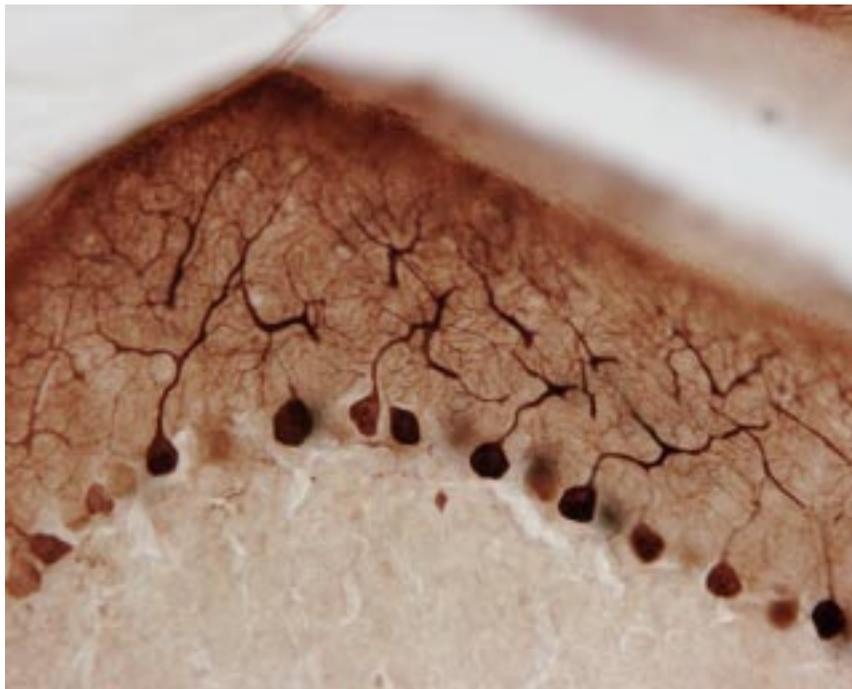


ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA



Editor:

Salvador Guirado

Comité editorial:

Ramón Muñoz-Chápuli,
Antonio de Vicente,
José Carlos Dávila,
Francisco Cánovas,
Francisca Sánchez

Editado con la financiación del
Vicerrectorado de Investigación y
Desarrollo Tecnológico de la
Universidad de Málaga.

El Centro de Profesorado de Málaga
colabora en la distribución de esta
publicación.

Diseño de la portada:

Salvador Guirado

Correspondencia a:

Encuentros en la Biología,
Salvador Guirado (Editor),
Depto. Biología Celular,
Facultad de Ciencias,
Campus de Teatinos,
29071 Málaga
Tfno.: 952 131961
email: guirado@uma.es

Dirección Internet:

[http://www.uma.es/publicaciones/
encuentros](http://www.uma.es/publicaciones/encuentros)

D.L.:MA-1.133/94

3 ¡ Ya sé quién eres, microorganismo!

*Jorge Rosales Bermejo es estudiante de Doctorado en el
Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias
de la UMA.*

4 Progenitores clonales multipotentes para la reparación del sistema nervioso

*Ramón Muñoz-Chápuli es Catedrático de Biología Animal
en la UMA.*

6 Neuroanatomía del miedo condicionado

*Daniel Pineda Tenor es investigador contratado en el
Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología de
la UMA.*

¡ YA SÉ QUIÉN ERES, MICROORGANISMO !

Jorge Rosales Bermejo

Las bacterias son organismos haploides que se reproducen de forma clonal y rara vez someten sus genomas al proceso de recombinación. Estos microorganismos son ubicuos, capaces de sobrevivir y desarrollarse en prácticamente la totalidad de los hábitats existentes en el planeta. Además cada vez adquieren mayor importancia para aplicaciones ambientales, industriales y agrícolas: se utilizan cepas específicas, seleccionadas y manipuladas, para la biorremediación en zonas contaminadas; para aplicaciones industriales como la producción de enzimas, manufacturación de plásticos, producción de combustibles y compostaje; en agricultura se emplean para promover el crecimiento vegetal, potenciar la fijación de nitrógeno y en el control biológico de plagas.

El aumento de la explotación de bacterias beneficiosas y la necesidad de controlar patógenos bacterianos ha ido acompañado de la necesidad de avances biológicos y tecnológicos en el área de la identificación y clasificación bacteriana. La determinación de la diversidad genética dentro de las poblaciones microbianas es clave para establecer una taxonomía estable, que una vez se ha establecido permite idear protocolos de identificación y de diagnóstico de enfermedades; los nuevos aislados pueden ser rápidamente caracterizados y los grupos de cepas problemáticas pueden ser ubicados taxonómicamente. Centrándonos en el aspecto agrícola, un ejemplo de la diversidad existente y la necesidad de obtener un buen método de clasificación sería el género *Xanthomonas*, que engloba cepas fitopatógenas sobre 120 especies de monocotiledóneas y 260 de dicotiledóneas, incluyendo cultivos de gran importancia económica. Una de estas especies, *X. campestris*, engloba a su vez a 140 patovares que no se diferencian fenotípicamente entre sí salvo por su rango de hospedador. Otro ejemplo puede ser la especie *Pseudomonas syringae*, que se halla subdividida en 50 patovares [Dawson S.L. et al, *Journal of Microbiological Methods* 50:9-22(2002)]; este sistema de clasificación en patovares se adapta a las necesidades prácticas de los patólogos vegetales pero no refleja necesariamente las relaciones genéticas reales entre las cepas.

Se ha empleado una gran variedad de métodos para llevar a cabo la clasificación bacteriana, entre otros, los métodos serológicos (p.e. ELISA), los métodos bioquímicos basados en la utilización de diferentes sustratos (p.e. BIOLOG®), los análisis de ácidos grasos (FAME) o los análisis de isoenzimas

(p.e. MLEE). Sin embargo la llegada de la biología molecular ha causado un cambio significativo en el tipo de herramienta utilizada, permitiendo una caracterización y clasificación mucho más rápida y fiable. Los protocolos que analizan ácidos nucleicos reducen el tiempo utilizado, parecen producir resultados más estables y repetitivos, con frecuencia reflejan más fielmente las relaciones filogenéticas y son útiles para ordenar las cepas en grupos coherentes. De hecho, la determinación de género y especie microbiana está basada aún en los métodos de hibridación DNA-DNA y en el caso de microorganismos no cultivables en los análisis de la secuencia del rDNA 16S y la comparación con sus “vecinos” más cercanos filogenéticamente, los que han proporcionado conocimientos sobre su biología y ecología [Louws F.J. et al, *Annu. Rev. Phytopathol.* 37:81-125(1999)]. Otras técnicas basadas en el DNA, incluyen la digestión del DNA total mediante endonucleasas que cortan de forma frecuente (REA) o infrecuentemente (PFGE, FIGE) los perfiles plasmídicos, los análisis de polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) y el análisis de los genes rDNA 16S. Estas técnicas son habitualmente utilizadas para obtener información para la clasificación dentro de los niveles de especie, subespecie y cepa (Figura 1).

En cualquier caso, muchos de los métodos moleculares para la clasificación e identificación de cepas están basados en la amplificación del DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), empleándose básicamente dos tipos de aproximaciones:

La primera implica la amplificación de uno o pocos fragmentos de DNA específicos, tales como partes del operón de rRNA, seguido de un análisis de restricción (ARDRA). Los nuevos fragmentos producto del análisis de restricción son resueltos en geles de electroforesis, generando un patrón de bandas de restricción de ácidos nucleicos característicos para cada cepa. Además la información obtenida de la secuencia del DNA sobre una región o gen en particular ha permitido la amplificación de fragmentos específicos de DNA que sirven para diagnosticar géneros, especies o cepas.

La segunda técnica hace uso de oligonucleótidos que actúan a modo de cebadores inespecíficos para la amplificación de numerosos fragmentos diferentes de DNA genómico. Cuando estos fragmentos son separados electroforéticamente por tamaño, los patrones de bandas resultantes generan una “huella dactilar” específica para cada grupo de microorganismos. Dentro de este tipo de protocolos

se pueden diferenciar técnicas en función de los cebadores empleados, como cebadores cortos de secuencia arbitraria (RAPDs), o cebadores más largos en combinación con temperaturas de

alineamiento más bajas (AP-PCR); o bien basados en la presencia natural de elementos repetitivos de DNA esparcidos por el genoma de gran parte de las bacterias, utilizándolas como molde para la amplificación del DNA genómico (rep-PCR), el uso de

tres familias de secuencias repetitivas cuya función exacta es desconocida: secuencias palindrómicas extragénicas repetitivas (REP), secuencias consenso repetitivas intergénicas de enterobacterias (ERIC) y el elemento BOX.

Todas estas técnicas, basadas en el uso de la técnica PCR, permiten la amplificación selectiva

de las distintas regiones genómicas localizadas entre ellas y que al resolverse electroforéticamente generan la huella dactilar del microorganismo, pudiendo detectarse diferencias genéticas incluso

entre cepas de la misma especie bacteriana (Figura 1). De esta manera se ha conseguido visualizar la huella dactilar de un microorganismo, de la misma manera que se usa un código de barras en los comercios.

A partir de este momento,

para localizar la presencia de una determinada especie o cepa, o bien para agrupar distintos microorganismos relacionados, sólo habrá que visualizar la huella dactilar de cada microorganismo. Ya ninguno tendrá escapatoria ... y todos serán reconocidos por los investigadores.

Familia	Genero	Especie	Subespecie	Cepa
Secuenciación del DNA				
Secuenciación del rDNA 16S				
ARDRA. tRNA-PCR				
RFLP. PFGE				
RAPDs. AP-PCR. rep-PCR				

Fig.1 Esquema comparativo del nivel de resolución filogenética de diversas técnicas moleculares.

PROGENITORES CLONALES MULTIPOTENTES PARA LA REPARACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

Ramón Muñoz-Chápuli

Probablemente uno de los temas científicos del año que acaba de empezar sea el de las investigaciones sobre la utilización de células madre con fines terapéuticos, un tema que no está libre de una fuerte polémica. Opiniones a favor y en contra se suceden en los medios de comunicación, pero lo que parece fuera de toda duda es la importancia de que sepamos explotar adecuadamente las propiedades de las células pluripotentes para solucionar graves problemas de salud. Por citar sólo un caso, el envejecimiento de la población en los países occidentales va a aumentar en los próximos años la incidencia de enfermedades neurodegenerativas, algunas de las cuales no tienen hoy por hoy tratamiento curativo.

En el debate sobre las células madre se olvida en ocasiones que existen alternativas a las células embrionarias que no deberían generar

inconvenientes desde el punto de vista ético. Una serie de descubrimientos recientes ilustran bien este punto, y vamos a referirnos a ellos en este artículo. Se trata de resultados espectaculares, aunque su auténtico alcance sólo podrá verificarse en los próximos años.

La historia comienza hace diez años. El grupo de Evan Snyder, en la Escuela Médica de Harvard, desarrolló una línea celular, denominada C17.2, inmortalizando células de la capa granular externa del cerebelo de ratones recién nacidos mediante transducción, mediada por retrovirus, del oncogén *v-Myc* [Snyder EY et al., *Cell* **68**:33-51 (1992)]. Este gen es el equivalente en aves del proto-oncogén *c-Myc*, que en mamíferos está implicado en el control de la proliferación y diferenciación celular. Las células C17.2 no son auténticas células-madre, aunque comparten con ellas la capacidad de generar

poblaciones celulares dotadas de una extraordinaria plasticidad. Por ello se habla de “progenitores clonales multipotentes”.

Las células C17.2 han mostrado propiedades sorprendentes en diferentes modelos desarrollados en ratón, tanto de enfermedades como de traumatismos del sistema nervioso central. Son capaces de migrar hacia la zona afectada, diferenciarse en neuronas o glía, liberar factores neurohumorales, conectar con otras células nerviosas y recibir conexiones. Vamos a describir algunos ejemplos antes de describir los dos descubrimientos más recientes y que han levantado las mayores expectativas.

Un comportamiento inesperado de las células C17.2 es el de la “persecución” de los tumores. Cuando estas células fueron implantadas en el cerebro de ratones en los que se había desarrollado experimentalmente un glioma, las C17.2 migraron hasta rodear completamente los límites del tumor, acompañando a las células tumorales infiltrantes. Incluso cuando fueron inyectadas a distancia del glioma o en el torrente circulatorio, las células C17.2 se acabaron localizando preferentemente en la periferia del tumor [Aboody KS et al., *Proc Natl Acad Sci USA* **97**:12846-12851 (2000)]. La idea que surge a partir de este trabajo es la de modificar genéticamente las células «acosadoras» de las células tumorales con objeto de que produzcan y suministren algún tipo de molécula terapéuticamente relevante que contribuya a detener el crecimiento de tumores especialmente agresivos y refractarios a otros tratamientos.

Otra situación en la que se han ensayado células neurales multipotentes ha sido en modelos de regeneración de médula espinal después de una sección traumática de la mitad de la misma, un procedimiento que resulta en parálisis de uno de los miembros posteriores. En este caso las células se aplicaron a la sección medular en el interior de una matriz sintética constituida por un biopolímero biodegradable (ácido poliglicólico). En los animales tratados, pero no en los controles, se observó una importante recuperación funcional en el miembro posterior afectado [Teng YD et al., *Proc Natl Acad Sci USA* **99**:3024-3029 (2002)]. Aunque parte de la recuperación puede deberse a que el polímero redujo la inflamación y la cicatrización glial, diversas evidencias sugieren que la mejora se debió, en parte, a la regeneración parcial de fibras nerviosas que atravesaban la zona lesionada. En otro experimento, células C17.2 fueron inyectadas en el cerebro de ratones que habían sufrido, tres días antes, un daño cerebral traumático producido por un impacto. Los ratones fueron evaluados desde el punto de vista motor y cognitivo (aprendizaje) durante un periodo de 12 semanas. Aunque las

funciones cognitivas no mejoraron en los ratones inyectados con células C17.2, sí se observó en éstos una significativa recuperación motora respecto a los controles (Ries P et al., *Neurosurgery* **51**:1043-1052 (2002)).

Pero la más reciente contribución de las células C17.2 acaba de aparecer en dos artículos publicados en la revista *Nature Biotechnology*. En el primero de ellos se describe cómo estas células contribuyen a restablecer las funciones de las neuronas dopaminérgicas en un modelo animal de enfermedad de Parkinson [Ourednik et al., *Nature Biotech.* **20**:1103-1110 (2002)]. En este modelo los ratones son tratados con MPTP, una neurotoxina que inhibe la enzima tirosín-hidroxilasa, clave en la síntesis de dopamina. Ya se había intentado con anterioridad rescatar la función de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra mediante la implantación de células C17.2 modificadas genéticamente para producir GDNF, el factor de crecimiento derivado de células gliales [Akerud P et al., *JNeurosci.* **21**:8108-8118 (2001)]. La novedad del trabajo de Ourednik y colaboradores es que las células C17.2 no fueron en esta ocasión manipuladas genéticamente e incluso así se recuperó la capacidad de producir dopamina en la sustancia negra. La sorpresa consistió en que sólo algunas de las neuronas dopaminérgicas se diferenciaron a partir de las células multipotentes inyectadas; la mayoría fueron neuronas «rescatadas» que volvían a ser funcionales. Esto implica que las células C17.2 no sólo constituyen vectores para terapia génica y son capaces de reemplazar funcionalmente a otras neuronas, sino que además pueden desempeñar un papel trófico o neuroprotector que permite el restablecimiento de funciones en neuronas dañadas.

El segundo artículo del grupo de Snyder incide en la recuperación de lesiones cerebrales, producidas en este caso en un modelo de isquemia cerebral (ligación de la arteria carótida derecha seguida de atmósfera hipóxica) un tratamiento que causa una lesión cortical masiva. En la cavidad resultante del infarto cerebral se inyectaron células C17.2 embebidas en la matriz de ácido poliglicólico antes mencionada. En este ambiente las células se diferenciaron en neuronas y glía, promovieron el crecimiento de axones de las neuronas locales, establecieron y recibieron conexiones de éstas y adquirieron un cierto grado de citoarquitectura [Park et al., *Nature Biotech.* **20**:1113-1117 (2002)]. Al mismo tiempo el polímero promovió la revascularización de la zona infartada. Estos efectos no se produjeron cuando se inyectaron las células o el biopolímero de forma aislada.

Los resultados, como hemos dicho, son espectaculares pero es preciso ser muy prudentes

al respecto. Las células C17.2 son células de ratón y nos ilustran sobre las posibilidades de células no embrionarias manipuladas genéticamente para la adquisición de pluripotencialidad, pero obviamente no pueden ser aplicadas en humanos. Por otro lado, aunque las células C17.2 parecen diferenciarse rápidamente cuando son inyectadas en los tejidos,

no puede descartarse que puedan dar lugar a tumores, como hacen otras células transformadas que expresan oncogenes. En cualquier caso, las posibilidades abiertas por estos resultados para el tratamiento de patologías graves del sistema nervioso constituirán probablemente un tema del mayor interés en los próximos años.

NEUROANATOMÍA DEL MIEDO CONDICIONADO

Daniel Pineda Tenor

Todo está tranquilo ahora. La luz es tenue, hay un sutil aroma a pienso en el ambiente y el silencio reinante es sumamente relajante. Incluso el frío metal del suelo de mi jaula me resulta agradable. Mi nombre es Rt-915, y soy un ratón de laboratorio. Sí, sí, no se sorprendan tanto; los ratones solo guardan silencio cuando no tienen nada interesante que decir. Pero este no es mi caso, ya que hay algo que deseo compartir con todos vosotros: la esencia del **miedo**.

Mi historia se remonta varias semanas atrás, cuando fui trasladado desde mi cómoda jaula del estabulario principal a este lugar extraño al que llaman laboratorio. Desde entonces, de vez en cuando, la calma se ve rota por culpa de un agudo sonido, que precede a una fuerte descarga eléctrica. He de suponer que alguna entidad superior desconocida está experimentando conmigo, pues hace ya unos días en los que tan solo puedo percibir el sonido. Sin embargo, la simple presencia de este pitido me produce un terrible pavor. He intentado mentalizarme para eliminar este terror sin sentido, pero no lo he logrado. Sé que no me comprendéis, y que os parece algo ridículo, pero os aseguro que para mí es muy serio. Por ello voy a tratar de explicároslo.

El miedo es una reacción natural ante un estímulo adverso, muy útil por cierto desde un punto de vista evolutivo, pues permite a los organismos reaccionar de forma adecuada ante el peligro. Es interesante que seamos capaces de distinguir la existencia de dos tipos fundamentales de miedo. Por una parte tenemos un miedo al que podemos considerar innato, y que se corresponde con el instinto de conservación que manifiestan todos los animales desde el momento de su nacimiento. Este tipo de miedo instintivo se activa por ejemplo ante la visión de potenciales depredadores, o mediante la escucha de sonidos fuertes. El otro tipo de miedo se conoce con el nombre de miedo condicionado o aprendido, y resulta ser, con diferencia, el que tiene una mayor presencia en los individuos. Mi caso es un claro ejemplo de este miedo condicionado, en el que el

estímulo causante del miedo (consistente en una descarga eléctrica) recibe el nombre de “estímulo no condicionado”, mientras que el tono que lo acompaña, que inicialmente resultaba ser un estímulo neutro, se denomina ahora “estímulo condicionado”. La aplicación repetitiva de ambos estímulos tiene como consecuencia el establecimiento de una asociación, de tal manera que ante la sola presencia del estímulo condicionado tengan lugar las reacciones propias del miedo, que reciben en su conjunto el nombre de respuestas condicionadas, y entre las que se incluyen aumentos en el ritmo cardiaco, incrementos en la presión arterial, inmovilidad somatomotora (freezing) y dilatación pupilar.

Son múltiples las estructuras cerebrales implicadas en ambos tipos de miedo, teniendo una gran importancia regiones tanto corticales como subcorticales. La participación de las regiones corticales en el establecimiento del miedo innato es mínima, y tampoco resultan necesarias para el establecimiento del miedo condicionado, lo que nos indica que el fenómeno del miedo tiene principalmente una base inconsciente. Sin embargo, el papel regulador que muestran las regiones corticales en el proceso es de gran importancia, ya que actúan modulando las reacciones subcorticales, verdaderas promotoras de la sensación, pudiendo incrementar su intensidad o inhibir parcialmente su actividad. Además de las cortezas sensoriales responsables de la valoración del estímulo y la posterior modulación de la respuesta (corteza visual, olfatoria, auditiva, etc.) hemos de tener en consideración al hipocampo. Esta estructura se halla ubicada en el borde medial de la corteza cerebral, que al girar sobre sí misma en el lóbulo temporal medial adquiere una forma característica que recuerda a un caballito de mar (de ahí su nombre). El papel del hipocampo es fundamental, ya que resulta imprescindible en el establecimiento de la memoria. De esta forma, los individuos pueden retener situaciones, entornos o cualquier tipo de contexto en el que el peligro se halle presente en

mayor o menor medida. El recuerdo de estas situaciones o el reconocimiento del entorno negativo pueden disparar la sensación de miedo, de tal manera que el individuo podrá iniciar acciones evasivas antes de que tenga lugar la aparición del peligro real.

Sin embargo, la piedra angular del fenómeno del miedo se ve representada por una estructura con forma de almendra que recibe el nombre de amígdala (por favor, no la confundáis con el tejido linfóide que a algunos de vosotros os extirparon en la tierna infancia). Esta estructura se halla situada en la región dorsomedial de lóbulo temporal, y su implicación en los fenómenos del miedo incluye tanto las respuestas rápidas programadas de forma innata como los mecanismos propios del miedo condicionado. La amígdala está compuesta por un conjunto de núcleos (agrupaciones de neuronas con unas características y funciones determinadas) que participan en la recepción de información sensorial, así como en la emisión de respuestas a otras áreas cerebrales. Los principales núcleos implicados en la recepción de información sensorial son los núcleos lateral (LA) y basolateral (BL) de la amígdala. Esta información puede proceder directamente de los órganos receptores, como sucede en el caso de la información olfativa, o bien provenir del tálamo, que actúa como centro de relevo para la información visual y auditiva. En los núcleos LA y BL la información es procesada y transferida posteriormente a otro núcleo amigdalino, el llamado núcleo central (CE), que constituye el principal punto de salida de información hacia las distintas regiones cerebrales responsables del establecimiento de las reacciones fisiológicas propias del miedo. Se han realizado multitud de estudios basados en imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) que demuestran que ante estímulos negativos generadores de miedo tiene lugar una activación bilateral de la amígdala. Asimismo, los daños en la región amigdalina implican tanto en humanos como en animales una pérdida de la sensación de miedo. Así, por ejemplo, un ratón como yo perdería irremisiblemente el miedo ante los gatos, y un primate (o un humano) con la amígdala dañada mostraría el llamado síndrome de Kluver-Bucy, entre cuyos síntomas (además de la hipersexualidad, consumo de cualquier cosa comestible y exploración bucal de objetos), cabe destacar la pérdida total del miedo. Sin embargo, si bien la amígdala constituye la pieza clave del proceso, se hace necesaria la presencia de circuitos neurales complejos, en los que participan una multitud de elementos que resultan esenciales para que el fenómeno del miedo tenga lugar. Con objeto de establecer una visión global de los procesos

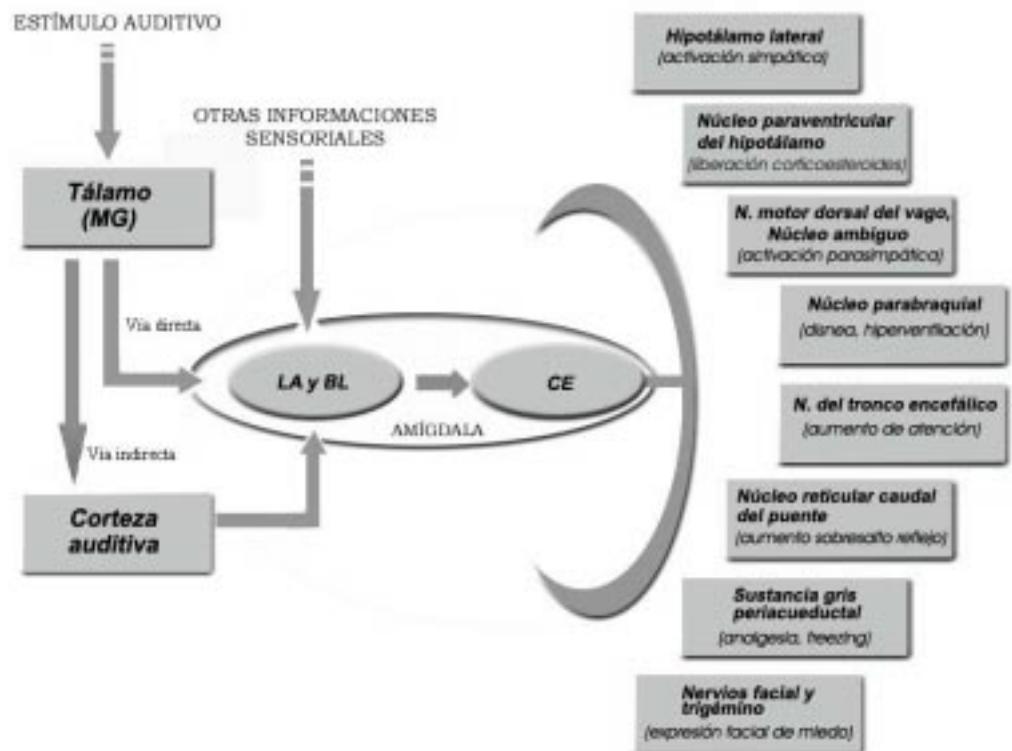
implicados en la manifestación del miedo convendría recurrir a algún ejemplo representativo, estableciendo así un hilo argumental que nos impida perdernos entre la multitud de elementos presentes. Por tanto, ya que afecta a mi condición de roedor enjaulado, utilizaremos como base para nuestro estudio las vías del miedo ante un estímulo condicionado auditivo.

De esta forma, la información sensorial auditiva procedente de nuestro estímulo condicionado (un sonido agudo) es transmitida desde el órgano receptor hasta el tálamo. El tálamo es una estructura bilobulada de gran tamaño que constituye la parte caudal del cerebro anterior o prosencéfalo. Entre los núcleos que lo componen se encuentran los denominados núcleos geniculados, los cuales poseen una gran importancia en cuanto a que se comportan como centros de relevo de la información sensorial. En este caso concreto, la información auditiva va a parar al núcleo geniculado medial (MG). A partir de aquí, la información que el MG proyecta a la amígdala puede alcanzar su destino mediante dos vías diferentes. La primera de ellas conforma una vía directa, en la que la información viaja directamente del MG talámico a la amígdala. La segunda es una vía indirecta, en la que el núcleo geniculado medial proyecta hacia la corteza auditiva, donde la información, tras ser analizada en detalle, es transmitida de nuevo a la amígdala. La presencia de ambas vías esta claramente justificada ya que la primera de ellas aporta a la amígdala un impulso sensorial muy rápido, aunque con información difusa, que permite la rápida adecuación de los sistemas corporales al estímulo, mientras que la segunda, con un impulso más lento pero portadora de información precisa, permite analizar el estímulo, determinando si la amenaza presagiada es real. A la amígdala llega también la información somatosensorial procedente del estímulo no condicionado, en nuestro caso la descarga eléctrica, de la cual se puede prescindir una vez establecido el miedo condicionado. Como ya se ha comentado anteriormente, la diana principal de los impulsos sensoriales que alcanzan a la amígdala la constituyen los núcleos LA y BL. En estos núcleos dianas de información sensorial multimodal es donde tiene lugar la asociación del estímulo condicionado con el estímulo no condicionado, de tal forma que, una vez establecido el condicionamiento, la presencia individual del sonido agudo es suficiente para disparar los mecanismos del miedo. Se piensa que los mecanismos moleculares que subyacen en este fenómeno asociativo en LA y BL están basados en un tipo de plasticidad neural concreta que recibe el nombre de potenciación a largo plazo (LTP). Este LTP consiste básicamente en el fortalecimiento de

las sinapsis establecidas entre las neuronas de circuitos que son empleados con una frecuencia alta. Se piensa que este fortalecimiento sináptico es el resultado de un aumento en la liberación de neurotransmisor por parte de la neurona presináptica, aunque no se descarta la posibilidad de que aparezcan nuevos botones sinápticos para reforzar la vía. En cualquier caso, el receptor que tiene mayor importancia en este fenómeno es el NMDA (N-metil-D-aspartato), que es de tipo glutamatérgico (excitador). Este receptor tiene como característica el que para responder de forma máxima requiere que se produzcan de forma simultánea dos acontecimientos: que se dé la unión de glutamato al receptor y que la neurona postsináptica se halle parcialmente despolarizada, ya que de lo contrario el número de iones de calcio que penetran en la célula no es suficiente para que se active la cascada de sucesos que culmina en el establecimiento de la potenciación a largo plazo.

Si bien los núcleos LA y BL de la amígdala constituyen el principal punto de entrada y de procesamiento de la información, se hace necesario el establecimiento de conexiones locales con otras áreas amigdalinas, tales como el ya mencionado CE. Este núcleo juega un papel fundamental en el proceso, ya que proyecta hacia un gran número de regiones cerebrales implicadas de distinta manera en las respuestas asociadas a la sensación de miedo, y cuyos representantes de mayor importancia comentaremos a continuación. Por una parte, el núcleo central amigdalino proyecta hacia el hipotálamo lateral. Esta estructura media la activación simpática en el organismo, lo cual se traduce en la aparición de taquicardia, aumento de la presión arterial, palidez, dilatación pupilar, etc. El núcleo paraventricular del hipotálamo también recibe aferencias amigdalinas, generando una respuesta endocrina basada en la liberación de corticoesteroides que implica la activación del eje hipotálamo – hipófisis – adrenales (HHA). El sistema nervioso parasimpático, responsable de la micción, defecación y aparición de úlceras se activa como

resultado de la conexión entre CE y dos estructuras, que son el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo ambiguo. La llegada de impulsos al núcleo parabraquial genera la hiperventilación y la disnea (dificultad al respirar) que suelen acompañar al miedo, mientras que la conexión con el núcleo reticular caudal del puente incrementa el sobresalto reflejo en los individuos. En esta línea, ciertos núcleos presentes en el tronco encefálico son los responsables de un aumento de la atención, y los nervios craneal y trigémino inducen las expresiones faciales de miedo. Es también muy importante la interacción que se establece entre CE y la sustancia gris periacueductal. Esta es la estructura responsable del establecimiento de respuestas conductuales, tales como la parálisis



ante el miedo (freezing), y de la analgesia ante el estrés agudo, mediado por la liberación de péptidos opiáceos endógenos.

Vemos pues de esta manera como todo ese conjunto de reacciones poco agradables de las que nos sentimos presa en las situaciones comprometidas presentan una sólida base neuroanatómica, encargada de sopesar cuáles de entre todos los estímulos son los que deben producir el miedo, y responsable de la inducción y regulación de las actividades fisiológicas que lo acompañan. Acordaos pues de todo lo que os he contado la próxima vez que el terror os invada, e intentad inhibir con vuestra lógica cortical la función emocional de la amígdala. Fracasareis. Yo aún no lo he logrado.