



Jesús Pintor Just

Académico Correspondiente. Editor asociado.

e-mail: edicion@ranf.com

En esta sección pretendemos llamar la atención sobre artículos publicados en revistas científicas extranjeras de alto nivel en el campo de la farmacia, farmacología y patología. Es imposible acceder a todo lo publicado en estas áreas por lo que en esta sección se pretende dar unas pinceladas de lo verdaderamente novedoso que se puede encontrar en la literatura científica. Se trata de un breve comentario sobre cada uno de los artículos en cuestión junto con su referencia, con el objeto de que el lector pueda buscar y acceder al texto completo si es de su gusto.

Intravenous delivery of a multi-mechanistic cancer-targeted oncolytic poxvirus in humans. Breitbach et al., (2011) Nature, 477, 99-104

Existen numerosas estrategias para abordar el tratamiento del cáncer en los seres humanos. Desde las estrategias más clásicas a las más modernas, todas ellas presentan numerosos inconvenientes. El empleo de pequeños péptidos así como el uso de los ARN de interferencia para el tratamiento de tumores, como tratamientos más novedosos, no han conseguido ser más eficaces en las células cancerígenas que en los tejidos normales. Para tratar de mejorar esta carencia y por medio de la manipulación de un virus de la viruela, se ha podido mejorar la eficacia y selectividad de los varios tratamientos. En este sentido, por medio del poxvirus JX-594 modificado para la expresión de transgenes, se ha podido demostrar que la infección con este virus es buen método para el tratamiento del cáncer. JX-594 infecta selectivamente, se replica y expresa los productos de los transgenes que porta en las células cancerígenas tras su inyección intravenosa y todo ello de una manera concentración dependiente. Todos los tejidos normales no se ven afectados clínicamente por el poxvirus, lo cual puede permitir un tratamiento más agresivo sobre las células tumorales. Esta estrategia abre la posibilidad de múltiples funciones y de la aplicación de nuevos productos que podrán expresarse selectivamente y a altas concentraciones en los tumores humanos. Además, puede permitir el marcaje de las células tumorales metastáticas. Esto resultará de gran ayuda para los abordajes de tipo quirúrgico al permitir con facilidad detectar las células cancerígenas frente a las normales.

mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists. Li et al., (2011) Science, 329, 959-964

La rápida respuesta de los antidepresivos, después de la administración de ketamina en el tratamiento de pacientes con depresión crónica, sugiere un posible nuevo enfoque para el tratamiento de los trastornos psicológicos y psiquiátricos. La depresión, que puede ser tratada con diversos tipos de fármacos que tardan semanas en mostrar su efecto, puede ser mejorada con el empleo del anestésico/relajante ketamina, que es un antagonista de los receptores de NMDA de glutamato y que ha sido utilizado para pequeñas cirugías, aunque recientemente se haya observado un aumento en su consumo como droga entre los jóvenes. El estudio del efecto de la ketamina en ratas, demuestra que mejora el comportamiento de las mismas frente a la depresión, ya que acelera el establecimiento de las sinapsis cerebrales, por medio de un proceso denominado sinaptogénesis. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a esta acción de la ketamina no habían sido identificados hasta la fecha. Se ha podido comprobar que la ketamina activa rápidamente la ruta intracelular del mTOR, lo que aumenta las proteínas sinápticas de señalización e incrementa a su vez el número y la función de las sinapsis de las neuronas de la corteza pre frontal de las ratas. Por otra parte, el bloqueo de la vía de señalización mTOR impide el efecto que produce la ketamina, variando por completo tanto la sinaptogénesis como las respuestas de comportamiento en los modelos de la depresión. En conjunto, no sería de extrañar que en un futuro los tratamientos para la depresión se vean suplementados con ketamina para permitir una recuperación más rápida de los pacientes.

The M3-muscarinic receptor regulates learning and memory in a receptor phosphorylation/arrestindependent manner. Poulin et al., (2011) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107, 9440-9445

La degeneración del sistema colinérgico, está considerada como la base patológica que subyace en el déficit cognitivo que presenta la enfermedad de Alzheimer. Esta característica de la patología, se cree que se encuentra asociada a una pérdida de señalización intracelular relacionada a su vez con los receptores colinérgicos muscarínicos del subtipo M1. Sin embargo, estudios recientes han puesto en duda si este es el principal receptor colinérgico relacionado con el aprendizaje y la memoria en el hipocampo. Se ha descrito un mecanismo alternativo, en el cual los componentes colinérgicos implicados serían los receptores del tipo M3. Estos receptores se expresan en numerosas regiones del cerebro incluyendo el hipocampo. La relevancia de este tipo de receptor muscarínico en el déficit cognitivo, ha sido posible entenderla gracias al empleo de ratones *knock-out* y *knock-in* del receptor, que muestran un déficit en el condicionamiento del miedo, en el aprendizaje y en la memoria. El mecanismo

utilizado por los receptores muscarínicos M3 en este proceso, implica la fosforilación de los receptores tras la administración del agonista, pero también la fosforilación de los receptores en los experimentos de condicionamiento frente al miedo. Este descubrimiento es relevante, pues una de las líneas de ataque frente a la enfermedad de Alzheimer es la estimulación colinérgica por medio de inhibidores de la acetilcolinesterasa. El receptor M3 está acoplado a una proteína Gq/11, sin embargo su fosforilación no afecta significativamente al acoplamiento entre el mismo y la proteína Gq/11, que tiene mucho que ver con el mecanismo de internalización dependiente de arrestina. A la luz de estos resultados, parece plausible que ligandos que afecten a la señalización del receptor muscarínico M3 a través de las vías de fosforilación / arrestina (proteína codificada en humanos por el gen *arrb1*) podrían tener un beneficio clínico en el tratamiento de los trastornos cognitivos.