

# El estrés y sus efectos en el metabolismo y el aprendizaje

Patricia Joseph-Bravo y Patricia de Gortari

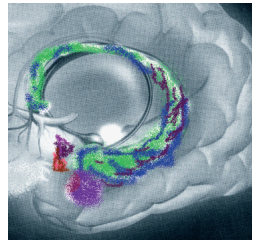
*A la memoria del Dr. Ramón de la Fuente Muñiz, fundador del Instituto Nacional de Psiquiatría.*

Entre los muchos aspectos de la función del sistema nervioso se encuentra el control del sistema endocrino. El conocimiento del sistema endocrino surge en el siglo XIX cuando se sientan las bases de la fisiología moderna. Los experimentos de Claude Bernard (1813-1878) comprueban que la vida del animal depende del “medio interno”, el cual provee todas las condiciones fisicoquímicas para el funcionamiento adecuado de las células. La remoción de una glándula causa alteraciones fisiológicas que son restituidas con la inyección de extractos de ese tejido. La aplicación de extractos de la glándula adrenal aumenta, por ejemplo, la presión sanguínea; a la sustancia responsable se le denominó *adrenalina*. El reconocimiento de sustancias que se acarrean de un órgano a otro sobre el cual ejercen su efecto dio origen a la Endocrinología (endo = dentro; krinós = secreto). Walter Canon (1871-1945) utilizó el término *homeostasis* para describir la constancia interna y Ernest H. Starling (1905) llamó *hormonas* (órman = excitar) a los mensajeros químicos.

Para 1930 se caracterizaron varias hormonas (esteroides y proteínas) y se reconoció el papel integrador de la pituitaria anterior o adenohipófisis como el director de la orquesta endócrina. Sin embargo, poco después se

postuló al cerebro como controlador de la pituitaria, a través de secreciones provenientes de neuronas del hipotálamo. La validación de esta hipótesis tardó más de 30 años hasta la caracterización, en 1969, del primer factor liberador hipotalámico: el TRH. Para los 80, fueron identificados la mayoría de los factores liberadores del hipotálamo, responsables del funcionamiento de los distintos ejes endocrinos y, con la aparición de las técnicas de ingeniería genética, los precursores proteínicos de los cuales se derivan, así como los genes que los codifican. A las neuronas hipotalámicas que liberan los péptidos que controlan la función pituitaria se les identifica como *neuronas hipofisiotrópicas*.

La respuesta del organismo ante una situación amenazante constituye un claro ejemplo de integración neuroendocrina, ya que se desencadenan una serie de reacciones que preparan al organismo a la respuesta de huida, miedo o enfrentamiento. Incluso un evento como tocar accidentalmente una placa caliente y retirar inmediatamente la mano involucra, además del acto reflejo, una serie de estímulos sensoriales que se integran a nivel del sistema nervioso central (SNC) y activan los músculos flexores apropiados. La respuesta no termina en la contracción muscular; el estímulo se



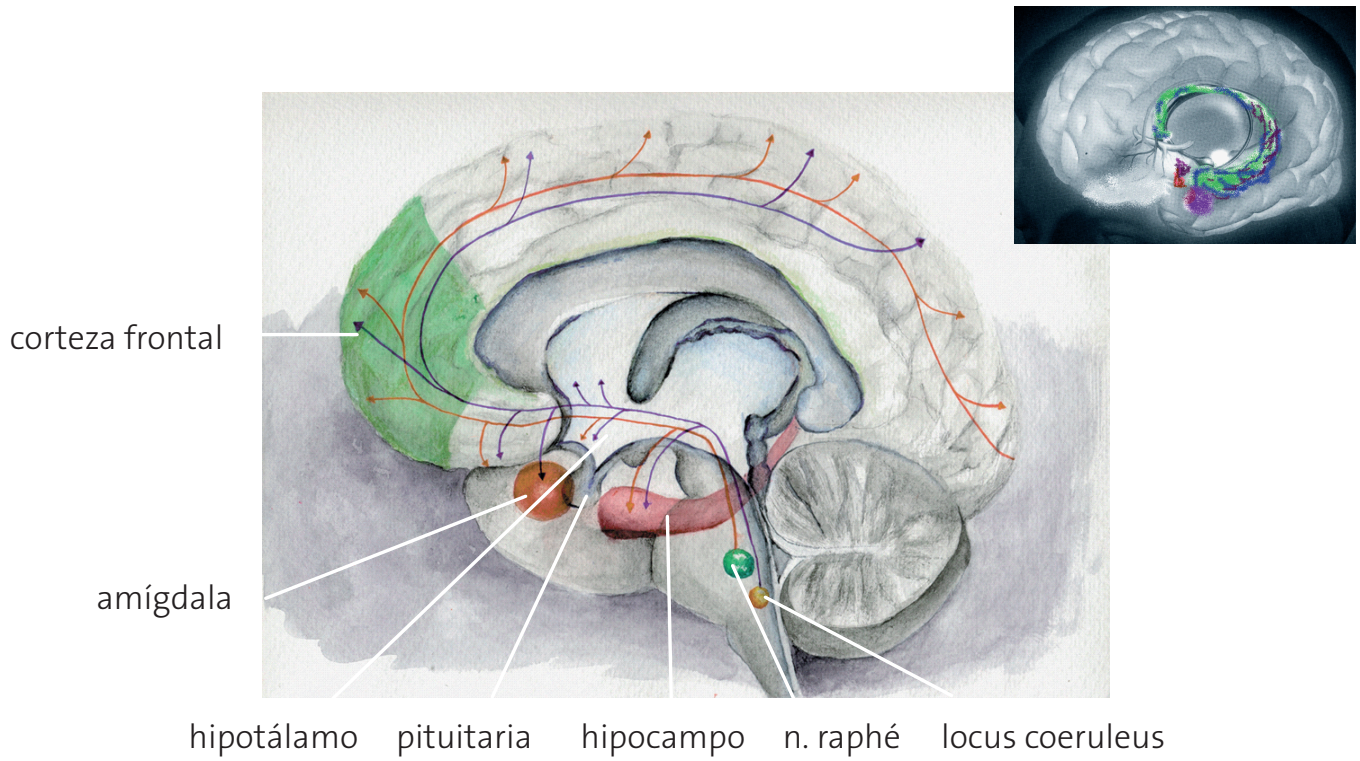
acompaña de un complejo patrón de secreciones hormonales que inician en el hipotálamo, siguen a la glándula pituitaria y llegan a la glándula adrenal que secreta cortisol al torrente sanguíneo (eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, HPA). El cortisol alcanza al tejido quemado teniendo efectos anti-inflamatorios y al músculo e hígado incrementando la producción de glucosa; también llega al cerebro y a la pituitaria inhibiendo el circuito, permitiendo así regresar a la situación de equilibrio (*homeostasis*). Esta cascada de reacciones se presenta en múltiples situaciones ahora reconocidas con el nombre genérico de *estrés*, que incluye cualquier estímulo externo que cause un cambio en el equilibrio del organismo. El estrés puede definirse como la respuesta de un sistema autorregulable a una alarma general.

Los cambios fisiológicos y conductuales producidos en respuesta al estrés, así como las regiones activadas del SNC (en particular el sistema límbico: amígdala, corteza frontal, hipocampo e hipotálamo, **figura 1**) y los neurotransmisores involucrados, dependen del tipo de estresor, su duración e intensidad. Los estresores físicos son estímulos que alteran el estado fisiológico afectando mecanismos homeostáticos (*i. e.* frío, ayuno, hemorragia, hipoxia, estímulos cardiovasculares o inmunes, dolor agudo, etc.). Activan las vías nerviosas que llegan a núcleos localizados en la parte superior de la médula espinal y en el tallo cerebral (por ejemplo *locus coeruleus*), los cuáles envían aferentes directamente al núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) e incitan una respuesta rápida y necesaria para la supervivencia, pero no requieren mayor interpretación por estructuras superiores del cerebro (**figura 1**). Los estresores psicológicos son estímulos que amenazan el estado actual del individuo o provocan un estado de anticipación aun cuando no representen una amenaza inmediata a las condiciones fisiológicas; necesitan ser procesados por la corteza antes de iniciar la respuesta al estrés para tener un significado fisiológico, y dependen en gran medida de experiencias previas. Esta información es organizada en las estructuras límbicas

induciendo las respuestas neuroendocrinas y conductuales al estrés.

Dependiendo del tipo de estrés, físico o psicológico, se activan las neuronas del tallo cerebral o las de áreas del sistema límbico (respectivamente), las cuales inciden sobre neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) que sintetizan CRH (hormona liberadora de corticotropina). Las neuronas CRHérgicas hipofisiotrópicas envían sus proyecciones a la eminencia media de donde, en respuesta a un estímulo, se libera el CRH a la circulación portal que llega a la pituitaria y controla la síntesis y liberación de corticotropina (ACTH) que viaja por el torrente sanguíneo a la glándula adrenal liberando glucocorticoides (cortisol en el caso humano y corticosterona en el caso de otros mamíferos). Los glucocorticoides proveen la energía necesaria a los músculos para efectuar la respuesta y, como mencionaremos más adelante, influyen en muchos otros fenómenos incluyendo la transmisión sináptica. Un fuerte incremento en los niveles de cortisol, por efecto del estímulo estresante, ejerce un efecto retroalimentador negativo sobre la pituitaria y sobre el hipotálamo inhibiendo la síntesis y liberación de ACTH y de CRH. En caso de un nivel menor al umbral, ocurre el fenómeno contrario de incremento en la síntesis y liberación de estas hormonas. Estos efectos de retroalimentación negativa o positiva, orientados a reestablecer el equilibrio, constituyen la base de la homeostasis.

Las estructuras límbicas participan en esta retroalimentación. El hipocampo responde al estrés psicológico decodificando la naturaleza del estímulo por comparación con situaciones previas y ejerce un efecto inhibitorio en la actividad del eje HPA. La amígdala es participante importante en el circuito del estrés y las emociones; la estimulación eléctrica de esta estructura produce conductas relacionadas con el miedo y la ansiedad y activa el eje HPA, si bien las conductas pueden ser independientes del aumento de glucocorticoides. Un componente importante en la respuesta es el CRH que es sintetizado en el núcleo central de la amígdala; la inyección de



**Figura 1.**  
Estructuras límbicas del cerebro humano. En líneas azules algunas aferencias de las neuronas del locus coeruleus que sintetizan noradrenalina, y en anaranjadas del núcleo raphé que sintetizan serotonina e inervan distintas estructuras, incluyendo diversos núcleos del hipotálamo.

este péptido en el cerebro reproduce los mismos efectos de miedo y ansiedad. Una multitud de estresores psicológicos incrementan la síntesis y liberación de CRH específicamente en la amígdala, por lo que se le ha considerado como el mediador de estos tipos de estrés. En contraste con el efecto inhibitorio de los glucocorticoides en la síntesis de CRH del NPV, en la amígdala tienen un efecto estimulador, sensibilizándola a estresores subsecuentes.

El hipotálamo es considerado como el sitio de la regulación homeostática ya que decodifica señales neuronales originadas de otros sitios cerebrales y señales hormonales provenientes de la periferia. Las neuronas hipotalámicas no sólo secretan su producto hacia la sangre portal, sino que también tienen eferentes hacia otras regiones cerebrales o hacia núcleos localizados en la médula espinal (como el núcleo del tracto solitario) y controlan el funcionamiento del sistema nervioso autónomo (SNA, compuesto por el sistema simpático y el parasimpático). La respuesta coordinada al estrés incluye la liberación de adrenalina o epinefrina de la médula adrenal en respuesta a la estimulación del sistema autónomo; esta hormona causa un estado de excitación o de alerta en el organismo permitiéndole responder al desafío. La acción combinada de las hormonas (cortisol y adrenalina) y el SNA permite una serie de actividades vegetativas concerniendo varios aparatos (cardiovascular, digestivo) y la activación de diversas vías metabólicas para proveer las demandas inmediatas del sistema motor, etc.

En el humano, la respuesta al estrés se filtra a nivel del conocimiento expresándose bajo diversas conductas y movimientos que condicionan la experiencia psíquica de cada individuo, tales como enojo, depresión o ansiedad. Esto, gracias a la adquisición filogenética de la neocorteza que permite el conocimiento y racionalización del medio externo y elabora la respuesta, primero al nivel del razonamiento (respuestas cognitivas y de comportamiento) y luego a nivel de las emociones (sistemas límbico, neuroendocrino y neurovegetativo). Contendemos con el estrés como algo cotidiano,

como un mecanismo adaptativo cuya función es neutralizar los factores que alteran el estado de homeostasis del organismo. Desafortunadamente, el estrés puede ser causado por problemas psicológicos que desencadenan las mismas respuestas. Mientras el organismo responde para recuperar la homeostasis, la integridad del cuerpo y el estado de normalidad se recupera. Esto se dificulta cuando el estrés es crónico y el organismo se ve afectado en condiciones de conflicto y adversidad por tiempos prolongados, generando un estado continuo de activación que se transforma en ansiedad y puede generar patologías a distintos niveles: debilitamiento muscular, enfermedades como la úlcera, colitis, impotencia, amenorrea, envejecimiento prematuro, obesidad, bulimia, anorexia, afectaciones al sistema inmune e incluso embolias.

### Regulación del metabolismo

La homeostasis energética es un proceso que comprende diferentes mecanismos de control que permiten el buen ajuste para una máxima eficiencia y así responder adecuadamente a las demandas internas y externas. Depende de la coordinación entre la ingesta, determinada por el comportamiento alimentario, y el gasto energético. Esta regulación debe garantizar el flujo energético a los procesos metabólicos que permitan al individuo contender con el metabolismo basal y con las necesidades cambiantes del día, con el clima, crecimiento, enfermedad, embarazo y lactancia, ejercicio, etc. El gasto energético del organismo representa la conversión de oxígeno y comida (o energía almacenada en forma de grasa, glucógeno o proteínas) a dióxido de carbono, agua, calor y trabajo. El dióxido de carbono y el agua son los productos finales de la oxidación de carbohidratos y ácidos grasos en ATP, la molécula más importante en almacenar y transferir la energía a células vivas. Estados de balance energético negativo, como ocurre durante el ayuno, la desnutrición, dietas de restricción de alimentos, enfermedades o lactancia, inducen una serie

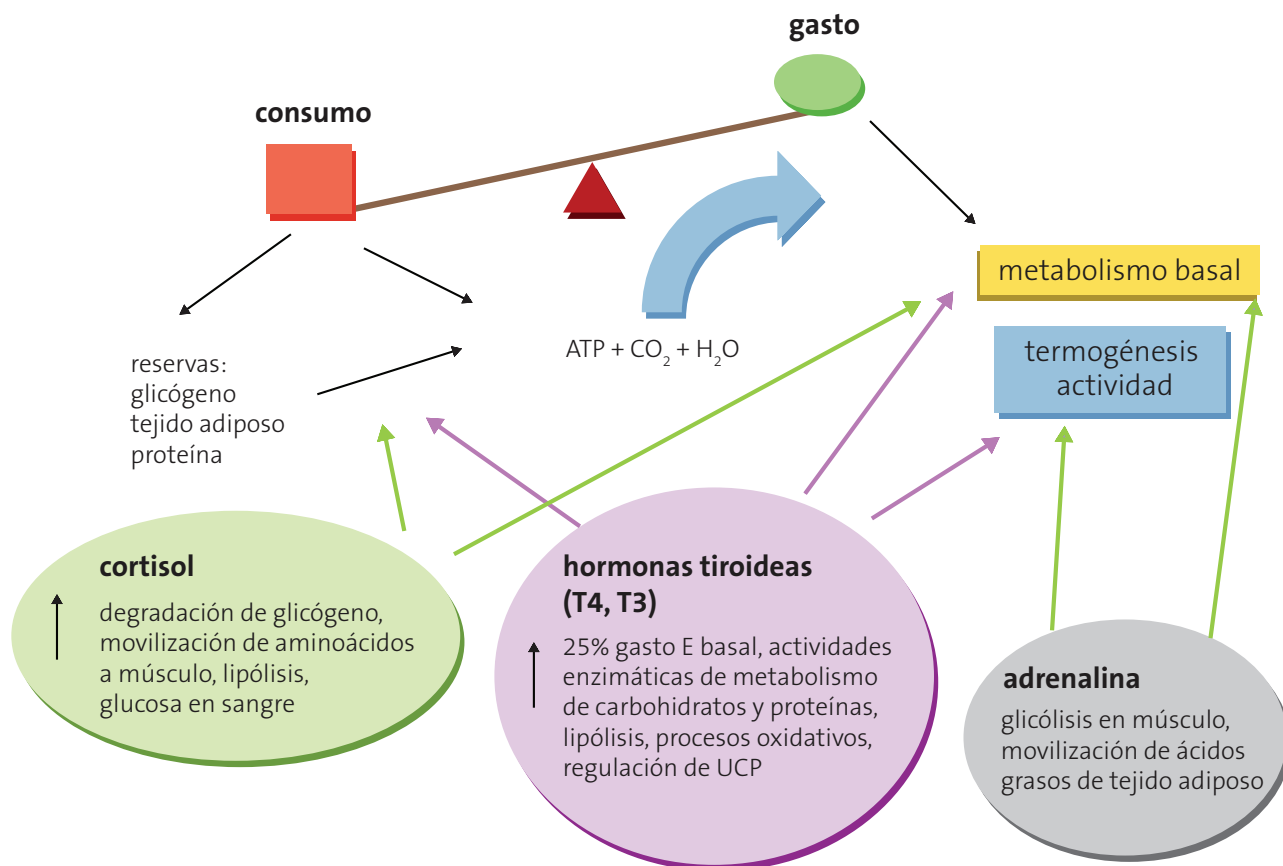


Figura 2. Regulación del metabolismo.

de alteraciones neuroendocrinas que pueden además estar influenciadas negativamente por el estrés y sus variadas manifestaciones como la ansiedad o el miedo. Situaciones de deficiencia energética (a partir de un 10% de pérdida de peso corporal) inducen una reducción de hasta 40% del gasto energético, permitiendo al organismo adaptar el gasto metabólico y cubrir sus demandas metabólicas más esenciales. La sensación de hambre orienta al individuo a reponer sus depósitos energéticos almacenados como grasa en tejido adiposo, glucógeno en hígado y proteínas en músculo. La homeostasis se logra mediante una regulación neuronal y hormonal del gasto energético y la ingestión de comida.

Las hormonas adrenales y tiroideas son los principales factores catabólicos que regulan el metabolismo basal. El aumento transitorio de cortisol incrementa la concentración de glucosa en sangre; el nombre genérico de glucocorticoides se debe a su efecto en la generación inmediata de glucosa que permite al organismo contender con el reto del estrés. La adrenalina liberada en respuesta a la activación del sistema simpático activa la vía de la glucólisis de los músculos, la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo y la termogénesis (**figura 2**). Por su parte, las hormonas tiroideas son responsables del 20-25% del gasto energético basal (o en reposo) y de la termogénesis (al regular la expresión de las proteínas desacopladoras, en tejido graso y músculo, que permiten la generación de calor). La modulación de la concentración de hormonas tiroideas sigue los mismos mecanismos discutidos para el eje HPA; la tiroides sintetiza y libera las hormonas tiroideas (T3 y T4) en respuesta a la hormona tirotrópica (TSH) liberada de la pituitaria que a su vez responde al factor hipotálamico TRH (hormona liberadora de tirotrópica) [eje hipotálamo-pituitaria-tiroides, HPT].

La sensación de hambre o saciedad surge de la comunicación orquestada entre señales periféricas provenientes del aparato digestivo y neuronas sensoras del hipotálamo y otras regiones. Un estómago vacío secreta la hormona ghrelina que activa neuronas hipotálamicas

productoras de péptidos orexigénicos (que inducen la sensación de hambre). El comer desencadena toda una serie de reacciones que se inician con las sensaciones del olfato y el gusto enviando señales hacia la región orbitosensorial de la corteza, a la amígdala y al hipocampo que a su vez señalan al hipotálamo. Al comer se inhibe la secreción de ghrelina que es un fuerte orexigénico; la absorción de nutrimentos a través del intestino libera colecistoquinina, la cual disminuye el vaciamiento gástrico y aumenta la secreción de enzimas pancreáticas e incide además sobre neuronas hipotálamicas causando la sensación de saciedad. Conforme aumenta el contenido de glucosa en la sangre, se secreta insulina del páncreas activando el almacenamiento de reservas energéticas en los adipositos. Del tejido adiposo se secreta entonces leptina, que controla el estado de las reservas energéticas y reactiva el gasto energético.

Poblaciones discretas de neuronas en distintos núcleos hipotálamicos expresan neurotransmisores y péptidos modulados por el estado nutricional. Señales metabólicas como glucosa y aminoácidos pueden afectar directamente las propiedades electrofisiológicas de neuronas, y otras, como insulina y leptina, modificar la expresión y liberación de péptidos con actividad anoréxica (que inhiben la sensación de hambre) u orexigénica (que la provocan), (**figura 3**). Varios núcleos hipotálamicos están involucrados en el control del peso corporal y la conducta alimenticia (núcleo arcuato localizado en la base del hipotálamo, el lateral, el ventro y el dorso medial) que inervan al NPV. La sensación de hambre y saciedad surge así del concierto de los neuromoduladores (en su mayoría péptidos) sintetizados en estos núcleos.

Las neuronas del NPV constituyen entonces la última etapa del circuito neuronal involucrado en la homeostasis energética, y son las encargadas de la activación de la respuesta endocrina. En este núcleo se sintetizan, en neuronas distintas, los péptidos CRH y TRH que controlan las concentraciones circulantes de glucocorticoides y de hormonas tiroideas. El eje HPA se activa, no sólo por el estrés, sino

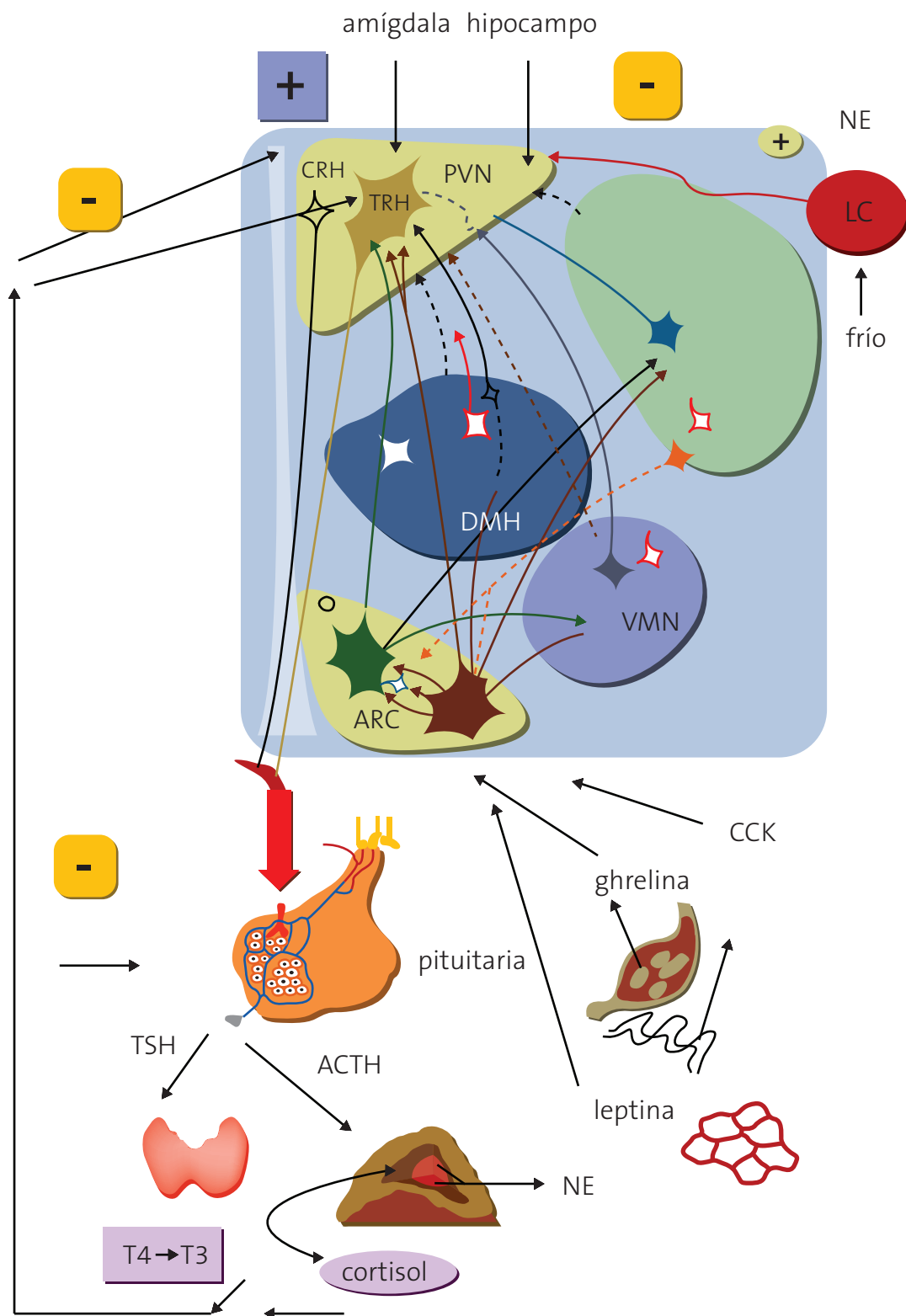


Figura 3. Principales interrelaciones neuroendocrinas.



en condiciones de baja disponibilidad nutricional y restricción de alimento, posiblemente en respuesta al estado hipoglucémico; el incremento en el contenido de cortisol rápidamente ejerce un efecto retroalimentador negativo que disminuye la expresión y liberación de CRH del NPV, afectando la respuesta de este eje ante otros eventos estresantes. Esta inhibición puede contrarrestarse con la inyección de glucocorticoides o con la ingestión de azúcar.

El eje HPT muestra una regulación mucho más fina que mantiene la maquinaria metabólica funcionando no sólo ante la demanda energética (estimulación por frío, por ejemplo), sino inhibiendo su funcionamiento ante deficiencias calórico-proteínicas, situación que prevalece aun cuando la concentración de las hormonas tiroideas es baja y debieran incrementar la síntesis y liberación de TSH y de TRH mediante la retroalimentación positiva, como ocurre en situaciones normales de homeostasis. Los bajos niveles de leptina y altos de glucocorticoides circulantes mantienen inhibidas a las neuronas TRHérgicas y este efecto es aún más pronunciado en las hembras. Animales muy jóvenes, en cambio, no muestran esta inhibición<sup>1</sup> repercutiendo así en un mayor gasto energético, dañino a su crecimiento.

¿Cómo explicar estos fenómenos aparentemente contradictorios? La cabal comprensión del funcionamiento de las neuronas peptidérgicas permite un mejor entendimiento de su papel en la respuesta integrada del organismo y requiere no sólo de la identificación de los efectores que sobre ellas inciden, sino también de los mecanismos involucrados en su respuesta. Nuestro laboratorio ha trabajado por varios años intentando dilucidar los mecanismos que

participan en el control de la síntesis y degradación del TRH en el sistema neuroendocrino, así como las vías intracelulares y la comunicación cruzada entre ellas (ver contribución previa). En respuesta a un estímulo neuronal como la exposición al frío, que causa la liberación de TRH y la activación del eje HPT, los niveles del ARNm que codifica al precursor de TRH cambian en forma rápida y transitoria. Esto ocurre también en la estimulación por succión que incrementa la liberación de TRH, el cual controla, en la hembra lactante, la síntesis y liberación de prolactina, la hormona encargada de la síntesis de leche en la glándula mamaria.<sup>2,3</sup> Curiosamente, pese a que se libera TRH por la succión, la hembra lactante no muestra aumento de TSH; tampoco en respuesta al frío se libera prolactina. Hemos encontrado que esto se debe a que sólo la estimulación por frío incrementa, posiblemente en las neuronas TRHérgicas, la expresión de otro péptido denominado CART, el cual inhibe la liberación de prolactina.<sup>4</sup>

Tanto en la estimulación por frío como por succión ocurre un rápido aumento del contenido de corticosterona sérica que afecta, dependiendo de la dosis y del tiempo de exposición, la concentración de ARNm de TRH. En cultivo de células hipotalámicas demostramos que la noradrenalina (neurotransmisor liberado en respuesta al frío) o la activación de vías intracelulares aumentan los niveles del ARNm de TRH.<sup>5-8</sup> Por tiempos cortos, los glucocorticoides inducen un aumento del contenido de ARNm de TRH en cultivos de células dispersas de hipotálamo, pero interfieren con el efecto estimulador de noradrenalina. Esta regulación ocurre a nivel transcripcional, ya que se reproduce en células transfectadas con el promotor de TRH

<sup>1</sup> De Gortari, P. *et al.*, en *Nutritional Neuroscience* 3, pp. 255-265, 2000.

<sup>2</sup> Uribe, R. M. *et al.*, en *Neuroendocrinology* 58, pp. 140-145, 1993

<sup>3</sup> Sánchez, E. *et al.*, en *Neuroendocrinology* 74, pp. 407-422, 2001.

<sup>4</sup> Sánchez, E., *et al.*, en *Brain Res.* 1132, pp. 120-128 (2007).

<sup>5</sup> Pérez-Martínez, L. *et al.*, en *Neuroendocrinology* 68, pp. 345-354, 1998.

<sup>6</sup> Uribe, R. M. *et al.*, en *Neurosci. Letters.* 201, pp. 41-44, 1995.

<sup>7</sup> Cote-Vélez, A. *et al.*, en *J. Mol. Endoc.* 34, pp. 177-197, 2005.

<sup>8</sup> Joseph-Bravo, P., A. Cote-Vélez y L. Pérez-Martínez, "Integration of neuroendocrine signals that regulate the activity of hypophysiotropic peptides", en *Molecular Endocrinology* (ed. Patricia Joseph-Bravo), Kerala, India, 2006



unido a luciferasa. Identificamos el sitio del promotor del gen de TRH (véase figura 2 del capítulo anterior), que es el responsable de la unión del factor de transcripción que se modula por AMPc (CREB) y al sitio donde se une el receptor de glucocorticoides (GR), que tiene las características de un sitio GRE compuesto (GREc).<sup>7</sup> El GREc es similar al caracterizado para el promotor de CRH y presenta, en la cadena complementaria de ADN, dos secuencias consenso al elemento AP-1 que responde también a la activación neuronal. GR y CREB, al ser activados, interfieren uno con el otro en la unión a las secuencias CRE-2 o GREc del promotor. Esta interferencia tiene exigencias temporales sutiles, ya que no se observa cuando se preincuba por 10 minutos con glucocorticoides y luego se añade noradrenalina (NA); pero, al invertir el orden (10 minutos con NA seguida por la adición de corticosterona), el efecto estimulador disminuye significativamente.<sup>8</sup> La dinámica de la interacción entre distintas vías intracelulares, activadas por diferentes efectores neuronales u hormonales, resulta relevante para explicar la naturaleza transitoria de los cambios en la biosíntesis y liberación de TRH en condiciones *in vivo*. Estos hallazgos apoyan una regulación muy fina en la cinética de la respuesta cuando se activan los factores de transcripción, los cuáles deben encontrarse en forma precisa en el espacio y el tiempo, explicando así cómo el estrés puede afectar la respuesta metabólica.

En un intento de definir si el estrés psicológico afecta al eje HPT, utilizamos modelos animales como la inmovilización (introduciendo a la rata en un tubo transparente durante 30 minutos) o la inducción de ansiedad (donde la rata se coloca por 15 minutos en una jaula conteniendo un electrodo en una de sus paredes; al tocarlo, recibe una ligera descarga eléctrica que provoca una conducta de enterramiento del objeto nocivo -electrodo-, con el aserrín presente). Am-

bos modelos causan la inmediata liberación de corticosterona y, sólo por inmovilización, un aumento en la expresión de CRH en el NPV y en la amígdala. La inmovilización deprime al eje HPT en forma más dramática cuando el evento dura dos semanas,<sup>9</sup> de manera similar a lo que ocurre en enfermedades que causan hipercortisolismo. En cambio, al inducir ansiedad, se observó un incremento en la expresión de TRH del NPV sin afectar la liberación de TSH, pese al fuerte incremento en corticosterona,<sup>10</sup> lo que sugiere una regulación sináptica de las neuronas TRHérgicas posiblemente involucradas en la modulación de la respuesta autónoma y la inmediata demanda energética por el movimiento.

La integración neuroendocrina responsable de mantener la homeostasis energética puede ser alterada drásticamente en condiciones como la anorexia. Ésta es una enfermedad que empieza a ser un problema de salud pública principalmente en jovencitas que, por una situación de estrés crónico y problemas psicológicos, dejan de comer, alcanzando en ocasiones la muerte. Recientemente demostramos en un modelo animal de anorexia que el eje HPT no muestra la adaptación observada bajo una restricción alimenticia equivalente (disminución en la tasa metabólica), y hay una pérdida mayor de peso aun cuando los cambios de varias hormonas son similares, como el aumento en corticosterona e importante decremento en leptina circulantes. La expresión de TRH y la liberación de TSH y de T4 están incrementadas, lo que pudiera explicar el aumento en gasto energético.<sup>11</sup> Tanto el TRH como el CRH inyectados en cerebro causan efectos anoréxicos, y los animales anoréxicos muestran un aumento en la expresión del CRH en el hipotálamo lateral cuyas neuronas proyectan al NPV. Consideramos la posibilidad de que CRH afectara las neuronas TRHérgicas, por lo que incubamos células hipotalámicas con CRH y observamos un incremen-

<sup>9</sup> Arlene I. García Vázquez, tesis de maestría ciencias bioquímicas, UNAM, 2006.

<sup>10</sup> Mariana Gutiérrez Mariscal, tesis doctorado ciencias bioquímicas, UNAM, 2007.

<sup>11</sup> Lorraine Jaimes-Hoy, et al., en *Horm. Behav.*, en prensa.

to en la expresión de TRH. La cuantificación de los niveles de ARNm de los receptores de CRH en el NPV mostró modulación del receptor tipo CRH-R2 en animales anoréxicos.<sup>11</sup> Administrando directamente al NPV un antagonista del receptor CRH-R2 se evitó la activación del eje HPT causada por la anorexia.<sup>12</sup> Tenemos así un candidato (el CRH) capaz de interferir con las señales que normalmente disminuirían el gasto metabólico al inhibir al eje HPT.

Otro padecimiento metabólico que se ha convertido en un grave problema de salud mundial es la obesidad, considerada resultante de mayor ingestión y menor gasto energético; la población come más y el trabajo sedentario y la falta de ejercicio promueve el desbalance que no pareciera poder regularse con la expresión adecuada de las señales anoréxicas y catabólicas. Sin embargo, el estrés crónico induce una acumulación de tejido adiposo abdominal e inhibición del HPT. Dietas deficientes en proteína inhiben el eje HPT en forma similar al ayuno.<sup>13, 14</sup> Parte de la población mexicana cubre 50-70% de calorías y proteínas por tortilla y el índice de sobrepeso y obesidad incrementa con la edad.<sup>15</sup> La falta de nutrimentos adecuados o la proteína de baja calidad, como la del maíz, deficiente de triptofano, precursor de serotonina, puede afectar los niveles de este neurotransmisor (antidepresivo y modulador del apetito). Hemos establecido la hipótesis de que, ante una dieta deficiente de proteína y/o de triptofano, el aumento en el consumo de calorías permitiría alcanzar concentraciones adecuadas de serotonina y posiblemente otros nutrimentos, pero podría ser causante del sobrepeso y obesidad. Experimentos preliminares muestran que ratas alimentadas con un 30% de los requerimientos diarios de chow y tortilla *ad libitum* consumen voluntariamente más calorías que los controles (alimentadas únicamente con chow); en comparación con las hembras,

los machos modulan mejor su ingesta, engordan menos, pero presentan mayor secreción de corticosterona y mayor ansiedad.<sup>17, 18</sup>

El conjunto de estos resultados nos permite concluir que la regulación de las neuronas TRHérgicas del NPV es multifactorial y que depende no sólo de las hormonas circulantes sino de la información de neuronas aferentes activadas específicamente por estímulos particulares, dependiendo además de su intensidad y temporalidad. Esta regulación transitoria y multifactorial permite explicar la diversidad en las respuestas metabólicas individuales y contribuir al entendimiento de los problemas en la regulación del peso y el bienestar.

### El estrés y el aprendizaje

El estrés y las condiciones nutricias afectan los procesos de memoria y aprendizaje. Una definición de aprendizaje es la adquisición de nueva información debido a un evento o estímulo que puede ocurrir en el exterior o en el interior del organismo. Durante éste, los patrones espacio-temporales de actividad neuronal, que representan los eventos que están ocurriendo, causan cambios en la "fuerza" de las conexiones sinápticas dentro de algunas zonas del cerebro; esto en conjunto se conoce como *plasticidad sináptica* dependiente de la actividad. La reactivación de estas sinapsis modificadas causa patrones de disparo en las neuronas que colectivamente constituyen la experiencia subjetiva de la memoria o la expresión de los cambios aprendidos en el comportamiento (los cuales no pueden atribuirse a la modificación de la capacidad de percepción o de movimiento del organismo). La formación de la memoria involucra dos procesos: codificación y almacenamiento. La codificación se refiere al proceso de representación, mediante patrones de disparo de las neuronas (traza) en zonas específicas del cerebro, de la nueva infor-

<sup>12</sup> Karen Mancera Alarcón, tesis licenciatura biología, Fac. Ciencias, UNAM, en proceso.

<sup>13</sup> De Gortari, P. *et al.*, en *Neurochem Int.* 37, pp. 483-496, 2000

<sup>14</sup> De Gortari, P., M. Cisneros y P. Joseph-Bravo, en *Regulatory Peptides* 127, pp. 141-150, 2005.

<sup>15</sup> Lakshmi Charli Joseph, tesis licenciatura biología, Fac. Ciencias, UNAM, 2005

mación. El almacenamiento (o consolidación) de la traza debe ocurrir para la formación de la memoria. Son varios sistemas los que funcionan en la codificación y consolidación de distintos tipos de información; involucran mecanismos hormonales y neuronales relacionados con el estado de alerta, el estrés y la plasticidad neuronal. Estos procesos dependen de sistemas cerebrales interactivos implicando las mismas estructuras del circuito del estrés: hipocampo, amígdala, corteza frontal e hipotálamo.

En los humanos el sistema de memoria explícita o declarativa está involucrado en el procesamiento de información sobre eventos autobiográficos (memoria episódica) y con la habilidad de adquirir y recordar hechos acerca del mundo que no están necesariamente relacionados con la experiencia personal (memoria semántica). El circuito asociado a la memoria semántica incluye a varias zonas de la corteza. En los mamíferos, la formación hipocampal es esencial en el procesamiento cognitivo (de información espacial, de aprendizaje dependiente del tiempo —orden de eventos—, contexto y otras asociaciones complejas), y en la consolidación de memorias de tipo episódico y espacial, si bien no es el sitio de su almacenamiento a largo plazo, el cual se considera que son distintas zonas de la corteza. La amígdala, además de modular el apetito y decodificar situaciones de estrés, regula el aprendizaje de eventos emocionales y procesos de atención. La región basolateral de la amígdala es el sitio de interacción entre el sistema noradrenérgico y los glucocorticoides, mediando los efectos del estrés en la potenciación a largo plazo en el hipocampo y la consolidación de la memoria. El CRH en amígdala, además de mediar los efectos del estrés psicológico, produce un incremento en el estado de alerta que favorece el aprendizaje, siempre y cuando la dosis no sea excesiva y cause un déficit de atención.

En la mayoría de los modelos de aprendizaje se observa una activación del eje HPA. Los glucocorticoides afectan la excitabilidad neuronal; su ausencia o exceso resultan perjudiciales, mientras que las dosis moderadas favorecen la adquisición y el recuerdo de tareas aprendidas. Un estrés excesivo impide la formación de la memoria espacial, y está asociado a pérdida neuronal en el hipocampo. Sin embargo, los glucocorticoides liberados después de una experiencia emocional facilitan el proceso de consolidación de información previamente aprendida, aunque, de nuevo, un excesivo aumento impide el recuerdo. Por su parte, las hormonas tiroideas afectan la excitabilidad neuronal y el desarrollo del SNC: hijos de madres hipotiroideas presentan cretinismo y el adulto hipotiroideo tiene problemas de aprendizaje y en ocasiones presenta depresión.

¿Cuál es el papel del TRH en el sistema límbico? El TRH se encuentra, como el CRH, en varias regiones del sistema límbico. Su administración tiene efectos positivos en el aprendizaje y en la memoria, aumenta el estado de alerta y tiene efectos antidepressivos. La expresión de TRH se encuentra modulada en el sistema límbico en situaciones que también afectan al eje HPT, como la ingestión de alcohol (hipocampo y corteza) o el ayuno y la desnutrición (amígdala).<sup>1, 13, 14, 18</sup> En un intento de definir el papel de las neuronas TRHérgicas en el sistema límbico, hemos estudiado el metabolismo de este péptido en el cerebro de animales sometidos a varios paradigmas conductuales. Utilizamos un modelo animal de aprendizaje espacial en el que se introduce a la rata en un tanque con agua y debe aprender a encontrar una plataforma transparente que no ve, pero se guía por objetos en las paredes exteriores al tanque (*laberinto de Morris*). En animales entrenados por cinco días analizamos la dinámica temporal de la expresión génica de CRH, TRH, sus recepto-

<sup>16</sup> Elena Álvarez Salas, tesis licenciatura nutrición, EDN-ISSTE, 2006.

<sup>17</sup> Emila Horjales Araujo, tesis licenciatura biología, Fac. Ciencias, UNAM, 2007.

<sup>18</sup> De Gortari, P. et al., en *Neurochem. Int.* 41, pp. 237-279, 2002.

res y la de glucocorticoides (GR) en hipocampo, amígdala e hipotálamo, así como la respuesta endocrina (contenido de corticosterona y de TSH). Los resultados mostraron una respuesta concertada de las tres regiones: los ejes HPA y HPT se activaron en los primeros días mostrando habituación al final del entrenamiento. A pesar del aumento de glucocorticoides, la expresión de CRH se inhibió en amígdala en forma paralela a la activación de las neuronas TRHérgicas. Estos cambios ocurrieron tanto en el grupo de animales que aprendieron a encontrar la plataforma, como en los controles de nado, sugiriendo una respuesta no específica al aprendizaje espacial sino de contexto, y al estrés de la prueba. En el hipocampo, incrementó la expresión de TRH y sus receptores exclusivamente en los animales que aprendieron, y la intensidad del cambio correlacionó con el nivel de aprendizaje. Estos datos sugieren un papel diferencial de las neuronas TRHérgicas del hipocampo en el proceso de aprendizaje espacial, apoyando el efecto farmacológico antes descrito. El contenido de ARNm de CRH también se incrementó en el hipocampo, pero en los dos grupos experimentales, coincidente con el efecto estimulador de CRH del estado de alerta.<sup>19, 20</sup> En contraste con estos resultados, los animales sometidos a los paradigmas de estrés psicológico<sup>9, 10</sup> muestran una inhibición en la expresión de TRH en amígdala, mientras que la de CRH se encuentra activada y no se observan efectos en hipocampo. Cuando administramos intracerebralmente TRH a ratas sometidas a la prueba de enterramiento defensivo, disminuye el comportamiento que refleja el estado de ansiedad.<sup>10</sup> Estos hallazgos sugieren un papel ansiolítico de las neuronas TRHérgicas de la amígdala. Es decir, situaciones muy estresantes las

inhiben mientras que se activan las de CRH; sin embargo, tareas como el aprendizaje espacial, que también causa estrés, estimulan las neuronas TRHérgicas de amígdala y se inhiben las de CRH lo que sugiere la participación del TRH amigdalino en inhibir procesos ansiogénicos.

La respuesta, en ocasiones opuesta, de las neuronas de CRH y TRH en amígdala e hipotálamo permite extender el papel homeostático de estos péptidos, no sólo en su función neuroendocrina (hipotalámica), sino como mensajeros importantes en el circuito de estrés y aprendizaje. ●

### Agradecimientos

La obtención de resultados novedosos y las hipótesis que de ellos se generan no sería posible sin la entusiasta participación de investigadores, estudiantes y técnicos asociados al grupo. Su trabajo queda plasmado en las referencias. El laboratorio no podría funcionar sin el apoyo cotidiano de Manuel Villa, Elena Martel, Isabel Amaya y Miguel Ángel Olvera, así como de las unidades (bioterio, cómputo, administración). Gracias al apoyo económico de Conacyt y DGAPA.

### Bibliografía

- Bear, M. F., B. W. Connors y M. A. Paradiso (eds.), *Neuroscience, exploring the brain*, Lipincott & Williams, 2001.
- Joseph-Bravo, P., "Hypophysiotropic TRH neurons as transducers of energy homeostasis", en *Endocrinology* 145, pp. 4813-4815, 2004.
- Larsen, P. R. et al. (eds.), *Williams text book of Endocrinology*, Sanders, 2003.
- Payne, J. D. y L. Nadel, "Sleep, dreams and memory consolidation: the role of the stress hormone cortisol", en *Learn Mem.* 11, pp. 671-8, 2004.

<sup>19</sup> Aguilar-Valles, A. et al., en *Neuroendocrinology* 82, pp. 306-319, 2005.

<sup>20</sup> Aguilar-Valles, A. et al., en *Neurochem. Int.* 50, pp. 404-417, 2007.