

El Residente

REVISIÓN - PUNTO DE VISTA

Factor neurotrófico derivado del cerebro en el trastorno depresivo mayor

Gabriela Armas Castañeda,* Rodolfo Eduardo Pezoa Jares,*
Josué Alberto Vásquez Medina**

RESUMEN. El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad psiquiátrica, con una prevalencia de 10-25% en mujeres y 5-12% en varones en algún momento de sus vidas. Las neurotrofinas son requeridas para la neurogénesis, el mantenimiento de la función neuronal y la integridad estructural de las neuronas. Así, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es una molécula prometedora, dado que se asocia con los cambios estructurales neuronales en los modelos de depresión, y es un blanco potencial para los antidepresivos. Se ha encontrado que los niveles séricos del BDNF están disminuidos en pacientes con TDM, en comparación con controles sanos; a su vez, estos niveles se incrementan después del tratamiento con antidepresivos. Existen diversos estudios en donde se evidencia que la administración exógena del BDNF potencializa la fuerza sináptica y la arborización de neuronas corticales e hipocámpales.

Palabras clave: Trastorno depresivo mayor, factor neurotrófico derivado del cerebro y plasticidad cerebral.

ABSTRACT. Major Depressive Disorder (MDD) is a psychiatric illness with a lifetime prevalence of 10-25% in women, and 5-12% in men. Neurotrophins are required for neurogenesis, maintenance of neuronal function, and for neural structure integrity. Being so, Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) is a promising molecule for study, since it is associated with neuronal structural changes on animal models of depression, and it is a potential target for antidepressants. It has been found that BDNF serum levels are decreased in patients with MDD, as compared with healthy controls, and its levels increase after treatment with antidepressives. Evidence from several studies indicate that exogenous administration of BDNF increases synaptic force, as well as branching of cortical and hippocampal neurons.

Key words: Major depressive disorder, brain-derived neurotrophic factor, brain plasticity.

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por ánimo bajo, síntomas vegetativos y físicos, malestar clínicamente significativo y/o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo (APA, 2000). El TDM tiene una alta prevalencia, ya que afecta mundialmente a 340 millones de personas

(Greden, 2003), con porcentajes de 10-25% en las mujeres y 5-12% en los hombres durante algún momento de su vida (APA, 2000). Es una importante carga en términos humanos y económicos, por lo que la OMS ha estimado que esta enfermedad se convertirá en la segunda causa de discapacidad hacia el año 2020.

Factor neurotrófico derivado del cerebro

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), es la neurotrofina que tiene mayor expresión en el cerebro de los mamíferos, de manera particular en la corteza cerebral y el hipocampo (Duman et al, 2001). Las neurotrofinas desempeñan un papel crítico en el desarrollo del cerebro y continúan ejerciendo su acción de manera importante en la plasticidad del sistema nervioso maduro (Theo-

* Dirección de Enseñanza.

** Dirección de Servicios Clínicos.

Dirección para correspondencia:

Gabriela Armas Castañeda

E-mail: gabrielaarmasc@yahoo.com.mx

Recibido: 15 de enero de 2010

Aceptado con modificaciones: 10 de febrero de 2010

nen, 1995). Asimismo, son requeridas para la neurogénesis, el mantenimiento de la función neuronal y la integridad estructural de las neuronas (Duman et al, 2001, Duman, 2002).

El BDNF es expresado principalmente en las células nerviosas, pero puede producirse en prácticamente todas las células del sistema inmune periférico, incluyendo a los linfocitos T CD4+ y CD8+, linfocitos B y monocitos. Las neurotrofinas efectúan sus acciones a través de dos clases de receptores: los receptores de tirosincinasa (Trk), que presentan una alta afinidad hacia las neurotrofinas maduras y los receptores p75, que presentan baja afinidad hacia las proteínas maduras, pero alta hacia las inmaduras o precursoras. El BDNF, al unirse a sus receptores TrkB, activa cascadas de señalización; se da mediante la fosforilación de un aminoácido (Ser-133) por medio de distintas kinasas (PKA, PKC, CaMK y elementos de la cascada MARK) (Tsai, 2004).

BDNF y TDM

Existe suficiente evidencia de que el tratamiento anti-depresivo genera cambios plásticos en la conectividad neuronal, los que conducen de manera gradual a una mejora en el procesamiento de información con posterior recuperación neuronal del ánimo (Castren, 2005).

Además de sus bien establecidas acciones en la regulación de la supervivencia, diferenciación y mantenimiento de las funciones de poblaciones neuronales específicas, el BDNF participa en procesos de plasticidad neuronal.

Duman y colaboradores (Duman, 2002), implicaron a las neurotrofinas en la depresión; ellos demostraron que el estrés por inmovilización disminuye la expresión de BDNF en hipocampo de rata. De igual modo, otros tipos de estrés crónico o la administración de glucocorticoides pueden provocar atrofia, o incluso muerte de neuronas vulnerables de hipocampo de ratas y de primates. Algunos tipos de neuronas, como las CA3, son más vulnerables al estrés, mientras que otras poblaciones neuronales son sensibles, además, a los glucocorticoides, la hipoxia, la isquemia o la hipoglucemia. En pacientes deprimidos existe un déficit funcional hipocampal, que se manifiesta por su incapacidad de contro-

lar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA); además, mediante resonancia magnética nuclear (RNM) se ha observado una disminución del volumen hipocampal y de algunas estructuras cerebrales en la depresión (Campbell et al, 2004). Estos estudios constituyen una base de la teoría molecular de la depresión y del efecto de los agentes antidepresivos normalizando los niveles de glucocorticoides y aumentando los niveles de BDNF (Duman, 2002, Duman et al, 2001).

El BDNF juega un papel principal en mecanismos de aprendizaje y memoria. Es transportado desde las neuronas granulares de la circunvolución dentada a las neuronas piramidales CA3. En ausencia de este factor, las células entran en procesos de muerte celular programada o apoptosis. Las proteínas necesarias para la muerte celular son las caspasas, una familia de cisteinoproteasas que se activa durante el proceso proteolítico. Una de las vías intramoleculares activadas por el BDNF es la cascada de la MAPk, gracias a la cual se fosforila y bloquea el factor pro-apoptótico BAD. El producto final de esta vía es la activación de la proteína CREB, encargada en la expresión del factor anti-apoptótico Bcl-2. Se cree que la expresión de este factor puede conducir a la diferenciación neuronal, dependiendo de si las células expresan los receptores de noradrenalina (NA) o serotonina (5HT) apropiados. De esta manera, la pérdida neuronal observada en la depresión puede deberse a alteraciones de los factores que controlan la muerte celular programada (por ejemplo, un descenso de Bcl-2 o un aumento de factor BAD). Es en la regulación del CREB y Bcl-2 donde se están centrando actualmente ciertas líneas de investigación de nuevos tratamientos (Caetano et al, 2007).

Así, el BDNF implicado en remodelación estructural, plasticidad neuronal y reestructuración sináptica, es prometedor como molécula candidata para su estudio, asociada a los cambios estructurales en los modelos de depresión y blanco potencial para los antidepresivos. Diferentes estudios sugieren la implicación del BDNF en la fisiopatología de los trastornos afectivos, como también se ha demostrado que es blanco de los antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo (Nestler et al, 2002, Hashimoto et al, 2004). Se ha encontrado que los niveles séricos del

BDNF están disminuidos en pacientes con TDM, en comparación con controles sanos; a su vez, estos niveles se incrementan después del tratamiento con antidepresivos (Aydemir et al, 2005).

Existen diversos estudios en donde se evidencia que la administración exógena del BDNF potencializa la fuerza sináptica y la arborización de neuronas corticales e hipocampales (Mamounas et al, 2000).

Bibliografía

1. APA (2000). Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR), (4a edn) Arlington VA: American Psychiatric Publishing, Inc.
2. 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(2): 261-5.
3. Caetano SC, Fonseca M, Hatch JP, Olvera RL, Nicoletti M, Hunter K, Lafer B, Pliszka SR, Soares JC. Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neurosci Lett* 2007; 427(3): 142-7.
4. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161(4): 598-607.
5. Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(3): 241-6.
6. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7(Suppl 1): S29-34.
7. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J et al. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(6): 836-44.
8. Greden JF. Physical symptoms of depression: unmet needs. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 7): 5-11.
9. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 45(2): 104-14.
10. Mamounas LA, Altar CA, Blue ME, Kaplan DR, Tessarollo L, Lyons WE. BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain. *J Neurosci* 2000; 20(2): 771-82.
11. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34(1): 13-25.
12. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995; 270(5236): 593-8.
13. Tsai SJ. Down-regulation of the Trk-B signal pathway: the possible pathogenesis of major depression. *Med Hypotheses* 2004; 62(2): 215-8.