

ANTICUERPOS QUE FUNCIONAN COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO

ENRIQUE SOTO EGUIBAR

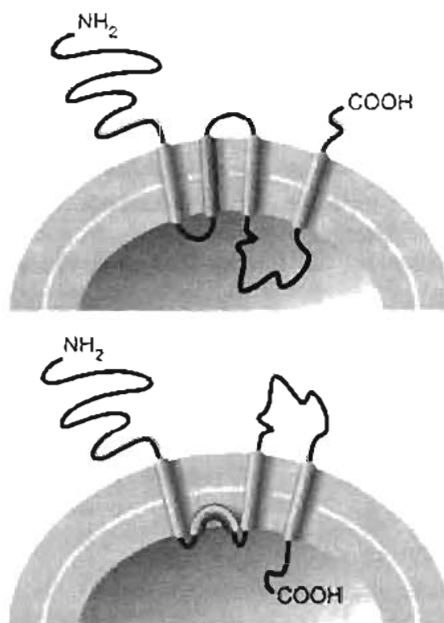
Recientemente se ha dado gran importancia al estudio de las relaciones entre sistema inmune y sistema nervioso. Particularmente, se ha encontrado que diversas patologías entre las cuales se hallan algunas formas de la *miastenia gravis* y la enfermedad de Rasmussen pudieran tener su origen en fenómenos de autoinmunidad contra algunos receptores de neurotransmisores en el sistema nervioso.

Un grupo de investigación de la Universidad de Utah, en los Estados Unidos, ha encontrado que en conejos inmunizados contra la región extracelular aminoterminal de la subunidad GluR₃ del receptor de glutamato se observa la aparición de convulsiones cuando se alcanzan títulos elevados de anticuerpos. Estos resultados sugieren una relación directa entre este tipo de inmunidad y la excitabilidad de ciertos grupos neuronales.

Usando mapeos genéticos y técnicas de registro de actividad eléctrica en neuronas de ratón en cultivo, se ha encontrado que anticuerpos dirigidos contra regiones extracelulares del receptor glutamatérgico son capaces de activar corrientes iónicas en neuronas.

Para determinar la especificidad de estos anticuerpos, se transfectaron células de riñón con diversas subunidades del receptor glutamatérgico (GluR1...GluR6). Sólo las células transfectadas con la subunidad GluR₃ presentan reactividad con el anticuerpo, lo que indica que éste es selectivo y altamente específico para la subunidad GluR₃.

El anticuerpo obtenido de ratones fue purificado a fin de demostrar que la aplicación exclusiva de Inmunoglobulina G de ratones inmunizados y no el suero obtenido de ellos, era capaz de activar corrientes iónicas en células en cultivo. Se encontró que el anticuerpo puro es capaz de activar los receptores glutamatérgicos de manera similar a como lo hace el ácido kaínico. Cabe notar que en contraste con la aplicación del suero, la activación inducida por la aplicación del anticuerpo puro tiende a desensibilizar rápidamente. Más notable aún es el hecho de que el efecto inducido por el suero de ratones inmunizados contra GluR₃ fue bloqueado usando un



El receptor de glutamato es una proteína formada por cinco subunidades, cada una de las cuales tiene a su vez tres o cuatro segmentos transmembrana, una porción amino terminal donde se liga con el agonista y una porción carboxi terminal que se discute si es intra o extracelular.

Existen al menos 22 variantes de estas subunidades GluR1...GluR7, NMDA1, NMDA 2A..C, mGluR1..6, lo que determina la existencia de diferentes subtipos de receptores.

antagonista competitivo del receptor glutamatérgico como la 6-cyano 7-nitroquinoxalina-2,3-diona (CNQX). Igualmente, el efecto pudo ser bloqueado con un péptido diseñado a semejanza de un segmento (aminoácidos 372 a 395 [GluR₃B]) de la subunidad GluR₃ demostrando que los anticuerpos se unen de manera específica a esta región.

Estos resultados adquieren particular relevancia por el hecho de que recientemente otro grupo de investigadores (Rogers y cols., véase *Elementos* No. 23, vol. 3, 1995) reportaron que los pacientes que sufren encefalitis de Rasmussen tienen altos títulos de anticuerpos anti GluR₃ y que su nivel se correlaciona de manera directa con la gravedad del padecimiento sugiriendo que existe una relación causa-efecto entre anticuerpos anti GluR₃ y encefalitis de Rasmussen.

Para estudiar la relación de los anticuerpos anti GluR₃ con la enfermedad de Rasmussen, se estudió el efecto del suero de pacientes con esta enfermedad sobre la actividad eléctrica de neuronas en cultivo. El suero de estos pacientes produjo la activación de corrientes iónicas que fueron, al igual que con el suero de conejos experimentales, bloqueadas por la aplicación de CNQX y del péptido GluR₃B.

En conjunto estos resultados demuestran que los anticuerpos dirigidos contra la porción amino terminal (aminoácidos 372 al 395) de la subunidad GluR₃ son capaces de activar receptores glutamatérgicos. Esto permite entender con mayor precisión la fisiopatología de la enfermedad de Rasmussen, en la cual, la activación persistente por anticuerpos anti GluR₃ de los receptores glutamatérgicos podría originar la actividad convulsiva debido a un efecto excitador generalizado y muerte neuronal secundaria debida al efecto citotóxico que produce la activación persistente de estos receptores.

Estos datos constituyen la primera evidencia que se tiene de que un anticuerpo pueda, al unirse al antígeno –en este caso un receptor– funcionar como un agonista induciendo la activación de una corriente iónica transmembrana. Necesariamente se abren una serie de preguntas relativas a la participación de procesos semejantes en otras patologías, particularmente aquellas de tipo neurodegenerativos y en algunas formas de epilepsia.

Twymn, R.E., Gahring, L.C. Spiess, J. and Rogers, S.W. "Glutamate receptor antibodies active a subset of receptors and reveal an agonist binding site", *Neuron* 14, 1995, pp. 755-762.

