

Biología molecular de la depresión

Alteraciones intraneuronales y desarrollo de nuevas oportunidades terapéuticas

Dr. Alvaro LISTA VARELA



Médico Psiquiatra y Psiconeurofarmacólogo.
Profesor Invitado Extranjero del Postgrado de Psiconeurofarmacología y del Doctorado en Neurociencias de la Universidad de Chile.
alista@prg.com.uy

La depresión es una de las enfermedades más frecuentes en la comunidad y en asistencia primaria. Su prevalencia está entre el 10 y el 30% anual, respectivamente. A su vez, de los pacientes con depresión mayor, el 50% padece al menos otra enfermedad médica comorbida. Es decir, es imperioso para el médico no especialista y para el sistema de salud reconocer la depresión, diagnosticarla adecuadamente y tratarla correctamente desde su primer episodio.

Introducción

Los avances neurocientíficos sobre las alteraciones biológicas que subyacen en el cerebro y el organismo todo de un paciente con depresión han sido espectaculares. En los últimos años se ha progresado enormemente en la comprensión de las alteraciones intraneuronales de la enfermedad. Estas son menos conocidas por el médico clínico, especialista o generalista. Por ello el objetivo de este artículo es revisar sucintamente las evidencias más robustas de las alteraciones moleculares en la depresión desde la membrana al núcleo neuronal.

Para poder entender e integrar la información molecular y clínica, y como actúan los tratamientos biológicos y psicológicos en las enfermedades neuropsiquiátricas hemos desarrollado un modelo conceptual de integración psicobiológica. Se utiliza a continuación este modelo en forma parcial en sus capas informativas celulares, es decir, del genoma a la membrana neuronal.

Todos los organismos vivos *son* información singular soportada en capas moleculares y funcionales (energéticas) precisas. A saber, por ejemplo, la información en nuestros genes, esta contenida en el genoma y el soporte material es la molécula del ADN. Esta información puede fluir hacia otra capa informática cuando el gen se expresa, el transcriptoma, la molécula que la soporta es el ARN. Esta información fluye hacia otra capa informática, el proteoma, y es la estructura aminoacídica (estructura primaria) y las otras estructuras de las proteínas su soporte. Este flujo de información es bidireccional y exquisitamente regulado por una maquinaria molecular en gran parte conocida.

Al interior de cualquier célula en un momento dado se están dando interacciones moleculares con finalidades funcionales y estructurales que dependen entre otras cosas del fenotipo celular y del entorno (información que reciben) en el cual se encuentren. Estas interacciones moleculares, que se pueden precisar, que forman verdaderas ramas de avenidas de información intracelular, yo las llamo *interactomas moleculares*. Estos interactomas pueden tener propiedades que le son propias de acuerdo a la estirpe celular y al momento funcional. Son vías por donde fluye información desde la membrana celular al núcleo y de este a la membra-

na. Todas las funciones complejas de las células son llevadas a cabo por estos interactomas moleculares, verdadero "cerebro" informático molecular de las células.

Estos interactomas son horizontales y verticales, e interconectados en verdaderos circuitos moleculares. Describiré varios ejemplos a continuación, pero digamos aquí que las moléculas que participan de los interactomas tienen una organización particular dependiendo del compartimento celular donde se encuentren. Por ejemplo, en la membrana celular se asocian en complejos heteroméricos precisos que regulan la transducción de la llegada de información molecular diversa a la neurona, actuando como una red horizontal de procesamiento de la información (ver más adelante el heterómero receptor adenosinérgico 2A-receptor dopaminérgico D2-receptor glutamatérgico metabotrópico 5 en la neurobiología de la depresión).

El modelo sigue este orden en la secuencia *bottom-up*: genoma á epigenoma á transcriptoma á proteoma á interactoma (molecular y neuronal) á cognoma á conductoma á fenotipo.

El transcriptoma, proteoma, interactoma y cognoma forman los endofenotipos o fenotipos intermediarios. Seguiremos en el análisis, el orden antes señalado.

Alteraciones moleculares intraneuronales en la depresión

Genoma

Diversas variantes polimórficas han sido implicadas en la depresión. El primer concepto a tener es que en las enfermedades complejas, como la depresión, no habrá un solo gen involucrado, ni la transmisión será mendeliana, sino que dependerá de múltiples variables genéticas, que se asociarán en los distintos individuos, para algunos esto será suficiente para que la depresión se exprese en algún momento de la vida, para otros la combinación genómica no será suficiente por sí sola, y la depresión se desarrollará de acuerdo a las situaciones de vida que experimente el individuo.

Un ejemplo de lo que acabamos de expresar es el de las variantes polimórficas del promotor del gen del transportador de la serotonina. Los sujetos homocigotos *c/c* tendrán una vulnerabilidad mayor para el desarrollo de depresión que los