

CAPÍTULO 8

LITIO EN SISTEMAS BIOLÓGICOS. UN REGULADOR UBICUO DEL FUNCIONAMIENTO CELULAR

Gonzalo Piñero¹, Patricia Setton-Avruj¹ y Paula V. Monje^{2,}*

¹ Universidad de Buenos Aires. CONICET. Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas (IQUIFIB).
Buenos Aires, Argentina.

² The Miami Project to Cure Paralysis, Department of Neurological Surgery, University of Miami Miller
School of Medicine, Miami, Florida, U.S.A.

* (E-mail: pmonje@miami.edu)

Resumen

El litio se ha usado clínicamente para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas por más de seis décadas, sin embargo, sólo en años recientes ha sido identificado su papel en la regulación de intermediarios claves de la transducción de señales intracelulares. El litio incrementa la sobrevida y el crecimiento celular a través de la inhibición de enzimas como GSK3 e IMPasa, expresadas en todos los tipos celulares. También regula la proliferación, la especificidad de linaje y la diferenciación generalmente dependiendo del tipo celular, la dosis y el microambiente. El litio se encuentra como traza en seres vivos como consecuencia de los bajos niveles presentes en suelos y aguas; pese a ello, los efectos de la deficiencia y suplementación pueden ser pronunciados. Aún no está claro si el litio es esencial para el desarrollo vegetal pero su administración incrementa el crecimiento. Sin embargo, es un nutriente esencial en humanos y animales, y su deficiencia se ha correlacionado con una sobrevida reducida de las crías y defectos comportamentales. Los efectos biológicos del litio ocurren en un rango de concentración estrecho y el exceso provoca toxicidad tanto en plantas como animales. El sistema nervioso parece ser el blanco primario de la acción del litio en humanos; aunque todos los tipos celulares pueden ser afectados. Queda por dilucidar aun el mecanismo a través del cual el litio controla la función celular y la expresión génica. En base a sus efectos beneficiosos generalizados, se proyecta el uso de litio como alternativa para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades.

Palabras clave: Biodisponibilidad; biodistribución; esencialidad; transporte; inhibición enzimática; fisiología celular; señalización celular; enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas.

Abstract

Lithium in Biological Systems. An Ubiquitous Regulator of Cell Function. Lithium has been used clinically in the treatment of psychiatric disorders for over six decades but it has been in recent years that its role in the

regulation of key signal transduction intermediaries has been identified. Lithium fosters cell survival and growth via its well-known inhibitory action on the activity of enzymes, such as GSK-3 and IMPase that are expressed in essentially all cell types. It also regulates cell proliferation, lineage specification and differentiation usually in a cell type, dose- and context-specific fashion. Even though lithium is present at trace levels in most living organisms as a reflection of the typically low levels present in soils and waters, the consequences of lithium's deficiency and supplementation can be pronounced. It is not clear yet whether lithium is essential for plant development and physiology but its administration can lead to enhanced growth. Lithium is considered an essential nutrient in humans and experimental animals and its deficiency has been correlated with reduced offspring survival and abnormal behavioral traits. Lithium's biological effects occur at a narrow range of concentrations and the excess can lead to toxicity in plants and animals. Even though the nervous system seems to be the primary target of lithium's action in humans, all cell types may be affected. Continued research is needed to fully understand lithium's action on cell function and gene expression. New trends on the use of lithium therapy in the treatment of diverse injuries and diseases are envisioned based on the widespread beneficial effects on cell function.

Keywords: Bioavailability; biodistribution; essentiality; transport; enzymatic inhibition; cell physiology; cell signaling; psychiatric and neurodegenerative disorders.

INTRODUCCION

En sistemas biológicos, el litio es estable solo en su forma iónica. Dado que su radio iónico es relativamente pequeño con una elevada densidad electrónica, es altamente polarizante y genera un ion hidratado voluminoso y estable. Se ha propuesto que el litio puede afectar la conformación específica de varias macromoléculas orgánicas a través de su interacción con los puentes de hidrógeno. A pesar de que a bajas concentraciones el litio incrementa la cantidad de agua adsorbida a macromoléculas, a altas concentraciones éste puede ejercer el efecto contrario y actuar como deshidratante desplazando la unión de moléculas de agua. De este modo, las respuestas celulares en seres vivos son de índole tanto positiva como negativa y altamente dependientes de la dosis. El litio puede ejercer efectos específicos a través de sus propiedades fisicoquímicas, así como no específicos resultantes de su similitud con otros cationes de importancia biológica. Éste puede unirse a amidas, péptidos y lípidos, así como a los grupos fosfato del ADN, influenciando de esta forma la estabilidad y su estado conformacional. Sin embargo, aún no existe evidencia acerca de la existencia de proteínas que ligan litio en las que el metal sea esencial para mantener la conformación o función, como en el caso de proteínas que tienen como cofactores calcio, magnesio o zinc. De hecho, algunas de las funciones biológicas del litio pueden adjudicarse a sus efectos competitivos por los sitios de unión a enzimas críticas del metabolismo celular que usan magnesio como cofactor, como se describe en las secciones siguientes.

1. El litio como fármaco y sus efectos a nivel celular

Desde mediados del siglo XIX hasta mediados del siglo XX, el carbonato de litio se usó sin evidencias sustentables para tratar la gota o disolver cálculos del sistema urinario. Recién en el año 1949 se introdujo una aplicación médica legítima, cuando el carbonato de litio demostró ser beneficioso para el tratamiento de la enfermedad maníaca depresiva [1]. A partir de allí, y durante más de seis décadas, las sales de litio han sido utilizadas en el tratamiento farmacológico de los trastornos bipolares y síndromes depresivos [2]. Estudios adicionales de la terapia con litio han revelado efectos neuroprotectores [3, 4], anti-inflamatorios [5], anti-oxidantes, y pro-regenerativos en el sistema nervioso [6]. Debido a estos efectos benéficos variados, el litio ha sido usado más recientemente en estudios preclínicos dirigidos al tratamiento de lesiones diversas del sistema nervioso central y periférico [7,8], así como de enfermedades neurodegenerativas crónicas del sistema nervioso central; entre las que se destacan la enfermedad de Huntington, la Esclerosis Lateral Amiotrófica, y el mal de Parkinson [9,10]. Una tendencia actual es adaptar las terapias basadas en compuestos de litio para prevenir la muerte de células del sistema nervioso (neuroprotección), así como fomentar la regeneración neuronal (neurogénesis), la remodelación y formación de nuevas sinapsis neuronales (plasticidad sináptica), y la formación de nuevas vainas de mielina (recubrimiento protector y aislante de las prolongaciones neuronales). Si bien los resultados en el área de regeneración del sistema nervioso son prometedores, aún no hay antecedentes de aplicaciones clínicas concretas en seres humanos.

Estudios de biología celular usando compuestos de litio han indicado que este catión monovalente modula la proliferación (división celular o mitosis) [11], la especificación de linaje en células madre [12], y la diferenciación (maduración) de una variedad de tipos celulares [13,14]. El metabolismo celular, la viabilidad, las respuestas a estrés y la morfología también son afectadas. El litio incrementa el metabolismo y protege a las células del estrés y/o la muerte por apoptosis (muerte celular programada) en la mayoría de los tipos celulares estudiados. Sin embargo, los efectos en proliferación, diferenciación y especificación del linaje, son variados y por lo general dependientes del tipo celular, del microambiente, y/o de variables diversas como el derivado químico y la concentración usada en el tratamiento. Otras acciones novedosas descritas para el litio incluyen la activación de la autofagia (o autofagocitosis) y el incremento de la respiración celular en las mitocondrias, los cuales a su vez representan atractivos mecanismos celulares para contrarrestar los efectos deletéreos de una variedad de enfermedades neurodegenerativas.

1.1. Mecanismos de ingreso del litio a las células y especificidad de acción

El tratamiento con sales de litio puede afectar procesos celulares de modo específico regulando rutas de señalización intracelular, o inespecífico ejerciendo efectos genéricos en la osmolaridad y el potencial de membrana. El litio es el análogo fisiológico más cercano al sodio y penetra en las células a través de los mismos sistemas de transporte de membrana utilizados por él, principalmente los intercambiadores de

sodio/protón y sus sistemas de co-transporte [15-17]. Estos transportadores unen sodio y litio con afinidades similares y permiten su entrada a las células sin consumo de energía simplemente siguiendo un gradiente de concentración. Esto hace que la permeabilidad de las membranas celulares al litio sea similar a la del sodio. Por este motivo, se han usado concentraciones equimolares de sales de sodio o potasio que se disuelven completamente en agua, y causan un aumento equivalente en la osmolaridad, como controles de especificidad de acción en los estudios de las respuestas celulares mediadas por litio [18].

1.2. Mecanismo de acción en sistemas de transducción de señales a través de la inhibición enzimática.

Estudios en el área de bioquímica y transducción de señales han puesto en evidencia que el litio tiene la capacidad de interactuar con diversos sistemas de señalización intracelular que conectan la activación de receptores en la membrana y la expresión génica (Fig. 1). En particular, se ha identificado que el litio es un inhibidor directo de la actividad de una enzima crítica del metabolismo conocida como glucógeno sintasa quinasa o GSK3 [19]. GSK3 está involucrada no sólo en la regulación de la síntesis de glucógeno como su nombre lo indica, sino también en la transcripción de múltiples genes, la plasticidad sináptica, la apoptosis, la dinámica del citoesqueleto y los ritmos circadianos, entre otros eventos celulares. Asimismo, se ha descrito que el litio ejerce un potente efecto inhibitorio sobre otra enzima clave, la inositol monofosfatasa (IMPasa), encargada de reciclar segundos mensajeros intracelulares conocidos como fosfoinosítidos [20,21]. Tanto GSK3 como la IMPasa son enzimas ubicuas que actúan como nodos moleculares de integración de señales disparadas por diversos estímulos. En base a esto se cree actualmente que las acciones farmacológicas de litio pueden atribuirse a sus efectos primarios en la inhibición de, al menos, estos dos blancos (*targets*) moleculares.

La forma en la que el litio ejerce sus efectos farmacológicos en desórdenes psiquiátricos en general sigue siendo un tema de controversia. Sin embargo, a nivel molecular, se reconoce que este ion inhibe la actividad de GSK3 a través de mecanismos directos e indirectos. Por un lado, compite y desplaza al magnesio de su sitio de unión a la enzima, siendo el magnesio un cofactor crítico para la actividad de la quinasa [22]. Por otro lado, el litio potencia el efecto inhibitorio de otras enzimas que actúan sobre GSK3, aumentando la fosforilación de un residuo inhibitorio específico, la serina-9. Esta potenciación puede ser a su vez dependiente o no de otra quinasa, conocida como Akt o proteína quinasa B [19]. Una consecuencia de la inactivación de GSK3 es la estabilización y la acumulación en el núcleo celular de una proteína reguladora de la transcripción génica conocida como β -catenina, y su acción consecuente en la expresión de genes relacionados con la proliferación. Tanto la fosforilación de GSK3 en el sitio de la serina-9, como la expresión de β -catenina, son importantes marcadores biológicos de la actividad, especificidad y potencia de las acciones del litio en sistemas celulares [18].

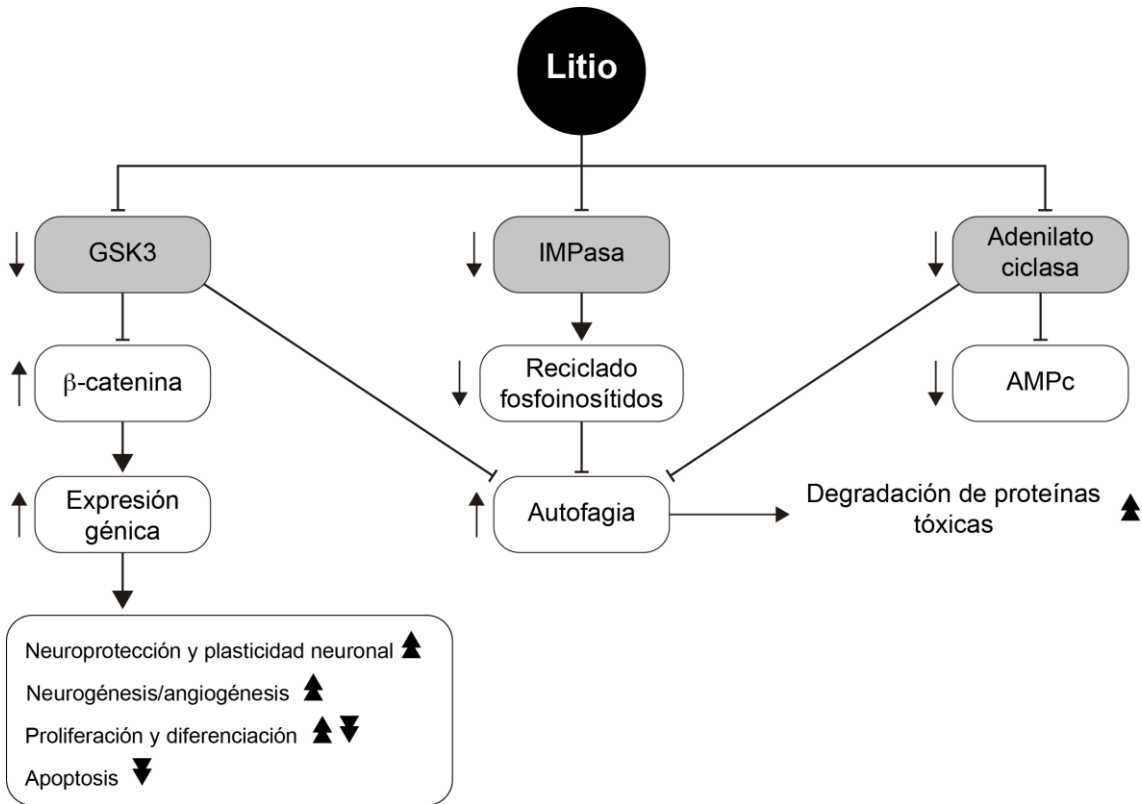


Fig. 1. Diagrama de los efectos moleculares de litio en células de mamífero. El litio es un reconocido y potente inhibidor de la actividad de la quinasa soluble GSK3, pero también se ha demostrado su efecto inhibitorio de la actividad de enzimas involucradas en la síntesis de segundos mensajeros intracelulares, entre ellas IMPasa y adenilato ciclasa. En cada vía, las flechas truncadas son indicativas de efecto inhibitorio, mientras que las flechas completas corresponden a un efecto activador. Aquellas flechas ubicadas en los laterales de los recuadros hacen referencia al efecto neto observado como consecuencia de la interacción del litio con cada una de las vías de señalización. Algunos de los efectos globales a nivel celular dependientes de transcripción génica se describen en el recuadro inferior.

Tal como se mencionó anteriormente, el litio modula los niveles de varios intermediarios dentro de la vía de los fosfoinosítidos [21]. Está bien establecido que las dosis terapéuticas de litio bloquean la actividad de IMPasa, entre otras enzimas de la vía, también a través de la competencia con el magnesio. La inhibición de IMPasa conduce al agotamiento de las reservas de fosfoinosítidos ya que las enzimas son claves en el reciclado de los mismos. Esta inhibición, a su vez, indirectamente interfiere con la biosíntesis de segundos mensajeros solubles y de membrana así como con múltiples cascadas de señalización intracelular mediadas por quinasas y factores de transcripción [20, 23]. Por otro lado, el litio puede inhibir la actividad de varias isoformas de la adenilato ciclasa [24], la enzima responsable de la síntesis de AMP cíclico, el cual tiene un rol crítico como segundo mensajero universal independientemente de los fosfoinosítidos. El diagrama presentado en la Fig. 1 ilustra las vías de transducción de señales esenciales para la fisiología celular moduladas por el litio, así como los principales blancos moleculares involucrados en su modo de acción.

2. Acciones del litio en el funcionamiento celular

2.1. Control de la proliferación, la diferenciación y la viabilidad

A través de la potente regulación de enzimas y segundos mensajeros en el citoplasma celular, el litio modifica la actividad de factores de transcripción nucleares tanto dependientes como independientes de GSK3 [25,26]. Puede, por ejemplo, regular el ciclo celular de forma positiva o negativa dependiendo de diversos factores. En las células cancerosas de colon, neuroblastoma y leucemia el litio ejerce una acción anti-mitogénica, bloqueando la división celular [27-29]. En las células normales, por el contrario, el litio estimula la proliferación. Los precursores neuronales y las células madre mesenquimales de organismos adultos, como aquellas presentes en la médula ósea, se encuentran entre los tipos celulares conocidos que responden al tratamiento con litio con un incremento de la proliferación, por lo general en una forma dependiente de GSK3 y la acumulación de β -catenina [11,12].

Estudios preclínicos han mostrado que el litio no sólo incrementa la proliferación sino también la diferenciación a formas maduras y funcionales de una población restringida de precursores neuronales residentes en el cerebro de los mamíferos adultos. Dado que esta población es crítica para la renovación de neuronas en el cerebro humano adulto, este hallazgo brinda soporte a la idea de usar litio en el abordaje farmacológico de enfermedades neurodegenerativas en las cuales la muerte neuronal conduce a pérdida cognitiva o de memoria [12].

El tratamiento con litio ayuda a mantener la viabilidad celular por varios mecanismos entre los que se encuentran la regulación de los niveles de calcio en la mitocondria -organela encargada de la respiración celular-, la protección de la integridad del ADN frente a daños causados por estrés oxidativo, y la inducción de la expresión de factores y proteínas anti-apoptóticas que protegen a las células de noxas externas inductoras de la muerte celular. En general, se ha establecido que la inhibición crónica de GSK3 es la responsable de los efectos neuroprotectores de litio a largo plazo.

Las células de Schwann son particularmente sensibles al tratamiento con compuestos de litio. Estas células son las encargadas de proteger y recubrir con su vaina de mielina a los axones de las neuronas que conforman los nervios del sistema nervioso periférico. El litio inhibe la proliferación y la diferenciación de estas células en forma reversible, de modo que las células se arrestan en el ciclo celular y no expresan los genes que darán origen a la vaina de mielina cuando el litio está presente [18]. Aún más interesante es el hecho de que vuelven a proliferar o diferenciarse, incluso con mayor vigor, cuando los compuestos de litio son eliminados (Fig. 2). La reversibilidad y el efecto anti-diferenciante en respuesta al litio de estas células son uno de los pocos ejemplos reportados en células normales cultivadas *in vitro*.

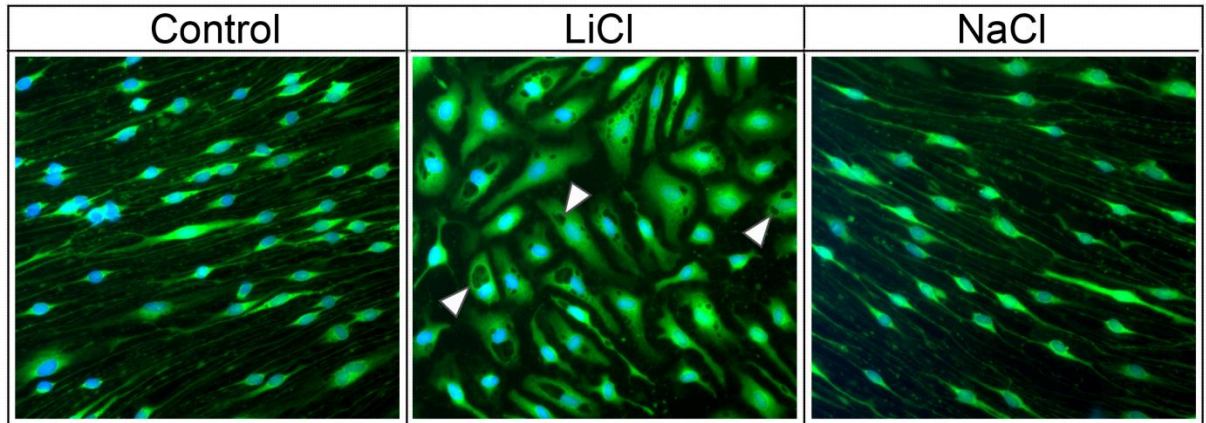


Fig. 2. Efecto de cloruro de litio (LiCl) en células de Schwann en cultivo. En células de Schwann el litio específicamente, de forma dosis-dependiente y de manera reversible, detiene las células en el ciclo celular e inhibe la diferenciación sin inducir toxicidad. La morfología de las células cambia radicalmente y las células que naturalmente tienen una forma fina y alargada (izquierda, control) se tornan grandes y aplanadas (centro, LiCl), con numerosas vacuolas intracelulares (puntas de flecha) posiblemente relacionadas con la inducción de autofagia. El cloruro de sodio administrado a la misma concentración (derecha, NaCl) no imita la acción de LiCl en la morfología, la proliferación o la diferenciación. Adaptado de [18].

2.2. Inducción de autofagia, eliminación de proteínas tóxicas y efecto neurodegenerativo

La capacidad del litio de inhibir la enzima IMPasa y disminuir los niveles de fosfoinosítidos se ha identificado recientemente como un mecanismo clave en la inducción de autofagia [30]. La autofagia es un proceso fisiológico normal de desensamblaje y reciclado de proteínas y organelas no necesarias o disfuncionales. Ocurre en el citoplasma como respuesta adaptativa ante la falta de nutrientes u otras formas de estrés, en que la degradación ordenada de componentes celulares contribuye a generar energía y mantener la viabilidad celular. A pesar de que la autofagia exacerbada conduce a la muerte celular, este proceso es vital para la homeostasis de células afectadas por cambios ambientales variados.

La activación de la autofagia es particularmente importante en el mantenimiento de la función y supervivencia de neuronas afectadas por la acumulación de ciertas proteínas difíciles de eliminar. Dado que la acumulación excesiva de dichas proteínas tóxicas ha sido vinculada con muerte neuronal en desórdenes neurodegenerativos del sistema nervioso central como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y Huntington, así como en la Esclerosis Lateral Amiotrófica, la capacidad del litio para inducir la autofagia lo convierte en un candidato promisorio para el tratamiento de estas enfermedades [31,32].

En sintonía con los posibles efectos benéficos en el tratamiento de patologías del sistema nervioso, un estudio reciente utilizó el litio para aumentar la captura y degradación de mielina por autofagia en segmentos de nervios sometidos a degeneración por compresión [33]. Esta acción sin precedentes del litio podría ayudar a remarcar su uso potencial en fomentar la regeneración de los nervios periféricos dañados, ya que la

remoción rápida de la mielina periférica es clave para preparar el terreno para una regeneración axonal efectiva y el restablecimiento de la conducción eléctrica.

3. Rol del litio en plantas, animales y seres humanos

El litio se encuentra principalmente en forma de sales o minerales a nivel de traza en la fracción inorgánica del suelo y en menor cantidad en la fracción orgánica [34]. También está presente en las aguas superficiales y en el mar en bajas cantidades [35], lo cual determina que la concentración de litio en organismos vivos sea en general extremadamente baja. Respecto a la esencialidad del litio para la función metabólica, cabe destacar que aún no se han descrito sistemas de coordinación que lo utilicen como ion central en moléculas biológicas. De hecho el litio está distribuido en células y tejidos de organismos vivos e interacciona con moléculas orgánicas en forma similar a macro constituyentes iónicos como el sodio y el potasio.

La esencialidad del litio en las plantas es aún un tema en discusión, ya que por un lado no es requerido para el metabolismo y propagación vegetal pero, por otro, está claro que puede estimular el crecimiento. Síntomas de toxicidad asociados a la pérdida de pigmentos fotosintéticos son usualmente evidentes en plantas sometidas a estimulación con concentraciones más elevadas de litio, de allí que el rango de acción beneficiosa en plantas sea muy estrecho.

En modelos de experimentación animal entre los que se incluyen el sapo *Xenopus laevis*, los erizos de mar y el pez cebra *Danio rerio*, se ha reportado que exposición a altas concentraciones de litio en el agua durante el desarrollo embrionario temprano causa efectos teratogénicos pronunciados (malformaciones durante la gestación). Este fenómeno dosis dependiente debe ser considerado en el abordaje terapéutico de enfermedades psiquiátricas, ya que se ve reflejado en la respuesta de pacientes tratados con carbonato de litio, dado que hay un delicado equilibrio entre las dosis que no causan efecto y aquellas que causan toxicidad por exceso en la administración. Sin embargo, el consumo humano de litio puede alcanzar a 10 mg/día sin evidencias de promover efectos adversos en la población, como ocurre en regiones en las que el agua contiene entre 150 y 500 veces más litio respecto a la concentración normal. Pese a que el litio es claramente esencial para los animales superiores, la cuota requerida de litio para las distintas especies animales no ha sido aún precisamente establecida.

3.1. Efectos y esencialidad del litio en las plantas

Si bien el litio perturba una serie de eventos fisiológicos y estimula el crecimiento vegetal cuando es administrado en bajas concentraciones, aún se desconoce si éste es un nutriente esencial para el desarrollo de las plantas. El litio tiene efectos variados dependiendo de las concentraciones y factores genéticos propios de cada especie vegetal, pero de hecho parece no ser esencial para que la mayoría de las plantas

superiores completen su ciclo de vida. Algunas especies pueden absorber cantidades considerables de litio, el cual tiene funciones en el metabolismo fotosintético, la resistencia estomática, los ritmos circadianos y caminos metabólicos variados [36]. Se ha reportado que bajos niveles de litio mejoran la productividad de los cultivos, aumentando el rendimiento, acelerando su maduración, y reforzando la resistencia a enfermedades fúngicas [37,38]. Sin embargo, para otras especies el litio puede ser tóxico cuando se encuentra en concentraciones elevadas [39], inhibiendo ciertas enzimas y vías de señalización intracelular [40,41]. El efecto tóxico del litio se potencia en suelos ácidos debido a una mayor absorción por incremento de la solubilidad [42].

3.1.1. Absorción y bioacumulación

Dado que el litio está ampliamente distribuido en suelos y aguas es esperable que las plantas puedan absorberlo fácilmente del ambiente circundante. Es absorbido por las raíces y traslocado a los tallos y hojas donde queda inmóvil. Se mueve lentamente a través del floema de forma similar al calcio. No obstante, se observan variaciones en cuanto a la absorción y acumulación entre las especies de plantas. Algunas, como la avena, son bioacumuladoras de litio [43], mientras que otras presentan niveles de absorción realmente bajos, tal es así que un aumento en la biodisponibilidad de litio puede ser nocivo para el crecimiento [38].

El mecanismo completo de absorción del litio en plantas es aún desconocido, pero algunos estudios sugieren que se comportaría de modo similar a otros metales alcalinos como el sodio y el potasio. También se ha observado competencia con el calcio y el magnesio por la unión específica a proteínas celulares. Diferencias en la absorción, disponibilidad y tolerancia al litio se ven usualmente reflejadas en la biodistribución de litio en el cuerpo vegetal. Mientras que los cultivos en suelo acumulan litio en tallos y hojas, los cultivos hidropónicos muestran una mayor distribución en raíz [44].

3.1.2. Efectos tóxicos

El exceso de litio puede conllevar una variedad de efectos nocivos en las plantas manifestados por la reducción en la tasa de crecimiento, la formación de regiones necróticas, la alteración en el movimiento rítmico de los pétalos, anormalidades en el desarrollo del polen y alteraciones en la estructura de las raíces, al ser éstas las primeras en entrar en contacto con los iones [41]. Otra manifestación de toxicidad inducida por litio es la clorosis foliar causada por la disminución en los niveles de clorofilas y carotenos [38,43], ambos pigmentos esenciales en la fotosíntesis. La aparición de regiones necróticas o cloróticas podría deberse a la degradación de estos pigmentos [45] o daños en la estructura misma de los cloroplastos. La sensibilidad de ciertas especies vegetales en particular se ha determinado en base a los rangos de concentración que no generan efectos adversos con respecto a aquellos que inducen toxicidad de mediana y alta magnitud. Sin embargo, el mecanismo de acción tóxica del litio en el proceso de fotosíntesis u otras manifestaciones adversas es poco claro. Algunos de los efectos negativos podrían deberse al estrés oxidativo ya que el litio potencia el proceso de

peroxidación lipídica mediante la inactivación de antioxidantes endógenos y el aumento de los niveles de radicales libres y especies reactivas del oxígeno, los cuales ocasionan un daño irreversible de diversas estructuras celulares. El litio puede sustituir hasta el 50% del contenido de potasio y reemplazar al magnesio en numerosas enzimas, alterando de esta forma varios procesos del metabolismo celular vegetal o incluso la expresión génica [46-48].

3.2. Efectos y esencialidad del litio en animales de laboratorio

Experimentos usando dietas formuladas en base a bajo contenido en litio permitieron establecer su esencialidad en los animales y el hombre. A mediados de los 70s, Patt, Pickett y O'Dell [49] diseñaron una dieta baja en litio y determinaron por primera vez alteraciones importantes en los tiempos de concepción, gestación, peso al nacer y sobrevivencia de las crías provenientes de ratas deficientes en litio. A pesar de que la tasa de crecimiento y el comportamiento de las ratas no se modificaron con respecto a animales mantenidos con una dieta estándar, la reducida supervivencia posnatal y el tamaño disminuido de las crías se mantuvo por varias generaciones. Curiosamente, ratas adultas deficientes en litio retuvieron rangos normales del metal en las glándulas pituitaria y adrenal, sugiriendo que esos órganos requieren litio diferencialmente para funciones aún no determinadas. A la fecha no hay estudios concluyentes al respecto.

Ensayos independientes confirmaron que a diferencia de las glándulas endócrinas, los tejidos, incluyendo sangre, cerebro, hígado, riñón, bazo, y corazón, reducen su contenido de litio en un 20-50% a consecuencia de la deficiencia nutricional. Otros estudios observaron retención marcada de litio no sólo en la glándula adrenal y pituitaria sino también en hipocampo, glándula mamaria, ovario y tiroides y en menor medida en timo y páncreas. En particular, revelaron que el hueso tiene la capacidad tanto de retener como de liberar litio a la circulación [1].

Ensayos en ratas permitieron evaluar el efecto reversible de la deficiencia de litio en parámetros conductuales, mostrando que la respuesta disminuida en la actividad motora y las determinaciones experimentales de dolor en modelos de miedo-evitación, se normalizan como consecuencia de la suplementación de litio en la ingesta.

3.3. Fuentes de litio y consumo dietario en seres humanos

La agencia para la protección ambiental de Estados Unidos estimó que la ingesta diaria de litio necesaria para un adulto normal de 70 kg debe ser entre 0.65 y 3.1 mg. En general, se considera que las dietas ricas en granos y vegetales proveen más litio que aquellas ricas en proteínas animales. Sin embargo, debido a la distribución dispar del litio en la corteza terrestre, una dieta predominantemente vegetariana no es necesariamente rica en litio, de allí a que el consumo dietario promedio en distintas poblaciones pueda variar en un amplio rango. El agua de red y las bebidas comerciales pueden contribuir significativamente al total de la ingesta de litio.

Existe poca información en cuanto a la cantidad de litio presente en el agua que consumen las poblaciones de algunas regiones y los efectos que este elemento pueda tener en la salud. En algunas regiones de Estados Unidos el nivel de litio en el agua de red puede alcanzar 170 g/L. En Argentina no hay datos oficiales sobre el consumo de litio en la población. Sin embargo, en la provincia de Salta se han reportado niveles elevados de litio junto a otros metales como el arsénico no solo en el agua de red sino también en la orina de seres humanos. Es probable que los efectos en los adultos que consumen agua enriquecida en litio puedan ser similares a los efectos adversos ocasionados en tiroides y riñón como consecuencia de la administración farmacológica del mismo en pacientes maníaco-depresivos [50]. Es importante destacar que la cantidad de litio que usualmente se ingiere a través del agua equivale aproximadamente a la décima parte de la dosis diaria recomendada en psiquiatría. Sin embargo, es difícil determinar de qué manera el litio repercute en la salud de aquellas personas adultas sometidas a una dieta incrementada en litio, incluso desde antes de nacer.

Se ha determinado que los niveles de litio en el cuero cabelludo humano y el pelo animal representan un método no invasivo para determinar la ingesta de litio ya que reflejan el promedio de la ingesta de litio biodisponible por períodos que van de semanas a meses. Sin embargo, la proporcionalidad de esta medida no se extiende a la toma de litio farmacológica, de allí a que mediciones en el cabello no puedan utilizarse como confirmación de la ingesta en pacientes que reciben tratamiento con carbonato de litio [1].

3.3.1. Distribución en órganos y tejidos

La absorción del litio ingerido como sal soluble ocurre en el intestino delgado a través de los canales de sodio. Se absorbe y se distribuye uniformemente en el agua corporal, con sólo una pequeña diferencia de concentración entre los niveles intra y extracelulares, y finalmente se excreta por vía renal. Estudios realizados en autopsias de individuos adultos han puesto en evidencia que el cerebelo retiene más litio que otros órganos, seguido por el cerebro y el riñón. Durante el desarrollo embrionario, los niveles de litio alcanzan los valores máximos en el primer trimestre de gestación y disminuyen a medida que avanza el embarazo. Al final del tercer trimestre, la concentración de litio en el feto se reduce a un tercio de la inicial. Mediciones de los niveles de litio en humanos revelaron algunas diferencias de género difíciles de interpretar, como un mayor contenido de litio en el cerebelo, cerebro, riñón y corazón de las mujeres con respecto a los hombres sin cambios apreciables en el hígado, los pulmones y la glándula tiroidea.

3.3.2. Deficiencia y suplementación de litio en humanos

El consumo de niveles bajos de litio en humanos se ha asociado tradicionalmente con alteraciones conductuales y aumento de la agresividad. Considerando que la deficiencia generalmente no alcanza los niveles de severidad observados en los modelos experimentales de animales deficientes en litio, se espera que los síntomas sean más suaves y/o se manifiesten a través de anormalidades conductuales

más que fisiológicas. La deficiencia en humanos no sólo puede ser atribuida al consumo de una dieta baja en litio sino también a acciones secundarias que ocurren como consecuencia de enfermedades como aquellas que afectan al riñón.

Numerosos estudios de correlación han apoyado la idea de que la ingesta inadecuada de litio puede ocasionar defectos conductuales [51,52]. Asimismo, la suplementación con litio en personas normales parece mejorar el estado de ánimo y bienestar emocional. En base a esto, se considera que asegurar una ingesta adecuada de litio para la población en general puede proveer beneficios sustanciales para la salud. En particular, se recomienda la suplementación con litio en personas que subsisten con dietas especiales como dietas de fórmula definida y/o nutrición parenteral. La suplementación es también recomendada en poblaciones que residen en áreas naturalmente bajas en el contenido de litio, teniendo en cuenta que las necesidades de litio pueden ser aún mayores frente al esfuerzo físico o la presencia de ciertas patologías.

Se ha destacado que el efecto estimulador del ánimo frente a la suplementación con litio puede estar relacionado con un aumento en la actividad de la enzima monoamino oxidasa, cuya actividad está a su vez disminuida frente a la deficiencia de litio; o al transporte de folato y vitamina B12 en células cerebrales, el cual es inhibido por la deficiencia de litio y restituido por su suplementación [1].

CONCLUSIONES

Los datos bibliográficos presentados en este capítulo demuestran que el mecanismo de acción del litio es extraordinariamente complejo, multifactorial y fuertemente interrelacionado con las funciones de otros elementos, drogas, enzimas, hormonas, vitaminas y factores de crecimiento. Pese a que la mayoría de los efectos biológicos del litio se han observado como resultado de la administración terapéutica, también se han visto manifestaciones a nivel nutricional tanto en plantas como animales. El hecho que las concentraciones de litio embrionarias sean más elevadas durante el desarrollo fetal humano temprano sugiere que el litio es específicamente necesario, aunque su mecanismo de acción aun no esté claramente definido.

La interacción del litio con vías clásicas de señalización intracelular presentes en todos los organismos eucariotas ha proporcionado la base molecular para entender su amplio y conocido papel en el metabolismo celular, las respuestas protectoras a estrés, la especificación y mantenimiento de linaje, la proliferación y la diferenciación en una variedad de tipos celulares. Los efectos biológicos del litio son variados tanto en el corto plazo, con cambios en vías de transducción, como en el largo plazo, con cambios selectivos en la expresión de genes y patrones de comportamiento. Algunas de las acciones biológicas del litio pueden ser atribuidas a su poder polarizante, y su capacidad de desplazar y sustituir al sodio, potasio, magnesio y calcio de sus sitios de unión a membranas o enzimas. Aunque la investigación actual apoya la idea de que GSK3 y las enzimas del metabolismo de fosfoinosítidos son fuertes candidatos para mediar los efectos del litio en células de mamíferos en general, se requieren investigaciones

particulares y detalladas para dilucidar el mecanismo de acción y el *target* molecular del litio en cada modelo de estudio. Ensayos en los que se bloquea por manipulación genética, o se inhibe farmacológicamente la actividad de un blanco determinado (por ejemplo GSK3), han sido efectivos en la identificación del mecanismo de acción. Los resultados promisorios recientemente reportados en el área de neuroprotección y neuroregeneración han revitalizado la potencialidad de uso de las terapias de litio en aplicaciones clínicas alternativas a las tradicionalmente conocidas para tratar desordenes psiquiátricos.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la contribución de Priscilla Calva en las tareas de traducción. Paula V. Monje recibió financiamiento de las siguientes instituciones: The Craig H. Nielsen Foundation, The Miami Project to Cure Paralysis and The Buoniconti Fund. Gonzalo Piñero es becario doctoral del CONICET y docente de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (FFyB – UBA). Recibió una beca del Programa BecAr para realizar una estadía en Miami, en el laboratorio de la Dra. Monje. Patricia Setton-Avruj es Profesora de la FFyB – UBA, e investigadora del CONICET. Recibió financiamiento del CONICET y de la UBA.

REFERENCIAS

- [1] G.N. Schrauzer, *J. Am. Coll. Nutr.* **21**, 14 (2002).
- [2] T. Bschor, *Drugs* **74**, 855 (2014).
- [3] H. Li, Q. Li, X. Du, Y. Sun, X. Wang, G. Kroemer, K. Blomgren & C. Zhu, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **31**, 2106 (2011).
- [4] O. Cabrera, J. Dougherty, S. Singh, B.S. Swiney, N.B. Farber & K.K. Noguchi, *Brain Res.* **1545**, 54 (2014).
- [5] P. De Sarno, R.C. Axtell, C. Raman, K.A. Roth, D.R. Alessi & R.S. Jope, *J. Immunol.* **181**, 338 (2008).
- [6] K. Huo, Y. Sun, H. Li, X. Du, X. Wang, N. Karlsson, C. Zhu & K. Blomgren, *Mol. Cell. Neurosci.* **51**, 32 (2012).
- [7] M.L. Yang, J.J. Li, K.F. So, J.Y. Chen, W.S. Cheng, J. Wu, Z.M. Wang, F. Gao & W. Young, *Spinal Cord.* **50**, 141 (2012).
- [8] J. Dill, H. Wang, F. Zhou & S. Li, *J. Neurosci.* **28**, 8914 (2008).
- [9] C.A. Lazzara & Y.H. Kim, *Front. Neurosci.* **9**, 403 (2015).
- [10] B.S. Diniz, R. Machado-Vieira & O.V. Forlenza, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **9**, 493 (2013).
- [11] Z. Zhu, J. Yin, J. Guan, B. Hu, X. Niu, D. Jin, Y. Wang & C. Zhang, *Febs J.* **281**, 5371 (2014).
- [12] J.S. Kim, M.Y. Chang, I.T. Yu, J.H. Kim, S.H. Lee, Y.S. Lee & H. Son, *J. Neurochem.* **89**, 324 (2004).
- [13] H. Su, W. Zhang, J. Guo, A. Guo, Q. Yuan & W. Wu, *J. Neurochem.* **108**, 1385 (2009).
- [14] M. Arioka, F. Takahashi-Yanaga, M. Sasaki, T. Yoshihara, S. Morimoto,

- M. Hirata, Y. Mori & T. Sasaguri, *Biochem. Pharmacol.* **90**, 397 (2014).
- [15] R.T. Timmer & J.M. Sands, *J. Am. Soc. Nephrol.* **10**, 666 (1999).
- [16] V.E. Iurinskaia, A.V. Moshkov, T.S. Goriachaia & A.A. Vereninov, *Tsitologiya* **55**, 703 (2013).
- [17] N.H. Holstein-Rathlou, *Kidney Int. Suppl.* **28**, S4 (1990).
- [18] G. Piñero, R. Berg, N.D. Andersen, P. Setton-Avruj & P.V. Monje, *Mol. Neurobiol.* (2016).
- [19] R.S. Jope, *Trends Pharmacol. Sci.* **24**, 441 (2003).
- [20] S. Sarkar, R.A. Floto, Z. Berger, S. Imarisio, A. Cordenier, M. Pasco, L.J. Cook & D.C. Rubinsztein, *J. Cell. Biol.* **170**, 1101 (2005).
- [21] M.J. Berridge, C.P. Downes & M.R. Hanley, *Cell* **59**, 411 (1989).
- [22] L. Morgan, K.R. Jessen & R. Mirsky, *J. Cell. Biol.* **112**, 457 (1991).
- [23] K.M. Brown & D.K. Tracy, *Ther. Adv. Psychopharmacol.* **3**, 163 (2013).
- [24] L. Mann, E. Heldman, G. Shaltiel, R.H. Belmaker & G. Agam, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **11**, 533 (2008).
- [25] W.H. Lien & E. Fuchs, *Genes Dev.* **28**, 1517 (2014).
- [26] S. Hoppler & C.L. Kavanagh, *J. Cell. Sci.* **120**, 385 (2007).
- [27] J.G. Pizarro, J. Folch, J.L. Esparza, J. Jordan, M. Pallas & A. Camins, *J. Cell. Mol. Med.* **13**, 3906 (2009).
- [28] D. Trnski, M. Sabol, A. Gojevic, M. Martinic, P. Ozretic, V. Musani, S. Ramic & S. Levanat, *Biochim. Biophys. Acta.* **1852**, 2574 (2015).
- [29] F. Zassadowski, K. Pokorna, N. Ferre, F. Guidez, L. Llopis, O. Chourbagi, M. Chopin, J. Poupon, P. Fenaux, R. Ann Padua, M. Pla, C. Chomienne & B. Cassinat, *Leukemia* **29**, 2277 (2015).
- [30] Y. Motoi, K. Shimada, K. Ishiguro, & N. Hattori, *ACS Chem. Neurosci.* **5**, 434 (2014).
- [31] C.T. Mendes, F.B. Mury, E. de Sa Moreira, F.L. Alberto, O.V. Forlenza, E. Dias-Neto & W.F. Gattaz, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **259**, 16 (2009).
- [32] L. Avrahami, D. Farfara, M. Shaham-Kol, R. Vassar, D. Frenkel & H. Eldar-Finkelman, *J. Biol. Chem.* **288**, 1295 (2013).
- [33] J.A. Gomez-Sanchez, L. Carty, M. Iruarrizaga-Lejarreta, M. Palomo-Irigoyen, M. Varela-Rey, M. Griffith, J. Hantke, N. Macias-Camara, M. Azkargorta, I. Aurrekoetxea, V.G. De Juan, H.B. Jefferies, P. Aspichueta, F. Elortza, A.M. Aransay, M.L. Martinez-Chantar, F. Baas, J.M. Mato, R. Mirsky, A. Woodhoo & K.R. Jessen, *J. Cell. Biol.* **210**, 153 (2015).
- [34] S.A. Sapek, Lithium content in profiles of organic soils, en *Proceedings 4. Spurenelement Symposium*, M. Anke, H. Braünlich & C. Brückner (Eds.), VEB Kongressdruck, Jena, 1983, pp. 6-39.
- [35] J. Lambert, Lithium content in the grassland vegetation, en *Proceedings 4. Spurenelement Symposium*, M. Anke, H. Braünlich & C. Brückner (Eds.), VEB Kongressdruck, Jena, 1983, pp. 32-38.
- [36] L. Jiang, L. Wang, S.Y. Mu & C.Y. Tian, *Flora Morphol. Distrib. Funct. Ecol. Plants.* **209**, 285 (2014).
- [37] V.G.R. Bradford, Lithium, en *Diagnostic Criteria for Plants*, H.D. Champan (Ed.), Univ. of Cal. Div. of Agr. Sci., 1966, pp. 218-224.

- [38] B. Hawrylak-Nowak, M. Kalinowska & M. Szymanska, *Biol. Trace Elem. Res.* **149**, 425 (2012).
- [39] A. Kabata-Pendias & A.B. Mukherjee, *Trace Elements from Soil to Human*, Springer, Berlin, 2007.
- [40] M.J. Berridge, *Nature* **361**, 315 (1993).
- [41] M.A. Naranjo, C. Romero, J.M. Belles, C. Montesinos, O. Vicente & R. Serrano, *Planta* **217**, 417 (2003).
- [42] H. Aral & A. Vecchio-Sadus, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **70**, 349 (2008).
- [43] X. Li, P. Gao, B. Gjetvaj, N. Westcott & M.Y. Gruber, *Plant Sci.* **177**, 68 (2009).
- [44] M. Kalinowska, B. Hawrylak-Nowak & M. Szymanska, *Biol. Trace Elem. Res.* **152**, 251 (2013).
- [45] S. Harpaz-Saad, T. Azoulay, T. Arazi, E. Ben-Yaakov, A. Mett, Y.M. Shibolet, S. Hortensteiner, D. Gidoni, A. Gal-On, E.E. Goldschmidt & Y. Eyal, *Plant Cell* **19**, 1007 (2007).
- [46] M. Kielczykowska, K. Pasternak, I. Musik & J. Wroniska, *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska Med.* **59**, 140 (2004).
- [47] S. Efrati, M. Averbukh, S. Berman, L. Feldman, V. Dishy, L. Kachko, J. Weissgarten, A. Golik & Z. Averbukh, *Nephrol. Dial. Transplant.* **20**, 65 (2005).
- [48] F. Oktem, F. Ozguner, O. Sulak, S. Olgar, O. Akturk, H.R. Yilmaz & I. Altuntas, *Mol. Cell Biochem.* **277**, 109 (2005).
- [49] E.L. Patt, E.E. Pickett & B.L. O'Dell, *Bioinorg. Chem.* **9**, 299 (1978).
- [50] M. Khan & R.S. El-Mallakh, *Int. J. Psychiatry Med.* **50**, 290 (2015).
- [51] G.N. Schrauzer, K.P. Shrestha & M.F. Flores-Arce, *Biol. Trace Elem. Res.* **34**, 161 (1992).
- [52] G.N. Schrauzer & K.P. Shrestha, Lithium in Drinking Water and the Incidences of Crimes, Suicides, and Arrests Related to Drug Addictions, en *Lithium in Biology and Medicine*, G.N. Schrauzer & K.-F. Klippel (Eds.), Verlag Chemie, Weinheim, 1991, pp.189-203.