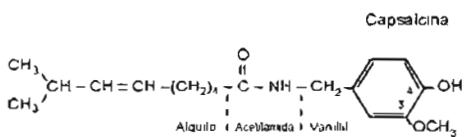


Probable vía molecular común para el dolor y la sensación producida por chiles picantes

Francisco Pellicer

En un trabajo realizado por el grupo de David Julius de la Universidad de California en San Francisco, se logró la clonación y caracterización de un receptor que, de forma natural, se localiza en las células nerviosas denominadas aferentes primarias (células que recogen la información sensorial de la periferia del cuerpo y la transmiten a los primeros relevos neuronales del sistema nervioso en la médula espinal). Las células que poseen estos receptores son las encargadas de transmitir la información dolorosa causada por altas temperaturas y por pH extremo.

La sensación quemante, pungente o irritante que producen sobre las mucosas los frutos del género *Capsicum* (chiles picantes) está dada por un componente aromático identificado como capsaicina (8-metil-N-vanillil-6-nonenamida, véase figura). El trabajo de Julius consistió en utilizar la expresión de clonas del DNA complementario que codifica la proteína que tilda capsaicina. El nombre del receptor se tomó del grupo químico vainilloide, por lo que se le bautizó como VR1 por las siglas en inglés *vainilloid receptor subtype 1*, aunque un mejor nombre podría ser el de canal caliente. La administración de capsaicina a un mamífero produce varios efectos sobre la dinámica de las células aferentes primarias que tienen como neurotransmisor a un péptido denominado sustancia P (SP), por su nombre en inglés *substance pain*. Estos efectos se han clasificado en agudos, intermedios y neurotóxicos o de largo plazo. Los primeros están caracterizados por la liberación de SP causada por la despolarización de neuronas aferentes primarias asociadas con fibras de conducción lenta y de alto umbral, denominadas C y con algunas de las llamadas Ad. Los segundos se presentan como una fase de desensibilización del receptor (que se ha atribuido a tratamientos crónicos) en la que las neuronas que denominaremos P-érgicas son menos sensibles a estímulos dolorosos. Este fenómeno



Fórmula química de la capsaicina (8-metil-N-vanillil-6-nonenamida), con una región alquil, una acetilamida y la porción aromática vainilloide.

se ha observado tanto en la actividad eléctrica de estas células como en la liberación de SP y en reacciones conductuales al dolor. Por último, los efectos neurotóxicos, ocurren cuando esta substancia se administra perinatalmente en dosis altas (50-125 mg/kg), produciendo la muerte de las neuronas que sintetizan SP y la pérdida de un alto porcentaje de fibras C.

Para comparar las propiedades farmacológicas del receptor clonado con aquellas que se presentan en el receptor vainilloide, el grupo de Julius utilizó oocitos de *Xenopus*, así como células cultivadas de mamífero para expresar al receptor. Técnicas electrofisiológicas como la fijación de voltaje fueron usadas para el análisis cuantitativo del efecto de agonistas y antagonistas vainilloides. Con base en estudios anteriores en los que se había reportado la activación de canales catiónicos inespecíficos, este trabajo demostró la participación de un poro catiónico muy parecido al que presenta el receptor a glutamato (N-metil-D-aspártico), que permite el paso de diez moléculas de calcio por cada molécula de sodio, es decir un poro catiónico con cierta preferencia divalente. Bajo condiciones fisiológicas, este fenómeno no sólo es capaz de iniciar el impulso nervioso por la despolarización de la membrana, sino inclusive puede lograr niveles considerables de calcio intracelular, lo que favorece el incremento de la liberación de SP. Otro hallazgo interesante derivado de este trabajo fue la correlación entre la magnitud de

la corriente entrante de Ca^{++} , producida por capsaicina pura, y la que producen extractos alcohólicos de varios chiles de los cuales se ha reportado su pungencia subjetiva mediante una prueba psicológica realizada por Wilbur Scoville en 1912. Los chiles probados fueron el habanero que, en unidades Scoville tiene de 100,000 a 300,000, el chile de árbol verde (de 50,000 a 100,000), el chile manzano (de 5,000 a 10,000) y el chile poblano verde (de 1,000 a 1,500); en comparación, la capsaicina tendría 16 x 10⁶ unidades Scoville. La correlación muestra que los chiles con mayores unidades Scoville producen las corrientes de Ca^{++} más grandes. La sensación quemante que produce la activación del receptor vainilloide sugiere que la temperatura extrema (por encima de 46 °C en mamíferos) que provoca sensaciones dolorosas podría tener la misma vía molecular. En este sentido, Julius y su grupo realizaron experimentos en células transflectadas con VR1, las cuales presentaron un incremento pronunciado en los niveles de Ca^{++} cuando se elevó de 22 a 48 °C, durante 25 segundos, la temperatura del baño donde se encontraban. De ahí el nombre de canales calientes. Este sorprendente resultado sugiere que el VR1 actúa por sí mismo o, conjuntamente con otros componentes celulares, como un transductor térmico.

Las explicaciones que se han propuesto para el fenómeno de la desensibilización del receptor giran en torno a la ocupación por tiempos prolongados del receptor y parecen depender en parte de la concentración extracelular de Ca^{++} . Lo reportado en este sentido es que, en ausencia de Ca^{++} extracelular, las respuestas evocadas por la capsaicina en células transflectadas con VR1 no muestran desensibilización o bien, ésta es mínima. En contraste, las respuestas evocadas por la presencia de Ca^{++} fueron las características de la desensibilización.

Con respecto a la muerte celular producida cuando se aplica capsaicina por tiempos prolongados, es interesante saber si se debe a una acción del VR1 o a las condiciones de medio ambiente. Para contestar esta pregunta transflectaron células no nerviosas con VR1 y encontraron que, después de la exposición a capsaicina durante varias horas, las células murieron; la muerte celular se determinó mediante cambios morfológicos y lisiones vitales. Estos resultados son consistentes con la muerte celular por necrosis que se presenta como resultado de un influjo iónico excesivo y muestra gran similitud a la citotoxicidad producida por superactivación glutamatérgica en el receptor N-metil-D-aspártico.

La mayoría de los receptores (proteínas que ligan substancias) se han descubierto probando ligandos, agonistas o antagonistas exógenos, es decir, sustancias que no están presentes de manera natural en los organismos. La pregunta evidente en el caso que nos ocupa es cuál es el ligando endógeno. Se ha especulado que un posible candidato que activaría de manera endógena al receptor serían los protones, ya que la reducción del pH en los tejidos infectados, bajo un proceso inflamatorio o sometidos a isquemia, produce dolor en los mamíferos. Con esto en mente, el grupo de Julius probó el efecto de los iones hidrógeno sobre el VR1 y encontró que los protones solos no son suficientes para activarlo, si bien potencian los efectos de la capsaicina.

Estos resultados han demostrado de manera contundente algunos de los mecanismos más finos que operan en la transducción de las señales que informan al organismo de un daño real o potencial, aunque todavía quedan incógnitas por resolver.

Ubicando esta información en un contexto general, digamos ecológico, podríamos decir que la capsaicina se encuentra de manera natural en los chiles picantes que son ampliamente utilizados como condimento y alimento por culturas latinoamericanas, asiáticas y africanas. Muchas de éstas incorporan en su alimentación cantidades de chile que representan hasta un 30% de su dieta. Tales hábitos alimenticios se mantienen inclusive durante la gestación. La pregunta que nos hicimos mis colegas y yo fue si el consumo de capsaicina durante la gestación podría modificar las respuestas al dolor térmico en la descendencia. Para contestarla de forma experimental, probamos si la administración oral de un extracto de chile de árbol (*Capsicum frutescens*) a ratas gestantes era capaz de modificar la respuesta termorreactiva de las crías, y comparamos dicha respuesta con la de las crías de madres a las que se les administró durante la gestación capsaicina en dosis bajas. Los resultados mostraron un retardo en la respuesta al dolor en las crías a cuyas madres se les administró la solución de chile, así como en las de madres inyectadas con capsaicina, comparadas con sus grupos testigo. Esto sugiere que la alimentación, específicamente el consumo de chiles con altos contenidos de capsaicina por parte de madres gestantes, podría condicionar la conducta antialgésica de su descendencia.

LECTURAS RECOMENDADAS

Catena, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J.D., Julius, D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* vol. 389, 23 October, 816-824, 1997.

Holzer, P. Capsaicin. Cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacological Rev* vol. 43, No. 2, 143-201, 1991.

Pellöer, F., Picazo, O., Gómez-Tagle, B., Roldán de la O, I. Capsaicin or Feeding with red peppers during gestation changes the thermoneuroceptive response of rat offspring. *Physiology & Behavior* Vol. 60, No. 2, 435-438, 1996.

Francisco Pellicer es Investigador del Instituto Mexicano de Psiquiatría.