

# Biología molecular de la depresión

## Alteraciones intraneuronales y desarrollo de nuevas oportunidades terapéuticas

Dr. Alvaro LISTA VARELA



Médico Psiquiatra y Psiconeurofarmacólogo.  
Profesor Invitado Extranjero del Postgrado de Psiconeurofarmacología y del Doctorado en Neurociencias de la Universidad de Chile.  
alista@prg.com.uy

La depresión es una de las enfermedades más frecuentes en la comunidad y en asistencia primaria. Su prevalencia está entre el 10 y el 30% anual, respectivamente. A su vez, de los pacientes con depresión mayor, el 50% padece al menos otra enfermedad médica comorbida. Es decir, es imperioso para el médico no especialista y para el sistema de salud reconocer la depresión, diagnosticarla adecuadamente y tratarla correctamente desde su primer episodio.

### Introducción

Los avances neurocientíficos sobre las alteraciones biológicas que subyacen en el cerebro y el organismo todo de un paciente con depresión han sido espectaculares. En los últimos años se ha progresado enormemente en la comprensión de las alteraciones intraneuronales de la enfermedad. Estas son menos conocidas por el médico clínico, especialista o generalista. Por ello el objetivo de este artículo es revisar sucintamente las evidencias más robustas de las alteraciones moleculares en la depresión desde la membrana al núcleo neuronal.

Para poder entender e integrar la información molecular y clínica, y como actúan los tratamientos biológicos y psicológicos en las enfermedades neuropsiquiátricas hemos desarrollado un modelo conceptual de integración psicobiológica. Se utiliza a continuación este modelo en forma parcial en sus capas informativas celulares, es decir, del genoma a la membrana neuronal.

Todos los organismos vivos *son* información singular soportada en capas moleculares y funcionales (energéticas) precisas. A saber, por ejemplo, la información en nuestros genes, esta contenida en el genoma y el soporte material es la molécula del ADN. Esta información puede fluir hacia otra capa informática cuando el gen se expresa, el transcriptoma, la molécula que la soporta es el ARN. Esta información fluye hacia otra capa informática, el proteoma, y es la estructura aminoacídica (estructura primaria) y las otras estructuras de las proteínas su soporte. Este flujo de información es bidireccional y exquisitamente regulado por una maquinaria molecular en gran parte conocida.

Al interior de cualquier célula en un momento dado se están dando interacciones moleculares con finalidades funcionales y estructurales que dependen entre otras cosas del fenotipo celular y del entorno (información que reciben) en el cual se encuentren. Estas interacciones moleculares, que se pueden precisar, que forman verdaderas tramas de avenidas de información intracelular, yo las llamo *interactomas moleculares*. Estos interactomas pueden tener propiedades que le son propias de acuerdo a la estirpe celular y al momento funcional. Son vías por donde fluye información desde la membrana celular al núcleo y de este a la membra-

na. Todas las funciones complejas de las células son llevadas a cabo por estos interactomas moleculares, verdadero "cerebro" informático molecular de las células.

Estos interactomas son horizontales y verticales, e interconectados en verdaderos circuitos moleculares. Describiré varios ejemplos a continuación, pero digamos aquí que las moléculas que participan de los interactomas tienen una organización particular dependiendo del compartimento celular donde se encuentren. Por ejemplo, en la membrana celular se asocian en complejos heteroméricos precisos que regulan la transducción de la llegada de información molecular diversa a la neurona, actuando como una red horizontal de procesamiento de la información (ver más adelante el heterómero receptor adenosinérgico 2A-receptor dopaminérgico D2-receptor glutamatérgico metabotrópico 5 en la neurobiología de la depresión).

El modelo sigue este orden en la secuencia button-up: genoma a epigenoma a transcriptoma a proteoma a interactoma (molecular y neuronal) a cognoma a conductoma a fenotipo. El transcriptoma, proteoma, interactoma y cognoma forman los endofenotipos o fenotipos intermedarios. Seguiremos en el análisis, el orden antes señalado.

### Alteraciones moleculares intraneuronales en la depresión

#### Genoma

Diversas variantes polimórficas han sido implicadas en la depresión. El primer concepto a tener es que en las enfermedades complejas, como la depresión, no habrá un solo gen involucrado, ni la transmisión será mendeliana, sino que dependerá de múltiples variables génicas, que se asociarán en los distintos individuos, para algunos esto será suficiente para que la depresión se exprese en algún momento de la vida, para otros la combinación genómica no será suficiente por sí sola, y la depresión se desarrollará de acuerdo a las situaciones de vida que experimente el individuo.

Un ejemplo de lo que acabamos de expresar es el de las variantes polimórficas del promotor del gen del transportador de la serotonina. Los sujetos homocigotos c/c tendrán una vulnerabilidad mayor para el desarrollo de depresión que los

heterocigotos y los homocigotos *l/l* frente a las situaciones estresantes de la vida.

Otras variantes polimórficas de genes asociadas al aumento de probabilidad para el desarrollo de depresión se constatan en los siguientes genes: el gen de la neurotrofina BDNF, el gen de la enzima monoamino-oxidasa A (MAO A), el gen de la enzima triptófano hidroxilasa, el gen de la enzima catecol orto metil transferasa (COMT), el gen del receptor para cortisol de tipo glucocorticoide, etc.

Otros genes aparecen como candidatos importantes, y por supuesto como nuevos blancos moleculares para las estrategias farmacológicas de futuro: el TAC1, que regula la producción de los neurotransmisores peptidérgicos que llamamos neuroquininas, y especialmente sustancia P. Esto es muy interesante, ya que nos daría una base neurobiológica para explicar la asociación frecuente en la clínica entre depresión y dolor. El gen PENK, que regula la producción de encefalinas. El gen para DARPP-32, esta es una proteína central en la regulación de información intraneuronal de múltiples vías de neurotransmisión, como la dopaminérgica y serotoninérgica. El gen MEF2C, que produce un factor de transcripción esencial en el control de la neurogénesis y apoptosis. El gen TRB1, que produce un factor de transcripción esencial en la regulación de la organización arquitectural de la corteza cerebral, controlando la producción de reelina por las interneuronas gabaérgicas de Cajal-Retzius. El gen CCK, que controla la producción del neuroléptico colecoistquinina (CCK), que tiene múltiples funciones, entre ellas en los circuitos cerebrales del miedo.

Como se ve estamos avanzando, y en un futuro muy próximo las posibilidades diagnósticas a través de genómica y proteómica cambiarán la clínica psiquiátrica, así como la farmacogenómica cambiará el desarrollo y uso de nuevas herramientas farmacológicas. A saber, en Uruguay ya están disponibles estudios genómicos asociados a diferentes patologías neuropsiquiátricas, es decir, el futuro ya llegó.

### Epigenoma

En el cerebro humano gran parte de los genes que se expresan son regulados para toda la vida en las primeras etapas del desarrollo cerebral. El concepto fundamental a tener es que en nuestro cerebro gran parte de los genes serán modificados en su capacidad regulatoria en momentos precisos del desarrollo, generando redes génicas con mayor o menor sensibilidad a la perturbación, y esto tendrá consecuencias funcionales durante toda la vida. En relación a la depresión el ejemplo mejor estudiado es la programación epigenómica de genes que producen proteínas claves en la regulación del eje de alarma-estrés. Dos de estos genes son el gen para el polipéptido neurotransmisor CRH y el gen para el receptor glucocorticoide. Sabemos que el estrés materno durante el desarrollo cerebral intrauterino produce una hiperexpresión durante toda la vida del gen para CRH, y que el estrés materno postnatal inmediato produce una subexpresión del gen para el receptor glucocorticoide (RGC). En un cerebro que hipereexpresa CRH y/o subexpresa el RGC, los individuos vivirán toda la vida con una hiperactividad del eje de alarma-estrés, caracterizado por una hiperrespuesta del eje HHA (con un aumento de la secreción de cortisol) y un aumento de la actividad del sistema noradrenérgico central, y esto lleva en la mayoría de los individuos, en el tiempo, entre otras patologías al desarrollo de depresión.

En los sujetos con depresión se puede poner de manifiesto lo que acabamos de describir:

- aumento de la concentración de CRH en el líquido cefalo-raquídeo, y en estudios postmortem en diferen-

tes regiones cerebrales aumento del número de neuronas con este neurotransmisor y de la concentración de su mRNA;

- aumento de la secreción de ACTH;
- aumento de la secreción de cortisol;
- alteraciones endocrinas en pruebas de funcionalidad del eje HHA, como la no supresión de la liberación de cortisol postdexametasona, o post CRH;
- hipertrofia de las glándulas suprarrenales, etc.

Las modificaciones epigenéticas seguirán ocurriendo durante toda la vida, ya que las mismas son el mecanismo básico como la experiencia se encarna (encode) en el cerebro. Actualmente el estudio de las modificaciones epigenéticas en los genes de las neuronas del cerebro depresivo es un área fascinante de investigación y de nuevas avenidas para comprender la neurobiología de la enfermedad y para el desarrollo de innovadoras técnicas de diagnóstico y tratamiento.

### Transcriptoma

Hay estudios publicados del transcriptoma en diferentes partes del cerebro de pacientes depresivos, obviamente son estudios postmortem, que demuestran profundas alteraciones en la expresión génica en la depresión. Su complejidad escapa a la profundidad de este artículo, además, estos estudios están recién comenzando y fueron hechos en pacientes suicidas, con y sin tratamientos biológicos antes de la muerte, lo que hace incierta su interpretación. Esta área de investigación es tremendamente importante ya que nos permitirá conocer realmente cuales son las redes génicas alteradas en la depresión, en qué grupos neuronales se producen las perturbaciones, en cuáles comienza, cómo responden a los tratamientos, etc.

### Proteoma

El estudio del proteoma en diferentes regiones cerebrales en las enfermedades neuropsiquiátricas recién comienza, y es también un área de enorme interés. Por supuesto que las alteraciones génicas y transcripcionales se verán expresadas en un proteoma específico, este podrá ser diferente desde la estructura primaria de las proteínas hasta la estructura cuaternaria, de suma importancia en la función, tanto estructural como enzimática o receptorial de la mayoría de las proteínas de nuestro organismo. Sabemos que múltiples proteínas están alteradas en la depresión, y estos cambios producen alteraciones estructurales (disminución de sinapsis, muerte neuronal, etc) y funcionales (cambios en la transducción de señales químicas, fosforilación del citoesqueleto, etc). Veremos seguidamente algunos ejemplos cuando analicemos los interactomas moleculares en la depresión.

### Interactomas moleculares

Estas redes de información molecular intraneuronales pueden ser globales o específicas de los diferentes tipos de neuronas que se considere y de la zona cerebral que se estudie. En este artículo se revisarán los cambios en las redes informativas moleculares en neuronas en el hipocampo, la corteza prefrontal, el estriado y la amígdala.

Hoy la neuropsiquiatría está trabajando a niveles subcelulares, y como verán tenemos una enorme cantidad de conocimiento de lo que sucede en las redes moleculares (interactomas) intraneuronales, desde la membrana celular al genoma, asociado a la enfermedad depresiva.

Todas estas estructuras moleculares están integradas en complejas redes informáticas (interactomas moleculares) que sirven a la función específica biológica que media la neurona en cuestión. Estos interactomas serán diferentes

en distintas neuronas, ya que están regulados genéticamente, y los genes que se expresan dependen del tipo celular, rol funcional de la célula y estado del desarrollo de un individuo. También cambiarán en una neurona dada de acuerdo a la actividad de la misma, estos cambios pueden durar milisegundos a meses, y son esenciales para las funciones computacionales de las neuronas.

Estos interactomas moleculares, verdaderas redes informáticas moleculares, tienen una organización vertical, a saber desde la membrana celular al núcleo, y viceversa. Pero también horizontal, a diferentes niveles de la organización de la red informática, veremos al final un ejemplo de una red molecular horizontal en la membrana neuronal de las neuronas gabaérgicas estriopalidales, donde se forma una red horizontal de receptores para diferentes neurotransmisores asociados en complejos heteroméricos que modulan información fundamental para la actividad de complejas redes neurales (interactomas neuronales). Lo que sigue son fundamentalmente interactomas verticales. Veremos aberraciones funcionales en interactomas moleculares que son parte de la base material de la depresión, y lugar central de la acción directa e indirecta de las herramientas biológicas que hoy disponemos para tratar la depresión.

Antes de comenzar con el análisis de los datos que disponemos, debemos hacer una introducción conceptual sobre el manejo de información molecular intraneuronal.

Cuando un neurotransmisor es liberado en el espacio sináptico, o cuando las moléculas informativas llegan a la neurona liberadas a más distancia como en la neurotransmisión por volumen, o es una hormona, una citoquina, o un fármaco, van a interactuar con moléculas (receptores, enzimas, etc) de la neurona que recibe la información. Las moléculas capaces de decodificar la información que lleva la molécula en cuestión pueden estar en la membrana neuronal, en el citosol, en organelos o en el núcleo. Pongamos el ejemplo de un neurotransmisor, hay dos tipos genéricos de receptores capaces de decodificar las señales informativas que transporta la molécula del primer mensajero químico, el neurotransmisor. Estos dos tipos genéricos de receptores los denominamos ionotrópicos y metabotrópicos. Los primeros son proteínas que forman complejos moleculares en la membrana y que cuando son activados por su ligando endógeno (neurotransmisor, neuromodulador, etc) abren un canal iónico (ionóforo) por donde pasan. De acuerdo a su carga harán diferentes acciones sobre el potencial de membrana y sobre aspectos bioquímicos de la misma y del citosol. Los cationes principales son el sodio y el calcio, y el anión principal el cloro. Los receptores ionotrópicos transmiten información en el orden de milisegundos, son rápidos. La señal informativa que lleva el ligando principal en el receptor puede ser modulada por otros sitios de acción biológica en el complejo receptorial. Son ejemplos de estos los receptores para el neurotransmisor aminoácido GABA, su receptor GABA A abre un ionóforo para el cloro, es el principal receptor inhibitorio, y presenta múltiples sitios de regulación, como el famoso receptor omega o benzodiazepina, donde interactúan uno de los fármacos psicotrópicos más usados en el mundo, las benzodiazepinas (diazepam, alprazolam, clonazepam, etc), las imidazopiridinas y las ciclopirrolonas. Otro de los receptores ionotrópicos es el receptor NMDA para el aminoácido glutamato, que opera un canal iónico para el calcio, son excitatorios, y modulados por la diferencia de potencial de la membrana y por múltiples sitios para ligandos endógenos, como la glicina y el magnesio. Pero también son sitio de acción de drogas de adicción

como la fenciclidina y la ketamina, o de moduladores de aplicación clínica como la memantina.

Los receptores metabotrópicos son proteínas de membrana que cuando son activados por su ligando endógeno principal producen cambios bioquímicos que se traducirán en modificaciones de otras moléculas que mediarán intracelularmente la acción biológica de la unión ligando-receptor. La mayoría de estos receptores son parte de una superfamilia de moléculas que hacen sus efectos biológicos a través de unas proteínas llamadas proteínas G, y se los denomina genéricamente GPCR, G (Protein Coupled Receptors). Estos receptores producen acciones más lentas y pueden ser amplificadas por diferentes cadenas bioquímicas citosólicas y nucleares. El ejemplo más notorio, el primero en ser descrito, es el receptor metabotrópico unido a la enzima adenil-ciclasa, que cuando es activado, produce la activación de la enzima que genera AMP cíclico, esta molécula en el citosol interactuará con múltiples moléculas que tienen sitios de recepción de la información que lleva, son en general enzimas, que seguirán haciendo acciones biológicas de acuerdo a las cadenas informativas en las cuales participan. En estos receptores el neurotransmisor o neuromodulador que interactúa con el receptor de membrana lo denominamos primer mensajero, y al AMP cíclico segundo mensajero. Hoy sabemos que hay cadenas de mensajeros, y que estos pueden amplificarse a cada paso y generar verdaderas reacciones bioquímicas en cadena que llegan al núcleo, donde regularán la expresión de genes. Son ejemplos de receptores metabotrópicos los receptores dopaminérgicos (D1, D2, etc) y serotoninérgicos (5HT 1A, 5HT 2A, etc).

Los receptores metabotrópicos son más lentos que los ionotrópicos, y en general el aparato molecular que produce la transducción de la señal del primer mensajero lo hace a través de un mecanismo universal mediado por proteínas G, estas están integradas por un trimerio compuesto por una subunidad alfa, una beta y una gama. Hay diferentes subunidades alfa, que tienen acciones estimulantes o inhibitorias en las otras moléculas que actúan, por ejemplo, para la enzima adenil-ciclasa las subunidades alfa s, son estimulantes, y las alfa i, son inhibitorias.

Luego que los receptores metabotrópicos son estimulados, se producen cadenas de efectos bioquímicos intracelulares que van a mediar la acción biológica en la cual participan. Uno de los mecanismos universales en la ejecución de la acción es la fosforilación de proteínas, estas pueden ser enzimas, y así activarlas o desactivarlas, otras son factores de transcripción, otras son integrantes del citoesqueleto. La fosforilación-desfosforilación es una vía biológica de acciones de gran importancia en la regulación de la función neuronal, desde sus capacidades bioeléctricas hasta la regulación de su genoma.

Para comprender las alteraciones moleculares intraneuronales en la depresión debemos entender como funcionan los mismos en condiciones fisiológicas. Analicemos sucintamente los sistemas de señalización intraneuronales clásicos, todas las intervenciones terapéuticas antidepressivas indirecta o directamente modifican estas cadenas de información molecular (interactomas).

### Vía de señalización por receptores metabotrópicos

Como vimos, cuando llega la primera señal (neurotransmisor, hormona, etc) al receptor metabotrópico, produce cambios termodinámicos en éste generando acciones en el aparato transductor del complejo receptorial. La mayo-

ría de estos receptores trabaja con proteínas G. Estas proteínas existen en la membrana celular como heterotrimeros, compuestos por tres unidades, una alfa, una beta y una gama. La unidad alfa esta unida a GDP (guanosin difosfato), cuando el receptor es activado por su ligando se producen cambios físicos que conducen a la liberación de GDP de la unidad alfa, esta liga entonces GTP (guanosin trifosfato), este hecho causa la liberación de las unidades beta y gama del complejo receptor-proteína G. La unidad alfa unida a GTP libre y funcionalmente activada va a interactuar con los efectores del sistema receptorial: canales iónicos, enzimas, etc. La unidad alfa tiene propiedades enzimáticas de GTP-asa, produciendo la degradación de GTP a GDP, esto causa la reasociación de las subunidades de la proteína G y la vuelta al estado de reposo del complejo receptorial, que queda listo para reaccionar a la llegada de nuevas moléculas del ligando extracelular. Para hacer más simple la descripción vamos a omitir las funciones de las subunidades beta-gama.

Este ciclo se repite, dependiendo de la actividad de la neurona presináptica, y es regulado en la neurona postsináptica por sistemas que modulan la señal que decodifican este tipo de receptores, que van desde la desensibilización a la internalización y metabolización del receptor (downregulation), etc. Lo que acabamos de describir es una imagen real pero simplificada de cómo se transducen las señales químicas en un receptor metabotrópico, esencial para seguir con nuestra historia.

Vimos entonces que las unidades alfa de las proteínas G activadas van a interactuar con otras moléculas, los verdaderos efectores de los sistemas receptoriales. Veamos las enzimas adenil-ciclasa y fosfolipasa C como efectores de estos sistemas receptoriales.

### Adenil-ciclasa (AC) y la vía del AMP cíclico

Esta es una enzima (en realidad hoy se conocen 9 isofor-mas o isoenzimas) que es activada por la unión de la subunidad alfa a más GTP de las proteínas G, también puede ser inhibida por subunidades alfa i. El sustrato de la enzima es el ATP (adenosin trifosfato), la AC forma un ring cíclico liberando dos fosfatos y produciendo entonces el AMP (adenosin monofosfato) cíclico, esta pequeña molécula es biológicamente muy activa, regulando la actividad de otras moléculas al interior celular, llevando la información del primer mensajero (por ejemplo un neurotransmisor) al citosol, por ello se le llamó segundo mensajero. Las moléculas que son reguladas por AMPc son canales iónicos y enzimas. Entre estas últimas hay enorme número y se las denomina genéricamente protein-quinasas dependientes de AMPc. Estas enzimas activadas van a producir cambios (fosforilar, agregar grupos fosfato) en otros sustratos (terceros, cuartos, ..., n, mensajeros) hasta producir las respuestas biológicas del sistema.

Digamos entre paréntesis que las quinasas (que agregan grupos fosfato a sus sustratos) son verdaderos motores intracelulares del cual depende la vida de las células y de todo el organismo, no en vano el genoma humano le dedica casi el 17% de los genes a estas enzimas, el kinoma esta descrito y es fuente de una intensa investigación, no solo para entender su funcionamiento, sino porque en el hay información esencial para comprender las disfunciones asociadas a enfermedades, desde la depresión al cáncer, y también porque estas enzimas y sus redes informativas son blancos moleculares de los fármacos del futuro.

La protein-kinasa regulada por AMPc más importante en el cerebro es la tipo A (PKA).

### Fosfolipasa C (PLC) y la vía del fosfatidil-inositol (FI)

La activación de la PLC es mediada por receptores metabotrópicos que usan proteínas G con subunidades alfa q. La PLC activada cataliza la ruptura de FI en dos moléculas lipídicas; segundos mensajeros: el inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). El IP3 va a regular, a través de receptores específicos en el retículo endoplásmico, la liberación de calcio al citosol. Este calcio va actuar como tercer mensajero del sistema activando moléculas sensibles a él, como enzimas.

El DAG va a activar una enzima llamada protein-kinasa C (PKC), que también es activada por calcio, esta enzima fosforila múltiples sustratos intracelulares, que en general son otras enzimas, que darán otros mensajeros hasta producir la respuesta biológica.

El calcio liberado del retículo endoplásmico por el IP3 va a activar enzimas, las más importantes las denominamos calcio/calmodulin protein-quinasas. Por supuesto que estas enzimas serán activadas por iones calcio que provengan de esta y de otras vías, como por ejemplo los canales del receptor NMDA activado (químicamente) por glutamato. Es extraordinaria la versatilidad de la maquinaria molecular y celular de nuestro cerebro, entenderla, nos permite diseñar formas nuevas de regular su funcionamiento, y esto aplicarlo como terapéutica en las enfermedades, o como lo haremos en el futuro, para cambiar funciones mejorando las actividades normales de nuestro cerebro.

### Regulación de las vías de señalización intraneuronales

Uno de los mecanismos de regulación de las vías de señalización que acabamos de ver son otras enzimas que actúan en paralelo con las quinasas, son las protein-fosfatases (quitan grupos fosfato de sus sustratos). El cerebro contiene cuatro grupos mayores de protein-fosfatases (PPs), difieren en su distribución y propiedades regulatorias, se las denominan PP1, PP2A, PP2B, y PP2C.

Estas PPs son elementos de regulación exquisitos de las vías de señalización intraneuronales, y las vías finales comunes de sistemas moleculares que modulan la actividad de las quinasas.

El más famoso de estos sistemas, y que entre otros descubrimientos, lo llevara al Premio Nobel de Medicina al Prof. Paul Greengard, es la proteína DARPP32 (dopamine receptor phospho protein-32). Esta es una proteína que regula la actividad de PP1. Es a través de estas complejas rutas de información intraneuronales que se produce la integración de información para el funcionamiento neuronal.

### Vía de señalización por neurotrofinas

Estas vías son tan importantes como complejas. Las neurotrofinas son una familia de polipéptidos (NGF, BDNF, NT 3, 4, 5 y 6) que cumplen roles tróficos y modulatorios de la actividad neuronal y glial, y también participan en la regulación de la liberación y actividad de moléculas informativas, como los neurotransmisores y neuromoduladores; la dopamina y la serotonina por ejemplo.

Las neurotrofinas se ligan a receptores de membrana específicos denominados Trk, estas proteínas receptoriales se dimerizan cuando ligan la neurotrofina y se activa su propiedad de tirosin-kinasa, por lo que se autofosforilan. Este cambio dispara múltiples reacciones en cadena con sistemas de señalización intraneuronal que amplifican y diversifican la señal primaria extracelular, la neurotrofina.

La fosforilación del receptor Trk dispara la asociación de este receptor con diferentes proteínas que activan sistemas moleculares de información que revisaremos. Uno de los principales esta mediado por proteínas G de menor peso molecular (small G proteins) que las ya descritas, la más importante se llama Ras. Esta molécula activa una serie de enzimas serina-treonina quinasas, fosforilándolas: Ras-MAP-kinasa-ERK-kinasa, esta última kinasa va a actuar sobre diferentes sustratos, otras protein-quinasas, que a su vez producirán cambios a corto y largo plazo en moléculas de gran importancia funcional. Esta sucesión de interacciones, cascadas moleculares, entre mensajeros intraneuronales y los sistemas de quinasas y fosfatases, constituyen un sistema de información molecular que permite modular en forma sutil y exquisita (eucualizar) la información "simple" que llega a una neurona portada por moléculas tan diversas como una monoamina, un aminoácido, una gas o una compleja proteína (como una hormona o una citoquina). Entender estas vías de información es esencial para comprender el funcionamiento normal y patológico celular, y es una oportunidad maravillosa para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Los receptores Trk activan también la fosfolipasa C y esta va a activar la vía de la protein-kinasa C.

En la depresión la neurotrofina más estudiada es BDNF. Esta molécula desempeña un papel funcional destacadísimo a nivel de las redes neurales del sistema de alarma-estrés y del sistema de recompensa. Las situaciones estresantes agudas o prolongadas producen una disminución de la producción de BDNF en el hipocampo y la corteza prefrontal. Estas alteraciones son revertidas o prevenidas por la administración de fármacos con acción antidepressiva.

BDNF a través de su receptor de alta afinidad, la proteína Trk B, usa al menos tres cascadas bioquímicas intraneuronales: fosfoinositol 3 kinasa (PI3K)-Akt, fosfolipasa C, y ERK-MARK. Las tres cascadas informativas han demostrado participar en las alteraciones moleculares intracelulares en la depresión.

El gen BDNF tiene varios polimorfismos de nucleótido único (SNP), destacándose el polimorfismo funcional val66met, que cambia una valina por una metionina en el péptido BDNF. El alelo met produce alteraciones en el empaquetado del péptido y en los mecanismos moleculares de secreción, por lo que se asocia a una menor producción de BDNF funcional. Los sujetos metBDNF, hetero como homocigotos presentan alteraciones cerebrales (disminución del volumen del hipocampo) y funcionales (hiperactividad del sistema de alarma-estrés, alteraciones neurocognitivas). Lo anterior es parte de la explicación de las alteraciones moleculares que vinculan el alelo met al aumento de la vulnerabilidad para el desarrollo de depresión.

### Vías de señalización reguladas por hormonas no peptidérgicas y citoquinas

Las hormonas esteroideas (cortisol, DHEA, estrógeno, testosterona) y no esteroideas como la hormona tiroidea, son sustancias solubles en lípidos que difunden a través de las membranas celulares y entran al interior celular. Las hormonas peptidérgicas no pasan las membranas y sus receptores son proteínas de membrana similares a las que ya vimos para neurotransmisores.

Cuando una hormona esteroidea llega a una neurona penetra a su interior y va a interactuar con receptores específicos que se encuentran en el citosol. La unión de la hor-

mona con su receptor va a formar un complejo molecular que va a translocarse al núcleo, dónde va a interactuar con sitios de ligado específicos en las regiones regulatorias de los genes. Es decir, la hormona y su receptor se transforman en factores de transcripción que van a regular la expresión génica.

### Vías de señalización reguladas por citoquinas

Las citoquinas son proteínas que no pasan la barrera hemato-encefálica (BHE), llegan a las neuronas a través de mecanismos de transporte específicos (como la rama aferente del nervio vago, etc) o son producidas localmente en el tejido nervioso por glías especializadas, las microglías, envían información estimulando los nervios sensoriales periféricos, y directamente en ciertas zonas del cerebro sin BHE, como los órganos circunventriculares. También las citoquinas regulan la producción de pequeñas moléculas informativas (prostaglandinas) por el endotelio de los vasos sanguíneos cerebrales, y son estos mensajeros los que producen cambios en el funcionamiento neuronal y glial.

En la depresión hay una activación del sistema inmunológico innato con una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-alfa, IFN-alfa).

Una de las acciones intracelulares (linfocitos, microglías) de las citoquinas proinflamatorias asociadas a la depresión es la inducción por estas del gen de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO). Esta enzima, que en condiciones normales esta en bajas concentraciones, va a metabolizar el triptofano hacia la vía de la kynurenina. Esta vía incluye varias moléculas intermediarias potentemente neuroactivas, como el ácido kynurenico y el ácido quinolinico. Estas moléculas son potentes ligando del receptor NMDA para glutamato. El ácido quinolinico es un potente agonista de este receptor a través de la modulación del sitio de glicina. Este hecho potencia el aumento de la neurotransmisión glutamatérgica en el cerebro del paciente depresivo con el consiguiente aumento de la concentración intraneuronal de calcio. La actividad de la IDO es potenciada a su vez por la hiperproducción de prostaglandina E2. Este es un hecho central en la neurobiología de la depresión, ya que el aumento de la actividad de la IDO, no solamente produce un aumento de la neurotransmisión excitotóxica glutamatérgica, sino que secuestra triptofano disminuyendo la síntesis de serotonina, a su vez IDO metaboliza directamente la serotonina, estas modificaciones tienen como consecuencia una disminución marcada de la actividad serotoninérgica cerebral.

La prostaglandina E2, junto con las citoquinas, producen una disminución en la expresión del gen para el RGC, y al mismo tiempo estimulan la producción de CRH. Todo esto por otro lado estimula la neurotransmisión glutamatérgica, que a través del RNMDA aumenta la expresión de COX2. La inhibición directa de la IDO y la COX2 aparecen como nuevas oportunidades terapéuticas en depresión.

### Vías de señalización a través del calcio intraneuronal

El calcio que entra desde el exterior celular o que es liberado de los compartimentos intracelulares va a activar enzimas (redes de quinasas, por ejemplo), regular canales iónicos, regular la síntesis y liberación de neurotransmisores, regular la señalización por receptores de membrana, participar en la generación del potencial de acción y exci-

tabilidad de la membrana celular, regular la expresión génica, la sinaptogénesis, la muerte celular, etc.

El calcio es esencial en los procesos de plasticidad neural, como la long term potentiation, LTP.

Nos importa el calcio en la depresión porque múltiples y robustas evidencias demuestran una profunda alteración en la fisiología de este catión en la enfermedad. Los fármacos con acción antidepressiva, con diferentes mecanismos de acción primaria, producen una disminución del calcio intraneuronal. Los fármacos que disminuyen la entrada de calcio a la neurona por canales voltaje y químico operados como el receptor NMDA para glutamato (ketamina), o los que bloquean los canales voltaje dependientes (lamotrigina), tienen efectos antidepressivos en modelos animales y en la clínica. Estudios recientes (diciembre 2007) muestran que antagonizando el receptor NMDA (con ketamina) en pacientes depresivos se puede producir efectos antidepressivos rápidos. Por un lado certificando la importancia del calcio en la enfermedad y segundo abriendo una nueva avenida para el desarrollo de nuevos fármacos con efecto antidepressivo por este mecanismo.

Una de las conclusiones es que en la depresión existe una alteración (hiperactividad) de la señalización intraneuronal por calcio. La corrección de esta alteración por litio, ácido valproico o lamotrigina, memantina, etc, es parte importante del mecanismo de acción de estabilización del estado anímico y/o neuroprotección que producen estos fármacos.

### Regulación de la expresión génica por vías de señalización extracelular

La información que llega a una neurona puede modificar la funcional y estructuralmente en eventos que duran desde milisegundos a meses o años. Veremos ahora un ejemplo describiendo las vías de señalización que controlan o regulan al factor de transcripción CREB (cAMP response element-binding protein). Este factor de transcripción es una de las vías finales intraneuronales de las acciones de procedimientos biológicos con acción antidepressiva.

La regulación de la expresión génica (transcripción) por señales extracelulares (neurotransmisores, neurotrofinas, hormonas, etc) permite la modulación de procesos tales como la proliferación y diferenciación neuronal, así como complejos mecanismos de plasticidad neural, la adaptación celular a los cambios producidos por la experiencia (memoria). Es la forma que tiene el cerebro de encarnar (encode) el mundo externo. El cerebro es el órgano que expresa el mayor porcentaje de los genes del genoma, por lo que estos procesos son centrales en su funcionamiento normal y patológico.

Los factores de transcripción son pequeñas moléculas polipeptídicas que vehiculizan información capaz de regular la transcripción génica interactuando con secuencias (cis) regulatorias en los genes (verdaderos receptores en el ADN), conocidas como elementos de respuesta. Genéricamente, las señales químicas llegan a los receptores de membrana, tanto ionotrópicos como metabotrópicos, influyen enzimas protein-quinasas que son capaces de fosforilar factores de transcripción, estos entran al núcleo y harán su trabajo de acuerdo a lo descrito.

CREB regula la transcripción de genes que tienen en sus regiones regulatorias sitios de ligado CRE (CREB response element) respondiendo a señales extracelulares que usan adenil-ciclase como efector del sistema. Sin embargo, hoy sabemos que además de la vía adenil-ciclase AMPc, otros sistemas de señalización usan CREB como vía final co-

mún. Estos son sistemas receptoriales que aumentan el calcio intraneuronal y activan quinasas calmodulin dependientes, y sistemas que usan la cascada informativa Ras-MAPkinasa-ERKinasas.

### Vía de señalización a través de la glicógeno-sintetasa-kinasa3

#### Proteínas Wnt (vía canónica)

Esta vía de señalización molecular juega un rol central en los procesos de diferenciación celular y control de la expresión génica durante el desarrollo y en la vida adulta. Es una vía tremendamente conservada en la evolución, lo que muestra la importancia funcional de la misma. Las células son capaces de sintetizar proteínas Wnt (en los humanos se conocen 15 glicoproteínas Wnt) que actuarán a través de receptores específicos de membrana regulando la maquinaria molecular para múltiples funciones. Los receptores de membrana se denominan frizzled, son una familia de proteínas receptoriales que ligando las proteínas Wnt y producen la activación de una proteína intracelular (segundo mensajero en el sistema) denominada dishevelled, esta señal es la que vehiculiza la información al interior celular, interactuando con distintos blancos moleculares. Uno de esos blancos es la enzima glicógeno-sintetasa-kinasa 3 (GSK3). Dishevelled inhibe la actividad de GSK3. Esta enzima está constitutivamente activa, y es modulada en su actividad por diferentes señales químicas extracelulares, una de las principales son las proteínas Wnt.

GSK3 es la vía final común de la actividad de múltiples vías de señalización que traen información extracelular al interior de la neurona receptora, y también de cambios en el citosol a la regulación de la expresión génica. Una de las vías principales es mediada por las proteínas Wnt, pero se destacan otras vías de importancia para el tema que nos ocupa, una es mediada por la neurotrofina BDNF, por serotonina y dopamina, y por insulina.

En la vía Wnt-GSK3, el blanco molecular principal es una proteína que actúa como factor de transcripción, beta-catenina. El grado de actividad Wnt-GSK3 regula la fosforilación de beta-catenina, la inhibición de GSK3 por Wnt resulta en un mayor número de moléculas no fosforiladas de beta-catenina, lo que permite que estas entren al núcleo regulando los genes que tienen receptores para este factor de transcripción.

En la vía BDNF-GSK3, la neurotrofina a través de su receptor de membrana TrkB, produce la activación de la enzima PI3 kinasa, esta a través de distintos sustratos produce finalmente la fosforilación de GSK3 inhibiendo su actividad. El efecto de la inhibición de GSK3 en esta vía lleva a que múltiples efectores intracelulares sean regulados, entre ellos: CREB, p53, C-JUN y BAX. Estos cambios producirán acciones celulares de gran importancia en la plasticidad y resiliencia neuronal, favoreciendo la vida neuronal (neuroprotección), estimulando la neurogénesis y la sinaptogénesis.

#### Vía insulínica

La insulina regula la actividad de la GSK3 activando su receptor específico de membrana asociado a la proteína Substrato Asociado al Receptor de Insulina, esta proteína activa la enzima fosfoinositol 3-kinasa que por intermedio de la producción de IP3 activa la enzima 3 fosfoinositol kinasa dependiente (PDK1) que fosforila a la proteína kinasa B o Akt activándola. Esta kinasa fosforila a la GSK3 inhibiendo su acción. Esta vía relaciona, y explica, gran parte de los desajustes neuroendócrinos (diabetes tipo II)

asociados a diferentes patologías neuropsiquiátricas, desde la depresión a la esquizofrenia.

### Vía no canónica

Como vimos la mayoría de los receptores metabotrópicos son de la superfamilia de los GPCR. La activación de estos receptores por sus ligandos conduce rápidamente a la fosforilación de la proteína receptoral por algún miembro de la familia de las GPCR kinasas (GRKs). Esta reacción química induce el reclutamiento de proteínas regulatorias llamadas beta-arrestinas, resultando en el desacoplamiento receptoral de su proteína G. La interacción de las arrestinas con los GPCR inicia el procesamiento de la proteína receptoral por los endocitos, lo que se denomina internalización receptoral dependiente de arrestina. Este es uno de los procesos universales de regulación de la información molecular a nivel celular.

¿Cómo unimos esto con nuestra historia? Los receptores dopaminérgicos D2 y los serotoninérgicos 5HT2A, siendo parte de la superfamilia de GPCR, presentan este mecanismo regulatorio. Recientemente se demostró que ambos receptores producen una vía de señalización independiente de AC a través de su ligado con beta-arrestina 2. La unión ligando-receptor-beta-arrestina es capaz de reclutar intraneuronamente a la proteína adaptadora PP2A inactivando Akt a través de la desfosforilación de esta kinasa. Esto produce una disminución de la actividad inhibitoria de Akt sobre GSK3, es decir activando a esta enzima. Lo mismo sucede con la activación del R 5HT2A por serotonina. Y estos efectos, con el consiguiente interactoma intraneuronal que describimos como vía no canónica de la regulación de la GSK3, es el fundamento molecular del uso clínico extendido de antagonistas D2/5HT2A (antipsicóticos atípicos, etc) en el tratamiento de la depresión uni o bipolar.

Interesantemente, la serotonina a través del receptor 5HT1A, por una vía molecular diferente, inhibe la actividad de la GSK3. Este nuevo mecanismo molecular intraneuronal de la actividad serotoninérgica esta de acuerdo con la robusta evidencia que todos los procedimientos biológicos exitosos como tratamientos antidepressivos (desde los tricíclicos y los ISRS al electroshock y la privación de sueño) producen un aumento de la actividad 5HT1A en el cerebro.

### Blancos moleculares intraneuronales de GSK3 y sus roles funcionales

GSK3 tiene como función principal fosforilar múltiples sustratos entre los que se destacan: proteínas del citoesqueleto (MAP-1B, MAP2 y TAU), proteínas de las sinapsis (sinapsina I), proteínas como el péptido beta-amiloide, proteínas que regulan la actividad monoaminérgica (DA y 5HT), proteínas que regulan la actividad del reloj biológico (núcleo supraquiasmático del hipotálamo) como los homólogos TIMELESS, etc.

A través de su acción en estos blancos moleculares (sustratos) GSK3 interviene en funciones biológicas muy importantes, como la estabilidad del citoesqueleto, la liberación de neurotransmisores, la toxicidad por beta-amiloide, la producción de sinapsis y remodelado axonal, el control de los ritmos biológicos, etc.

Lo que activó el estudio de esta importante enzima y sus acciones en relación a la depresión fue el descubrimiento en 1996 que el litio, en las dosis que se usan en la clínica para el tratamiento de los trastornos del humor, produce una potente inhibición de la GSK3. Hoy conocemos los

mecanismos moleculares precisos del litio en la inhibición de la enzima, que es directo, compitiendo con factores esenciales para el funcionamiento de GSK3. Poco tiempo después se descubrió que otro fármaco usado en la estabilización de los trastornos del humor, el ácido valproico o valproato, también inhibía potentemente la enzima.

Hoy sabemos que otros fármacos usados en el tratamiento de los trastornos del humor, desde los antiepilépticos como la lamotrigina; antipsicóticos como la clozapina, risperidona, haloperidol; o "antidepressivos" con distintos mecanismos de acción primarios; o el electroshock, todos producen la inhibición de GSK3.

### Implicancias de la actividad de la GSK3 en la neurobiología de la depresión y su tratamiento

Las funciones en las que participa esta compleja vía de señalización intraneuronal son: regulación de la expresión génica, regulación de la señalización monoaminérgica (DA, 5HT), plasticidad y resiliencia celular, regulación de los ritmos biológicos, modulación de la actividad glucocorticoides y estrogénica, etc.

Teniendo en cuenta que en la depresión existen alteraciones cerebrales a diferentes niveles (moleculares, estructurales, neuroendócrinas, neuroinmunológicas); que en las funciones alteradas participan las diferentes vías de señalización que usan GSK3 como efector final; y fundamentalmente que todos los procedimientos biológicos (desde los "antidepressivos", los estabilizadores del humor al electroshock) terapéuticamente útiles en la depresión inhiben la actividad de la GSK3, se muestra claramente la importancia de los interactomas moleculares que controlan la actividad de la GSK3 en la neurobiología de la depresión.

Un área especial es el rol de la GSK3 y su inhibición farmacológica en la resiliencia celular. La inhibición de la enzima por diferentes agentes, desde el litio a nuevos compuestos farmacológicos, produce un potente efecto neuroprotector en distintos modelos de muerte neuronal: excitotoxicidad por glutamato, toxicidad por péptido beta-amiloide, isquemia, etc. Este efecto neuroprotector juega un rol esencial en los efectos terapéuticos en depresión, ya que la inhibición de la GSK3 promueve la resiliencia neuronal, la sinaptogénesis y la neurogénesis. Esto esta demostrado clínicamente, al comprobarse que luego de la acción terapéutica exitosa (post "antidepressivos", litio, etc), hay un aumento marcado en la masa gris cerebral de pacientes depresivos en las zonas donde previamente se había constatado una dramática reducción en el número de neuronas, sinapsis y glías.

### Ácidos grasos omega 3 y 6 en la neurobiología de la depresión

Entre el 60 al 70% del peso seco del cerebro es materia grasa, esto es así porque el cerebro es un órgano compuesto por billones de células especializadas en la conducción de estímulos eléctricos y químicos, y para ello han desarrollado una membrana celular y prolongaciones especializadas que son esencialmente una bicapa lipídica tachonada de proteínas.

Entre las grasas o lípidos de membrana se destacan los denominados ácidos grasos poli-insaturados (en inglés polyunsaturated fatty acids, PUFAs).

En el sistema nervioso los PUFAs son moléculas informativas, participando en funciones diversas: regulan los men-

sajeros intracelulares, determinan la fluidez de la membrana y por ende impactan directamente en la capacidad de respuesta neuronal, afectan la estructura y función de enzimas, canales iónicos y receptores, regulan la expresión génica y sirven de precursores de otras moléculas biológicamente activas.

Los PUFAs existen en dos series no intercambiables denominadas omega 3 y omega 6.

Los PUFAs son ácidos grasos esenciales, ya que nuestras células no pueden sintetizarlos, los obtenemos de la dieta. El cerebro es uno de los órganos donde se encuentran las mayores concentraciones de PUFAs, el 90% de los cuales lo constituyen el ácido araquidónico (AA, un omega 6) y el ácido docosahexaenoico (DHA, un omega 3).

### La vía de señalización del AA en relación a la neurobiología de la depresión

El AA participa en la vía de señalización de importantes receptores metabotrópicos, y aquí esta la primera pieza clave para su participación en la neurobiología de la depresión.

Los receptores serotoninérgicos 5HT1A y 5HT2A producen acciones opuestas en la cascada informativa del AA. La activación de los R 5HT1A promueven la incorporación del AA a la membrana celular, lo opuesto produce la activación de los R5HT2A, que activando PLA2 liberan AA al interior celular. Pero al mismo tiempo el AA inhibe la liberación de serotonina y disminuye la actividad de los R5HT1A, el AA es un modulador negativo de la actividad 5HT1A.

El R5HT1A es esencial en la regulación serotoninérgica de importantes cascadas informativas neuronales que promueven plasticidad y resiliencia celular, y además su estimulación por la serotonina produce una regulación global del cerebro emocional, aumentando el desempeño de la actividad del sistema de alarma-estrés y potenciando el sistema de recompensa. Y esta es la primera pieza para un interactoma molecular que explica los conocimientos que tenemos desde hace tiempo, que mostraban que una disminución de la actividad 5HT1A y un aumento de la actividad 5HT2A generan ansiedad y depresión. El nexo molecular intraneuronal es entonces el AA y la actividad de la GSK3. En la clínica usamos agonistas directos o indirectos 5HT1A y/o antagonistas 5HT2A para mejorar la ansiedad y la depresión.

La depresión se asocia a una profunda disregulación del eje HHA con una sostenida hiperactividad glucocorticoides y alteraciones en la funcionalidad del sistema inmune (disminución de las células NK y T, elevación de citoquinas proinflamatorias y prostaglandinas, etc).

Una constante en la depresión es una profunda disregulación del sueño. Sabemos que las prostaglandinas (eicosanoides producidos por la acción de la ciclooxigenasa sobre el AA), y específicamente la D2 (PGD2) juega un rol fundamental en la neurobiología del sueño, promoviendo somnolencia. Pero las prostaglandinas producen también fatiga, inhibición psicomotora, disminución de la concentración, etc. Es decir, esta es otra pieza clave para entender la participación del AA en la neurobiología de la depresión. Digamos también que esto se completa con los datos que muestran que en la depresión hay una hiperproducción de PGD2, y que todos los fármacos con acción antidepresiva reducen su producción.

Los estabilizadores del humor (litio, ácido valproico, etc) en su administración prolongada reducen la liberación de

AA, disminuyendo la actividad de la enzima PLA2, aunque el efecto principal del ácido valproico es inhibiendo las ciclooxigenasas (COX1 y COX2).

Otro elemento a tener en cuenta es la hiperproducción de anandamida a partir de AA. Este canabinoide endógeno es euforogénico, y puede contribuir en los sujetos susceptibles a la sintomatología maníaca.

### Relación entre los ácidos grasos omega 3/6 y la neurobiología de la depresión

Los datos recientes muestran que los PUFAs omega 3 tienen un efecto antidepresivo y estabilizador del humor. Datos epidemiológicos demuestran que un alto consumo en la dieta de omega 3 provenientes de fuentes marinas (peces de agua fría, con PUFAs de más de 20 carbonos) disminuyen las tasas de depresión y suicidio en la comunidad. Estudios clínicos controlados con placebo, dobleciego, demuestran efectos antidepresivos y estabilizadores del humor con altas dosis de omega 3 naturales, proveniente de aceite de pescado. Por otro lado, estudios en las membranas de los glóbulos rojos y células miocárdicas de pacientes depresivos muestran una disminución de las concentraciones de omega 3, al mismo tiempo que un aumento de omega 6 (AA).

Varios autores han planteado que una de las causas del riesgo de un evento cardiaco mayor (muerte súbita, infarto agudo de miocardio, arritmia severa) en los pacientes depresivos, que es mucho mayor que en sujetos sanos, se debe a la alteración de la relación en el miocardio entre omega 3-omega 6, dónde un predominio del AA disminuye la variabilidad cardiaca y es proarritmogénico.

### Vía de la propil oligopeptidasa

La propil oligopeptidasa (PO) es una proteasa que metaboliza péptidos pequeños en el interior celular y membrana plasmática. La PO es una enzima que se encuentra en todas las células y específicamente en grandes concentraciones en el cerebro. Entre los péptidos que metaboliza se encuentran muchos de gran importancia neurobiológica, como la sustancia P, arginina-vasopresina, neurotensina y TRH.

Pero el interés de esta enzima relacionado a la neurobiología de los trastornos del humor aumenta cuando se descubre que la PO actúa como modulador de la señalización por fosfoinositol (ver antes). Específicamente PO inhibe la actividad de la enzima múltiple inositol fosfato fosfatasa (MIPP), esta mantiene los niveles de PI3 intracelulares. Interesantemente, la actividad de la PO elevada en pacientes bipolares se reduce luego del tratamiento con estabilizadores del humor como el ácido valproico y el litio.

La vía de la PO es independiente de las que vimos anteriormente, y se ha convertido en un nuevo blanco molecular para el desarrollo de nuevos fármacos con acciones estabilizadores del estado anímico.

Son esenciales estos conocimientos, no sólo para entender la neurobiología de la depresión, sino también para entender el mecanismo de acción de los procedimientos antidepresivos que usamos hoy y los del futuro.

En la depresión se pierde el orden y sentido de la organización de la información en los interactomas, y las disfunciones que acarrearán estos cambios se traducen en aberraciones funcionales, primero en neuronas individuales, luego en redes de neuronas (interactomas neurales), luego en sistemas neuronales y sus funciones (cognomas, conductas, estados de conciencia, etc), y así hasta la expresión de las alteraciones típicas (fenotipo clínico) del trastorno.

Cuando introducimos información externa con un objetivo terapéutico, un fármaco o psicoterapia, estaremos produciendo cambios en las redes informativas (interactomas) que modificarán total o parcialmente las aberraciones funcionales, y se expresarán estos cambios en respuestas (terapéuticas) globales del organismo y del self.

### Interactomas moleculares en la depresión: una visión integrada

Hemos revisado en forma esquemática algunos de los conocimientos sobre las alteraciones moleculares intracelulares en la depresión, intentemos poner en conjunto los interactomas intraneuronales en la depresión.

En algunas personas predominará uno de los sentidos (membrana-núcleo o núcleo-membrana), en otras las dos perturbaciones estarán presentes con el mismo peso. En estas últimas la depresión se expresará más tempranamente, y tal vez la respuesta a las herramientas terapéuticas actuales será menor. Y aquí se hace central el concepto de redes informativas moleculares con mayor o menor sensibilidad a la perturbación. Aquellas personas que por sus características genéticas y/o sus experiencias adversas tempranas sumen más aberraciones en sus redes moleculares de información serán las que tengan el fenotipo más vulnerable. Para ilustrar esto, las personas que han tenido la desgracia de ser abusadas sexualmente cuando niños, tendrán para toda la vida una disminución dramática de su resiliencia neuronal, y estas vías están tan sensibles a la perturbación que les conferirá una enorme vulnerabilidad, y tendrán una menor respuesta antidepressiva o más inestable en el tiempo con las técnicas que hoy disponemos.

Se dijo que en la primera capa informativa neuronal, el genoma, pueden existir mutaciones génicas, variantes polimórficas y/o modificaciones epigénicas que se asocian a alteraciones funcionales que aumentan el riesgo para el desarrollo de depresión. A continuación se describen algunos ejemplos.

El primero es un interactoma molecular en las neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal y mediano. Los sujetos que tienen en su genoma dos copias cortas (homocigotos c/c) del polimorfismo del promotor del gen del transportador de serotonina, tendrán una disminución en la transcripción del gen, con menos moléculas de ARN mensajero, menos moléculas del transportador estarán en la membrana celular de las neuronas. Como consecuencia habrá una disminución en la capacidad de recaptación de serotonina, y por consecuencia un aumento de la concentración y del tiempo de permanencia del neurotransmisor en el espacio sináptico, y esto conduce a la activación de los autorreceptores somatodendríticos (R 5HT1A) y en los terminales (5HT1D) con la consiguiente disminución de la frecuencia de descarga de la neurona y de la liberación de serotonina. Como resultado final los sujetos homocigotos c/c funcionarán toda su vida con una menor actividad serotoninérgica con las consecuencias que ya describimos.

Este interactoma molecular nos muestra como a partir de una variante polimórfica en un gen, se altera toda la vía de señalización de la autorregulación de la actividad de las neuronas serotoninérgicas. Explica también porque los sujetos homocigotos c/c tienen una disminución de la actividad serotoninérgica.

El otro ejemplo de un interactoma molecular desde el genoma a la membrana celular en la depresión, es el de la programación materna de la epigenesis del gen para CRH y para el receptor glucocorticoideo. Alteraciones en el maternaje en las primeras semanas del desarrollo cerebral

postnatal producen cambios en la metilación de grupos citosina-guanina en los promotores de estos genes, así como cambios en la acetilación de las histonas, todo lo que genera alteraciones permanentes en la capacidad reguladora del gen. En este caso preciso, un aumento en la expresión del gen CRH y una disminución de la expresión del gen para el receptor glucocorticoideo (receptores tipo II para cortisol, los encargados de desactivar el eje HHA del estrés). Los individuos con estas modificaciones epigénicas vivirán toda su vida con un eje de alarma-estrés hiperreactivo, y con consecuencias patológicas como un aumento dramático de la posibilidad de desarrollo de depresión, síndrome metabólico y aceleración del envejecimiento.

### Interactomas moleculares de la membrana celular al genoma

El estrés produce una disminución de la neurotrofina BDNF, a su vez un polimorfismo del gen que lleva a un cambio en un aminoácido (metionina por valina) en la posición 66 de la molécula se asocia al desarrollo de depresión. Este cambio en la molécula de BDNF produce una disminución del ligado al receptor TrkB, en los hechos produce una disminución de la actividad de la neurotrofina.

La disminución de BDNF conduce a una menor actividad de su receptor TrkB, con la caída de actividad en la vía de señalización Ras-MAPKinasas-ERKinasas, esto lleva a la disminución de la fosforilación del factor de transcripción CREB, que entre los múltiples genes que regula están el de la propia BDNF y de la proteína Bcl2. La disminución de la actividad de esta vía informativa lleva entonces a una acentuación de la caída de la producción de BDNF y de una de las proteínas más potentemente antiapoptóticas, Bcl2. Esto tiene un impacto directo en la disminución de la plasticidad neural y resiliencia neuronal, y en el aumento de la muerte neuronal por apoptosis. Haciendo aún más vulnerable el cerebro del paciente al estrés (el que produce la misma enfermedad y las consecuencias negativas de esta en las situaciones de la vida corriente de quién la padece), y así se producen círculos viciosos que si no los cortamos con el tratamiento tendrán consecuencias desastrosas para la salud futura de la persona.

BDNF-TrkB participan en la regulación de otra importante vía de señalización relacionada a la depresión. BDNF-TrkB estimula una quinasa (Atk) que produce efectos regulatorios importantes. Por una lado, inhibe la actividad de la GSK3 (ver antes), y por otro, inhibe la fosforilación (y actividad) de la proteína BAD, esta es una molécula potentemente pro-apoptótica, es decir pro-muerte neuronal. Estos dos interactomas moleculares son también esenciales en la disminución de la plasticidad y resiliencia neuronal, y en favorecer la muerte neuronal por apoptosis.

Estos interactomas moleculares en la neurobiología de la depresión explican también otros hechos clínicos, como por ejemplo, el aceleramiento de las disfunciones cerebrales asociadas al envejecimiento cerebral y al aumento del riesgo para el desarrollo de demencia de Alzheimer en los pacientes con depresión. Y una de las claves para explicar ambos fenómenos es el aumento de la actividad de la enzima GSK3, que entre otras cosas lleva al aumento de la fosforilación de proteínas del citoesqueleto, como TAU. Esta proteína fosforilada va a precipitar dentro de las neuronas, desestabilizando el citoesqueleto, y generando las "lesiones" típicas del envejecimiento neuronal y de la patología de la demencia, los ovillos fibrilares.

En la depresión hay una hiperactividad de las neuronas glutamatérgicas de la corteza entorrinal que proyecta al

hipocampo (neuronas del geniculado). Este aumento de la actividad glutamatérgica va a sobre estimular los receptores AMPA, que despolarizando a la membrana neuronal, activará los receptores NMDA, estos producirán una fuerte entrada de calcio a la neurona. Habíamos visto que el glutamato y la activación de los R 5HT2A producen un aumento en la actividad de la fosfolipasa C, y esta de IP3 y DAG. El IP3 liberará calcio del compartimento intracelular, el retículo endoplásmico, aumentando aún más la concentración intraneuronal del calcio. Tenemos entonces otros dos interactomas moleculares, uno a partir de glutamato-R NMDA, y otro a partir de la activación de PLC-IP3/DAG, que tendrán como vía final común aumentar la concentración de calcio. Este calcio va a producir la activación de las enzimas que ya estudiamos, esta aberración funcional en la depresión lleva también a un aumento del estrés oxidativo (aumento de los radicales libres) en la neurona con la consiguiente disminución de la resiliencia celular y riesgo de muerte por apoptosis.

El aumento de la concentración de cortisol, producida por la hiperactividad CRH y/o la hipoactividad de los receptores para glucocorticoides, lleva a que se produzcan fenómenos que sinergizan con lo que acabamos de ver. El cortisol aumenta la actividad de los NRMDA, aumentando aún más la entrada de calcio. El cortisol disminuye la expresión del gen para el R 5HT1A, estos receptores, junto con los 5HT7, controlan la adenil-ciclasa (AC), estimulándola. La disminución de la actividad 5HT1A produce una disminución de la AC-cAMP, lo que lleva a una disminución de la fosforilación de CREB. Este es otro de los interactomas moleculares que lleva a la disminución de la plasticidad y resiliencia neuronal en la depresión. A la disminución del número de R 5HT1A en las neuronas del hipocampo y corteza cerebral (constatado en los pacientes depresivos por distintas técnicas de estudio), se suma una caída de la actividad de las neuronas serotoninérgicas (presináptica).

El aumento del cortisol produce un incremento en la actividad de la enzima proteína-quinasa C (PKC, específicamente en las isoenzimas alfa y epsilon) en las neuronas del cerebro emocional. Pero también el calcio intraneuronal y el DAG van a activar PKC, produciendo una profunda desregulación de la información en la vía de la PKC. Los estabilizadores del humor (litio, ácido valproico, etc) y otros fármacos (antipsicóticos de primera y segunda generación) producen una inhibición selectiva de las isoenzimas alfa y epsilon de la PKC. Por ello que se utilizan estos fármacos para estabilizar el humor, y para potenciar la respuesta antidepressiva de los fármacos usados en primera instancia para el tratamiento de la depresión.

Estos interactomas moleculares alterados en la depresión pueden participar por separado o juntos en la neurobiología de la enfermedad. Esta es una interpretación especulativa, pero basada en los modelos animales de depresión, y en la realidad clínica que nos muestra como a mayor severidad de la enfermedad mayor destrucción de la maquinaria molecular y celular. Y esto lo demuestran los estudios postmortem y de imagenología cerebral, pero también los datos clínico-terapéuticos que muestran como en un paciente con varios episodios depresivos, con cuadros crónicos, o asociados a otras situaciones comórbidas neuropsiquiátricas, baja dramáticamente la eficacia de los fármacos que hoy disponemos. Transformándose estos sujetos en pacientes refractarios a los tratamientos actuales, y con una gran discapacidad cerebral y aumento dramático de la morbilidad y mortalidad. La estrategia terapéutica en este tipo de casos es la suma de fármacos y recursos psicológi-

cos, tratando por diferentes mecanismos de acción de reclutar la mayor cantidad posible de blancos en los interactomas moleculares aberrantes para poder lograr los efectos terapéuticos deseados. En los pacientes jóvenes en su primer episodio y sin comorbilidad, una simple molécula de los "antidepresivos" convencionales es necesaria y suficiente para producir la remisión de la enfermedad.

Para finalizar analicemos un interactoma horizontal en la membrana neuronal asociado a la neurobiología molecular de la depresión.

Cuando estamos sometidos a situaciones que desafían el equilibrio socio-psico-inmuno-endócrino-neurobiológico (SPIEN), como un estresor psicosocial incontrolable, un traumatismo, infección o enfermedad severa, nuestro cerebro dispara automáticamente una respuesta adaptativa que se denomina estado de retiro-conservación (conservation-withdrawal state).

Este se caracteriza por disminución en la reactividad sensorio-perceptiva, disminución cognitiva y "depresión" conductual, (humor triste, apatía, anhedonia, apragmatismo, fatiga, etc). Este estado de retiro-conservación tiene como objetivo preservar el gasto energético del organismo, y facilitar todos los recursos para la recuperación alostática (homeostasis + psicostasis). No se olviden que desde el punto de vista global nuestro organismo tuvo que luchar en la evolución, y a diario para mantenernos vivos, con la conservación de energía y con los patógenos ambientales, sean estos biológicos, físicos y/o químicos. El 99.99% del tiempo de evolución del cerebro homínido se dio bajo estas circunstancias, y además, en cerebros jóvenes. Es decir, estamos diseñados para tratar de salvar el todo frente a una agresión que ponga en peligro la vida activando nuestro sistema de alarma-estrés, y este nos pondrá en un modo funcional que aumenta la probabilidad de seguir vivos, aunque tenga un gran costo inmediato (la depresión, la hiperactividad inmunológica, etc).

### ¿Cuál es la vía final común de estas reacciones globales del organismo?

Por supuesto que estos cambios se dan en el cerebro, el verdadero director de orquesta de la sinfonía corporal. La vía final común de estos procesos es mediada por un complejo receptorial supramolecular (interactoma molecular horizontal) formado por el conjunto heteromérico de las poblaciones receptoriales A2A/D2/mGLU en las neuronas de los ganglios basales. (A2A, son receptores para adenosina, D2 para dopamina, y mGLU 5 para glutamato).

El sistema de alarma-estrés produce una activación del sistema inmunológico innato, esta es mediada fundamentalmente por la estimulación simpática de los macrófagos. Estos van a inundar los fluidos biológicos de citoquinas proinflamatorias.

La activación de las vías de señalización cerebral por citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF-alfa, etc), producidas como reacción corporal al estresor (macrófagos en la periferia y microglías en el cerebro), activan vías purinérgicas (que usan adenosina como neurotransmisor) a nivel de los receptores A2A en neuronas GABAérgicas del tracto estriopallidal del estriado. La activación de estos receptores, acoplados funcionalmente en el heterómero A2A/D2/mGLU, produce un desacoplamiento de las transducción de la señal dopaminérgica sobre el receptor D2 en el estriado. Esta disminución dopaminérgica estriatal (en el núcleo accumbens-motivación; y en el estriado dorsal-ejecución motora) explica los síntomas psicomotores (apa-

tía, inhibición psicomotora, apragmatismo) del estado reitro-conservación.

El circuito neural (interactoma neuronal) implicado es el siguiente: la disminución dopaminérgica (por la activación por citoquinas que liberan adenosina y ésta estimula los receptores A2A) produce una disminución de la actividad de las neuronas GABAérgicas de proyección al globo pálido. Esto produce una disminución de la inhibición de las neuronas glutamatérgicas excitatorias del núcleo subtalámico, por lo que aumenta su acción activadora sobre las neuronas de las pars reticulata de la sustancia nigra que controlan la salida del núcleo ventromedial del tálamo hacia la corteza motora (produciendo hipomotricidad o inhibición psicomotora). La disminución dopaminérgica del estriado ventral (núcleo accumbens) es a su vez potenciada por las disregulaciones moleculares del aumento de la actividad adenosinérgica sobre el receptor A2A en la vía de la adenilciclasa-proteína quinasa A, disminuyendo la actividad de los receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mGLUT) de tipo 5. Esta disminución de la actividad glutamatérgica disminuye a su vez la activación de la proyección del núcleo accumbens-corteza prefrontal. La disminución de la actividad prefrontal explica los síntomas cognitivos y afectivos asociados al síndrome de conservación-retiro.

De este conocimiento molecular que explica los mecanismos primarios que conducen al síndrome global de reitro-conservación con que reaccionamos a situaciones de diferente índole que funcionan como estresores potentes, se abren nuevas posibilidades terapéuticas. Entre ellas el uso

de antagonistas adenosinérgicos A2A o fármacos moduladores de las neuronas orexinérgicas (modafinilo).

## Conclusiones

La depresión es una enfermedad cerebral severa, multicausal que produce una profunda alteración en la estructura y función neuronal.

La neuropsiquiatría y la psiconeurofarmacología han penetrado la neurona para entender las disfunciones celulares y moleculares que subyacen a las patologías más frecuentes.

Como describimos en este artículo, los interactomas moleculares intraneuronales de la depresión comienzan a ser descifrados. Con este conocimiento ya podemos explicar la neurobiología de la enfermedad, parte de los mecanismos de acción de los fármacos que disponemos, pero lo más importante, este conocimiento nos abre nuevas avenidas de investigación que nos llevarán a los fármacos del futuro. Que sin duda serán herramientas más sutiles que las actuales, y que apuntarán directamente a blancos moleculares intraneuronales, desde una enzima a los receptores genómicos específicos.

Vislumbramos una terapéutica biológica personalizada, a través de una polifarmacología racional guiada por los conocimientos de las alteraciones en las redes moleculares de un sujeto en particular. Cada vez más la psiquiatría que practicaremos estará centrada en el enfermo y no en la enfermedad.

## Bibliografía

- Abrons DN et al: Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. *Pharmacol Rev* 85:523-569, 2005
- Agnati LF et al: Does the human brain have unique genetically determinants networks coding logical and ethical principles and aesthetics? From Plato to novel mirror networks. *Brain Res Rev* 55:68-77, 2007
- Alesci S et al: The genomic of mood disorders. *Prog Brain Res* 158:129-139, 2006
- Bale T: Stress sensitivity and the development of affective disorders. *Hormones and Behavior* 50:529-533, 2006
- Berton O et al: Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 311:864-868, 2006
- Carilli T et al: Neural correlates of epigenesis. *PNAS* 103:16033-16038, 2006
- Cardinal RN et al: Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement. *Ann NY Acad Sci* 1021:33-50, 2004
- Dantzer R and Kelley KW: Twenty years of research on cytokine induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*, 2008 (in press)
- Dantzer R: Somatization: a psychoneuroimmune perspective. *Psychoneuroendocrinology*. 30:947-952, 2005
- Emsley JG et al: Adult neurogenesis and repair of the adult CNS with neural progenitors, precursors, and stem cells. *Prog Neurobiol* 75:321-341, 2005.
- Eser D et al: Neuroactive steroids and affective disorders. *Pharmacol Biochem Behav* 84:636-666, 2006
- Fenoglio KA et al: Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects. *Frontiers Neuroendoc* 27:180-192, 2006
- Firk C and Markus CR: Serotonin by stress interaction: a susceptibility factor for the development of depression? *J Psychopharmacol* 21:538-544, 2007.
- Gold TD: Targeting GSK3 as an approach to develop novel mood-stabilizing medications. *Expert Opin Ther Targets* 10:377-392, 2007.
- Gonul AS et al: Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255: 381-6, 2005.
- Hagg T: Molecular regulation of adult CNS neurogenesis: an integrated view. *Trends Neurosci* 28:589-597, 2005
- Harvey M et al: Gene interactions in depression: pathways out of darkness. *Trends Genetics* 23:547-556, 2007.
- Imizu E et al: Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 54: 70-5, 2003.
- Irwin MR and Miller AH: Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun* 21:374-383, 2007.
- Jans L et al: Serotonergic vulnerability and depression. *Mol Psychiatry* 12:522-543, 2007.
- Juric DM et al: Monomeric neuronal activity upregulates BDNF synthesis in cultured neonatal rat astrocytes. *Brain Res* 1108: 54-62, 2006.
- Karege F et al: Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Mol Brain Res* 136: 29-37, 2005.
- Kaufman J et al: Brain-derived neurotrophic factor-5HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry* 59:673-680, 2006.
- Lanave C et al: Molecular evolution of the neurotrophin family members and their Trk receptors. *Gene* 394:1-12, 2007.
- Lista Varela AL: Serotonina, depresión y tratamientos antidepressivos. En *Depresiones*. Ed por S. Rojtenberg, Editorial Poleros, Buenos Aires, pp 143-168, 2006.
- Lista Varela AL: Ciencia de la Felicidad. Editorial Psicolibros Waslala, Montevideo, 2006.
- Lista Varela AL: Ciencia de la Depresión. Editorial Psicolibros Waslala, Montevideo, 2007.
- Lledo PM et al: Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci* 7:179-193, 2006
- Madrigal JL et al: Stress induced oxidative changes in brain. *CNS Neurol Dis* 5: 561-568, 2006

**Nota del Editor:** El artículo consta de numerosas referencias bibliográficas. Por razones de espacio se publican solo algunas, las restantes se encuentran disponibles en la Editorial y pueden ser solicitadas a [tendencias@larmanuario.com](mailto:tendencias@larmanuario.com)