

24 DE DICIEMBRE DE 99

Estudios en ratón apuntan a entender y mejorar la terapia para el dolor

La anulación de un gen que amortigua la señal supresora de dolor de la morfina, produce animales que pueden tolerar el dolor por períodos más largos de tiempo, incluso mientras reciben dosis menores de la droga, reportó un grupo de investigadores del HHMI.

Robert J. Lefkowitz y Marc G. Caron, cuyos laboratorios se encuentran en el Centro Médico de la Universidad de Duke, planean usar sus ratones construidos genéticamente (ratones knock-out) para tratar de descubrir respuestas buscadas por mucho tiempo acerca de cómo la droga supresora del dolor comúnmente prescrita, morfina, genera tolerancia y a veces dependencia en los pacientes. Aquellos descubrimientos, a su vez, pueden conducir a nuevas drogas que puedan mejorar los beneficios médicos de la morfina y a la vez reducir sus efectos colaterales.

"Por primera vez tenemos una herramienta para preguntar si el mecanismo que nosotros sabemos que desensibiliza los receptores opioides (que unen morfina) están relacionados con el riesgo a la tolerancia, dependencia física e incluso adicción", explicó Caron.

"Nuestros resultados sugieren que si tuviéramos una droga que pueda inhibir a beta-arrestina 2 en forma segura, los pacientes se podrían beneficiar con períodos más largos de alivio del dolor con una dosis menor de morfina."

- Robert J. Lefkowitz

Los ratones construidos, desarrollados por Fang-Tsyr Lin y Karsten Peppel en el laboratorio de Lefkowitz, parecen ser normales, pero carecen de un gen que codifica para una proteína llamada beta-arrestina 2. La proteína normalmente se encuentra en el citoplasma de la célula. Pero cuando detecta que un receptor en la membrana celular es activado, se une al receptor y bloquea temporalmente cualquier otra señal entrante. Esta acción protege a la

célula de reaccionar en forma desmedida a una señal-si crecer, liberar una hormona para acelerar el ritmo cardíaco, producir una enzima para digerir comida o si realizar una multitud de otras acciones.

Cuando se trata de aliviar el dolor luego de una cirugía o en pacientes con cáncer, sin embargo, la interrupción puede trabajar demasiado eficientemente. Lefkowitz y Caron decidieron evaluar si beta-arrestina 2 era el interruptor que bloqueaba a los receptores opioides, apagando así la señal analgésica (reductora del dolor) de la morfina.

Laura Bohn y Raul Gainetdinov del grupo de Caron, diseñaron experimentos utilizando los ratones knock-out de Lin. Bohn inyectó ratones knock-out y ratones normales, o salvajes, con morfina y los ubicó en una superficie caliente y ligeramente incómoda por hasta 30 segundos. Luego, ella midió cuánto tiempo les llevó a los animales empezar a lamer y sacudir sus patas.

"He aquí que la diferencia fue día y noche", dijo Lefkowitz. "Los ratones knock-out tuvieron una mucho más prolongada y mayor respuesta a la morfina. En otras palabras, los receptores no se desactivaron".

En un artículo de investigación publicado en el número del 24 de diciembre de 1999, de la revista *Science*, los investigadores describen cómo los ratones knock-out presentaron una significativa analgesia (cerca de un tercio del pico de su respuesta) cuatro horas más tarde de recibir su dosis de morfina. En contraste, ratones salvajes retornaron a la línea base en alrededor de 90 minutos.

"También encontramos que los ratones knock-out fueron mucho más sensibles a la morfina", agregó Caron. "Ellos pudieron lograr la misma cantidad de analgesia con alrededor de 10 veces menos de droga".

Para confirmar que los receptores opioides eran responsables de esta reducción del dolor en los ratones, Bohn los trató con naloxona, una droga que desplaza a la morfina de sus receptores. Ambos, ratones knock-out y salvajes, perdieron su efecto analgésico en 10 minutos. Los investigadores también condujeron una diversidad de experimentos bioquímicos para confirmar sus descubrimientos.

"Nuestros resultados sugieren que si tuviéramos una droga que pueda inhibir a beta-arrestina 2 en forma segura, los pacientes se podrían beneficiar con períodos más largos de alivio del dolor con una dosis menor de morfina", dijo Lefkowitz. La morfina, actualmente el analgésico de elección en casos de dolor severo o crónico, no está libre de efectos colaterales: puede desarrollar tanto constipación, náuseas, somnolencia y supresión de la respiración como tolerancia y dependencia física.

"Y ahora tenemos los medios para responder algunas preguntas fundamentales en la investigación de narcóticos", continuó Lefkowitz. "

Digamos que tomamos ratones y los inyectamos diariamente con morfina durante una semana. Los ratones normales se volverían tolerantes y dependientes físicamente. ¿Pero qué es lo que pasaría con los ratones knock-out? ¿Podrían volverse tolerantes? ¿Físicamente dependientes? A las personas les encantaría saberlo. Y en pocos meses tendremos las respuestas".

Lefkowitz y Caron sospechan que la regulación de otros receptores-probablemente existan cientos de la clase que interaccionan con beta-arrestina 2-también es alterada en los ratones knock-out. "Así, a pesar de que estamos excitados acerca del aspecto de la morfina, también tenemos un montón de otros experimentos para realizar", dijo Lefkowitz.

Lefkowitz, quien se especializa en la regulación del sistema cardiovascular, y Caron, interesado particularmente en las vías neurológicas de la adicción, han colaborado por cerca de 25 años en la investigación de las señales de receptores.