

actividad metabólica, estímulos climáticos, etc.) y comienzan la inducción de la transcripción de algunos genes que a su vez regulan otros dando lugar a una cascada de inducción génica, para producir una proteína (una AHL-sintasa en este caso, o productora de autoinductores) que será la que actúe sobre el sistema QS, induciendo la síntesis de antibióticos.

Finalmente, existe otro sistema de regulación de la producción de metabolitos secundarios, el factor RpoS, el cual está implicado en la regulación de la expresión de unos 30 genes que funcionan durante o en la transición de la fase estacionaria. Se ha demostrado que RpoS afecta a la producción de pioluteorina y 2,4-diacetilfloroglucinol y a la actividad de control biológico en *P. fluorescens*. Existen evidencias de que *rpoS* está regulado directamente tanto por el sistema de QS como por

los componentes reguladores *gacS/gacA*.

El descubrimiento de nuevos antibióticos producidos por bacterias que puedan aplicarse como agentes de biocontrol es constante, y comprender cómo se regula la expresión de estos productos es esencial para el desarrollo de una agricultura ecológica, cada vez más demandada, evitando así la utilización de sustancias químicas para controlar enfermedades de las plantas que puedan ser perjudiciales para los seres vivos y el ambiente. Sin embargo, desenmarañar la red de los procesos, hasta ahora conocidos, que están implicados en la regulación de la producción de antibióticos es un proceso arduo que está siendo llevado a cabo por los investigadores y que, con la presencia de herramientas como la genómica funcional, terminarán por ser desentrañados, aunque la red...cada vez es más compleja.

ACUPUNTURA Y SISTEMAS MODULADORES DEL DOLOR

José Carlos Dávila

La acupuntura es una técnica terapéutica usada ampliamente para aliviar ciertos síntomas asociados con muchas enfermedades, y que consiste en la inserción de delgadas agujas en la piel en determinados puntos anatómicos del cuerpo denominados '**puntos de acupuntura**' (el nombre de acupuntura deriva de las palabras latinas *acus*, aguja, y *pungue*, penetrar). La acupuntura es una de las prácticas médicas más antiguas que se conoce, cuyo origen se remonta a unos 5.000 años. Se cree que la acupuntura se originó en China, desde donde se extendió hasta Occidente.

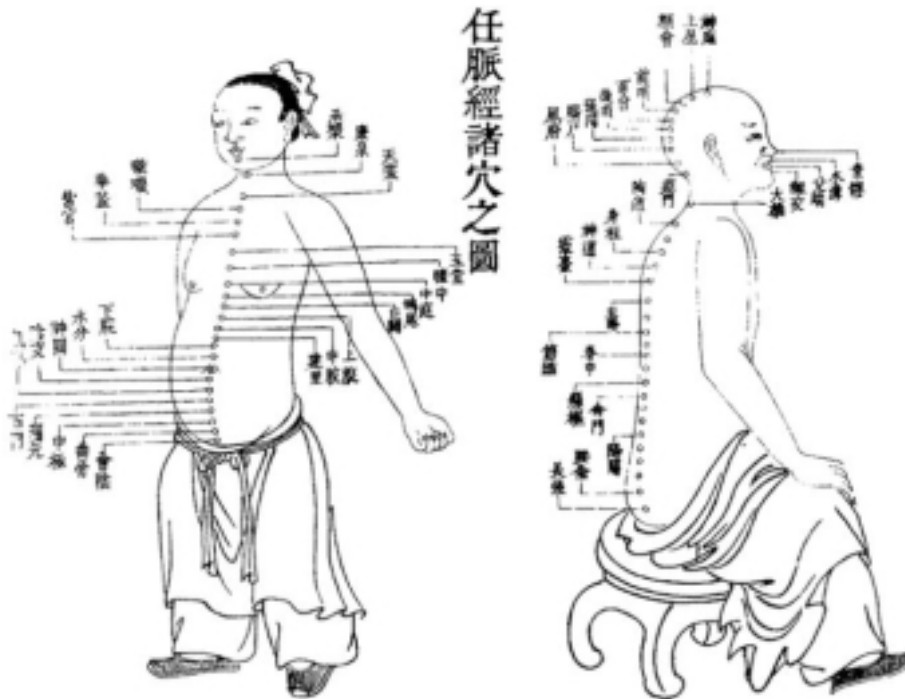
De acuerdo con las teorías de la medicina tradicional china, el cuerpo humano tiene más de 2.000 puntos de acupuntura, clasificados en 14 grupos separados. A la línea imaginaria que conecta los puntos de cada grupo se denomina '**meridiano**'. Hay, por tanto, 14 meridianos, 12 de los cuales se encuentran a ambos lados del cuerpo (son bilaterales) mientras que los dos restantes se encuentran en la línea media (uno delante y otro detrás, figura 1). Según la medicina tradicional china, estos meridianos conectan los puntos de acupuntura de la superficie del cuerpo con los órganos internos, formando unas vías o canales a través de las cuales fluye la energía vital (denominada '**Qi**') por todo el cuerpo. Un desequilibrio en el flujo del Qi puede ser la causa de las enfermedades, las cuales pueden ser tratadas introduciendo las agujas en esos canales, a través de los puntos de acupuntura, y así corregir los

desequilibrios.

Esto es aproximadamente en qué consiste la acupuntura según la medicina tradicional china. Creamos o no en el Qi, lo cierto es que numerosos estudios han documentado los efectos beneficiosos de la acupuntura, especialmente en el alivio del dolor, aunque en ningún caso se haya explicado de forma completamente satisfactoria cómo funciona la acupuntura en el contexto de la medicina occidental, o lo que es lo mismo, cuáles son las bases anatómicas de esta técnica milenaria.

Muy recientemente ha sido publicada en la prestigiosa revista *Trends in Neurosciences* una revisión sobre los efectos de la acupuntura en los sistemas endógenos de control del dolor, donde se pone de manifiesto la relación que existe entre esta práctica terapéutica (y en general la estimulación eléctrica periférica) y la analgesia mediada por opioides internos (Ji-Sheng Han, TINS, 26: 17-22; 2003).

Como es bien sabido, la percepción del dolor se origina normalmente por la estimulación de terminaciones nerviosas desnudas, que actúan de nociceptores, localizados en la piel y tejidos profundos. A partir de aquí, las señales nociceptivas son conducidas al sistema nervioso central a través de delgadas fibras nerviosas (axones mielínicos finos - fibras Ad- y amielínicos - fibras C) que establecen sinapsis con neuronas localizadas en el asta dorsal de la médula espinal. Las conexiones de las fibras nociceptivas sobre las células de la



médula espinal son complejas e incluyen sinapsis tanto sobre interneuronas como sobre neuronas de proyección. Estas últimas son las encargadas de transmitir las señales nociceptivas hacia otros centros del sistema nervioso como la formación reticular, el tálamo o la corteza cerebral. Se piensa que la llegada de las señales nociceptivas hacia el tálamo y la corteza forman la base de nuestras experiencias sensoriales sobre el dolor (percepción del dolor). Puesto que las neuronas del asta dorsal de la médula espinal constituyen el primer relevo de la vía sensorial, se puede considerar a esta región de la médula como la puerta de entrada al dolor.

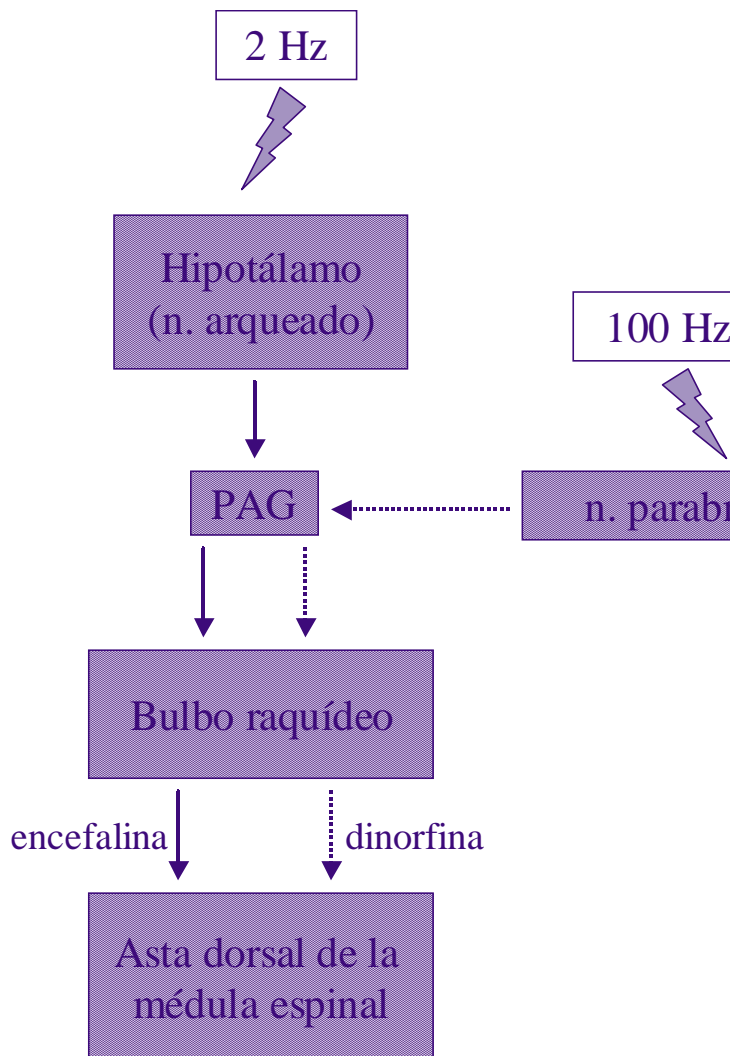
Se sabe desde hace tiempo que existen sistemas descendentes moduladores que, en determinadas situaciones como estrés, alerta o daño severo, actúan disminuyendo o incluso inhibiendo la percepción del dolor. Uno de estos sistemas estaría constituido por una serie de regiones encefálicas conectadas entre sí y finalmente con las neuronas del asta dorsal de la médula espinal sobre las cuales realizarían sus influencias inhibitorias. Una de estas áreas se localiza en el mesencéfalo formando una especie de anillo de sustancia gris alrededor del acueducto de Silvio, por lo que a esta región se le conoce como sustancia gris periacueductal, o mejor aún por sus siglas: PAG (del inglés **p**eriaqueductal **g**rey matter). Esta región del encéfalo tiene conexiones con el hipotálamo y también con núcleos del bulbo raquídeo, desde donde se originan eferencias hacia la médula espinal. Las investigaciones realizadas en

animales de experimentación muestran que la estimulación de PAG produce una analgesia profunda y selectiva, que puede ser explicada por la inhibición de las neuronas que transmiten las señales nociceptivas de la médula espinal.

Además de estas regiones del encéfalo, una clase de moléculas neurotransmisoras endógenas, los denominados péptidos opioides, parecen jugar un papel clave en la modulación del dolor. Ha sido demostrado que ciertas condiciones fisiológicas y patológicas pueden inducir la liberación de estos opioides y se conocen numerosos ejemplos

en los cuales estímulos dolorosos graves provocan la liberación de estas moléculas. Estos neuropéptidos endógenos ejercerían su acción analgésica actuando sobre receptores localizados en la membrana de ciertas neuronas. Tanto en la médula espinal como en PAG existen numerosos receptores de opioides.

Estudios recientes han demostrado que tanto la acupuntura como la electroacupuntura (una variante de la acupuntura manual en la cual se aplica estimulación eléctrica a través de finos electrodos insertos en la piel) producen sus efectos analgésicos induciendo la liberación de neuropéptidos específicos en el sistema nervioso central. Ambas técnicas parecen actuar mediante mecanismos neurofisiológicos muy parecidos, si no idénticos, aunque la electroacupuntura permite caracterizar ciertos parámetros (como por ejemplo la frecuencia de la estimulación) con mayor precisión. De esta forma, se ha podido demostrar que la estimulación eléctrica con distintas frecuencias provoca la liberación selectiva de diferentes péptidos opioides (como la encefalina y la dinorfina). Mientras que la estimulación periférica de baja frecuencia (2 Hz) producía un aumento significativo de encefalina (pero no de dinorfina) en la médula espinal, una estimulación de alta frecuencia (100 Hz) provocaba un aumento de dinorfina, sin afectar a la encefalina. Además, los efectos analgésicos inducidos por la estimulación de baja y alta frecuencia eran revertidos mediante la administración de antagonistas de receptores de opioides (que bloqueaban, por tanto, a dichos



que el núcleo parabraquial del tronco juega un papel importante en el caso de la estimulación con frecuencias altas.

La figura 2 muestra un esquema simplificado de las posibles vías nerviosas (y neuropéptidos) que median la analgesia inducida por la electroacupuntura de baja y alta frecuencia. Los impulsos aferentes inducidos por la acupuntura serían transmitidos desde la superficie del cuerpo a través de fibras mielínicas (del tipo Ab y Ad; no mostrado en el esquema) hacia el hipotálamo o el núcleo parabraquial, según la frecuencia de la estimulación. Ambas regiones conectarían con PAG, que ocupa un lugar central y es común para ambos sistemas descendentes. El incremento en la liberación de encefalina o dinorfina a nivel del asta dorsal de la médula espinal provocaría la inhibición de las neuronas de proyección de la médula, disminuyendo de esta forma la percepción del dolor.

A pesar de que existen todavía ciertos aspectos de la acupuntura que son difíciles de

receptores), lo que venía a demostrar que el efecto analgésico estaba mediado por dichos opioides.

Se ha sugerido que en la analgesia inducida por la electroacupuntura de baja o de alta frecuencia están implicadas diferentes regiones del encéfalo. Ciertos núcleos hipotalámicos (como el núcleo arqueado) parecen estar involucrados en el caso de la estimulación con frecuencias bajas, mientras

encajar en nuestros esquemas tradicionales, las investigaciones sobre los mecanismos moduladores del dolor parecen demostrar que es posible facilitar la liberación de ciertos neuropéptidos en el sistema nervioso central mediante la estimulación eléctrica periférica, activando de esta forma los mecanismos de control del organismo.

SEÑALES WNT PARA LA INDUCCIÓN DE LA CRESTA NEURAL

Ramón Muñoz-Chápuli

Uno de los rasgos más característicos de los vertebrados, más incluso que las vértebras que dan nombre al grupo, es la cresta neural. Se ha llegado a decir, con cierta exageración, que la cresta neural es lo único realmente interesante que tienen los vertebrados. También se la ha llamado la «cuarta hoja blastodérmica», colocándola en pie

de igualdad con ectodermo, mesodermo y endodermo. La verdad es que este conjunto de células embrionarias resulta fascinante por su origen, en la zona límite entre el ectodermo y la placa neural, por su capacidad migradora, que las hace extenderse rápidamente por todo el cuerpo, y sobre todo por su pluripotencialidad. Las células de