

**MECANISMOS CELULARES Y NEUROQUÍMICOS DE LA EXTINCIÓN AL MIEDO
CONDICIONADO. PAPEL DEL ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO (LPA).**

Dra. Carmen Pedraza

Departamento de Psicobiología. Universidad de Malaga
mdpedraza@uma.es

Día: 14 de Gener de 2010 / Hora: 16.00

Lloc: Sala d'actes, 1ª pl. Pavelló de Govern. Campus de Bellvitge

Organiza: Cognition and Brain Plasticity Group. www.brainvitge.org

El modelo de miedo condicionado constituye una vía útil para el estudio de los trastornos de ansiedad y estrés (Akirav & Maroun; 2007). Aunque la expresión del miedo condicionado tiene una importancia clara para la supervivencia, cuando el estímulo condicionado deja de predecir un daño, la expresión de esta reacción emocional puede resultar en clara desventaja. Así, la capacidad para extinguir una respuesta emocional ante la presentación de un estímulo condicionado no relevante constituye una parte esencial de un sistema de memoria emocional sano. Alteraciones en este sistema pueden inducir trastornos psicopatológicos tales como fobias, trastornos de pánico y trastorno de estrés postraumático (Akirav & Maroun; 2007). Las bases celulares y neuroquímicas de la adquisición del miedo condicionado han sido ampliamente estudiadas, sin embargo, en la actualidad resultan poco conocidos los mecanismos neurales responsables de la inhibición del miedo. Teniendo en cuenta todos estos datos, en primer lugar se realizará una breve revisión de los mecanismos celulares y neuroquímicos implicados en la extinción al miedo condicionado.

Por otro lado, numerosos autores sugieren que la extinción no es el olvido de una conducta de miedo aprendida sino que representa un nuevo aprendizaje en el que el animal tiene que inhibir las manifestaciones conductuales típicas de una conducta de miedo (Ji y Maren, 2007; Monfils et al., 2009; Myers & Davis, 2007; Quirk & Mueller, 2008), resultando necesarios fenómenos de plasticidad sináptica en este proceso.

La importancia de nuevos moduladores lipídicos en la plasticidad hipocampal y en la conducta ha sido recientemente caracterizada por nuestro grupo. El ácido lisofosfatídico (LPA) es un fosfolípido endógeno que actúa en múltiples procesos a través de receptores específicos acoplados a proteínas-G. Su vía de señalización está presente en el sistema nervioso central e involucrada en procesos de neurogénesis durante el desarrollo a través de, fundamentalmente, su receptor LPA₁. En el adulto, la ausencia de LPA₁ se traduce en inhibición de la neurogénesis en el giro dentado hipocampal y alteraciones de tareas de aprendizaje y memoria asociadas al hipocampo (Matas-Rico et al., 2008). Estos resultados sugieren una importante función del LPA en la regulación de los procesos cognitivos dependientes del hipocampo. Así, trabajos recientes, realizados por nuestro grupo, demuestran la importancia de este receptor en el normal desarrollo de conductas asociadas con la función hipocampal (Santín et al., 2009). Estos déficits, aparecen en ausencia de importantes alteraciones neurológicas que puedan poner en duda el origen cognitivo-emocional de estas alteraciones. Los resultados sugieren que las alteraciones cognitivas y emocionales observadas en estos animales, pueden hallarse relacionadas con el déficit en la neurogénesis hipocampal previamente observado (Fuchs y Gould, 2000). Los datos más relevantes de estos trabajos serán comentados brevemente.

Por último, y teniendo en cuenta que el uso de modelos animales transgénicos puede darnos una idea de los mecanismos moleculares que subyacen a comportamientos normales, así como qué factores pueden estar implicados, al menos en parte, en trastornos neuropsiquiátricos (Crawley, 1999), se comentará brevemente el estado actual de los estudios dirigidos a determinar la posible implicación del receptor LPA₁ en la adquisición del miedo condicionado y especialmente en su extinción.

Bibliografía

Akirav, I., & Maroun, M. (2007). The role of the medial prefrontal cortex-amygdala circuit in stress effects on the extinction of fear. *Neural Plast*, 2007, 30873.

Crawley, J. (1999) Behavioural phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioural tests. *Brain Res* 835, 18-26.

Fuchs E, Gould E. (2000). Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *Eur J Neurosci* 12(7), 2211-2214.

Ji, J., Maren, S. (2007): Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus* 17, 749-758.

Matas-Rico E, García-Díaz B, Llebreg-Zayas P López-Barroso D, Santín L, Pedraza C, Smith Fernández A, Fernández-Llebreg P, Tellez T Redondo R, Chun J, Rodríguez De Fonseca F Estivill-Torrús G (2008). Deletion of lysophosphatidic acid receptor LPA₁ reduces neurogenesis in the mouse dentate gyrus *Mol Cel Neurosci* 29, 342-355.

Monfils MH, Cowansage KK, Klann E, LeDoux JE (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science* 324(5929), 951-955.

Myers, K. M., & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Mol Psychiatry*, 12(2), 120- 150.

Quirk, G. J., & Mueller, D. (2008). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacol*, 33(1), 56-72.

Santín, LJ, Bilbao, A Pedraza C et al., (2009) Behavioral deficits and spatial memory impairments associated with LPA₁ receptor null mutation. *Genes Brain Behav* 8(8), 772-784.