

13 DE DICIEMBRE DE 2002

Investigadores descubren gen que controla el miedo adquirido

Unos investigadores han descubierto el primer componente genético de una vía bioquímica cerebral que gobierna la impresión indeleble en la memoria de las experiencias relacionadas con el miedo.

El gen identificado por los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Columbia codifica para una proteína que inhibe la acción del circuito de aprendizaje del miedo en el cerebro. La comprensión de cómo esta proteína calma el miedo podría llevar al diseño de drogas nuevas para tratar la depresión, el pánico y los trastornos de ansiedad generalizada.

"Estos resultados revelan la base biológica de lo que antes sólo se había inferido a partir de estudios psicológicos que el miedo instintivo, ansiedad crónica, es diferente del miedo adquirido."

— Eric R. Kandel

Los resultados fueron publicados en el número del 13 de diciembre de 2002, de la revista *Cell*, por un equipo de investigación que incluía a los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes Eric Kandel, de la Universidad de Columbia, y Catherine Dulac, de la Universidad de Harvard. El primer autor del artículo fue Gleb Shumyatsky, estudiante posdoctoral en el laboratorio de Kandel, en la Universidad de Columbia. Otros miembros del equipo de investigación se encuentran en los Institutos Nacionales de la Salud y en la Facultad de Medicina de Harvard.

Según Kandel, estudios anteriores indicaban que una vía de señalización específica controlaba el aprendizaje relacionado con el miedo, que ocurre en una región del cerebro llamada amígdala. Dados estos análisis preliminares, quisimos utilizar una metodología más sistemática para obtener una perspectiva genética sobre el miedo adquirido, dijo Kandel.

Una de las claves para realizar estos análisis genéticos, dijo Kandel, fue el desarrollo de una técnica para aislar y comparar los genes de células

individuales, que Dulac desarrolló en Columbia junto al investigador del HHMI Richard Axel .

Shumyatsky aplicó esa técnica, denominada examen genético de búsqueda diferencial en bibliotecas de ADNc de una célula, a las células de ratón para comparar la actividad genética de las células de una región de la amígdala llamada núcleo lateral, con las células de otra región del cerebro que no se piensa que estén involucradas en el miedo adquirido. La comparación reveló dos genes candidatos para el aprendizaje relacionado con el miedo que están altamente expresados en la amígdala.

Los investigadores decidieron realizar estudios adicionales en uno de los genes, *Grp* , que codifica para una proteína corta llamada péptido liberador de gastrina (GRP, por sus siglas en inglés), porque encontraron que esta proteína tiene una distribución inusual en el cerebro y se sabe que actúa como un neurotransmisor. El análisis de Shumyatsky reveló que el gen *Grp* se encontraba muy enriquecido en el núcleo lateral y en otras regiones del cerebro que alimentan entradas auditivas en la amígdala.

El descubrimiento de Gleb de que este gen no sólo estaba activo en el núcleo lateral, sino también en varias regiones que se proyectaban hacia el núcleo lateral fue interesante, porque sugirió que un circuito entero estaba involucrado, dijo Kandel. Shumyatsky luego demostró que GRP es expresado por las neuronas excitatorias principales y que su receptor, GRPR, es expresado por las interneuronas inhibitorias. Los investigadores entonces emprendieron estudios en colaboración con el coautor Vadim Bolshakov, de la Facultad de Medicina de Harvard, para caracterizar las células de la amígdala que expresan los receptores para GRP. Esos estudios llevados a cabo en cortes de cerebro de ratón revelaron que GRP actúa en la amígdala, excitando una población de interneuronas inhibitorias en el núcleo lateral, que proporcionan retroalimentación e inhiben a las neuronas principales.

Luego, los investigadores exploraron si la eliminación de la actividad de GRP podría afectar la capacidad de aprender el miedo, al estudiar una cepa de ratones knock-out que carecían del receptor para GRP en el cerebro.

En los experimentos de comportamiento, primero entrenaron a los ratones knock-out y a los ratones normales para asociar un sonido neutral inicial con una descarga eléctrica desagradable subsiguiente. Como resultado del entrenamiento, el ratón aprende que el sonido neutral predice peligro. Después del entrenamiento, los investigadores compararon el grado con el que las dos cepas de ratones presentaban miedo cuando sólo eran expuestas al mismo sonido midiendo la duración de la parálisis característica que los animales exhiben en respuesta al miedo.

Cuando comparamos las cepas de ratones, observamos un aumento importante del miedo adquirido en el ratón knock-out, dijo Kandel. Además, dijo, los ratones knock-out demostraron una mejora en el proceso celular relacionado al aprendizaje, conocido como potenciación a largo plazo.

Es interesante que no vimos ninguna otra alteración en estos ratones, dijo. No demostraron ninguna sensibilidad al dolor creciente; ni exhibieron miedo instintivo creciente en otros estudios de comportamiento. Por lo tanto, su defecto parecía ser absolutamente específico al aspecto adquirido del miedo, dijo. Las pruebas de miedo instintivo incluyeron comparar cómo los ratones normales y knock-out se comportaban en laberintos que los exponían a ambientes provocadores de ansiedad, tales como áreas abiertas o iluminadas.

Estos resultados revelan la base biológica de lo que antes sólo se había inferido a partir de estudios psicológicos que el miedo instintivo, ansiedad crónica, es diferente del miedo adquirido, dijo Kandel.

En estudios adicionales de comportamiento, los investigadores encontraron que los ratones normales y knock-out no se diferenciaban en las capacidades de aprendizaje espaciales que implican el hipocampo, pero no la amígdala, demostrando genéticamente de esta forma que estas dos estructuras anatómicas son diferentes en su función.

Según Kandel, una mayor comprensión de la vía de aprendizaje del miedo podría tener implicaciones importantes para tratar los trastornos de ansiedad. Dado que GRP actúa disminuyendo el miedo, sería posible en principio desarrollar drogas que activen el péptido, lo que representa una metodología totalmente nueva para el tratamiento de la ansiedad, dijo. Sin embargo, recalcó, el descubrimiento de la acción del gen *Grp* es sólo el principio de un largo esfuerzo de investigación para revelar otros genes en la vía de aprendizaje del miedo.

Más generalmente, dijo Kandel, la vía de aprendizaje del miedo podría proporcionar un modelo animal inestimable para todo un rango de enfermedades mentales. A pesar de que deseáramos, en última instancia, desarrollar modelos en ratón para varias enfermedades mentales, tales como la esquizofrenia y la depresión, esto es muy difícil de realizar porque sabemos muy poco sobre las bases biológicas de la mayoría de las formas de las enfermedades mentales, dijo. No obstante, sabemos algo sobre los substratos neuroanatómicos de los estados de ansiedad, incluyendo el miedo crónico y el miedo agudo. Sabemos que se centran en la amígdala.

Y a pesar de que no deseo exagerar el caso, con los estudios de aprendizaje del miedo podríamos tener un comienzo excelente para modelos animales de una enfermedad mental severa. Ya sabíamos bastante sobre las vías nerviosas del cerebro que están involucradas en el aprendizaje del miedo. Y ahora, tenemos una forma para comprender los mecanismos genéticos y bioquímicos subyacentes a esas vías.