

16 DE JUNIO DE 2005

La adicción tiene su propio horario

Se ha demostrado que el gen *Clock*, considerado ampliamente como un regulador de ritmos circadianos, ayuda en la regulación del circuito de recompensa del cerebro, que es activado por la cocaína y otras drogas adictivas. Los descubrimientos de este estudio y de otros continúan argumentando que *Clock* es una pieza clave de la maquinaria que impulsa una gama cada vez más extensa de comportamientos.

Los investigadores, entre los que se encuentra el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Joseph S. Takahashi, de la Universidad Northwestern, publicaron sus resultados el 13 de junio de 2005, en la edición avanzada en Internet de *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Otros coautores incluyen a Eric J. Nestler y colegas del Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern, de la Universidad de Creta y de la Universidad de Medicina y Ciencia Rosalind Franklin, en Chicago.

"Antes, hubiéramos asumido que el reloj circadiano modulaba un proceso tal como la respuesta a las drogas, quizás debido a la influencia de la hora del día."

— Joseph S. Takahashi

Los estudios de Takahashi y de otros investigadores han revelado que *Clock* regula otros genes involucrados en la maquinaria del reloj biológico. La mayoría de los relojes biológicos funcionan con un ciclo de 24 horas o circadiano (del Latín, que significa "aproximadamente un día"), que gobierna funciones tales como el dormir y el despertar, el descanso y la actividad, el equilibrio de los fluidos, la temperatura del cuerpo, el rendimiento cardíaco, el consumo de oxígeno y la secreción de las glándulas endocrinas.

Sin embargo, dijo Takahashi, también había conexiones intrigantes entre los ritmos circadianos y los efectos de las drogas adictivas. Por ejemplo, la adicción a drogas está relacionada con interrupciones en el sueño y en la ritmicidad circadiana. Y estudios en animales han mostrado un efecto circadiano en la autoadministración de drogas, lo que sugiere que podría haber una conexión entre las vías circadianas y de recompensa del cerebro.

Evidencia más directa de tal relación proviene de experimentos con moscas de la fruta realizados por Jay Hirsh y colegas en la Universidad de Virginia, quienes encontraron que las moscas mutantes que carecen de algunos genes en la vía circadiana mostraron respuestas comportamentales a la cocaína alteradas.

En los experimentos más recientes, Takahashi y sus colegas estudiaron los efectos de la administración de cocaína en ratones que llevan un gen *Clock* mutante. En un experimento, colocaron a los ratones defectuosos en *Clock* en una cámara de prueba, para estudiar la forma en la que la cocaína afectaba su actividad. Sin embargo, dijo, incluso el acto de colocar a los animales mutantes en el nuevo ambiente produjo resultados interesantes.

“Cuando se colocaron los mutantes *Clock* en la cámara de prueba, la primera cosa sorprendente fue que incluso antes de que se les diera la cocaína, estaban más activos en el nuevo ambiente que los controles de tipo salvaje”, dijo Takahashi. “No habíamos visto esto antes, porque sólo medíamos ratones mutantes *Clock* en las jaulas en las que se encontraban. Por lo tanto, creemos que vimos una respuesta aumentada a la novedad”. Después de que los investigadores comenzaron a administrar la cocaína, encontraron que los ratones mutantes respondían con mayor actividad que los ratones normales.

Los investigadores después midieron el nivel de recompensa que experimentaban los ratones en respuesta a la cocaína al enseñarles primero a asociar la cocaína con el estar en una de dos cámaras conectadas. La preferencia subsiguiente de los ratones por un compartimiento en particular era una medida de la recompensa recibida de la cocaína. Estos experimentos revelaron que los ratones mutantes tenían una respuesta de recompensa aumentada a la cocaína, cuando se los comparaba con los ratones normales.

Los investigadores también utilizaron ratones mutantes *Clock* para medir los efectos que tenía el gen *Clock* en el circuito de recompensa del cerebro, que es activado por el neurotransmisor dopamina. Encontraron una actividad electrofisiológica más alta de las neuronas activadas por la dopamina en un área de recompensa importante de los cerebros de los animales. También encontraron que los ratones mutantes mostraban niveles más altos de una enzima que es clave para la producción de dopamina en el área del cerebro que procesa la respuesta de recompensa. En términos más generales, encontraron que los ratones mutantes mostraban una actividad disminuida en muchos genes circadianos que se sabe son activados por *Clock*.

“Estos resultados sugieren una función de estos genes circadianos muy distinta, e inesperada, de la forma tradicional en la que pensábamos eran sus efectos”, dijo Takahashi. “Antes, hubiéramos asumido que el reloj circadiano modulaba un proceso tal como la respuesta a las drogas, quizás debido a la influencia de la hora del día. Pero en este caso, parece como si el gen *Clock* mismo fuera un regulador que actúa en etapas anteriores del mecanismo que involucra la dopamina en una parte muy interesante del cerebro, donde se localiza la vía de recompensa”.

Según Takahashi, los resultados más recientes complementan estudios anteriores de su laboratorio, en los cuales se encontró que los ratones mutantes con *Clock* defectuoso muestran un trastorno metabólico. Los ratones presentaban aumento de peso, elevación de glucosa en sangre e insensibilidad a la insulina, dijo.

“Con nuestros estudios futuros se intentará comprender si las alteraciones comportamentales y metabólicas son un resultado de los efectos del gen *Clock* mismo o de los genes que regula”, dijo Takahashi.