

25 DE NOVIEMBRE DE 05

Tomando la adicción por el mango

Unos científicos canadienses han desarrollado unos ingeniosos trucos moleculares que ayudan a reducir el anhelo por las drogas de ratas adictas. Uno de los problemas de la adicción es que las neuronas pierden los receptores de glutamato ubicados en la superficie celular, que son importantes para la comunicación cerebral. Los investigadores han evadido este problema haciendo un péptido que imita una porción de la cola del receptor de glutamato y que, una vez adentro de la neurona, sirve como señuelo para prevenir la pérdida de los receptores de glutamato.

Yu Tian Wang, becario internacional de investigación del HHMI, y colegas de la Universidad de British Columbia en Vancouver informan sus resultados en el número del 25 de noviembre de 2005, de la revista *Science*.

En las ratas adictas la comunicación entre las células está afectada como resultado de ciertos cambios a largo plazo a nivel de las neuronas individuales. Su investigación ha producido una droga específica que hace que las células cerebrales inviertan ciertos cambios a largo plazo que afectan la comunicación entre las células de ratas adictas. "Pensamos que ésta es una buena candidata como droga en contra de la adicción ya que tiene muy pocos efectos secundarios", dijo Wang, quien es neurocientífico. Aunque los estudios iniciales son prometedores, Wang advirtió que la droga se encuentra en los primeros estadios de desarrollo y que faltan muchos años para que se pruebe en seres humanos.

**"Pensamos que ésta es una buena candidata
como droga en contra de la adicción ya que
tiene muy pocos efectos secundarios."**

- Yu Tian Wang

En la adicción a las drogas, las células del núcleo accumbens -pequeña bola de tejido que se encuentra en la profundidad del cerebro y que está involucrada en el placer y la motivación- se comunican mal. Normalmente, una neurona inicia la actividad de una vecina utilizando neurotransmisores tales como el glutamato. "Ésta es la señal de `partida", dijo Wang. "La célula receptora utiliza receptores de glutamato en su superficie para escuchar la

señal”.

Pero después del abuso repetido de una droga, las células del núcleo accumbens retraen sus receptores de glutamato, afectando su habilidad de escuchar las señales. Investigación anterior mostró que la retracción del receptor de las ratas adictas acompaña la sensibilización comportamental, que es un modelo del anhelo a drogas.

No obstante, hasta este momento nadie sabía cómo se removían los receptores de la superficie celular, si se podía detener el proceso y, si esto era posible, si las ratas adictas exhibirían menos señales de sensibilización comportamental. La investigación de Wang presenta avances significativos para responder esas preguntas.

Los investigadores empezaron construyendo un péptido -molécula larga que consiste en una cadena de aminoácidos- con una estructura similar a la cola del receptor de glutamato que se ancla dentro de la célula. En la adicción, la maquinaria celular arrastra esta cola, lo que introduce a todo el receptor. Al no tener su extremo funcional sobresaliendo en la sinapsis, o espacio entre las neuronas, el receptor ya no puede funcionar.

El péptido de Wang engaña a la maquinaria celular para que tire de él en lugar de la cola del receptor. “Una vez que entra en la neurona, el péptido compite con el receptor por el sitio de unión a la maquinaria”, explicó Wang. Dado que la maquinaria celular está ocupada de otra forma, los receptores de glutamato permanecen en la superficie celular, donde continúan recibiendo señales.

Después de confirmar estos resultados en cultivos de células, Wang y sus colegas examinaron el péptido en ratas que habían recibido anfetaminas día por medio durante 20 días. Durante este período, los animales exhibieron comportamientos estereotípicos tales como olfatear, lamer y aseo repetido, lo que indica deseo por la droga. Tal comportamiento es comparable con los patrones de pensamiento compulsivo que experimentan las personas adictas a drogas, dijo Anthony Phillips, colega de Wang en la Universidad de British Columbia y coautor del artículo.

Después de mantener las ratas sin drogas por 21 días, los investigadores les dieron a los animales una pequeña cantidad de droga. Las ratas exhibieron inmediatamente el comportamiento estereotípico intenso -que es una señal de sensibilización comportamental-. El comportamiento significó que los receptores de glutamato de las neuronas de los animales todavía se internalizaban rápidamente, dijo Wang. “Es el activador que lleva a una motivación sostenida para buscar una droga”.

En cambio, los animales adictos que recibieron una inyección intravenosa del péptido artificial no exhibieron ningún comportamiento sensibilizado. “El efecto fue inmediato y muy notable”, dijo Wang.

Hay varios tipos de receptores de glutamato involucrados en la memoria y el aprendizaje, pero debido a que el péptido artificial ataca específicamente sólo el proceso de internalización dañino de las neuronas afectadas por la adicción, y no la función del receptor normal, los animales que lo recibieron se comportaron normalmente y pudieron aprender como siempre. “No observamos ningún efecto secundario”, dijo Wang.

Al insertar un tubo minúsculo en los cerebros de las ratas, los investigadores colocaron el péptido directamente en el núcleo accumbens y en otra área del cerebro involucrada en la recompensa y la motivación, el área del tegmento ventral. El péptido redujo el comportamiento de búsqueda de droga de las ratas sólo cuando se lo inyectó en el núcleo accumbens, lo que es evidencia de que la estructura es crítica para la expresión de algunos de los comportamientos devastadores de la adicción. Wang y sus colegas recientemente recibieron subsidios del Programa de Reparación Cerebral de Neurociencia Canadá y de los Institutos Canadienses de Investigación de la Salud, para continuar estudiando el péptido.