

22 DE JUNIO DE 2001

Terapia génica restaura el comportamiento alimenticio de ratones desnutridos

Unos investigadores han utilizado terapia génica para restaurar el comportamiento alimenticio de ratones hambrientos. Los ratones diseñados genéticamente evitaban comer porque sus cerebros contenían un bajo nivel de dopamina.

Los experimentos de los científicos, que fueron publicados en el número de junio de 2001, de la revista *Neuron*, brindan nueva información sobre una región del cerebro que ayuda a integrar las señales internas de hambre y la información sensorial externa sobre el alimento, que son necesarias para activar el comportamiento alimenticio.

"El rescate del comportamiento alimenticio en ratones puede ayudar a comprender los problemas nutricionales que experimentan personas que tienen la enfermedad de Parkinson."

— **Richard D. Palmiter**

Un equipo de investigación conducido por Richard D. Palmiter, investigador del Instituto Médico Howard Hughes, en la Universidad de Washington, demostró que la terapia génica restauró la producción de dopamina en áreas específicas de los cerebros de ratones mutantes. Los ratones, que fueron desarrollados por Qun-Yong Zhou, en el laboratorio de Palmiter a mediados de los años 90, carecen de tirosina hidroxilasa, una enzima que es requerida para producir L-DOPA, un precursor químico que se convierte en el neurotransmisor dopamina. Estos ratones carecen de motivación para alimentarse y mueren de hambre algunas semanas después de nacer, a menos que sean alimentados a mano o que se les inyecte L-DOPA diariamente. La terapia génica restauró el comportamiento alimenticio en los ratones.

“Estos ratones deficientes en dopamina tienen muchos otros comportamientos deficitarios”, dijo Palmiter. “Además de no comer adecuadamente, no muestran ninguna preferencia por los dulces, no pueden construir nidos y

carecen de curiosidad por ambientes nuevos. Generalmente son hipoactivos, también son lentos para iniciar movimientos y tienen problemas de coordinación – síndrome que se asemeja al parkinsonismo –”.

Según Palmiter, los investigadores no sabían qué región del cerebro era responsable del deterioro del comportamiento alimenticio y de los otros déficit observados en los ratones. Palmiter y sus colegas sospechaban que las neuronas que producen dopamina en el cerebro medio y que envían sus axones al estriatum desempeñaban un papel clave en la integración de señales del cerebro para producir comportamientos específicos. Pero no sabían qué parte del estriatum estaría implicada. El estriatum está dividido en dos segmentos –el caudate putamen y el núcleo accumbens—.

Mark S. Szczypka, becario postdoctoral que se encuentra en el laboratorio de Palmiter, intentó restaurar la producción de dopamina en el caudate putamen y en el núcleo accumbens, inyectando virus inofensivos relacionados con el adenovirus que llevaban los genes para la tirosina hidroxilasa y la GTP ciclohidrolasa I. Los virus fueron suministrados por el coautor Brian A. Donahue, quien se encuentra en Cell Genesys, Inc., en Foster City, en California.

Asombrosamente, las inyecciones virales restauraron el comportamiento alimenticio sólo cuando el blanco de las inyecciones fue el caudate putamen. El direccionamiento de las inyecciones hacia el caudate putamen también restableció la preferencia de los animales por sustancias palatables, alimentos de alto contenido graso y agua azucarada. “Especularía que las señales de hambre se producen porque estos animales están hambrientos la mayor parte del tiempo”, dijo Palmiter. “Esas señales probablemente estén alcanzando el caudate putamen, donde interactuarían con las señales sensoriales que reflejan la vista y el olor del alimento. Sin embargo, nuestra conjetura es que en ausencia de dopamina, el caudate putamen no puede conectar esas señales para producir comportamiento de búsqueda de alimento”.

Las inyecciones en el núcleo accumbens no mejoraron la alimentación cuando los animales tenían comida normal de roedor, pero sí mejoraron el comportamiento exploratorio y la preferencia por alimentos más palatables. Sin embargo, los ratones no comían el alimento palatable por el tiempo necesario o en suficiente cantidad como para mantener el peso. “Muchas investigaciones sobre la adicción a drogas y los mecanismos de gratificación del cerebro, habían implicado al núcleo accumbens en el procesamiento de comportamientos de tipo gratificante”, dijo Szczypka. “Asumimos que comer el alimento era un comportamiento gratificante, así que nos sorprendió que el tratamiento del núcleo accumbens no funcionara”.

La restauración de la producción de dopamina en el caudate putamen también restableció el comportamiento de construcción de nido. “Los ratones construyen nidos rápidamente cuando se les da el material para el mismo”, dijo Palmiter. “Pero en ausencia de dopamina, los ratones nunca construían nidos. Dado que los ratones tratados reasumieron la construcción de nidos, sospechamos que otros comportamientos motivados también pueden ser

rescatados por el tratamiento”.

La dopamina tiene muchas funciones fuera del caudate putamen, dijo Michelle Brot, co-investigadora en el estudio. Brot indica que “la restauración de la alimentación mediante el tratamiento viral del caudate putamen proporciona un modelo único para investigar la función de la dopamina en otras regiones del cerebro, tales como sus funciones en el núcleo accumbens en la mediación de la gratificación, y su función en el hipocampo en el aprendizaje y la memoria”.

La coordinación motora de los ratones tratados en cualquier región del cerebro, no parecía mejorar mucho después de la terapia génica. Los ratones tratados seguían siendo lentos para iniciar el movimiento y tenían una coordinación pobre. Esto indicaba que otras regiones del cerebro seguían siendo deficientes en dopamina, dijo Palmiter.

Futuros estudios intentarán definir a los mecanismos por los cuales la dopamina facilita la alimentación. Además, los científicos procurarán determinar cuál es la región que restaura la alimentación y posiblemente la disocian del comportamiento de construcción del nido. También planean restaurar la producción de dopamina en las neuronas productoras de dopamina presentes en la sustancia negra y en el área tegmental ventral. Predicen que este tratamiento corregirá el déficit motor en estos ratones.

La restauración del comportamiento alimenticio en ratones puede ayudar a comprender los problemas nutricionales en pacientes con la enfermedad de Parkinson, dijo Palmiter. “Se sabe que las personas con Parkinson tienen dificultades en la alimentación, que se han atribuido a la dificultad para manipular utensilios, masticar y tragar, así como a la depresión”, dijo Palmiter. “Nuestros estudios en ratón sugieren que también hay un déficit de motivación subyacente a la enfermedad de Parkinson”.

Szczyпка observó que la terapia génica viral puede ser un medio muy eficaz para tratar trastornos neurológicos y otros desórdenes genéticos. “Me impresionó mucho el hecho de que pudiéramos inyectar el virus sólo una vez y restaurar el comportamiento alimenticio por el resto de la vida del animal”, dijo. “Obviamente, la vida de un ratón es corta si se la compara con la de una persona, pero aún así es un tratamiento eficaz con mucho potencial”.