

---

# EL PAPEL DE LOS RECEPTORES SINÁPTICOS EN LA DEGENERACIÓN Y MUERTE NEURONAL

Amira del Rayo Flores Urbina

Centro de Ciencias Fisiológicas  
Instituto de Ciencias  
Universidad Autónoma de Puebla

**U**no de los temas de mayor interés en la medicina actual es el de la pérdida neuronal selectiva que ocurre en algunos padecimientos hereditarios como la corea de Huntington, la demencia de Alzheimer y algunas degeneraciones espinocerebelosas. En todos estos padecimientos se observan características comunes, destacándose principalmente dos: 1) la degeneración neuronal que se inicia después de un periodo de diferenciación y función normales y, 2) la afección selectiva de algunas poblaciones de neuronas. Existen evidencias que apoyan la idea de que los sistemas celulares que participan normalmente en la transmisión sináptica en el sistema nervioso central pueden alterarse y en cierta medida producir diversas patologías neuronales incluyendo la degeneración celular. Dentro de estos sistemas de comunicación interneuronal, la neurotransmisión sináptica mediada por aminoácidos excitadores (AAE) parece jugar un papel importante en la iniciación y propagación de la actividad epiléptica, en la muerte neuronal que prevalece en la isquemia cerebral transitoria, en la hipoglucemia, y en algunos casos de degeneración neuronal crónica como la corea de Huntington o la enfermedad de Alzheimer.

Desde la década de los sesenta se tienen los primeros reportes sobre los efectos neurotóxicos de aminoácidos excitadores en el sistema nervioso central, observándose que la administración de L-glutamato y L-aspartato, así como la aplicación intraocular de ácido kaínico, producían degeneración de las capas internas de la retina en el ratón.

Olney fue el primero en postular, en 1976, que la toxicidad de estos compuestos en el sistema nervioso podría resultar de su unión a receptores en las membranas celulares que producen acciones excitadoras, induciendo una respuesta sostenida que llevaría a la muerte celular por sobreestimulación (teoría excitotóxica).

La importancia de este concepto ha aumentado desde que se demostró que gran cantidad de sinapsis en el sistema nervioso central utilizan aminoácidos excitadores del tipo del glutamato como mediadores químicos, y a que se han acumulado evidencias que indican que existe una correlación entre la excitación neuronal excesiva y la neurodegeneración. Con base en estos descubrimientos se han elaborado diversos trabajos en los que se han empleado sustancias químicamente análogas al glutamato y al aspartato pero que no tienen función excitadora, y por lo tanto no provocan toxicidad. En consecuencia la acción excitadora parece obligada para que la neurotoxicidad ocurra.

## Generalidades sobre AAE y sus receptores

Los principales compuestos candidatos de la transmisión sináptica excitadora en el sistema nervioso central de vertebrados son los aminoácidos dicarboxílicos L-glutámico y L-aspartico. Estos compuestos presentan una potente actividad excitadora que es debida a su unión a receptores específicos a nivel de la membrana celular, los que se han caracterizado haciendo uso de diferen-

tes estrategias experimentales, como son: estudios electrofisiológicos, estudios de unión de ligandos al receptor y los análisis de los mecanismos moleculares que determinan la respuesta celular.

Existen diversas clasificaciones de los receptores a aminoácidos excitadores, la más sencilla los divide en un grupo de receptores acoplados a segundos mensajeros (con propiedades metabotrópicas), y otro grupo que funciona activando canales iónicos (ionotrópicos). En este último tipo están incluidos tres subtipos de receptores: el NMDA (N-metil-D-aspartico), el KA (ácido kaínico) y el AMPA (amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4-propionato), denominados así con base en el nombre de los aminoácidos que se unen con mayor firmeza a la molécula del receptor.

Otra clasificación alternativa, ubica a los receptores AMPA, KA y metabotrópico como receptores tipo no-NMDA, diferenciándolos así del tipo que reconoce específicamente a la molécula NMDA (véase Tabla I).

Los receptores para NMDA son los que mejor se conocen y han sido extensamente analizados, pues son los únicos para los que se dispone de antagonistas selectivos. Por medio de estudios de autorradiografía con ligandos marcados, estos receptores se han localizado predominantemente en el hipocampo, en la corteza, en los ganglios basales y en sistemas sensoriales.

Los receptores tipo NMDA son de tipo ionotrópico, esto es, el receptor está acoplado a un canal iónico en la

membrana celular generalmente permeable a  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Existen datos que sugieren que gran parte de las funciones en que participan los receptores NMDA se relaciona con su permeabilidad al  $\text{Ca}^{2+}$ .

Numerosos estudios neurofisiológicos y farmacológicos han demostrado que los receptores NMDA tienen por los menos cinco sitios de reconocimiento a diferentes iones y sustancias, por lo que a veces se hace referencia a ellos como el complejo canal-receptor.

El desconocimiento de antagonistas selectivos ha impedido determinar con precisión el papel funcional de los receptores tipo no-NMDA. La ubicación anatómica de los receptores KA y AMPA obtenida por autorradiografía, indica que tienen una localización preferentemente telencefálica.

### Mecanismos de excitotoxicidad

A pesar de que el glutamato manifiesta afinidad por los cuatro subtipos de receptores a aminoácidos excitadores, ha sido muy difícil demostrar su neurotoxicidad en preparaciones *in vivo*, por lo que su potencia tóxica se ha observado más fácilmente *in vitro*.

Experimentos *in vitro* demuestran que la toxicidad del glutamato tiene componentes que dependen del tiempo que ha pasado desde su aplicación y otros que dependen del sitio de aplicación. Desde el punto de vista temporal, el daño edematoso agudo y la degeneración crónica tardía; desde el punto de vista espacial, la activación de receptores tipo NMDA o no-

NMDA. El daño edematoso agudo está relacionado con la movilización de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  extracelular y en general puede ser producido con cualquier agente excitador (despolarizante). Durante la primera fase de excitotoxicidad se presenta un hinchamiento celular que se debe

**TABLA I**  
Clasificación de los receptores  
a aminoácidos excitadores

| Tipo de receptor                |               | Subtipo de receptor   | Principales agonistas                      |
|---------------------------------|---------------|-----------------------|--|
| Asociados a canales iónicos     | NMDA          |                       | NMDA                                       |
|                                 | no NMDA       | Ácido Kaínico<br>AMPA | Ácido Kaínico<br>AMPA<br>Ácido Quiscuálico |
| Asociados a segundos mensajeros | Metabotrópico |                       | Ácido Quiscuálico<br>ACPD                  |

probablemente a la apertura de canales de  $\text{Na}^+$  y a la entrada subsecuente de  $\text{Ca}^{2+}$  y agua. El segundo componente que lleva a la degeneración celular, depende del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular y de los efectos tóxicos que produce la entrada masiva de este catión (véase Figura 1).

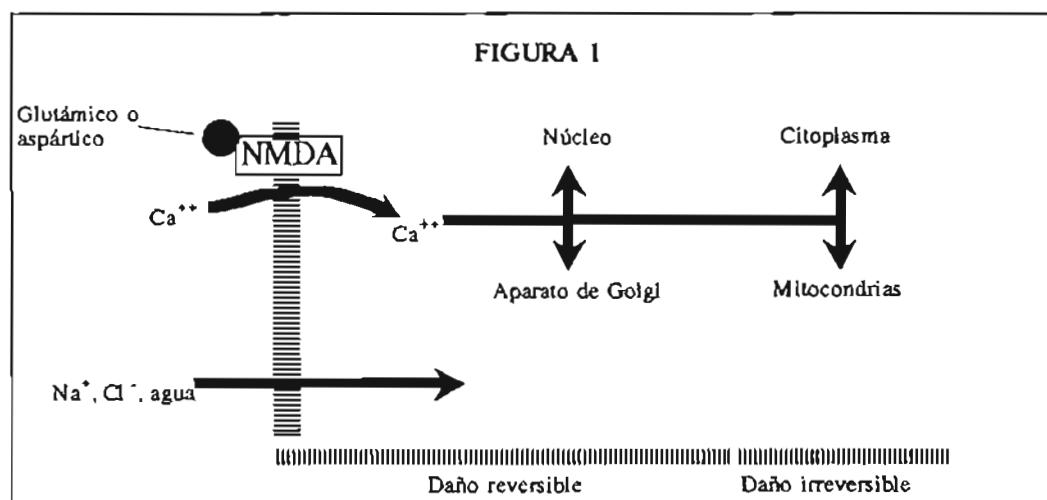
La participación del  $\text{Ca}^{2+}$  en el ciclo de toxicidad, que inicia con la activación sostenida de receptores para los aminoácidos excitadores y que culmina en la degeneración neuronal, se apoya en gran cantidad de hallazgos. Los receptores tipo NMDA se asocian directamente con canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y pueden ser la principal ruta de entrada de este catión. Se han realizado estudios en los cuales se suprime el  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular y se aplica glutamato observándose que el daño neuronal resultante se ve atenuado. En cambio, cuando se aumenta la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular, con la consecuente activación de receptores tipo NMDA, el daño neuronal aumenta significativamente.

Sin embargo, no todas las evidencias experimentales apoyan la participación del  $\text{Ca}^{2+}$  en la neurotoxicidad provocada por los aminoácidos excitadores. Algunos trabajos apoyan la idea de que el responsable del proceso de degeneración

neuronal es el  $\text{Cl}^-$ , cuyo influjo pasivo origina la destrucción celular por cambios osmóticos.

No sólo se ha considerado el posible papel que estarían desempeñando los receptores NMDA, sino también se han realizado trabajos con receptores no-NMDA (tipo KA y AMPA). Se ha visto que su aplicación extracelular es bien tolerada siempre y cuando no se sobrepasen concentraciones de 1mM hasta por 30 minutos. Extensos estudios han revelado que la inyección directa de KA en diferentes regiones cerebrales provoca una destrucción selectiva de las neuronas que tienen sus cuerpos celulares en el sitio de la inyección o cerca de éste. Al parecer, los axones y terminaciones nerviosas son más resistentes a los efectos destructivos del KA que el soma celular. Estos hallazgos sugieren que los receptores tipo no-NMDA pueden desempeñar un papel importante en las degeneraciones neuronales crónicas y que los mecanismos por los cuales los receptores NMDA y no-NMDA inducen degeneración sean funcionalmente distintos.

Puesto que los cambios histológicos y bioquímicos producidos por el uso experimental de compuestos excitotó-



Mecanismo propuesto para explicar la excitotoxicidad por los aminoácidos excitadores. La activación de los receptores de membrana (NMDA) genera una acumulación de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, la cual puede dar origen a cambios en el metabolismo de diversos organelos. Si este aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular es sostenido, finalmente se modifica la producción de ATP en la mitocondria, y en el citoplasma se liberan radicales libres, lipasas y proteasas. Paralelamente puede haber cambios en la permeabilidad al  $\text{Na}^+$  y el  $\text{Cl}^-$  los cuales inducen un fuerte efecto osmótico con la consecuente entrada de agua y cambios en el volumen celular.

xicos potentes tales como el KA, son similares a los encontrados en pacientes con desórdenes neurodegenerativos, existe la posibilidad de que la acumulación anormal de sustancias endógenas similares podría ocurrir en los cerebros de esos pacientes y causar degeneración neuronal. Una posibilidad alternativa es que la degeneración neuronal en desórdenes humanos sea el resultado de un metabolismo alterado de aminoácidos normalmente presentes en el sistema nervioso. Así, podría existir un equilibrio entre la función de estas sustancias como transmisores excitadores y su capacidad para causar muerte neuronal prematura.

### Perspectivas terapéuticas

Las evidencias que señalan al glutamato como un protagonista importante en el origen de las enfermedades neurodegenerativas, permiten diseñar nuevas estrategias terapéuticas para el manejo racional de este grupo de padecimientos hasta ahora intratables. Recientemente se han reportado trabajos en los que se han empleado nuevos antagonistas de receptores NMDA y no-NMDA, observándose que su aplicación bloquea el efecto del glutamato aplicado previamente. Esto permitiría utilizarlos como herramienta terapéutica, pero el uso crónico de estos compuestos para el tratamiento de los diversos trastornos neurodegenerativos no ha sido valorado y es de esperarse que puedan tener efectos colaterales indeseables. En particular, el bloqueo de las sinapsis que utilizan NMDA puede afectar los fenómenos de plasticidad neuronal y de esta manera agravar las alteraciones de la memoria y del aprendizaje. Respecto a los receptores no-NMDA, éstos apenas empiezan a ser estudiados con profundidad, pues el descubrimiento de antagonistas específicos de estos receptores es reciente. Sin embargo, su potencial terapéutico parece ser un área vital de exploración con la finalidad de

contar con antagonistas específicos. La reciente clonación de genes relacionados con los sitios de unión para AMPA puede ser el peldaño inicial para la obtención de tales antagonistas. Esto proporcionaría una vía efectiva de tratamiento de las enfermedades en las que se presenta degeneración neuronal crónica como la corea de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y algunas degeneraciones espinocerebelosas.

### Lecturas recomendadas

Coyle, J.T., "Neurotoxic amino acids in human degenerative disorders", *Trends in Neuroscience*, Vol. 5, 1982, pp. 287.

Garthwaite, J., "NMDA receptors, neuronal development and neurodegeneration", en *The NMDA receptor*, Editores, Watkins, J.C. y Collingridge G. L., Irl Press, Oxford, England, 1990, pp. 187-205.

Goetz, G. C., Tanner, M. C. y Klawans, L. H., "The Pharmacology of Olivopontocerebellar Atrophy", en *The Olivopontocerebellar Atrophies*, Editores, Duvoisin, C. R. y Plaitakis, Andreas., Raven Press, New York, U.S.A., 1984, pp. 143-148.

Guidotti, A., Erausquin, G., Brooker, G., Favaron, M., Manev, H. y Costa, E., "A New Strategy in Drug Targeting for Excitatory Amino Acid-Induced Neurotoxicity", en *Excitatory Amino Acids*, Editores, Meldrum S. B. y cols., Raven Press, New York, U.S.A., 1991, pp. 635-646.

Olney, W. J., "Excitatory Amino Acids and Neuropsychiatric Disorders", en *Excitatory Amino Acid Transmission*, Editores, Hicks P. T. y cols., Alan R. Liss, Inc., New York, E.U., 1987, pp. 217-224.

Plaitakis, A. y Berl, S., "Involvement of Glutamate Dehydrogenase in Degenerative Neurological Disorders", en *Glutamine, Glutamate, and GABA*, Editores, Hertz L. y cols., Alan R. Liss, Inc., New York, E.U., 1983, pp. 609-618.

Plaitakis, A., Berl, S. y Yahr, M.D., "Abnormal glutamate metabolism in an adult-onset degenerative neurological disorder", *Science*, Vol. 216, 1981, pp. 193.