

Editor ejecutivo
Salvador Guirado

Comité editorial
Ramón Muñoz-Chápoli
Antonio de Vicente
José Carlos Dávila
Francisco Cánovas
Francisca Sánchez Jiménez
Luis Javier Palomo

Colaborador en este número
Pedro Fernández-Llèbrez

2 Notas apresuradas sobre el estrés
Noticias breves

3 El zootipo: ¿la nueva definición del animal?
Noticias breves

4 Noticias breves

EL SÍNDROME PREMENSTRUAL, LA DEPRESIÓN Y LA SEROTONINA

Desde hace cientos de años se conocen descripciones en las que se relacionan los cambios periódicos de humor y de comportamiento en algunas mujeres con el ciclo menstrual. Sin embargo, sorprendentemente, aún hoy en día no existe consenso ni tan siquiera en la existencia de estas relaciones ni, por supuesto, en su naturaleza, sus causas biológicas o su tratamiento. Esta ignorancia quizás haya sido debida a la persistencia de mitos sociales y estereotipos acerca de la menstruación, o quizás a la ausencia de síntomas específicos de esta enfermedad, o por la subjetividad de estos síntomas, el desconocimiento de una causa biológica o los errores metodológicos cometidos por los investigadores.

Lo cierto es que el síndrome premenstrual (SPM) es una patología que afecta a un elevado tanto por ciento de mujeres. Se caracteriza por la aparición de síntomas somáticos y de comportamiento algunos días antes, hasta 14, del inicio de la menstruación. Los síntomas desaparecen entonces y se vuelven a repetir, con mayor o menor virulencia, en el siguiente ciclo. Hay una enorme variedad de síntomas descritos: depresión, irritabilidad, insomnio, tendencias agresivas y suicidas, aversión a ciertos alimentos, incremento de la sensibilidad al dolor, vértigo, retención de agua, etc. [Rubinow et al., *Hypothalamic dysfunction in Neuropsychiatric disorders*, (1987)].

Aunque se han propuesto muchas hipótesis bioquímicas para explicar la etiología del SPM, tales como fluctuaciones anormales en el ovario y hormonas gonadotropas, alteraciones en neurotransmisores o deficiencias en magnesio o en vitaminas, ninguna de ellas está actualmente comprobada.

La serotonina es un neurotransmisor cerebral que actúa como inhibidor en las vías del dolor e interviene en el estado anímico, ingestión de alimentos e inducción del sueño. El aminoácido triptófano es el precursor metabólico de la serotonina. Una disminución en la cantidad de triptófano puede determinar una disminución en la cantidad de serotonina cerebral

-de paso merece la pena mencionar que las cualidades nutritivas del polen y la miel se deben en buena medida a su elevado contenido en triptófano-. También, ciertas alteraciones en las neuronas que normalmente producen serotonina son responsables de una menor producción de este importante neurotransmisor cerebral. La disminución en el contenido de serotonina cerebral produce una variedad de síntomas -ansiedad, insomnio, agitación, anorexia, etc- que constituyen una importante patología conocida como depresión. [Curzon, *Clin. Neuropharmacol.*, **11**, 11 (1988)].

Algunos autores también han demostrado que un incremento en la concentración de corticosteroides circulantes -hormonas esteroides que se sintetizan en la cápsula suprarrenal y se vierten a la sangre en situaciones de estrés (ver en este mismo número)- alteran el metabolismo de la serotonina cerebral y es característico del estado depresivo. Esto introduce una interesante relación entre estrés y depresión.

Puesto que existe una coincidencia apreciable entre los síntomas de la depresión y del SPM, parece lógico suponer que podrían originarse por motivos similares. En tal caso cabría esperar que la serotonina cerebral en mujeres con SPM estuviera alterada. Puesto que no es posible analizar las neuronas de mujeres con SPM y los métodos de análisis del líquido cefalorraquídeo son muy agresivos, se ha desarrollado una aproximación metodológica que puede ser muy útil.

Las plaquetas sanguíneas acumulan serotonina y son consideradas un modelo periférico accesible -basta una mera extracción sanguínea- extrapolable a lo que debe suceder en las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central. Charles R. Ashby y colaboradores [*Biol. Psychiatry*, **24**, 225 (1988)] midieron el contenido en serotonina de plaquetas de mujeres normales y con SPM. También midieron la cantidad de triptófano disponible en sangre. A pesar de que en ambos grupos de individuos los niveles de triptófano eran iguales, la cantidad de serotoni-

2

Noticias breves

El parásito parasitado

El parasitismo debe ser más o menos tan antiguo como la depredación. De hecho, existe una frontera más o menos borrosa entre estas dos formas de obtener alimento. Pensemos en una lamprea, que se alimenta de la sangre de los peces. Si es pequeña con relación a su víctima actúa como un parásito, pero si es de gran tamaño y causa la muerte de su presa al desangrarla, podemos considerarla como un depredador.

Los depredadores son muy abundantes en el registro fósil, pero los parásitos son mucho más raros. En ocasiones se encuentran insectos parásitos incluidos en ámbar, la resina fósil de ciertas coníferas. Cuatro de estos insectos acaban de proporcionar una sorpresa inesperada [Poinar et al., *Nature*, 361, 307 (1993)]. Se trata de cuatro pequeños mosquitos (0,9-1,5 mm) encontrados en ámbar del cretácico canadiense (70-80 millones de años) y que quizás se dedicaban a picar a los dinosaurios. Sobre ellos se han encontrado minúsculos ácaros (158-391 micras) con su aparato succionador todavía sujeto al dorso del mosquito. Es la evidencia más antigua conocida de parasitismo animal-animal.

na en plaquetas era significativamente menor en mujeres con SPM durante la fase premenstrual. Por lo tanto se sugiere que la sintomatología del SPM debe estar relacionada con alteraciones en los mecanismos neuronales serotoninérgicos. El SPM puede ser considerado un tipo de depresión periódica que sufren muchas mujeres antes de la menstruación, caracterizada, al igual que la depresión, por una disminución en los niveles de serotonina cerebral.

Las razones por las que en mujeres con SPM sucede una depresión serotoninérgica precisamente durante la fase premenstrual no son conocidas y merecen una atención futura dada la elevada incidencia de este síndrome.

Los resultados parecen indicar, cada día más claramente, la existencia de una relación entre el estrés, la depresión, el metabolismo de serotonina cerebral y el síndrome premenstrual. P.F.

NOTAS APRESURADAS SOBRE EL ESTRÉS

Sin mucho riesgo a equivocarnos, podríamos afirmar que los seres humanos hemos hecho del estrés una forma de vida. Comer, dormir, ir al trabajo, coger el autobús o estar estresado forman parte del vocabulario cotidiano del hombre actual. Hoy día todo el mundo sufre en mayor o menor medida estrés y, también, todo el mundo 'reconoce' que el estrés no es bueno para la salud. Sin embargo, y a pesar de la popularidad de este fenómeno, poca gente conoce realmente cuáles son los mecanismos con los que el organismo responde frente a situaciones de estrés y que estos mecanismos, en principio, hay que considerarlos como adaptaciones 'defensivas' de los animales para reaccionar en situaciones de emergencia, en las que a veces corre peligro su vida.

La definición que da la Real Academia de la Lengua de la palabra estrés (derivada de la palabra inglesa 'stress') es la siguiente: 'situación de un individuo o de un órgano que, por exigir de ellos un rendimiento muy superior al normal, los pone en riesgo de enfermar'. ¿Qué es lo que coloca a un animal o un ser humano en una situación de estrés?. En el mundo animal, el estrés está asociado generalmente con situaciones de peligro, como lo es por ejemplo para una presa la presencia de un depredador. Así, en tales situaciones, se ponen en marcha una serie de mecanismos fisiológicos que preparan al animal para una reacción defensiva, como puede ser la huida (en el caso de la presa) o para el ataque (en el caso del depredador). Tales mecanismos suponen, por una parte, una movilización de las reservas energéticas desde los centros de almacenamiento hacia la sangre para que puedan ser rápidamente utilizados, por ejemplo, por el músculo. También hay un incremento en el riego sanguíneo en aquellos

tejidos u órganos que van a necesitar un mayor aporte de oxígeno para responder con un mayor metabolismo. Igualmente, el sistema nervioso también presenta una mayor actividad en determinados centros. El sistema nervioso se 'coloca' en un estado especial de alerta que permite al animal una mejora en las percepciones y en las respuestas musculares.

En la especie humana no se dan normalmente las mismas situaciones de peligro que en el mundo animal, y sin embargo, el estrés es casi consustancial con el hombre de hoy. Para los humanos existen numerosas situaciones estresantes, todas aquellas que crean inquietud o ansiedad, expectación y, por supuesto, peligro. Actividades cotidianas pueden volverse situaciones de estrés para muchas personas. Sin embargo, básicamente las respuestas fisiológicas que se ponen en marcha en los humanos son las mismas que ocurren en el resto de los animales, aunque la gran diferencia puede radicar en la frecuencia con que éstas ocurren.

Se conocen algunos de los mecanismos nerviosos y hormonales que subyacen a la mayoría de las respuestas fisiológicas frente al estrés. Determinados estímulos, a través de vías nerviosas no totalmente esclarecidas, inducen en el cerebro la liberación de una hormona, denominada hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual a su vez induce la liberación por parte de la hipófisis de otra hormona, la hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH). Esta última hormona induce la liberación de hormonas esteroides suprarrenales (cortisol, cortisona). Una de las acciones de estas hormonas esteroides es, precisamente, la movilización de las reservas energéticas hacia la sangre para su disponibilidad inmediata. Además, estas hormonas suprarrenales

Noticias breves

Marcadores de neurotoxicidad

Existe una gran variedad de compuestos químicos que podrían causar daño a las neuronas, es decir que son neurotóxicos. El año pasado una estimación en U.S.A. situaba en 70.000 los productos de uso comercial que no habían sido probados todavía como posibles neurotóxicos. El problema es que no existen muchos ensayos que puedan utilizarse de una manera estándar sobre una variedad amplia de productos. Recientemente se está desarrollando una nueva técnica que consiste en medir los niveles cerebrales de la proteína glial fibrilar ácida que es típica del citoesqueleto de los astrocitos. El desarrollo de esta técnica se basa en que los astrocitos, de ratas y ratones al menos, crecen más en respuesta a un daño cerebral, así que es lógico pensar que la cantidad de una proteína propia de astrocitos también crecerá, y así parece que es. Desde el año pasado, la Agencia de Protección del Medio Ambiente de U.S.A. recomienda a las compañías de productos químicos que utilicen el ensayo de los niveles de proteína glial fibrilar ácida en una batería de animales de laboratorio para estudiar los posibles efectos de sus productos sobre la salud. El reto de los neurotoxicólogos es encontrar un marcador similar en humanos que pueda revelar una exposición a sustancias tóxicas.

también disminuyen la respuesta inflamatoria que se da en determinadas infecciones o en reacciones alérgicas. Por otro lado, otra sustancia, la adrenalina, juega un papel crucial en las respuestas fisiológicas frente al estrés. La adrenalina es liberada tanto por las glándulas suprarrenales como por terminaciones nerviosas del denominado sistema nervioso autónomo. Sus principales acciones se dan sobre el sistema circulatorio. Aumentando la fuerza de contracción del corazón y la frecuencia del latido cardíaco (puede aumentar hasta más de tres veces la frecuencia 'normal'), se puede conseguir un notable incremento en el volumen de sangre por minuto que se manda a la circulación desde el corazón. También aumenta la vasoconstricción periférica, es decir, disminuye el calibre de los vasos sanguíneos superficiales, por ejemplo de la piel, y con ello la cantidad de sangre que circula por esos vasos (piel fría), con lo cual se aumenta la cantidad de sangre que circula por otros órganos como los músculos, cerebro o el propio corazón. Otras acciones incluyen el aumento de la frecuencia respiratoria, un mayor estado de alerta del sistema nervioso con una mayor excitabilidad e incluso mecanismos de supresión endógena del dolor.

En conjunto, todas estas acciones mencionadas conducen a una mayor efec-

tividad de los organismos frente a situaciones de emergencia cuyos resultados pueden ser imprevisibles y como tales deben ser consideradas mecanismos adaptativos y, por lo tanto, beneficiosos. ¿Por qué, entonces, el estrés supone un grave riesgo para la salud? La respuesta puede estar probablemente en la frecuencia y duración con que en el ser humano se dan tales situaciones y en dos de los mecanismos que operan bajo situaciones de estrés. Uno de ellos es un aumento de la presión sanguínea como consecuencia de la mayor actividad cardíaca y de la vasoconstricción. Se crea un estado transitorio de hipertensión que tiene como finalidad aumentar el riego sanguíneo en tejidos metabólicamente más activos, pero que cuando ésta se mantiene por largos periodos puede ocasionar graves problemas cardiovasculares. Por otro lado, una de las acciones colaterales de las hormonas esteroideas suprarrenales, cuyo efecto beneficioso no se comprende bien, es la de la inmunosupresión. Es decir, disminuye la respuesta inmune en situaciones de estrés, y con ello los niveles de defensa de los organismos con lo que el riesgo de enfermar es mayor. Es bien sabido que en aquellos periodos en los las personas sufren mayor estrés es más frecuente la posibilidad de caer enfermo. J.C.D.

EL ZOOTIPO: ¿LA NUEVA DEFINICIÓN DEL ANIMAL?

¿Qué es un animal?. La pregunta parece simple, pero quizá no sea fácil dar una respuesta. La definición clásica nos dice que un animal es un organismo pluricelular, dotado de boca y cavidad digestiva, que se mueve y responde a estímulos. Observemos que esta definición es, simplemente, la intersección de dos conjuntos de caracteres que, por separado, no son exclusivos de los animales. Plantas y hongos son organismos pluricelulares, mientras que existen protistas dotados de boca, nadadores y capaces de responder a estímulos. Esta definición de animal, por tanto, recuerda a la célebre caracterización del ser humano como "bípedo implume" hecha por algún filósofo antiguo.

¿Es que no hay ninguna característica exclusiva, una sinapomorfía en términos cladistas, que permita distinguir a los animales de otros organismos?. Esta es la

cuestión que se han planteado un grupo de zoólogos de la Universidad de Oxford, los cuales proponen una posible solución tomada de la biología del desarrollo [Slack et al., *Nature*, 361, 490 (1993)]. Esta solución, dicen, quizá pueda establecer un nuevo programa de investigación en filogenia animal. Los animales, según ellos, son organismos que despliegan un patrón espacial específico de expresión génica, un patrón denominado "zootipo".

Intentaremos explicar lo que es el zootipo. Existe una clase de genes que especifican la posición relativa en el cuerpo, estableciendo una serie de "balizas" o referencias espaciales fundamentales para el desarrollo de los diferentes órganos. Mutaciones en estos genes provocan que regiones del cuerpo adquieran caracteres de regiones adyacentes. Recordemos la espectacular mutación "*Antennapedia*"

Noticias breves

La tuberculosis ataca de nuevo

En los últimos años la tuberculosis se ha considerado como un problema leve y en retroceso en los países industrializados, persistiendo como un problema grave en algunos países en desarrollo. Ahora está resurgiendo en todo el mundo (60 millones de personas sufren tuberculosis activa). Anualmente aparecen 10 millones de nuevos casos y mueren 3 millones de personas. La tuberculosis es responsable de más del 6% de todas las muertes y del 25% de las muertes evitables. Muere más gente por infecciones de *Mycobacterium tuberculosis* que de cualquier otro agente infeccioso. La tuberculosis se transmite por vía aérea y, en general, afecta a individuos con el sistema inmune alterado. Según la O.M.S. se estima que un tercio de la población mundial (unos 1.700 millones de personas) se infectan con *Mycobacterium* y están expuestos a sufrir la enfermedad, aunque en individuos con un sistema inmune normal no suelen aparecer los síntomas.

Uno de los factores que ha favorecido el resurgimiento de la tuberculosis es el SIDA; así unos 4,5 millones de personas están infectadas por el HIV y *M. tuberculosis*, y en algunos países como Zaire o Uganda el 40% de los pacientes de tuberculosis son HIV positivos.

en *Drosophila*, en la que, en lugar de las antenas, brotan de la cabeza apéndices con forma de patas. Existen en los mamíferos genes homólogos, cuyas mutaciones también han provocado cambios en caracteres morfológicos (Ver "Primera transformación homeótica en mamíferos", *Encuentros en la Biología*, núm. 1, octubre 1992).

Los mejor conocidos de estos genes especificadores de posición son el complejo de genes *Hox*, un subconjunto de los genes caracterizados por contener la secuencia denominada "homeobox" que codifica un dominio proteico de interacción con el DNA. Esta secuencia está extraordinariamente conservada a lo largo de la evolución, y se encuentra en hongos, plantas y animales. Existen 38 genes *Hox* en mamíferos, organizados en cuatro grupos situados en los cromosomas 6, 11, 15 y 2 del ratón y 7, 17, 12 y 2 de humanos [Scott, *Cell*, 71, 551 (1992)].

Desde 1989 se sabe que existe una similitud en el orden dentro del cromosoma y la posición espacial en que se expresan los genes *Hox* en embriones de ratón y *Drosophila*. El gen situado en el extremo 3' del complejo *Hox* comienza a expresarse en niveles anteriores del cuerpo y, progresivamente, la expresión de los siguientes genes del grupo, en dirección 5', se va produciendo a niveles cada vez más posteriores. Dicho de otra manera, el límite anterior de expresión de cada gen *Hox* está dispuesto en el cuerpo en el mismo orden que el que presentan los genes de cada grupo en el cromosoma.

Este patrón de expresión ha sido comprobado en otros animales, como la sanguijuela, un nematodo y el anfibio, animales muy diferentes a ratón y *Drosophila* en muchos aspectos, como la ausencia de cefalización, diferente tipo de segmentación, etc. Por tanto, la expresión de los genes *Hox* parece realmente codificar posiciones relativas más que estructuras, aunque en ocasiones se ha sugerido que intervienen en la formación de determinados elementos orgánicos. Esta función de "especificadores de posición" supone el cumplimiento de la predicción del teórico de la biología Lewis Wolpert, quien desarrolló, a partir de 1969, el con-

cepto de "información posicional", afirmando incluso que tal sistema debería ser universal.

Los complejos *Hox* existen también en animales inferiores, pólipos y platelmintos, aunque su patrón espacial de expresión no se conoce con precisión. También existen genes en hongos y plantas verdes que contienen la secuencia homeobox, pero todo hace pensar que sus patrones de expresión no se asemejan a los que caracterizan a los animales.

Por todos estos motivos, los zoólogos de Oxford sugieren que el patrón espacial de expresión de los genes *Hox* es el carácter definitorio de los animales, y denominan a dicho patrón como zootipo. El zootipo se manifiesta más claramente en un determinado momento del desarrollo, al que denominan "estado filotípico" característico de cada phylum animal. En los vertebrados, sería el estado de yema caudal. El estado filotípico reúne una serie de interesantes características. En él, las partes principales del cuerpo están situadas en sus posiciones definitivas como condensaciones de células indiferenciadas. Este estado corresponde también con el de máxima similitud morfológica entre los miembros de un phylum.

Existe una sugerente relación entre el zootipo, expresado en el estado filotípico y el concepto de "arquetipo", de raíz platónica y que fue abusivamente utilizado (y desacreditado) por la Filosofía Natural en la primera mitad del XIX. La idea de "arquetipo", plan común de construcción de un grupo determinado de animales, parece cobrar nueva fuerza bajo este enfoque. Por otra parte, si el zootipo es realmente universal en los animales, entonces la siguiente oleada de expresión génica, controlada por los productos del complejo *Hox*, podrían representar el siguiente nivel fundamental de organización corporal, es decir, el plan de organización característico de cada phylum. La caracterización de estos genes y de sus productos proporcionaría caracteres básicos para definir phyla y relaciones entre phyla. Un importante nexo entre la filogenia molecular y la biología del desarrollo podría entonces, tal vez, establecerse. **R.M.**