

21 DE ABRIL DE 2005

Se identifica nueva sustancia química de señalización cerebral en *C. elegans*

Unos investigadores han descubierto que existe un nuevo neurotransmisor -mensaje químico enviado por las neuronas- en el gusano redondo *C. elegans*. Los estudios muestran que la sustancia química tiramina controla neuronas responsables de comportamientos importantes en el gusano redondo.

Neurotransmisores tales como acetilcolina, glutamato, GABA, dopamina, serotonina, norepinefrina y octopamina son moléculas de señalización claves para las neuronas del cerebro y del sistema nervioso. Los problemas en sus funciones pueden ser la base de una multiplicidad de enfermedades neurológicas y de trastornos psiquiátricos. La mayoría de las drogas que tienen como objetivo tratar estos trastornos influyendo en la función cerebral actúan alterando los niveles o las acciones de neurotransmisores específicos. La identificación de un neurotransmisor nuevo es una contribución substancial.

"Hemos logrado mostrar que hay células específicas en el nemátodo que contienen tiramina pero no octopamina y que la tiramina controla comportamientos que son distintos de los controlados por la octopamina."

— H. Robert Horvitz

Los investigadores, Mark Alkema, Melissa Hunter-Ensor, Niels Ringstad y el investigador H. Robert Horvitz, del Instituto Médico Howard Hughes, publicaron sus resultados en el número del 21 de abril de 2005, de la revista *Neuron*. Todos se encontraban en el Instituto de Tecnología de Massachusetts cuando se realizaron los experimentos.

“Muchos investigadores habían pensado por mucho tiempo que la tiramina era simplemente la precursora biosintética del neurotransmisor octopamina”, dijo Horvitz. “Luego se descubrieron los receptores que responden a tiramina, lo que hizo que algunas personas sospecharan que la tiramina podría tener una función más directa en el sistema nervioso. Hemos logrado mostrar que hay células específicas en el nemátodo que contienen tiramina pero no octopamina y que la tiramina controla comportamientos que son distintos de

los controlados por la octopamina. Por lo tanto, la tiramina es claramente un neurotransmisor en sí misma”.

Alkema, Horvitz y sus colegas comenzaron sus estudios sobre la tiramina al analizar la función de la octopamina en el comportamiento de *C. elegans* .

C. elegans es un organismo modelo excelente para tales estudios, dijo Alkema, porque los investigadores pueden manipular sus genes con facilidad para perturbar la producción de un neurotransmisor particular, tal como la octopamina. Además, dado que el gusano redondo tiene solamente 302 neuronas bien caracterizadas, las consecuencias comportamentales de manipulaciones genéticas se pueden rastrear hasta las neuronas responsables, dijo.

Para investigar la función de la octopamina cuando controla el comportamiento de *C. elegans* , los investigadores generaron gusanos mutantes que carecían de las dos enzimas que se requieren en un primer momento para convertir el aminoácido tirosina en tiramina y luego para convertir tiramina en octopamina. Encontraron que los gusanos que no podían producir tiramina ni octopamina tenían dos deficiencias comportamentales distintas que las de los gusanos que no podían producir octopamina: Tales gusanos ponían huevos de forma hiperactiva y cuando se los tocaba con un alambre fino como una pestaña y se los hacía moverse marcha atrás, no podían suprimir los movimientos de cabeza exploratorios. Normalmente, los movimientos de cabeza se suprimen en respuesta al tacto, posiblemente como técnica de supervivencia para evitar ser atrapado por depredadores fungicidas naturales.

Cuando los investigadores intentaron identificar dónde estaba activa la enzima que produce tiramina en los gusanos, encontraron neuronas específicas especializadas para producir tiramina pero no octopamina. Cuando los investigadores destruyeron estas neuronas utilizando precisas ráfagas de luz láser, encontraron los mismos cambios comportamentales que se observan en las mutantes que carecen de tiramina. Dado que se conoce el “diagrama eléctrico” del sistema nervioso del gusano, los investigadores pudieron demostrar con precisión unicelular cómo la tiramina relaciona el movimiento locomotor del animal con los movimientos de cabeza. “Nuestros estudios”, observó Alkema, “ejemplifican la forma en que un único neurotransmisor puede actuar para generar comportamientos coordinados y complejos”.

Según Alkema, las búsquedas en bases de datos del genoma de la mosca de la fruta, de la abeja y del mosquito identificaron versiones de la enzima, responsable de la producción de tiramina, similares a la que descubrieron en *C. elegans* . “Dado que estas enzimas parecen ser específicas de invertebrados, valdría la pena estudiar si podrían ser blancos de ataque para el control de plagas de nemátodos e insectos, lo que se lograría buscando productos químicos que inhiban las enzimas e interrumpen la postura de huevos”, dijo.

“También es interesante”, continuó, “que los receptores de tiramina hayan sido caracterizados en mamíferos, incluyendo seres humanos. Y que se hayan encontrado trazas de tiramina en el cerebro humano. Aunque se pensaba que la tiramina sólo era un subproducto de la síntesis de neurotransmisores mamíferos, estos resultados sugieren que la tiramina también podría tener una función en el sistema nervioso mamífero”.

Varios estudios han relacionado la familia de sustancias químicas que incluye a la tiramina con trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos humanos. “Se sabe que en los trastornos psiquiátricos hay desequilibrios en estas trazas de aminas, tales como tiramina y octopamina”, dijo Alkema. “En este momento, sin embargo, no hay ninguna relación causal”, enfatizó.