

31 DE JULIO DE 2008

Investigadores identifican drogas que mejoran la resistencia para el ejercicio

Investigadores han identificado dos drogas que imitan muchos de los efectos fisiológicos del ejercicio. Las drogas aumentan la capacidad de las células de quemar grasa y son las primeras sustancias que se han demostrado mejoran la resistencia para el ejercicio.

Ambas drogas se pueden administrar por vía oral y funcionan al reprogramar genéticamente las fibras musculares de modo que utilizan mejor la energía y se contraen en forma repetitiva sin fatigarse. En experimentos de laboratorio, los ratones que tomaron las drogas corrieron más rápidamente y por más tiempo que los ratones normales en pruebas con una rueda para correr. Los animales a los que se les dio AICAR, una de las dos drogas, corrieron un 44 por ciento más de tiempo que los animales que no fueron tratados. El segundo compuesto, GW1516, tuvo un impacto más dramático en la resistencia, pero sólo cuando se lo combinaba con el ejercicio.

"Ésta droga es como ejercicio farmacológico"

— Ronald M. Evans

Ronald M. Evans, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes que condujo el estudio, dijo que las drogas que imitan el ejercicio podrían ofrecer una protección poderosa contra la obesidad y trastornos metabólicos relacionados. Podrían también ayudar a contrarrestar los efectos de enfermedades devastadoras de pérdida muscular como la distrofia muscular. Evans y sus colegas, que se encuentran en el Instituto Salk para Estudios Biológicos, publicaron sus resultados el 31 de julio de 2008, en una publicación adelantada en Internet de la revista *Cell*.

Debido a su preocupación por la posibilidad del abuso de las dos drogas que mejoran el rendimiento, Evans también ha desarrollado un estudio para detectar las sustancias en sangre y orina de atletas que podrían buscar una forma de aumentar su nivel competitivo.

En 2004, Evans y sus colegas diseñaron genéticamente ratones que tenían una composición muscular alterada y con suficiente resistencia física para correr una distancia dos veces mayor que la que corren los ratones normales. Estos ratones maratónicos tenían una resistencia innata al aumento de peso, aun

cuando se alimentaban con una dieta de alto contenido graso. Hicimos estos ratones y tenían bajo nivel de azúcar en sangre, no aumentaban de peso, tenían bajos niveles de grasas en sangre. Eran animales mucho más sanos, dijo Evans. Y cuando los pusimos en una rueda para correr, los ratones diseñados genéticamente corrieron dos veces más distancia que los ratones normales -se transformaron en corredores notables-.

Los científicos alcanzaron estos efectos al modificar un gen llamado PPAR-delta, que es un regulador principal de muchos genes. Evans y sus colegas demostraron que al mejorar la actividad de los PPAR-deltas, habían cambiado la red genética de las células musculares para favorecer el quemado de grasa en lugar de azúcar como fuente de energía. Pero los efectos observados en los ratones maratónicos fueron causados por una manipulación genética que estaba presente en sus cuerpos durante el desarrollo muscular. El grupo de Evans comenzó a preguntarse si podrían duplicar estos efectos al activar PPAR-delta en ratones adultos.

Habíamos demostrado que podíamos preprogramar al músculo utilizando ingeniería genética. Si se expresa este gen mientras se está formando el músculo, se puede aumentar la cantidad de fibras musculares que no se fatigan, dice Evans. Pero ¿qué sucede con la reprogramación en un adulto? Cuando todos los músculos están desarrollados, ¿se puede dar una droga que circule por el músculo por algunas horas y que re programe las fibras musculares existentes? Ese es un interrogante muy diferente.

PPAR-delta ha sido un blando de droga atractivo por mucho tiempo debido a su función central en el metabolismo, así que a Evans y a sus colegas no les faltaron compuestos químicos disponibles para estudiar. Comenzaron probando un compuesto llamado GW1516. Trataron a ratones jóvenes adultos con la droga durante cinco semanas. Medimos cambios en los genes y parecía que los músculos respondían, así que sabíamos que la droga funcionaba.

Por lo tanto, a pesar de que esperábamos que la droga aumentara dramáticamente la resistencia -dice Evans-, no hubo ningún cambio en el rendimiento para correr. Nada -ni siquiera un uno por ciento-.

Sorprendidos por esta falla espectacular, Evans y sus colegas decidieron intentar una metodología diferente, basándose en la experiencia de la vida real. Si no se tiene un buen estado físico -como es el caso de la mayoría de nosotros- y se desea cambiar, se tiene que hacer algo de ejercicio. La forma en que reprogramamos el músculo en adultos es mediante el entrenamiento.

Los científicos sometieron a dos grupos de ratones -uno que recibió la droga y uno que no la recibió- a entrenamiento intermitente. Los ratones corrieron por 30 minutos en una rueda para correr lenta por cinco días a la semana por un total de cuatro semanas. Al final del periodo de entrenamiento, todos los ratones -sin importar si habían recibido GW1516- habían mejorado su rendimiento. Los que habían recibido GW1516, sin embargo, corrieron un 68 por ciento más de tiempo que los que sólo habían hecho el entrenamiento. El efecto de la droga fue impresionante, dijo Evans.

A los científicos les intrigó esta interacción sinérgica y quisieron saber la forma en la que el ejercicio permitía que la droga funcionara. Una posibilidad era una enzima llamada quinasa dependiente de AMP (AMPK, por sus siglas en inglés). Durante el ejercicio, las células quemaron el ATP como su fuente primaria de energía. En el proceso, crean un subproducto llamado AMP. Cuando las células detectan la presencia de AMP, activan la AMPK. La activación de la AMPK crea más ATP para que la célula consuma. La AMPK también activa cambios que bajan el nivel de azúcar en sangre, sensibilizan las células a la insulina, permiten que las células quemem más grasa, suprimen la inflamación, e influyen vías metabólicas de otras formas. Ésta es una razón por la que el ejercicio es tan beneficioso.

El equipo de Evans encontró que además de llenar los almacenamientos de energía de la célula, la AMPK también ayuda a PPAR-delta a activar sus genes dianas. Se monta a PPAR-delta en el núcleo y turbo-carga su actividad transcripcional, explicó Evans. Pensamos que la actividad de AMPK es el secreto que permite que las drogas PPAR-delta funcionen.

La pregunta clave era si la activación química de AMPK es suficiente para hacer que el músculo piense que ha estado haciendo ejercicio. La segunda droga, llamada AICAR, les permitió contestar esa pregunta. AICAR imita al AMP, dijo Evans, así que el músculo piensa que está quemando grasa. Los investigadores se animaron cuando encontraron que cuando le daban la droga a los ratones, activaban muchos de los genes en músculos que se activaban por el ejercicio.

Después de cuatro semanas de tratamiento con AICAR, Evans y sus colegas hicieron nuevamente que los ratones sedentarios corrieran en la rueda. Encontraron que los ratones que habían recibido AICAR podían correr un 44 por ciento más de tiempo. Ésta droga es como ejercicio farmacológico, dice Evans. Después de cuatro semanas de recibir la droga, los ratones se comportaban como si hubieran hecho ejercicio. Dice que de hecho los que recibieron la droga corrieron en realidad por más tiempo y más distancia que los animales que recibieron entrenamiento mediante ejercicio.

Los animales que recibieron AICAR mejoraron su rendimiento para correr y su capacidad de quemar grasa. Sin embargo, ninguno de estos efectos fue tan fuerte como lo fue en los animales que recibieron ejercicio y activación de PPAR-delta vía GW1516.

Evans dijo que esto indica que las ventajas probablemente se deban a la colaboración entre la AMPK y las vías de señalización de PPAR-delta de las células. Los análisis genéticos del equipo apoyaron esta hipótesis; encontraron que las drogas solas activaron un subconjunto de genes inducidos por el ejercicio, pero la activación de ambas vías (al combinar GW1516 con ejercicio) activó un grupo más grande de genes. Muchos de esos genes regulan el metabolismo y la remodelación muscular. Evans y sus colegas llamaron esto el marcador genético del rendimiento.

Al igual que el ejercicio, las dos drogas activan una variedad de cambios que llevan a un mejor rendimiento de las células musculares y a la capacidad de

quemar grasa. Estos cambios incluyen un aumento en las mitocondrias, que son las estructuras responsables de producir energía; un cambio en el metabolismo que aprovecha los lípidos como fuente de energía; y un aumento en el flujo de sangre, que permite la entrega constante de grasa para ser quemada. A pesar de que los científicos sólo examinaron los efectos de las drogas sobre las células musculares en este estudio, Evans dice que es probable que le otorguen ventajas a otros sistemas afectados por ejercicio, tales como el corazón y los pulmones.

De acuerdo con los resultados de su grupo, Evans espera que el uso de moléculas pequeñas que imiten el ejercicio sirva para tratar y prevenir una variedad de trastornos comunes. Por ejemplo, la manera en la cual las drogas transformaron las fibras musculares de ratones sugiere que puede ser que ayuden a revertir la fragilidad muscular asociada al envejecimiento o a enfermedades como la distrofia muscular. Hemos abierto la posibilidad de un tratamiento realmente simple en un área de problemas de salud importantes para los cuales no hay tratamiento, dice.

De forma más general, las drogas podrían ofrecer las ventajas del ejercicio a personas que no hacen el suficiente ejercicio. Casi nadie realiza ejercicios por 40 minutos o una hora al día que es lo recomendado, dice. Para este grupo de personas, si hubiera una manera de imitar el ejercicio, haría que la calidad de ejercicio que hacen sea mucho más eficiente. Esto podría ser suficiente para mover a personas de la zona peligrosa hacia un riesgo más bajo, un punto de referencia más saludable. La intervención temprana puede prevenir la aparición de problemas más serios.

Evans espera que estos tipos de drogas sean atractivos para una variedad de individuos. Si a uno le gusta el ejercicio, le gusta la idea de lograr lo máximo con su esfuerzo, dice de GW1516. Si a uno no le gusta el ejercicio, le encanta la idea de obtener sus ventajas a través de una píldora, como con AICAR. Así que a pesar de que Evans ve enormes oportunidades para que las drogas que imitan el ejercicio beneficien la salud, también ve un serio potencial para el abuso.

Las drogas que mejoran la salud no sólo van a ser utilizadas por las personas que tienen problemas médicos. También pueden ser utilizadas por las personas que están sanas -o por los atletas que desean tener una ventaja- dijo Evans. Observó que el mundo de los deportes ha estado enterado, por mucho tiempo, del trabajo de su laboratorio que demuestra una relación entre PPAR-delta y la resistencia. Lo que es más, GW1516 tiene una estructura química relativamente simple y se puede sintetizar fácilmente. Evans anticipa que los atletas buscarán sus propias fuentes de la droga -si es que ya no la tienen-.

Preocupado por la posibilidad de abuso, Evans pensó que era importante desarrollar un examen que pueda detectar si la droga era utilizada como sustancia de mejoramiento del rendimiento. Con la ayuda del HHMI, su grupo ha creado un examen altamente sensible que utiliza espectrometría de masa para detectar las dos drogas y sus subproductos metabólicos en sangre u

orina. A pesar de que el examen es muy confiable en ratones, Evans dice que otros análisis son necesarios para asegurarse de su precisión en seres humanos. Evans, el HHMI y la Agencia Mundial Antidopaje ahora están trabajando para certificar el sistema de detección y para hacerlo disponible a tiempo para probar retroactivamente a los atletas que compitan en las Olimpiadas del 2008.