

28 DE OCTUBRE DE 05

Se descubre regulador esencial del peso corporal

Unos científicos están más cerca de revelar los complejos mecanismos del cerebro que regulan el peso corporal. Al trabajar con ratones -cuyos apetitos están controlados por sistemas muy similares a los de los seres humanos- han identificado un tipo específico de neuronas que es esencial para el comportamiento de alimentación. Sin estas neuronas, los ratones adultos dejan de comer y experimentan una rápida pérdida de peso.

Es notable que los investigadores encontraran que la ausencia de estas neuronas sólo influía en el comportamiento de alimentación cuando se las quitaba a ratones adultos. Si las neuronas eran eliminadas en ratones recién nacidos, sus cerebros en desarrollo encontraban una forma de compensar la deficiencia, y los ratones crecían comiendo normalmente. La investigación, conducida por Serge Luquet de la Universidad de Washington en el laboratorio del investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Richard D. Palmiter, será publicada en el número del 28 de octubre de 2005 de la revista *Science*.

La tarea de clasificar las diversas y algunas veces conflictivas señales del cuerpo sobre el hambre y la saciedad recae en un conjunto pequeño de aproximadamente 5.000 células de una región cerebral conocida como núcleo arcuato. Hormonas tales como la insulina, la leptina y la grelina le entregan al núcleo arcuato información sobre si el cuerpo tiene suficientes calorías y nutrientes. El cerebro, a su vez, utiliza esta información para decidir si comer o gastar energía.

"Hemos vuelto a considerar a estas neuronas como muy, muy importantes para la alimentación."

- Richard D. Palmiter

Dos tipos de neuronas que reconocen y responden a estas señales se encuentran en el núcleo arcuato. El primero de éstos, conocido como POMC (pro-opiomelanocortina), envía señales a otras partes del cerebro para reducir

el apetito. Los ratones con defectos en las neuronas POMC comen excesivamente y se vuelven obesos.

Las otras neuronas que componen el núcleo arcuato son neuronas NPY/AgRP, llamadas así por dos proteínas que producen, el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada a agouti (AgRP, por sus siglas en inglés). Los investigadores han sospechado por mucho tiempo que las neuronas NPY/AgRP son reguladores importantes del comportamiento de alimentación, ya que actúan en oposición a las neuronas POMC para estimular el apetito. Pero los experimentos genéticos diseñados para desentrañar con exactitud la forma en la que las neuronas NPY/AgRP activaban la alimentación no habían podido mostrar ninguna relación directa entre el comportamiento de comer y las moléculas que los científicos pensaban podían utilizar las neuronas NPY/AgRP para regularlo.

“Así que pienso que es justo decir que durante los últimos 10 años la función de las neuronas POMC en la alimentación ganó importancia; mientras que la importancia de la vía NPY disminuyó. Hasta cierto punto, el campo de investigación comenzó a pensar que estas células cumplían una función de apoyo, pero que no eran realmente importantes”, dijo Palmiter.

Ahora, sin embargo, el laboratorio de Palmiter ha adoptado una metodología diferente y ha demostrado de forma definitiva que las neuronas NPY/AgRP son esenciales para la regulación del comportamiento de comer y para la regulación del peso corporal. “Hemos vuelto a considerar a estas neuronas como muy, muy importantes para la alimentación”, dijo.

Los científicos se interesaron por primera vez en las neuronas NPY/ AgRP a principio de los años 80, cuando encontraron que una de las proteínas que producen, NPY, activa un comportamiento de comer voraz cuando se la inyecta en los cerebros de ratas. Los altos niveles de NPY en el cerebro de los ratones hambrientos y obesos proporcionaron evidencia adicional de que es probable que NPY estimule la alimentación.

Hace diez años, el laboratorio de Palmiter creó ratones que carecían de la proteína NPY, esperando que comieran menos que los ratones normales. “Pensamos que podrían comer crónicamente menos que los ratones normales y, por lo tanto, ser delgados -incluso quizá pasar hambre-,” dijo Palmiter. Pero de hecho, el comportamiento de alimentación de los ratones sin NPY no parecía diferente al de sus contrapartes normales. Decidieron que algo más debía estar mediando la habilidad de las neuronas NPY/AgRP para estimular el apetito.

“Nos encantó”, dijo Palmiter, “cuando, algunos años más tarde, se descubrió la proteína relacionada a agouti”. Esa proteína, que sólo se encuentra en las neuronas NPY/AgRP, bloqueaba señales supresoras del apetito de las neuronas POMC -lo que sugiere que podrían estimular el apetito a través de un mecanismo distinto del de NPY-. Parecía ser la molécula que habían

estado buscando. “Pensamos, esto es increíble: se va NPY, AgRP asume el control -¿qué tan simple podía ser? -” dijo Palmiter. Pero ratones que carecían de AgRP y de NPY y AgRP, que fueron creados posteriormente por científicos en Merck, también tenían peso normal y se alimentaban normalmente.

Se continuó especulando sobre qué molécula o moléculas podrían ser responsables de la activación del comportamiento de alimentación. Pero, dice Palmiter, “nos dimos cuenta que esto podía seguir por siempre. Así que pensamos, asegurémonos sólo de que las neuronas son importantes”. Para determinar si NPY/AgRP merecían ser más estudiadas, decidieron eliminarlas por completo en los ratones.

Para hacer esto, el equipo se aprovechó del hecho de que, a diferencia de los seres humanos, los ratones no son susceptibles a la toxina producida por las bacterias de la difteria. Generaron ratones genéticamente modificados cuyas neuronas NPY/AgRP producían la molécula necesaria para reconocer e incorporar esa toxina. Entonces, al administrar la toxina de la difteria a estos animales, los científicos pudieron destruir las neuronas NPY/AgRP sin causar otro daño.

Una vez que eliminaron esas neuronas, los científicos supervisaron exactamente cuánto comían los animales, manteniéndolos en una jaula equipada de un dispositivo que mide cada vez que un ratón lame una botella que contiene su dieta líquida. Los efectos de la eliminación de las neuronas NPY/AgRP en ratones adultos fueron dramáticos. Después del tratamiento con la toxina de la difteria, los animales comenzaron a comer cada vez menos; para el quinto día, habían parado de comer completamente. En un plazo de 6 a 8 días, perdieron 20 por ciento de su peso corporal.

Es interesante que los investigadores encontraran que si administraban la toxina cuando los animales no eran mayores de ocho días, mientras las neuronas NPY/AgRP todavía se están desarrollando y formando conexiones con las células vecinas, los ratones comían normalmente y mantenían un peso corporal normal. Sus resultados indicaron que si se eliminan las neuronas NPY/AgRP antes de que lleguen a ser completamente funcionales, los animales de alguna manera compensan la pérdida, manteniendo el comportamiento de alimentación mediante algún otro mecanismo. El mecanismo compensatorio persiste, dado que los animales fueron tratados con la toxina de la difteria en los estadios de vida iniciales y continuaron comiendo normalmente en la adultez.

“El matar a estas neuronas antes de que se hagan funcionales le da al cerebro del ratón en desarrollo una forma de compensar”, dijo Palmiter. “Pero aún es un desafío importante. Se le pide a otra neurona, probablemente, incrementar lo que hace normalmente, o hacer algo que nunca hizo antes. ¿Cómo sucede esto?”

A pesar de que el estudio actual se centró en el comportamiento de alimentación de los ratones, Palmiter dijo, “todas las personas en el campo de investigación creen que las neuronas NPY/AgRP y las neuronas POMC, indudablemente, están haciendo la misma cosa en los seres humanos que la que hacen en roedores. Predeciría que si se pudiera hacer el experimento en seres humanos, este resultado sería igual, porque los circuitos son iguales”. Y especula que mutaciones en los genes humanos que afecten la supervivencia de estas neuronas o su capacidad de responder a señales hormonales puedan alterar la regulación del comportamiento de alimentación y el peso corporal.

Ahora que su laboratorio ha demostrado que las neuronas NPY/AgRP son críticas para la alimentación en adultos, Palmiter dijo que el paso siguiente será investigar qué las hace tan importantes. Él y sus colegas ya han comenzado experimentos para probar las moléculas específicas que podrían contribuir a su función esencial.