



# NUEVAS DIANAS FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

**Autores:** Calvo García, Alberto; Patier Ruiz, Ignacio  
**Tutor:** Martín-Aragón, Sagrario

**Trabajo de Fin de Grado – Junio 2016**  
**Facultad Farmacia UCM**

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La depresión es un trastorno del sistema nervioso central (SNC) que se manifiesta con una pérdida del ánimo o del interés por las actividades cotidianas, fatiga, sentimientos de inutilidad, entre otros síntomas. La prevalencia de la depresión se estima entre el 3 y 5%. Las formas principales son los episodios de depresión mayor, característicos del trastorno depresivo mayor y la depresión bipolar. La depresión está asociada con la atrofia neuronal y la disminución de las conexiones sinápticas en las áreas cerebrales que controlan las emociones y el estado de ánimo.

La hipótesis de la depresión más extendida es la depleción monoaminérgica - catecolaminas y serotonina (5-HT) – y surgió a partir del estudio de antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO). La irregularidad en la respuesta clínica, así como los efectos adversos significativos que producen, dio lugar a los SSRI y los SNRI, primera línea en la terapéutica actual. Sin embargo, el 50% de los casos no remiten con estos tratamientos. Todo ello hace necesario la búsqueda de tratamientos más eficaces, más seguros y de rápida acción.

## OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

El objetivo es la presentación de las nuevas dianas farmacológicas que actualmente se están estudiando por su potencial terapéutico en la depresión.

Se realizó una revisión en bases de datos como PubMed, Web of Science, UpToDate y la biblioteca electrónica SciELO; páginas web de sociedades científicas y organismos oficiales y se consultaron fuentes en formato papel de libros académicos y revistas de divulgación que aparecen en la sección "Bibliografía" de este trabajo.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### SISTEMA PURINÉRGICO

El sistema purinérgico está presente en varias áreas límbicas. Tras la activación neuronal, se libera ATP a la sinapsis que interacciona con los receptores purinérgicos de las células gliales. Esto genera un aumento de los niveles intracelulares de  $Ca^{2+}$  y AMPc, que lleva a la liberación de ATP. Este mecanismo se relaciona con la formación de sinapsis y la plasticidad neuronal, así como con otros neurotransmisores relacionados con la depresión.

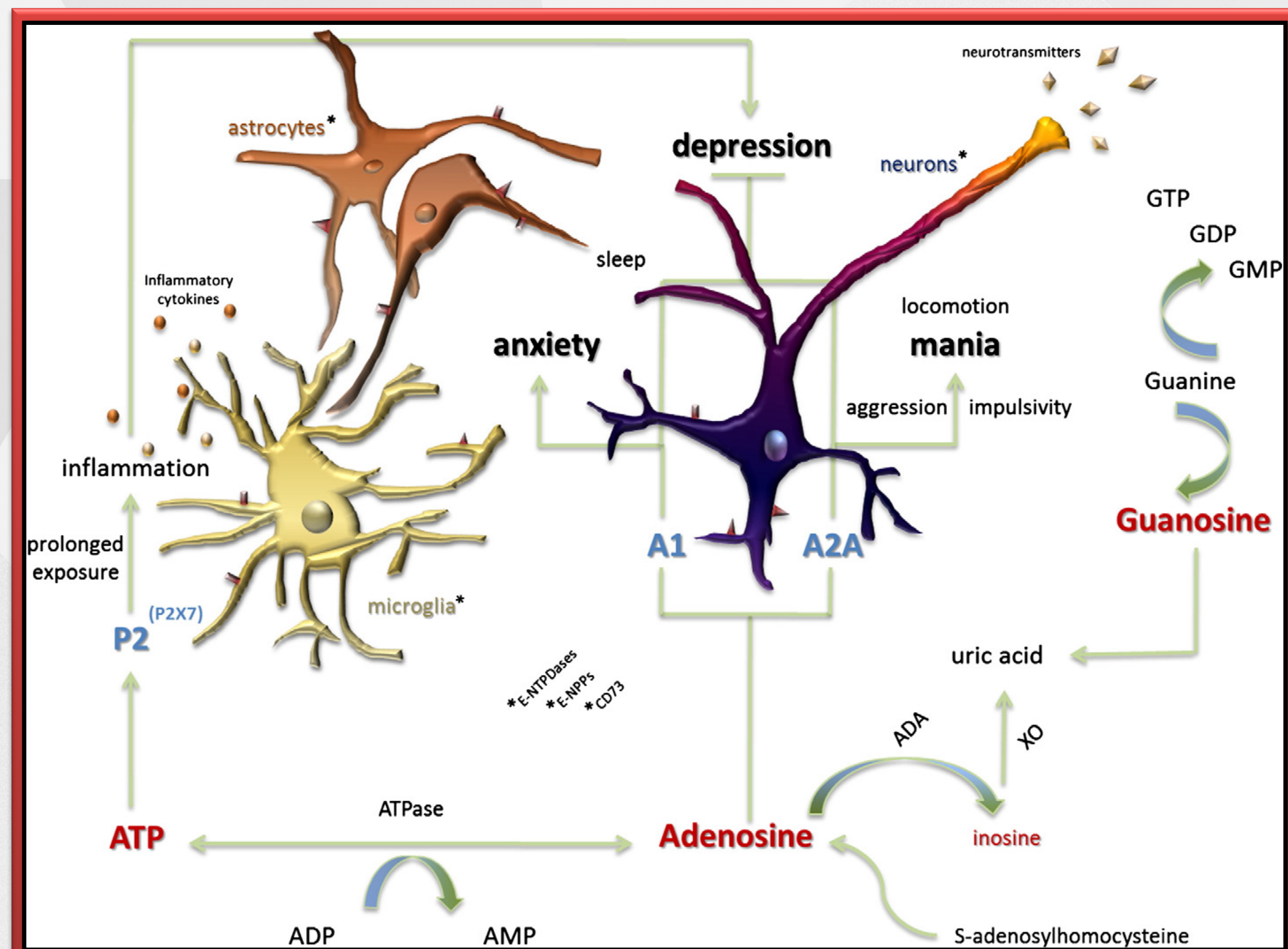


Fig.1 The purinergic system and signaling in mood disorders

Las evidencias obtenidas en estudios clínicos ponen de manifiesto la asociación entre ATP, Adenosina y la regulación del estado anímico. La adenosina actúa a través de los receptores P1 purinérgicos (A1 y A2A), mientras que el ATP se une a los receptores P2. Estos receptores se encuentran en las células tanto neuronales como no neuronales, incluyendo microglía y astrocitos. Se ha visto que su modulación afecta a otros sistemas neurobiológicos, como la inflamación neuronal y la modulación de neurotransmisores. Atendiendo a todo esto, se piensa que una disfunción en cualquier nivel y de cualquier tipo (bioquímica, genética o funcional) de este sistema podría llevar a alteraciones en el estado de ánimo (depresión, ansiedad y manía).

### SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

El glutamato, a niveles fisiológicos, es esencial para el desarrollo neuronal, sin embargo, en exceso es tóxico para las neuronas.

#### A. El receptor NMDA

El receptor ionotrópico NMDA en reposo presenta un ión  $Mg^{2+}$  bloqueándolo. La unión del glutamato permite el flujo de los iones  $Ca^{2+}$  al interior de la neurona, generando el potencial de acción y una cascada de posibles efectos antidepresivos, como el aumento de BDNF.

**Antagonistas de los receptores NMDA. La ketamina.**

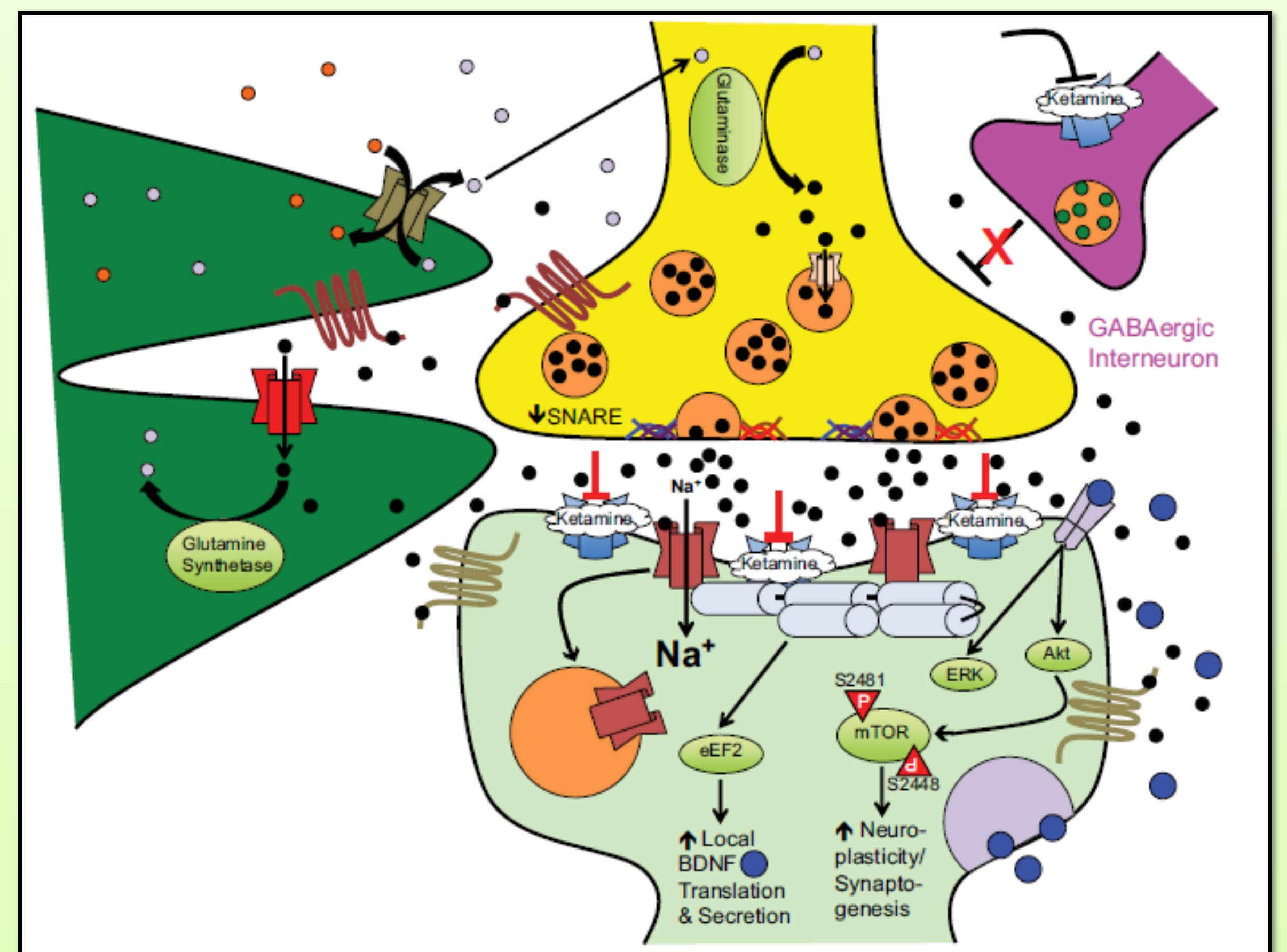


Fig. 2 Ketamine-induced synaptoplasticity and rapid-acting antidepressant efficacy.

#### B. El receptor AMPA

La activación del receptor ionotrópico AMPA genera una rápida afluencia de iones  $Na^{+}$  al interior de la neurona y una despolarización, favorecida además por la expulsión del  $Mg^{2+}$  del receptor NMDA.

**Agonistas de los receptores AMPA**

Los agentes moduladores positivos de estos receptores producen una respuesta antidepresiva, ya que estimulan la señalización de mTOR en roedores.

## OTRAS DIANAS

Diana	Mecanismo de acción	Evidencia científica
GPR39 Zn <sup>2+</sup> sensing receptor	Aumento expresión BDNF.	Regulación al alza del receptor por antidepresivos.
Sigma-1	Vía chaperona: regulación síntesis/degradación proteínas. Localización en retículo endoplasmático.	Neuroprotección. Disminución síntesis ROX .
5HT-6	Acoplamiento proteína Gi y regulación de niveles AMPc.	Antagonistas: Aumento niveles Ach, Glutamato y NA. Regulación del estado de ánimo. Agonistas: Inhibición transmisión glutaminérgica. Regulación del estado de ánimo.

## CONCLUSIONES

Las dianas terapéuticas relacionadas con el sistema monoaminérgico han sido, hasta la fecha actual, el método más exitoso para el tratamiento de las distintas formas de depresión. Más allá de éstas, se han postulado y estudiado otras dianas, tales como el sistema purinérgico y el sistema glutamatérgico, y en menor medida, receptores como el GPR39 Z<sup>2+</sup>- sensing receptor, Sigma-1 y 5-HT6.

Es necesario acometer estudios que nos permitan entender la etiología completa de la depresión y la influencia de los diferentes sistemas en la patología, y así poder desarrollar moléculas capaces de actuar selectivamente sobre estas dianas, consiguiendo fármacos más eficaces y con un mejor perfil de seguridad para el tratamiento de poblaciones heterogéneas. Es un campo amplio, de necesario estudio por la prevalencia de la enfermedad y que, a pesar de la hipótesis monoaminérgica, se encuentra en pañales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Elena Dale et al. *Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs*. Elsevier Biochemical Pharmacology 95 (2015) 81–97.
- Nicolas D. Iadarola et al. *Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review*. Ther Adv Chronic Dis 2015, Vol. 6(3) 97– 114.
- Robin Ortiz et al. *Purinergic system dysfunction in mood disorders: a key target for developing improved therapeutics*. Elsevier Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 57 (2015) 117–131.