

ENFERMEDADES MOLECULARES DEL SISTEMA NERVIOSO: EL CASO DE LAS CANALOPATÍAS DE Ca^{2+}

Ricardo Félix

ENFERMEDADES MOLECULARES DEL SISTEMA NERVIOSO: EL CASO DE LAS CANALOPATÍAS DE Ca^{2+}

Resumen:

Los canales iónicos son proteínas en la membrana encargadas, entre otras cosas, de determinar las propiedades eléctricas de las células nerviosas. Los canales de Ca^{2+} en particular, además de participar en la transmisión de las señales eléctricas en las neuronas, contribuyen a determinar una gran variedad de eventos fisiológicos entre los que destaca la liberación de neurotransmisores. Avances recientes en el campo de la Neurobiología, han mostrado que alteraciones en los canales de Ca^{2+} constituyen el sustrato molecular de algunas formas de padecimientos del sistema nervioso como la migraña y la epilepsia. El reconocimiento de los defectos moleculares en las enfermedades neurológicas podría sentar las bases para nuevas estrategias de tratamiento.

Palabras clave:

Canales de Ca^{2+} , canalopatías, ataxia cerebelosa, epilepsia, neurotransmisión.

Abstract:

Ion channels in general represent a common basis for the excitable properties of nerve cells. Ca^{2+} channels in particular serve many functions apart from electrical signal transduction including neurotransmission. Recent advances in the field of Neurobiology have shown that Ca^{2+} channel dysfunction may be the basis for familial variants of common neurological diseases such as migraine and epilepsy. Recognizing the fundamental defects in neurological disorders may provide the basis for new strategies of treatment.

Keywords:

Ca^{2+} channels, channelopathies, cerebellar ataxia, epilepsy, neurotransmission

La actividad cerebral está determinada por pulsos eléctricos que se generan en un grupo especializado de células marcapaso y que son subsecuentemente diseminados por todo el cerebro. La generación de estos impulsos eléctricos se hace posible gracias a la existencia de un gradiente electroquímico a través de la membrana todas las células nerviosas o neuronas. En el reposo, la membrana de las neuronas es selectivamente permeable a los iones de K^+ , y el potencial electroquímico dentro de las células es negativo con respecto al exterior. Durante la actividad eléctrica, la membrana se hace permeable a los iones de Na^+ y el potencial electroquímico se invierte o despolariza. En este momento, los iones de Ca^{2+} se movilizan al interior de las neuronas y activan la maquinaria celular encargada de la liberación de los mensajeros químicos o neurotransmisores que permiten que la comunicación entre las neuronas se propague.

Uno de los avances más excitantes en el campo de la neurología clínica en la última década ha sido la identificación de algunas enfermedades genéticas asociadas a alteraciones (mutaciones) en la información genética (los genes) que codifican para las proteínas encargadas del transporte de iones a través de la membrana de las neuronas y que conocen con el nombre de canales iónicos.

Este grupo de enfermedades moleculares ha recibido el nombre de "canalopatías" (Félix, 2000) y dado que la actividad cerebral es tan dependiente del movimiento coordinado de iones a través de la membrana de las neuronas, constituyen un grupo de enfermedades muy relevante y de consecuencias devastadoras.

Algunas de estas canalopatías, principalmente las que se asocian con alteraciones en los canales que transportan a los iones de Ca^{2+} al interior de las neuronas y que son los responsables de la liberación de los neurotransmisores, son enfermedades hereditarias que se manifiestan primordialmente como alteraciones del movimiento, migraña y/o epilepsia del tipo pequeño mal. En los seres humanos, se han descrito tres canalopatías de Ca^{2+} que afectan al sistema nervioso central llamadas migraña familiar hemipléjica (FHM, por sus siglas en inglés; Carrera et al., 2001), ataxia episódica tipo 2 (EA2; Gordon, 1998) y ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA6; Frontali et al., 2001). La FHM es un tipo de migraña con aura. Se presenta generalmente en la segunda década de la vida como episodios migrañosos muy severos que pueden durar hasta 24 horas y que se asocian a la parálisis de la mitad del cuerpo. La EA2 por su parte tiende a presentarse en la segunda década de la vida y se asocia con ataques discapacitantes de vértigo, visión doble y dificultad para caminar. Los ataques son periódicos duran varias horas y suelen ser desencadenados por estrés físico o emocional. Por último, la SCA6 es una enfermedad progresiva que se caracteriza por movimientos descoordinados de las extremidades, imposibilidad para caminar sin asistencia, vértigo y dificultad para hablar.

Asimismo, debido a sus múltiples ventajas experimentales, la atención de los investigadores biomédicos se ha dirigido últimamente al estudio de cepas de ratones atáxicos y epilépticos que cursan con distintas canalopatías de Ca^{2+} (Félix, 2002). Estos animales presentan crisis de ausencia con patrones clínicos así como perfiles electroencefalográficos y farmacológicos similares a los observados en los humanos con epilepsia del tipo pequeño mal. Sin embargo, resta por determinarse como es que los defectos genéticos en los canales de Ca^{2+} conducen a los fenotipos epilépticos.

A pesar de que el campo de las canalopatías es bastante novedoso, el conocimiento de estas enfermedades ha dado un giro en nuestra forma de ver algunos padecimientos neurodegenerativos y ha generado interesantes expectativas en relación con el esclarecimiento de los mecanismos celulares y moleculares que subyacen otras enfermedades neurológicas idiopáticas más comunes, particularmente la epilepsia.

BIBLIOGRAFÍA

Carrera P, Stenirri S, Ferrari M, Battistini S. (2001) Familial hemiplegic migraine: a ion channel disorder. *Brain Res Bull* 56: 239-241.

Félix R. (2000) Channelopathies: ion channel defects linked to heritable clinical disorders. *J Med Genet* 37: 729-740.

Félix R. (2002) Insights from mouse models of absence epilepsy into Ca²⁺ channel physiology and disease etiology. *Cell Mol Neurobiol* 22: 103-120.

Frontali M. (2001) Spinocerebellar ataxia type 6: channelopathy or glutamine repeat disorder? *Brain Res Bull* 56: 227-231.

Gordon N. (1998) Episodic ataxia and channelopathies. *Brain Dev* 20: 9-13.

BUSCAMOS REVERTIR EL PADECIMIENTO

José Duarte Estrada

Entrevista con el doctor Ricardo Félix investigador del Cinvestav

<http://www.fisio.cinvestav.mx/academicos/felix/>

<http://www.cinvestav.mx/>

Descubrir la cura para alguna enfermedad debe tener como punto de partida, saber qué la ocasiona. Avances en el campo de la neurobiología han dado pauta para identificar los orígenes de algunos padecimientos en enfermedades neurológicas, lo que permite proponer las bases para nuevas estrategias de tratamiento.

“Sabemos que el defecto genético está en la proteína que se llama canal de calcio. Aunque para nosotros, es un sueño hasta ahora, si se pudiera devolver o introducir en las neuronas del paciente, el gen del canal de calcio normal por el que ha sido alterado, entonces esperaríamos que se lograra revertir el padecimiento.” Revertir el padecimiento, ese es el objetivo central para cualquier investigador y quien lo señaló fue el doctor Ricardo Félix, miembro del grupo de investigadores del Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del Centro de Investigaciones y de Estudios Avanzados del IPN-Cinvestav, que con un lenguaje claro, poco común en un científico, habló de la importancia de las investigaciones que actualmente se realizan por medio de terapia génica en enfermedades genéticas, mejor conocidas como canalopatías, así como de los avances registrados en el terreno de la neurología clínica.

El doctor Félix no sólo llama la atención por el cuidado que tiene en la manera en que da sus explicaciones, sino además, por su intención en ser claro. Félix se incorporó de su silla y avanzó en dirección a un pizarrón que se encontraba en el interior de su oficina, donde por medio de gráficos abundó en sus comentarios, permitiendo dar pauta para formularle otra pregunta. ¿Este tipo de terapias son por medio de mecanismos moleculares? “Claro, para tratar las enfermedades. Esto es lo que se conoce como terapia génica, hay algunas enfermedades donde ya se han comenzado a realizar algunos experimentos en animales, estos son ensayos muy interesantes para restituir algunas proteínas que ya no sirven por otras que sean funcionales, pero todavía se está muy lejos de conseguirlo en los seres humanos.”

Especialista y enfocado junto con su equipo de colaboradores en la neurobiología, el doctor Félix trabaja particularmente en el estudio de un tipo de canales iónicos, que se llaman canales de calcio y que son los que transportan a este ion a través de la membrana de las células. Lo importante de sus estudios radica en la identificación de alteraciones en los canales de calcio que son la base de algunas formas de padecimiento en enfermedades del sistema nervioso como puede ser migraña o epilepsia.

Pero, ¿Cómo funcionan las células del cerebro? El doctor Félix explicó: “Las células del cerebro, que son las neuronas, son células excitables, es decir, tienen la propiedad de desarrollar señales eléctricas, acción que permite que se comuniquen unas con otras para que fluya la información en el cerebro. Para desarrollar estas señales eléctricas, las células tienen en sus membranas una serie de proteínas que se llaman canales iónicos y que son justamente los que se encargan de transportar estas partículas cargadas, que llamamos iones, y con ello determinar la señalización eléctrica en las neuronas.”

“Al ser alteradas las proteínas -abundó-, porque la información genética está alterada, funcionan mal y el mal funcionamiento arruina la señalización eléctrica en las neuronas y por lo tanto el cerebro deja de funcionar de una manera normal.”

Canales iónicos

Sobre los avances obtenidos hasta el momento en el estudio de los canales iónicos precisó: "Puedo decir que es un trabajo nuevo, estamos hablando de que estas enfermedades de los canales iónicos, a los que le llamamos canalopatías son muy nuevas, la primera de ellas se reconoció en 1997 y los avances han sido muy importantes, primero resultó un parteaguas en el estudio de la neurología clínica porque se reconocieron sustratos moleculares específicos para algunas enfermedades del sistema nervioso y, por otro lado, este tipo de enfermedades; estas canalopatías, constituyen una oportunidad única para ver como las redes neuronales se alteran en el ámbito celular y molecular en algunas enfermedades específicas."

Apuntó que a la fecha, de los canales de calcio se han reconocido solamente tres enfermedades en el ser humano. Una se llama ataxia episódica de tipo 2, otra se llama migraña familiar hemipléjica y la otra se llama ataxia espino-cerebelosa de tipo 6. Estas son enfermedades poco frecuentes del sistema nervioso y se presentan en los pacientes, alrededor de la segunda o tercera década de la vida y dan una idea de cómo la alteración de estas proteínas, que son tan importantes para el funcionamiento de la célula (o de las neuronas en este caso), se pueden condicionar ha enfermedades tan importantes y tan devastadoras como las mencionadas por el doctor.

En lo que concierne a las terapias, Félix comentó que estas enfermedades se caracterizan por dos cosas fundamentales, un síndrome que se llama ataxia, que consisten en la incoordinación de los movimientos, esto se hace muy evidente al momento de caminar porque se refleja una marcha discordante y en ocasiones migraña y/o epilepsia y precisó: "Para cada uno de los síntomas que le acabo de mencionar hay fármacos, así como terapias específicas que les ayudan a los pacientes a salir de estos episodios de enfermedad que los incapacitan."

Soñar no cuesta nada

Consideró pertinente señalar que hacia donde algunas gentes piensan que va la medicina es en dirección de las cuestiones moleculares, hacia las terapias génicas, en donde las enfermedades moleculares, esas que recién se están empezando a reconocer, pueden ser tratadas a través de enviarle al organismo de los pacientes los genes, la información genética de las proteínas o de las moleculares que están alteradas en ciertas enfermedades y de esta manera curarlas. Casi al concluir su explicación con una ligera sonrisa agregó "soñar no cuesta nada".

Canalopatías

Respecto a las canalopatías dijo: "Para las canalopatías de calcio, nosotros tenemos la gran ventaja de que contamos con algunas cepas de ratones mutantes, algunos animalitos que vienen con ese defecto genético ya de nacimiento, entonces es mucho más fácil hacer los experimentos en los ratones que en los humanos. Estos modelos de animales, en particular de ratones atáxicos y epilépticos, que tienen estas canalopatías de calcio, nos están ayudando a entender cómo funcionan los canales y cómo el mal funcionamiento de los canales da al traste con la señalización en el sistema nervioso o la comunicación entre las células nerviosas.

Epilepsia con crisis de ausencia

En el caso de la Epilepsia, definió la enfermedad como un gran conjunto de enfermedades y explicó: "Hay varios tipos de epilepsia que van desde los que tienen crisis generalizadas, las convulsiones que son terribles, hasta algún tipo de epilepsia más "benigna" que son por ejemplo, la "epilepsia pequeño mal" y en particular la que nos interesa a nosotros es una epilepsia con crisis de ausencias. Aquí, lo que sucede es que en el paciente sus crisis epilépticas consisten en "desconectarse" por un momento de la realidad, es un lapsus, pero después vuelve a retomar su actividad normal. Curiosamente los ratones que tienen este tipo de crisis de ausencia, son además animales atáxicos."

¿Cómo reconocer la ausencia en un ratón?

Félix precisó que para reconocer las crisis de ausencia, a los animales se les realiza un estudio de la actividad eléctrica del cerebro que se llama electroencefalograma, esto debido a que el patrón del encefalograma de los ratones mutantes es muy parecido al de las personas que tienen la enfermedad, lo cual permite decir que los ratones tienen crisis de ausencia. La crisis de ausencia está asociada con alteraciones en las proteínas que se llaman canales de calcio que son las que justamente se estudian en el laboratorio.

Félix concluyó haciendo una descripción de los avances más significativos en esta nueva forma de estudio del cerebro humano y señaló que los avances se han dado en la identificación del origen de la enfermedad fundamentalmente. "En este tipo de pacientes, sabíamos que tenían la enfermedad, pero no sabíamos que la generaba. Sin embargo, ahora se puede establecer que estas enfermedades se asocian con alteraciones moleculares específicas, es decir, uno de los avances fundamentales en este campo es la identificación de las moléculas o del defecto genético en el ámbito molecular. Entonces, una vez que nosotros hemos entendido cual es el origen de la enfermedad, podemos empezar a pensar cuales pueden ser los tratamientos más viables."