

Farmacología del GABA: de lo molecular a lo terapéutico

¹Rafael Antonio Vargas-Vargas. ¹MD-MSc-PhD. Profesor asistente. Departamento de Ciencias Fisiológicas
Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

rafael.vargas@javeriana.edu.

corvargas3200@hotmail.com

Resumen

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor de tipo inhibitorio en el sistema nervioso central y sus acciones dependen de un sistema de síntesis, de degradación y de receptores específicos, los cuales están presentes tanto en el tejido nervioso como en tejido extraneural. GABA tiene un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de circuitos neuronales del sistema nervioso. Según la etapa de desarrollo su acción puede ser excitatoria o inhibitoria. En etapas prenatales GABA es excitatorio lo cual depende de la expresión de los cotransportadores NKCC1 y KCC2; en etapa adulta GABA adquiere una función inhibitoria en el sistema nervioso y modula la función de otros órganos y sistemas que incluyen el sistema endocrino y el sistema inmune. Trastornos en la función de GABA están implicados en diversas patologías tanto neurológicas, como extraneurales. Por esta razón el sistema GABA es un campo de interés como objetivo farmacológico, pues sus aplicaciones pueden ser amplias e incluyen epilepsia, ansiedad, depresión, esquizofrenia, trastornos endocrinos y trastornos inmunológicos entre otros.

Palabras clave: GABA, agonistas GABA, antagonistas GABA, fisiopatología del GABA, GAD 65/67, GABA-T.

Abstract

The gamma-aminobutyric acid (GABA) is the main inhibitory neurotransmitter in the central nervous system and its actions depend on a system of synthesis, degradation and receptors, which are present in the nervous tissue and in extraneural tissue. GABA has a role in neuronal development and preservation of neural circuits. Depending on the development stage its action is excitatory or inhibitory. In prenatal stages GABA is excitatory, which depends on the expression of the KCC2 and NKCC1 cotransporters; in adulthood GABA has an inhibitory function in nervous system and modulates the function of other organs and systems, including the endocrine system and the immune system. GABA dysfunction is implicated in neurological and extraneural pathologies. For this reason the GABA system is a field of

interest as drug target and its applications can be extensive: epilepsy, anxiety, depression, schizophrenia, endocrine disorders, immune disorders and others.

Key words: GABA, GABA agonists, GABA antagonists, physiopathology of GABA, GAD 65/67, GABA-T

Introducción

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral, fue descubierto en 1950 por Eugene Roberts. La síntesis de GABA se realiza mediante un proceso de tres etapas en la que participan tres enzimas: glutamato descarboxilasa (GAD), GABA transaminasa (GABA-T) y la succinatosemialdehído deshidrogenasa (SSADH). Este ciclo se denomina shunt gabaérgico: glutamina-glutamato-GABA, y tiene como una fuente de carbonos a la glucosa (figura 1). Cerca de 8%–10% de carbonos de glucosa son derivados para la síntesis de GABA.

A partir de la glucosa se sintetiza glutamato que se deriva del ciclo de Krebs y este a su vez dará origen a GABA. La enzima glutamato descarboxilasa (GAD), que requiere de fosfato de piridoxal como cofactor, produce GABA al catalizar la descarboxilación del glutamato. Esta enzima citoplasmática tiene dos subtipos GAD 65 y GAD 67, los cuales son empleados como marcadores para identificar circuitos gabaérgicos y se encuentra en gran parte de las interneuronas, y en tejido extraneural como hígado, páncreas y riñón. Luego de ser sintetizado, el GABA es almacenado en vesículas que van a las terminales sinápticas.

Cuando se produce el estímulo nervioso y la despolarización de la terminal sináptica, GABA es liberado de la neurona presináptica, por un mecanismo que depende de la señalización del calcio. El GABA liberado llega hasta la neurona postsináptica donde se une a los receptores específicos. El GABA que no interactúa con los receptores es recaptado para ser metabolizado, bien sea por la neurona presináptica o por las células gliales. La recaptación la realiza un transportador GABA de

membrana citoplasmática (GAT) del cual se han identificado cuatro subtipos (GAT 1-4). En el interior de la célula, mediante las enzimas GABA-T y SSADH, el GABA es degradado a semialdehído succínico y luego a succinato (figura 1). La enzima GABA-T está presente en sistema nervioso en neuronas, células gliales y células endoteliales¹³.

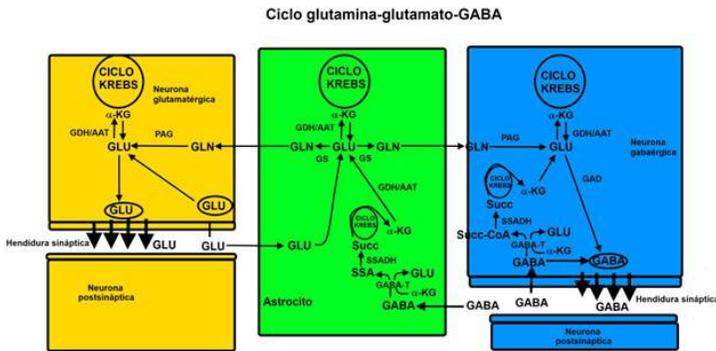


Figura 1: Síntesis de GABA.

GAD: glutamato descarboxilasa; GABA-T: GABA transaminasa; SSADH: succinato semialdehído deshidrogenasa; -KG: -ceto-glutarato; PAG: glutaminasa; GDH/AAT: glutamato deshidrogenasa/aspartato aminotransferasa; GS: glutamina sintetasa; Succ: succinato; Succ-CoA: succinilCoA; GLU: glutamato; GLN: glutamina.

Distribución del Gaba

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en la vida postnatal y se encuentra en todo el sistema nervioso central, principalmente en interneuronas (figura 2). Cerca de dos tercios de las neuronas lo emplean en la sinapsis y su concentración es cerca de mil veces superior a la de otros neurotransmisores clásicos. Las neuronas GABAérgicas forman parte de extensos circuitos neuronales que conectan estructuras como la corteza cerebral, el hipocampo, el sistema límbico, el bulbo olfatorio, los ganglios basales, tálamo, el hipotálamo, núcleos del tallo cerebral y la hipófisis.

En el cerebelo también existe el GABA en forma importante, la mayor concentración de GABA está en las neuronas de Purkinje, que son neuronas GABAérgicas. Las conexiones GABAérgicas más estudiadas son las que conectan cuerpo estriado con cerebelo, tallo cerebral y corteza cerebelosa; también se han estudiado las conexiones que existen entre hipotálamo y adenohipófisis. En los últimos años se ha demostrado que el GABA puede ser sintetizado en tejido extraneuronal como los islotes pancreáticos, las glándulas adrenales, los testículos, los ovarios, la placenta, el útero y células del sistema inmune como macrófagos, monocitos y células T

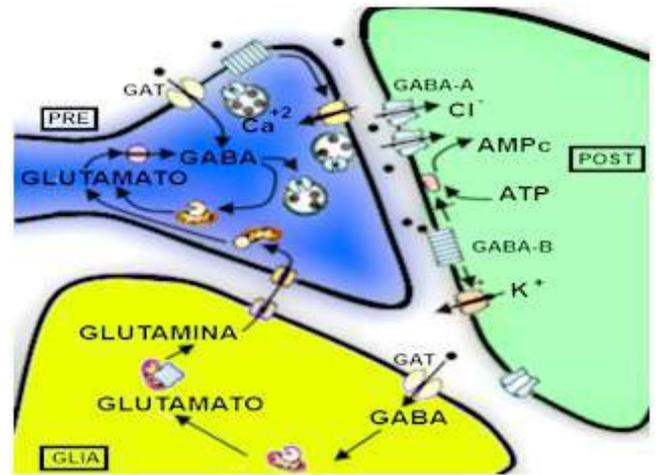


Figura 2: Sinapsis gabaérgica

PRE: neurona presináptica, POST: neurona postsináptica; GAT: transportador de GABA.

Receptores gabaérgicos

Como todo neurotransmisor GABA cuenta con receptores específicos, a los cuales se pueden unir sustancias análogas que reproducen en forma parcial o total la respuesta gabaérgica. Estas sustancias afines a los receptores GABA permitieron diferenciar inicialmente dos tipos de receptores que se denominaron GABA-A y GABA-B (figura 2). Por ejemplo, el baclofén (Beta-p-Cloro fenil GABA), un análogo del GABA, es inactivo en los receptores GABA-A, pero activo en los receptores GABA-B y la bicuculina, por el contrario, activa receptores GABA-A. Posteriormente se identificó un tercer receptor no sensible a las sustancias clásicas y se denominó GABA-C. Actualmente se acepta que existen tres tipos de receptores para GABA, dos de acción rápida, receptores ionotrópicos GABA-A y GABA-C; y uno de acción lenta, los receptores metabotrópicos GABA-B⁸⁻¹¹.

Estructura del receptor GABA-A

El receptor GABA-A es un receptor ionotrópico tipo canal de cloro, pentamérico que cuenta con cinco subunidades diferentes, cada una con isoformas lo cual genera 19 subunidades: subunidad alfa (isoformas α₁₋₆), subunidad beta (isoformas β₁₋₃), subunidad gamma (isoformas γ₁₋₃), y subunidades delta (δ), épsilon (ε), teta (θ), pi (π) y rho (isoformas ρ₁₋₃). Un receptor GABA-A está compuesto por la combinación de cinco subunidades para formar un canal permeable a cloro. A pesar de la amplia posibilidad de combinaciones la mayoría de los receptores contienen dos subunidades alfa, dos subunidades beta y una subunidad gamma. El receptor cuenta con sitios de unión específicos para GABA y para sustancias análogas. Dependiendo de la combinación de subunidades la

eficacia del sitio del agonista GABA y la afinidad para los sitios alostéricos adicionales cambia. Cada subunidad tiene cuatro dominios transmembrana hidrofóbicas incrustadas en la membrana celular y denominados M1, M2, M3 y M4. Cada complejo oligomérico tiene un sitio que corresponde al canal iónico que es un canal de cloro y sitios alostéricos adicionales de unión de otras sustancias que modulan la acción del GABA: benzodiazepinas, barbitúricos, esteroides, zinc y etanol^{11,12}. En la estructura del canal se han identificado sitios de alta y baja afinidad para GABA. El sitio de alta afinidad es modulado por los fármacos que se unen a sitios alostéricos adicionales. El sitio de baja afinidad es antagonizado por las benzodiazepinas. También se han identificado sitio para agonistas exógenos como las benzodiazepinas, sitio para los agonistas inversos, que reducen el flujo de cloro inducido por GABA (beta carbolinas). También hay sitios de unión a los agonistas parciales (ciclopirrolonas); sitio de unión a los antagonistas selectivos (bicuculina); sitio de antagonistas no selectivos (flumazenil). La activación de receptores GABA-A genera una corriente de entrada de cloro, lo que induce una hiperpolarización de la membrana celular y por lo tanto inhibe la conducción del impulso nervioso. Esto se refleja en la presencia de los potenciales inhibitorios postsinápticos (IPSPs).

Estructura del receptor GABA-B

El receptor GABA B es un heterodimero acoplado a una proteína G, es decir que pertenece a la familia de receptores metabotrópicos. Este receptor es una proteína de membrana que consta de siete dominios hidrofóbicos transmembrana; se han descrito varias isoformas de este receptor denominadas GABA B1a, GABA B1b y GABA B2. A nivel cerebral existe diferencia en la expresión de estos subtipos de receptores^{13,14}. En general el receptor GABA-B se encuentra anclado en la membrana plasmática tanto del terminal presináptico como del terminal postsináptico y modula la actividad de canales de calcio y de canales de potasio por una interacción con la proteína G y la adenilciclase. La unión de un agonista al receptor GABA-B presináptico disminuye la entrada de calcio que induce una menor liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato, con lo que se reduce la actividad excitatoriaglutamatérgica. Por otro lado, la activación del receptor GABA-B postsináptico por un agonista gabaérgico aumenta la salida de potasio al medio extracelular produciendo un potencial inhibitorio lento, con lo que se hiperpolariza la membrana y se generan IPSPs^{15,17}.

Estructura del receptor GABA-C

GABA C es un receptor ionotrópico que se aisló en la retina de vertebrados. Fueron caracterizados como receptores GABA que no responden frente a los análogos de GABA bicuculina y baclofen. Son receptores que regulan canales de cloro generando IPSPs¹⁸.

Fisiología del GABA

El neurotransmisor GABA es considerado un neurotransmisor inhibitorio pues al activar sus receptores reduce la transmisión nerviosa. En el caso de los receptores ionotrópicos GABA-A y C el flujo de cloro hacia el interior de la célula, debido a que el potencial de equilibrio para el cloro es más negativo que el potencial de reposo de la célula (20 mM vs 110 mM; $E_{Cl} = -70$ mV), ocasiona una hiperpolarización de la membrana celular, que genera IPSPs. Sin embargo, esto no es cierto en células embrionarias pues el cloro intracelular está elevado con respecto al cloro extracelular (80-120 vs 110 mM). Esto es debido a la expresión temprana del cotransportador para sodio, potasio y cloro denominado NKCC1, que favorece la acumulación de cloro intracelular. Esto hace que en neuronas embrionarias GABA cause una fuerte despolarización, pues al activar el receptor GABA-A, se produce una corriente de salida de cloro gracias al gradiente de concentraciones, que genera una despolarización que ha sido denominada potenciales gigantes. Por esta razón, en esta etapa, el neurotransmisor GABA es excitatorio y aparentemente es clave en la formación y desarrollo de circuitos cerebrales^{19,20}. El factor que cambia el fenotipo embrionario (excitatorio) a maduro (inhibitorio) en la neurona es la expresión de un cotransportador de cloro y potasio denominado KCC2 el cual disminuye ocasiona una disminución del cloro intracelular, esto permite que al activarse el receptor GABA-A entre cloro e hiperpolarize la membrana. En el caso del receptor GABA-B postsináptico la hiperpolarización es debida a la activación indirecta de canales de potasio, que genera una corriente de salida de potasio y con ello la hiperpolarización (figura 2).

En la terminal presináptica el receptor GABA-B modula canales de calcio y disminuye la entrada de calcio originando de esta forma menor liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato. El resultado final es que GABA inhibe la transmisión nerviosa mediada por glutamato y otros neurotransmisores excitatorios en los diferentes circuitos neuronales de la corteza cerebral, bien sea hiperpolarizando la membrana celular postsináptica o reduciendo la liberación de

neurotransmisores excitatorios de la terminal presináptica. Los receptores para GABA tienen diversas ubicaciones, pueden estar ubicados en la sinapsis o posicionados en territorios extrasinápticos, esto permite generar dos tipos de respuestas: una rápida, los potenciales postsinápticos rápidos (fast IPSP), característicos de la acción de GABA sobre receptores ionotrópicos sinápticos y una lenta (slow IPSP) dependiente de la acción del GABA que difunde y actúa en receptores extrasinápticos²¹. Pero además existen numerosos subtipos de interneuronas gabaérgicas en circuitos del cerebelo, los ganglios basales y muchas áreas de la corteza cerebral que presentan propiedades biofísicas específicas y contribuyen a la diversidad de respuestas relacionadas con el tono gabaérgico. Sin embargo GABA no solo actúa como neurotransmisor también se ha descrito su papel como neurohormona, factor trófico e inmunomodulador, lo que hace que GABA sea una molécula multifuncional²¹.

Tono inhibitorio

La función general del GABA en los diferentes circuitos es generar un balance entre el impulso excitatorio en los diferentes circuitos, a través de un efecto inhibitorio presináptico o postsináptico, que en general se considera como un tono inhibitorio, al reducir la excitabilidad neuronal. Se plantea que esta actividad moduladora se refleja en la actividad oscilatoria sincronizada de circuitos neuronales, que puede ser la base de múltiples funciones cognitivas que incluyen percepción, atención, memoria y aprendizaje. Macroscópicamente estos patrones oscilatorios de circuitos corticales se reflejan en el electroencefalograma en la actividad oscilatoria de alta frecuencia como los ritmos gama con frecuencias de 30-100 Hz y beta con frecuencias de 13-30 Hz²². Algunas sustancias químicas depresoras del sistema nervioso central aumentan este tono inhibitorio, a través de la modulación del receptor GABA en la neurona presináptica o postsináptica. Un ejemplo son algunos depresores del sistema nervioso como las benzodiazepinas o el alcohol. Otros fármacos reducen el flujo de calcio en las neuronas reduciendo la liberación de diversos neurotransmisores como noradrenalina, glutamato y sustancia P lo que provoca diversas respuestas que incluyen inhibición del dolor. Fármacos como la pregabalina y la gabapentina, han sido empleados en el tratamiento del dolor, pero además se utilizan en el tratamiento de patologías tan diversas como la ansiedad, la epilepsia y otras neuropatías^{23,24}.

GABA y sueño

El sueño es un fenómeno complejo que al generar una restricción de la actividad neuronal, aparentemente favorece la destoxificación y la recuperación funcional a nivel celular. El sueño forma parte de un ciclo biológico fundamental común a muchas especies: el ciclo sueño-vigilia. Este ciclo comprende tres fases: la vigilia, el sueño con movimientos oculares rápidos (sueño REM) y el sueño sin movimientos oculares rápidos (sueño no-REM) y es el resultado de la participación de diversos circuitos neuronales presentes desde la formación reticular del tallo cerebral, hasta la corteza y que tienen características tanto excitatorias, como inhibitorias. Existen muchos neurotransmisores que participan en esta actividad: neurotransmisores como glutamato, noradrenalina, serotonina e histamina pueden estar formando parte de circuitos excitatorios de alerta y vigilia; mientras que endorfinas, acetilcolina y por supuesto GABA participan en forma activa en los circuitos inhibitorios para desencadenar el sueño. GABA aparentemente participa tanto en sueño REM, como no-REM²⁵⁻²⁷.

GABA y plasticidad cerebral postnatal

El papel de GABA en procesos de desarrollo cerebral postnatal ha sido estudiado en modelos animales en donde se explora el desarrollo de corteza somatosensorial y visual. La actividad cortical y su desarrollo postnatal depende de un balance entre circuitos excitatorios y circuitos inhibitorios. Se ha observado que la administración de sustancias agonistas o antagonistas GABA modifica la estructura de las unidades corticales cerebrales: las columnas corticales. Esto ha sido estudiado en roedores en donde se observó que la infusión de benzodiazepinas amplía la distancia entre las columnas corticales de la corteza visual, mientras que los antagonistas reducen la distancia entre las columnas^{28,29}. Estas modificaciones estructurales y corticales pueden ser claves en procesos como aprendizaje, memoria y procesamiento de información sensorial y motora^{22,25,30}.

GABA en el sistema neuroendocrino

Una de las funciones adicionales del GABA es la función como neurohormona. Se ha descrito que GABA inhibe la liberación de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) e inhibe la liberación de prolactina, aunque el efecto inhibitorio es menos potente que el de la dopamina. Se ha demostrado que un descenso de GABA junto con un aumento de glutamato coincide con la liberación elevada de GnRH durante la pubertad. A nivel periférico GABA participa en la actividad de ovarios y

testículos al regular la liberación de estrógenos, progesterona y el proceso de espermatogénesis⁷. Sin embargo en peces se ha observado que la inyección de GABA provoca un aumento en la liberación de GnRH y LH e inhibe la actividad de células dopaminérgicas. También se ha observado que al inhibir la GABA transaminasa se produce aumento de GABA en hipófisis y elevación de los niveles de gonadotrofinas en plasma. Aparentemente los cambios en GABA son cíclicos y están regulados por niveles de estrógenos, pues estradiol produce un descenso en los niveles de GABA^{31,32}. En otros tejidos endocrinos también está presente GABA y enzimas de síntesis como GAD. En islotes de Langerhans en páncreas las células beta contienen este neurotransmisor. Aquí GABA parece tener un efecto citoprotector, pues se ha observado que reduce la apoptosis de las células beta y favorece su proliferación³³. A nivel del tracto digestivo también se ha descrito la presencia de células reactivas a GABA, presentes especialmente a nivel del esfínter pilórico e intestino delgado, que podría significar que GABA puede actuar como neurotransmisor y hormona intestinal³⁴. Algunos estudios muestran que GABA puede estimular la secreción gástrica en modelos de roedores³⁵.

GABA como inmunomodulador.

En los últimos años múltiples estudios han demostrado que GABA puede ser sintetizado, almacenado y liberado por el sistema inmune. Células del sistema inmune como macrófagos, monocitos y linfocitos T expresan receptores GABA-A y B, GAD y transportadores para GABA. La activación de los receptores GABA, a nivel extraneural, requiere de concentraciones mucho menores que las presentes en el sistema nervioso. A nivel periférico GABA puede modular la actividad del sistema inmune al activar o inhibir la secreción de citoquinas, disminuir la proliferación de células T y modificar la migración de células de defensa. En modelos animales se ha observado que la disminución en la expresión de GAT aumenta la proliferación de células T y la producción de citoquinas^{46,36}.

GABA y regulación cardiovascular

El efecto modulador de GABA en circuitos de regulación cardiovascular ubicados en sistema nervioso central a nivel de tallo cerebral, ha sido ampliamente estudiado en múltiple modelos. La administración de agentes gabaérgicos en sistema nervioso produce una disminución de la frecuencia cardiaca y la presión arterial, al reducir el tono simpático. Esta respuesta puede ser revertida por antagonistas de GABA como bicuculina^{26,3739}.

También GABA ha sido identificado a nivel de estructuras del sistema nervioso periférico como los ganglios simpáticos, pero su papel en la regulación cardiovascular a este nivel no es claro y se requiere de investigación al respecto que permita establecer cuáles son los mecanismos de regulación y a partir de esta información proponer un posible abordaje terapéutico de patologías cardiovasculares con sustancias que actúen a nivel periférico selectivamente^{1,37,40,41}.

Fisiopatología

El GABA está implicado en un gran número de enfermedades que incluyen trastornos de ansiedad y estrés⁴², dolor²⁴, trastornos musculo-esqueléticos¹, trastornos del sueño, depresión, adicción y síndromes de abstinencia, síndrome convulsivo, encefalopatías hepáticas, trastornos de memoria y aprendizaje, trastornos hormonales como el síndrome premenstrual y más recientemente se plantea el papel del GABA en la esquizofrenia y la enfermedad de alzheimer^{25,43}.

Síndrome convulsivo

El síndrome convulsivo es un fenómeno multicausal en el cual un fenómeno relativamente común es la disminución o ausencia de inhibición neuronal mediada por GABA. La disminución del tono inhibitorio GABAérgico está asociado con aumento de la excitabilidad neuronal que favorece la hipersincronización de la actividad eléctrica neuronal y la aparición de episodios convulsivos. Esto puede desencadenar numerosos procesos patológicos como los estados epilépticos. Estudios en humanos han mostrado que la expresión del transportador para el GABA se halla disminuida en el hipocampo de pacientes epilépticos, lo que probablemente lleva al aumento de GABA en la hendidura sináptica; como respuesta se produce la internacionalización de los receptores GABA hacia citoplasma (down-regulation) y su reducción en número en la membrana celular, esto disminuye la respuesta a GABA y aumenta la acción de neurotransmisores excitatorios^{44,46}.

Depresión y Ansiedad

Ansiedad y depresión son trastornos del afecto que en muchas ocasiones se presentan en forma simultánea en un mismo paciente y algunos investigadores sugieren que ambas patologías pueden tener un mecanismo fisiopatológico similar. Se plantea que la reducción del tono gabaérgico puede estar presente tanto en los trastornos de ansiedad como en patologías más complejas como la depresión mayor. Estudios de

imágenes funcionales cerebrales en pacientes con depresión han mostrado menores niveles de GABA a nivel cortical y en modelos experimentales en ratas se observa que la disminución en la expresión de receptores GABA-A genera un patrón de comportamiento similar a la ansiedad. También GABA ha sido implicado en la fisiopatología del trastorno de pánico junto con serotonina y dopamina⁴³.

Esquizofrenia

También el GABA ha sido implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia⁴⁷. Estudios recientes realizados en autopsias de pacientes con esquizofrenia indican que la función del GABA se halla disminuida en áreas cerebrales que presentan cambios estructurales observados en estudios de tomografía axial computarizada y resonancia magnética. Estos cambios estructurales reportados se hallan asociados con los síntomas negativos del paciente, pobre funcionamiento premórbido y disminución del recambio de la dopamina y la serotonina. Existen otros hallazgos, tanto en pacientes esquizofrénicos como en modelos animales, relacionados con GABA: reducción en la densidad de neuronas gabaérgicas, alteraciones estructurales de los receptores y trastornos en la recaptación de este neurotransmisor. Esta evidencia acumulada sugiere la participación de GABA en la génesis de esta enfermedad y a partir de aquí se han propuesto modelos que plantean la interacción del sistema gabaérgico y dopaminérgico en la fisiopatología de la esquizofrenia^{48,49}.

Alcoholismo y GABA

Los efectos neurobiológicos del alcoholismo, como intoxicación aguda y crónica, episodios convulsivos, estados psicóticos, síndrome de Wernicke-Korsakoff y síndrome alcohólico-fetal, son la expresión de los efectos y las consecuencias del etanol, un agonista gabaérgico, sobre el sistema glutamatérgico. El consumo agudo de etanol facilita la transmisión GABAérgica (por incremento de la conductancia del cloro a través del receptor GABA) e inhibe la función glutamatérgica (por disminución de la conductancia catiónica a través del receptor NMDA). Paradójicamente, el desarrollo de tolerancia asociado con el consumo crónico de etanol, lleva a una reducción de la función GABAérgica y a un incremento de la glutamatérgica. La inhibición prolongada del receptor NMDA por el etanol resulta en el desarrollo de supersensibilidad, la retirada aguda del etanol causa aumento marcado de la actividad de las neuronas post-sinápticas que incluyen diversos circuitos como el sistema

noradrenérgico y el glutamatérgico que puede llevar a neurotoxicidad por glutamato.

Patologías autoinmunes: esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo 1, Artritis reumatoidea, asma, sepsis. El neurotransmisor GABA también ha sido involucrado en trastornos relacionados con autoinmunidad. En pacientes con esclerosis múltiple se ha encontrado que los niveles séricos de GABA están disminuidos. En modelos animales de artritis reumatoidea y obesidad la administración de agentes gabaérgicos disminuyen la respuesta inflamatoria⁴⁶. En diabetes mellitus tipo 1 se ha planteado que la destrucción de células beta puede estar mediada por actividad proinflamatoria y citotóxica de células T, que coincidiría con una reducción de la función gabaérgica, aquí se plantea que GAD puede actuar como un autoantígeno^{7,50,51}. También GABA podría tener un papel importante en cuadros como la sepsis en donde la liberación masiva de citoquinas pueden deteriorar el estado de un paciente^{52,53}. De igual forma en otras patologías con componente inmunológico como en el asma se plantea que la producción de GABA en el epitelio respiratorio puede ser un factor protector pues aparentemente induce la relajación del músculo liso bronquial, pero los mecanismos subyacentes todavía no son claros⁵⁴.

Farmacología del Gaba

A partir del conocimiento de la estructura, la función y la participación del GABA en diversas patologías se han aclarado mecanismos de acción de múltiples fármacos empleados en clínica desde hace varias décadas y también se han desarrollado nuevas alternativas terapéuticas que tienen como blanco el GABA y sus acciones (tabla 1).

Sustancias agonistas al receptor GABA-A incluyen las benzodiacepinas clásicas y nuevas (diazepam, alprazolam, flurazepam, imidazenil, triazolam), barbitúricos (pentobarbital, secobarbital, fenobarbital), etanol, neuroesteroides, muscimol y topiramato. Los neuroesteroides son un grupo de sustancias interesantes pues son metabolitos derivados de hormonas esteroideas que aparentemente pueden ser sintetizados en el sistema nervioso. Derivados de progesterona y corticosterona producen efectos hipnóticos, sedativos y ansiolíticos. Uno de estos esteroides es el anestésico alfaxalone que actúa como potente modulador del GABA. Otros derivados esteroideos son: alopregnalona, alotetrahidroxicorticosterona, androstanediol, eticolanona, pregnelona y dehidroepiandrosterona²³. La capacidad de los

neuroesteroides de modular la función de GABA podría explicar las diferentes respuestas con la administración de agentes gabaérgicos cuando son administrados a hombres o mujeres y los síntomas de ansiedad que se presentan con la suspensión de corticoides administrados en forma crónica. Entre los antagonistas de los receptores GABA-A están agentes experimentales como las beta carbolinas, picrotoxina, bicuculina, pentilentetrazol, estos agentes se caracterizan por bloquear efectos del GABA y producen ansiedad y convulsiones. También en este grupo se debe considerar el flumazenil empleado como antídoto en intoxicaciones por benzodiazepinas (cuadro 1).

Para los receptores GABA-B el número de fármacos disponibles es menor, el baclofeno es el agonista por excelencia, mientras que antagonistas son el saclofen y el ácido amino valérico. Con la acción directa de estos agentes sobre receptores gabaérgicos se modula la inhibición fásicagabaérgica que depende de la liberación de GABA y su acción sobre receptores sinápticos.

La acción gabaérgica también puede ser modulada cuando se actúa sobre sistemas de síntesis, degradación y/o transporte (cuadro 1). Con estos agentes se modula el tono inhibitorio sin actuar sobre receptores gabaérgicos ocasionando efecto fugaz o prolongado del GABA sobre sus áreas de influencia, esto puede modular positiva o negativamente la inhibición tónica gabaérgica. Algunos fármacos pueden aumentar el tono inhibitorio al activar enzimas de síntesis (GAD) como sucede con piridoxina, cofactor de GAD, y cuya deficiencia puede generar convulsiones. También se aumenta el tono gabaérgico al inhibir enzimas de degradación como GABA-T (valproato, vigabatrina, gabaculina, fenelzina); o también al inhibir el transportador de membrana GAT (tiagabina, deramciclano, adperforina, hiperforina). El tono inhibitorio se puede reducir inhibiendo la enzima de síntesis de GABA, la GAD 65/67 con hidracinas.

Desde el punto de vista clínico el papel de las neuronas GABAérgicas es importante en áreas clínicas como neurología, psiquiatría y rehabilitación porque un buen número de ansiolíticos, relajantes musculares, sedantes y anticonvulsivantes ejercen su acción farmacológica al actuar sobre receptores o sistemas enzimáticos, sin embargo han surgido nuevas áreas clínicas y propuestas terapéuticas basadas en los hallazgos de los últimos años.

Aplicaciones clínicas

GABA y anticonvulsivantes.

Los agentes gabaérgicos son una opción en el tratamiento de la epilepsia con los cuales se busca aumentar el tono inhibitorio para reducir la hiperexcitabilidad cortical neuronal⁵⁵. El mecanismo de estos agentes acción varía e incluye fármacos agonistas GABA como las benzodiazepinas o los barbitúricos. Agentes que modifican el transporte y el metabolismo que incluyen inhibidores del transportador GABA o piridoxina como cofactor de GAD que puede considerarse como anticonvulsivante en casos de convulsiones por deficiencias de piridoxina (ver tabla). El valproato sódico, es un inhibidor de la semialdehído succínico deshidrogenasa y de la GABA transaminasa, su mecanismo de acción consiste en inhibir enzimas que están relacionadas con la degradación de GABA y mantiene por tanto los niveles de GABA necesarios. Otra estrategia consiste en bloquear la recaptación de GABA por las neuronas presinápticas, lo que se logra con sustancias como el ácido diaminobutírico, el ácido nipocótico y la guvacina^{44,44,45}.

Trastornos de sueño y sedación.

Muchos de los agentes gabaérgicos tienen acción sedante e hipnótica y muchos de ellos han sido empleados con esa intención desde los barbitúricos, las benzodiazepinas hasta agentes anestésicos y el alcohol. Con el aporte de la biología molecular para identificar los subtipos de subunidades se ha podido establecer que la expresión de algunas determina el que predomine cierto efecto particular. Aparentemente la presencia de subunidades alfa 1 determina un mayor efecto sedativo y la presencia de subunidades alfa2/alfa3 determinan un mayor efecto ansiolítico^{25,56}.

Ansiedad y depresión.

Dado que se postula que ansiedad y depresión son situaciones clínicas que pueden estar presentes en un mismo paciente y que GABA puede estar participando en su génesis, muchos agentes gabaérgicos han sido empleados para el tratamiento de la ansiedad y como coadyuvantes en el tratamiento de la depresión^{43,57,59}.

Esquizofrenia.

En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia se ha encontrado, en estudios post mortem, una reducción en el número de interneuronas de tipo gabaérgicas. Más recientemente se ha planteado que deficiencias en la

expresión de la subunidad2 del receptor GABA-A estaría involucrado en la génesis de la esquizofrenia, trastornos de aprendizaje, dolor crónico y farmacodependencia⁶⁰. Una intervención temprana con agentes gabaérgicos a este nivel, mucho menos agresivos que los neurolépticos tradicionales, podría retrasar la aparición de la sintomatología y la progresión de la esquizofrenia^{48,49,58}.

Espasticidad, movimientos anormales y analgesia.

Para el manejo de espasticidad⁶¹ se ha empleado tradicionalmente baclofeno un agonista GABA B que puede modular el tono muscular en situaciones en las que este se encuentra exaltado, como sucede en lesiones de neurona motora superior y/o de ganglios basales^{9,62}. El GABA y sus receptores están presentes en circuitos encargados de coordinar la percepción y la respuesta a estímulos dolorosos. En diversos modelos animales se ha puesto en evidencia el efecto antinociceptivo de agonistas GABA. También se ha mostrado que en algunos tipos de dolor crónico hay disminución del tono inhibitorio gabaérgico en los circuitos encargados del procesamiento de información sensorial relacionada con dolor²⁴. Sin embargo, el uso de agentes gabaérgicos como analgésicos está limitado debido a que la respuesta es variable dependiendo del tipo de dolor y su tiempo de evolución. También debido a los efectos secundarios que se presentan como la sedación que a su vez se relaciona en forma directa con el efecto analgésico^{63,64}. Algunos medicamentos que han sido empleados para control del dolor incluyen baclofeno, diazepam, pentobarbital, neuroesteroides derivados de progesterona y etanol^{65,67}.

Inmunomodulador.

Como se menciono anteriormente GABA ha sido implicado en algunas patologías autoinmunes, lo que implica que paralelo a su función inhibitoria en sistema nervioso, tiene una función moduladora del sistema inmune⁶⁸. En pacientes con síndrome de *Stiff-man* (síndrome de persona rígida), asociado a diabetes mellitus autoinmune y convulsiones se han encontrado anticuerpos anti-GAD y por tanto niveles reducidos de GABA⁶⁹. En algunos modelos experimentales de encefalitis autoinmune la estimulación del tono gabaérgico reduce la parálisis progresiva que se presenta debido al proceso inflamatorio^{5,36}. Algunos estudios con benzodiazepinas muestran que este agente agonista GABA juega un papel en la regulación de la producción de corticoesteroides de corteza suprarrenal y de sistema nervioso central frente a situaciones de estrés, sin embargo se requieren amplios estudios para establecer el potencial terapéutico de los

agentes gabaérgicos^{70,71}.

Asma.

En algunos modelos experimentales en los cuales se induce hiperreactividad de la vía aérea por algún tipo de alérgeno (ovoalbúmina por ejemplo), en los cuales hay sobreproducción de moco se observa aumento en la síntesis de GABA y aumento en la expresión de receptores GABA-A. Esto hace pensar en un papel excitatorio de GABA a este nivel. También en humanos se ha evidenciado un aumento en la expresión de GAD y receptores GABA-A luego de una exposición a alérgenos. La aplicación intranasal de antagonistas GABA reduce la sobreproducción de moco nasal inducida por alérgenos⁷². Sin embargo los receptores GABA-B también tienen un papel importante al inhibir la broncoconstricción estimulada por acetilcolina o citoquinas; se ha demostrado que el uso de agonistas de receptores GABA-B podrían tener un efecto protector en asma^{73,74}. Sin embargo se requieren estudios adicionales sobre estas respuestas así como estudiar se existe alguna conexión entre asma y estados emocionales como el estrés y la ansiedad propios de muchos pacientes asmáticos.

Trastornos digestivos y GABA.

Aunque menos estudiada la presencia de GABA en el tracto digestivo puede ponerse en evidencia al emplear agentes GABA en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por trastornos de la secreción gástrica o de la motilidad intestinal. La función secretora del tracto gastrointestinal parece estar modulada por GABA, pues existen estudios en modelos animales que muestran que la aplicación de GABA en sistema nervioso central disminuye el tono vagal y con ello reduce la secreción ácida gástrica mediada por acetilcolina, lo que reduce en forma significativa y dosis-dependiente las úlceras causadas por estrés⁷⁵. El uso de agonistas GABA, como el pentobarbital, en el tratamiento del síndrome de intestino irritable reducen el dolor y mejoran los síntomas digestivos⁷⁶. De igual forma se ha empleado baclofeno, agonista GABA-B, para aumentar el vaciamiento gástrico en modelos animales de vaciamiento gástrico retardado inducido por dipirona⁷⁷.

CONCLUSIONES

La investigación y el conocimiento actual muestran que GABA es una molécula versátil, que además de ser un neurotransmisor inhibitorio clave en el desarrollo y la función del sistema nervioso, puede efectuar otras tareas en tejidos extraneurales, bien sea como neurohormona o comoneuroinmunomodulador. Esto convierte a GABA en una de las moléculas fundamentales del sistema neuroinmunoendocrino, que puede convertirse en un blanco terapéutico potencial para el tratamiento de un amplio número de patologías relacionadas con este sistema. Sin embargo es necesario realizar más investigación, tanto investigación básica como investigación clínica, para confirmar o descartar su utilidad terapéutica.

Cuadro 1. Farmacología del GABA.

Blanco terapéutico	Tipo de sustancia	Mecanismo de acción	Efecto	Fármacos
Receptor Gaba A	Agonista	Aumenta entrada de cloro por receptor GABA-A	Inhibición (IPSP rápido). Aumenta tono inhibitorio.	BZD, barbitúricos alcohol, neuroesteroides, muscimol, abecarnil, topiramato.
	Antagonista	Disminuye permeabilidad a cloro. Reduce tono inhibitorio	Predomina tono excitatorio	Picrotoxina, bicuculina, pentilentetrazol, flumazenil.
Receptor Gaba B	Agonista	Aumenta salida de potasio postsinapsis Reduce entrada de calcio presinapsis	Inhibición (IPSP lento) Reduce liberación de neurotransmisor	Baclofen, 3-APPA, 3-APMA.
	Antagonista	Reduce tono inhibitorio	Predomina tono excitatorio	Saclofen, ácido aminovalérico.
Síntesis GABA (GAD)	Bloqueador	Reduce síntesis de GABA	Reduce tono inhibitorio	Hidracinas, valproato.
	Activador	Reactiva síntesis de GABA	Reduce tono excitatorio	Piridoxina.
Degradación (GABA-T)	Inhibidor	Bloquea degradación de GABA	Aumenta tono inhibitorio	Vigabatrina, valproato.
Transporte (GAT)	Bloqueador	Impide recaptación de GABA	Aumenta tono inhibitorio	Vigabatrina, valproato, tiagabina, ácido diaminobutírico, el ácido nipocótico y la guvacina.

Referencias

- Bowery NG, Brown DA, White RD, Yamini G. [3H]gamma-Aminobutyric acid uptake into neuroglial cells of rat superior cervical sympathetic ganglia. *J Physiol.* 1979;293:51-74.
- Bowery NG, Brown DA. Depolarizing actions of gamma-aminobutyric acid and related compounds on rat superior cervical ganglia in vitro. *Br J Pharmacol.* 1974;50(2):205-218.
- Walsh JM, Bowery NG, Brown DA, Clark JB. Metabolism of gamma-aminobutyric acid (GABA) by peripheral nervous tissue. *J Neurochem.* 1974;22(6):1145-1147.
- Alam S, Laughton DL, Walding A, Wolstenholme AJ. Human peripheral blood mononuclear cells express GABA A receptor subunits. *Mol Immunol.* 2006;43(9):1432-1442. doi:10.1016/j.molimm.2005.07.025.
- Bhat R, Axtell R, Mitra A, et al. Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(6):2580-2585. doi:10.1073/pnas.0915139107.
- Dionisio L, José De Rosa M, Bouzat C, Esandi MDC. An intrinsic GABAergic system in human lymphocytes. *Neuropharmacology.* 2011;60(2-3):513-519. doi:10.1016/j.neuropharm.2010.11.007.
- Gladkevich A, Korf J, Hakobyan VP, Melkonyan KV. The peripheral GABAergic system as a target in endocrine disorders. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2006;124(1-2):1-8. doi:10.1016/j.autneu.2005.11.002.
- Bowery NG, Hill DR, Hudson AL. Characteristics of GABAB receptor binding sites on rat whole brain synaptic membranes. *Br J Pharmacol.* 1983;78(1):191-206.
- Bowery NG, Hill DR, Hudson AL. [3H](-)Baclofen: an improved ligand for GABAB sites. *Neuropharmacology.* 1985;24(3):207-210.
- Bowery NG, Hudson AL, Price GW. GABA A and GABA B receptor site distribution in the rat central nervous system. *Neuroscience.* 1987;20(2):365-383.
- Carter CRJ, Kozuska JL, Dunn SMJ. Insights into the structure and pharmacology of GABA A receptors. *Future.* 2010;2(5):859-875.
- D'Hulst C, Atack JR, Kooy RF. The complexity of the GABA A receptor shapes unique pharmacological profiles. *Drug Discov Today.* 2009; 14(17-18):866-875.
- Chronwall BM, Davis TD, Severid MW, et al. Constitutive expression of functional GABA(B) receptors in mIL-tsA58 cells requires both GABA(B(1)) and GABA(B(2)) genes. *J Neurochem.* 2001; 77 (5): 1237-1247.
- Kaupmann K, Malitschek B, Schuler V, et al. GABA(B)-receptor subtypes assemble into functional heteromeric complexes. *Nature.* 1998; 396 (6712):683-687. doi:10.1038/25360.
- Bormann J. The "ABC" of GABA receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2000; 21(1):16-19. doi:10.1016/S0165-6147(99)01413-3.
- Bowery NG, Brown DA. The cloning of GABA(B) receptors. *Nature.* 1997;386(6622):223-224. doi:10.1038/386223a0.
- Hill DR, Bowery NG, Hudson AL. Inhibition of GABAB receptor binding by guanyl nucleotides. *J Neurochem.* 1984;42(3):652-657.
- Qian H, Dowling JE. Novel GABA responses from rod-driven retinal horizontal cells. *Nature.* 1993;361(6408):162-164. doi:10.1038/361162a0.
- Cherubini E, Ben-Ari Y. The immature brain needs GABA to be excited and hyper-excited. *J Physiol.* 2011;589(Pt 10):2655-2656. doi:10.1113/jphysiol.2011.208884.
- Szczepanska-Sadowska E, Cudnoch-Jedrzejewska A, Ufnal M, Zera T. Brain and cardiovascular diseases: common neurogenic background of cardiovascular, metabolic and inflammatory diseases. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* 2010;61(5):509-521.
- Ito T, Hioki H, Nakamura K, et al. Gamma-aminobutyric acid-

20. Wang DD, Kriegstein AR, Ben-Ari Y. GABA regulates stem cell proliferation before nervous system formation. *Epilepsy Curr Am Epilepsy Soc.* 2008;8(5):137–139. doi:10.1111/j.1535-7511.2008.00270.x.
21. Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem.* 2012;287(48):40224–40231. doi:10.1074/jbc.R112.386664.
22. Möhler H. Molecular regulation of cognitive functions and developmental plasticity: impact of GABA A receptors. *J Neurochem.* 2007; 102 (1):1–12. doi:10.1111/j.1471-4159. 2007. 04454. x.
23. Carta MG, Bhat KM, Preti A. GABA ergic neuroactive steroids: a new frontier in bipolar disorders? *Behav Brain Funct BBF.* 2012;8:61. doi:10.1186/1744-9081-8-61.
24. Neto FL, Ferreira-Gomes J, Castro-Lopes JM. Distribution of GABA receptors in the thalamus and their involvement in nociception. *Adv Pharmacol.* 2006;54:29–51.
25. Chebib M, Hanrahan JR, Mewett KN, Duke RK, Johnston GAR. Ionotropic GABA receptors as therapeutic targets for memory and sleep disorders. *Annu Rep Med Chem.* 2004;39:13–23.
26. Pal D, Mallick BN. GABA-ergic Modulation of Pontine Cholinergic and Noradrenergic Neurons for REM Sleep Generation. In: Monti JM, Pandi-Perumal SR, Möhler H, eds. *GABA and Sleep.* Springer Basel; 2010:199–212. Available at: [http:// link.springer.com /chapter/10.1007/978-3-0346-0226-6_9](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-0346-0226-6_9). Accessed February 4, 2014.
27. Reite M. GABA and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects. *Am J Psychiatry.* 2011;168(7):755.
28. Hensch TK, Fagiolini M, Mataga N, Stryker MP, Baekkeskov S, Kash SF. Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Science.* 1998;282(5393):1504–1508.
29. Hensch TK, Stryker MP. Columnar architecture sculpted by GABA circuits in developing cat visual cortex. *Science.* 2004; 303 (5664): 1678–1681. doi:10.1126/science.1091031.
30. Möhler H. The rise of a new GABA pharmacology. *Neuropharmacology.* 2011;60(7-8):1042–1049. doi: 10.1016 /j .neuropharm.2010.10.020.
31. Kah O, Trudeau VL, Sloley D, et al. Influence of GABA on Gonadotrophin Release in the Goldfish. *Neuroendocrinology.* 1992;55 (4):396–404. doi:10.1159/000126150.
32. Trudeau VL, Kah O, Chang JP, et al. The inhibitory effects of (gamma)-aminobutyric acid (GABA) on growth hormone secretion in the goldfish are modulated by sex steroids. *J Exp Biol.* 2000; 203(9):1477–1485.
33. Tian J, Dang H, Chen Z, et al. γ -Aminobutyric acid regulates both the survival and replication of human β -cells. *Diabetes.* 2013; 62(11):3760–3765. doi:10.2337/db13-0931.
34. Jessen KR, Hills JM, Limbrick AR. GABA immunoreactivity and 3H-GABA uptake in mucosal epithelial cells of the rat stomach. *Gut.* 1988;29(11):1549–1556. doi:10.1136/gut.29.11.1549.
35. Piqueras L, Martinez V. Peripheral GABAB agonists stimulate gastric acid secretion in mice. *Br J Pharmacol.* 2004;142(6):1038–1048. doi: 10.1038/sj.bjpp.0705876.
36. Jin Z, Mendu SK, Birnir B. GABA is an effective immunomodulatory molecule. *Amino Acids.* 2013;45(1):87–94. doi:10.1007/s00726-011-1193-7.
37. Bowery NG, Hudson AL. gamma-Aminobutyric acid reduces the evoked release of [3H]-noradrenaline from sympathetic nerve terminals [proceedings]. *Br J Pharmacol.* 1979;66(1):108P.
38. DeFeudis FV. The link between analgesia and cardiovascular function: roles for GABA and endogenous opioids. *Prog Neurobiol.* 1982;19(1–2):1–17. doi:10.1016/0301-0082 (82) 90019-3.