophr. Res.*, 106: 320-327, 2008a.
- Goff DC, Henderson DC, Evins AE, Amico, E. A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 45:512-514, 1999.
- Goff DC, Lamberti JS, Leon AC, Green MF, Mille, AL, Patel J, *et al.* A placebo-controlled add-on trial of the Ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 33: 465-472, 2008b.
- Goff D, Leahy L, Berman I, Posever T, Herz L, Leon AC, *et al.* A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 21: 484-487, 2001.
- Gómez C, Zafra F. Hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia. Monografías de la Real Academia Española de Farmacia, 2009.
- González-Castro TB, Hernández-Díaz Y, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, Fresan A. The Role of a Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Genetic polymorphism in Schizophrenia: A Systematic Review and Updated Meta-analysis on 32,816 Subjects. *Neuromolecular Med.*, 2016 Mar 28. [Epub ahead of print], 2016.
- González-Maeso J, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, López-Giménez JF, *et al.* Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature*, 452(7183): 93-97, 2008.
- Gregory KJ, Sexton PM, Christopoulos A. Allosteric modulation of muscarinic acetylcholine receptors. *Curr. Neuropharmacol.*, 5: 157-167, 2007.
- Hallak JE, Dursun SM, Bosi DC, de Macedo LR, Machado-de-Sousa JP, Abrão J, *et al.* The interplay of cannabinoid and NMDA glutamate receptor systems in humans: preliminary evidence of interactive effects of cannabidiol and ketamine in healthy human subjects. *Progress in Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35(1): 198-202, 2011.
- Hampson RE, Rogers G, Lynch G, Deadwyler SA. Facilitative effects of the ampakine CX516 on short-term memory in rats: enhancement of delayed nonmatch-to-sample performance. *J. Neurosci.*, 18: 2740-2747, 1998.
- Hashimoto K, Fujita Y, Horio M, Kunitachi S, Iyo M, Ferraris D, *et al.* Co-administration of a D-amino acid oxidase inhibitor potentiates the efficacy of D-serine in attenuating prepulse inhibition deficits after administration of dizocilpine. *Biol. Psychiatry*, 65: 1103-1106, 2009.
- Hashimoto K, Fujita Y, Ishima T, Chaki S, Iyo M. Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of the glycine transporter-1 inhibitor NFPS and D-serine. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18: 414-421, 2008.

Heresco-Levy U, Javitt DC, Ebstein R, Vass A, Lichtenberg P, Bar G, *et al.* D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 57: 577-585, 2005.

Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Horowitz A, Kelly D. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 169: 610-617, 1996.

Hirayasu Y, Sato S, Takahashi H, Lida S, Shuto N, Yoshida S, *et al.* A double-blind randomized study assessing safety and efficacy following one-year adjunctive treatment with bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, in Japanese patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 16 (1):66, 2016.

Hopkins CR. Is there a path forward for mGlu(2) positive allosteric modulators for the treatment of schizophrenia?. *ACS Chem. Neurosci.*, 4: 211-2113, 2013.

Horio M, Fujita Y, Ishima T, Iyo M, Ferraris D, Tsukamoto T, *et al.* Effects of D-Amino Acid Oxidase Inhibitor on the Extracellular D-Alanine Levels and the Efficacy of D-Alanine on Dizocilpine-Induced Prepulse Inhibition Deficits in Mice. *Open Clin. Chem. J.*, 2: 16-21, 2008.

Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br. J. Psychiatry*, 205: 1-3, 2014.

Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr. Bull.*, 35: 549-562, 2009.

Iasevoli F, Tomasetti C, Ambesi-Impiombato A, Muscettola G, de Bartolomeis, A. Dopamine receptor subtypes contribution to Homer1a induction: insights into antipsychotic molecular action. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 33: 813-821, 2009.

Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int. Rev. Neurobiol.*, 78: 69-108, 2007.

Javitt DC, Balla A, Burch S, Suckow R, Xie S, Sershen, H. Reversal of phencyclidine-induced dopaminergic dysregulation by N-methyl-D-aspartate receptor/glycine-site agonists. *Neuropsychopharmacology*, 29: 300-307, 2004.

Johnson SA, Luu NT, Herbst, TA, Knapp R, Lutz D, Arai A, *et al.* Synergistic interactions between ampakines and antipsychotic drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 289: 392-397, 1999.

Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 6(1): 61-67, 2006.

Jones CK, Brady AE, Davis AA, Xiang Z, Bubser M, Tantawy MN, *et al.* Novel selective allosteric activator of the M1 muscarinic acetylcholine receptor regulates amyloid processing and produces antipsychotic-like activity in rats. *J. Neurosci.*, 28: 10422- 10433, 2008.

Kinney GG, O'Brien JA, Lemaire W, Burno M, Bickel DJ, Clements MK, *et al.* A novel selective positive allosteric modulator of metabotropic glutamate receptor subtype 5 has in vivo activity and antipsychotic-like effects in rat behavioral models. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 313: 199-206, 2005.

Kotermanski SE, Wood JT, Johnson JW. Memantine binding to a superficial site on NMDA receptors contributes to partial trapping. *J. Physiol.*, 587: 4589-4604, 2009.

Krystal JH, Abi-Saab W, Perry E, D'Souza DC, Liu N, Gueorguieva R, *et al.* Preliminary evidence of attenuation of the disruptive effects of the NMDA glutamate receptor antagonist, ketamine, on working memory by pretreatment with the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY354740, in healthy human subjects. *Psychopharmacology*, 179: 303-309, 2005.

Krivoy A, Weizman A, Laor L, Hellinger N, Zemishlany Z, Fischel T. Addition of memantine to antipsychotic treatment in schizophrenia inpatients with residual symptoms: A preliminary study. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18: 117-121, 2008.

Labrie V, Clapcote SJ, Roder JC. Mutant mice with reduced NMDA-NR1 glycine affinity or lack of D-amino acid oxidase function exhibit behaviors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 91: 610-620, 2009.

Labrie V, Lipina T, Roder, JC. Mice with reduced NMDA receptor glycine affinity model some of the negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 200: 217-230, 2008.

Lane HY, Chang YC, Liu YC, Chiu CC, Tsai GE. Sarcosine or D-serine add on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62: 1196-204, 2005.

Lane HY, Huang CL, Wu PL, Liu YC, Chang YC, Lin PY, *et al.* Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 60: 645-649, 2006.

Langmead CJ, Austin NE, Branch CL, Brown JT, Buchanan KA, Davies CH, *et al.* Characterization of a CNS penetrant, selective M1 muscarinic receptor agonist, 77-LH-28-1. *Br. J. Pharmacol.*, 154: 1104-1115 77, 2008.

Lavreysen H, Langlois X, Ahnaou A, Drinkenburg W, te Riele P, Biesmans I, *et al.* Pharmacological characterization of JNJ-40068782, a new potent, selective, and systemically active positive allosteric modulator of the mGlu2 receptor and its radioligand [3H]JNJ-40068782. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 346: 514-527, 2013.

Lazareno S, Dolezal V, Popham A, Birdsall NJ, *et al.* Thiochrome enhances acetylcholine affinity at muscarinic M4 receptors: receptor subtype selectivity via cooperativity rather than affinity. *Mol. Pharmacol.*, 65: 257-266, 2004.

Lebois EP, Bridges TM, Lewis LM, Dawson ES, Kane AS, Xiang Z, *et al.* Discovery and characterization of novel subtype-selective allosteric agonists for the investigation of M1 receptor function in the central nervous system. *ACS Chem. Neurosci.*, 1: 104-121, 2010.

Lewis LM, Bridges TM, Niswender CM, Weaver CD, Lindsley CW. Discovery of a highly selective in vitro and in vivo M4 positive allosteric modulator (PAM). In: Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program, National Center for Biotechnology Information, 2010.

Li ML, Hu XQ, Li F, Gao WJ. Perspectives on the mGluR2/3 agonists as a therapeutic target for schizophrenia: Still promising or a dead end?. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 60: 66-76, 2015.

- Li ML, Yang SS, Xing B, Ferguson BR, Gulchina Y, Li YC, *et al.* LY395756, an mGluR2 agonist and mGluR3 antagonist, enhances NMDA receptor expression and function in the normal adult rat prefrontal cortex, but fails to improve working memory and reverse MK801-induced working memory impairment. *Exp. Neurol.*, 273: 190-201, 2015.
- Lin CY, Liang SY, Chang YC, Ting SY, Kao CL, Wu YH, *et al.* Adjunctive sarcosine plus benzoate improved cognitive function in chronic schizophrenia patients with constant clinical symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *World J. Biol. Psychiatry*, 22: 1-12, 2015.
- Liu F, Grauer S, Kelley C, Navarra R, Graf R, Zhang G, *et al.* ADX47273 [S-(4-fluoro-phenyl)-{3-[3-(4-fluoro-phenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl]-piperidin-1-yl}-methanone]: a novel metabotropic glutamate receptor 5-selective positive allosteric modulator with preclinical antipsychotic-like and procognitive activities. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 327: 827-839, 2008.
- Ma L, Seager MA, Wittmann M, Jacobson M, Bickel D, Burno M, *et al.* Selective activation of the M1 muscarinic acetylcholine receptor achieved by allosteric potentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 106: 15950-15955, 2009.
- Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. American Psychiatric Association DSM-5, 2014.
- Marek GJ. Metabotropic glutamate_{2/3} (mGlu_{2/3}) receptors, schizophrenia and cognition. *Eur. J. Pharmacol.*, 639: 81-90, 2010.
- Marenco S, Egan MF, Goldberg TE, Knable MB, McClure RK, Winterer G, *et al.* Preliminary experience with an ampakine (CX516) as a single agent for the treatment of schizophrenia: a case series. *Schizophr. Res.*, 57: 221-226, 2002.
- Martínez-Cué C y Flórez J. Fármacos antipsicóticos neurolepticos. En: Farmacología Humana. Eds. Flórez, JA Armijo, A. Mediavilla Editorial Elsevier Masson, Barcelona 6 edición, capítulo 31, páginas 519-532, 2014.
- Medhus S, Rognli EB, Gossop M, Holm B, Mørland J, Bramness JG. Amphetamine-induced psychosis: Transition to schizophrenia and mortality in a small prospective sample. *Am. J. Addict.*, 24: 586-589, 2015.
- Melancon BJ, Tarr JC, Panarese JD, Wood MR, Lindsley CW. Allosteric modulation of the M1 muscarinic acetylcholine receptor: improving cognition and a potential treatment for schizophrenia and Alzheimer's disease. *Drug Discov. Today*, 18: 1185-1199, 2013.
- Melone M, Vitellaro-Zuccarello L, Vallejo-Illarramendi A, Perez-Samartin A, Matute C, Cozzi A, *et al.* The expression of glutamate transporter GLT-1 in the rat cerebral cortex is down-regulated by the antipsychotic drug clozapine. *Mol. Psychiatry*, 6: 380-386, 2001.
- Mezler M, Geneste H, Gault L, Marek GJ. LY-2140023, a prodrug of the group II metabotropic glutamate receptor agonist LY-404039 for the potential treatment of schizophrenia. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 11: 833-845, 2010.
- Moghaddam B. Targeting metabotropic glutamate receptors for treatment of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 174: 39-44, 2004.

Mouri A, Noda Y, Enomoto T, Nabeshima T. (2007a) Phencyclidine animal models of schizophrenia: approaches from abnormality of glutamatergic neurotransmission and neurodevelopment. *Neurochem. Int.*, 51: 173-184, 2007.

Nakazawa K, Zsiros V, Jiang Z, Nakao K, Kolata S, Zhang S, *et al.* GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology*, 62: 1574-1583, 2012.

Nikiforuk A, Popik P, Drescher KU, van Gaalen M, Relo AL, Mezler M, *et al.* Effects of a positive allosteric modulator of group II metabotropic glutamate receptors, LY487379, on cognitive flexibility and impulsive-like responding in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 335: 665-673, 2010.

Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 50: 295-322, 2010.

Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 52: 998-1007, 1995.

Olsen CK, Kreilgaard M, Didriksen M. Positive modulation of glutamatergic receptors potentiates the suppressive effects of antipsychotics on conditioned avoidance responding in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 84: 259-265, 2006.

Omranifard V, Rajabi F, Mohammadian-Sichani M, Maracy M. The effect of add-on memantine on global function and quality of life in schizophrenia: A randomized, double-blind, controlled, clinical trial. *Adv. Biomed. Res.*, 4: 211, 2015.

Papanastasiou E, Stone JM, Shergill S. When the drugs don't work: the potential of glutamatergic antipsychotics in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 202: 91-93, 2013.

Mendoza MC, Lindenmayer JP. N-Desmethylclozapine: is there evidence for its antipsychotic potential?. *Clin. Neuropharmacol.*, 32: 154-157, 2009.

Parsons CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect.*, 11: 523-569, 1998.

Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, *et al.* Activation of mGlu2/ 3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized phase 2 clinical trial. *Nat. Med.*, 13: 1102-1107, 2007.

Pauli A, Prata DP, Mechelli A, Picchioni M, Fu CH, Chaddock CA, *et al.* Interaction between effects of genes coding for dopamine and glutamate transmission on striatal and parahippocampal function. *Hum. Brain Mapp.*, 34: 2244-2258, 2013.

Pilowsky LS, Bressan RA, Stone JM, Erlandsson K, Mulligan RS, Krystal JH, *et al.* First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Mol. Psychiatry*, 11: 118-119, 2006.

Poels EM, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Slifstein M, Javitt DC, Lieberman JA, *et al.* Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Mol. Psychiatry*, 19: 20-29, 2014.

Polese D, de Serpis AA, Ambesi-Impiombato A, Muscettola G, de Bartolomeis A. Homer 1a gene expression modulation by antipsychotic drugs: involvement of the glutamate metabotropic system and effects of D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 27: 906-913, 2002.

Porrino LJ, Daunais JB, Rogers GA, Hampson RE, Deadwyler SA. Facilitation of task performance and removal of the effects of sleep deprivation by an amphetamine (CX717) in nonhuman primates. *PLoS Biol.*, 3:e299, 2005.

Profaci CP, Krolkowski KA, Olszewski RT, Neale JH. Group II mGluR agonist LY354740 and NAAG peptidase inhibitor effects on prepulse inhibition in PCP and D-amphetamine models of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 216(2): 235-243, 2011.

Rosburg T, Kreitschmann-Andermahr I. The effects of ketamine on the mismatch negativity (MMN) in humans - A meta-analysis. *Clin. Neurophysiol.*, 127(2): 1387-1394, 2016.

Roser P, Vollenweider FX, W. Kawohl W. Potential antipsychotic properties of central cannabinoid (CB1) receptor antagonists. *World J. Biol. Psychiatry*, 11: 208-219, 2010.

Rosse RB, Theut SK, Banay-Schwartz M, Leighton M, Scarcella E, *et al.* Glycine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open-label, pilot study. *Clin. Neuropharmacol.*, 12: 416-424, 1989.

Rorick-Kehn LM, Johnson BG, Knitowski KM, Salhoff CR, Witkin JM, Perry KW, *et al.* In vivo pharmacological characterization of the structurally novel, potent, selective mGlu2/3 receptor agonist LY404039 in animal models of psychiatric disorders. *Psychopharmacology*, 193: 121-136, 2007.

Sacchi S, Binelli G, Pollegioni L. G72 primate-specific gene: a still enigmatic element in psychiatric disorders. *Cell Mol. Life Sci.*, 73: 2029-2039, 2016.

Schlumberger C, Pietraszek M, Gravius A, Danysz W. Effects of a positive allosteric modulator of mGluR5 ADX47273 on conditioned avoidance response and PCP-induced hyperlocomotion in the rat as models for schizophrenia. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 95: 23-30, 2010.

Schlumberger C, Schäfer D, Barberi C, Morè L, Nagel J, Pietraszek M, *et al.* Effects of a metabotropic glutamate receptor group II agonist LY354740 in animal models of positive schizophrenia symptoms and cognition. *Behav. Pharmacol.*, 20: 56-66, 2009.

Seeman P, Caruso C, Lasaga M. Dopamine partial agonist actions of the glutamate receptor agonists LY 354,740 and LY 379,268. *Synapse*, 62: 154-158, 2008.

Seeman P, Guan H-C. Glutamate agonist LY404,039 for treating schizophrenia has affinity for the dopamine D2 High receptor. *Synapse*, 63: 935-939, 2009.

Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J, Lienemann J, Dubé S, Mallinckrodt C, *et al.* Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 165: 1033-1039, 2008.

Sendt KV, Giaroli G, Tracy DK. Beyond dopamine: glutamate as a target for future antipsychotics. *ISRN Pharmacol.*, 2012: 427267, 2012.

Shimazaki T, Kaku A, Chaki S. D-Serine and a glycine transporter-1 inhibitor enhance social memory in rats. *Psychopharmacology*, 209: 263-270, 2010.

Shipe WD, Wolkenberg SE, Williams Jr DL, Lindsley CW. Recent advances in positive allosteric modulators of metabotropic glutamate receptors. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 8: 449-457, 2005.

Shirey JK, Xiang Z, Orton D, Brady AE, Johnson KA, Williams R. An allosteric potentiator of M4 mAChR modulates hippocampal synaptic transmission. *Nat. Chem. Biol.*, 4: 42-50, 2008.

Shirey JK, Brady AE, Jones PJ, Davis AA, Bridges TM, Kennedy JP, *et al.* A selective allosteric potentiator of the M1 muscarinic acetylcholine receptor increases activity of medial prefrontal cortical neurons and restores impairments in reversal learning. *J. Neurosci.*, 29: 14271-14286, 2009.

Shukla AA, Jha M, Birchfield T, Mukherjee S, Gleason K, Abdisalaam S, *et al.* COMT val158met polymorphism and molecular alterations in the human dorsolateral prefrontal cortex: Differences in controls and in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 173: 94-100, 2016.

Singer P, Feldon J, Yee BK. The glycine transporter 1 inhibitor SSR504734 enhances working memory performance in a continuous delayed alternation task in C57BL/6 mice. *Psychopharmacology*, 202: 371-384, 2009.

Spear N, Gadiant RA, Wilkins DE, Do M, Smith JS, Zeller KL, *et al.* Preclinical profile of a novel metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulator. *Eur. J. Pharmacol.*, 659: 146-154, 2011.

Stauffer VL, Millen BA, Andersen S, Kinon BJ, Lagrandeur L, Lindenmayer JP, *et al.* Pomaglumetad methionil: no significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms of schizophrenia compared to placebo. *Schizophr. Res.*, 150: 434-441, 2013.

Stone JM. Glutamatergic antipsychotic drugs: a new dawn in the treatment of schizophrenia?. *Ther. Adv. Psychopharmacol.*, 1: 5-18, 2011.

Strzelecki D, Podgórski M, Kałużyńska O, Gawlik-Kotelnicka O, Stefańczyk L, Kotlicka-Antczak M, *et al.* Supplementation of Antipsychotic Treatment with the Amino Acid Sarcosine Influences Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Parameters in Left Frontal White Matter in Patients with Schizophrenia. *Nutrients*, 7: 8767-8782, 2015.

Suppiramaniam V, Bahr BA, Sinnarajah S, Owens K, Rogers G, Yilma S, *et al.* Member of the Ampakine class of memory enhancers prolongs the single channel open time of reconstituted AMPA receptors. *Synapse*, 40: 154-158, 2001.

Sur C, Mallorga PJ, Wittmann M, Jacobson MA, Pascarella D, Williams JB, *et al.* N-Desmethylclozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100: 13674-13679, 2003.

Tang Y, Martin NL, Cotes RO. Cocaine-induced psychotic disorders: presentation, mechanism, and management. *J. Dual Diagn.* 10: 98-105, 2014.

Toriumi K, Oki M, Muto E, Tanaka J, Mouri A, Mamiya T, *et al.* Prenatal phencyclidine treatment induces behavioral deficits through impairment of GABAergic interneurons in the prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, 233: 2373-2381, 2016.

Tsai G, Lane HY, Yang P, Chong MY, Lange N. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 55: 452-456, 2004a.

Tsai G, Ralph-Williams RJ, Martina M, Bergeron R, Berger-Sweeney J, Dunham KS, *et al.* Gene knockout of glycine transporter 1: characterization of the behavioral phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 101: 8485-8490, 2004b.

Tsai GE, Lin PY. Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and metaanalysis. *Curr. Pharm. Des.*, 16: 522-537, 2010.

Tsai GE, Yang P, Chung LC, Tsai IC, Tsai CW, Coyl T. D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 156: 1822-1825, 1999.

Umbricht D, Alberati D, Martin-Facklam M, Borroni E, Youssef EA, Ostland M, *et al.* Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study. *JAMA Psychiatry*, 71: 637-646, 2014.

Urban N, Abi-Dargham A. Neurochemical imaging in schizophrenia. *Curr. Top Behav. Neurosci.*, 4: 215-242, 2010.

Valant C, Gregory KJ, Hall NE, Scammells PJ, Lew MJ, Sexton PM, *et al.* A novel mechanism of G protein-coupled receptor functional selectivity. Muscarinic partial agonist McN-A-343 as a bitopic orthosteric/allosteric ligand. *J. Biol. Chem.*, 283: 29312-29321, 2008.

Veerman SR, Schulte PF, Smith JD, de Haan L. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol. Med.*, 6: 1-13, 2016.

Ventriglio A, Gentile A, Stella E, Bellomo A. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. *Front. Neurosci.*, 9: 297, 2015.

Weiner DM, Meltzer HY, Veinbergs I, Donohue EM, Spalding TA, Smith TT, *et al.* The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethylclozapine in the unique clinical effects of clozapine. *Psychopharmacology*, 177: 207-216, 2004.

Wierońska JM, Zorn SH, Doller D, Pilc A. Metabotropic glutamate receptors as targets for new antipsychotic drugs: Historical perspective and critical comparative assessment. *Pharmacol Ther.*, 157: 10-27, 2016.

Woolley ML, Pemberton DJ, Bate S, Corti C, Jones DN. The mGlu2 but not the mGlu3 receptor mediates the actions of the mGluR2/3 agonist, LY379268, in mouse models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology*, 196: 431-440, 2008.

Wright RA, Johnson BG, Zhang C, Salhoff C, Kingston AE, Calligaro DO, *et al.* CNS distribution of metabotropic glutamate 2 and 3 receptors: transgenic mice and [(3)H]LY459477 autoradiography. *Neuropharmacology*, 66: 89-98, 2013.

Yang SY, Hong CJ, Huang YH, Tsai SJ. The effects of glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), on ketamine-induced alterations in sensorimotor gating and regional brain c-Fos expression in rats. *Neurosci. Lett.*, 469: 127-130, 2010.

Yoshimi A, Suda A, Hayano F, Nakamura M, Aoyama-Uehara K, Konishi J, *et al.* Effects of NRG1 genotypes on orbitofrontal sulcogyral patterns in Japanese patients diagnosed with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.*, 2016 Feb 23. doi: 10.1111/pcn.12384

Yuede CM, Wozniak DF, Creeley CE, Taylor GT, Olney JW, Farber NB. Behavioral consequences of NMDA antagonist-induced neuroapoptosis in the infant mouse brain. *PLoS One*, 5(6): e11374, 2010.

Zajackowski W, Quack G, Danysz W. Infusion of (+)-MK-801 and memantine - contrasting effects on radial maze learning in rats with entorhinal cortex lesion. *Eur. J. Pharmacol.*, 296: 239-246, 1996.

Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Moreira FA, Guimaraes FS. "Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent as an antipsychotic drug. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 39: 421-429, 2006.

Glosario

AC-42: 4-(4-butylpiperidin-1-yl)-1-(2-methylphenyl)butan-1-one

AC-260584: 4-[3-(4-butylpiperidin-1-yl)propyl]-7-fluoro-1,4-benzoxazin-3-one

ADX47273: (4-fluorophenyl)-[(3S)-3-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]piperidin-1-yl]methanone

ADX71149: 1-butyl-3-chloro-4-(4-phenyl-1-piperidinyl)-2(1H)-pyridinone

Akt: proteína kinasa B

AMPH: anfetamina

AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

ATV: área tegmental ventral

BQCA: ácido benzilquinololcarboxílico

CBD: cannabidiol

CDPPB: 3-cyano-N-[2,5-di(phenyl)pyrazol-3-yl]benzamide

c-jun Kinasa: c-Jun N-terminal Kinasa

COMT: catecol-O-metiltransferasa

CPF: corteza prefrontal

CPu: caudado putamen

CX-516: 6-[(piperidin-1-yl)carbonyl]quinoxaline]

CX-717: La estructura/nombre de este compuesto no está disponible (Base de datos IUPHAR)

CPPZ: 1-[4-(2-chloro-4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]-2-(pyridin-4-ylmethoxy)ethanone

DA: dopamina

d.i.d.: dos veces al día

GABA: ácido γ -aminobutírico

GSK-3 β : Glycogen synthase kinase 3 β

DISC1: Disrupted in schizophrenia 1

5-HT: 5-hydroxytryptamina. Serotonina

HT: hipotálamo

Hp: hipocampo

JNJ-40068782: 1-(cyclopropylmethyl)-2-oxo-4-(4-phenylpiperidin-1-yl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile

KAINATO (KA): ácido (2-carboxi-4-isopropenil-3-pirrolidinil)-acético monohidrato

77-LH-28-1: 1-[3-(4-butylpiperidin-1-yl)propyl]-3,4-dihydroquinolin-2-one

LTP: potenciación a corto plazo

LTD: depresión a largo plazo

LY2033298: 3-amino-5-chloro-N-cyclopropyl-6-methoxy-4-methylthieno[4,5-e]pyridine-2-carboxamide

LY2140023: La estructura/nombre de este compuesto no está disponible (Base de datos IUPHAR)

LY354740: (1S,2S,5R,6S)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid

LY379268: (1S,2R,5R,6R)-2-amino-4-oxabicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid

LY404039: (1R,4S,5S,6S)-4-amino-2,2-dioxo-2 λ ⁶-thiabicyclo[3.1.0]hexane-4,6-dicarboxylic acid

LY459477: 4-Substituted-2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylates

LY487379: 2,2,2-trifluoro-N-[4-(2-methoxyphenoxy)phenyl]-N-(pyridin-3-ylmethyl)ethanesulfonamide

LY544344: (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-amino)propionyl]aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylate

MAP *Kinasa*: Mitogen- Activated- Protein-Kinase

MCNA343: 4-[[[(3-Chlorophenyl)amino]carbonyl]oxy]-N,N,N-trimethyl-2-butyne-1-aminium

MK-801: (5S,10R)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-5,10-epiminodibenzo[a,d][7]annulene. (dizocilpine).

NAC: núcleo accumbens

NDMC: N-desmetilclozapina

NMDA: N-metil-D-aspartato

PAMs: reguladores alostéricos positivos

PANSS: Escala de los síndromes positivo y negativo

PCP: fenilciclidina

Δ^9 -THC: delta-9-tetrahidrocannabinol

TBPB: 3-[1-[1-[(2-methylphenyl)methyl]piperidin-4-yl]piperidin-4-yl]-1H-benzimidazol-2-one

RG1678 (biopertin): [4-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl]-[5-methylsulfonyl-2-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]oxyphenyl]methanone

SN: sustancia negra

SSR103800: La estructura/nombre de este compuesto no está disponible (Base de datos IUPHAR)

SSR504734: 2-chloro-N-[(S)-[(2S)-1-methylpiperidin-2-yl](phenyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide

t.i.d.: tres veces al día

VU0010010: 3-amino-N-[(4-chlorophenyl)methyl]-5,6-dimethyl-2,3-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

VU0152099: 3-amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4,6-dimethylthieno[5,4-b]pyridine-2-carboxamide

VU0152100: 3-amino-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]-4,6-dimethylthieno[5,4-b]pyridine-2-carboxamide