

El papel de la melatonina como modulador de la organización del citoesqueleto

Gloria Benitez-King*

Summary

Melatonin is a highly lipophilic hormone that crosses the lipid bilayer of cellular membranes. It causes multiple cellular responses in unicellular organisms, plants, and vertebrates. This hormone conveys photoperiodic signals to all organisms and recently it has been described that it functions as a free radical scavenger.

The mechanisms by which melatonin causes pleiotropic cellular responses have been partially disclosed: Melatonin binds to plasma membranal receptors coupled to both adenylate cyclase and phospholipase C pathways. It also binds to orphan nuclear receptors of the retinoid family. Moreover, melatonin binds and modulates the activity of two intracellular proteins calmodulin and protein kinase C. This mechanism is related to ancient physiological processes phylogenetically well preserved, such as cytoskeletal rearrangements. In this paper I review the evidence supporting that melatonin modulates the organization of the three main cytoskeletal components: microtubules, microfilaments and intermediate filaments. Also, the current knowledge about the mechanisms by which the hormone modulates cytoskeleton organization and its possible physiological consequences are presented.

Key words: Melatonin, calmodulin, protein kinase C, mechanism of action, cytoskeleton.

Resumen

La melatonina (MEL) es una hormona lipofílica que cruza las membranas biológicas y que causa múltiples respuestas fisiológicas en diversos organismos de la escala filogenética. Su función principal es la de sincronizar la actividad biológica con el ciclo luz-oscuridad. Recientemente, se ha descrito que la hormona también funciona como un captador de radicales libres. El mecanismo de acción que subyace a los efectos pleiotrópicos de la MEL no se conoce con exactitud. Se ha descrito que la hormona actúa por medio de tres mecanismos de acción: la (MEL) se une a receptores membranales acoplados a las vías de señalamiento de la adenilato ciclase y de la fosfolipasa C; la MEL se une a proteínas nucleares que pertenecen a la familia de los receptores retinoidales; y la MEL se une y modula la actividad de la calmodulina (CaM) y de la proteína cinasa C (PKC). Este último mecanismo de acción de la MEL se relaciona con algunos aspectos de la fisiología celular filogenéticamente conservados, tales como la modulación del arreglo del citoesqueleto. En este artículo de revisión se presenta la evidencia que apoya que la MEL modula la organización de los principales componentes del

citoesqueleto; microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios. Además se describe el conocimiento acumulado hasta la fecha sobre los mecanismos celulares básicos que subyacen a esta respuesta y las posibles implicaciones funcionales.

Palabras clave: Melatonina, calmodulina, proteína cinasa C, mecanismo de acción, citoesqueleto.

Introducción

La melatonina (5-metox-N-acetiltriptamina) (MEL) es una hormona lipofílica que cruza las membranas biológicas (30) y que causa múltiples respuestas metabólicas y fisiológicas en los organismos unicelulares, las plantas y los vertebrados (26). Esta hormona, es secretada por la glándula pineal en la fase oscura del fotoperiodo (40). Su función principal es la de sincronizar la actividad biológica con el ciclo luz-oscuridad (40). Recientemente, se ha descrito que la hormona también funciona como un captador de radicales libres (41) protegiendo a los tejidos del daño generado por estas moléculas. En el cerebro, la MEL actúa como un neuromodulador al modificar la recaptura, la liberación y la síntesis de varios neurotransmisores (2,15,20,35).

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción que subyace a los efectos pleiotrópicos de la MEL. Se ha descrito que la hormona actúa por medio de tres mecanismos de acción: la MEL une a los receptores membranales (21,42) acoplados a las vías de señalamiento de la adenilato ciclase (42) y de la fosfolipasa C (33); la MEL se une a las proteínas nucleares que pertenecen a la familia de los receptores retinoidales (18); y la MEL se une y modula la actividad de la calmodulina (CaM) y de la proteína cinasa C (PKC) (8,9). Este último mecanismo de acción de la MEL se relaciona con algunos aspectos de la fisiología celular filogenéticamente conservados, tales como la modulación del arreglo del citoesqueleto.

La organización estructural del citoesqueleto regula funciones celulares primordiales como son la morfología celular, la división celular, la exocitosis, la endocitosis, la adhesión celular, el movimiento citoplasmático, la polaridad celular, la locomoción, el movimiento de organelos, etc. (14,25). En particular, se sabe que los microtúbulos participan en la definición de la estructu-

* Departamento de Neurofarmacología. Instituto Mexicano de Psiquiatría. División de Investigaciones Clínicas. Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo-Huipulco, 14370 México, D.F. Teléfono (525) 573 2437. Telefax (525) 513 3722

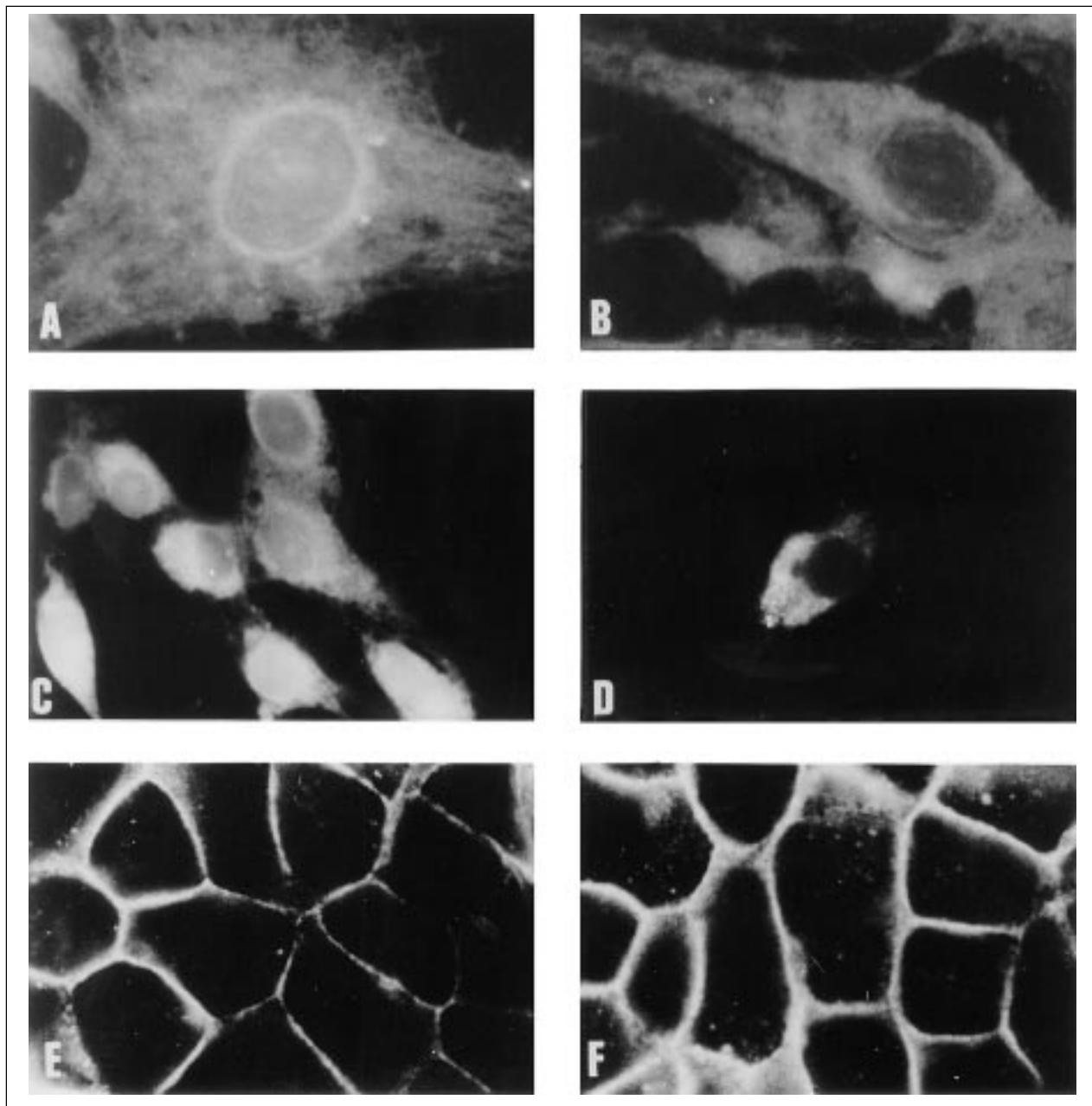


Figura 1. Efecto de la melatonina sobre la organización del citoesqueleto en células cultivadas. Las células N1E-115 (A-D) o MDCK (E-F) se incubaron con el vehículo (A, C, E) o con 1 nM de MEL (B, D, F) durante 30 minutos (A, B), o 6 horas (C-F). Las células se fijaron y se tiñeron con un anticuerpo anti-tubulina (A, B), o anti-vimentina (C,D) y con un segundo anticuerpo acoplado a FITC para observar los microtúbulos y los filamentos intermedios, respectivamente. Los microfilamentos se tiñeron con faloidina rodamina. Las preparaciones se observaron con un microscopio de epifluorescencia. Aumento 5000 X (A, B). Aumento 2500 X (C-F).

ra de los circuitos neuronales que constituyen los axones y las dendritas y que, además, participan en el fenómeno de la plasticidad neuronal favoreciendo las conexiones interneuronales (39); también, participan en el transporte axoplásmico. Los microtúbulos constituyen un sistema de rieles sobre los cuáles se transportan las vesículas desde el soma de la neuronas hasta las terminales sinápticas o viceversa (transporte anterógrado y retrógrado) (44). El transporte axonal puede ser modulado por la disponibilidad de los rieles, que se promueven cuando los microtúbulos se alargan y se restringe por su despolimerización (44). Por otro lado, se sabe que los filamentos intermedios, que son

otros componentes del citoesqueleto, participan como soporte de otros organelos celulares, y determinan el calibre de los axones (29). La organización de los microfilamentos también desempeña un papel importante en la fisiología neuronal. Se sabe que el proceso de liberación de los neurotransmisores cambia el arreglo de los microfilamentos de actina (46). La despolarización neuronal causa la apertura de los canales de calcio y la liberación de las vesículas sinápticas por exocitosis. La fosforilación de las proteínas (tipo sinapsina I) que anclan las vesículas simpáticas a los microfilamentos, y la activación de las proteínas fragmentadoras de los filamentos de actina, convergen

en un desensamble parcial de los microfilamentos que permite el movimiento de las vesículas hacia las terminaciones nerviosas (46).

La melatonina y el citoesqueleto

Los primeros trabajos publicados sobre la MEL y el citoesqueleto aparecieron en la década de los años setenta. En éstos se describieron los efectos de la hormona sobre los procesos celulares dependientes de los microtúbulos en los organismos unicelulares en las células vegetales, en los vertebrados inferiores y en los mamíferos (7). La MEL causa el movimiento de granulos de pigmento en los melanocitos de la piel del sapo y en el epitelio de las células retinoidales y coroideas (28,37). También antagoniza los efectos de la colchicina sobre la dispersión de los gránulos en los melanocitos de la piel del sapo (32) y el arresto mitótico inducido por la colchicina en las células Hela (22). En las células de las raíces de la cebolla causa la ruptura del aparato mitótico (5), y en el *stentor coeruleus* produce un retraso en la regeneración de las bandas orales (4). En las células de los mamíferos, la hormona inhibe el transporte axoplásmico (16) y aumenta el número de microtúbulos en la glándula pineal de la rata (23). Estas últimas observaciones llevaron al doctor Daniel Cardinali a proponer la "hipótesis microtubular" para explicar algunas acciones de la MEL (17). Sin embargo, no fue sino hasta 1990 cuando se publicaron las primeras imágenes visuales de los citoesqueletos de células cultivadas con concentraciones fisiológicas de MEL (11). En este trabajo se demostró que la hormona produce un cambio en la organización de los microfilamentos en las células MDCK y el alargamiento de los microtúbulos en las células de neuroblastoma NIE-115 (11). Basados en los resultados obtenidos en este trabajo, y en los hallazgos anteriores acerca de los efectos de la MEL sobre el citoesqueleto, se propuso la hipótesis de que por medio del rearreglo cíclico del citoesqueleto, la hormona podría sincronizar la actividad fisiológica celular con el fotoperiodo (11). En la actualidad se sabe que la hormona modifica la organización de los tres componentes principales del citoesqueleto. La organización de los microtúbulos (27), los microfilamentos (10,11) y los filamentos intermedios (6) se modifican de manera reversible cuando las células se cultivan en presencia de concentraciones fisiológicas de MEL. Se conoce parcialmente el mecanismo por medio del cual la MEL modula el arreglo del citoesqueleto, y se sabe que en este proceso participan las interacciones de la MEL con la CaM y la PKC (8,9).

La MEL se une a la CaM *in vitro* (12) y a la localizada en la membrana plasmática con alta afinidad y en presencia de calcio (43). Un sistema reconstituido de polimerización de tubulina *in vitro*, fue útil para entender el mecanismo por el cual la interacción MEL-CaM cambia la organización de los microtúbulos. La polimerización de la tubulina *in vitro* depende de GTP (45). En presencia de las proteínas asociadas a los microtúbulos (MAPs), el efecto inhibidor del calcio sobre la polimerización de los microtúbulos se incrementa por la adición de CaM (13,31). La MEL previene este efecto inhibidor de CaM a concentraciones fisiológicas,

causando el alargamiento de los microtúbulos (27). Este efecto es muy semejante al producido por los antagonistas de la CaM: la trifluoperazina (10 μ M) y el compuesto 48/80 (30 μ g/ml) (27,38). También se observa el alargamiento de los microtúbulos en la preparación de citoesqueletos *in situ* de las células N1E-115, incubados con 10⁻⁹ M de MEL (27). La hormona protege la red de microtúbulos del efecto despolimerizante de Ca⁺⁺/CaM. En los citoesqueletos *in situ* tratados con MEL, los microtúbulos son más largos y gruesos que los de los citoesqueletos controles despolimerizados por la activación de la CaM endógena por Ca⁺⁺ (27). Al faltar una CaM activa, la MEL a concentraciones farmacológicas (10⁻⁵ M) inhibe la polimerización de microtúbulos, tanto *in vitro* como en los citoesqueletos *in situ* (27). Estos hallazgos explican plausiblemente los efectos, aparentemente contradictorios, que tiene la MEL sobre algunos procesos dependientes de la estructura de los microtúbulos, reportados en la bibliografía (7).

También se ha descrito parcialmente el mecanismo por el cual la MEL modifica la organización de los filamentos intermedios de vimentina. Se sabe que la PKC se encuentra asociada con los filamentos intermedios (36). Los ésteres de forbol se unen al dominio regulador de la PKC y estimulan su actividad. La enzima activa y fosforila a la vimentina y modifica la distribución de los filamentos intermedios (1). Recientemente se encontró que en las células de neuroblastoma, la MEL activa a la PKC, aumenta dos veces la fosforilación de la vimentina y rearregla la organización tanto de los filamentos intermedios de vimentina como de la PKC, con un curso temporal semejante al del 12-13 miristato acetato de forbol (PMA) (6). También se demostró que la MEL induce el traslado de la isoforma alfa de la PKC, pero no de la PKC epsilon, lo que sugiere que la hormona interacciona con las isoformas dependientes de calcio (9). Esta interacción es directa, ya que la hormona estimula la actividad de la enzima aislada en un sistema *in vitro* (2) y en una preparación de filamentos intermedios *in situ*. Esta preparación carece de membrana plasmática y contiene PKC endógena. En presencia de ATP y de calcio, la hormona causa un rearreglo de la vimentina semejante al efecto producido por el PMA. Los filamentos intermedios de las células controles se observaron como fibras largas distribuidas en el citoplasma. En cambio, en presencia de la hormona o del éster del forbol se observó la inmunoreactividad a la vimentina como fluorescencia difusa distribuida alrededor del núcleo (Benitez-King y col, manuscrito en preparación).

Recientemente se encontró que la MEL modula el arreglo de los microfilamentos de actina y el transporte de agua en las células MDCK por medio de la interacción concertada de la hormona con la CaM y la PKC. Las células MDCK forman uniones herméticas y transportan agua por la ruta paracelular (19). El grado de sellado de las uniones herméticas depende de la estructuración de los microfilamentos en el anillo cortical que modula, a su vez, el transporte de agua por la ruta paracelular. El agua transportada se acumula entre la cara basolateral y la superficie sólida de la caja de cultivo y levanta la monocapa formando ampollas o domos

(34). Se sabe que tanto la CaM como la PKC se encuentran estructuralmente asociadas a los microfilamentos, y que ambas proteínas intervienen en la modulación de la polimerización de actina (24,36). En este modelo se encontró que la MEL aumenta la formación de domos de manera específica y reversible, en un tiempo óptimo de 6 horas y con una curva dosis-respuesta en forma de campana. La concentración con la que la hormona aumentó óptimamente el número de domos fue de 1 nM. Además, se demostró que el efecto de la hormona sobre la formación de domos está relacionado con una mayor estructuración de los microfilamentos de actina tanto en las fibras de tensión como en el anillo poliédrico cortical (figs. 1E y 1F). Mediante la utilización de inhibidores específicos de la PKC (bisindolmaleimida y calfostina C) y de un antagonista específico de la CaM (opobiolina) también se demostró que el mecanismo que subyace a la reorganización de los microfilamentos en anillos corticales y en fibras de tensión está mediado por la interacción de la hormona con la PKC y la CaM, respectivamente (10).

Conclusiones y perspectivas

Hasta ahora, la evidencia acerca de los efectos de la MEL sobre el citoesqueleto se ha obtenido en las célu-

las en cultivo de origen neuronal, así como en los modelos derivados de los tejidos periféricos. Los efectos de la hormona sobre la organización de los microtúbulos, los filamentos intermedios y los microfilamentos son reversibles, y se producen a concentraciones semejantes a las que circulan en el plasma en condiciones fisiológicas durante la noche. Esta evidencia apoya la hipótesis de que por medio de la modulación cíclica del citoesqueleto, la MEL podría modificar la fisiología celular y acoplarla al fotoperíodo. Esto implicaría la existencia de un cambio circadiano en la citoarquitectura del cerebro y de los órganos periféricos. Finalmente, es importante señalar la necesidad de investigar cuáles son los mecanismos básicos por medio de los cuales la MEL modifica la citoarquitectura en cada tipo celular, para entender cómo son recibidas e integradas las señales del medio ambiente a nivel subcelular.

Agradecimientos

Agradezco la colaboración del M en C Gerardo Ramírez y de la bióloga Ma Eugenia Hernández. Algunos de los resultados mencionados en esta revisión forman parte de sus tesis de postgrado. Agradezco al señor Raúl Cardoso la preparación del material fotográfico. Este trabajo se llevó a cabo con el apoyo del CONACYT donativo No 322OPN9607.

REFERENCIAS

1. ANDO SK, TANABEK Y, GONDA C, SATO M: Inagaki. Domain and sequence specific phosphorylation of vimentin induced disassembly of the filament structure. *Biochemistry*, 28:2974-2979, 1989.
2. ANTON-TAY F, CHOU C, ANTON S, WURTMAN RJ: Brain serotonin concentration: Elevation following intraperitoneal administration of melatonin. *Science*, 162:277-278, 1968.
3. ANTON-TAY F, RAMIREZ I, MARTINEZ G, BENITEZ-KING G: In vitro stimulation of protein kinase C by melatonin. *Neurochem Res*, 23:605-610, 1998.
4. BANERJEE S, KEER V, WINSTON M, KELLEHER KJ, MARGULIS L: Melatonin inhibitor of microtubule based oral morphogenesis. In Stentor Coeruleus. *J Protoozol*, 19:108-113, 1972.
5. BANERJEE S, MARGULIS L: Mitotic arrest by melatonin. *Exp Cell Res*, 78:314-318, 1973.
6. BENITEZ-KING G: PKC activation by melatonin modulates vimentin intermediate filament organization in N1E-115 cells. *J Pineal Res*, 1999 (en prensa).
7. BENITEZ-KING G, ANTON-TAY F: Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects. *Experientia*, 49:635-641, 1993.
8. BENITEZ-KING G, ANTON-TAY F: The role of melatonin in cytoskeletal remodeling is mediated by calmodulin and protein kinase C. *Front Horm Res*, 21:154-159, 1996.
9. BENITEZ-KING G, ANTON-TAY E: Calmodulin and protein kinase C α are two Ca^{++} binding proteins that mediate intracellular melatonin signaling. En: *Pineal Gland Update: 1996 From Molecular Mechanisms to Clinical Implications*. Webb SM, Puig-Domingo M, Moller M, Pevet P, (eds). PJD Publications Limited, 13-20, Nueva York, 1997.
10. BENITEZ-KING G, RAMIREZ G: Protein C/calmodulin: An intracellular signaling system involved in actin. Microfilament rearrangements elicited by melatonin. *Neuro Immuno Modulation*, 6:448, 1999.
11. BENITEZ-KING G, HUERTO-DELGADILLO L, ANTON-TAY F: Melatonin effects on the cytoskeletal organization of MDCK and neuroblastoma N1E-115 cells. *J Pineal Res*, 9:209-220, 1990.
12. BENITEZ-KING G, HUERTO-DELGADILLO L, ANTON-TAY F: Binding of 3H-Melatonin to calmodulin. *Life Sci*, 53:201-207, 1993.
13. BERKOWITZ SA, WOLFF J: Intrinsic calcium sensitivity of tubulin polymerization. *J Biol Chem*, 256:11216-11223, 1981.
14. BERSHADSKY AD, VASILEV JM: En: *Cytoskeleton*, Plenum Press, Nueva York, 1988.
15. CARDINALI DP, NAGLE CA, FREIRE F, ROSNER JM: Effects of melatonin on neurotransmitter uptake and release by synaptosome-rich homogenates of the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology*, 18:72-85, 1975.
16. CARDINALI DP, FREIRE F: Melatonin effects on brain. Interaction with microtubule protein, inhibition of fast axoplasmic flow and induction of crystalloid and tubular formation in the hypothalamus. *Mol Cell Endocrinol*, 2:317-330, 1975.
17. CARDINALI DP: Molecular biology of melatonin: Assessment of the "microtubular hypothesis of melatonin action". En: *Melatonin Current Status and Perspectives*. Birau N, Schloot W, (eds), 247-256, Pergamon Press, Nueva York, 1981.
18. CARLBERG C, WIESSENBERG I: The orphan receptor family RZR/ROR melatonin and 5-lipoxygenase: An unexpected relationship. *J Pineal Res*, 18:171-178, 1995.
19. CEREIJIDO M, ROBBINS ES, DOLAN WJ, ROTUNNO CA, SABATINI DD: Polarized monolayers formed by epithelial cells on a permeable and translucent support. *J Cell Biol*, 77:853-880, 1978.
20. DUBOCOVICH ML: Melatonin a potent modulator of dopamine release in the retina. *Nature*, 306:782-784, 1983.
21. DUBOCOVICH ML: Melatonin receptors: are there multiple subtypes. *Tips*, 16:50-56, 1995.
22. FITZGERALD TJ, VEAL A: Melatonin antagonizes colchicine induced mitotic arrest. *Experientia*, 32:372-373, 1976.
23. FREIRE F, CARDINALI DP: Effects of melatonin treatment and environmental lighting on the ultrastructural

- appearance, melatonin sintesis norepinephrine turnover and microtubule protein content of the rat pineal gland. *J Neural Trans*, 37:237-257, 1975.
24. GLENNY JR, WEBER K: Calmodulin-binding proteins of the microfilaments present in isolated brush borders and microvilli of intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*, 255:10551-10554, 1980.
25. GRATZER WB, BAINES AJ: Calmodulin and cytoskeletal function. En: *Molecular Aspects of Cellular Regulation: Calmodulin*. Cohen P, Klee JCB (eds). Elsevier, Amsterdam, Nueva York, Oxford, 5:357-364, 1988.
26. HARDELAND R, BALZER I, POEGGELER B, FUHRBERG B, URIAH H, BEHMANN G, WOLF R, MEYER TJ, REITER RJ: On the primary functions of melatonin in evolution: Mediation of photoperiodic signals in a unicell, photo-oxidation, and scavenging of free radicals. *J Pineal Res*, 18:104-111, 1995.
27. HUERTO-DELGADILLO L, ANTON-TAY F, BENITEZ-KING G: Effects of melatonin on microtubule assembly depend on hormone concentration: Role of melatonin as a calmodulin antagonist. *J Pineal Res*, 17:55-62, 1994.
28. JACKSON WT: Regulation of mitosis II. Interaction of isopropyl N-phenyl-carbamate and melatonin. *J Cell Sci*, 5:745-755, 1969.
29. JULIEN JP, MUSHYNSKY WE: Neurofilaments in health and disease. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 61:1-23, 1998.
30. KOPIN IJ, PARE CM, AXELROD J, WEISSBACH H: The fate of melatonin in animals. *J Biol Chem*, 236:3027-3075, 1961.
31. KUMAGAI HE, NISHIDA E, KOTANI S, SAKAI H: On the mechanism of calmodulin-induced inhibition of microtubule assembly *in vitro*. *J Biochem*, 99:521-525, 1986.
32. MALAWISTA SE: The effects of colchicine and cytochalasin B on the hormone-induced movement of melanin granules in frog dermal melanocytes. En: *Endocrinology*. Scow RO, Ebling FJG, Henderson IW (eds), Excerpta, Amsterdam, 288, 1973.
33. McARTHUR A, HUNT A, GILLETE M: Melatonin action and signal transduction in the rat suprachiasmatic circadian clock: activation of protein kinase C at dusk and dawn. *Endocrinology*, 138:627-634, 1997.
34. MEZA I, IBARRA G, SABANERO M, MARTINEZ-PALOMO A, CEREIJIDO M: Occluding junctions and cytoskeletal components in a cultured transporting epithelium. *J Cell Biol*, 87:746-754, 1980.
35. MITCHELL CK, REDBURN DA: Melatonin inhibits Ach release from rabbit retina. *Visual Neurosci*, 7:479-486, 1991.
36. MURTI KG, KAUR K, GOORHA RM: Protein kinase C associates with intermediate filaments and stress fibers. *Exp Cell Res*, 202:36-44, 1992.
37. PANG SF, YEW DT: Pigment aggregation by melatonin in the retinal pigment epithelium and choroid of guinea-pigs, Cavia porcellus. *Experientia*, 35:231-233, 1978.
38. PERRINO BA, CHOU IN: Calmodulin modulation of adverse effects of Cd²⁺ on microtubules and tubulin polymerization *in vitro*. *In vitro*, 3: 227-234, 1989.
39. RATUSHNYAK AS, ZAPARA TA, ZHARKIKH AA, RATUSHNYAK OA: Effects of changes in dinamic equilibrium in microtubule and microfilament system on the plastic responses of neurons. *Neurosci Behav Physiol*, 27(4):353-359, 1997.
40. REITER RJ: Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*, 12:151-180, 1991.
41. REITER RJ, POEGGELER B, TAN DX, CHEN LD, MANCHESTER LC, GUERRERO JM: Antioxidant capacity of melatonin: A novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol Letts*, 15:103-116, 1993.
42. REPPERT SM, WEAVER DR, EBISAWA T: Cloning and characterization of a mammalian receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*, 13:1177-1185, 1994.
43. ROMERO MP, GARCIA-PERGAÑEDA A, GUERRERO JM, OSUNA C: Membrane-bound calmodulin in *Xenopus laevis* oocytes as a novel binding site for melatonin. *FASEB J*, 12:1401-1408, 1998.
44. SCHWARTZ JH: Axonal transporte components, mechanisms, and specificity. *Annu Rev Neurosci*, 2:467-504, 1979.
45. SHELANSKI ML, GASKIN F, CANTOR R: Microtubule assembly in the absence of added nucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA*, 70:765-768, 1973.
46. TRIFARO J-M, VITALE ML: Cytoskeleton dinamics during neurotransmitter release. Elsevier Science Publishers Ltd. *TINS*, 16:466-472, 1993.

CISMAD CENTRO DE INFORMACION EN SALUD MENTAL Y ADICCIONES

EL Centro de Información en Salud Mental y Adicciones, adscrito a la División de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales del IMP, pone a disposición de los interesados su acervo bibliográfico integrado por libros, publicaciones periódicas, artículos y datos estadísticos relacionados con la salud mental y el consumo de drogas, alcohol y tabaco en el país. Los usuarios pueden consultar amplia información sobre temas tan diversos como violencia, suicidio, depresión, esquizofrenia, familia, niños de la calle, consumo de drogas, grupos de autoayuda, principales problemas relacionados con las adicciones, medidas preventivas y alternativas de tratamiento.

SERVICIOS DISPONIBLES

- Orientación y asesoría.
- Préstamo interno de materiales para consulta y fotocopiado.
- Consulta a discos compactos.
- Consultas a bases de datos.
- Información sobre instituciones de investigación, centros de atención y expertos e investigadores en cada una de las áreas de especialidad.
- Edición de guías bibliográficas y discos compactos.
- Atención de Solicitudes:
Vía telefónica
Fax
Correo
Correo electrónico

El CISMAD ofrece sus servicios de lunes a viernes de 8:30 a 15:00 hrs., en Calz. México Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Del. Tlalpan, México D.F., C.P. 14370. Tels. 655 28 11 Ext. 157, 160, 196. Fax 513 33 09. email: cisma@imp.edu.mx