

26 DE ENERO DE 2001

Estudios en la mosca de la fruta servirían para comprender la adicción a la cocaína

Unos investigadores han identificado una proteína del sistema nervioso de la mosca de la fruta, que es pariente de la molécula con la que la cocaína interactúa en el cerebro humano. Su descubrimiento ofrece la posibilidad de que los investigadores puedan manipular genéticamente la proteína de las moscas de la fruta, aumentando así su comprensión sobre cómo la cocaína altera el comportamiento y produce adicción.

Los investigadores también encontraron que la proteína que descubrieron, un transportador de dopamina en *Drosophila* (dDAT, por sus siglas en inglés), puede ser un ancestro molecular del transportador humano de dopamina—que es blanco de ataque de la cocaína—y del transportador de norepinefrina sensible a antidepresivos. De este modo, dicen los científicos, los estudios del transportador de dopamina en *Drosophila* pueden brindar información sobre cómo afectan las drogas a las moléculas transportadoras de neurotransmisores en otros organismos. El descubrimiento de dDAT realizado por la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), Susan G. Amara y por sus colegas, fue publicado en el número de enero de 2001 de *Molecular Pharmacology*.

"Muchos de los mismos genes y cascadas de señalización, que son cruciales para los cambios adaptativos asociados con el aprendizaje y la memoria de las moscas, también han sido relacionados con el efecto adictivo a largo plazo de la cocaína en mamíferos. Esto sugiere que la mosca podría resultar ser un modelo potencialmente útil para estudiar el efecto del abuso de drogas".

— Susan G. Amara

Las proteínas transportadoras de neurotransmisores son purificadores moleculares que se encuentran en los sistemas nerviosos de muchos organismos. Luego de que las neuronas liberan sus señales químicas en forma de neurotransmisores, estos se unen a las proteínas transportadoras de neurotransmisores y reciclan nuevamente hacia el interior de los compartimientos de almacenaje en las neuronas, para ser reutilizados posteriormente. La cocaína inhibe la incorporación del neurotransmisor dopamina, lo que causa una acumulación anormal de dopamina en la región entre las neuronas. Esta acumulación de dopamina produce euforia y otras conductas asociadas al uso de cocaína.

Según Amara, quien se encuentra en la Universidad de Ciencias de la Salud de Oregon, la búsqueda para dDAT comenzó como resultado de estudios realizados, sobre el efecto de la cocaína en el comportamiento de las moscas, por uno de los coautores del trabajo, Jay Hirsh de la Universidad de Virginia.

El trabajo de Hirsh demostró que las moscas responden a la cocaína con un aumento en la actividad locomotora, lo que se asemeja a las respuestas a la cocaína observadas en roedores y seres humanos”, dijo Amara. “Sus estudios también sugerían que habría un transportador en el sistema nervioso de *Drosophila* que se asemejaría a los transportadores de dopamina y de norepinefrina en seres humanos.

“Muchos de los mismos genes y cascadas de señalización, que son cruciales para los cambios adaptativos asociados con el aprendizaje y la memoria de las moscas, también han sido relacionados con el efecto adictivo a largo plazo de la cocaína en mamíferos. Esto sugiere que la mosca podría resultar ser un modelo potencialmente útil para estudiar el efecto del abuso de drogas”, dijo Amara.

El autor principal del trabajo, Peter Pörzgen, aprovechó la conocida secuencia genética del transportador humano de dopamina, para buscar secuencias relacionadas en la base de datos del genoma de *Drosophila*. Una vez que Pörzgen y sus colegas identificaron un segmento clave del genoma, llamado secuencia de expresión marcadora (EST, por sus siglas en inglés), utilizaron la EST para aislar y clonar el gen completo, a partir de una biblioteca de genes derivados de un extracto del material genético de *Drosophila*.

Hirsh y sus colegas utilizaron una sonda derivada de la secuencia de ADN de dDAT para demostrar que en la larva de mosca, el gen transportador de dDAT está expresado en neuronas que contienen dopamina. Estudios adicionales revelaron que cuando dDAT era introducido en células en cultivo, el transportador dDAT se comportaba como un híbrido entre los transportadores de mamíferos para dopamina y norepinefrina.

“Basados en nuestro análisis del transportador, supusimos que éste podría ser un transportador primitivo que eventualmente evolucionó para dar lugar a dos transportadores distintos en mamíferos—uno para norepinefrina y otro para dopamina”, dijo Amara.

“El descubrimiento de dDAT le da más peso a la idea de que la mosca es un modelo potencialmente interesante y único para estudiar los efectos de la cocaína en la conducta y las vías de adicción”, dijo. “Por ejemplo, se podrían generar mutantes en el comportamiento con diversas sensibilidades a la droga, y también anular al transportador para estudiar el impacto en el comportamiento.

El descubrimiento de dDAT ofrecería nuevos e importantes caminos de investigación, según el experto en el transportador de dopamina, Marc Caron, un investigador del HHMI que se encuentra en la Universidad de Duke. “El conocido poder genético de la *Drosophila* debería ayudarnos a examinar los interrogantes que permanecen sin respuestas en sistemas mamíferos”, dijo Caron. “Todavía no conocemos, por ejemplo, los elementos reguladores que hacen que un gen dado se exprese sólo en las células dopaminérgicas del cerebro. En la mosca, estos elementos debieran poder identificarse fácilmente”.

“La idea de poder estudiar el mismo paradigma—como los efectos gratificantes de la cocaína—en moscas y mamíferos, y de poder comparar y contrastar los resultados es muy atractiva.

Además, dijo Pörzgen, dDAT parece ser un híbrido de dos clases de transportadores, resultando ser un modelo potencialmente útil para entender los mecanismos básicos de la interacción entre las drogas y sus moléculas transportadoras. “Probablemente, las porciones del transportador que son similares al transportador de dopamina humano, probablemente estén involucradas en los efectos de la cocaína, y aquellos transportadores similares al transportador de norepinefrina podrían estar involucrados en la unión de los antidepresivos”, dijo.