

30 DE JUNIO DE 03

Modelo de esquizofrenia en ratón podría acelerar la identificación de nuevas drogas antipsicóticas

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han producido un ratón alterado genéticamente que presenta anormalidades comportamentales increíblemente similares a las que se observan en seres humanos con esquizofrenia.

Los científicos informan que ya han utilizado la información obtenida a partir de estudios en ese ratón para identificar una variante genética asociada a la esquizofrenia en seres humanos.

Según los investigadores, los resultados podrían perfectamente significar que han identificado una vía de señalización molecular involucrada en el origen de la esquizofrenia, que afecta a cerca del uno por ciento de la población. Si fuera así, la búsqueda de drogas que afecten esa vía podría producir una nueva clase de drogas antipsicóticas que servirían para tratar al trastorno de forma más exacta y eficiente.

"Con este ratón y nuestros estudios en humanos, hemos involucrado una vía de señalización bioquímica completa la vía de la calcineurina que no había sido relacionada con la esquizofrenia anteriormente."

- Susumu Tonegawa

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Susumu Tonegawa, quien se encuentra en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, publicaron sus resultados el 30 de junio de 2003 en dos artículos de la publicación adelantada de *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. Tonegawa colaboró para realizar los estudios con investigadores del Centro Médico de la Universidad de Duke, de la Universidad Rockefeller y de la Facultad de Médicos y Cirujanos de la

Universidad de Columbia.

En los últimos estudios, Tonegawa y sus colegas utilizaron su investigación anterior sobre un ratón diseñado genéticamente, que había sido alterado específicamente para anular el gen para la enzima calcineurina sólo en el prosencéfalo del animal. La calcineurina es un interruptor enzimático que tiene funciones reguladoras en el sistema inmune y en el cerebro. Hasta que el laboratorio de Tonegawa desarrolló un ratón knock-out específico en el cerebro, no había sido posible identificar la función de la enzima en el cerebro. En estudios anteriores, Tonegawa y sus colegas encontraron que el ratón mutante presentaba deficiencias severas y específicas en un tipo de memoria a corto plazo, llamada memoria de trabajo.

Aunque los esquizofrénicos presentan deficiencias de memoria similares, dijo Tonegawa, no había previamente “ninguna evidencia” de que la vía de la calcineurina desempeñara una función en la esquizofrenia. Esa conexión surgió cuando el científico de investigación Tsuyoshi Miyakawa, en el laboratorio de Tonegawa, decidió explorar las anomalías de comportamiento observadas en los ratones knock-out.

Esos estudios revelaron que la hiperactividad de los ratones que se correlaciona con los síntomas positivos de pacientes esquizofrénicos. Miyakawa también observó que los ratones exhibían un comportamiento social disminuido llamativamente parecido al de esquizofrénicos humanos.

“Se sabe que los pacientes con esquizofrenia se aíslan”, dijo Tonegawa. “No interactúan socialmente. Y en nuestros estudios, los animales mutantes se comportaron de forma semejante. Por ejemplo, a diferencia de los animales normales que generalmente duermen juntos en su jaula, los animales knock-out durmieron por separado. No deseaban estar juntos”. Los animales knock-out también presentaron deterioro en la habilidad para construir el nido y los materiales se encontraban dispersos por toda su jaula.

Aún más intrigante, dijo Tonegawa, fue el comportamiento exhibido por los ratones knock-out para calcineurina en reacción a una prueba utilizada para diagnosticar esquizofrenia en seres humanos. En el estudio, los ratones fueron expuestos a un tono estridente precedido por un tono más débil. Los ratones normales y las personas que no son esquizofrénicas presentan una respuesta de sobresalto reducida cuando se les presentan los dos tonos, porque el primer tono los prepara para el segundo. Sin embargo, los ratones knock-out -al igual que los esquizofrénicos con déficit de atención- se sobresaltan significativamente más con el segundo tono. Los investigadores también encontraron que los ratones respondían a drogas que afectaban la vía del receptor NMDA de la misma manera que lo hacen los esquizofrénicos humanos.

Una teoría dominante sobre la esquizofrenia postula que la misma se origina a partir de un trastorno en las vías de señalización del cerebro que involucran

al neurotransmisor dopamina. Sin embargo, los análisis de ratones realizados por el coautor Marc Caron, investigador del HHMI, y por sus colegas en Duke no revelaron ninguna alteración en la vía de dopaminérgica de los animales.

“Este es el primer ratón knock-out que presenta un serie tan comprensiva de anomalías comportamentales que refleja el comportamiento anormal de los pacientes humanos con esquizofrenia”, dijo Tonegawa.

“Y con este ratón y nuestros estudios en humanos, hemos involucrado una vía de señalización bioquímica completa -la vía de la calcineurina- que no había sido relacionada con la esquizofrenia anteriormente. De esta manera, con esta investigación hemos descubierto un blanco de ataque para drogas antipsicóticas completamente nuevo que no está directamente relacionado con los receptores para la dopamina”, dijo.

En el segundo artículo de *PNAS*, el científico de investigación David Gerber, quien también es exasociado posdoctoral del HHMI en el laboratorio de Tonegawa, y la becaria posdoctoral Diana Hall, en el laboratorio de Maria Karayiorgou, en la Universidad Rockefeller, realizaron una búsqueda de genes relacionados con la calcineurina para buscar una asociación con la esquizofrenia.

“Se sabe que la esquizofrenia es una enfermedad multigénica compleja y que estos genes están dispersos en distintas regiones, o loci, del genoma”, dijo Tonegawa. “Y es muy notable que muchos genes en la vía de la calcineurina se mapeen en estos loci”. De este modo, dijo, la esquizofrenia podría presentarse a partir de mutaciones sutiles en numerosos genes relacionados con la vía de la calcineurina que juntos contribuyen al malfuncionamiento total de la vía.

En un estudio inicial de estos genes candidatos de una gran cantidad de familias afectadas por la esquizofrenia, Tonegawa, Karayiorgou y sus colegas descubrieron que una forma variable de un gen relacionado con la calcineurina, llamado *PPP3CC*, era transmitido con una frecuencia perceptiblemente más alta que la esperada a los niños afectados. Este gen codifica para una subunidad funcional clave de la compleja proteína calcineurina.

Tales descubrimientos, dijo Tonegawa, sugieren enfáticamente que la búsqueda de mutaciones en grandes bibliotecas de drogas candidatas para identificar a las que afecten a las enzimas que constituyen la vía de la calcineurina podría producir una clase de drogas antipsicóticas completamente nueva y más eficaz.