

LOS RATONES INTELIGENTES

Aitor Castillo

En 1999 se logró, mediante técnicas de ingeniería genética, que el ratón llamado Doogie hiper-expresara partes del receptor NMDA en sus células cerebrales con lo que se obtuvo un potenciamiento de sus habilidades cognitivas y una mayor plasticidad sináptica.

En la actualidad se han creado por lo menos 33 cepas de ratones mutantes que tienen mayores capacidades cognitivas que los ratones silvestres. Estos animales aprenden más rápido, recuerdan los eventos por más tiempo y resuelven acertadamente los laberintos complejos. Teniendo en cuenta que los circuitos cognitivos son casi idénticos en los humanos y en los roedores, se ha abierto la esperanza de desarrollar tratamientos exitosos para enfermedades que van desde la dislexia hasta la demencia.

Parte del secreto está en lograr que los cerebros adultos se comporten como los cerebros jóvenes, haciéndolos más flexibles e incrementando su plasticidad. Estos ratones sugieren que el cerebro humano podría ser mejorado. De hecho, los fármacos diseñados para ayudar a la gente con problemas de déficit de atención y de sueño están siendo usados en los ambientes universitarios y de trabajo para incrementar la cognición de gente normal. Se especula que en la próxima década será posible tomar una píldora que no solamente aliviará los síntomas de los problemas de aprendizaje sino que también actuarán como esteroides intelectuales que incrementen la potencialidad cerebral.

En el laboratorio de algunos investigadores se descubrió que Ras (una familia de proteínas promotoras del crecimiento) es más activa en un subgrupo de neuronas que son inhibitorias de algunas neuronas interconectadas. Así, se "construyó" un ratón con una forma constantemente activada de Ras, la llamada Hras, solamente en neuronas excitatorias. Para sorpresa de los investigadores, estos animales aprenden de manera más rápida y recuerdan mejor las cosas. En los mutantes Hras los procesos de potenciación de largo plazo (LTP) están reforzados, lo cual está relacionado con un aumento de glutamato en la sinapsis. Asimismo, el receptor NMDA aumenta la LTP con el resultado final de que el cerebro puede detectar la conexión entre 2 eventos aparentemente separados tales como ver fuego y sentir dolor.

El ratón Doogie hiper-expresa la subunidad NR2B del receptor NMDA, lo que hace que el receptor abra su canal por más tiempo, aumentando la acción del neurotransmisor. En este punto debe haber quedado claro en la mente del lector que LTP es fundamental en los procesos de aprendizaje y memoria y que, incrementando la plasticidad, es posible aumentar la capacidad cognitiva.

El estudio del síndrome Rubinstein-Taybi ha permitido seguir avanzando en el esfuerzo de incrementar el poder cerebral. Este síndrome está caracterizado por estatura baja, riesgo aumentado de desarrollar tumores y dificultades severas en el aprendizaje. Pues

bien, investigaciones recientes han determinado que el síndrome es causado por mutaciones en el gen CREB. Los científicos asumían que el síndrome es irreversible, especialmente porque puede ser detectado ya antes del nacimiento. Sin embargo, hace poco se mostró que la administración de drogas que aumentan la actividad de CREB en modelos de ratones portadores del síndrome, incrementa dramáticamente la capacidad de aprendizaje. Estos hallazgos han sido extendidos a enfermedades como la neurofibromatosis, síndrome de Down y síndrome Frágil X.

Es más, las drogas desarrolladas como resultado de estos trabajos podrían ser usadas para tratar condiciones como el trastorno de estrés post-traumático y las adicciones, las cuales requieren que los pacientes "desaprendan" las asociaciones negativas. Un investigador señala que "el propósito del cerebro es ayudarnos a aprender informaciones útiles e incrementando la plasticidad se puede alentar el proceso".

A principios del siglo XX, el neurólogo ruso Alexander Luria atendió a un paciente que no podía olvidar detalles irrelevantes. Se trataba de un reportero que nunca necesitaba tomar notas y que era capaz de recitar de memoria poemas después de su primera lectura. A pesar de que estas capacidades aparentemente nos harían palidecer de envidia, Luria documentó las grandes desventajas que tan excelente memoria acarrea.

El paciente era incapaz de interpretar las metáforas porque su cerebro estaba demasiado fijado en los detalles. Asimismo, cuando leía poesía tenía dificultades para entenderla porque cada expresión daba origen a imágenes recordadas que imposibilitaban atender a las nuevas imágenes evocadas por la poesía. Luria concluyó que la capacidad de olvidar es tan importante como la capacidad de recordar. Martha Farah, investigadora en la Universidad de Pennsylvania, reflexiona sobre la necesidad que tiene el cerebro de enfrentarse a cierta

cantidad de ruido en la información para poder pensar en abstracto, yendo más allá de lo concreto y literal. Pareciera que tener una memoria aguda interfiere con la habilidad de generalizar.

También los científicos están alertando sobre algunos eventos adversos que pueden producir las moléculas que potencian el aprendizaje y la memoria. Ciertamente ellas regulan una serie de vías celulares fundamentales en el organismo como las de CREB, por lo que resultaría imposible restringir sus acciones sólo a nivel cerebral. Por ejemplo, el ratón Doogie tiene una sensibilidad aumentada al dolor y las cepas mutantes con Hras (un oncogen) hacen más cáncer.

Hay 2 modelos más que apuntan en la misma dirección. El primero de ellos consiste en noquear el gen que expresa la kinasa-5 dependiente de ciclina lo cual termina reduciendo la degradación del receptor NMDA en el cerebro. El segundo de ellos se produce inhibiendo la calcineurina, una fosfatasa que regula las señales asociadas con el receptor NMDA.