

Búsqueda de agonistas de TrkB como antidepresivos

Bohdan Babiy^a, María Crespo^b, Sergio Dávila^c, Marta Moreno^d

Máster en Dianas Terapéuticas en Señalización Celular, Investigación y Desarrollo. Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá.

a. bohdan@hotmail.es b. mariacrc6101994@gmail.com c. sergio.davila@edu.uah.es d. morenomarta94@gmail.com

II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017.

14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Sesión de paneles.

Resumen

La depresión es una enfermedad de gran importancia clínica y social. Su prevalencia a nivel mundial asciende a un 20% de la población. Según la Organización Mundial de la Salud, entre 1990 y 2013 el número de personas con depresión o ansiedad ha aumentado en cerca de un 50%, de 416 millones a 615 millones. Económicamente, la depresión y la ansiedad cuestan mundialmente 1 billón de dólares. Además, la inversión en el tratamiento de la depresión y la ansiedad tienen un rendimiento del 400%. No se trata de una patología homogénea, sino más bien un fenómeno complejo con varios subtipos y probablemente más de una etiología. Entre las hipótesis causantes de la depresión se encuentran:

- Defectos en una o más etapas de la **transmisión sináptica**
- Hipótesis de las **monoaminas**. Se basa en la inhibición del sistema monoaminérgico, es decir, se aprecia un descenso en los neurotransmisores norepinefrina, serotonina (5-HT) y dopamina.
- **Neurotrofinas y neurogénesis**. La disminución en el volumen del hipocampo de numerosos pacientes apoya el papel de bajos niveles de factores neurotróficos en la depresión. Diversos estudios se han centrado en BDNF demostrando que varias formas de estrés disminuyen BDNF, mientras que el tratamiento crónico con antidepresivos aumenta los niveles de esta neurotrofina. De hecho, la inyección de BDNF en el hipocampo en modelos de ratón con depresión muestra efectos antidepresivos a largo plazo.

BDNF es un factor neurotrófico perteneciente a la familia NGF que está implicado en el desarrollo del sistema nervioso del embrión y en neuroprotección y sinaptogénesis en el sistema nervioso central del individuo adulto. BDNF lleva a cabo estas funciones a través de su unión al receptor de membrana TrkB, que conlleva a la activación de varias vías de señalización como PI3K-Akt, PLC- γ y la cascada MAP-quinasa de ERK. Alteraciones de esta señalización derivan en trastornos psiquiátricos como depresión, y además se ha comprobado que los antidepresivos aumentan la producción de BDNF por las neuronas y su señalización a través de TrkB. Es por ello que la búsqueda de agonistas de TrkB constituye una nueva estrategia terapéutica para abordar esta patología. Además, cuenta con la ventaja de que, a diferencia de los antidepresivos actuales, en este caso la señalización de este receptor se activa directamente e independientemente de la expresión, síntesis y secreción de BDNF. En la búsqueda de estos agonistas hay que tener en cuenta la vía de señalización activada por la forma inmadura de BDNF, proBDNF, cuando se une al receptor p75NTR, puesto que desencadena un efecto totalmente opuesto al de la vía BDNF-TrkB. Por eso, en los ensayos HTS que se realizarán habrá un primer cribado para seleccionar moléculas que se unan a TrkB, y un segundo cribado donde se descartarán todas aquellas que se unan a p75NTR. En el primer cribado se medirá el aumento de los niveles intracelulares de calcio para detectar la activación de la vía BDNF-TrkB por los compuestos que sean activos en células HEK-293 que sobreexpresan TrkB y no expresan p75NTR. En el segundo cribado se medirán los niveles de caspasa-3 activa en células HEK-293 que sobreexpresan p75NTR y no expresan TrkB, de forma que aquellos compuestos que no produzcan aumentos de la actividad de esta enzima, serán los seleccionados puesto que se habrán unido a p75NTR. Por último, las moléculas seleccionadas se probarán con un BBB-test para evaluar así su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica.

Cita: Babiy B, Crespo M, Dávila S, Moreno M (2017) Búsqueda de agonistas de TrkB como antidepresivos. Actas del II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017. 14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Sesión de paneles. *Dianas* 6 (1): e20170305p04. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e20170305p04. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: ©2017 Babiy B, Crespo M, Dávila S, Moreno M.

Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

