Escrito por ABC.es / Pilar Quijada
Martes, 07 de Mayo de 2013 11:00

Disminuye la producción de neuronas en el hipocampo, necesarias para regular el estado de ánimo. Su inhibición revierte ese efecto y abre nuevas vías para tratar la depresión



(PILAR QUIJADA, 07/05/2013) Desde hace tiempo se sabe que el nacimiento de nuevas neuronas –neurogénesis- en una zona del cerebro denominada hipocampo es crucial para regular el estado de ánimo, entre otras funciones, y por tanto para evitar trastornos como la depresión. De hecho, esta patología y su tratamiento adecuado se han asociado con cambios en esa capacidad del cerebro adulto de seguir produciendo nuevas neuronas, de ahí que en los últimos años la denominada **"hipótesis neurogénica" de la depresión haya recibido tanta atención** . Esta hipótesis también da cuenta de la eficacia de la mayoría de los antidepresivos gracias a su capacidad para restaurar el ritmo de nacimiento de nuevas neuronas, un proceso que lleva su tiempo y que explicaría que el efecto de estos fármacos sobre el estado de ánimo no sea inmediato, sino que tenga un retraso de varias semanas.

Esta relación entre el estrés y la depresión está mediada por las hormonas implicadas en el estrés, denominadas glucocorticoides, como el cortisol, que regulan la neurogénesis en el hipocampo en función de las demandas del ambiente en que nos desenvolvemos.

Por ejemplo, **bajo ciertas condiciones el estrés puede ser beneficioso** y promover el nacimiento de nuevas neuronas regulado por el cortisol. Esto ocurre cuando el cortisol está elevado de forma transitoria
y conlleva un efecto placentero, como cuando nos enamoramos,
nos exponemos a ambientes novedosos agradables o cuando hacemos ejercicio físico.

Sin embargo ha visto que los niveles de esta hormona relacionada con el estrés también están aumentados en personas con depresión severa y en roedores sometidos a estrés. Aunque en este caso al mantenerse en el tiempo tiene efectos adversos, validando el hecho sabido de que **un poco de estrés es estimulante y beneficioso, mientras que un exceso tiene efectos perjudiciales para la salud**, poniendo en jaque a los sistemas nervioso e inmune. Y esto se debe a que se pone en marcha el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, que controla las reacciones frente al estrés y regula procesos como la digestión, el sistema inmune, las emociones, la conducta sexual y el metabolismo energético.

MENOS NEURONAS NUEVAS

El cortisol actúa sobre el receptor de glucocorticoides (GR), que facilita la activación de diversos genes y la producción de proteínas. El resultado final para el cerebro de este antiguo mecanismo de regulación es una disminución del nacimiento de nuevas neuronas. Sin embargo, los mecanismos moleculares por los que los glucocorticoides reducen el número de nuevas células en el cerebro eran poco conocidos.

El último número de PNAS **publica una investigación que aporta nuevas pistas en la relación depresión-estrés** . Llevado a cabo en el King College de Londres, el trabajo identifica una proteína clave en el efecto perjudicial a largo plazo del estrés y su relación con la depresión. Denominada SGK1, esta proteína ya era conocida por su papel en la regulación del equilibrio del sodio, pero los últimos estudios la relacionaban también con el estrés y la acción en el cerebro de las hormonas que lo regulan.

En este estudio, un equipo multidisciplinar estudió modelos celulares y animales antes de

confirmar sus hallazgos en muestras de sangre humana. En primer lugar, los investigadores se centraron en las células madre humanas del hipocampo, que son la fuente de las nuevas neuronas. Cuando añadieron cortisol a los cultivos de células para medir el efecto sobre la neurogénesis encontraron que la proteína llamada SGK1 era importante en la mediación de los efectos de las hormonas del estrés en la neurogénesis y sobre la actividad de la GR.

Al medir el efecto del cortisol a lo largo del tiempo encontraron que los niveles elevados de SGK1 prolongaban los efectos perjudiciales de las hormonas del estrés sobre la neurogénesis. Específicamente vieron que SGK1 potencia y mantiene el efecto a largo plazo de las hormonas del estrés, lo que logran manteniendo los receptores de los glucocorticoides (GR) activos.

Los investigadores han comprobado que SGK1 potencia y mantiene el efecto a largo plazo de las hormonas implicadas en el estrés, los glucocorticoides, incluso cuando los niveles de cortisol ya se han normalizado, y por tanto el estrés ha disminuido. Y lo hace mediante dos mecanismos distintos. Por un lado es capaz de provocar una activación duradera de los receptores de los glucocorticoides (GR), implicados en la respuesta al estrés. Y por otro, una vez que los GR se han activado disminuyen la proliferación celular en dos regiones del hipocampo, una implicada en la regulación del estado de ánimo y otra en la cognición.

Los autores han comprobado estos hallazgos en contextos clínicos y en modelos de ratón. Así han observado un aumento significativo de la molécula que hace posible que se produzca la proteína SGK1 (el ARN mensajero) en muestras de sangre de 25 pacientes deprimidos que no tomaban medicación. También han el mismo efecto en el hipocampo de ratas sometidas a estrés leve crónico o estrés prenatal.

NUEVOS TRATAMIENTOS

Estos hallazgos, resaltan los autores, señalan a SGK1 como un mediador de los efectos del cortisol sobre la proliferación y diferenciación de las células progenitoras que dan origen a las neuronas, y tiene particular relevancia en los trastornos mentales inducidos por el estrés, como la depresión.

Además **los investigadores han logrado revertir el efecto adverso del estrés sobre la neurogénesis** bloqueando SGK1 con un inhibidor previamente conocido (GSK650394), que podría convertirse en una nueva vía potencial para el desarrollo de nuevos fármacos contra la depresión.

En 2030 la depresión amenaza con convertirse en la primera causa mundial de enfermedad, según las previsiones de la Organización Mundial de la Salud, pero todavía sigue siendo una incógnita por qué los antidepresivos logran combatirla solo en un 50 o 60% de los casos. "Puesto que la reducción de la neurogénesis se considera parte del proceso que conduce a la depresión, **las vías moleculares que regulan este proceso pueden ser una estrategia terapéutica prometedora** .

Este nuevo mecanismo ahora descubierto puede ser particularmente importante frente a los efectos del estrés crónico en el estado de ánimo y los síntomas depresivos. Las intervenciones farmacológicas para reducir los niveles de SGK1 en pacientes con depresión pueden ser una estrategia potencial para el desarrollo de futuros tratamientos antidepresivos", señala Christoph Anacker, primer autor del artículo.

Fuente: ABC.es / Pilar Quijada