

03 DE ENERO DE 2002

Estudios en ratones sugieren una base genética para el acicalamiento obsesivo

Un gen involucrado en el establecimiento del plan corporal de mamíferos también parece controlar el comportamiento de acicalamiento de ratones. Los investigadores que anularon un gen específico *homeobox*, u *Hox*, también notaron que los ratones se acicalaban a sí mismos de forma excesivagenerando regiones sin pelaje y heridas en la piel. El descubrimiento sugiere que los genes *Hox*, que es una gran familia de genes que controlan el desarrollo, también podrían funcionar como reguladores del comportamiento en el cerebro adulto. Estudios de la familia del gen podrían llevar a una mayor comprensión de la base genética del comportamiento compulsivo en humanos.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Mario R. Capecchi y su colega Joy M. Greer, ambos en la Facultad de Medicina de la Universidad de Utah, anunciaron sus descubrimientos en un artículo publicado en el número del 3 de enero de 2002, de la revista *Neuron*.

"Estos genes son importantes para guiar el desarrollo del plan corporal de los mamíferos en un primer momento, pero postulamos que luego también son tomados para otras funciones en los adultos. Y no nos sorprendería que tuvieran muchas funciones en el sistema nervioso, dado que el desarrollo nervioso es una función evolutiva temprana de los genes *Hox*."

— Mario R. Capecchi

Greer y Capecchi crearon dos diferentes cepas de ratones alteradas genéticamente, que carecían de los genes funcionales *Hoxb8*. Al igual que otros genes *Hox*, *Hoxb8* produce un factor transcripcional, que es una

proteína que controla la actividad de otros genes. Otros investigadores que habían creado ratones knock-out para *Hoxb8* habían observado anomalías en las costillas y en los nervios craneales, y habían notado un reflejo de extensión defectuoso en sus animales. Esos científicos también habían informado que algunos de los ratones se mutilaban a sí mismos, pero ellos propusieron que el trastorno podría ser causado por un defecto en la capacidad de los animales de sentir dolor, y no por una anomalía en el comportamiento.

Greer y Capecchi descubrieron que una de las metodologías utilizadas en la producción de estos ratones knock-out no sólo eliminaba *Hoxb8*, sino que también interfería con genes *Hox* vecinos. Cuando Greer y Capecchi crearon ratones en los que sólo se eliminaba la actividad de *Hoxb8*, no observaron malformaciones fisiológicas en los ratones, sino sólo el comportamiento anormal de acicalamiento.

“Observamos que estos ratones parecían continuar con el acicalamiento y mordiendo a sí mismos, quitándose el pelo y, finalmente, produciéndose lesiones en la piel”, dijo Capecchi. “Teorizamos que los ratones podrían tener un defecto en el sistema nervioso central y no en el sistema nervioso periférico, por eso Joy Greer comenzó a filmar su comportamiento y a analizarlo más atentamente”.

La filmación reveló que los ratones knock-out *Hoxb8* se acicalaban a sí mismos más frecuentemente y por más tiempo, y que lo hacían por el doble de tiempo que los ratones normales. El análisis de los videos también mostró que los ratones mutantes también acicalaban excesivamente a sus compañeros de jaula normales.

“El acicalamiento de los compañeros de jaula era acicalamiento normal y no un comportamiento de dominancia llamado ‘barbering’, mediante el cual los ratones les quitan los bigotes a otros ratones”, dijo Capecchi. “Además, el acicalamiento de los compañeros de jaula demostró que los ratones knock-out no se acicalaban a sí mismos debido a un trastorno en la piel que les causara picazón”.

Los investigadores también descubrieron que los ratones mutantes se acicalaban más que los ratones salvajes cuando el acicalamiento se inducía rociando con agua a los animales. Y cuando los científicos produjeron ratones knock-out *Hoxb8*, que de otra manera serían genéticamente diferentes a los de la cepa mutante inicial, esos ratones también presentaron el mismo acicalamiento anormal afirmando aún más que sólo el defecto del gen *Hoxb8* era el causante del comportamiento anormal.

Para comenzar a comprender cómo *Hoxb8* controlaría el comportamiento de acicalamiento, Greer y Capecchi primero analizaron dónde se expresaba el gen en el cerebro de los ratones adultos. “Encontramos dos aspectos importantes del patrón de expresión de *Hoxb8*”, dijo Capecchi. “Uno es que el gen se expresa en regiones del cerebro que se conocen como ‘circuito TOC’. En estudios clínicos de IRM de pacientes con trastornos obsesivos-compulsivos, se ha demostrado que este circuito funciona

anormalmente. También encontramos que el gen se expresa en regiones del sistema nervioso central que se sabe están involucradas en el comportamiento de acicalamiento per se en los ratones”.

“Por lo tanto, creemos que este gen podría estar involucrado en el comportamiento de acicalamiento propiamente dicho y en el control del comportamiento”, dijo Capecchi.

Capecchi piensa que los genes *Hox* podrían tener múltiples funciones. “Estos genes son importantes para guiar el desarrollo del plan corporal de los mamíferos en un primer momento, pero postulamos que luego también son tomados para otras funciones en los adultos”, dijo Capecchi. “Y no nos sorprendería que tuvieran muchas funciones en el sistema nervioso, dado que el desarrollo nervioso es una función evolutiva temprana de los genes *Hox*. Estas funciones podrían haberse adaptado fácilmente para el control neural en el adulto”, dijo. Capecchi también enfatizó que el acicalamiento anormal en los ratones knock-out podría ser un modelo útil para los trastornos obsesivos-compulsivos en humanos.

“En especial, pensamos que el gen *Hoxb8* podría estar involucrado en el trastorno tricotilomanía, en el cual los individuos afectados se arrancan el pelo”, dijo Capecchi. “Actualmente estamos recolectando muestras de ADN de dichos pacientes para determinar si tendrían mutaciones en el gen *Hoxb8*”. Capecchi dijo que su laboratorio también estudiará en mayor detalle si la ausencia de *Hoxb8* causa un desarrollo anormal inicial del circuito cerebral relevante, o si el circuito se desarrolla normalmente pero necesita del gen para funcionar normalmente en el animal adulto.