

29 DE JULIO DE 2005

## Molécula proporciona un eslabón perdido necesario para comprender la depresión

Unos investigadores han descubierto una molécula reguladora que relaciona los problemas en la señalización cerebral de dopamina con la maquinaria nerviosa que deja de funcionar en las personas que sufren de depresión.

Los resultados podrían explicar por qué los antidepresivos comúnmente prescritos pueden tardar semanas en funcionar y por qué las drogas son ineficaces para algunas personas. Los investigadores dijeron que sus resultados podrían llevar al desarrollo de drogas antidepresivas más eficaces.

---

"Este estudio identifica una vía específica que involucra a Par-4 en este proceso, lo que abre nuevas posibilidades para el desarrollo de mejores antidepresivos."

— Li-Huei Tsai

---

Los investigadores, conducidos por la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Li-Huei Tsai, de la Facultad de Medicina de Harvard, publicaron sus resultados en el número del 29 de julio de 2005, de la revista *Cell*.

Según Tsai, uno de los antiguos rompecabezas en el tratamiento de la depresión ha sido el tiempo que se demoran los antidepresivos para comenzar a funcionar. Estas drogas mejoran la depresión al aumentar los niveles cerebrales de los neurotransmisores serotonina y/o noradrenalina. Dado que los efectos clínicos de estas drogas generalmente se atrasan significativamente, ahora se cree que su eficacia depende de cambios en eventos posteriores en la vía de señalización que resulta de la adaptación al tratamiento crónico, dijo Tsai.

Neurotransmisores tales como la serotonina y la dopamina son "mensajeros" moleculares que las neuronas disparan hacia receptores proteicos en la superficie de neuronas vecinas. Las drogas que alteran los niveles de estos neurotransmisores son fundamentales para el tratamiento de una amplia gama de trastornos neurológicos.

En la investigación actual, el autor principal Sang Ki Park intentó comprender mejor las vías de señalización de la célula que son activadas mediante el receptor D2. Primero condujo un amplio examen en busca de proteínas que interactuaran con un segmento regulador central del receptor D2.

Una de las proteínas que reveló el examen, sorprendentemente, fue una molécula reguladora que está involucrada en el programa de suicidio de la célula, llamada respuesta apoptótica de próstata 4 (Par-4, por sus siglas en inglés). La apoptosis es el mecanismo por el cual el cuerpo se libera de las células innecesarias o dañadas.

Otros estudios revelaron que Par-4 era producida en las mismas neuronas donde funcionan los receptores D2 y que compite con otra molécula de señalización clave, la calmodulina, para unirse a los receptores D2. El resultado de esta competición depende del calcio, uno de los reguladores más importantes de la función neuronal, dijo Tsai.

Los investigadores encontraron que la anulación de Par-4 en neuronas de ratón o la interrupción de su interacción con el receptor causaba una pérdida de la inhibición normal de otra molécula reguladora clave, llamada AMP cíclico.

Los investigadores encontraron que las consecuencias comportamentales de la pérdida de la función de Par-4 eran interesantes. Los ratones deficientes en actividad Par-4 muestran comportamientos de tipo depresivos en varias pruebas. Cuando se los coloca en una cámara llena de agua, dejan de nadar como vía de escape más rápidamente que los ratones normales. Cuando se los suspende de sus colas, los ratones mutantes se retuercen para liberarse menos que los normales y en cambio se quedan colgando. Cuando se les presenta alimento en un espacio abierto, que los ratones perciben como lugar incómodo, muestran menos motivación para superar su malestar y obtener el alimento, a pesar del hambre. Además, presentan menos motivación para explorar espacios abiertos que los ratones normales, dijo Tsai. Otras pruebas confirmaron que la ansiedad no era la base de los comportamientos anormales en los ratones deficientes en Par-4, dijo.

La identificación de la función de Par-4 en la señalización mediada por la dopamina podría tener implicaciones científicas y clínicas importantes, dijo Tsai. “Éstos son resultados muy interesantes por dos razones”, dijo. “Primero, indican la importancia de la vía de señalización mediada por el receptor D2 en el comportamiento depresivo. A pesar de que había estudios interesantes sobre la relación del receptor de dopamina D2 en la depresión, la relación mecánica a nivel molecular nunca había sido clara”.

“En segundo lugar, este estudio identifica una vía específica que involucra a Par-4 en este proceso, lo que abre nuevas posibilidades para el desarrollo de mejores antidepresivos”, dijo. Tsai dijo que otros estudios en su laboratorio apuntarían no sólo a comprender la vía reguladora Par-4 en mayor detalle, sino también a explorar drogas que podrían afectar su función normal.