

18 DE MARZO DE 2002

Proteína relacionada con la toxina del veneno de serpiente podría ayudar a entender la adicción a la nicotina

Unos científicos han encontrado que una proteína, semejante a la neurotoxina del veneno de serpiente, modula la sensibilidad de receptores específicos del cerebro que son dianas de la nicotina, droga adictiva primaria presente en el tabaco. Los investigadores dicen que la proteína, lynx1, puede ser una herramienta nueva con la cual investigar cómo la nicotina y otras drogas activan “los centros del placer” del cerebro.

Aunque los estudios sobre lynx1 y otros miembros de esta familia de proteínas “prototoxina” todavía están en etapas iniciales, los investigadores dicen que pueden ayudar a entender la adicción a la nicotina o posiblemente a entender enfermedades genéticas humanas causadas por prototoxinas defectuosas.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes Nathaniel Heintz y sus colegas Inés Ibañez-Tallon y Julie Miwa, quienes se encuentran en la Universidad Rockefeller, y colegas en La Fundación Mayo y en la Universidad de Columbia publicaron en el número del 14 de marzo de 2002, de la revista *Neuron*, que lynx1 es un nuevo e interesante modulador de los receptores nicotínicos de acetilcolina.

Julie Miwa, miembro del laboratorio de Heintz y coautora del artículo en *Neuron*, descubrió lynx-1 en 1999. El descubrimiento fue especialmente intrigante, dijo Heintz, porque confirmó que los mamíferos tenían proteínas naturales o “endógenas” semejantes a las del veneno de serpientes, que pueden afectar el sistema nervioso. Cuando se llevó a cabo el descubrimiento, tal asunción era científicamente aventurada, dijo Heintz.

“Era una hipótesis atractiva que pudiera haber una proteína endógena semejante a una neurotoxina que regule cierta clase de receptor del sistema nervioso”, dijo Heintz. “Pero Julie fue muy valiente y continuó estudiando este gen y la proteína que produce sobre una base tan débil”.

El trabajo de la inicial de Miwa demostró que lynx1 estaba concentrada en el sistema nervioso. Estudios adicionales realizados en colaboración con Ibañez-Tallon demostraron que lynx-1 alteraba la función de los receptores nicotínicos de acetilcolina. La acetilcolina es un neurotransmisor que ayuda a

activar los músculos y hace que se contraigan.

El descubrimiento de lynx1 tenía importancia clínica potencial puesto que se sabe la nicotina aumenta el nivel del neurotransmisor dopamina, que a su vez produce efectos agradables en el cerebro. Continuando el trabajo de Miwa, la primera autora del artículo publicado en *Neuron*, Inés Ibañez-Tallon, utilizó anticuerpos específicos contra lynx1 para revelar en ratones que la proteína estaba estrechamente asociada a los receptores nicotínicos de acetilcolina en las neuronas.

Ibañez-Tallon entonces realizó estudios más detallados sobre la función de lynx1, para lo que diseñó huevos de rana, llamado oocitos, para producir lynx1 y los receptores nicotínicos de acetilcolina. “Estudiando los oocitos, Inés encontró que lynx1 modificaba directamente los receptores nicotínicos descubrimiento importante porque los fisiólogos nos habían dicho que no estaban muy seguros de que una molécula asociada a la membrana, como lynx-1, podría incluso tener acceso al receptor”, dijo Heintz. “Ese descubrimiento realmente nos entusiasmó a realizar un análisis profundo sobre cómo lynx1 modificaba las propiedades de los receptores. Ella había demostrado que lynx1 tenía un efecto dramático en el aumento de la desensibilización de los receptores para acetilcolina, y lo hacía uniéndose directamente a los receptores”, dijo.

El coautor Steven Sine y sus colegas en La Fundación Mayo realizaron estudios electrofisiológicos de los efectos de lynx1 en cultivo de células humanas, y descubrieron que lynx1 afectaba la conductancia eléctrica de los receptores.

“Los resultados de Steve revelaron que lynx1 modula este receptor de una forma distinta a otros moduladores conocidos”, dijo Heintz. Dado que los receptores nicotínicos de acetilcolina también se expresan en las células inmunitarias, la familia prototoxina que incluye a lynx1 podría tener funciones reguladoras amplias en los sistemas inmune y nervioso, agregó.

“Será muy interesante averiguar si esta clase de moléculas presentes en el sistema nervioso sólo modulan los receptores de los neurotransmisores, o si regulan otros receptores de la superficie de las células. En realidad, todavía no lo sabemos”, dijo Heintz.

Heintz y sus colegas están planeando estudios adicionales de la familia del gen para la prototoxina en ratones. Han interrumpido el gen para lynx1 y están estudiando qué efectos tendrá la pérdida de la proteína.

“Aunque no podemos decir mucho sobre estos efectos en este estadio inicial, esta familia de proteínas es claramente importante desde el punto de vista fisiológico”, dijo. Heintz hizo notar, por ejemplo, que se necesita más trabajo para determinar si lynx1 o los miembros de la familia serán blancos de ataque útiles para drogas que traten la adicción a la nicotina.

Pero existe la esperanza de que estudios adicionales de las prototoxinas en ratones podrían llevar al descubrimiento de trastornos genéticos causados por

mutaciones en estos genes. “Una vez que entendamos las funciones básicas de las prototoxinas en ratones, podremos proceder a estudiar si los genes de las prototoxinas pueden estar mutados en enfermedades humanas. Podremos obtener una información mucho más funcional en seres humanos, porque podemos detectar más fácilmente cualquier anomalía sutil en las personas con mutaciones en algún gen de prototoxinas”, dijo.