

23 DE NOVIEMBRE DE 00

Estudios en gusanos que no pueden detenerse para comer sirven para identificar un nuevo receptor para serotonina

Investigadores que estudian el gusano redondo *Caenorhabditis elegans* han identificado un nuevo tipo de receptor para serotonina. Si este tipo de receptor se encontrara en seres humanos, podría convertirse en un blanco de ataque adicional para drogas diseñadas con el fin de tratar una amplia gama de trastornos causados por el desequilibrio en la serotonina, los que incluyen trastornos en el estado de ánimo, jaqueca y obesidad.

La identificación del nuevo receptor de serotonina comenzó con experimentos diseñados para estudiar por qué ciertas cepas del gusano redondo *Caenorhabditis elegans*, no pueden detener su marcha cuando encuentran alimentos. Cuando gusanos bien alimentados se encuentran con alimentos, su índice de locomoción se retarda en lo que los científicos llaman "respuesta de detención basal". En contraposición, gusanos privados de alimentos por 30 minutos antes de encontrarse con la comida, presentan una "respuesta de detención aumentada". En un artículo publicado en el número del 23 de noviembre de 2000, de la revista *Nature*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), [H. Robert Horvitz](#) y colegas en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) divulgaron que han aislado uno de los genes responsables de la respuesta de detención aumentada.

A principios de este año, Horvitz y sus colegas, los que incluyen a la ex estudiante de doctorado Elizabeth R. Sawin del MIT, identificaron 17 cepas de gusanos que presentaron una respuesta de detención aumentada defectuosa. Extendiendo este trabajo, el estudiante de doctorado Rajesh Ranganathan, becario predoctoral del HHMI y autor principal del trabajo de *Nature*, intentó identificar un gen clave responsable de controlar la respuesta de detención aumentada. Ranganathan y sus colegas aislaron el gen *mod-1* y demostraron que codificaba para un receptor de serotonina-proteína de la membrana celular a la que se une el neurotransmisor serotonina.

"Si este tipo de receptor existe en seres humanos, podría convertirse en un blanco de ataque importante para drogas terapéuticas."

- H. Robert Horvitz

"Aunque teníamos evidencia de que la serotonina estaba involucrada en la respuesta de detención aumentada", dijo Ranganathan, "no esperamos que la proteína mod-1 representara una clase completamente nueva de receptores de serotonina. "Hay dos tipos básicos de receptores de serotonina, los que desencadenan respuestas rápidas en las neuronas y los que desencadenan respuestas lentas. Aunque los receptores "lentos" pueden excitar o inhibir la descarga de las neuronas, los receptores "rápidos" que se han descubierto hasta ahora sólo pueden excitar las neuronas.

"Con la identificación de la proteína mod-1, hemos descubierto el primer receptor rápido de serotonina que puede llevar a una inhibición", dijo Ranganathan. "Esto fue muy sorprendente, puesto que en mamíferos hay seis tipos de receptores lentos de serotonina, pero sólo un subtipo de receptor rápido".

Una comprensión adicional de las características del receptor de serotonina provino de experimentos realizados en colaboración con Stephen C. Cannon, de la Facultad de Medicina de Harvard. Los investigadores insertaron el ARN de *mod-1* en huevos de rana, que entonces expresaron la proteína MOD-1 en la membrana de la célula. Los científicos realizaron estudios eléctricos y químicos en estos huevos de rana alterados, para determinar la función del receptor. Descubrieron que el receptor actúa como un canal iónico selectivo que se abre para permitir la entrada de iones cloruros. Los iones cloruros negativamente cargados alteran las características eléctricas de neuronas, haciéndolas más refractarias a la excitación que desencadenaría la transmisión de una señal nerviosa.

Según Horvitz, quedan muchos interrogantes para estudios futuros y uno de los más importantes es determinar si tal receptor existe en mamíferos. "La secuencia de la proteína del receptor MOD-1 parece ser bastante diferente de la secuencia de los receptores rápidos de serotonina que se conocen en seres humanos", dijo. "Sin embargo, el descubrimiento de que *C. elegans* tiene un receptor rápido de serotonina, que probablemente sea inhibitorio, abre la posibilidad de que un receptor con tales características se pueda encontrar en mamíferos".

Si este tipo de receptor existe en seres humanos, podría convertirse en un blanco de ataque importante para drogas terapéuticas, dijo Horvitz. La función de la serotonina ya es blanco de ataque en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, la jaqueca, la obesidad y otros problemas.