

07 DE SEPTIEMBRE DE 04

Sin dopamina, las neuronas continúan descargando normalmente

Investigadores aprenden si el comportamiento normal de las neuronas depende de la habilidad de producir un neurotransmisor esencial. Estudios recientes en ratones vivos indican que las neuronas que producen dopamina son capaces de activar impulsos nerviosos incluso cuando carecen de la misma.

Según el autor senior del estudio, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Richard Palmiter, quien se encuentra en la Universidad de Washington, en Seattle, estos tipos de interrogantes básicos son importantes porque las neuronas que producen dopamina se encuentran afectadas en varios trastornos, incluyendo la enfermedad de Parkinson, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, la esquizofrenia y el síndrome de Tourette. Su actividad también ha sido relacionada con la mayoría de las formas de abuso de drogas.

Los resultados de los experimentos, realizados por Siobhan Robinson en el laboratorio de Palmiter, han sido publicados en el número del 7 de septiembre de 2004, de la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

"Experimentos realizados en el pasado utilizaban ratones carentes de dopamina que habían sido generados eliminando las neuronas dopaminérgicas, pero obviamente no se podía estudiar las propiedades de una neurona una vez que estaba muerta. En nuestro ratón, sin embargo, las neuronas parecían estar perfectamente sanas, pero esencialmente están cargadas con balas de fogueo."

- Richard D. Palmiter

El neurotransmisor dopamina es un mensajero químico especializado que desempeña una función específica en el cerebro. Cuando las neuronas liberan neurotransmisores mediante la fusión de vesículas, estos activan impulsos nerviosos en neuronas vecinas. El resultado de que las neuronas que carecen de dopamina continúan descargando normalmente, incluso en ausencia de dopamina, sugiere que entradas neuronales de otras neuronas desempeñan una función importante al influir el patrón de descarga de las neuronas con dopamina.

“Uno de los interrogantes que queda sin contestar en neurobiología es si una neurona está controlada por un cierto tipo de mecanismo de retroalimentación que regula la frecuencia de descarga”, dijo Palmiter. “Nos hicimos una pregunta relativamente simple: ¿Puede una neurona descargar correctamente en ausencia de su propio neurotransmisor?”

Para contestar esa pregunta, Palmiter y sus colegas recurrieron a un ratón que habían diseñado genéticamente para que careciera de una enzima conocida como tirosina hidroxilasa, que convierte al aminoácido tirosina en L-DOPA, que entonces se convierte en dopamina. “Experimentos realizados en el pasado utilizaban ratones carentes de dopamina que habían sido generados eliminando las neuronas dopaminérgicas, pero obviamente no se podía estudiar las propiedades de una neurona una vez que estaba muerta”, dijo Palmiter. “En nuestro ratón, sin embargo, las neuronas parecían estar perfectamente sanas, pero esencialmente están cargadas con ‘balas de fogueo’. No tienen nada de dopamina en sus vesículas sinápticas que pueda ser liberada para activar otras neuronas”.

Los ratones que carecen de dopamina presentan síntomas de una forma severa de la enfermedad de Parkinson -se mueven muy poco y no pueden comer adecuadamente-, dijo Palmiter. Sin embargo, cuando se inyecta L-DOPA a los animales, evitando así la necesidad de la enzima que falta en sus cuerpos, los animales se comportan de forma normal por algunas horas hasta que se degrada la dopamina producida en sus cerebros.

Los científicos registraron el comportamiento de las neuronas en animales despiertos, lo que significó que las condiciones experimentales eran más naturales que las utilizadas en algunos experimentos anteriores, en los que se utilizaron ratones anestesiados. Cuando Robinson midió la actividad de las neuronas después de que los ratones habían recibido L-DOPA, se sorprendió al encontrar que aunque este tratamiento estimulaba a los animales a comer y a moverse, sus neuronas dopaminérgicas estaban inhibidas substancialmente. “Nos dimos cuenta que esto era parte del sistema de retroalimentación que regula a estas neuronas. Al carecer de dopamina, las neuronas se habían hecho hipersensibles al neurotransmisor. Por lo tanto, cuando se restaura la dopamina, se sobreexcitan y responden inhibiendo a las neuronas dopaminérgicas, para alcanzar un nivel normal de reactividad”, dijo Palmiter. Así que estas neuronas de dopamina descargan normalmente en ausencia de dopamina pero son sensibles a la inhibición por retroalimentación cuando se restaura la señalización de dopamina.

Dos sistemas posibles de retroalimentación podrían regular las neuronas dopaminérgicas. La vía del “circuito corto” involucra el control de retroalimentación por parte de los receptores de las neuronas dopaminérgicas. La vía del “circuito largo” involucra el circuito cerebral que responde a la dopamina. Según Palmiter, ambas vías contribuyen probablemente al control de retroalimentación, pero la vía del circuito largo es probablemente más crítica.

Una observación importante surgió cuando los investigadores sometieron a los ratones deficientes en dopamina a la anestesia. Encontraron que el índice de descarga de las neuronas dopaminérgicas se reduce grandemente en los animales cuya dopamina se ha agotado, mientras que permanece relativamente sin cambios en ratones control. Estos resultados resaltan la importancia de medir la actividad de las neuronas dopaminérgicas en animales despiertos, dijo Palmiter. Además, ayudan a explicar la razón por la que estudios anteriores con ratones anestesiados llevaron a la conclusión errónea de que las neuronas dopaminérgicas están inactivas en ausencia de dopamina.

Según Palmiter, estudios adicionales tendrán el objetivo de descubrir las entradas nerviosas que regulan la actividad de las neuronas dopaminérgicas. “En este momento, la idea más simple es que las neuronas que producen dopamina reciben muchas entradas de otros circuitos cerebrales, y esos circuitos podrían no estar afectados por la ausencia de dopamina”, dijo Palmiter. “Esas neuronas no saben que no hay nada de dopamina y podrían continuar influyendo el patrón de descarga de las neuronas dopaminérgicas”.