



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO

**Nuevas dianas farmacológicas
en el tratamiento de la depresión**

Autores: Calvo García, Alberto; Patier Ruiz, Ignacio

DNI: 09815862Z; 49098867P

Tutor: Martín-Aragón, Sagrario

Convocatoria: Junio 2016

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción y Antecedentes	3
Objetivos	5
Metodología	5
Resultados y Discusión	5
- Sistema purinérgico	
1. Introducción	5
2. Visión integral	6
A. Receptores P1 de Adenosina	7
B. Receptores P2 de ATP	8
3. Hallazgos neurobiológicos en trastornos del estado de ánimo	8
A. ATP y sus receptores	8
B. Adenosina y sus receptores	9
B.1. Receptor A1	9
B.2. Receptor A2A	10
C. Guanina	10
- Sistema glutamatérgico	
1. Introducción	10
2. Visión integral	11
A. El receptor NMDA	11
B. El receptor AMPA	12
3. Hallazgos neurobiológicos en trastornos del estado de ánimo	12
A. Antagonistas de los receptores NMDA. La ketamina	12
B. Otros antagonistas de los receptores NMDA	14
C. Agonistas de los receptores AMPA	14
- Otras dianas farmacológicas en el tratamiento de la depresión	
1. GPR39 Zn ²⁺ - sensing receptor	15
2. Receptor Sigma-1	16
3. Agonistas del receptor 5-HT6	16
Conclusiones	17
Bibliografía	19

RESUMEN

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, falta de concentración, pérdida de apetito e insomnio, entre otros síntomas. Uno de los más preocupantes, que contribuye a la mortalidad de la enfermedad, es la tendencia al suicidio que experimentan muchos pacientes. A pesar de los avances durante el siglo pasado en el ámbito de la depresión, no se han conseguido grandes mejoras en los perfiles de seguridad y efectividad de los fármacos antidepresivos. Más allá de la hipótesis fisiológica monoaminérgica de la depresión desarrollada en los últimos años, en la actualidad, distintas líneas de investigación destacan la participación de los sistemas purinérgico y glutamatérgico. Estudios preclínicos que involucran al sistema purinérgico han conducido a la realización de ensayos clínicos con agentes inhibidores de la xantina oxidasa que aumentan los niveles de adenosina en el SNC, y también con otros agentes con afinidad por los receptores de ATP y de la propia adenosina. En cuanto al sistema glutamatérgico, ha sido revolucionario el descubrimiento del rápido efecto antidepresivo que presenta la ketamina en dosis subanestésicas al antagonizar receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Este hallazgo ha favorecido la investigación con otros antagonistas del receptor NMDA. Además, existen otras hipótesis en vigor, como la modulación del receptor de serotonina 5-HT₆ y del receptor sigma-1. A pesar de las numerosas líneas de investigación actualmente en marcha, se requiere una mayor profundidad e inversión en todas ellas para poder asentar las bases de nuevos tratamientos antidepresivos.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La prevalencia de la depresión se estima entre el 3 y 5%, y a lo largo de la vida puede afectar a un 10-20% de la población adulta, con un riesgo de dos o tres veces mayor en mujeres que en hombres (1). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión es la causa principal de discapacidad medida por años de vida ajustados por discapacidad, dado que puede volverse crónica o recurrente. Las formas principales de depresión pueden desencadenar episodios de depresión mayor (*major depressive episode*, MDE), característicos del trastorno depresivo mayor (*major depressive disorder*, MDD), y depresión bipolar (*bipolar depression*, BDep). Además, este organismo advierte que el MDD será la segunda causa principal de discapacidad en el año 2020 (2). A todo esto se suma la gran carga económica que estos trastornos suponen para los estados y la sociedad, con un coste anual

estimado de 190 mil millones de euros en asistencia sanitaria, tratamiento farmacológico y coste laboral.

La depresión está asociada con la atrofia neuronal y la disminución de las conexiones sinápticas en la corteza prefrontal, las regiones límbicas y el hipocampo, áreas cerebrales que controlan las emociones y el estado de ánimo.

Durante los últimos cincuenta años, la hipótesis predominante sobre la fisiopatología de la depresión ha sido la depleción monoaminérgica, que incluía a las catecolaminas y a la serotonina (5-HT). Dicha hipótesis surgió a partir del estudio de los mecanismos de acción de los antidepresivos tricíclicos (ATC), descubiertos de forma fortuita, y los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO). Ambos tipos de fármacos conseguían aumentar la concentración y permanencia de las monoaminas en el espacio sináptico; los primeros inhibiendo su recaptación presináptica y los segundos inhibiendo su metabolismo. La irregularidad en la respuesta clínica, así como los efectos adversos significativos que producen, como náuseas y disfunción sexual, condujeron a la búsqueda de nuevos fármacos con mejores perfiles de seguridad y eficacia.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*Selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (*Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRIs) fueron desarrollados durante los años ochenta y noventa, y constituyen en la actualidad los tratamientos farmacológicos más eficaces y de primera línea para los trastornos de la depresión. En comparación con los ATC e inhibidores de la MAO, los SSRIs y SNRIs han demostrado mejores perfiles de seguridad y tolerabilidad. Sin embargo, debido posiblemente a la falta de disponibilidad de biomarcadores validados que puedan predecir de manera fiable la respuesta de un paciente a un determinado antidepresivo, sólo aproximadamente un 50% de los casos diagnosticados de depresión remiten con el tratamiento de alguno de los fármacos SSRIs y SNRIs, independientemente del fármaco seleccionado (3).

Dadas las amplias consecuencias personales y económicas, así como el aumento en la prevalencia de la enfermedad, se hacen necesarios tratamientos más eficaces y de rápida acción. Por ello existe un claro impulso en la búsqueda y el desarrollo de nuevos enfoques farmacológicos en el tratamiento de la depresión. A pesar de que la etiología y patología de la enfermedad siguen siendo aún poco conocidas, se han formulado muchas hipótesis cuya

implementación busca obtener nuevos fármacos que mejoren el perfil de seguridad y efectividad de los tratamientos farmacológicos clásicos.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es la presentación de las nuevas dianas farmacológicas que actualmente se están estudiando por su potencial terapéutico en la depresión, comenzando por una introducción fisiopatológica de la diana y su relación con la enfermedad, continuando con la descripción del mecanismo de acción del posible efecto antidepresivo y finalizando con la exposición de evidencias científicas halladas en diferentes estudios tanto preclínicos como clínicos.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica fundamentalmente a través de distintas plataformas de bases de datos como PubMed, Web of Science, UpToDate y la biblioteca electrónica SciELO. La búsqueda de artículos se centró en estudios y revisiones realizadas preferiblemente en los últimos 5 años, en inglés, por su mayor difusión e interdisciplinaridad.

Se recopilaron documentos e informes de páginas web de sociedades científicas y organismos oficiales como la OMS, la Asociación Americana de Psiquiatría, la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*, EMA), la Agencia Americana del Medicamento (*Food and Drug Administration*, FDA) y el Ministerio de Sanidad - Servicios Sociales e Igualdad de España.

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

1. Introducción

El ácido úrico y las purinas regulan el estado de ánimo, el sueño, la actividad, el apetito, la memoria, la interacción social y la impulsividad. La relación entre una disfunción purinérgica y los trastornos en el estado de ánimo fue propuesta hace casi un siglo por Kraepelin E. (1921) (4), sin embargo no ha suscitado interés hasta que, recientemente, en un estudio a gran

escala, se mostró un elevado riesgo de gota en sujetos con desorden bipolar. Todo esto se debe a que el ácido úrico puede modular los niveles de energía y de actividad, siendo característico del espectro del desorden bipolar un gran nivel de energía, así como un alto nivel de ácido úrico.

Varios estudios genéticos recientes sugieren que el sistema purinérgico, particularmente la modulación de los receptores P1 y P2, se encuentra involucrado en los trastornos del estado de ánimo.

2. El sistema purinérgico. Visión integral

El ATP (adenosin-trifosfato) es ampliamente utilizado por todo tipo de células como coenzima en la transferencia de energía. El sistema purinérgico incluye receptores transmembrana, llamados P1 y P2, diferenciados según sus propiedades farmacológicas de activación por adenosina o nucleótidos, respectivamente. En 1972, se descubrió la acción del ATP como neurotransmisor, dando lugar al concepto de ‘nervios purinérgicos’(5). Estudios posteriores (6) demostraron la presencia de ATP y adenosina en la señalización del SNC, así como el almacenamiento y liberación del ATP por parte de las neuronas(7).

El sistema purinérgico, – que incluye varios subtipos de receptores y ectoenzimas que degradan el ATP en adenosina e inosina – está presente en numerosas áreas cerebrales, incluyendo la corteza prefrontal, hipotálamo, ganglios basales, hipocampo y otras áreas límbicas (8). El ATP se encuentra tanto en células neuronales como en células no neuronales, y es sintetizado en la mitocondria mediante la fosforilación oxidativa y almacenado en el citoplasma de las terminaciones nerviosas.

Además de participar directamente en la neurotransmisión como cotransmisor, el sistema purinérgico sirve como nexo de comunicación con las células gliales. Tras la activación neuronal, las terminales de los axones liberan ATP al espacio sináptico que interacciona con los receptores purinérgicos de las células gliales. La activación de estos receptores genera un aumento de los niveles intracelulares de calcio y AMPc, que finaliza con la liberación de ATP por parte de la célula glial. Este sistema de señalización está involucrado en la proliferación, supervivencia y diferenciación celular, en la movilidad y mielinización glial, así como en la formación de sinapsis y la plasticidad neuronal (9).

Los efectos purinérgicos pueden ejercer un impacto en las actividades de otros neurotransmisores, como dopamina, GABA y en los sistemas glutamatérgico y

serotoninérgico, notablemente involucrados en la fisiopatología de los trastornos de estados de ánimo(10).

La presencia de nucleótidos extracelulares purinérgicos está regulada por un conjunto de enzimas (ectonucleósido trifosfatodifosfohidrolasa (E-NTPDases), nucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa (NPPs), fosfatasas alcalinas (ALPs) y ecto-5'-nucleotidasa (e5NT). Estas enzimas catalizan la degradación completa de ATP para producir adenosina. La adenosina puede también ser producida por escisión de la S-adenosil-homocisteína o ser recaptada por transportadores de las terminaciones nerviosas (11). Posteriormente, puede degradarse en inosina por la adenosina desaminasa o por la xantina oxidasa para producir ácido úrico (12). En este contexto, se ha demostrado que niveles elevados de ácido úrico aceleran la transformación purinérgica y reducen la transmisión adenosinérgica (13).

A. Receptores P1 de Adenosina

Los receptores P1 son receptores metabotrópicos que poseen un sitio de unión extracelular para adenosina, 7 dominios transmembrana y un COOH intracelular terminal (14). Esta familia incluye a los subtipos de receptores A1, A2A, A2B y A3, de los cuales A1 y A2A son los más estudiados en la fisiopatología del SNC. La adenosina se une con más afinidad a receptores A1 que al resto (15). Estos receptores se encuentran en diversas áreas cerebrales, como estriado, ganglios basales y neuronas dopaminérgicas y glutamatérgicas (16).

La unión de adenosina al receptor A1 conduce a la activación de la proteína Gi y, como consecuencia, a una disminución de los niveles de AMPc. Sin embargo, los receptores de adenosina pueden encontrarse acoplados a otros sistemas de transducción, como la fosfolipasa C (PLC). La activación de PLC conduce a la formación de inositol 1,4,5-trisfosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG) y a una alteración en la concentración del calcio citoplasmático. Esto limita la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos. Por tanto, la activación de receptores postsinápticos A1 conlleva una hiperpolarización que implica una inhibición de la señalización neuronal (17).

La versatilidad de los receptores A1 de adenosina favorece su interacción con diversos subtipos de proteínas G bajo diferentes condiciones, lo que podría explicar la diversidad de efectos bioquímicos y, como consecuencia anímicos, provocados por la adenosina (18).

Los receptores A2A se encuentran ampliamente localizados en corteza y estriado y su activación conduce a la estimulación de la actividad de la adenilato ciclasa (19).

B. Receptores P2 de ATP

La familia de receptores P2 está dividida en P2X y P2Y, canales iónicos activados por ligando y receptores acoplados a proteína G, respectivamente.

P2Y son receptores metabotrópicos que varían en sus propiedades agonistas frente al ATP y al ADP, así como en los tipos de proteínas G a las que están acoplados (20).

Los receptores P2X están constituidos por 7 subunidades. Son canales iónicos activados por ligando con estructura homo o heterotrimérica de subunidades P2X1-P2X7. Los receptores P2X permiten el paso de cationes y son responsables de la rápida transmisión excitatoria causada por el flujo de sodio, calcio y potasio (21).

3. El sistema purinérgico. Hallazgos neurobiológicos en trastornos del estado de ánimo.

Kraepelin (1921) fue el primero en proponer la relación entre el sistema purinérgico y la patología de los desórdenes anímicos. Este psiquiatra alemán observó que la excreción de ácido úrico estaba reducida en las personas con estados de ánimo alterado. Desde entonces, el sistema purinérgico se ha relacionado con muchos síntomas de la depresión, desorden bipolar y ansiedad, incluyendo alteraciones del sueño, anhedonia, cambios en el apetito, agitación psicomotora, etc.

La implicación del sistema purinérgico en este tipo de trastornos ha sido investigada en modelos *in vitro* y animales, en ensayos preclínicos. Los estudios *in vitro* sugieren que el ATP y la adenosina están involucrados en mecanismos fisiopatológicos y podrían ser potenciales dianas en el tratamiento de estos desórdenes. Por ejemplo, se ha demostrado recientemente que el alopurinol y febuxostat – potentes inhibidores de xantina oxidasa – ejercen efectos antidepresivos similares a los producidos por fluoxetina (SSRI) en el *forced swim test* de roedores (test de la natación forzada) (22).

A. ATP y sus receptores

Varios estudios han demostrado que el ATP es un modulador esencial del astrocito involucrado en síntomas depresivos (23,24).

La sobreactivación de los receptores P2 ha sido asociada con la depresión. Un estudio reciente ha puesto de manifiesto los efectos antidepresivos y ansiolíticos en ratones tratados con antagonistas específicos de receptores P2, como el ácido piridoxalfosfato-6-azofenil-2',4'-disulfónico (PPADS) (25). Como resultado, se han propuesto antagonistas de receptores P2X como estrategia terapéutica para los trastornos anímicos y han sido evaluados en modelos preclínicos.

La activación de receptores P2X7 en la microglía también contribuye a la liberación de marcadores de inflamación relacionados con el estado depresivo. El antagonismo del receptor P2X7 ejerce efectos antidepresivos (*Forced swim test*) y ansiolíticos en roedores.

Otro receptor con posible interés terapéutico es el P2Y1. Este receptor, que se expresa en astrocitos, es responsable de un mecanismo clave en la estimulación de astrocitos por modificación del flujo de calcio (26), además de facilitar a nivel presináptico la liberación de dopamina y glutamato, que son responsables de la respuesta emocional ante estímulos.

B. Adenosina y sus receptores

Estudios llevados a cabo en animales apoyan una disfunción en la señal del receptor de adenosina P1, mayoritariamente en los subtipos A1 y A2A, en la fisiopatología de los trastornos anímicos.

La adenosina es producida por la degradación del ATP a través de una cascada de activación de enzimas transmembrana que se expresan en la superficie celular. Algunas de estas enzimas son inhibidas por tratamientos ya conocidos, como el Litio, que inhibe la ectonucleotidasa (27).

Los efectos antidepresivos de la adenosina podrían derivarse de interacciones con canales de potasio, receptores opioides y de serotonina, así como con el óxido nítrico (28).

B.1 Receptor A1

Se ha demostrado que la privación de sueño en roedores aumenta la expresión de receptores A1 en el cerebro (29) y, algunos estudios, han puesto de manifiesto que el bloqueo o antagonismo de este receptor ocasionaba un aumento de la ansiedad y la depresión (30), mientras que el bloqueo de receptores A2A no producía este efecto (31).

B.2 Receptor A2A

Varios estudios preclínicos apoyan la participación de los receptores A2A en los trastornos anímicos así como en los síntomas relacionados, ya que prueban la relación de estos receptores en la neuroplasticidad, los ciclos circadianos, la función cognitiva y las respuestas emocionales (32). El antagonismo o bloqueo de estos receptores llevaría, entre otras cosas, a una reducción de los efectos depresivos según el *tail suspension test* en ratones, incrementaría el humor motivacional y el comportamiento orientado a un objetivo (33).

C. Guanina

Algunos modelos han sugerido que la guanina puede jugar un papel en este tipo de trastornos. Sus efectos en la señalización han sido clasificados en tres grandes categorías: inhibición glutamatérgica (particularmente en astrocitos), impacto en la memoria y el humor, y efectos tróficos en células neuronales (34). La guanina podría ejercer efectos neuroprotectores por inhibir la acción del glutamato (35).

Considerados conjuntamente, estos hallazgos sugieren que la activación del receptor P2 y la disminución de los niveles de adenosina, pueden contribuir a la aparición de trastornos del estado de ánimo. Por consiguiente, podrían desarrollarse nuevas intervenciones terapéuticas encaminadas a inhibir la actividad del receptor P2, así como inhibir la adenosina desaminasa, limitándola degradación y permitiendo una activación mayor de los receptores A1.

SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

1. Introducción

Existe una acumulada evidencia científica que sugiere que el sistema glutamatérgico posee un papel importante en el proceso neurobiológico de la depresión y, en consecuencia, en su posible tratamiento (37). Parte de los esfuerzos de la investigación recientes han dirigido hacia agentes antagonistas de acción rápida del receptor NMDA, que revierten el déficit neuronal de la depresión y el estrés crónico (38). El glutamato, a través de la interacción con sus receptores metabotrópicos e inotrópicos, actúa como regulador de la migración y el crecimiento neuronal (3). El número de estos receptores en las membranas sinápticas es un factor decisivo en la eficacia excitatoria de este neurotransmisor (3).

2. El sistema glutamatérgico. Visión integral

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC y, a niveles fisiológicos, es esencial para el desarrollo y el crecimiento dentrítico neuronal, regulando la neuroplasticidad, el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, en exceso el glutamato es tóxico para las neuronas, produciendo la retracción dentrítica y la pérdida de sinapsis (2,3). Para prevenir la muerte neuronal por exceso de glutamato, existen distintos receptores y mecanismos selectivos que actúan a nivel de la recaptación neuronal presináptica y la recaptación de glutamato por el astrocito, que permiten regular la neurotransmisión glutamatérgica. El glutamato se encuentra en concentraciones más altas que las monoaminas y en más del 80% de las neuronas. Las neuronas glutamatérgicas y sus sinapsis superan en número a todos los sistemas de neurotransmisores del SNC, a excepción del sistema GABAérgico (3).

El glutamato actúa fundamentalmente en tres tipos de células del SNC: la neurona presináptica, la neurona postsináptica y las células gliales. La sinapsis glutamatérgica tripartita permite la liberación, la recaptación y la inactivación del glutamato. El glutamato es retirado de la sinapsis por transportadores específicos localizados en las células gliales y en la neurona presináptica. En las células gliales, el glutamato se convierte en glutamina, la cual es transportada a la neurona presináptica donde se hidroliza a glutamato y se almacena en vesículas. Esta recaptación, junto con las enzimas metabolizadoras, constituyen el principal mecanismo por el que finaliza la acción del glutamato extracelular (3).

El receptor NMDA y el receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) son dos de los receptores del glutamato localizados en el SNC. Ambos son esenciales en el papel que lleva a cabo el glutamato en la transmisión neuronal.

A. El receptor NMDA

El receptor NMDA es un receptor ionotrópico que cuando se encuentra en reposo, presenta un ion magnesio bloqueando el poro. La unión del glutamato al receptor, libera el magnesio, revirtiendo la inhibición ejercida por el ion. Esto permite un flujo de los iones calcio extracelulares al interior de la neurona, lo que produce una despolarización de la membrana. La activación del receptor por el glutamato y la generación del potencial de acción, desencadenan una cascada de posibles efectos de tipo antidepressivo como el aumento de la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (2).

B. El receptor AMPA

La activación del receptor AMPA, ionotrópico tipo no-NMDA para glutamato, genera una rápida afluencia de iones sodio al interior de la neurona, lo que conduce a una despolarización de la membrana. La cinética del proceso es más rápida que en el caso de la unión del ligando al receptor NMDA. Esto se debe a que la despolarización inicial generada por la activación del receptor AMPA expulsa a su vez al magnesio que bloquea el poro del receptor NMDA, viéndose favorecida la despolarización neuronal (2).

3. El sistema glutamatérgico. Hallazgos neurobiológicos en trastornos del estado de ánimo.

El estudio de los receptores de glutamato como diana farmacológica en el tratamiento de la depresión se basa en la alteración de los niveles de glutamato en plasma, en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido cerebral, así como de la reducción de la expresión de los transportadores específicos implicados en la recaptación del glutamato, observadas en individuos con trastornos del estado de ánimo y en víctimas de suicidio. Esto se debe a un déficit en el metabolismo glutamatérgico a nivel del SNC, lo que contribuye a niveles aumentados no solo de glutamato, sino también de glutamina. Esta disfunción se asocia con alteraciones de la neuroplasticidad de las células nerviosas (3). A esta evidencia se suma la eficacia comprobada de la ketamina, un antagonista de los receptores NMDA del glutamato, en la mejoría de los síntomas de la depresión.

A. Antagonistas de los receptores NMDA. La ketamina.

La ketamina, derivado sintético de la fenciclidina (PCP) (2), es un inhibidor no competitivo del receptor ionotrópico NMDA del glutamato, con una afinidad moderada por el mismo. Concretamente, y basándose en estudios preclínicos, se ha propuesto que la ketamina ejerce su acción como antagonista selectivo de uno de los subtipos del receptor, el GluN2B, permitiendo ejercer la acción antidepresiva, sin manifestarse los efectos psicomiméticos (1). La ketamina se une en el sitio de unión PCP del poro del canal, en su estado abierto, quedando atrapada en el interior del poro tras el cierre del canal, y disociándose lentamente cuando éste se reactiva por glutamato (1). La unión del fármaco al receptor impide el flujo de calcio hacia el interior de la neurona en respuesta al ligando endógeno (2). El bloqueo del receptor NMDA conduce a una mayor liberación de glutamato, favoreciéndose así la activación del receptor AMPA postsináptico por el ligando (2).

La hipótesis celular y molecular predominante que explica el mecanismo de acción, es la siguiente: primeramente, el bloqueo del receptor NMDA en interneuronas corticales GABAérgicas revierte la inhibición tónica en las principales neuronas *output*, como las neuronas piramidales corticales. Esta pérdida de inhibición aguda dará lugar a un aumento de la liberación de glutamato al espacio sináptico, el cual se unirá a los receptores AMPA y NMDA postsinápticos, activando una cascada de transducción de segundos mensajeros intracelulares, entre ellos, el BDNF, la glucógeno sintasaquinasa 3 (GSK3) y la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR). En relación al BDNF, recientes estudios demuestran que sus niveles están disminuidos en pacientes deprimidos sin tratamiento, y aumentados en aquellos pacientes en tratamiento con antidepresivos (39).

La implicación de estas moléculas en el mecanismo de acción de la ketamina está avalada por numerosos ensayos preclínicos. Se ha observado en roedores que la estimulación de la expresión del BDNF en las espinas dendríticas de neuronas piramidales de hipocampo puede ser esencial para el efecto rápido antidepresivo ejercido por la ketamina (2). Además, la ketamina induce la activación de la transcripción del mTOR, una molécula esencial en el crecimiento y proliferación celular, observándose en roedores mayor número de espinas dendríticas que se veían disminuidas con el tratamiento con antagonistas del mTOR (2). Por último, se ha observado que la inhibición de la GSK3 por la ketamina es esencial para el efecto antidepresivo en roedores (2). Todos estos procesos contribuyen a un mantenimiento adecuado de la neuroplasticidad y a la génesis de nuevas sinapsis (1). Cabe mencionar que la hipótesis inicial, referente a que la ketamina aumenta la liberación sináptica de glutamato, se apoya también en una serie de observaciones en relación a dicho efecto ejercido por los antagonistas del receptor NMDA (1). A pesar de ello, existen estudios que implican a otras moléculas, además de las mencionadas anteriormente. Por tanto, se requieren nuevos estudios para dilucidar con mayor profundidad el mecanismo de acción de la ketamina.

A los estudios preclínicos se suman también ensayos clínicos llevados a cabo con dosis sub-anestésicas de ketamina en pacientes con trastornos del estado de ánimo. Se ha observado que una dosis oral única de ketamina (0,5mg/kg) produce un efecto antidepresivo rápido que se hace evidente en cuestión de horas en pacientes con MDD resistentes al tratamiento. Por otro lado, se propone que la infusión de dosis repetidas de ketamina puede constituir una de las terapias de mantenimiento más eficaces en la depresión, permitiendo además la administración de dosis más bajas y por tanto más seguras y mejor toleradas (2). Esta rápida respuesta antidepresiva tras la administración del fármaco sugiere un nuevo enfoque para el

tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, ya que supone una ventaja frente a las semanas o meses requeridos para la obtención de la respuesta clínica con los tratamientos estándar. De hecho, la intensidad del efecto de la ketamina alcanza, en diversos ensayos clínicos (3), más del 70% de respuesta, y la sitúa por delante de otras sustancias glutamatérgicas conocidas. Además, atendiendo a ensayos clínicos, existe evidencia de la mayor eficacia frente a placebo y frente a antidepresivos convencionales (3).

Además de los efectos antidepresivos mencionados anteriormente, se ha observado que la administración de ketamina reducía los pensamientos suicidas en personas con TDR, medido en la *Scalefor Suicide Ideation*, de 40 minutos hasta las 4 horas tras la infusión del fármaco (2).

A pesar de estos datos, el uso generalizado en la práctica clínica de la ketamina como antidepresivo de acción rápida se ve restringido por su potencial de abuso, así como por sus efectos secundarios psicomiméticos y cognitivos, y su neurotoxicidad con el uso crónico. Sin embargo, es utilizado como opción terapéutica para pacientes con MDD refractarios y resistentes al tratamiento habitual (1). Por otro lado, este descubrimiento y los problemas de seguridad de la ketamina plantean la cuestión de si otros antagonistas de los receptores NMDA, clínicamente mejor tolerados, pueden poseer propiedades antidepresivas de la misma naturaleza.

B. Otros antagonistas de los receptores NMDA

En relación al rápido efecto antidepresivo, como consecuencia del antagonismo sobre el receptor NMDA, y a pesar de que aún no se ha encontrado otra molécula con propiedades similares, se encuentran en investigación iones tales como el magnesio y el zinc, agonistas opioides como el dextrometorfano, antagonistas muscarínicos como la escopolamina (3), y fármacos para el tratamiento del Alzheimer como la memantina (3). Por último, entre las estrategias en investigación para mejorar la tolerabilidad, se están intentado desarrollar compuestos con una velocidad de disociación más rápida que la ketamina, lo que conlleva un menor atrapamiento dentro del canal. En esta línea se ha investigado la lancemina (1).

C. Agonistas de los receptores AMPA

Se ha observado que los agentes moduladores positivos de los receptores AMPA del glutamato producen una respuesta antidepresiva y estimulan la señalización de mTOR en roedores (3). Además, un aumento relativo de la activación de estos receptores puede ser

crítico en el efecto antidepresivo de los antagonistas de NMDA, como la ketamina, suponiendo una activación adicional a la propiamente ejercida por el antagonismo del receptor NMDA (3).

OTRAS DIANAS FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

1. GPR39 Zn⁺²- sensing receptor

El zinc es un elemento traza, liberado por las terminaciones glutamatérgicas, que modula las áreas pre- y postsinápticas generando una respuesta biológica diversa(40).

GPR39 pertenece a la subfamilia de receptores de ghrelina y fue descubierto por Mckee et al. (1997). El zinc es su ligando fisiológico que se une a las Histidinas 17 y 19 en el dominio extracelular. Este receptor se expresa en el tracto gastrointestinal, hígado, tejido adiposo y páncreas. Además, se expresa ampliamente en el SNC, por ejemplo en la amígdala y en el hipocampo, lo que sugiere que el zinc puede actuar como un neurotransmisor vía activación de este receptor en las estructuras involucradas en los trastornos anímicos.

El zinc es un ligando fisiológico que inhibe el receptor NMDA y regula la liberación excesiva de glutamato (41). Las publicaciones más recientes indican que el GPR39 Zn²⁺-sensing receptor es una diana importante en la ‘transmisión’ del zinc; su activación modula/induce diversas rutas bioquímicas involucradas en la neuroprotección y neuroplasticidad (42). Estudios preclínicos han demostrado que la deficiencia en zinc conduce a un estado similar al depresivo, relacionado con la regulación a la baja del GPR39 Zn²⁺-sensing receptor (43). El zinc se une a este receptor y dispara una serie de señales, conduciendo a un incremento en la transcripción de genes que codifican para proteínas, como el BDNF, que juega un papel esencial en la acción antidepresiva (44). La administración crónica de muchos antidepresivos induce la regulación al alza del GPR39 Zn²⁺, lo que sugiere que este receptor puede ser considerado como una nueva diana para el desarrollo de fármacos antidepresivos. Es preciso profundizar en nuevos estudios para comprender el papel del receptor GPR39 Zn²⁺ en el efecto antidepresivo.

2. Receptor Sigma-1

Los ligandos del receptor Sigma 1 han sido propuestos como fármacos en el tratamiento de enfermedades, como desórdenes neurodegenerativos, depresión, dolor idiopático, adicciones y cáncer (45).

Una reciente investigación, explorando la función molecular del receptor Sigma-1, ha desvelado mecanismos subyacentes de la actividad terapéutica de estos ligandos. Vía actividad molecular de la chaperona, el receptor sigma-1 regula la síntesis/degradación de proteínas, el estrés oxidativo y la supervivencia celular. La actividad de las chaperonas es estimulada o inhibida por ligandos sintéticos del receptor Sigma-1, mediante una acción agonista o antagonista, respectivamente (46).

En tipos específicos de neuronas (por ejemplo las de la médula espinal), los receptores sigma-1 están también agrupados en las membranas del retículo endoplasmático, que se yuxtaponen a las membranas plasmáticas postsinápticas. Estudios recientes indican que los receptores sigma-1, en parte por su localización subcelular única, regulan la función de la mitocondria que incluye la generación de radicales libres y energía celular (47).

3. Agonistas del receptor 5-HT6

Por su expresión predominante en el SNC, el receptor de serotonina 5-HT6 ha sido considerado como una diana en el desarrollo de fármacos del SNC con efectos adversos limitados (48). Después de dos décadas de intensa investigación, se han desarrollado numerosos ligandos selectivos para esta diana. De hecho, algunos agentes (mayoritariamente antagonistas) están siendo evaluados en ensayos clínicos (49). Más recientemente, se ha desarrollado una serie de agonistas 5-HT6, selectivos y potentes, y se han realizado estudios preclínicos que sugieren el interés terapéutico de los mismos.

El receptor 5-HT6 es un receptor acoplado a proteína G que estimula la actividad de la adenilato ciclasa. Esta estimulación resulta en un incremento en la liberación del AMPc, cuya concentración permite la clasificación de los ligandos en agonistas/antagonistas (50). Este receptor también se ve involucrado en otras rutas de señalización celulares, como la Fyn-tirosina quinasa o los canales de K⁺ (51). Recientemente se ha visto que tres rutas independientes, que activan la proteína G, están involucradas en la señalización del receptor 5-HT6: (i) la señal reguladora de la quinasa, que juega un papel importante en la proliferación, supervivencia y muerte celular; (ii) una segunda ruta que lleva a la activación de Jun; y más recientemente (iii), la vía mTOR, que juega un papel esencial en el desarrollo neuronal (52).

La ruta de señalización del receptor 5-HT6 conduce a la liberación de otros neurotransmisores. Específicamente, los antagonistas de este receptor ocasionan un aumento

en los niveles extracelulares de acetilcolina, glutamato y noradrenalina en varias regiones cerebrales. Por su parte, los agonistas inhiben la transmisión de glutamato a nivel corticoestriatal. Por tanto, estos elementos sugieren que el receptor 5-HT6 está involucrado en la modulación de los procesos cognitivos y en la regulación del humor (53).

Más particularmente, en lo que a desórdenes del estado de ánimo se refiere, tanto agonistas como antagonistas pueden evocar respuestas idénticas con respecto a la depresión y ansiedad en modelos animales (54). De todas maneras, los posibles mecanismos de estos efectos son diversos y no están totalmente esclarecidos. En lo que respecta a los agonistas 5-HT6, varios compuestos han demostrado actividad antidepressiva y ansiolítica en ratas sometidas al *Forced swim test*(55).

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, con el objetivo de mejorar el perfil de eficacia y seguridad de los fármacos.

El descubrimiento de los efectos antidepressivos de acción rápida derivados del antagonismo del receptor NMDA, ejercidos por la ketamina, ha generado una nueva línea de investigación terapéutica para esta patología. Sin embargo, aún existen muchas cuestiones clínicas sin respuesta; queda por determinar si el antagonismo del receptor NMDA por parte de este fármaco es la única diana implicada en su efecto antidepressivo, la posible disminución de los efectos antidepressivos de la ketamina tras varios días de administración intravenosa y si otros antagonistas del receptor NMDA pueden ser tan eficaces en el tratamiento de la depresión sin ocasionar la adicción y toxicidad característica de la ketamina. En conjunto, la administración de dosis sub-anestésicas repetidas de ketamina parece segura, bien tolerada y eficaz en estudios de investigación preclínica y clínica, sin embargo, actualmente no hay datos suficientes para recomendar el uso a largo plazo de este fármaco en el tratamiento de la depresión. Otros fármacos relacionados con la señalización glutamatérgica han sido estudiados en animales, sin embargo se carece aún de datos clínicos sobre su efectividad y seguridad en humanos.

La investigación sobre las dianas glutamatérgicas parece prometedora, pero actualmente se encuentra en sus primeras etapas y se requieren más estudios antes de la incorporación de los antagonistas del glutamato a la terapéutica habitual de los trastornos depresivos.

En lo que respecta al sistema purinérgico, las evidencias presentadas anteriormente ponen de manifiesto una relación entre este sistema y los trastornos anímicos, lo que lleva a pensar que este sistema ofrece multitud de potenciales dianas terapéuticas en el tratamiento de estas enfermedades. De hecho, ensayos clínicos de agentes farmacológicos, que tienen como diana este sistema, han generado resultados prometedores, aunque los ensayos más extensivos han tenido lugar principalmente sobre la modulación purinérgica por inhibición de la xantina oxidasa. Estos estudios sugieren que agentes farmacológicos capaces de cruzar la barrera hematoencefálica e inhibir el metabolismo de la adenosina, provocarían una reducción en los niveles de ácido úrico y serían útiles en el tratamiento de la manía.

A parte del sistema glutamatérgico y purinérgico, se están llevando a cabo multitud de investigaciones sobre otras dianas susceptibles de estar implicadas en los trastornos anímicos.

El receptor sigma-1 puede ser una diana farmacológica intracelular interesante, ya que gracias a su localización particular, es capaz de regular, vía chaperona, las comunicaciones entre orgánulos, y así controlar numerosos procesos celulares, como la diferenciación neuronal, la supervivencia celular o la producción de energía. El estudio de este receptor y sus ligandos busca abrir un nuevo camino para el desarrollo de fármacos, más allá de la teoría de las monoaminas, en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas.

Otra línea de investigación se centra en la modulación del receptor 5-HT₆ y sus numerosos ligandos. De hecho, actualmente se están llevando a cabo varios ensayos clínicos para el tratamiento del Alzheimer y otros desórdenes cognitivos, así como para la obesidad y la esquizofrenia. La gran mayoría de estos ligandos son antagonistas del receptor 5-HT₆, aunque existen numerosos estudios que apoyan la utilidad de agonistas 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

1. Kurhe Y, Mahesh R. Mechanisms linking depression comorbid with obesity. An approach for serotonergic type 3 receptor antagonist as novel therapeutic intervention. *Asian Journal of Psychiatry*. 2015; 17: 3-9.
2. Gerhard D, Wohleb E, Duman R. Emerging treatment mechanisms for depression. Focus on glutamate and synaptic plasticity. *Drug Discovery Today*. 2016.
3. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRI. *Biochemical Pharmacology*. 2015; 95: 81-97.
4. Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. Chicago, IL: Chicago Medical Book Company. 1921.
5. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev*. 1972;24:509-81.
6. Phillis JW, Kostopoulos GK. Adenosine as a putative transmitter in the cerebral cortex: Studies with potentiators and antagonists. *Life Sci*. 1975;17:1085-94.
7. Burnstock G. The purinergic nerve hypothesis. *Ciba Found Symp*. 1977;48:295-314.
8. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev*. 2007;87:659-797
9. Fields RD, Burnstock G. Purinergic signalling in neuron-glia interactions. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:423-36.
10. Machado-Vieira R, Lara DR, Souza DO, Kapczinski F. Purinergic dysfunction in mania: an integrative model. *Med Hypotheses*. 2002;58:297-304.
11. Sperlagh B, Csölle C, Ando RD, Goloncser F, Kittel A, Baranyi M. The role of purinergic signaling in depressive disorders. *Neuropsychopharmacol Hung* 2012;14:231-8.
12. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res*. 2007;38:247-52.
13. Burnstock G. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:575-90.
14. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev*. 2007;87:659-797.
15. Wei CJ, Li W, Chen JF. Normal and abnormal functions of adenosine receptors in the central nervous system revealed by genetic knockout studies. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1808:1358-79.
16. Cunha RA, Ferre S, Vaugeois JM, Chen JF. Potential therapeutic interest of adenosine A2A receptors in psychiatric disorders. *Curr Pharm Des*. 2008;14:1512-24.
17. Paul S, Elsinga PH, Ishiwata K, Dierckx RA, van Waarde A. Adenosine A(1) receptors in the central nervous system: their functions in health and disease, and possible elucidation by PET imaging. *Curr Med Chem*. 2011;18:4820-35.
18. Baker JG, Hill SJ. A comparison of the antagonist affinities for the Gi- and Gs-coupled states of the human adenosine A1-receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320: 218-28.
19. Zezula J, Freissmuth M. The A(2A)-adenosine receptor: a GPCR with unique features?. *Br J Pharmacol*. 2008;153(Suppl. 1):S184-90.
20. Weisman GA, Woods LT, Erb L, Seye CI. P2Y receptors in the mammalian nervous system: pharmacology, ligands and therapeutic potential. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012;11:722-38.
21. Skaper SD, Debetto P, Giusti P. The P2X7 purinergic receptor: from physiology to neurological disorders. *FASEB J* 2010;24:337-45.
22. Karve AV, Jagtiani SS, Chitnis KA. Evaluation of effect of allopurinol and febuxostat in behavioral model of depression in mice. *Indian J Pharmacol*. 2013;45:244-7.
23. Cao X, Li LP, Wang Q, Wu Q, Hu HH, Zhang M, et al. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nat Med*. 2013;19:773-7.
24. Kirshenbaum GS, Saltzman K, Rose B, Petersen J, Vilsen B, Roder JC. Decreased neuronal Na⁺, K⁺ -ATPase activity in Atp1a3 heterozygous mice increases susceptibility to depression-like endophenotypes by chronic variable stress. *Genes Brain Behav*. 2011;10:542-50.
25. Pereira VS, Casarotto PC, Hiroaki-Sato VA, Sartim AG, Guimaraes FS, Joca SR. Antidepressant- and anticomulsive-like effects of purinergic receptor blockade: Involvement of nitric oxide. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:1769-78.
26. Hamilton N, Vayro S, Kirchhoff F, Verkhatsky A, Robbins J, Gorecki DC, et al. Mechanisms of ATP- and glutamate-mediated calcium signaling in white matter astrocytes. *Glia*. 2008;56:734-49.
27. Oliveira Rda L, Seibt KJ, Rico EP, Bogo MR, Bonan CD. Inhibitory effect of lithium on nucleotide hydrolysis and acetylcholinesterase activity in zebrafish (*Danio rerio*) brain. *Neurotoxicol Teratol*. 2011;33:651-7.
28. Kaster MP, Santos AR, Rodrigues AL. Involvement of 5-HT1A receptors in the antidepressant-like effect of adenosine in the mouse forced swimming test. *Brain Res Bull*. 2005;67:53-61.
29. Elmenhorst D, Basheer R, McCarley RW, Bauer A. Sleep deprivation increases A(1) adenosine receptor density in the rat brain. *Brain Res*. 2009;1258:53-8.
30. Gimenez-Llort L, Fernandez-Teruel A, Escorihuela RM, Fredholm BB, Tobena A, Pekny M, et al. Mice lacking the adenosine A1 receptor are anxious and aggressive, but are normal learners with reduced muscle strength and survival rate. *Eur J Neurosci*. 2002;16:547-50.
31. El Yacoubi M, Ledent C, Parmentier M, Bertorelli R, Ongini E, Costentin J, et al. Adenosine A2A receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on pharmacology and A2A receptor knockout mice. *Br J Pharmacol*. 2001;134:68-77.
32. Wei CJ, Li W, Chen JF. Normal and abnormal functions of adenosine receptors in the central nervous system revealed by genetic knockout studies. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1808:1358-79.
33. El Yacoubi M, Ledent C, Parmentier M, Bertorelli R, Ongini E, Costentin J, et al. Adenosine A2A receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on pharmacology and A2A receptor knockout mice. *Br J Pharmacol*. 2001;134:68-77.
34. Schmidt AP, Lara DR, Souza DO. Proposal of a guanine-based purinergic system in the mammalian central nervous system. *Pharmacol Ther*. 2007;116:401-16.
35. Porciuncula LO, Vinade L, Wofchuk S, Souza DO. Guanine based purines inhibit [(3)H]glutamate and [(3)H]AMPA binding at postsynaptic densities from cerebral cortex of rats. *Brain Res*. 2002;928:106-12.
36. Chan HY, Jou SH, Juang YY, Chang CJ, Chen JJ, Chen CH, et al. A single-blind, comparative study of zotepine versus haloperidol in combination with a mood stabilizer for patients with moderate-to-severe mania. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64:162-9.
37. Deutschenbau L, Beck J, Kiyhankhadiv A, Mühlhauser M, Borgwardt S, Walter M, Hasler G, Solberger D, Lang E. Role of calcium, glutamate and NMDA in major depression and

- therapeutic application. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2016; 64:325-333.
38. Ladarola D, Niciu M, Richards E, VandeVoort J, Ballard E, Lundin N, Nugent C, Machado-Vieira R, Zarate C. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression. A perspective review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 ; 6(3) : 97-114.
39. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:261–5.
40. Frederickson CJ, Koh J, Bush, AI. The Neurobiology of zinc in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6:449–462.
41. Holst B, Egerod KL, Schild E, Vickers SP, Cheetham S, Gerlach LO, Storzjohann L, Stidsen CE, Jones R, Beck-Sickinger AG, Schwartz TW. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by oestatin. *Endocrinology* 2007; 148: 13–20.
42. Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY, Altamura C, Desnyder R. Lower serum zinc in Major Depression is a sensitive marker of treatment resistance and other immune/inflammatory response in that illness. *Biol Psychiatry*. 1997; 42: 349–358.
43. Banke TG, Gegelashvili G, Physiol. Tonic activation of group I mGluRs modulates inhibitory synaptic strength by regulating KCC2 activity. 2008; 586:4925–4934.
44. Młyniec K, Doboszewska U, Szewczyk B, Sowa-Kućma M, Misztak P, Piekoszewski W, Trela F, Ostachowicz B, Nowak G. The involvement of the GPR39-Zn(2⁺)-sensing Receptor in the Pathophysiology of Depression. *Studies in rodent models and suicide victims. Neuropharmacology*. 2014; 79:290–97.
45. Hayashi T, Tsai SY, Mori T, Fujimoto M, Su TP. Targeting ligand-operated chaperone sigma-1 receptors in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2011;15(5):557-577.
46. Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2⁺) signalling and cell survival. *Cell*. 2007; 131(3): 596-610.
47. Fujimoto M, Hayashi T, Urfer R, Mita S, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones regulate the secretion of brain-derived neurotrophic factor. *Synapse*. 2012;66(7):630-639.
48. Monsma FJ, Shen Y, Ward RP, Hamblin MW, Sibley DR. Cloning and Expression of a Novel Serotonin Receptor with High Affinity for Tricyclic Psychotropic Drugs. *Mol Pharmacol*. 1993; 43: 320–327.
49. Tassone A, Madeo G, Schirinzi T, Vita D, Puglisi F., Pontiero G, Borsini F, Pisani A, Bonsi P. Activation of 5-HT6 Receptors Inhibits Corticostriatal Glutamatergic Transmission. *Neuropharmacology*. 2011; 61: 632–637.
50. Sebben M, Ansanay H, Bockaert J, Dumuis A. 5-HT6 Receptors Positively Coupled to Adenylyl Cyclase in Striatal Neurons in Culture. *NeuroReport*. 1994; 5: 2553–2557.
51. Yun HM, Kim S, Kim HJ, Kostenis E, Kim JI, Seong JY, Baik JH, Rhim H. The Novel Cellular Mechanism of Human 5-HT6 Receptor through an Interaction with Fyn. *J Biol Chem*. 2007; 282: 5496–5505.
52. Meffre J, Chaumont-Dubel S, Mannoury la Cour C, Loiseau F, Watson DJG, Dekeyne A, Séveno M, Rivet JM, Gaven F, Déleris P, Hervé D, Fone KCF, Bockaert J, Millan MJ, Marin P. 5-HT6 Receptor Recruitment of mTOR as a Mechanism for Perturbed Cognition in Schizophrenia. *EMBO Mol Med*. 2012; 4: 1043–1056.
53. Schechter LE, Lin Q, Smith DL, Zhang G, Shan Q, Platt B, Brandt MR, Dawson L, Cole D, Bernotas R, Robichaud A, Rosenzweig-Lipson S, Beyer CE. Neuropharmacological Profile of Novel and Selective 5-HT6 Receptor Agonists: WAY-181187 and WAY-208466. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33: 1323–1335.
54. Carr GV, Schechter LE, Lucki I. Antidepressant and Anxiolytic Effects of Selective 5-HT6 Receptor Agonists in Rats. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2011; 213: 499–507.
55. Svenningsson P, Tzavara ET, Qi H, Carruthers R, Witkin JM, Nomikos GG, Greengard P. Biochemical and Behavioral Evidence for Antidepressant-like Effects of 5-HT6 Receptor Stimulation. *J Neurosci*. 2007; 27: 4201–4209.