

24 DE AGOSTO DE 2004

Ratón maratonista diseñado genéticamente no para de correr

Al potenciar la función de una sola proteína, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han producido un “ratón maratonista” que tiene una composición muscular modificada y que tiene la resistencia física suficiente para correr el doble que ratones normales. Ratones con la proteína potenciada también presentaron una resistencia innata al aumento del peso, incluso cuando se los alimentó con una dieta de alto contenido graso que hizo que los ratones normales se volvieran obesos.

Según los investigadores, su descubrimiento ofrecerá pistas importantes sobre la maquinaria que activa el desarrollo muscular y los cambios fisiológicos producidos por el ejercicio. El descubrimiento también sugiere una forma de diseñar drogas que mejoren el desarrollo muscular e imiten todos los beneficios del ejercicio. Los investigadores dijeron que tales drogas podrían ayudar a pacientes que tienen enfermedades debilitantes que no les permiten ejercitarse. Los investigadores reconocen que podría haber abuso de tales drogas -que ya han sido probadas por compañías farmacéuticas- ya que podrían ser utilizadas para mejorar el rendimiento atlético.

"Cuando colocamos en una rueda para correr a estos ratones, que nunca antes habían corrido, resultó asombroso ver que los ratones pudieron correr el doble de distancia de lo que puede correr un ratón normal."

— **Ronald M. Evans**

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Ronald M. Evans, quien se encuentra en el Instituto Salk, publicaron sus resultados en Internet el 24 de agosto de 2004, en la revista *Public Library of Science Biology*. Otros coautores son de la Universidad Nacional de Seúl, en Corea.

En sus estudios, los investigadores exploraban los efectos de la alteración del gen para una proteína llamada PPAR delta -reguladora principal de muchos genes- para potenciar la actividad de esa proteína. Según Evans, no esperaban los efectos fisiológicos profundos y de gran alcance que esta única alteración

genética produciría.

“En trabajos previos, habíamos demostrado que en varios tejidos, particularmente los tejidos adiposos, la activación de PPAR delta aumentaba con el quemado de grasas y, consecuentemente, disminuía la masa del tejido adiposo”, dijo Evans. “Al realizar este experimento, la posibilidad de un efecto sobre las fibras del músculo no era lo que esperábamos”.

Sin embargo, cuando los investigadores produjeron ratones con actividad de PPAR delta potenciada, observaron una transformación importante en las fibras del músculo esquelético. Los ratones mostraron un gran aumento en las llamadas fibras musculares de “intercambio lento” y una disminución en las fibras musculares de “intercambio rápido”.

Las fibras de intercambio lento son en gran medida las fibras musculares más resistentes a la fatiga. Esto se debe a su gran cantidad de mitocondrias -centrales eléctricas metabólicas de la célula mediante las cuales la grasa se convierte en energía-. Por el contrario, los músculos de intercambio rápido tienen muchas menos mitocondrias y deben obtener su energía a partir de la glucosa en lugar de las grasas. En consecuencia, estas fibras musculares se fatigan rápidamente. Hasta que se generó el ratón alterado genéticamente, la única forma conocida para aumentar la resistencia era el entrenamiento físico.

“Pensábamos que la PPAR delta potenciada sólo permitiría que el músculo quemara más grasa, pero no esperábamos que lo haría aumentando la población de fibras de intercambio lento”, dijo Evans.

Para confirmar que el aumento en la actividad de PPAR delta causaba la transformación del músculo, los investigadores les dieron a ratones normales una droga experimental, llamada GW501516, que activa la proteína. La droga está siendo desarrollada por GlaxoSmithKline para tratar a personas con trastornos en el metabolismo de lípidos. Evans y sus colegas encontraron que el tratamiento con la droga tenía beneficios musculares y metabólicos similares a lo que ellos habían observado en los ratones transgénicos.

Los investigadores también encontraron que los ratones alterados genéticamente eran resistentes al aumento de peso cuando se les daba una dieta alta en calorías y grasas. “Estos `ratones maratonistas' son resistentes al aumento de peso aunque comen la misma cantidad de alimento que los ratones normales y tienen el mismo nivel de actividad”, dijo Evans. “Por lo tanto, su resistencia al aumento de peso no se debe simplemente a un aumento de ejercicio”.

“De forma significativa, el creciente número de fibras musculares que queman grasas parece por sí mismo proteger contra una dieta alta en grasas”, dijo. “Y eso es importante porque indica que la presencia de más mitocondrias en los músculos de estos animales probablemente dé lugar a una mayor quema de grasas y a la liberación de cierta energía en forma de calor”.

“Esto me hace creer que los corredores de larga distancia, por ejemplo, poseen un nivel de protección contra el aumento de peso incluso cuando no

están haciendo ejercicio. Por lo tanto, en cierto sentido, han construido un tipo de “escudo” metabólico que evita que ganen peso”, dijo Evans.

Además, cuando los ratones normales recibieron la droga que aumenta la actividad de PPAR delta, mostraron una protección virtualmente idéntica contra el aumento de peso, dijo Evans. Los ratones diseñados genéticamente también tenían niveles más bajos de triglicéridos intramusculares, dijo, que se asocian a menudo a la resistencia a la insulina y a la diabetes en las personas obesas.

Los ratones maratonistas recibieron su nombre cuando Evans y sus colegas probaron la resistencia de los animales en una rueda para correr. “Cuando colocamos en una rueda para correr a estos ratones, que nunca antes habían corrido, resultó asombroso ver que los ratones pudieron correr el doble de distancia de lo que puede correr un ratón normal”, dijo Evans.

Los ratones normales pueden correr cerca de 900 metros antes de agotarse, mientras que los ratones con PPAR delta potenciada podían correr 1800 metros, o más de una milla, antes de quedarse sin combustible, dijo Evans. Además, el ratón maratonista corre una hora más que los 90 minutos que corre un ratón normal, dijo.

Fue especialmente sorprendente que la alteración de un solo gen produjera tales vastos cambios fisiológicos en los ratones. Según Evans, la mayoría de los fisiólogos creen que la mejora del funcionamiento por medio del entrenamiento es un proceso complicado. El entrenamiento atlético cambia no sólo el contenido de la fibra muscular, sino que también mejora la circulación y la inervación de las neuronas motoras de esos músculos. El entrenamiento también rediseña el corazón para permitir que bombee un mayor volumen de sangre.

“Por lo tanto, no esperábamos que el cambio en un gen en el músculo llevara a cambios coordinados a lo largo del cuerpo, que van desde el sistema nervioso hasta el sistema cardiovascular y al músculo mismo. Pero lo notable sobre este experimento es que este único cambio parece reorganizar el sistema entero”.

“Eso nos entusiasma porque nos dice que este complicado sistema se puede modificar coordinadamente cambiando sólo una parte. También demuestra que puede ser modificado genéticamente, sin el ejercicio mismo. Esto significa que la activación de esta vía podría ser muy provechosa para los pacientes que de otra manera no podrían hacer ejercicio debido a su peso u a otros problemas que causen complicaciones”. Las drogas que activan la vía de PPAR delta podrían aumentar la fuerza muscular, combatir la obesidad y proteger contra la diabetes, dijo Evans.

“Un motivo por el que esta metodología para combatir la obesidad podría ser importante es que la mayoría de las drogas para perder peso tienen como objetivo la reducción del apetito”, dijo Evans. “Eso es lo más difícil de cambiar en las personas porque su apetito está programado genéticamente. Las drogas que mejoren la vía de PPAR delta permitirían a las personas, al

igual que a nuestros ratones, comer la misma cantidad, pero aumentarían su metabolismo para quemar más energía”. Evans hizo notar que los atletas podrían abusar de tales drogas, ya que podrían tomarlas para mejorar su rendimiento.

Otros estudios, dijo Evans, tendrán como objetivo la comprensión de los efectos de drogas que aumenten la actividad de PPAR delta en el rendimiento de animales normales. Los investigadores también planean explorar la forma en la que tales tratamientos afectan la fisiología y la longevidad en animales normales. Y, explorarán el mecanismo de la acción de la proteína en la gran cantidad de genes involucrados en los cambios fisiológicos que observaron.