

30 DE MARZO DE 2001

Mapeo del circuito cerebral de ingesta de alimentos

Unos investigadores han utilizado un virus alterado genéticamente para mapear las aferencias de los nervios que se proyectan hacia las regiones del cerebro que controlan la ingesta de alimentos. Según los científicos, estos experimentos de mapeo, que fueron realizados en ratones, son un avance emocionante en la comprensión del circuito neuronal que ejecuta la decisión de comer o no.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Jeffrey M. Friedman y sus colegas en la Universidad Rockefeller, en la Universidad de Princeton y en la Universidad de California, en San Diego (UCSD), utilizaron el virus de la pseudorrabia para crear un elaborado rastreador biológico que sólo se propaga en las neuronas que expresan el receptor de leptina o neuropéptido Y (NPY), sustancia estimuladora del apetito que se encuentra en las neuronas. El virus, que viaja contra la corriente desde el sitio de la infección, saltando de neurona a neurona, fue diseñado para llevar un gen que codifica para la proteína fluorescente verde. La presencia de la proteína fluorescente permitió que los científicos siguieran la trayectoria del virus mientras éste se movía a través del cerebro. “Los resultados indicaron que varios factores, incluyendo los niveles en sangre de leptina y las aferencias provenientes de centros emocionales y superiores del cerebro, contribuyen en la decisión de comer o no”, dijo Friedman.

"No me parece que sea inconcebible que los individuos que tienen una mayor capacidad consciente de consumir menos alimentos, puedan tener circuitos neuronales ligeramente distintos o conexiones nerviosas más poderosas, que en última instancia podrían visualizarse a través de estudios de mapeo."

— Jeffrey M. Friedman

Los investigadores publicaron sus descubrimientos en el número del 30 de marzo de 2001, de la revista Science. El autor principal del artículo de

investigación es Jeff DeFalco, quien está en el laboratorio de Friedman, y entre los coautores se encuentran Lynn Enquist y Mark Tomishima de Princeton y Jamey D. Marth, investigador del HHMI en UCSD.

La leptina, que fue descubierta por Friedman y sus colegas en 1994, es producida por el tejido adiposo y secretada a la circulación sanguínea, desde donde viaja al cerebro y a otros tejidos, causando pérdida de grasa y disminución del apetito. En el cerebro, la leptina afecta la ingesta de alimentos actuando sobre clases específicas de neuronas en el hipotálamo, que expresan el receptor de leptina. Sin embargo, dijo Friedman, el mapeo de cómo los centros superiores del cerebro afectan a estas neuronas es crucial para comprender el apetito y la ingesta de alimentos.

“Es obvio que la decisión de comer o no tiene ciertas aferencias conscientes”, dijo. “Por ejemplo, hay aferencias corticales superiores involucradas en la decisión de no comer, de intentar hacer una dieta o de comer menos”. Si los mecanismos del cerebro que están involucrados en tales decisiones se entendieran mejor, dijo, podríamos estar en una mejor posición para entender las bases del comportamiento de la ingesta de alimentos.

“A pesar de que nuestro estudio es sólo un comienzo y no aborda tales asuntos del comportamiento, es bastante claro que las personas difieren en cuánta fuerza de voluntad tienen”, dijo. “Y la fuerza de voluntad no es algo metafísico; es un manojito de conexiones nerviosas y de circuitos neuronales. Y por eso, no me parece que sea inconcebible que los individuos que tienen una mayor capacidad consciente de consumir menos alimentos, puedan tener circuitos neuronales ligeramente distintos o conexiones nerviosas más poderosas, que en última instancia podrían visualizarse a través de estudios de mapeo”.

“Así que ahora necesitamos aprender cómo se organiza este sistema neuronal. Y entonces podremos comenzar a pensar cuál es la diferencia que existe en este sistema con respecto a la obesidad y a la delgadez; y cómo el circuito superior interactúa con el circuito que responde a impulsos fisiológicos básicos”.

Para mapear el circuito de alimentación, Friedman, DeFalco y sus colegas se basaron en estudios anteriores realizados por Enquist y de otros científicos que habían utilizado la cepa Bartha del virus de la pseudorrabia (PRV) para rastrear los circuitos neuronales. La cepa Bartha del PRV puede viajar “contra la corriente” en circuitos neuronales y se puede propagar a través de las uniones entre las neuronas, llamadas sinapsis.

Sin embargo, los científicos querían desarrollar un sistema de rastreo viral que marcara específicamente sólo a las neuronas hipotalámicas que expresan el receptor de leptina, o las que producían el neuropéptido Y, un péptido estimulante del apetito que se encuentra en abundancia en ciertos tipos de neuronas. Los científicos encontraron que podrían alcanzar tal especificidad construyendo un interruptor “inactivación” en el virus que era controlado por una proteína llamada Cre. El virus diseñado requiere de Cre para que PRV comience a replicarse. Entonces colocaron a Cre en las neuronas que

expresan el receptor de leptina o NPY. “Una vez que el virus infecta esas células, la presencia de Cre activa la replicación viral”, dijo Friedman.

Los científicos se aseguraron de poder rastrear, o seguir, al virus incluyendo una proteína fluorescente verde que actuaría como una baliza, en las neuronas infectadas con PRV. “Una vez que el virus se activa, permanece así por siempre. Lo rastreamos para averiguar qué células nerviosas envían señales a las células que reciben las señales de leptina”, dijo Friedman. De este modo, cuando los científicos examinaron las secciones del cerebro de ratones tratados con el virus, pudieron ver qué regiones del cerebro envían neuronas a las áreas del cerebro que se sabe regulan el comportamiento alimenticio. “Pudimos ver las aferencias de muchas regiones hacia el hipotálamo, que es donde se controlan los impulsos básicos de alimentación”, dijo. “Pudimos ver las aferencias de los centros del cerebro que controlan la emoción y de otros que reciben aferencias olfativas. También vimos aferencias de centros en el ratón que son el equivalente a los centros que controlan las funciones superiores corticales o cognitivas en los seres humanos”.

“No era totalmente inesperado que pudiéramos encontrar en el cerebro conexiones de centros, tales como la amígdala que se ocupa de la emoción, que tendrían un impacto en los centros de alimentación en el hipotálamo”, dijo DeFalco. “Pero el rastreador viral también reveló proyecciones indirectas que se proyectan a sitios como la amígdala que a su vez se proyectan hacia las neuronas que expresan el receptor de leptina en el hipotálamo. Allí es donde yace el verdadero poder de esta técnica”.

A pesar de que estos resultados sugieren cómo se realiza el patrón de conexiones nerviosas del sistema, dijo Friedman, siguen siendo indirectos. “Las conexiones que vemos sugieren que hay aferencias y que habría efectos moduladores en la alimentación, que provienen de estas regiones superiores del cerebro”, dijo. “Pero ahora necesitamos saber más sobre qué tipo de células son, qué moléculas producen y cómo esas moléculas pueden influir en el estado de activación de estas neuronas, que también reciben las señales de leptina”.

DeFalco, Friedman y sus colegas están comenzando estudios utilizando otras cepas de PRV que pueden rastrear las conexiones desde los niveles superiores hacia los inferiores, así como también las combinaciones de virus diseñados con marcadores distintos para rastrear simultáneamente múltiples vías. También planean explorar la jerarquía del circuito, usando microscopia y sistemas informáticos avanzados para generar reconstrucciones tridimensionales de las células marcadas.