

València, 14 de novembre de 2024

## **Descobreixen com els antidepressius activen un receptor clau en la plasticitat neuronal**

- Un treball liderat per l'Institut de Biomedicina de València (CSIC) descriu el mecanisme pel qual la fluoxetina activa el receptor que controla les connexions sinàptiques de les neurones
- L'estudi, publicat en 'Nature Communications', contribuirà a desenvolupar nous antidepressius, a més de conèixer millor el funcionament d'un receptor implicat en uns certs tipus de càncer



Un grup d'investigació internacional liderat per l'Institut de Biomedicina de València (IBV), del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), ha descobert el mecanisme molecular pel qual la fluoxetina, un dels antidepressius més usats a nivell mundial, activa un important receptor que regula la supervivència neuronal i la plasticitat de les connexions neuronals al nostre cervell. L'estudi, publicat en *Nature Communications*, contribuirà a desenvolupar noves molècules per a obtenir antidepressius amb major activitat. Ademés, com aquest receptor està implicat en alguns tumors de pulmó, pàncrees i mama, aquesta investigació aporta valuosa informació per al tractament d'aquests tipus de càncer, on la seua activació està desregulada.

En concret, el treball liderat per l'investigador del CSIC **Marçal Vilar** des de la Unitat de Bases Moleculares de la Neurodegeneració de l'IBV, ha descobert el mecanisme molecular pel qual els antidepressius del tipus fluoxetina activen el receptor TrkB, un element molt important que regula les connexions sinàptiques de les neurones. Aquest receptor està associat al factor neurotròfic derivat del cervell, més conegut per les seues sigles en anglés BDNF, una proteïna anomenada neurotrofina que té un paper molt important durant el desenvolupament del cervell i en la plasticitat del sistema nerviós, fins i tot durant la maduresa.

“La connexió entre BDNF i el receptor TrkB és crucial per a la supervivència neuronal, els canvis estructurals i la plasticitat neuronal”, explica Marçal Vilar, autor principal del treball. “BDNF actua com a factor de creixement axonal, factor de supervivència i modulador sinàptic al sistema nerviós central. També juga un paper important en el manteniment i la plasticitat dels circuits neuronals. Diversos estudis han demostrat la seua importància en el tractament i recuperació de trastorns neurodegeneratius i neurotraumàtics”, assegura l'investigador del CSIC.

Utilitzant tècniques de ressonància magnètica en membranes model, que reproduïxen un ambient semblant a les membranes reals de les cèl·lules, l'equip d'investigació ha aconseguit determinar l'estructura de la part menys soluble i més complexa d'un receptor, el seu domini transmembrana. Així han aconseguit localitzar el lloc precís on els antidepressius s'uneixen al receptor TrkB, alguna cosa que es desconeixia prèviament. “Amb aquest coneixement hem demostrat la unió en eixa regió del receptor TrkB de fàrmacs utilitzats com a antidepressius com la fluoxetina, a més de determinar el mecanisme molecular de la seua acció terapèutica”, resumeix l'investigador del CSIC.

## Nous antidepressius

Les aplicacions d'aquest estudi són clares. “Per primera vegada tenim dades estructurals de la regió exacta d'interacció entre els antidepressius i el receptor, la qual cosa pot facilitar el desenvolupament de molècules que puguen ser utilitzades com a nous antidepressius amb una major activitat”, afirma Vilar. “Ara que sabem on actuen a nivell molecular, es poden utilitzar les nostres estructures per a dissenyar millors molècules que interaccionen en eixa mateixa regió”, puntualitza.

A més, com aquesta mena de receptors també estan implicats en el càncer, determinar el seu mecanisme d'activació pot facilitar el desenvolupament de molècules que puguen inhibir la seua activitat centrant-se en aquesta regió. “Els receptors de la família Trk, coneguts com TrkA, TrkB i TrkC, van ser descoberts per Mariano Barbacid en els anys 90 en diversos tipus de càncer”, recorda Vilar. Així, entendre com s'activen aquests receptors a nivell molecular aporta informació per al tractament en situacions on la seua activació està desregulada, com és en el cas en alguns tumors.

En la investigació han col·laborat equips de l'Institut de Química Bioorgànica de Rússia; de l'Institut de Neurociència i del Laboratori de Biologia BIO@SNS del Consell Nacional d'Investigació d'Itàlia; i de la Universitat Johns Hopkins dels Estats Units.

**Referència:**

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>