

O21

DISC-1 regula la expresión del neuropéptido antidepresivo VGF en neuronas

Adriana Ramos¹, Carmen R. Seoane¹, Isaac Rosa², Jana Alonso³, Verian Bader⁴, Carsten Korth⁵, Ángel García², Jesús R. Requena¹

¹Departamento de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España, ²Departamento de Farmacología, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España, ³Laboratorio de Proteómica, IDIS, Santiago de Compostela, España, ⁴Department of neuropathology, Heinrich Heine University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, ⁵Department of Neuropathology, Heinrich Heine University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

adriana.ramos@usc.es

El truncamiento del gen Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) debido a la translocación cromosómica que se produce entre los cromosomas 1 y 11, descrita en una larga familia escocesa, se ha asociado con enfermedades mentales tales como esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión mayor. Hasta el momento, la función de DISC1 es desconocida, aunque se cree que actúa como una proteína de anclaje y se han descrito varias proteínas con las que interacciona directamente.

Quisimos indagar más sobre los mecanismos de acción de DISC1, para ello silenciamos DISC1 en SHSY-5Y (línea de neuroblastoma humano) utilizando shRNAs empaquetados en partículas lentivirales. Posteriormente analizamos el efecto de la deplección de DISC1 mediante análisis proteómico utilizando geles 2D.

Con estas células que tienen DISC1 silenciado obtuvimos que entre algunas de las proteínas que sufrieron cambios en sus niveles de expresión se encontraban 15 spots distintos que se correspondían con variantes de la proteína VGF (no acronímico). Este resultado fue confirmado mediante análisis por Western Blot en el que confirmamos que se producía una disminución en su expresión de un 50%. A su vez, los niveles de fosforilación de CREB, proteína inductora de la expresión de VGF, se encontraban disminuidos en nuestro sistema, y lo mismo ocurría con los niveles de fosforilación de AKT. Por otro lado, no existen cambios en el estado de fosforilación de ERK.

DISC1 regula la expresión de VGF a través de la ruta de señalización en la que se ven implicados AKT y CREB. VGF ha sido recientemente descrita por su actividad antidepresiva: se sobreexpresa mediante terapia electroconvulsiva y ejercicio voluntario, y su expresión se encuentra disminuida en los cerebros de pacientes afectados por trastorno bipolar. Por lo tanto, nosotros hipotetizamos que algunas de las acciones patogénicas con las que cursan las enfermedades relacionadas con el truncamiento de DISC1 podrían ser debidas a la disminución en la expresión de VGF.