

30 DE MARZO DE 2000

Los ratones señalan cómo calmar la ansiedad

Los científicos han encontrado un interruptor genético que ayuda a calmar la ansiedad en ratones "estresados".

En tres artículos publicados en el número de abril de 2000 de la revista *Nature Genetics*, tres grupos independientes de investigadores informan que *Crhr2* (el receptor 2 de la hormona liberadora de corticotrofina), que se encuentra en el tejido de la glándula pituitaria y en otras áreas del cerebro, es quien realmente controla la respuesta al estrés en ratones.

Uno de los líderes de la investigación realizada, Michael G. Rosenfeld, investigador del HHMI en la Universidad de California, en San Diego (UCSD), advirtió que los descubrimientos sólo representan el comienzo del entendimiento de la complejidad de la respuesta al estrés.

"Se ha sabido por mucho tiempo que numerosos trastornos psiquiátricos severos presentan una intensificación de la respuesta a la ansiedad", dijo Rosenfeld. "Con estos descubrimientos, proporcionamos una motivación inicial para un mayor análisis de dos sistemas receptores distintos, en términos de programas potenciales de descubrimiento de drogas".

El grupo de investigación de Rosenfeld incluyó a su excolega en UCSD, Toshimitsu Kishimoto, quien ahora está en Yoshitomi Pharmaceuticals en Japón, y a Jelena Radulovic y Joachim Spiess, del Instituto Max Planck para Medicina Experimental en Alemania. Los otros grupos eran de la Universidad de Ciencias de la Salud de Oregon y del Instituto Salk.

Cuando un ser humano o un animal se estresa, el hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotrofina (Crh, por sus siglas en inglés), que estimula a la glándula pituitaria para que libere más hormonas. Estas hormonas de la glándula pituitaria hacen que la glándula suprarrenal secrete las hormonas que alimentan la respuesta al estrés, aumentando la ansiedad, la energía y la presión sanguínea, y suprimiendo las respuestas inmunitarias.

Según Rosenfeld, los estudios anteriores de su grupo y de otros investigadores revelaron la existencia de dos receptores distintos para Crh *Crhr1* y *Crhr2* ubicados en la pituitaria y en otras regiones del cerebro involucradas en las funciones emotivas y autónomas, así como también en la periferia.

"Estos dos receptores tenían superposición pero presentaban patrones anatómicos de expresión, en el cerebro, claramente distintos", dijo Rosenfeld. "Además, investigaciones anteriores habían encontrado que *Crhr2* también responde a un activador químico diferente, llamado eucortina".

"De este modo, nos propusimos distinguir los distintos papeles potenciales del receptor *Crhr2*, creando un ratón en el cual el gen para el receptor *Crhr2* estuviera suprimido funcionalmente", dijo Rosenfeld.

Una vez que los investigadores produjeron los ratones que carecían de un gen funcional *Crhr2*, midieron la ansiedad de los animales, observando la respuesta de los animales a situaciones inductoras de estrés, tales como la luz brillante y las alturas.

Descubrieron que los ratones machos que carecían de *Crhr2* presentaban un nivel más alto de ansiedad que los ratones normales. También encontraron que los ratones machos que carecían de una sola copia del gen *Crhr2*, presentaban niveles de ansiedad que se encontraban entre los de los ratones normales y los de los ratones que carecían de dos copias de *Crhr2*. En experimentos adicionales, los investigadores demostraron que también podían inducir ansiedad en ratones, alimentándoles con una droga que bloqueaba selectivamente al receptor *Crhr2*.

Otros estudios, en los cuales los investigadores utilizaron drogas para activar o desactivar al receptor *Crhr1*, eliminaron la posibilidad de que el receptor *Crhr1* fuera la causa de la actividad productora de ansiedad.

Y, en un descubrimiento fascinante, los investigadores descubrieron que los ratones hembras deficientes en *Crhr2*, no mostraron una ansiedad aumentada, quizás debido a un cierto efecto compensatorio presente en esos ratones, especuló Rosenfeld.

Los científicos también encontraron evidencias de que la ansiedad causada por la deficiencia de *Crhr2* no parecía estar relacionada con cambios en la función del receptor a la respuesta "hipotalámica pituitaria suprarrenal" al estrés. Ellos creen que la ansiedad podría deberse a la ausencia de *Crhr2* en áreas específicas del cerebro que gobiernan las funciones emotivas y autónomas. Los científicos han comenzado a identificar cómo la ansiedad se activa en esas regiones del cerebro, donde han encontrado niveles marcadamente menores de fosforilación del factor CREB, regulador de la transcripción génica, en ausencia de actividad de *Crhr2*.

"Básicamente, hemos encontrado que el receptor *Crhr2*, en algunas áreas del cerebro, responde a *Crh* y se opone a la respuesta a la ansiedad", dice Rosenfeld. "Uno podría pensar en esta actividad de *Crhr2* como en una focalización de la respuesta a la ansiedad. De esta manera, en vez de que el animal desarrolle una respuesta completa de ansiedad a una situación estresante, con muchas áreas del cerebro mediando un efecto de ansiedad dependiente de *Crhr1*, otras áreas pueden ejercer acciones ansiolíticas específicas, mediadas por la actividad del receptor *Crhr2*".