

València, 14 de noviembre de 2024

Descubren cómo los antidepresivos activan un receptor clave en la plasticidad neuronal

- Un trabajo liderado por el Instituto de Biomedicina de Valencia (CSIC) describe el mecanismo por el que la fluoxetina activa el receptor que controla las conexiones sinápticas de las neuronas
- El estudio, publicado en 'Nature Communications', contribuirá a desarrollar nuevos antidepresivos, además de conocer mejor el funcionamiento de un receptor implicado en ciertos tipos de cáncer



Un grupo de investigación internacional liderado por el Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha descubierto el mecanismo molecular por el que la fluoxetina, uno de los antidepresivos más usados a nivel mundial, activa un importante receptor que regula la supervivencia neuronal y la plasticidad de las conexiones neuronales en nuestro cerebro. El estudio, publicado en *Nature Communications*, contribuirá a desarrollar nuevas moléculas para obtener antidepresivos con mayor actividad. Además, como este receptor está implicado en algunos tumores de pulmón, páncreas y mama, esta investigación aporta valiosa información para el tratamiento de estos tipos de cáncer, donde su activación está desregulada.

En concreto, el trabajo liderado por el investigador del CSIC Marçal Vilar desde la Unidad de Bases Moleculares de la Neurodegeneración del IBV, ha descubierto el mecanismo molecular por el que los antidepresivos del tipo fluoxetina activan el receptor TrkB, un elemento muy importante que regula las conexiones sinápticas de las neuronas. Este receptor está asociado al factor neurotrófico derivado del cerebro, más conocido por sus siglas en inglés BDNF, una proteína llamada neurotrofina que tiene un papel muy importante durante el desarrollo del cerebro y en la plasticidad del sistema nervioso, incluso durante la madurez.

“La conexión entre BDNF y el receptor TrkB es crucial para la supervivencia neuronal, los cambios estructurales y la plasticidad neuronal”, explica **Marçal Vilar**, autor principal del trabajo. “BDNF actúa como factor de crecimiento axonal, factor de supervivencia y modulador sináptico en el sistema nervioso central. También juega un papel importante en el mantenimiento y la plasticidad de los circuitos neuronales. Varios estudios han demostrado su importancia en el tratamiento y recuperación de trastornos neurodegenerativos y neurotraumáticos”, asegura el investigador del CSIC.

Utilizando técnicas de resonancia magnética en membranas modelo, que reproducen un ambiente parecido a las membranas reales de las células, el equipo de investigación ha conseguido determinar la estructura de la parte menos soluble y más compleja de un receptor, su dominio transmembrana. Así han conseguido localizar el lugar preciso donde los antidepresivos se unen al receptor TrkB, algo que se desconocía previamente. “Con este conocimiento hemos demostrado la unión en esa región del receptor TrkB de fármacos utilizados como antidepresivos como la fluoxetina, además de determinar el mecanismo molecular de su acción terapéutica”, resume el investigador del CSIC.

Nuevos antidepresivos

Las aplicaciones de este estudio son claras. “Por primera vez tenemos datos estructurales de la región exacta de interacción entre los antidepresivos y el receptor, lo que puede facilitar el desarrollo de moléculas que puedan ser utilizadas como nuevos antidepresivos con una mayor actividad”, afirma Vilar. “Ahora que sabemos dónde actúan a nivel molecular, se pueden utilizar nuestras estructuras para diseñar mejores moléculas que interactúen en esa misma región”, puntualiza.

Además, como este tipo de receptores también están implicados en el cáncer, determinar su mecanismo de activación puede facilitar el desarrollo de moléculas que puedan inhibir su actividad centrándose en esta región. “Los receptores de la familia Trk, conocidos como TrkA, TrkB y TrkC, fueron descubiertos por Mariano Barbacid en los años 90 en diversos tipos de cáncer”, recuerda Vilar. Así, entender cómo se activan estos receptores a nivel molecular aporta información para el tratamiento en situaciones donde su activación está desregulada, como es en el caso en algunos tumores.

En la investigación han colaborado equipos del Instituto de Química Bioorgánica de Rusia; del Instituto de Neurociencia y del Laboratorio de Biología BIO@SNS del Consejo Nacional de Investigación de Italia; y de la Universidad Johns Hopkins de Estados Unidos.

Referencia:

Kot, E.F., Goncharuk, S.A., Franco, M.L. et al. ***Structural basis for the transmembrane signaling and antidepressant-induced activation of the receptor tyrosine kinase TrkB.*** *Nature Communications* 15, 9316 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53710-7>