



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**GRADO EN MEDICINA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**PATOLOGÍAS ASOCIADAS A  
ALTERACIONES CROMOSÓMICAS  
DEL SISTEMA R3-RXFP3**

**Autor:** Soraya González Martínez

**Tutor:** Francisco Eliseo Olucha Bordonau

**Departamento:** Unidad Predepartamental de Medicina

**~ Castellón de la Plana 2018 ~**



# ÍNDICE

RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
EXTENDED SUMMARY .....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
El sistema relaxin-3/RXFP3, nucleus incertus: .....	8
Neuroanatomía del sistema relaxin-3 y RXFP3: .....	10
Neurofisiología del sistema relaxin-3/RXFP3:.....	12
Sistemas neuropéptido-receptor como diana para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas: .....	13
Funciones asociadas al sistema relaxin-3/RXFP3, nucleus incertus. ....	14
Localización cromosómica de los genes de RLN-3 y RXFP3 en diferentes especies y su descubrimiento: .....	15
Hipótesis .....	17
Objetivos.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS: .....	19
RESULTADOS.....	22
Sistema relaxin-3/RXFP3 como diana para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas: .....	22
Alteraciones cromosómicas del gen RLN-3/RXFP3 y su relación con la esquizofrenia.....	24
Alteraciones cromosómicas del gen RLN-3/RXFP3 y su relación con el Alzheimer. ....	25
Alteraciones cromosómicas del gen RLN-3/RXFP3 y su relación con el comportamiento social y el autismo:.....	27
Alteraciones cromosómicas del gen RLN-3/RXFP3 y su relación con el control de la alimentación y los trastornos alimentarios: .....	29
Alteraciones cromosómicas del gen RLN-3/RXFP3 y su relación con el retraso mental. ..	31
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	39

## RESUMEN

El sistema relaxin-3/RXFP3 ha sido propuesto para modular funciones emocionales-conductuales tales como *arousal* y la activación conductual, la regulación del apetito, las respuestas al estrés, la ansiedad, la memoria, el sueño y el ritmo circadiano. Además, la evidencia preclínica actual disponible apunta a que el sistema relaxin-3/RXFP3 presenta relevancia en la patología o en los síntomas de ciertas enfermedades neuropsiquiátricas. Por este motivo se ha decidido realizar una revisión bibliográfica en Pubmed, usando como variable de búsqueda las localizaciones del gen RLN3 y RXFP3 en humanos, sin acotar la búsqueda en base al idioma, ni a la fecha de publicación, ni al tipo de estudio, para determinar que enfermedades se asocian a alteraciones genéticas del sistema relaxin-3/RXFP3. En esta revisión, se han encontrado 21 artículos que mostraban alteraciones genéticas en dichas localizaciones, asociándose a patologías neuropsiquiátricas como la esquizofrenia, el Alzheimer, los trastornos del espectro autista, los trastornos de la alimentación y el retraso mental. Por lo tanto, surge la necesidad de continuar investigando la relación que existe entre las alteraciones genéticas en el sistema RLN3-RXFP3 y las enfermedades neuropsiquiátricas con el fin de lograr nuevos fármacos que tengan como diana dicho sistema.

**Palabras claves:** relaxin-3, RXFP3, 19p13.12, 5p13.2, nucleus incertus, enfermedades neuropsiquiátricas.

## ABSTRACT

Relaxin-3/RXFP3 system has been proposed to modulate emotional–behavioral functions such as arousal and behavioral activation, appetite regulation, stress responses, anxiety, memory, sleep and circadian rhythm. In addition, the current preclinical evidence suggests the relevance of the relaxin-3/RXFP3 system to the pathology and/or symptoms of certain neuropsychiatric disorders. For this reason, it has been decided to carry out a review in Pubmed, using the RLN3 and RXFP3 gene localizations as a search variable, without limiting the search based on the language, the date of publication, or the type of study, to determine which diseases are associated with genetic alterations of the relaxin-3 / RXFP3 system. In this review, we found 21 articles that showed genetic alterations in these locations, associated with neuropsychiatric disorders such as schizophrenia, Alzheimer's, autism spectrum disorders, eating disorders and mental retardation. Therefore, there is a need to continue investigating the relationship between genetic alterations in the RLN3-RXFP3 system and neuropsychiatric disorders to achieve new drugs targeting this system.

**Keywords:** relaxin-3, RXFP3, 19p13.12, 5p13.2, nucleus incertus, neuropsychiatric disorders.

## EXTENDED SUMMARY

The relaxin-3 / RXFP3 system has been proposed to modulate emotional-behavioral functions such as arousal and behavioral activation, appetite regulation, stress response, anxiety, memory, sleep and circadian rhythm. In addition, the current preclinical evidence available indicates that the relaxin-3 / RXFP3 system is relevant in the pathology or symptoms of certain neuropsychiatric diseases. The chromosomal anomalies in the sequences associated with the relaxin-3 or rxfp3 genes could be related to these pathologies.

Therefore, the main objective of this work is to study the occurrence of pathologies associated with alterations in the chromosomal regions 19p13.12 and 5p13.2, corresponding to the RLN3 and RXFP3 genes in humans, which have been published up to now and search for the relationship between these pathologies and the known functions of the relaxin-3 / RXFP3 system. Due to the advances in genomic techniques, there is more and more available information about chromosomal alterations that could be related to certain pathologies, and to be able to use this neuropeptide-receptor system as a new pharmacological target for new treatments. In addition, until now no review has been made on this subject, which justifies it, since it can offer new valuable information.

For this reason, we are aimed at performing a literature review in Pubmed, using the RLN3 and RXFP3 gene localizations as a search variable, without limiting the search based on the language, the date of publication, or the type of study, to determine which diseases are associated with genetic alterations of the relaxin-3 / RXFP3 system. In this review, we found 21 articles that showed genetic alterations in these locations, associated with neuropsychiatric pathologies.

I have found three articles that show patients with schizophrenia with an alteration in the chromosomal region of rxfp3. I found an article that shows patients with Alzheimer's disease with an alteration in the chromosomal region of rxfp3, and another article that shows patients with Alzheimer's disease with an alteration in the chromosomal region of relaxin-3. I have found two articles that show patients with autism spectrum disorder with an alteration in the chromosomal region of relaxin-3, and an article that shows patients with autism spectrum disorder with an alteration in the chromosomal region of rxfp3. In two articles, it is shown patients with eating disorders with an alteration in the chromosomal region of relaxin-3, and three articles that show patients with eating disorders with an

alteration in the chromosomal region of rxfp3. In out to seven articles it is detailed patients with mental retardation with an alteration in the chromosomal region of relaxin-3, and two articles that show patients with mental retardation with an alteration within the chromosomal region of rxfp3.

It would be interesting to promote studies that involve the participation of the relaxin-3 / RXFP3 system in the etiology of neurological or psychiatric diseases. In addition to an exhaustive search for genetic alterations or polymorphisms in the RLN-3 or RXFP3 genes that could result in altered neural transmission. This can greatly help address the challenges and opportunities to improve the symptomatic treatment of those suffering from conditions such as anxiety and major depression, and social and cognitive deficits in neurodevelopmental and degenerative disorders, by restoring the required balance of the excitatory / inhibitory transmission within the appropriate neural circuits.

Although there is no definitive evidence that the main effects of relaxin-3 are mediated only by RXFP3, the ability of relaxin-3 to also activate RXFP1 and RXFP4 must be considered, so it should be considered as a confounder when pharmacological doses of peptides are used in vivo. Fortunately, the more recent development of agonist and antagonist peptides that selectively activate or inhibit RXFP3 facilitates investigations of behavioral and physiological effects of specific interactions of relaxin-3 / RXFP3.

In addition, peptide hormones are difficult to mimic with small molecules and therefore some of the drugs with clinical efficacy are not active orally. Once established the neurological effect of compounds based on the interaction with relaxin3/rxfp3 signaling system, the design of pathways to access the CNS will be the next point of debate together with the side effects giving that the wide range of actions in which the system is involved in.

Therefore, there is a need to continue investigating the relationship between genetic alterations in the relaxin-3-RXFP3 system and neuropsychiatric diseases to achieve new drugs targeting the system.

En 2002 se descubrió el neuropéptido relaxin-3 (Burazin et al., 2002) que fue identificado como el neuropéptido filogenéticamente más antiguo de la familia de las relaxinas dentro del grupo de insulinas y relaxinas. Al mismo tiempo se comprobó que este neuropéptido se expresaba fundamentalmente en el núcleo incertus, un centro del tegmentum pontino cerebral cuyas proyecciones acababan de ser descritas (Goto et al., 2001, Olucha-Bordonau et al., 2003). Estudios subsiguientes identificaron al receptor huérfano GPCR135 (renombrado como RXFP3) como el receptor natural de relaxin-3 (Chen et al., 2005).

Los descubrimientos del péptido, su receptor y su organización anatómica junto con el desarrollo de péptidos agonistas y antagonistas han permitido el desarrollo de un importante grupo de conocimientos en el tema que han conducido a la demostración de la participación del mismo en procesos de memoria, aprendizaje, *arousal*, conducta alimentaria, adicción al alcohol, ansiedad y estrés (Ryan et al., 2011, Olucha-Bordonau et al., 2018).

Sin embargo, aunque ya se conoce la posición de los genes de relaxin-3 y RXFP3 en el genoma, no existe un análisis sistemático de las alteraciones asociadas a la disfunción de esas regiones cromosómicas. El cual va a ser el objetivo del presente trabajo.

## INTRODUCCIÓN

Relaxin-3 está considerado como el péptido ancestral común a todos los vertebrados (Wilkinson et al., 2005). De hecho, está presente en teleósteos como *Danio rerio* (Donizetti et al., 2008) y en los distintos grupos de mamíferos estudiados incluyendo roedores (Tanaka et al., 2005, S Ma et al., 2007, Smith et al., 2010), primates (Sherie Ma et al., 2009) e incluso la especie humana (Silvertown et al., 2010a). El hecho de que cambios en estos genes hayan conducido a vías evolutivas muertas permite suponer que la integridad y funcionalidad de estos genes es necesaria para la supervivencia de la línea evolutiva.

### **El sistema relaxin-3/RXFP3, nucleus incertus:**



Relaxin-3 es un neuropéptido de dos cadenas y 51 aminoácidos (Smith et al., 2014). El péptido precursor, preprorelaxin-3, es aproximadamente de 23 kDa y está organizado en una secuencia de señal B-C-A de configuración de dominio. El péptido maduro es producido por escisión proteolítica de la cadena C y formación de tres enlaces disulfuro entre seis residuos de cisteína altamente conservados presentes en las cadenas A y B (24 y 27 residuos, respectivamente). La estructura NMR de relaxin-3 humana revela una disposición en la que la cadena A forma dos segmentos helicoidales que están separados por una región extendida y se encuentran en antiparalelo el uno al otro en forma de U. La cadena B adopta una tercera hélice que se encuentra en la cara de la U que encierra un núcleo hidrofóbico en una disposición estabilizada por la matriz disulfuro (Gundlach et al., 2013).

Relaxin-3 se expresa abundantemente en cuatro pequeños grupos de neuronas GABAérgicas en el núcleo incertus del tegmentum pontino, en el núcleo del rafe pontino, parte ventral de la sustancia gris del acueducto y parte lateral de la sustancia nigra (Tanaka et al., 2005, S Ma et al., 2007). De ellos el núcleo incertus es el que presenta una mayor concentración de neuronas relaxin-3 positivas. Este núcleo presenta proyecciones ascendentes sobre el hipotálamo, septum, hipocampo, amígdala y corteza prefrontal (Goto et al., 2001, Olucha-Bordonau et al., 2003).

Relaxin-3 no ha sido asociada con ninguna condición patológica en particular, pero la expresión de relaxin-3 se aumenta con factores estresantes neurogénicos fuertes, comprobándose que las neuronas de relaxin-3 se activan fuertemente después de la administración central de CRF (factor liberador de corticotropina) (Gundlach et al., 2013). Estos efectos están mediados por una variedad de mecanismos, como la influencia en el ritmo theta hipocampal, el aprendizaje y la memoria asociados, y a través de acciones putativas a través del sistema límbico (Smith et al., 2014).

El receptor afín para relaxin-3 es RXFP3, previamente identificado como GPCR135 o SALPR. Aunque relaxin-3 puede también unirse y activar RXFP1 y RXFP4, relaxin-3 se une a RXFP3 con mayor afinidad (0,31 nm) que a RXFP1 (2,0 nm) o a RXFP4 (1,1 nm) (Tanaka, 2010). RXFP3 ha demostrado consistentemente interactuar con proteínas inhibitoras Gi/o y reducir los niveles celulares de cAMP activados por forskolina y la activación de la vía ERK1/2 (Van der Westhuizen et al., 2005, van der Westhuizen et al, 2007). La fosforilación de ERK1/2 requiere la activación/reclutamiento de proteínas G i/o a través de la internalización del receptor y / o compartimentación en ambientes ricos en lípidos (Gundlach et al., 2013, Michelle L Halls et al., 2015, M L Halls et al., 2007, Ryan et al., 2011).

RXFP3 y relaxin-3 están predominantemente involucrados en el centro de neurotransmisión del sistema nervioso (Michelle L Halls et al., 2015). En el cerebro, generalmente hay una estrecha correlación entre los terminales nerviosos positivos para relaxin-3 y la expresión de RXFP3. Sin embargo, la densidad de expresión de ligando y receptor no siempre es igual (Tanaka, 2010). En humanos, la mayor expresión de ARNm se detecta en la sustancia negra, la hipófisis, el hipocampo, la médula espinal, amígdala, núcleo caudado, cuerpo calloso con una baja expresión en el cerebelo. RT-PCR también reveló la expresión de RXFP3 en el testículo y una baja expresión en otros tejidos periféricos como las glándulas suprarrenales, el páncreas, glándula salival, placenta y glándula mamaria. Apoyando un papel para relaxin-3 en el sistema nervioso central, y siendo un misterio aún la función en el testículo y en otros tejidos periféricos (M L Halls et al., 2007).

### **Neuroanatomía del sistema relaxin-3 y RXFP3:**

La distribución de las neuronas que contienen relaxin-3 y sus proyecciones, y RXFP3 se han investigado en la rata usando inmunohistoquímica (relaxin-3), hibridación in situ (relaxin-3, RXFP3) y unión de radioligando (RXFP3). Como podría predecirse por su posible emparejamiento “nativo”, la distribución de las proyecciones de relaxin-3 y los sitios de unión para ARNm con RXFP3 se superponen en gran medida uno con el otro y con la distribución de las principales eferencias descritas para el nucleus incertus en los experimentos de rastreo del tracto neural (Ryan et al., 2011).

En un estudio de inmunoreactividad para relaxin-3 en cerebros de macaco rhesus y humano, en ambas especies, relaxin-3 se localizó en las neuronas del núcleo incertus del tegmentum pontino, núcleo del rafe dorsal, área tegmental ventrolateral, cerebelo y núcleo coclear ventral (Silvertown et al., 2010b). Estos patrones no son coherentes con hallazgos encontrados en ratón (Bathgate et al., 2002) y en rata (Tanaka et al., 2005). Las neuronas del nucleus incertus están algo más dispersas en el cerebro del macaco que en la rata y el ratón, que puede ser el resultado de un aumento de los niveles de mielinización y tractos de materia blanca más grandes en esta especie. Cabe destacar, el equivalente del nucleus incertus que fue descrito en el pez cebra, mediante sondas antisentido de relaxin-3 para hibridación in situ (Donizetti et al., 2008).

En roedores, las estructuras neuronales donde está presente el péptido relaxin-3 son: en el nucleus incertus pars compacta y pars dissipata (localizado en el tegmento pontino), en el núcleo adyacente del rafe pontino, y de forma dispersa a lo largo de la extensión rostrocaudal de las regiones

ventromediales de la sustancia gris periacueductal y en la región lateral de la sustancia negra (Ryan et al., 2011, Gundlach et al., 2013, Ganella et al., 2013). Todas las neuronas positivas para relaxin-3 en el nucleus incertus parecen coexpresar GABA, como ya se ha comentado, pero las neuronas positivas para relaxin-3 en otras regiones no han sido caracterizadas (S Ma et al., 2007). Las fibras positivas para relaxin-3 y para RXFP3 están presentes dentro de las áreas en las cuales se localizan las poblaciones de neuronas relacionadas con el grado de conciencia-actividad (*arousal*), sugiriendo que el sistema relaxin-3/RXFP3 actúa en paralelo con los sistemas colinérgicos y monoaminérgicos (Gundlach et al., 2013).

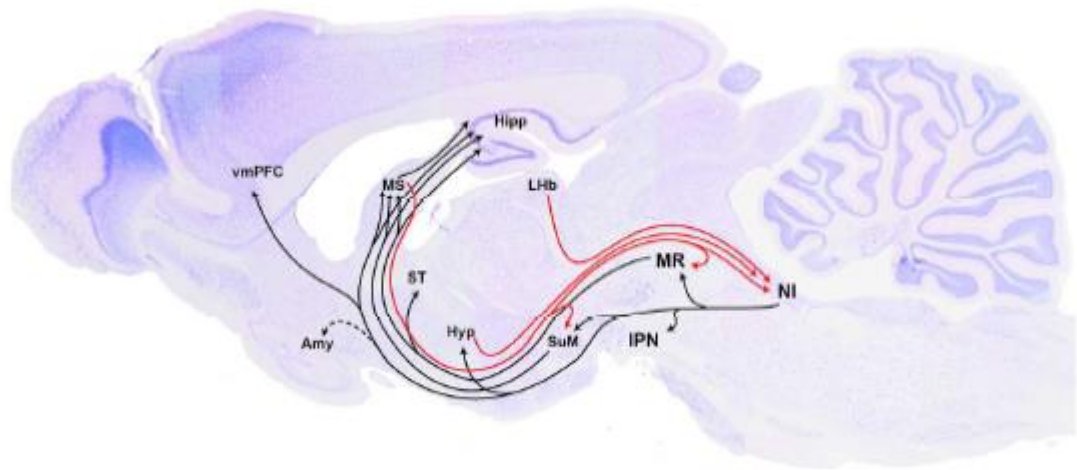
Las principales aferencias (*inputs*) del nucleus incertus provienen de la corteza prefrontal medial, la corteza orbitofrontal, la corteza motora secundaria, el septum medial, el núcleo de la banda diagonal, el núcleo septofimbrial, la parte medial del habénula lateral, la zona inespecífica rostral, el núcleo preóptico ventrolateral, el núcleo supramamilar, el polo caudal del núcleo parafascicular del tálamo, el núcleo periacueductal, el núcleo interpeduncular, el núcleo medial de rafe, el extremo caudal del núcleo dorsal del rafe, el núcleo prepósito y el nucleus incertus contralateral (Goto et al., 2001, Tanaka, 2010).

Las principales eferencias (*outputs*) del nucleus incertus van hacia el hipocampo, el núcleo septal medial y de la banda diagonal, la amígdala (núcleos basolateral, cortical, medial y el área amigdalohipocampal), el núcleo del lecho de la estría terminal, el núcleo talámico medio dorsal, el núcleo supraquiasmático, el área preóptica lateral, el hipotálamo lateral y posterior, el núcleo mamilar lateral (la corteza o *shell*), el núcleo supramamilar, el área tegmental ventral, el colículo superior (o tectum), el núcleo interpeduncular, el núcleo medial del rafe, el núcleo tegmental laterodorsal, las cápsulas que rodean los núcleos tegmentales dorsal y ventral, el núcleo dorsal del rafe, el núcleo prepósito y el núcleo accesorio de la oliva inferior. También hay estudios que muestran conexiones del nucleus incertus con la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada anterior (Goto et al., 2001, Olucha-Bordonau et al., 2003, Ganella et al., 2013, Tanaka, 2010). Cabe destacar que muchas de las conexiones del nucleus incertus proyectan a través del haz medial prosencefálico medial (Olucha-Bordonau et al., 2003).

Análisis ultraestructural de la inmunorreactividad de relaxin-3 en el nucleus incertus de la rata identificó el neuropéptido en el retículo endoplásmico rugoso y en el aparato de Golgi, en el soma de la célula, y dentro de vesículas centrales densas adyacentes a las sinapsis dentro de los terminales de

las regiones distantes tales como el hipotálamo lateral y el septum medial, lo que indica que relaxin-3 se procesa y se libera como un transmisor (Tanaka et al., 2005, Olucha-Bordonau et al., 2018)

RXFP3 se ha localizado en varias subregiones del hipotálamo en el ratón, la rata y el macaco. Las densidades más altas están presentes en los núcleos paraventricular, supraóptico y núcleos adyacentes medial y lateral preóptico, pero hay neuronas positivas para RXFP3 en otras áreas hipotalámicas, que incluyen el núcleo periventricular, que es consistente con un papel putativo de la señalización de relaxin-3/RXFP3 en el control de una gama de comportamientos homeostáticos y autonómicos a través de la modulación de redes hipotalámicas relacionadas (Ganella et al., 2013, Tanaka, 2010).



**Imagen 1:** Corte histológico donde podemos observar las conexiones anatómicas del nucleus incertus (Imagen cedida por cortesía de Olucha-Bordonau, F. E.).

### **Neurofisiología del sistema relaxin-3/RXFP3:**

Las neuronas relaxin-3 son GABAérgicas (como se refleja en la expresión de ácido glutámico descarboxilasa), reflejado por la presencia de la enzima sintética GAD (glutamato descarboxilasa) (Ryan et al., 2011, Gundlach et al., 2013). Basado en anteriores estudios anatómicos y datos en Allen Brain Atlas, relaxin-3 probablemente coexiste con otros neuropéptidos en las neuronas del nucleus incertus y, presumiblemente, en las otras poblaciones identificadas (Gundlach et al., 2013).

Aunque un estudio histoquímico completo y sistemático no se ha llevado a cabo, se incluyen como candidatos para la coexpresión con relaxin-3 en nucleus incertus la colecistoquinina, neurotensina y neuromedina B, y se ha identificado un rango de otros marcadores putativos, incluyendo diferentes receptores, proteínas de unión al calcio, y enzimas relacionadas con el transmisor (Gundlach et al., 2013, Ryan et al., 2011). A diferencia de otros neuropéptidos que están más ampliamente expresados a través del cerebro relaxin-3 se localiza en lugares más específicos. Tales neuropéptidos, en particular, relaxin-3, pueden ser un factor importante en la regulación de la actividad GABAérgica de las neuronas del nucleus incertus. Y pueden ser marcadores valiosos y dinámicos para explorar las funciones de estas neuronas, y relacionarlos con sus circuitos (Ryan et al., 2011).

Con referencia a la distribución de fibras nerviosas positivas para relaxin-3 y la expresión de RXFP3, varias funciones de relaxin-3 en el cerebro han sido demostradas, incluidas las relacionadas con procesos neuroendocrinos, la respuesta al estrés, las conductas motivadas, la memoria espacial, el aprendizaje, y la ingesta de alimentos y agua (Tanaka, 2010, Ganella et al., 2013).

### **Sistemas neuropéptido-receptor como diana para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas:**

Los neuropéptidos pueden actuar en el sistema nervioso central como neuromoduladores de los sistemas de neurotransmisores clásicos. Típicamente expresados por discretos clústers de neuronas, que se proyectan difusamente a través del sistema nervioso central y que modulan las neuronas postsinápticas alterando las respuestas de los neurotransmisores clásicos. Todas las neuronas del sistema nervioso central que producen neuropéptidos también liberan neurotransmisores clásicos (Boughton & Murphy, 2013). Los neuropéptidos tienden a ser más grandes que los neurotransmisores clásicos, y generalmente tienen más sitios o motivos de reconocimiento de receptores, lo que lleva a una mayor afinidad de unión y a una mayor selectividad del receptor (Boughton & Murphy, 2013, Smith et al., 2014). Estas características sugieren que los medicamentos terapéuticos que tienen como objetivo los sistemas neuropéptido-receptor pueden ser menos propensos a los efectos secundarios "no específicos" y no deseados, en comparación con los tratamientos farmacológicos actuales, ya que la reactividad cruzada con otros sistemas transmisores en los tratamientos actuales contribuyen a estos efectos secundarios no deseados (Smith et al., 2014).

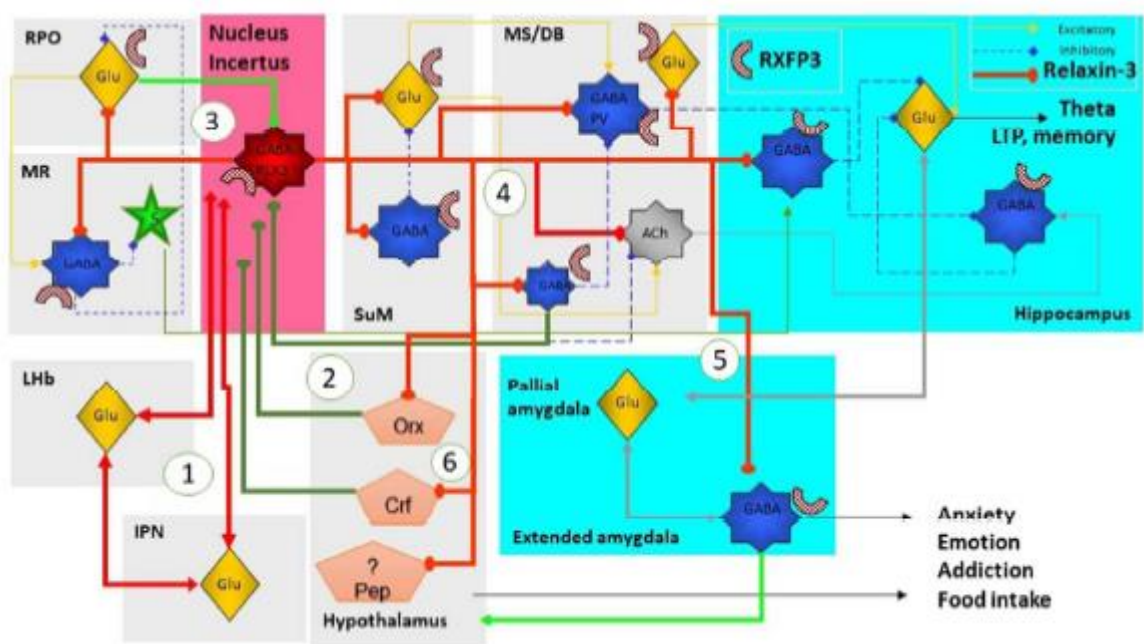
Además, los neuropéptidos suelen liberarse preferentemente bajo estados de alta frecuencia de activación neuronal que se producen cuando el sistema nervioso es desafiado, como puede ocurrir durante el estrés ambiental agudo o crónico y/o en asociación con trastornos neuropsiquiátricos. El interés en el potencial terapéutico del sistema neuropéptido-receptor ha aumentado aún más después de una serie de estudios que implicaban que su desregulación contribuye a la susceptibilidad a la enfermedad. Por lo tanto, es necesario identificar y explorar nuevas dianas estructurales y moleculares en el cerebro que podrían sustentar mejores tratamientos para las enfermedades psiquiátricas. Del mismo modo, está claro que los sistemas neuromoduladores que utilizan transmisores de monoaminas y péptidos desempeñan un papel clave en la neurofisiología de los circuitos asociados con el comportamiento afectivo y la cognición, por lo que pueden ser aberrantes en la patología psiquiátrica y un objetivo claro para nuevos tratamientos psiquiátricos (Smith et al., 2014).

### **Funciones asociadas al sistema relaxin-3/RXFP3, nucleus incertus.**

El primer papel putativo en destacarse del sistema relaxin-3/RXFP3 fue el control del estrés y la ansiedad, dada la alta concentración de receptores CRF1 en el NI de la rata. Este papel ansiolítico, más tarde se confirmó con la administración intracerebroventricular de un agonista de relaxin-3. Otra de las funciones que se han demostrado para este sistema es la acción orexigénica, que podemos observar tras la inyección intracerebroventricular de relaxin-3, con una mayor sensibilidad en las hembras a los efectos orexigénicos de la relaxin-3. Además, la administración central de antagonistas de RXFP3 disminuyen la autoadministración de alcohol de una manera relacionada con la dosis, y atenuaba el restablecimiento tras finalizar la administración (Olucha-Bordonau et al., 2018).

Los datos anatómicos también sugieren que el nucleus incertus podría estar involucrado en la adaptación de las funciones cognitivas y emocionales a la actividad circadiana. Esto puede observarse tras la infusión intracerebroventricular de un agonista de relaxin-3 que produce un incremento en la actividad y la exploración locomotora relacionada con la excitación y el aumento de la vigilia. Dadas las conexiones directas del sistema relaxin-3/RXFP3 con estructuras directamente involucradas en los procesos de memoria, también se han investigado los efectos de la interferencia con este sistema en la memoria espacial. La infusión de un antagonista de RXFP3 en el área septal provocó la alteración de la memoria de trabajo espacial en la prueba de alternancia espontánea, mientras que la infusión intracerebroventricular de un agonista indujo el deterioro de la memoria a corto plazo en el laberinto en T, lo que corrobora un papel de este sistema en los procesos de memoria. Por último, las conexiones

neuronales del nucleus incertus sugieren un papel del sistema relaxin-3/RXFP3 en los comportamientos afectivos (emocionales), que aún deben de seguir estudiándose (Olucha-Bordonau et al., 2018).



**Imagen 2:** Organización del patrón general de las conexiones del nucleus incertus y sus dianas específicas (Imagen cedida por cortesía de Olucha-Bordonau, F. E.).

### Localización cromosómica de los genes de RLN-3 y RXFP3 en diferentes especies y su descubrimiento:

El gen humano de relaxin-3 (RLN3) se encuentra en el cromosoma 19p13.12 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/117579>]. Entre los roedores, el gen relaxin-3 (Rln3) se encuentra localizado en la rata [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/266997>] y en el ratón [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/212108>] en los cromosomas 19q11 y 8, respectivamente. La localización para el gen RLN3 en el chimpancé se encuentra en el cromosoma 19 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/747967>]. Además, es interesante también comentar la especie *Danio rerio* (pez cebra) en el que se realizaron numerosos de los estudios iniciales, donde el gen *rln3a* se encuentra en el cromosoma 3 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/503864>].

Para el gen humano de RXFP3, la localización es el cromosoma 5p13.2 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/51289>]. El gen *rxfp3* para rata y ratón se encuentran respectivamente en los cromosomas 2q16 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/294807>] y 15 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/239336>], respectivamente. La localización para el gen RXFP3 en los chimpancés es el cromosoma 5 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/471583>]. Y para *Danio rerio* (pez cebra) el gen *rxfp3* está localizado en el cromosoma 21 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/794924>].

Como hemos comprobado, el sistema relaxin-3/RXFP3 está altamente conservado, con similitudes en la distribución en el cerebro de diferentes especies como peces, roedores, monos y humanos (Blasiak et al., 2017, Kumar et al., 2017, Smith et al., 2014, Tanaka, 2010, (M L Halls et al., 2007). Observándose que desde los peces hasta los primates, este neuropéptido es expresado en el tegmento dorsal del tallo cerebral, que se corresponde al nucleus incertus de los roedores (Tanaka, 2010). La naturaleza altamente conservada entre los vertebrados (humano, chimpancé, perro, ratón y rata) (Gundlach et al., 2013, Blasiak et al., 2017, Kumar et al., 2017, Smith et al., 2014, M L Halls et al., 2007) de este sistema neuropéptido-receptor sugiere que juega papeles biológicos importantes (Gundlach et al., 2013, Blasiak et al., 2017, Smith et al., 2014). Relaxin-3 regula una variedad de procesos fisiológicos, que incluyen respuestas al estrés, conductas motivadas, aprendizaje y memoria, e ingesta de alimentos (Blasiak et al., 2017).

Relaxin-3 fue identificada en 2001 como un nuevo miembro de la familia insulina / relaxina utilizando bases de datos genómicas humanas (Michelle L Halls et al., 2015, Ganella et al., 2013, Tanaka, 2010). La secuencia de relaxina (descubierta en 1926) se usó para buscar en el Genoma Humano y conducir al descubrimiento del gen de relaxin-3 (Gundlach et al., 2013). La secuencia polipeptídica precursora humana de 142 aminoácidos está bien conservada en las especies analizadas de humanos, cerdos, ratas y ratones. Un estudio evolutivo mostró que los ortólogos de relaxin-3 están presente en el pez fugu y el pez cebra, pero no en ningún invertebrado o procarionta, y que estos ortólogos muestran una alta homología entre las diferentes especies en la región peptídica madura (Tanaka, 2010).

El gen de relaxin-3 se conserva evolutivamente (Gundlach et al., 2013, Tanaka, 2010) con un 73% de homología entre RLN3 y Rln3 en el dominio C y 93% de homología en los dominios A y B. Hay poca homología, sin embargo, en el dominio del péptido C (<20%) de relaxin-3 y otras insulinas, y miembros de la familia de la relaxina en humanos y ratones, que puede reflejar diferencias en la función



o funciones del péptido C (Gundlach et al., 2013). El análisis filogenético indica que relaxin-3 surgió antes de la divergencia de peces y todos los péptidos de la familia de relaxina evolucionaron a partir de un péptido ancestral que era similar a relaxin-3 (Gundlach et al., 2013, Michelle L Halls et al., 2015, Smith et al., 2014, Tanaka, 2010, M L Halls et al., 2007).

RXFP3 fue descubierto recientemente y se clasificó como GPCR (receptor acoplado a proteína G) de la familia A (Gundlach et al., 2013, Michelle L Halls et al., 2015, Smith et al., 2014, Ganella et al., 2013, M L Halls et al., 2007). RXFP3 (también conocido como GPCR135 o SALPR) fue identificado en primer lugar en una biblioteca de cDNA cortical humana, con la mayor homología de secuencia con receptores de somatostatina (35% de identidad) y receptores de angiotensina II (31% de identidad). Por lo tanto, este receptor se llamó primero receptor de péptido similar a somatostatina y angiotensina (SALPR). A pesar de que el nuevo receptor no se unió a la somatostatina o angiotensina II, se formuló la hipótesis de que sería un péptido receptor debido a la homología observada entre RXFP3 y los receptores de péptidos pequeños conocidos como somatostatina tipo 5 (SSTR5) y receptor AT1 de angiotensina II (M L Halls et al., 2007).

Ahora se sabe que, a pesar de la similitud en su estructura, los péptidos de la familia de la relaxina y la insulina actúan a través de vías de señalización independientes: la relaxina y los grupos peptídicos similares a la insulina activan los receptores acoplados a la proteína G acoplada de los péptidos receptores de la familia relaxina (RXFP) mientras que la insulina actúa a través de receptores de tirosina (Michelle L Halls et al., 2015, M L Halls et al., 2007).

En 2003, RXFP3 se identificó como el receptor afín de relaxin-3 (Gundlach et al., 2013, Michelle L Halls et al., 2015, Smith et al., 2014, Ganella et al., 2013, Tanaka, 2010, M L Halls et al., 2007), ya que se mostró altamente localizado en varias áreas del cerebro de la rata, que posteriormente se confirmó que contenían terminaciones axónicas positivas para relaxin-3. Una distribución central similar de neuronas y proyecciones de relaxin-3 a la informada en la rata se observó posteriormente en el cerebro del ratón y del macaco (Ganella et al., 2013).

## **Hipótesis**

Las anomalías cromosómicas en las secuencias asociadas a los genes de relaxin-3 o rxfp3 podrían estar relacionadas con patologías nerviosas relacionadas con las funciones de este sistema.

## **Objetivos**

El objetivo principal de este trabajo es observar las patologías asociadas a alteraciones en las regiones cromosómicas 19p13.12 y 5p13.2, correspondientes a los genes RLN3 y RXFP3 en el humano, que hayan sido publicadas hasta el momento y buscar la relación existente entre estas patologías y las funciones conocidas del sistema relaxin-3/RXFP3. Ya que, gracias a los avances en las técnicas de genómica, cada vez tenemos más información sobre alteraciones cromosómicas que podríamos relacionar con ciertas patologías, y poder usar este sistema neuropéptido-receptor como una nueva diana farmacológica para nuevos tratamientos. Además, hasta ahora no se ha realizado ninguna revisión acerca de este tema, lo que justifica dicha revisión, ya que nos puede ofrecer información muy valiosa.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

El método usado para realizar esta revisión se compone de tres fases: en primer lugar, la definición del problema y los objetivos del trabajo. En segundo lugar, la búsqueda y organización de la información. En tercer lugar, el análisis de dicha información.

El problema que se plantea para la realización de este trabajo es la ausencia de una revisión acerca de las patologías asociadas a alteraciones cromosómicas del sistema relaxin-3/RXFP3, que integre todos los avances que ha habido tanto en el área de la genómica como en el conocimiento existente acerca del sistema relaxin-3/RXFP3, ya que es un tema aún en estudio. El objetivo del trabajo será ver qué tipo de patologías pueden relacionarse con este tipo de alteraciones cromosómicas en humanos, y la relación que hay con las funciones conocidas del sistema relaxin-3/RXFP3.

Tras definir el problema y los objetivos del estudio, se realizó la búsqueda bibliográfica, durante los meses de noviembre y diciembre de 2017 y enero de 2018. Se consultaron diferentes fuentes de información, pero para el proceso de investigación bibliográfica se contó principalmente con la búsqueda de artículos científicos a través del motor de búsqueda PubMed.

Los criterios principales de selección para esta revisión bibliográfica fueron los siguientes:

1. Las palabras clave que se utilizaron en la búsqueda en Pubmed fueron: relaxin-3, RXFP3, 19p13.12 y 5p13.2.
2. Para definir y limitar la búsqueda en Pubmed se emplearon los operadores booleanos AND y OR.
3. No se acotó la búsqueda en base a la fecha de publicación ni al tipo de estudio, pero si se acotó en base al idioma, que se restringió al inglés y al español.
4. Se utilizaron estudios realizados en humanos para elaborar los resultados, aunque para elaborar la introducción sí que se usaron estudios realizados en distintas especies.

Ecuación de búsqueda	Filtros	Resultado
Relaxin-3		212
RXFP3		134
Relaxin-3	Review	32
RXPF3	Review	21
Relaxin-3 and RXFP3	Review	17
19p13.12		24
5p13.2		21

**Tabla 1:** Ecuaciones de búsqueda empleadas y resultados obtenidos para la búsqueda principal de información.

Para organizar toda esta información se utilizó Mendeley para la creación de colecciones, el guardado de búsquedas y la creación de una bibliografía, que aparece al final de este trabajo.

Tras la búsqueda y organización de la información, se llevó a cabo una lectura rápida de las revisiones acerca de este tema, para asentar unos conocimientos generales de la materia y poder valorar, si el problema y los objetivos planteados en el trabajo eran adecuados, donde se comprobó que sí, ya que no existe actualmente ninguna revisión acerca de este tema. Por lo que se continuó revisando los artículos que hacían referencia a alteraciones cromosómicas en las regiones 19p13.12 y 5p13.2, y a partir de la lectura de los títulos y resúmenes. Se fueron seleccionando aquellos artículos que mostraban patologías que podían asociarse a las funciones del sistema relaxin-3/RXFP3 para la elaboración de los resultados y la discusión de mi trabajo.

Tras esta lectura, surgió un objetivo secundario para el trabajo, que son las nuevas dianas terapéuticas en base al sistema relaxin-3/RXFP3, que también se desarrollará en el presente trabajo. De esta forma, en base a un mayor conocimiento del tema a tratar, se decidió profundizar en las siguientes patologías que podían relacionarse con las alteraciones cromosómicas del sistema relaxin-3/RXFP3:

- Esquizofrenia.
- Alzheimer.
- Trastornos del espectro autista.

- Trastornos de la alimentación.
- Retraso mental.

A continuación, se procedió a realizar una lectura crítica y mucho más exhaustiva, para extraer los datos más relevantes, para el estudio bibliográfico de este tema. Conforme se fue realizando esta lectura, se fue realizando un primer borrador de este trabajo, que más tarde fui modificando.

En último lugar, se realizó un proceso de análisis y síntesis de los datos extraídos de estos artículos, para poder responder al propósito de nuestra investigación, recogiendo diversas evidencias descritas, que me permitieron realizar la elaboración de los resultados y conclusiones de esta revisión bibliográfica que se exponen más adelante.

## RESULTADOS

Enfermedades neuropsiquiátricas	Artículos con alteraciones en relaxin-3	Artículos con alteraciones en RXFP3
Esquizofrenia	0	3
Alzheimer	1	1
Enfermedad del espectro autista	2	1
Trastornos de la alimentación	2	3
Retraso mental	7	2

**Tabla 2:** Resumen del número de artículos encontrados con alteraciones en el sistema relaxin-3/RXFP3 asociados a enfermedades neuropsiquiátricas.

### **Sistema relaxin-3/RXFP3 como diana para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas:**

Actualmente ha sido ampliamente aceptado por los neurocientíficos y la comunidad clínica que la enfermedad mental puede surgir de múltiples fuentes y causas, incluidas las mutaciones genéticas o efectos epigenéticos, e impactos ambientales clave durante el desarrollo temprano, y la adolescencia (Smith et al., 2014). Dado el papel propuesto para relaxin-3 en la regulación de las funciones telencefálicas, el sistema relaxin-3/RXFP3 puede representar un nuevo objetivo para el tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos (Kumar et al., 2017).

En el contexto más amplio del potencial de los sistemas neuropéptidos/receptores como dianas farmacológicas terapéuticas, los datos experimentales en roedores sobre relaxin-3 y la modulación de RXFP3, han destacado su relevancia en la etiología de varios trastornos neuropsiquiátricos (Smith et al., 2014).

Los estudios en roedores han sugerido que los moduladores de RXFP3 tienen potencial para el tratamiento de trastornos emocionales (depresión y/o ansiedad), déficits en la conducta social (autismo), y búsqueda inapropiada de alimentos/alcohol. Los estudios in vivo han mostrado un vínculo

entre la señalización de relaxin-3/RXFP3 y la ansiedad/depresión; la búsqueda de alcohol; y la memoria y las emisiones theta del hipocampo. La neuroanatomía de la expresión de relaxin-3/RXFP3 es consistente con un papel en estos estados de enfermedad, y además se ha conservado del ratón al macaco, sugiriendo al menos algunos de los efectos demostrados en otras especies, por lo que los modelos de enfermedades podrían traducirse en humanos (Michelle L Halls et al., 2015).

Muchos de los primeros estudios "funcionales" administraron relaxin-3 en el ventrículo cerebral lateral o en áreas específicas del cerebro. Sin embargo, relaxin-3 puede activar RXFP1 y RXFP3 in vitro e in vivo, y esto ha aumentado el valor e importancia del uso de péptidos agonistas selectivos para RXFP3 sobre RXFP1 y RXFP2 en estudios que han evaluado los efectos de péptidos exógenos in vivo que pretendían deducir funciones endógenas de la señalización de relaxin-3/RXFP3 (Gundlach et al., 2013).

Los estudios en humanos también han demostrado que la desregulación de los neuropéptidos es probablemente de importancia para numerosos trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos. Aunque no es tan extenso como para otros sistemas similares, su anatomía, su neuroquímica y la evidencia farmacológica han proporcionado un apoyo sustancial para la exploración adicional de ligandos relacionados con relaxin-3 y con buena selectividad por RXFP3 como tratamientos para la patología o síntomas fisiológicos/conductuales asociados al estrés. Aún no ha habido pruebas concluyentes que hayan relacionado las alteraciones genéticas basadas en el sistema relaxin-3/RXFP3 con fisiopatología cerebral de trastornos específicos, a pesar de algunos informes preliminares (Gundlach et al., 2013).

Como numerosos trastornos neuropsiquiátricos han sido asociados a alteraciones en estos procesos (funciones del nucleus incertus) y comportamientos, podrían ser tratados terapéuticamente con fármacos que modulen estos procesos y comportamientos, por lo tanto, el sistema relaxin-3/RXFP3 tiene un potencial considerable como nuevo objetivo terapéutico y necesita una mayor investigación (Smith et al., 2014).

Hay que tener en cuenta que mientras los sistemas de neuropéptidos tienden a ser más discretamente distribuidos y más restringidos en su función fisiológica que los circuitos de neurotransmisores generalizados. Los medicamentos dirigidos a los sistemas de neuropéptidos generalizados a menudo tienen un límite en su ventana terapéutica. El sistema relaxin-3/RXFP3 puede

representar un objetivo prometedor para terapias futuras. Sin embargo, este sistema se ha asociado con múltiples roles, y su manipulación podría estar asociada con efectos secundarios desconocidos (Boughton & Murphy, 2013).

Los estudios farmacológicos in vivo que se han realizado hasta el momento han administrado moduladores peptídicos o construcciones virales intracerebroventricularmente o directamente en las regiones del sistema nervioso central. Esto ha implicado un enfoque quirúrgico intensivo, por lo que la aparición de agonistas/antagonistas de RXFP3 con biodisponibilidad en el sistema nervioso central facilitaría en gran medida la extensión de estos estudios. Lamentablemente, estos no están disponibles actualmente. Tal vez una detección adicional identificará herramientas farmacológicas útiles, que permitan una administración periférica o entérica de agonistas y antagonistas de RXFP3 (Michelle L Halls et al., 2015).

### **Alteraciones cromosómicas del gen RLN-3/RXFP3 y su relación con la esquizofrenia.**

Un informe reciente ha sugerido que los polimorfismos que ocurren en la región cromosómica que codifica RXFP3 puede ser responsable de un fenotipo esquizofrénico. Sin embargo, la secuenciación del gen RXFP3 en estos individuos no ha revelado aún ningún polimorfismo relevante. Los estudios en ratas han indicado que RXFP3 puede jugar un papel en la coordinación del comportamiento de respuestas al estrés e información sensorial. Aunque los ratones knockout *Rxfp3* muestran alteraciones mínimas de los modelos de comportamiento en los que únicamente queda manifiesto una alteración de los niveles de actividad general (*arousal*), modelos de comportamiento indicativos de alteraciones similares a algunos síntomas de la esquizofrenia como la inhibición por prepulso o la inhibición latente no han sido ensayados (Hosken et al., 2015) .

Curiosamente, en un estudio de asociación genética de familiares con esquizofrenia, se identificó una alteración en el locus del cromosoma 5p, donde se encuentra el gen del receptor RXFP3. En base a datos preclínicos, el sistema de relaxin-3 podría estar relacionado con el deterioro cognitivo, así como con los síntomas negativos de la esquizofrenia. Mientras esto es solo una observación anecdótica en el presente, con el rápido aumento en la información genética disponible de diferentes grupos de pacientes, será posible en un futuro próximo una información más detallada sobre el perfil de los receptores RXFP3 en los trastornos neuropsiquiátricos (Kumar et al., 2017).



En otro estudio de asociación genética, miembros de una familia portorriqueña con esquizofrenia tuvieron una mutación dentro del locus del cromosoma 5p. Este locus contiene como ya he mencionado el gen RXFP3, y aunque la secuenciación de la región codificante y el promotor proximal no revelaron variantes funcionalmente significativas, no fueron evaluadas las regiones promotoras posteriores (Smith et al., 2014).

Además, los antipsicóticos bloquean los receptores de la dopamina D2 y son la terapia primaria para síntomas psicóticos, síntomas positivos (alucinaciones/delirios) de la esquizofrenia. Por lo tanto, es posible que la modulación de la señalización endógena de relaxin-3/RXFP3 pueda reducir la severidad de los síntomas afectivos negativos y los déficits cognitivos mostrados en pacientes esquizofrénicos. Estos supuestos roles podrían ser mediados a través de acciones dentro de las estructuras límbicas para modular circuitos neuronales relevantes que regulan el ritmo theta y otras frecuencias oscilantes del cerebro, para mejorar la atención, la memoria de trabajo y la memoria episódica. Sin embargo, la evidencia experimental en apoyo a esta especulación aún no se ha reunido (Smith et al., 2014).

### **Alteraciones cromosómicas del gen RLN-3/RXFP3 y su relación con el Alzheimer.**

Informes anteriores han sugerido que la desregulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal en la enfermedad de Alzheimer podría ser la base de algunas de las conductas neuropsiquiátricas. La relaxin-3 administrada de forma exógena altera la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, por lo que es posible que los cambios en la señalización endógena del sistema relaxin-3/RXFP3 contribuya al funcionamiento alterado del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y a la plasticidad adaptativa en la enfermedad de Alzheimer, aunque se requieren más estudios para comprender esta relación y confirmar su existencia en el cerebro humano (Kumar et al., 2017).

En un estudio reciente de la neocorteza de pacientes con la enfermedad de Alzheimer y sus controles de la misma edad, han encontrado alteraciones en los receptores RXFP1 y RXFP3, aunque se asociaron más estrechamente con pacientes que presentaban síntomas depresivos que con pacientes que presentaban deterioro cognitivo o niveles de A $\beta$ 42. En este estudio, mientras que la inmunoreactividad para el receptor RXFP3 en la corteza parietal estaba aumentada en pacientes con

la enfermedad de Alzheimer deprimidos, en los pacientes con enfermedad de Alzheimer no deprimidos no se modificó. Mientras que, la inmunoreactividad para el receptor RXFP1 en la corteza parietal no se modificó en pacientes con enfermedad de Alzheimer deprimidos y disminuyó en pacientes con enfermedad de Alzheimer no deprimidos. Hay que tener en cuenta que condiciones neuropsiquiátricas como la depresión, la ansiedad y la psicosis en pacientes con enfermedad de Alzheimer y los síntomas psicológicos de la demencia se cree que surgen de la degeneración de las neuronas monoaminérgicas que producen perturbaciones en la neurotransmisión (Kumar et al., 2017).

Varios neuropéptidos tienen fuertes papeles reguladores en la función del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, que es disfuncional en pacientes deprimidos. Varios estudios han sugerido que la relaxin-3 puede influir en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (Kumar et al., 2017). Esto podría explicar que la inmunorreactividad de RXFP3 solamente se encuentre aumentada en pacientes con enfermedad de Alzheimer deprimidos.

La inhibición de la síntesis de 5-HT durante 3 días aumentó el ARNm de relaxin-3 en el nucleus incertus. La correlación entre la inactividad 5-HT / 5-HT1A (debido a Depleción de 5-HT) y la expresión alterada de relaxin-3 en el nucleus incertus sugiere un papel para estos sistemas en la ansiedad y/o depresión. Estudios recientes han mostrado un efecto ansiolítico y antidepresivo tras la dosificación de un agonista de RXFP3 intracerebroventricularmente en modelos de rata conductual. Estos estudios han enfatizado sobre la necesidad de determinar la relación entre 5-HT y el sistema relaxin-3/RXFP3 (Michelle L Halls et al., 2015).

En el primer análisis realizado de la exploración del genoma al completo, realizado por la Universidad de Washington en 119 pacientes con la enfermedad de Alzheimer, utilizando la edad de inicio como rasgo de interés. Han utilizado un enfoque de análisis que permite un modelo de rasgo multilocus, al mismo tiempo que ha permitido la censura de la edad, los efectos del locus APOE como una covariable genética conocida y la información completa del genoma. Los resultados del análisis han proporcionado la primera confirmación independiente de un locus de edad en el inicio del Alzheimer en el cromosoma 6. Además, se observó una evidencia sugestiva de vinculación de la enfermedad de Alzheimer a los cromosomas 11p13, 15q12-14 y 19p13.12, (Zhao et al., 2013) que incluye el gen RLN-3.

Sería interesante buscar alteraciones genéticas o polimorfismos en el sistema relaxin-3/RXFP3 en pacientes con depresión o ansiedad para determinar si hay una implicación de este sistema en dichas patologías, ya que no se ha encontrado ningún estudio sobre este particular.

### **Alteraciones cromosómicas del gen RLN-3/RXFP3 y su relación con el comportamiento social y el autismo:**

En roedores, el comportamiento social depende en gran medida de tres aspectos de la función cerebral: 1) Excitación, que se requiere para la motivación para participar en el contacto social, y media las respuestas apropiadas del estado de ánimo; 2) Respuestas al estrés, que regulan los niveles de socialización con la retirada/ansiedad; 3) Exploración y reconocimiento social, que está asociado con la actividad del ritmo theta del hipocampo. Se ha demostrado que todos estos aspectos conductuales son modulados por relaxin-3 (Smith et al., 2014).

El comportamiento social anormal se asocia con la depresión y es un síntoma clave del trastorno del espectro autista. Los estudios de imagenología humana han indicado que el autismo se caracteriza a menudo por anomalías estructurales en estructuras límbicas tales como el hipocampo, que según estudios postmortem han consistido principalmente en neuronas que son de menor tamaño y están más densamente empaquetadas. La amígdala es otra importante estructura límbica que ha sido el foco de muchos estudios humanos y animales, y en modelos de roedores para el autismo, mostrando hiperexcitabilidad y mayor potenciación a largo plazo en las neuronas de la amígdala lateral. Una actividad reducida de la parte anterior de la corteza cingulada se ha observado en pacientes autistas humanos, que se correlaciona con déficits de atención y control ejecutivo. El núcleo paraventricular es otra importante estructura límbica relevante para el autismo en parte debido a la presencia de neuronas de oxitocina, que son cruciales para el vínculo materno infantil y promueven la interacción social. El autismo se asocia con la pérdida de neuronas de oxitocina del núcleo paraventricular, por lo que la oxitocina muestra una promesa considerable en el tratamiento clínico de este trastorno. El núcleo paraventricular también contiene neuronas que expresan vasopresina, que interactúan recíprocamente con las neuronas de oxitocina e influyen fuertemente en la vida social en comportamientos como la agresión, sugiriendo un potencial terapéutico similar (Smith et al., 2014).

Los sistemas relaxin-3/RXFP3 están bien posicionados para modular las redes neuronales del comportamiento social y otros síntomas del trastorno del espectro autista, debido a su presencia a

través del hipocampo límbico, amígdala, corteza cingulada anterior y núcleo paraventricular. Particularmente intrigante, sin embargo, es el fuerte vínculo entre relaxin-3 y la oxitocina. El análisis de microarrays/peptidomics reveló que el cambio neuroquímico que ocurrió dentro del hipotálamo de la rata después de la infusión intracerebroventricular aguda de relaxin-3 y la activación resultante de RXFP3 fue la regulación positiva de la oxitocina. A diferencia de, la señalización crónica de RXFP3 en el hipotálamo que dió como resultado un efecto opuesto, ya que la administración hipotalámica mediada por virus de un agonista de RXFP3 durante 3 meses disminuyó el ARNm de oxitocina hipotalámica en ~ 50%. Si algunas neuronas de oxitocina pueden expresar RXFP3 o si estos efectos están mediados en parte o en su totalidad por acciones indirectas, queda por determinarse experimentalmente. Del mismo modo, las neuronas de vasopresina también pueden ser objetivo de la señalización de RXFP3 (Smith et al., 2014).

A pesar del potencial para un rol de la señalización de relaxin-3/RXFP3 en aspectos del comportamiento social, sólo se ha informado de un único estudio funcional hasta ahora, que observó que en comparación con el tipo salvaje los controles de camada, hembra 129Sv: B6 de fondo mixto knockout relaxin-3 se involucraron en menos encuentros con un ratón nuevo en una prueba de interacción social. Por lo tanto, son necesarios más estudios que incluyan pruebas del potencial terapéutico de los agonistas de RXFP3 en modelos validados de roedores para mejorar los principales síntomas de trastorno del espectro autista. Estos también pueden incluir la evaluación del comportamiento agresivo, con la presencia de RXFP3 en "centros defensivos" cerebrales como la amígdala, la sustancia gris periacueductal y el hipotálamo ventromedial (Smith et al., 2014).

En un estudio en el que presentaban cuatro pacientes con una ganancia similar en 5p13.2, observaron la presencia de problemas de comportamiento que se parecen al trastorno por déficit de atención con hiperactividad y/o características similares al autismo (van Amen-Hellebrekers et al., 2016). En otro estudio que analizó los resultados de microarrays de ADN de una familia con un niño autista de bajo funcionamiento se determinó que el sujeto y dos miembros de la familia no afectados portaban una rara duplicación hereditaria de 760 kb de significado clínico desconocido en 19p13.12, siendo además macrocefálicos. La microcefalia y la macrocefalia están sobrerrepresentadas en individuos con autismo y se cree que son factores de riesgo relacionados con la enfermedad o endofenotipos. La consideración junto con la superposición de eventos de delección y duplicación en la literatura apoya una fuerte relación entre la dosificación génica en este locus y el tamaño de la cabeza, con pérdidas y ganancias asociadas con microcefalia y macrocefalia, respectivamente. Tomados en conjunto los datos que se obtuvieron en el estudio, los hallazgos apoyan la idea de que la dosificación

de genes a 19p13.12, juegan un papel importante en la modulación del tamaño de la cabeza y que puede contribuir al riesgo de autismo (Nebel et al., 2015).

En otro estudio siete de veinticinco pacientes tuvieron una microdelección determinada por microarray cromosómico. Ninguna de las microdelecciones se consideraron variantes benignas. Cuatro pacientes tuvieron una delección de un gen conocido del trastorno del movimiento que incluía discinesia kinesigénica paroxística, SGCE y TITF1. Tres pacientes tenían nuevas microdelecciones de significado desconocido, incluyendo 14q13.3, 19p13.12 y 19q13.12. Los siete pacientes tenían problemas relacionados con el neurodesarrollo o el comportamiento (Dale et al., 2012).

### **Alteraciones cromosómicas del gen RLN-3/RXFP3 y su relación con el control de la alimentación y los trastornos alimentarios:**

Un efecto orexígeno de relaxin-3 fue descrito por primera vez por McGowan et al. (2005) que demostraron que la inyección icv de relaxin-3 tenía efectos orexigénicos. Este efecto, además, era "equipotente" con ghrelin y neuropéptido Y (Kumar et al., 2017). Hay evidencia clara de que la administración central aguda y crónica de agonistas del receptor de relaxin-3 o RXFP3 han inducido a hiperfagia, acompañada de aumento de peso y cambios en el metabolismo (Gundlach et al., 2013, Blasiak et al., 2017, Kumar et al., 2017, Michelle L Halls et al., 2015). Otros estudios confirmaron una acción orexigénica de las inyecciones de relaxin-3 con una mayor sensibilidad en las mujeres a los efectos orexigénicos de la relaxin-3 (Blasiak et al., 2017, Ganella et al., 2013).

Además, el apetito está regulado por mecanismos centrales y periféricos, que se desregulan en varios trastornos tales como depresión, esquizofrenia y ansiedad, que están asociados con trastornos en los niveles de neurotransmisores y neuropéptidos (Kumar et al., 2017). En particular, hay evidencia de que las señales metabólicas asociadas a la obesidad aumentan marcadamente las probabilidades de desarrollar depresión; y el estado de ánimo deprimido no solo afecta a la motivación, a la calidad de vida y al funcionamiento en general, sino que también aumenta aún más los riesgos de complicaciones asociadas con la obesidad (Smith et al., 2014).

En los últimos estudios de este tipo relacionados con el sistema relaxin-3/RXFP3, se informó que polimorfismos en relaxin-3, RXFP3 y RXFP4 se asociaron con hipercolesterolemia, obesidad y

diabetes en pacientes que son tratado con medicamentos antipsicóticos, lo que corrobora un posible papel del sistema relaxin-3 en el metabolismo y la regulación del apetito y el peso corporal (Munro et al., 2012) En estudios separados, se informó de que los niveles séricos de relaxin-3 eran elevados en paciente mujeres con síndrome metabólico, pero no estaba afectado en pacientes con diabetes, aunque estos estudios no fueron completamente concluyentes. Sin embargo, si estos estudios son un reflejo de la existencia de niveles detectables de relaxin-3 en el torrente sanguíneo, podría ser prudente examinar el perfil de los niveles de relaxin-3 en pacientes con trastornos alimentarios y/o irregularidades en el apetito, asociadas con enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia y la depresión (Kumar et al., 2017).

La hiperfagia es un efecto secundario común de los medicamentos antipsicóticos atípicos (clozapina) y típicos (clorpromazina y flufenazina) que aumentaron el número de células Fos positivas en el nucleus incertus de la rata. Sobre esta base, se formuló la hipótesis de que el aumento de la activación del nucleus incertus puede ser en parte responsable del aumento inducido por el consumo de antipsicóticos en el cambio de comportamiento de alimentación que, si es correcto, sugeriría que la señalización de relaxin-3/RXFP3 también podría jugar un papel importante (Kumar et al., 2017, Smith et al., 2014). Una acción orexigénica de relaxin-3 en el hipotálamo presenta un paradigma en que explorar los efectos de los antagonistas selectivos de RXFP3 para el tratamiento de los trastornos del apetito, incluida la gestión de ganancia de peso inducida por fármacos antipsicóticos e hiperfagia asociada con depresión (Kumar et al., 2017).

La evidencia adicional que apoya esta teoría proviene de un estudio de genes de asociación, en el que más de 400 pacientes con esquizofrenia sometidos a tratamiento con medicamentos antipsicóticos fueron evaluados, muchos de los cuales muestran síndromes metabólicos comórbidos. Curiosamente, un polimorfismo dentro del gen RXFP3 se asoció significativamente con la obesidad, mientras que un polimorfismo en el gen de relaxin-3 y dos en el gen RXFP3 fueron significativamente asociados con la hipercolesterolemia (Munro et al., 2012, Smith et al., 2014).

Se realizó un estudio en un niño con retraso mental, obesidad e hipertricosis causado por una microdelección en 19p13.12. La eliminación fue de novo y la historia familiar fue negativa para el trastorno. Este locus se corresponde con el gen RLN-3, que podría relacionarse con la obesidad que sufre el paciente (Van der Aa et al., 2010).

Se realizó un análisis de microarrays cromosómicos de polimorfismos de nucleótidos únicos de alta resolución para estudiar el genoma de un niño de 15 meses con retraso en el desarrollo, malformaciones congénitas, problemas de alimentación, sordera, actividad epileptiforme y patología ocular. Además, las mutaciones cromosómicas somáticas se analizaron mediante hibridación fluorescente in situ. La duplicación intersticial 5p13.3p13.2 se reveló en el paciente indicado. Se demostró que la duplicación abarca genes implicados en el ciclo celular, la muerte celular programada, la segregación cromosómica y las rutas de mantenimiento de la estabilidad del genoma como se muestra por un análisis interactivo (Iourov et al., 2015).

### **Alteraciones cromosómicas del gen RLN-3/RXFP3 y su relación con el retraso mental.**

Debido a que, en la mayoría de los pacientes con retraso mental, que constituyen del 2 al 3% de la población, la etiología sigue siendo desconocida, se han intentado identificar nuevas regiones candidatas cromosómicas y genes asociados con el fenotipo de retraso mental. En un estudio se realizaron pruebas de detección de microdeleciones en 60 pacientes clínicamente bien caracterizados. Se encontraron microdeleciones en cinco pacientes con retraso mental y características faciales distintivas, que también tenían hallazgos neurológicos (tres casos), anomalías cerebrales (dos casos) y retraso del crecimiento (dos casos), en las bandas cromosómicas 6q11.1-q13, Xq21.31-q21.33, 1q24.1-q24.2, 19p13.12 y 4p12-p13. Como conclusión de este estudio plantean que podríamos identificar nuevas microdeleciones como la causa probable del retraso mental en el 10% de los pacientes con etiología poco clara (Engels et al., 2007).

En otro estudio realizado para comprender el origen del retraso mental no sindrómico autosómico recesivo se realizó un cribado genético en una población aislada en Israel. El retraso mental no sindrómico es el diagnóstico de exclusión en individuos con retraso mental sin anormalidades adicionales. Recientemente identificaron una mutación en el cromosoma 19p13.12 en nueve familias árabes israelíes consanguíneas con un retraso mental no sindrómico autosómico recesivo severo, y han desarrollado un programa integral de prevención entre la población en riesgo de la aldea. Testaron a 524 mujeres embarazadas o preconcepcionales y encontraron 47 portadoras (aproximadamente 1/11), a quienes se les recomendó someterse a las pruebas. Identificaron ocho parejas de portadores, a quienes se les brindó asesoramiento genético y se les ofreció un diagnóstico prenatal (Lina Basel-Vanagaite et al., 2007).

Un artículo centrado en la base molecular del retraso mental autosómico recesivo no sindrómico que es poco conocida, principalmente debido a la heterogeneidad y la ausencia de criterios clínicos para agrupar familias para el análisis de ligamiento. La región candidata que se estableció por mapeo homocigosidad en este paciente para producir el retraso mental autosómico recesivo no sindrómico se redujo de 2.4 Mb a 0.9 Mb en el cromosoma 19p13.12 concretamente (L Basel-Vanagaite et al., 2006).

En un artículo presentaban a un niño con un retrasado mental moderado acompañado de obesidad, baja estatura, hipertriosis y dismorfia facial debido a una supresión de 1.2 Mb en el cromosoma 19p13.2. La eliminación fue de novo y la historia familiar fue negativa para el trastorno (Van der Aa et al., 2010). En otro artículo describían a un paciente con múltiples anomalías congénitas que incluían sordera, estenosis del conducto lagrimal, estrabismo, senos cervicales bilaterales, defectos cardíacos congénitos, hipoplasia del cuerpo calloso e hipoplasia del vermis cerebeloso. Utilizando el análisis de microarrays cromosómicos de alta resolución, identificaron una nueva delección de 2.52 Mb en 19p13.12, que se confirmó mediante hibridación fluorescente in situ y demostró ser una mutación de novo mediante la prueba de los padres. En general, las deleciones del cromosoma 19p13 son raras (Jensen et al., 2009).

En otro artículo presentaban el caso de un paciente con hipoplasia pontocerebelosa, restricción del crecimiento intrauterino, defecto del tabique ventricular, anomalías de las costillas, malrotación del intestino medio y características dismórficas faciales. Usaron el análisis de SNP e identificaron tres eliminaciones de novo en 6q24.3q25.1, en 16p13.2 y en 19p13.11p13.12, que fueron confirmados por FISH. De los pacientes que describieron con superposición de deleciones 19p13.12 y anomalías múltiples, solo uno presentó hipoplasia pontocerebelosa (Gallant et al., 2011).

El progreso reciente de la biología molecular y citogenética ha permitido identificar nuevos genes para el retraso mental autosómico recesivo no sindrómico, para ello en otro estudio se realizó un análisis genético para 4 loci conocidos: 3p25-pter; 4q24- q25, 19p13.12 y 1p21.1-p13. El estudio se centró en 34 personas, incluidos 15 pacientes, pertenecientes a seis familias argelinas consanguíneas. En este caso el estudio llevado a cabo permitió excluir la vinculación de todos los loci para 3 familias, sin embargo, la vinculación de una familia con el locus 1p21.1-p13.3 sigue siendo posible (Guessibia et al., 2011).



En estos artículos presentados se muestran alteraciones genéticas en 19p13.12 y que además presentan entre otros rasgos o síntomas, un retraso mental. Por lo que sería interesante estudiar si hay una alteración en relaxin-3, ya que aún no podemos extraer conclusiones precipitadas de estos artículos.

Por otro lado, se han informado recientemente varios casos de duplicaciones submicroscópicas de 5p13, lo que ha justificado la descripción de una nueva entidad clínica denominada síndrome de duplicación del cromosoma 5p13. Se trata de una transmisión familiar de una duplicación de 5p13.2. Los pacientes con duplicaciones en esta región presentaban discapacidad intelectual / retraso del desarrollo y facies dismórfica. Además, se han informado de anomalías esqueléticas y cerebrales de forma variable, así como la propensión a la obesidad en la edad adulta y la hipotonía. Reportaron una familia con dos hijos afectados y dos hijas afectadas, cada una con una duplicación en 5p13.2. Tras haber confirmado el hallazgo de microarrays SNP por FISH en el probando, se descubrió que la duplicación de 5p13.2 se encontraba en el brazo corto del cromosoma X. Este ha sido el primer informe de una duplicación heredada de 5p13.2 con múltiples miembros de la familia afectados (Walters-Sen et al., 2015).

En otro artículo se informó de una duplicación en 5p13.2 en la detección neonatal de un niño recién nacido que presentaba frente amplia, microretrognatia leve, manos y pies grandes, aracnodactilia y un pulgar cortical, también tenía agenesia renal izquierda y disgenesia del cuerpo calloso con retraso psicomotor (Carrascosa Romero et al., 2012). Habría que hacer más estudios para ver si hay una relación entre estas mutaciones en 5p13.2 con una disfunción del gen RXFP3.

## DISCUSIÓN

Hay signos claros emergentes en la literatura académica de que el campo de la investigación de la enfermedad psiquiátrica está entrando en una nueva era, en relación con una mejor comprensión de dichas enfermedades y en la búsqueda de nuevos tratamientos (Smith et al., 2014). El estudio de los sistemas neuropéptido/receptor es un área clave de la investigación neuropsicofarmacológica y revela la participación de varios sistemas peptídicos en enfermedades mentales, además de identificar nuevos objetivos para su tratamiento (Kumar et al., 2017, Smith et al., 2014).

Las neuronas de relaxin-3 ubicadas en el mesencéfalo y en la protuberancia inervan un amplio rango de circuitos ricos en RXFP3 (hipotalámico, septohipocampal y límbico) que pueden modificar el estrés, la excitación y otras modalidades que a menudo son disfuncionales en enfermedades neuropsiquiátricas. En este sentido, sería interesante promover estudios que impliquen la participación del sistema relaxin-3/RXFP3 en la etiología de enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Además de una exhaustiva búsqueda de alteraciones genéticas o polimorfismos en los genes RLN-3 o RXFP3 que podría resultar en una neurotransmisión alterada (Smith et al., 2014).

Sería interesante realizar estudios de niveles de relaxin-3 en el líquido cefalorraquídeo y variantes genéticas de relaxin-3/RXFP3 tanto en sujetos control como en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos para construir un conjunto de datos que podrían permitir otros estudios diseñados racionalmente de asociaciones causales. Estudios completos de concentraciones de relaxin-3 y RXFP3 en muestras cerebrales post mortem de regiones clave del cerebro importantes en la regulación emocional, tales como la amígdala, el hipocampo y la estría terminal de estas poblaciones también puede proporcionar información, particularmente si la identidad de las neuronas que expresan el receptor RXFP3 en las diferentes regiones puede ser descubierto (Kumar et al., 2017).

Por lo tanto, aclarar la gama completa de efectos directos e indirectos del sistema relaxin-3/RXFP3 en condiciones normales y patológicas representa un objetivo de investigación importante y prometedor (Kumar et al., 2017, Smith et al., 2014). Esto puede ayudar en gran medida a enfrentar los desafíos y las oportunidades para mejorar el tratamiento sintomático de quienes padecen condiciones tales como ansiedad y depresión mayor, y los déficits sociales y cognitivos en el neurodesarrollo y

trastornos degenerativos, mediante la restauración del equilibrio requerido de la transmisión excitadora/inhibidora dentro de los circuitos neuronales apropiados (Smith et al., 2014).

Existe una necesidad apremiante de examinar si el conocimiento adquirido de este sistema neuropéptido/receptor se puede traducir de los modelos animales a humanos. Sin embargo, los pocos estudios en humanos sobre el sistema nucleus incertus/relaxin-3 revelan una paridad entre los sistemas animal y humano, y una clara necesidad de más estudios en el futuro en este campo. Por supuesto, se requiere precaución al extrapolar hallazgos preclínicos al diseño de estudios humanos, pero el uso de modelos animales de enfermedades y trastornos humanos sigue siendo indispensable para el descubrimiento de fármacos (Kumar et al., 2017).

Aunque no hay evidencia definitiva de que los principales efectos de relaxin-3 sean mediados solamente por RXFP3, hay que tener en cuenta la capacidad de relaxin-3 para activar además a RXFP1 y RXFP4, por lo que debe ser considerado como un factor de confusión cuando se utilizan dosis farmacológicas de péptidos in vivo. A partir de un punto de vista práctico, la rata es adecuada para estudios de neurobiología de la señalización de relaxina-3/RXFP3, ya que RXFP4 es un pseudogen en esta especie, y por lo tanto no es un factor confusor. Sin embargo, la hibridación in situ y los estudios del sitio de unión del radioligando indican que RXFP1 se expresa en el cerebro de la rata en varias regiones positivas para RXFP3, incluyendo la corteza cerebral, la amígdala, el tálamo y el hipotálamo. En consecuencia, se debe considerar la actividad RXFP1 en estudios de administración exógena del péptido relaxin-3. El grado relativo de activación de RXFP1 que ha afectado a los estudios de acciones de relaxin-3 dentro del hipotálamo y otras áreas del cerebro son difíciles de medir (Ganella et al., 2013).

Afortunadamente, el desarrollo más reciente de péptidos agonistas y antagonistas que activan o inhiben selectivamente RXFP3 facilita las investigaciones de efectos conductuales y fisiológicos de interacciones específicas de relaxin-3/RXFP3 (Ryan et al., 2011, Kumar et al., 2017, Ganella et al., 2013, M L Halls et al., 2007). De hecho, varios estudios han utilizado estos péptidos para evaluar las funciones relacionadas con relaxin-3/RXFP3 asociadas con el hipotálamo, aunque su uso no es tan amplio como podría ser, particularmente a la luz de la disponibilidad de un antagonista peptídico monocatenario complejo químicamente sin RXFP3 (Ganella et al., 2013).

Además, las hormonas peptídicas son difíciles de imitar con moléculas pequeñas y por lo tanto algunos de los medicamentos con eficacia clínica no son activos por vía oral. Se pueden administrar

mediante una inyección intracerebroventricular, pero la inconveniencia y el dolor asociado son más propensos a conducir a fallas en el cumplimiento terapéutico y a complicaciones asociadas con los sitios de inyección. El uso de inyectables de acción prolongada con una frecuencia de dosificación reducida puede mejorar las desventajas asociadas con la terapia inyectable (Boughton & Murphy, 2013).

La administración intranasal puede ser una vía alternativa viable de administración de péptidos basada en estudios recientes con insulina, oxitocina/vasopresina y neuropéptido S, pero en última instancia, se requiere la caracterización de los efectos netos de la activación de RXFP3 a través del cerebro, utilizando péptidos altamente estables o pequeñas moléculas sintéticas que crucen la barrera hematoencefálica y se puedan administrar sistémicamente (Smith et al., 2014).

Mientras tanto, es probable que otros estudios experimentales se beneficien con los métodos recientemente desarrollados y novedosos para manipular el sistema relaxin-3/RXFP3. Por ejemplo, el agonista RXFP3 "R3/I5" ha sido administrado con éxito de forma crónica en el núcleo paraventricular de ratas usando una construcción viral adenoasociada, que mejora los estudios previos que se basaron en repetidas inyecciones o infusiones de minibomba osmótica del péptido exógeno, que son técnicas estresantes e invasivas que potencialmente pueden alterar el comportamiento. El desarrollo y estudio de los ratones knockout en los que la proteína RXFP3 podría eliminarse globalmente o dentro de regiones cerebrales específicas en ratones adultos no solo ayudará a caracterizar el papel regional de la señalización endógena de relaxin-3/RXFP3, pero también debe evitar el "enmascaramiento" de los fenotipos que puede ocurrir debido a la compensación del desarrollo de ratones knockout relaxin-3 desde el nacimiento (Smith et al., 2014).

La distribución agrupada/restringida de las neuronas de relaxin-3 dentro del nucleus incertus fácilmente permite la orientación de estas neuronas con construcciones virales inyectadas, que podrían ser usados para dirigir la expresión de genes codificados viralmente de interés bajo el control del promotor de relaxin-3. La expresión específica de tipo celular de los canales iónicos de luz controlada se ha convertido en un poderoso recurso para la anatomía y deconstrucción funcional de redes neuronales y permite una dinámica, estructural y actividad eléctrica de neuronas genéticamente definidas para manipular y analizar al milisegundo en la escala de tiempo. La función general de las neuronas de relaxin-3 podría ser evaluada de forma similar a través de la expresión específica de las rhodopsinas del canal y medidas funcionales relacionadas. Del mismo modo, la expresión en el nucleus incertus de GABA/relaxin-3 que expresa neuronas de excitación e inhibición con "receptores diseñados

para ser activados exclusivamente por fármacos de diseño" que permitirá que los efectos de la activación/inhibición aguda y crónica de estas neuronas en la actividad y el comportamiento del circuito cerebral para ser estudiadas convenientemente y libremente animales en movimiento. Estos estudios serán importantes para delinear ya sea en el nucleus incertus, la señal de relaxin-3 o la señalización GABA específicamente asociada con las neuronas que expresan relaxin-3 que está principalmente relacionada con los efectos sobre la actividad de la red cerebral y cambios en el comportamiento (Smith et al., 2014).

Por lo tanto, será importante para probar el potencial antidepresivo de la administración aguda y crónica de agonistas de RXFP3 contra medidas de comportamiento como la anhedonia y la percepción asociada a la recompensa aberrante, y memoria en modelos validados de roedores adicionales de la depresión, tales como el estrés crónico, leve e impredecible, la derrota social crónica con modelos de drenaje y/o evaluar los efectos en patrones de actividad cerebral (Smith et al., 2014).

Del mismo modo, será de interés evaluar si los agonistas RXFP3 (o antagonistas) pueden mejorar el comportamiento social en uno o más de los modelos de roedores para los trastornos del espectro autista, como el modelo BTBR comúnmente utilizado y las cepas de ratones transgénicos. Determinar si los antagonistas de RXFP3 son protectores contra la obesidad y los síndromes metabólicos inducidos por dietas altas en grasas en roedores es también un objetivo lógico e importante (Smith et al., 2014).

Una fuerte evidencia demuestra una asociación entre la interrupción de las oscilaciones neuronales cerebrales sincrónicas, que pueden estudiarse de forma no invasiva y enfermedades neuropsiquiátricas. El ritmo theta y las actividades de banda alfa evocadas durante la activación sensoriomotora se reducen significativamente en pacientes con esquizofrenia, así como sus familiares de primer grado. Una asociación similar existe entre las alteraciones de la actividad rítmica y la depresión, el trastorno bipolar y los trastornos del espectro autista. En este sentido, la falta de conexiones del núcleo oral pontino reticular y otro modulador del tronco del encéfalo estructuras para el sistema septohipocampal indica que la señalización de nucleus incertus de relaxin-3 puede proporcionar un importante centro de relevo para señales cerebrales que impulsan la actividad theta y pueden jugar un papel causal en la interrupción de la actividad theta asociada con enfermedades neuropsiquiátricas (Kumar et al., 2017).

## CONCLUSIONES

- Los datos publicados de alteraciones genéticas en las regiones que contienen los genes de relaxin-3 (19p13.12) y rxfp3 (5p13.2) muestran alteraciones neurológicas congénitas.
- Entre las alteraciones neurológicas asociadas a estas regiones se encuentran aquellas que manifiestan síntomas de retraso mental, autismo, esquizofrenia, depresión y epilepsia.
- Algunas de las alteraciones han sido relacionadas también con trastornos de la conducta alimentaria.
- Existe una asociación entre los polimorfismos asociados a las regiones de relaxin-3 y rxfp3, y síndromes metabólicos asociados a medicación con antipsicóticos en pacientes con trastornos mentales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Basel-Vanagaite, L., Attia, R., Yahav, M., Ferland, R. J., Anteki, L., Walsh, C. A., ... Shohat, M. (2006). The CC2D1A, a member of a new gene family with C2 domains, is involved in autosomal recessive non-syndromic mental retardation. *Journal of Medical Genetics*, 43(3), 203–210. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.035709>
- Basel-Vanagaite, L., Taub, E., Halpern, G. J., Drasinover, V., Magal, N., Davidov, B., ... Shohat, M. (2007). Genetic screening for autosomal recessive nonsyndromic mental retardation in an isolated population in Israel. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 15(2), 250–253. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201750>
- Bathgate, R. A. D., Samuel, C. S., Burazin, T. C. D., Layfield, S., Claasz, A. A., Reytomas, I. G. T., ... Tregear, G. W. (2002). Human Relaxin Gene 3 ( H3 ) and the Equivalent Mouse Relaxin ( M3 ) Gene. *Journal of Biological Chemistry*, 277(2), 1148–1157. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107882200>
- Blasiak, A., Gundlach, A. L., Hess, G., & Lewandowski, M. H. (2017). Interactions of Circadian Rhythmicity, Stress and Orexigenic Neuropeptide Systems: Implications for Food Intake Control. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 127. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00127>
- Boughton, C. K., & Murphy, K. G. (2013). Can neuropeptides treat obesity? A review of neuropeptides and their potential role in the treatment of obesity. *British Journal of Pharmacology*, 170(7), 1333–1348. <https://doi.org/10.1111/bph.12037>
- Burazin, T. C. D., Bathgate, R. A. D., Macris, M., Layfield, S., Gundlach, A. L., & Tregear, G. W. (2002). Restricted, but abundant, expression of the novel rat gene-3 (R3) relaxin in the dorsal tegmental region of brain. *Journal of Neurochemistry*, 82(6), 1553–1557. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12354304>
- Chen, J., Kuei, C., Sutton, S. W., Bonaventure, P., Nepomuceno, D., Eriste, E., ... Liu, C. (2005). Pharmacological characterization of relaxin-3/INSL7 receptors GPCR135 and GPCR142 from different mammalian species. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 312(1), 83–95. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.073486>
- Dale, R. C., Grattan-Smith, P., Nicholson, M., & Peters, G. B. (2012). Microdeletions detected using chromosome microarray in children with suspected genetic movement disorders: a single-centre study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(7), 618–623. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04287.x>
- Donizetti, A., Grossi, M., Pariante, P., D’Aniello, E., Izzo, G., Minucci, S., & Aniello, F. (2008). Two

- neuron clusters in the stem of postembryonic zebrafish brain specifically express relaxin-3 gene: first evidence of nucleus incertus in fish. *Developmental Dynamics : An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 237(12), 3864–3869. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21786>
- Engels, H., Brockschmidt, A., Hoischen, A., Landwehr, C., Bosse, K., Walldorf, C., ... Weber, R. G. (2007). DNA microarray analysis identifies candidate regions and genes in unexplained mental retardation. *Neurology*, 68(10), 743–750. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256367.70365.e0>
- Gallant, N. M., Baldwin, E., Salamon, N., Dipple, K. M., & Quintero-Rivera, F. (2011). Pontocerebellar hypoplasia in association with de novo 19p13.11p13.12 microdeletion. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 155A(11), 2871–2878. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34286>
- Ganella, D. E., Ma, S., & Gundlach, A. L. (2013). Relaxin-3/RXFP3 Signaling and Neuroendocrine Function - A Perspective on Extrinsic Hypothalamic Control. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 128. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00128>
- Goto, M., Swanson, L. W., & Canteras, N. S. (2001). Connections of the nucleus incertus. *The Journal of Comparative Neurology*, 438(1), 86–122. <https://doi.org/10.1002/cne.1303>
- Gundlach, A. L., Smith, C. M., Ryan, P. J., Blasiak, A., Olucha-bordonau, F. E., & Ma, S. (2013). Relaxin.
- Halls, M. L., Bathgate, R. A. D., Sutton, S. W., Dschietzig, T. B., & Summers, R. J. (2015). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCV. Recent advances in the understanding of the pharmacology and biological roles of relaxin family peptide receptors 1-4, the receptors for relaxin family peptides. *Pharmacological Reviews*, 67(2), 389–440. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009472>
- Halls, M. L., van der Westhuizen, E. T., Bathgate, R. A. D., & Summers, R. J. (2007). Relaxin family peptide receptors--former orphans reunite with their parent ligands to activate multiple signalling pathways. *British Journal of Pharmacology*, 150(6), 677–691. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707140>
- Hosken, I. T., Sutton, S. W., Smith, C. M., & Gundlach, A. L. (2015). Relaxin-3 receptor (Rxfp3) gene knockout mice display reduced running wheel activity: implications for role of relaxin-3/RXFP3 signalling in sustained arousal. *Behavioural Brain Research*, 278, 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.09.028>
- Iourov, I. Y., Vorsanova, S. G., Demidova, I. A., Aliamovskaia, G. A., Keshishian, E. S., & Yurov, Y. B. (2015). 5p13.3p13.2 duplication associated with developmental delay, congenital malformations and chromosome instability manifested as low-level aneuploidy. *SpringerPlus*, 4(1), 616. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1399-3>
- Jensen, D. R., Martin, D. M., Gebarski, S., Sahoo, T., Brundage, E. K., Chinault, A. C., ... Lesperance, M. M. (2009). A novel chromosome 19p13.12 deletion in a child with multiple congenital



- anomalies. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 149A(3), 396–402. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32691>
- Kumar, J. R., Rajkumar, R., Jayakody, T., Marwari, S., Hong, J. M., Ma, S., ... Dawe, G. S. (2017). Relaxin' the brain: a case for targeting the nucleus incertus network and relaxin-3/RXFP3 system in neuropsychiatric disorders. *British Journal of Pharmacology*, 174(10), 1061–1076. <https://doi.org/10.1111/bph.13564>
- Ma, S., Bonaventure, P., Ferraro, T., Shen, P.-J., Burazin, T. C. D., Bathgate, R. A. D., ... Gundlach, A. L. (2007). Relaxin-3 in GABA projection neurons of nucleus incertus suggests widespread influence on forebrain circuits via G-protein-coupled receptor-135 in the rat. *Neuroscience*, 144(1), 165–190. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.08.072>
- Ma, S., Sang, Q., Lanciego, J. L., & Gundlach, A. L. (2009). Localization of relaxin-3 in brain of *Macaca fascicularis*: identification of a nucleus incertus in primate. *The Journal of Comparative Neurology*, 517(6), 856–872. <https://doi.org/10.1002/cne.22197>
- Munro, J., Skrobot, O., Sanyoura, M., Kay, V., Susce, M. T., Glaser, P. E. A., ... Arranz, M. J. (2012). Relaxin polymorphisms associated with metabolic disturbance in patients treated with antipsychotics. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 26(3), 374–379. <https://doi.org/10.1177/0269881111408965>
- Nebel, R. A., Kirschen, J., Cai, J., Woo, Y. J., Cherian, K., & Abrahams, B. S. (2015). Reciprocal Relationship between Head Size, an Autism Endophenotype, and Gene Dosage at 19p13.12 Points to AKAP8 and AKAP8L. *PloS One*, 10(6), e0129270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129270>
- Olucha-Bordonau, Francisco E., Albert-Gascó, Hector, Ros Bernal, Francisco, Rytova, Valeria, Ong-Palsson, Emma, Ma, Sherie, Sánchez-Pérez, Ana M., Gundlach, A. L. (2018). Modulation of forebrain function by nucleus incertus and relaxin-3/RXFP3 signaling. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 1–22. <https://doi.org/10.1111/>
- Olucha-Bordonau, F. E., Teruel, V., Barcia-González, J., Ruiz-Torner, A., Valverde-Navarro, A. A., & Martínez-Soriano, F. (2003). Cytoarchitecture and efferent projections of the nucleus incertus of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 464(1), 62–97. <https://doi.org/10.1002/cne.10774>
- Ryan, P. J., Ma, S., Olucha-Bordonau, F. E., & Gundlach, A. L. (2011). Nucleus incertus-An emerging modulatory role in arousal, stress and memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(6), 1326–1341. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.004>
- Silvertown, J. D., Neschadim, A., Liu, H.-N., Shannon, P., Walia, J. S., Kao, J. C. H., ... Medin, J. A. (2010a). Relaxin-3 and receptors in the human and rhesus brain and reproductive tissues. *Regulatory Peptides*, 159(1–3), 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2009.09.007>

- Silvertown, J. D., Neschadim, A., Liu, H.-N., Shannon, P., Walia, J. S., Kao, J. C. H., ... Medin, J. A. (2010b). Relaxin-3 and receptors in the human and rhesus brain and reproductive tissues. *Regulatory Peptides*, *159*(1–3), 44–53. <https://doi.org/10.1016/J.REGPEP.2009.09.007>
- Smith, C. M., Shen, P.-J., Banerjee, A., Bonaventure, P., Ma, S., Bathgate, R. A. D., ... Gundlach, A. L. (2010). Distribution of relaxin-3 and RXFP3 within arousal, stress, affective, and cognitive circuits of mouse brain. *The Journal of Comparative Neurology*, *518*(19), 4016–4045. <https://doi.org/10.1002/cne.22442>
- Smith, C. M., Walker, A. W., Hosken, I. T., Chua, B. E., Zhang, C., Haidar, M., & Gundlach, A. L. (2014). Relaxin-3/RXFP3 networks: an emerging target for the treatment of depression and other neuropsychiatric diseases? *Frontiers in Pharmacology*, *5*, 46. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00046>
- Tanaka, M. (2010). Relaxin-3/insulin-like peptide 7, a neuropeptide involved in the stress response and food intake. *The FEBS Journal*, *277*(24), 4990–4997. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07931.x>
- Tanaka, M., Iijima, N., Miyamoto, Y., Fukusumi, S., Itoh, Y., Ozawa, H., & Ibata, Y. (2005). Neurons expressing relaxin 3/INSL 7 in the nucleus incertus respond to stress. *European Journal of Neuroscience*, *21*(6), 1659–1670. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.03980.x>
- Van Amen-Hellebrekers, C. J. M., Jansen, S., Pfundt, R., Schuurs-Hoeijmakers, J. H., Koolen, D. A., Marcelis, C. L., ... de Vries, B. B. A. (2016). Duplications of SLC1A3: Associated with ADHD and autism. *European Journal of Medical Genetics*, *59*(8), 373–376. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.06.003>
- Van der Aa, N., Vandeweyer, G., & Kooy, R. F. (2010). A boy with mental retardation, obesity and hypertrichosis caused by a microdeletion of 19p13.12. *European Journal of Medical Genetics*, *53*(5), 291–293. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.05.006>
- Van der Westhuizen, E. T., Sexton, P. M., Bathgate, R. A. D., & Summers, R. J. (2005). Responses of GPCR135 to human gene 3 (H3) relaxin in CHO-K1 cells determined by microphysiometry. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1041*(1), 332–337. <https://doi.org/10.1196/annals.1282.053>
- Van der Westhuizen, E. T., Werry, T. D., Sexton, P. M., & Summers, R. J. (2007). The relaxin family peptide receptor 3 activates extracellular signal-regulated kinase 1/2 through a protein kinase C-dependent mechanism. *Molecular Pharmacology*, *71*(6), 1618–1629. <https://doi.org/10.1124/mol.106.032763>
- Wilkinson, T. N., Speed, T. P., Tregear, G. W., & Bathgate, R. A. D. (2005). Coevolution of the Relaxin-Like Peptides and Their Receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1041*(1), 534–

539. <https://doi.org/10.1196/annals.1282.080>

Zhao, W., Marchani, E. E., Cheung, C. Y. K., Steinbart, E. J., Schellenberg, G. D., Bird, T. D., & Wijsman, E. M. (2013). Genome scan in familial late-onset Alzheimer's disease: a locus on chromosome 6 contributes to age-at-onset. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *162B*(2), 201–212. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32133>