

18 DE NOVIEMBRE DE 2005

Pérdida del factor miedo hace que ratón cobarde se vuelva intrépido

Unos investigadores han identificado un factor miedo -proteína que utiliza el cerebro para generar una de las emociones más poderosas de los seres humanos y animales-. La molécula es esencial para activar tanto los miedos innatos con los que nacen los animales -tales como el temor a la sombra de un depredador que se acerca- así como los miedos que surgen durante la vida debido a experiencias individuales. La eliminación del gen que codifica este factor hace que un ratón temeroso se vuelva valiente. Los investigadores dicen que el descubrimiento sugiere nuevas metodologías para drogas diseñadas para tratar condiciones tales como las fobias, los trastornos de estrés postraumático y la ansiedad.

Los científicos, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Eric R. Kandel, de la Universidad de Columbia, trabajaron con ratones y encontraron que la proteína stathmina es crítica para el miedo innato y el aprendido. Los ratones sin stathmina exploran intrépidamente ambientes donde ratones normales titubearían y, a diferencia de sus contrapartes normales, no desarrollan miedo a partir de señales que se han asociado con descargas eléctricas. Los científicos también encontraron cambios fisiológicos en los cerebros de los ratones que carecían stathmina que se correlacionan con los cambios comportamentales que observaron.

"Se ubicaba no sólo en la vía del proceso de
aprendizaje, sino también en la vía del miedo
instintivo."

— **Eric R. Kandel**

El trabajo, publicado en el número del 18 de noviembre de 2005, de la revista *Cell*, fue realizado por el autor principal Gleb Shumyatsky, estudiante postdoctoral del laboratorio de Kandel, quien ahora se encuentra en la Universidad de Rutgers, y otros científicos de Columbia, de Rutgers, de la Facultad de Medicina de Harvard y de la Facultad de Medicina Albert Einstein.

Los seres humanos y los animales nacen con un miedo innato a ciertos estímulos amenazadores. Como por ejemplo, dijo Kandel, "si se ve un tren que se dirige derecho hacia uno, uno se asusta y se va corriendo. Esto está

construido en el genoma -la habilidad de responder a una amenaza natural-". Además, cuando los investigadores aplican un estímulo que es naturalmente aterrador, como por ejemplo una descarga eléctrica, junto a una señal neutral, como por ejemplo un tono, los animales desarrollan miedo al tono neutral. "Ese se llama miedo aprendido -que es adquirido y que consiste en una forma de aprendizaje-", explicó Kandel. En seres humanos, el miedo al público, las fobias y los trastornos de estrés postraumático son ejemplos de miedos aprendidos.

En trabajos anteriores, Kandel y sus colegas se propusieron determinar los mecanismos subyacentes que codifican el miedo en el cerebro. "Conocíamos, gracias al trabajo de otras personas, las vías nerviosas involucradas", dijo Kandel, "pero se sabía poco sobre los genes claves o los detalles del circuito nervioso involucrado. Por lo tanto, pensamos superar ese problema".

Los investigadores comenzaron sus estudios con la búsqueda de genes que estaban particularmente activos en la amígdala, región profunda dentro del cerebro que se sabe contribuye al miedo y a otras emociones. Se concentraron en el núcleo lateral, porción de la amígdala que recibe la información del resto del cuerpo sobre los estímulos aterradores. Disecaron las células piramidales individuales, células principales del núcleo lateral, y encontraron dos genes codifican para el péptido liberador de gastrina (GRP, por sus siglas en inglés) y la stathmina, que eran mucho más activos en el núcleo lateral que en una parte del cerebro que no se pensaba que estaba involucrada en el miedo, que los investigadores analizaron para realizar las comparaciones.

Hace varios años, Kandel, Shumyatsky y sus colegas estudiaron en detalle el primero de estos genes, el *GRP*, y encontraron que codifica para una proteína que inhibe el circuito de aprendizaje de miedo del cerebro. El *GRP*, sin embargo, no desempeña una función en el miedo innato -lo que demuestra que las dos vías del miedo son genéticamente distintas-.

Cuando los científicos pasaron a estudiar el gen de la stathmina, tenían pocas pistas sobre la función que podría tener en el miedo -si estuviera involucrado-. "Cuando se sigue a un gen de esta forma, no se tiene ni idea qué comportamiento o proceso biológico puede estar involucrado", dijo Kandel. "Pienso que es el misterio de la cosa lo que crea parte del entusiasmo. A parte de pensar que la amígdala probablemente estaba involucrada, no teníamos forma de saber cuál sería el resultado".

Tuvieron una indicación de que el gen de la stathmina podría contribuir al miedo cuando mapearon las partes del cerebro donde el gen era más activo. Encontraron que el gen de la stathmina estaba altamente expresado no sólo en la amígdala, sino también en otras partes del circuito cerebral del miedo. "Se ubicaba no sólo en la vía del proceso de aprendizaje, sino también en la vía del miedo instintivo", hizo notar Kandel.

Para investigar la función del gen de la stathmina en más detalle, los investigadores crearon ratones que carecían del gen, y examinaron la actividad cerebral en el núcleo lateral de sus amígdalas. Trabajos reciente de otros laboratorios habían mostrado que durante el aprendizaje del miedo, las

conexiones entre las neuronas de esa parte del cerebro se fortalecen. Sin embargo, en ratones que carecen de stathmina las conexiones entre estas neuronas seguían estando virtualmente sin cambios, a pesar de la estimulación repetida.

Estos resultados fueron buenas indicaciones de que la stathmina podría tener una función en el miedo aprendido. Para determinar si la falta de stathmina realmente alteraba el comportamiento de los animales en situaciones que probablemente activen el miedo, los científicos utilizaron varias pruebas de laboratorio estándares. Se entrenaron ratones para que asociaran una descarga eléctrica a un tono auditivo o a un lugar particular de una jaula. Después del período de entrenamiento, los ratones normales se congelaban cuando se encontraban con el tono o el lugar que habían aprendido a asociar con un golpe eléctrico. Los ratones que carecían de stathmina, por otra parte, no parecían ponerse nerviosos por esos estímulos y continuaban sus actividades normales intrépidamente, sin miedo.

En base a estos experimentos, fue claro para los científicos que se necesitaba de stathmina para el aprendizaje del miedo. Para descubrir si también podía contribuir al miedo innato, los científicos aprovecharon el miedo innato de los ratones a los espacios abiertos. A diferencia de los ratones normales, que se encogen en los bordes de un lugar abierto y permanecen cerca del centro de un laberinto con forma de cruz, los ratones sin stathmina eran mucho más aventureros y estaban dispuestos a explorar áreas expuestas.

Los autores concluyeron a partir de sus experimentos que se requería de stathmina para el miedo innato y el aprendido. Junto con trabajos previos de su laboratorio sobre GRP, dijo Kandel, este trabajo aumenta la comprensión de las diferencias y similitudes entre el miedo aprendido y el miedo instintivo. “Muestra que genéticamente hay una diferencia fundamental entre los dos; brinda una cierta comprensión del circuito nervioso; muestra que hay una restricción inhibitoria del miedo; y brinda la posibilidad de pensar en blancos de ataque terapéuticos”.

Kandel dijo que como blancos de ataque de drogas, GRP y stathmina presentan oportunidades únicas. “Una sería para la ansiedad aprendida, la otra sería para la instintiva. Pienso que el GRP y la stathmina son blancos de ataque razonables -nadie antes ha trabajado con ellos como tales-”. A pesar de que las drogas que apunten a la stathmina afectarían probablemente a ambos tipos de miedo, Kandel espera que con trabajo adicional, investigadores también puedan identificar los genes que actúan exclusivamente en el miedo instintivo.