

LAS NEUROCIENCIAS Y LOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD

Dr. Jesús Kumate*

Summary

Spectacular progress has been achieved in all areas of Neurosciences in the last generation, thanks to the efforts of distinguished investigators who have been attracted to it because of the availability of technology and the challenges implicit in the functions of the nervous system.

At the same time, relations with other disciplines have been increased and multiplied in an unforeseen way. Interactions have enriched the interacting disciplines, and "hibrid" areas of interest have been generated which combine technologies and respond to common interests. Besides the traditional: Neurophysiology, Neuroanatomy and Neurohistology, a similar status has been claimed by Neuropharmacology, Neurochemistry, Neuroendocrinology, Neuroimmunology and Neuropathology.

Specialized journals, books, meetings, congresses and associations of professionals have increased far more than in any other biological discipline of interphase.

In the progress of Neurosciences, a reductionist approach of Molecular and Cellular Biology has been combined in a balanced way with the holistic approach of Neuropsychiatry, throughout its natural expositions and those of Endocrinology, Immunology and Pharmacology.

Basic sciences have carried the analysis of structures and functions of the nervous system up to the molecular level, and the morphologic discrimination, up to the angstroms. We know the chemical structures of the components of membranes, their spatial disposition, subcellular structures, characteristics of pores or the channels that sustain the movement of ions, the nature of the receptors, the functioning of synapses, the individuality of neuronal groups, and the cell "markers", have been clarified through immunologic techniques with monoclonal antibodies.

On the other hand, the globalizing disciplines have introduced concepts and knowledge of the axis among different organic structures, not necessarily neurologic. The mediators implied in neurotransmitters have extended the relations up to integrating a complex which in some cases excites, and in others inhibits; its participation initially ascribed as primary to a given system, later seems improper and stays as a universal effector-messenger.

The case of interleukine-1 is very representative. It was known as a molecule produced by the monocytic cells (macrophages) acting on lymphocytes to stimulate production of interleukine-2. It has proved to be identical to pyrogenous endogenous (physiologic mediator of temperature through its action on the hypothalamic thermostat), but according to recent studies, it has somnogenic effects (slow EEG rhythm), and at the same time is responsible for the metabolic alterations known as "acute phase proteins" with modifications in the nitrogenized balance and changes in the collagenous. In view of such a big extension of its effects, we should ask: Is it primarily a monocyte? Is it an hormone with multiple target organs? Is it a universal mediator when faced by the adaptive needs due to microbic, neoplastic, inflammatory or traumatic aggressions?

Some commentaries are made here regarding some interactions. Its exploration has been very fruitful lately, as unsus-

pected relations have been discovered and a larger field of action has been found. New perspectives have allowed more satisfactory explanations and relations with clinic conditions and physiologic events.

Immunology is now one of the disciplines whose links have been closer to neurosciences, as they refer to the knowledge of structures and functions by means of signals and responses with a gradation that goes from the quantum threshold up to the zone of dosage-response and inhibition. Similarities between both systems have demonstrated that immunologic effectors can function as neurohormonal transmitters, and that hormones effecting the neuronal functioning have immunitary actions. Experiments in pathology or congenit handicaps in a system reflex themselves in functional alterations or deficiencies in the other one (without relation with the imperfect primary).

Apparent neuronal stability has been modified due to observations which show a larger plasticity than the accepted one. In some conditions, it is possible to manipulate the neoformation of neurones or to watch the mobilization of neuronal circuits in areas not considered as their own. Neuronal renovations and the possibility to use transplants in order to mend selective deficiencies are in an experimental stage, with promissory results.

The field of neurotransmitters has been enriched in an unsuspected way. From the original idea, almost from ying-yang to a real boom, the number of effector molecules amounted to more than 50 in 1984, and without the certainty of having the total number known. Consequences at short and medium term for its therapeutic applications have generated great optimism for the control and healing of neurologic and psychiatric problems.

The fact that memory is supposed to be explained on a biochemical basis, with enzymatic systems, substrates and modulator agents, illustrates the advancement of the knowledge and concepts reached regarding the actual complexity of memory.

The possible viral etiology of mental dysfunctions, specially schizophrenia, is in a stage of exploration with the suggestive results that in some cases, already known viruses or others to be discovered, intervene in the causality of psychiatric dysfunctions, considered up to now as ideopathic.

Resumen

Las Neurociencias han logrado progresos espectaculares en todas sus áreas, durante la última generación. Las publicaciones y congresos sobre este tema se han multiplicado. En el progreso de las neurociencias se ha combinado el enfoque reduccionista de la Biología Molecular y Celular con el enfoque holístico de la neuropsiquiatría.

Se presentan comentarios sobre algunas interacciones cuya exploración ha resultado muy fructífera. El campo de los neurotransmisores se ha enriquecido en forma insospechada. El número de moléculas efectoras llegó a más de 50 en 1984.

El que la memoria se pretenda explicar sobre bases bioquímicas con sistemas enzimáticos, sustratos y agentes moduladores, ilustra el avance en los conocimientos y conceptos alcanzados en funciones de la complejidad presente de la memoria.

La posible etiología viral de los trastornos mentales está en

*Coordinador de los Institutos Nacionales de Salud (SSA.).

fase de exploración, y quizá en algunos casos, virus conocidos o por descubrir intervengan en la causalidad de trastornos psiquiátricos hasta ahora considerados ideopáticos.

Si el signo de nuestro tiempo en la investigación es el trabajo en equipo y la multidisciplinariedad, las neurociencias pueden ser el paradigma. En efecto, las preguntas planteadas son de tal magnitud por su relevancia, por el atractivo de su reto y por el interés que suscitan, que en las últimas décadas un gran número de investigadores biomédicos ha trabajado o escogido el campo de las neurociencias como su área de interés primario (23).

Un factor importante del interés que han suscitado radica en los progresos tecnológicos. Se han podido plantear experimentalmente problemas otrora inabordable por la carencia o por el estado rudimentario de las herramientas necesarias. La disponibilidad de modelos experimentales animales ha sido una circunstancia muy afortunada, única en la biología, para el estudio con enfoque reduccionista de incógnitas trascendentes en las neurociencias.

La compartimentalización de la biología y la proliferación de especialidades y subespecialidades en la fase taxonómica y de división del trabajo, fue útil para delimitar grandes campos o identificar disciplinas surgidas al cobijo de tecnologías útiles y prácticas. Sin embargo, la separación de la fisiología de ramas tan importantes como la bioquímica, la farmacología, la inmunología y la físico-química, propició el cultivo de sus territorios como si fueran ajenas entre sí o tuvieran muy escasa relación.

El divorcio entre las materias morfológicas y las funcionales, resultado del impulso de la fisiología, que motivó una menor atención a lo anatómico, fue provechoso para establecer la importancia de la función; pero su prolongación trajo un retraso innecesario en las correlaciones de estructuras subcelulares, función que se dio hasta el final de la década de los cuarenta (6).

La tentación de adscribir a una estructura del sistema nervioso el asiento de las características distintivas del ser humano, se ha repetido en forma recurrente por los más grandes pensadores: Herófilo y el 4o. ventrículo; Platón y la médula espinal, San Agustín y el 3er. ventrículo; Descartes y la glándula pineal, o el hipocampo menor en el caso de Owen. La tarea resultó más complicada y laboriosa. Desde Broca hasta nuestros días, la cartografía del sistema nervioso ha recorrido un largo camino, fructífero y lleno de sorpresas (12).

Algunos conceptos tomados como incontrovertibles han guiado nuestros pensamientos en las neurociencias. Por ejemplo, las neuronas no se modifican en su dotación inicial; la posibilidad de influir o modular las relaciones anatómicas de las interconexiones neuronales es mínima o nula; la regeneración es imposible y los trasplantes no tienen aplicación en el sistema nervioso central.

La actitud de asombro ante la complejidad de las funciones cerebrales fue determinante para que durante mucho tiempo las disciplinas fisiológicas tradicionales no se enfrentaran a las cuestiones concernientes al comportamiento, las emociones, la memoria, la creatividad o el sueño. La carencia de tecnología fue decisiva. Por

otra parte, no ayudó a tender un puente la posición psicoanalítica, que aportó una alternativa totalizadora, no-aceptada universalmente, ni susceptible de comprobación reproducible por el método experimental.

La carta de Freud a su amigo Wilhelm Fliess: "... Puedes imaginar cuando se coloque en una placa de mármol la inscripción: En esta casa, el 24 de julio de 1895, el secreto de los sueños fue revelado al Dr. Sigmund Freud..." es representativa de una tendencia holística para resolver problemas cuya naturaleza aún estamos tratando de comprender 90 años después (11).

Las barreras conceptuales, metodológicas y de enfoque entre las neurociencias y las disciplinas fisiológicas tradicionales, incomprensibles ante la naturaleza globalizadora de las funciones del sistema nervioso, comenzaron a caer al establecerse ejes funcionales entre estructuras nerviosas y otras sin relación directa con el ámbito neurológico (2). El eje hipófisis-suprarrenal-hipotálamo dio gran impulso a la neuro-endocrinología; los péptidos hipotalámicos, liberadores de hormonas hipofisiarias, han generado relaciones de trabajo creadoras de nuevas áreas de conocimiento, y los avances en el aislamiento de mediadores extracerebrales han establecido ejes como el intestinal-cerebral a través del VIP (péptido intestinal vasodilatador) (21).

Las relaciones entre las neurociencias y la inmunología son más recientes. Solomon y Amkraut propusieron el término de psiconeuroinmunología, y en 1979 Spencer usó el de inmunomodulación, ampliado posteriormente por Ader al de psiconeuroinmunología. Se ha llegado a emplear una *Schlangewort* como "psiconeuroendocrino-inmunología". Otros más prudentes utilizan el concepto de inmunología del comportamiento.

Una idea cuantitativa de la tendencia asociativa de las disciplinas relacionadas con la inmunología y el comportamiento, lo da la bibliografía anotada, que bajo el título de *Mind and Immunity* cataloga y glosa 1,453 citas bibliográficas aparecidas en el lapso de 1976 a 1982 (14).

Un editorial de Blalock, publicado en el *Journal of Immunology* en marzo de 1984, y titulado: *The Immune System as a Sensory Organ* destila los trabajos realizados en los últimos 30 años que han conducido al establecimiento de una nueva concepción de las interrelaciones del sistema nervioso y los órganos linfoides (5).

Las tesis de Blalock son: el sistema inmunológico es un órgano sensorial; las señales y receptores de los sistemas nervioso e inmunológico son indistinguibles y las relaciones neuroendócrinas e inmunológicas tienen una base bioquímica naturalmente lógica.

La existencia de interacciones neuroendócrino-inmunológicas bidireccionales ha sido demostrada experimentalmente en situaciones como las siguientes:

1. En las ratas y ratones sin estímulos antigénicos microbianos de la flora intestinal hay hipoplasia linfóide e hipofunción tiroidea, suprarrenal y testicular.
2. En los ratones enanos por hipopituitarismo congénito hay deficiencias en la inmunidad mediada por células, pero normalizable por la administración de TSH o por tiroxina.
3. En los embriones de pollo, privados de la bolsa de Fabricio a las 62 horas de incubación, se encuentra

al nacimiento: desgranulación de las células productoras de gonadotrofinas, desarrollo subnormal del oviducto, hipertrofia suprarrenal, niveles bajos de hidrocortisol y aumento de testosterona en el líquido amniótico de las hembras, y

4. En ratones sin timo o timectomizados al nacimiento, hay desgranulación de las células productoras de TSH, retardo en la pubertad de las hembras, hipotiroidismo y alteración en los niveles sanguíneos de las hormonas gonadales. Algunas de las anomalías se corrigen por el trasplante de timos singénicos.

Blalock se hace tres preguntas básicas para responder experimentalmente acerca de las relaciones neuroinmunológicas:

- 1) ¿Las linfocinas y las hormonas, o péptidos neuroendócrinos, tienen funciones comunes?
- 2) ¿Las células linfoides y las neuroendócrinas comparten receptores para las señales de péptidos? y
- 3) ¿Existen hormonas peptídicas que sean comunes a los sistemas inmunitario y neuroendócrino?

La prueba de que las linfocinas puedan actuar como hormonas es que el interferón alfa —o beta—: A) produce un efecto cronotrópico positivo en las células del miocardio del ratón, B) produce un aumento en la producción de corticosteroides en las células de las suprarrenales, C) induce la síntesis de melanina, D) promueve la captación de yodo por células de la tiroides, E) estimula a las neuronas y se combina con receptores de opioides y F) antagoniza la acción de la insulina. Una monocina, la interleucina-1, es el pirógeno endógeno cuyo efecto modifica el ajuste del termostato hipotalámico (1).

Los efectos “inmunológicos” de las hormonas peptídicas descubiertos hasta ahora son:

a) La ACTH, la alfa-endorfina y las encefalinas inhiben la producción de anticuerpos *in vitro* al través de un mecanismo semejante al del interferón alfa.

b) En un sistema de cultivo mixto de linfocitos, el requerimiento empírico de insulina se satisface con endorfina.

c) Los linfocitos de órganos linfoides periféricos tienen receptores de alta afinidad para la ACTH y algunos opioides, en tanto que los timocitos los tienen para la hormona del crecimiento.

d) La vasopresina (arginina) y la oxitocina pueden reemplazar a la interleucina-2 en un sistema productor de interferón.

e) La beta-endorfina y las encefalinas estimulan la mitogénesis de células “T” y la formación de rosetas “T”.

El que ambos sistemas puedan compartir señales se refuerza por el hallazgo de la producción de ACTH y de péptidos opioides por linfocitos, a la par que por interferón. La ACTH linfocitaria es semejante, aunque no idéntica a la ACTH hipofisiaria. Resulta muy sugestivo que ambos productos estén bajo control de retroalimentación negativa por los glucocorticoides.

Algunos estímulos linfocitarios, como la enterotoxina A de los estafilococos, que es un mitógeno de linfocitos “T”, induce la producción de TSH, y en el cultivo mixto de linfocitos aparece hormona de crecimiento.

El que en ratones hipofisectomizados, la infección por virus de Newcastle provoque un aumento en la ACTH y que se demuestre su presencia en los bazo de los animales infectados, apunta al origen linfocitario de tal hormona. Al igual que en los experimentos *in vitro*, el efecto tiene retroalimentación negativa por corticosteroides.

Los linfocitos pueden producir endorfinas por estimulación de endotoxinas, lo que explicaría los efectos de la naloxona en el estado de choque por endotoxinas (9).

Neoformación, regeneración, renovación y trasplante neuronales

Hasta hace muy pocos años se consideraba definitivamente que la dotación neuronal era invariable y que las excepciones en el cerebro de los peces y de algunos roedores después de la pubertad, eran ejemplos de neurogénesis prolongada.

Los trabajos de Nottebohm (20) en canarios han modificado radicalmente esa concepción. El canto de los canarios ocurre en los machos durante el apareamiento de la primavera y se suspende al término del verano. En el otoño inician el aprendizaje de un nuevo repertorio para la próxima estación de apareamiento.

Las investigaciones previas demostraron que un sector del cerebro anterior: el núcleo *hyperstriatum ventralis, pars caudalis* (HV_c) tiene neuronas reactivas al sonido, conectadas al núcleo *rubustus* del *arquistratum* que a su vez se proyectan al núcleo motor del hipogloso.

Cuando los canarios empiezan a balbucear al mes de edad, el HV_c tiene apenas 1/8 del tamaño correspondiente al del adulto. El crecimiento es proporcional a la etapa del aprendizaje y al estado funcional; así, los canarios bien dotados para el canto tienen un HV_c mucho más desarrollado que los menos favorecidos y el tamaño del HV_c se reduce durante el otoño comparativamente al de la primavera.

Dado que el aprendizaje del canto está bajo control hormonal, en las hembras inyectadas con testosterona e inducidas a cantar, el HV_c aumenta su volumen en un 53% y el área dendrítica se incrementa en un 49%.

El hallazgo trascendente fue que cuando se administraba timidina (H³), un precursor del DNA, se encontró que había marca neuronal del DNA en 1.5% de las neuronas/día, lo que equivaldría a una duplicación del número de neuronas del HV_c cada 49 días. El seguimiento de la marca reveló que el origen de las nuevas neuronas era una zona adyacente al HV_c, denominada zona ventricular. El trayecto a recorrer es de 1 mm, lo cual se logra en 2 semanas. Estas interneuronas descargan en respuesta a estímulos auditivos.

La cuantificación del recambio ha enseñado que existen variaciones importantes en el número de neuronas, entre el verano y la primavera, de 25,000 a 41,000 en el HV_c. Estudios similares en otras áreas del sistema nervioso central han enseñado que el fenómeno está presente en el cerebelo, el tronco y la médula de los canarios y de otras aves.

El recambio, muerte y neoformación neuronal descritos en las aves, son congruentes con lo encontrado

por Merzenich (16) en sus estudios sobre el mapa cerebral sensorial de los monos. Se acepta que las áreas o proyecciones cerebrales, en el caso particular de las sensaciones táctiles, están no sólo bien delimitadas, sino que son fijas o permanentes. Sin embargo, se ha encontrado que al amputar un dedo, los impulsos sensoriales procedentes de las áreas adyacentes al dedo removido, se extienden progresivamente al área cerebral correspondiente a la proyección del dedo extirpado. La posibilidad de reorganización puede tener un origen central: en lesiones de la corteza sensorial, el mapa somatosensorial se puede movilizar a las áreas adyacentes a la lesión, con un margen de traslación hasta de 1,200 micrometros.

La relación que pueden tener esos cambios y la capacidad de modificar circuitos con el aprendizaje y el entrenamiento, es una línea de investigación actualmente en marcha.

Si bien la muerte neuronal había sido reconocida desde 1906 por Collin, su participación en la morfogénesis no se conoció sino hasta 1949. Las áreas donde opera su participación son tan variadas como la corteza cerebral, los ganglios basales, los núcleos de los pares craneales, la retina, las neuronas motoras de la médula, amén de los ganglios sensoriales y autónomos. La magnitud de la pérdida neuronal puede variar entre 15% en los núcleos de relevo de la vía auditiva, y 75% en el núcleo mesencefálico del trigémino, si bien en la mayoría de los casos la mitad de las neuronas inicialmente generadas, muere en alguna etapa entre la asociación inicial y su estadio final (7).

El reconocimiento por Levi-Montalcini (17) del factor de crecimiento nervioso, como elemento troficocrítico, permite explicar la desaparición o eliminación neuronal como resultado de la competencia por el factor, presente en cantidades limitadas.

Trabajos recientes informan que después de la sección medular, un injerto de ciático guía cierto grado de crecimiento en la dirección adecuada. El factor de crecimiento se considera que actúa como facilitador de la regeneración axonal. Otro factor trófico, diferente del primero, promueve la formación de las neuritas. Actualmente se trabaja por conocer los procedimientos regenerativos del citoesqueleto (microfilamentos) del axón, así como en los mecanismos de transporte axonal de proteínas, que para algunas es muy rápido (400 mm/día), en tanto que para otras resulta tan lento como 0.2 mm/día. No es coincidencia que la velocidad de transporte de los microfilamentos sea de 0.4 mm/día; la misma que para la regeneración axonal (4).

La posibilidad de trasplantes cerebrales, hasta hace poco considerada como imposible, empieza a tener credibilidad. El modelo de la cámara anterior del ojo ha enseñado que la colocación del tejido fetal se sigue por un desarrollo que lleva a la arquitectura celular del cerebro normal.

Cuando se colocan hipocampo y *locus coeruleus*, se establecen las conexiones histológicas normales y el *locus coeruleus* ejerce *in situ*, su acción inhibitoria en la actividad normal del hipocampo (13).

En la clínica humana se ha realizado un trasplante de suprarrenal (productora de dopamina) en el núcleo

caudado de un paciente con enfermedad de Parkinson incontrolable. El resultado inmediato fue la reducción en 85% de la dosis de L-dopa, necesaria antes del trasplante. En ratas, el trasplante de sustancia nigra fetal (productora de dopamina) a los ventrículos de ratas con Parkinson experimental, disminuye en 50% los movimientos circulares de las ratas trasplantadas. Experiencias similares demuestran que los trasplantes de hipocampo restablecen o mejoran la memoria para resolver la prueba de los laberintos en busca de comida, en ratas cuyo hipocampo ha sido lesionado (3).

Receptores y neurotransmisores

El concepto de receptores, desarrollado por los farmacólogos y por Bernard en el curare, ha tenido una evolución característica de todo lo nuevo, i. e.: después de su reconocimiento, la reacción de extrañeza limita su aceptación, sigue una fase de moda que se agota por la insuficiencia tecnológica, cae en cierto olvido, se suceden redescubrimientos periódicos hasta que nuevas herramientas y planteamientos conceptuales permiten la prueba experimental y se tiene la fase de plenitud, o por lo menos de meseta a un nivel elevado.

La historia de los neurotransmisores, ligada muy de cerca a la de los receptores, ha tenido un origen más tardío: hay que recordar a Loewi y la acetilcolina en 1930, seguida por Cannon y Rosenblueth con los mediadores del sistema simpático en los años treinta. Esta búsqueda se estancó durante décadas hasta la aparición del GABA y la dopamina. Desde hace poco más de 10 años, el número ha crecido a más de 50 y da idea del vigor y éxito de los trabajos en el campo de los neurotransmisores que tanto talento han reclutado entre la comunidad de la investigación biomédica (22).

Entre los receptores de opioides se han descrito por lo menos 7: M_1 , M_{11} , delta, kappa, sigma, epsilon y supresores de la tos, con localizaciones definidas, reconocidos por ligandos específicos y cuyas funciones están siendo esclarecidas a buen ritmo, muchas de ellas con aplicaciones útiles en la clínica humana.

En los receptores del GABA se reconocen los A_1 , A_2 y los selectivos para sedantes y agentes convulsivantes.

Para el sistema adrenérgico se han identificado α_1 , α_2 , β_1 y β_2 , los primeros relacionados con movimientos del calcio.

En el parasimpático, el tipo muscarínico distingue los M_1 y M_2 con localizaciones definidas, acoplados con movimientos de iones de potasio y efectos sobre el sistema de la adenilciclasa.

En la dopamina y en la serotonina también hay discriminación de dos tipos, con funciones y regulación propias.

Los receptores sensibles al calcio (antagonistas), modulables por los agentes bloqueadores de los conductos de flujo lento del catión, constituyen una conexión globalizadora. Algunos están localizados en estructuras como el bulbo olfatorio, donde se han separado, hasta ahora, tres clases definidas por los ligandos interactuantes.

Los receptores del tipo adenosina han resultado ser los más sensibles. Pueden recoger señales en concen-

traciones del orden nanomolar y tienen una distribución muy amplia.

El campo de los receptores y los neurotransmisores es el puente universal que integra todas las estructuras orgánicas. Las neurociencias, y en particular la psiquiatría, han explorado sus posibilidades de aplicación terapéutica con el mayor de los éxitos. No ha sido contribución menor el descubrimiento de mecanismos básicos de las funciones nerviosas, y los hallazgos serendípicos en materia de trastornos afectivos.

Ante la riqueza de agentes comunicadores e integradores, ahora a disposición de investigadores y clínicos, así como de las relaciones cada vez más estrechas y naturales con otras disciplinas, como la endocrinología, la inmunología y la biología celular (en especial la biología de las membranas), la posibilidad creciente de manipular las estructuras orgánicas, y el reconocimiento de etiologías, como la microbiana, en la génesis de los trastornos mentales, resulta justificada la actitud optimista de estar en el umbral de una época plena de recursos terapéuticos, desarrollados racionalmente, para el alivio de los trastornos mentales.

La razón del optimismo actual es la magnitud del reclutamiento que, en materia de talento científico, se ha logrado en la última generación. Es muy significativo que Crick (8) haya escrito recientemente sobre el mecanismo de los sueños; que un físico laureado con el Nobel, como Stern, incursione seriamente en materia de mecanismos integrativos cerebrales, y que la ambición de los enfoques holísticos tienda naturalmente a las funciones cerebrales.

Lo relativo a la bioquímica de la memoria es representativo del estado actual de la investigación en neurociencias. Lynch y Baudy (15), en Irvine, California, proponen que un receptor sináptico de la calpaína (proteínasa dependiente de calcio) puede ser un candidato adecuado para los eventos asociados con la memoria. La secuencia propuesta, con base experimental, es la siguiente:

1. El evento desencadenante es el aumento en el calcio intracelular, consecuencia de estimulaciones breves y de frecuencia alta, a la manera del fenómeno conocido como "refuerzo a largo plazo" o aumento en los potenciales post-sinápticos que persisten por meses después de periodos muy breves de actividad muy intensa en la corteza y en el hipocampo.

2. Se sigue un aumento en el número de receptores de glutamato (sin cambio) en la afinidad, en el hipocampo, en el *striatum* y en la corteza. El incremento para los fines prácticos es irreversible, y termosensible en límites fisiológicos. La naturaleza enzimática del pro-

ceso se colige por la acción inhibitoria de un tripéptido, la leupeptina, que bloquea los efectos del calcio. La calpaína, una proteasa neutra, activable por calcio, está propuesta como candidato para la regulación de la liga de los receptores del glutamato.

3. La calpaína actúa sobre el sustrato fodrina, una proteína dimerica que se encuentra en la cara interna de la membrana postsináptica. La fodrina, como la espectrina de los eritrocitos, está ligada al citoesqueleto celular. Su modificación expone a receptores de glutamato antes ocultos, y se incrementa el área reconocible por el neurotransmisor, que finalmente modificaría la estructura de las espinas dendríticas.

La hipótesis resulta atractiva en función de su localización sináptica, de su restricción a las estructuras del telencéfalo y de que las concentraciones de calcio efectivas no corresponden a las ocurridas en los procesos neurofisiológicos ordinarios.

Etiología microbiana de los trastornos mentales

El renovado interés por la etiología viral de la esquizofrenia y por otros trastornos afectivos es un buen ejemplo de la manera en que la disponibilidad de tecnología permite explorar o responder a preguntas que antaño no pudieron abordarse por limitaciones de los instrumentos disponibles (18).

Las técnicas de hibridación de los ácidos nucleicos, la inmunodetección por métodos sensibles y específicos (10), y los estudios de efectos citopatogénicos del líquido espinal de esquizofrénicos, han venido a confirmar los primeros trabajos morfológicos de gliosis periventricular realizados en México por Nieto y Escobar-Izquierdo (19) al principio de la década de los cincuenta.

Comentario final

La creciente interdisciplinariedad de las neurociencias coloca al Instituto Mexicano de Psiquiatría en una posición ideal para interaccionar con el trabajo y los objetivos de todos los institutos agrupados en el subsector de los Institutos Nacionales de Salud. De hecho, tales ligas se han establecido, están en marcha proyectos de investigación colaborativos, muchos de los cuales han sido reconocidos como áreas prioritarias.

Es natural que en el futuro inmediato se enriquezca el número y relevancia de empresas comunes en el subsector y que la comunidad científica del Instituto Mexicano de Psiquiatría mantenga el nivel de excelencia que tantos frutos ha dado hasta ahora en la medicina de México.

REFERENCIAS

1. ATKINS E: Fever-new perspectives on an old phenomenon. *N Eng J Med* 308:958, 1983.
2. AXELROD J, REISINE T D: Stress hormones: Their interaction and regulation. *Science* 224: 452, 1984.
3. BJORKLUND A, WIKLUND L, DESCARRIES L: Regeneration and plasticity of central serotonergic neurons: A review. *J Physiol* 77:247, París, 1981.
4. BLACK M M, LASEK R J: Axonal transport of

- actin: Slow component B is the principal source of action for the axon. *Brain Res* 171:401, 1979.
5. BLALOCK J E: The immune system as a sensory organ. *J Immunol* 132:1067, 1984.
 6. CLAUDE A: The coming of age of the cell. *Science* 189:433, 1975.
 7. COWAN W M, FAWCETT J W, O'LEARY D D M, STANFIELD B B: Regressive events in neurogenesis. *Science* 225:1258, 1984.
 8. CRICK F, MITCHISON G: The function of dream sleep. *Nature* 304:111, 1983.
 9. FADEN A I, HOLADAY J W: Experimental endotoxin shock: The pathophysiologic function of endorphins and treatment with opiate antagonists. *J Infect Dis* 142:229, 1980.
 10. HAASE A T, PAGANO J, WAKSMAN B, NATHANSON N: Detection of viral genes and their products in chronic neurological disease. *Ann Neurol* 15:119, 1984.
 11. KRUEGER J M, PAPPENHEIMER J R, KARNOVSKY M L: Sleep-promoting effects of muramyl peptides. *Proc Natl Acad Sci* 79:6102, 1982.
 12. KUFFLER S W, NICHOLS J G: *From Neuron to Brain*. Sunderland, Sinauer Associate Publishers, 1977.
 13. LABBE R, FIRL A, MUFSON E J, STEIN D G: Fetal brain transplants: Reduction of cognitive deficits in rats with frontal cortex lesions. *Science* 221:470, 1983.
 14. LOCKE E, HORNING-ROHAN M: *Mind and Immunology: Behavioral Immunology*. An annotated bibliography 1976-1982, Praeger, Nueva York, 1983.
 15. LYNCH G, BAUDRY M: The biochemistry of memory: A new and specific hypothesis. *Science* 224:1057, 1984.
 16. MERZENICH M M, KAAS J H, WALL J T, SUR M, NELSON R J, FELLEMAND D J: Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* 8:33, 1983.
 17. MOBLEY W C, SERVER A C, ISHII D N, RIOPELLE R J, SHOOTER E M: Nerve growth factor. *N Eng J Med* 297:1096, 1977.
 18. MOROZOV P V: *Research on the Viral Hypothesis of Mental Disorders*. Advances in Biological Psychiatry. Vol. 12, Karger, Basilea, 1983.
 19. NIETO D, ESCOBAR A: Major psychoses. En: *Pathology of the Nervous System* 2654-2665, McGraw Hill, Nueva York, 1972.
 20. NOTTEBOHM F, KELLEY D B, PATON J A: Connections of vocal control nuclei in the canary telencephalon. *J Comp Neurosci* 207:344, 1982.
 21. RAYFORD P L, MILLER T A, THOMPSON J C: Secretin, cholecystokinin and newer gastrointestinal hormones. *N Eng J Med* 294:1093, 1976.
 22. SNYDER S H: Drug and neurotransmitter receptors in the brain. *Science* 224:22, 1984.
 23. SNYDER S H: Neurosciences: An integrative discipline. *Science* 225:1255, 1984.