

La excitotoxicidad: vía final común de daño neurológico

J. Sillero F. de Cañete

Es bien conocido que la propagación de señales y mensajes en el sistema nervioso central se lleva a cabo a través de diversos neurotransmisores liberados en las sinapsis interneuronales (epinefrina, dopamina, serotonina, acetilcolina, etc.). Hay neurotransmisores que procuran una marcada activación de la función neuronal y por ello se conviene en llamarlos excitatorios, de entre los cuales el más conspicuo por su potencia es el ác. glutámico; otros por contra son netamente inhibidores, resaltando poderosamente en este sentido el papel del ac. gammaaminobutírico o GABA.

La importancia de un tenor normal de estos neurotransmisores a nivel del área sináptica en la que cumplen su cometido fisiológico es obvia, y así el ac. glutámico resulta capaz de estimular a través de receptores funciones neurológicas de tan alta relevancia como memoria, conocimiento, movimiento y sensaciones (1). Pero es lo cierto que una concentración excesiva de este aminoácido excitatorio puede ser altamente nociva y conducir a injuria neuronal aguda o crónica (2). Hablamos entonces de «excitotoxicidad» (3), que puede tener consecuencias nefastas en el curso de cataclismos neurológicos agudos tales como un ictus o un traumatismo cerebral, pero también en la evolución de procesos crónicos neurodegenerativos como una esclerosis lateral amiotrófica, un complejo SIDA-demenia, una enfermedad de Alzheimer o un corea de Huntington.

Por lo demás, estamos empezando a poseer un armamentario terapéutico que se opone a la excitotoxicidad glutámica y que consigue una repercusión clínica beneficiosa. Quizá la noticia de mayor impacto —y que a la postre nos ha movido a este comentario— sea la comunicación de Bensimon y su grupo acerca del beneficio que riluzol —un fármaco que interfiere con la liberación de ac. glutámico— ha conseguido en ciertos casos de ELA, específicamente en los más temibles de parálisis bulbar progresiva (4).

El tópico de la excitotoxicidad glutámica incluye una discusión en cuatro apartados:

- receptores para glutamato;
- mecanismos de incremento de este aminoácido;
- fisiopatología del daño inducido por glutamato,
- y fármacos que lo antagonizan o modulan en una u otra forma.

I. Se consideran en general dos tipos de receptores diferentes para el ac. glutámico: los denominados «inotrópicos», que están acoplados directamente a la membrana de los canales iónicos, y los «meta-

bolotrópicos», que se vinculan a proteínas G y modulan segundos mensajeros intracelulares (5). Nos interesan los primeros en el problema que comentamos, y en este sentido debemos distinguir al menos tres variantes, que se significan por aceptar otros tantos agonistas concretos, además del común glutamato:

- receptores para NMDA (N-metil-D-aspartato);
- receptores para AMPA (amino-hidroximetil-isoxazol-propionato);
- receptores para kainato.

Con mucho, los primeros son los más importantes, y la activación por glutamato o NMDA permite la apertura de canales que aceptan el influjo al interior de la neurona de calcio y sodio (6).

II. Al hablar de los mecanismos que conducen a un exceso de glutamato, hemos de significar que el glutamato que cuenta —porque es el que puede acoplarse a receptores y poner en marcha los procesos excitatorios— es el ubicado extracelularmente, en plena área sináptica. Las concentraciones en este punto son micromolares, del orden de 0.6 micromoles/litro (7). En contraste, los niveles intracelulares son de orden superior, milimolares: 10 milimoles/litro. Hay, pues, una situación potencial para que se produzca excitotoxicidad, con tal de que una pequeña parte del glutamato celular se desplace hacia fuera, toda vez que 2 a 5 micromoles extracelulares empiezan ya a causar injuria.

Cuando intentamos explicar el exceso de glutamato fuera de la célula, debemos postular:

- alteraciones en el transporte del ac. glutámico, un neurotransmisor normalmente liberado por las vesículas presinápticas y que tras ejercer su acción efectora en el receptor postsináptico correspondiente es recaptado por astrocitos y neuronas próximas, a través de canales dependientes de sodio. Un defecto en la recaptación o incluso una suelta indebida del glutamato astrocitario puede crear niveles que atenten contra la indemnidad neuronal (8);
- suelta excesiva de glutamato desde las vesículas presinápticas, lo que no resulta difícil habida cuenta que el glutamato liberado crea un mecanismo de feedback positivo que propende a la emisión de más glutamato intravesicular (9);
- escape del glutamato desde células seriamente dañadas por isquemia, hipoglicemia, trauma, etc.

La mengua del material energético celular disminuye en todo caso la eficiencia del sistema glutámico-glutamina que protege a la neurona de los excesos del aminoácido. Este sistema actúa así: los astrocitos captan buena parte del glutamato extracelular y lo convierten en glutamina con el concurso de la enzima glutamin-sintetasa y la provisión energética del ATP. La glutamina es transferida a las neuronas, donde se retrotrae a glutamato merced a la influencia de otra enzima, la glutaminasa; las neuronas, a la postre, almacenan glutamato en sus vesículas presinápticas. Ahora bien: un fallo energético (falta de ATP por hipoxia, hipoglicemia, etc.) impide la transformación intraastrocitaria del ac. glutámico en glutamina, conduce a

concentraciones crecientes de aquél y a la posterior ineficiencia de los astrocitos para aceptar más glutamato extracelular (10).

III. El punto esencial de toda esta teoría es la fisiopatología del daño excitotóxico: ¿cuál es el mecanismo por el que el glutamato pasa de ser un neurotransmisor útil a un tóxico neuronal?

Cuando las neuronas se exponen a un exceso de glutamato, en pocos minutos se produce hinchazón del soma neuronal. Tal tumefacción es la consecuencia de la penetración de cantidades excesivas de iones monovalentes, sodio y cloro, con subsiguiente acarreo de agua, y no conduce necesariamente a la muerte celular. Más tarde, al cabo de varias horas, el glutamato en exceso procura daño irreversible en especial por promover penetración de calcio (11).

El aumento del tenor de calcio citosólico pone en marcha una cadena de eventos nocivos que además se influyen mutua y peyorativamente:

- incremento de enzimas: proteínkinasa C, fosfolipasas, sintetasa del óxido nítrico;
- la activación de la fosfolipasa A2 conduce a la liberación de ácido araquidónico, metabolitos prostanoideos y PAF;
- durante el metabolismo del ac. araquidónico se generan radicales libres de oxígeno, con todas sus nefastas consecuencias (12);
- el exceso de calcio estimula la sintetasa del óxido nítrico (13); el NO formado en abundancia es capaz de reaccionar con radicales libres de oxígeno y originar un producto altamente tóxico denominado peroxinitrito, que conduce a la muerte celular;
- finalmente, el exagerado capital cálcico endocelular puede también activar enzimas nucleares, endonucleasas, que fragmentan el DNA y conducen así a la apoptosis de la neurona (14).

IV. La terapia frente al exceso de glutamato puede resultar amplia en sus variedades farmacológicas y polivalente en cuanto a objetivos patológicos a los que se dirige. Yo pienso que en el presente es la línea de investigación más intensamente explorada en la problemática neurológica.

En principio, cabe oponerse al glutámico excedente en tres momentos cronológicamente diferentes (3):

a) Antes de su contacto con el receptor, reduciendo la síntesis o liberación, o promoviendo su captación al interior celular. Entre los agentes que minoran su suelta contamos con los bloqueadores de los canales del sodio (fenitoína, riluzol, lamotrigine...), ciertos calcioantagonistas dihidropiridínicos (especialmente nimodipino) y la deoxicofornicina.

b) La interferencia con los receptores del glutamato puede establecerse a nivel de los del tipo NMDA (felbamato, CGS-19755, magnesio, dextrometorfano, memantina...) o no-NMDA (GYKI-52466).

c) La modificación de los eventos que subsiguen al estímulo receptor e influjo cálcico puede pretenderse con diversos grupos farmacológicos: antioxidantes (allopurinol, tirilazad, superóxidodismutasa), inhibidores de la proteínkinasa C (monosialogangliósidos), inhibi-

dores de la proteasa calcioactivada (tipo MDL-28170), frenadores de la NO-sintetasa (nitroarginina), inmovilizadores cálcicos (dantrolene), etc.

De este gran haz de posibilidades farmacológicas, podríamos destacar algunas líneas de investigación concretas que llaman nuestra atención por ser experiencias recientes o en curso:

- felbamato a título de anticonvulsivante (15);
- nimodipino en el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea, precozmente en el ictus (16) y en su ensayo frente al complejo SIDA-demenia;
- riluzol, según ya se ha indicado, en el tratamiento de la E.L.A. (4);
- dextropropranolol y dextrometorfano como recurso en el ictus (17);
- con la misma indicación, tirilazad y monosialogangliósicos (18)...

En comunicación personal, R. Pelliciani nos señalaba recientemente (19) la importancia que en este terreno puede jugar el triptófano. Entre las vías metabólicas de este aminoácido, además de su destino en la síntesis proteica y de su posible transformación en 5-hidroxitriptamina (serotonina), figura la de su paso a kinurenina, con dos productos metabólicos finales de interés: ac. kinurenínico, de reconocida capacidad antiexcitatoria, y ac. quinolínico, uno de los productos dotados de más intensa excitotoxicidad. Las investigaciones de Pelliciani y su grupo de Peruggia en este terreno tienen un doble objetivo: modificar favorablemente la fórmula del primero (por adición de halógenos y cambio de O por S en su estructura anular) para aumentar su actividad antiexcitatoria, y también interferir con los enzimas responsables de la síntesis quinolínica, la alternativa claramente injurante de esta vía catabólica. No se olvide a este respecto que el ac. quinolínico está en la base de los efectos neurotóxicos de los virus: desde la semiología neurológica banal de la gripe hasta el complejo SIDA-demenia. Parece que la proteína gp-120 del VIH promueve en los macrófagos la síntesis quinolínica que luego ejerce su nefasto impacto neuronal.

Referencias bibliográficas

1. GASIC, G. P.; HOLLMAN, M.: «Molecular neurobiology of glutamate receptors». *Ann. Rev. Physiol.*, 1992, 54:307-36.
2. CHOI, D. W.: «Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system». *Neuron*, 1988, 1:623-34.
3. LIPTON, S. A.; ROSENBERG, P. A.: «Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders». *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330:613-22.
4. BENSIMON, G.; LACOMBEZ, L.; MEININGER, V., and the ALS/Riluzole Study Group: «A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis». *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330:585-91.
5. NAKANISHI, S.: «Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain functions». *Science*, 1992, 258:597-603.
6. MACDERMOT, A. B.; MAYER, M. L.; WESTBROOK, G. L., et al.: «NMDA activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurons». *Nature*, 1986, 321:519-22.
7. BENVENISTE, H.; DREIER, J.; SCHOUBOUE, A., et al.: «Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis». *J. Neurochem.*, 1984, 43:1369-74.
8. SZATKOWSKI, M.; BARBOUR, B.; ATTWELL, D.: «Non-vesicular release of glutamate from glial cells by reverse electrogenic glutamate uptake». *Nature*, 1990, 348:443-6.
9. ROTHMAN, S. M.; THURSTON, J. H.; HAYHART, R. E.: «Delayed neurotoxicity of excitatory aminoacids in vitro». *Neuroscience*, 1987, 22:471-80.
10. ROTHSTEIN, J. D.; TABAKOFF, B.: «Alteration of striatal glutamate release after glutamine synthetase inhibition». *J. Neurochem.*, 1984, 43:1438-46.
11. RANDALL, R. D.; TAYLOR, S. A.: «Glutamate-induced calcium transient triggers delayed calcium overload and neurotoxicity in rat hippocampus neurons». *J. Neurosci.*, 1992, 12:1882-95.
12. LAFON-CAZAL, M.; PIETRI, S.; CULCAST, M., et al.: «NMDA-dependent superoxide production and neurotoxicity». *Nature*, 1993, 364:536-7.
13. DAWSON, V. L.; DAWSON, T. M.; LONDON, E. D., et al.: «Nitric oxide mediates glutamate toxicity in primary cortical cultures». *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1991, 88:6368-71.
14. TOMEL, L. D.; COPE, F. O., eds.: «Apoptosis: the molecular basis of cell death. Plain view, N.Y»: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991.
15. WHITE, H. S.; WOLF, H. H.; SWINYARD, E. A., et al.: «A neuropharmacological evaluation of felbamate as a novel anticonvulsant». *Epilepsia*, 1992, 33:564-72.
16. THE AMERICAN NIMODIPINE STUDY GROUP: «Clinical trial of nimodipine in acute ischemic strokes». *Stroke*, 1992, 23:3-8.
17. CARPENTER, C. L.; MARKS, S. S.; WATSON, D. L., et al.: «Dextromethorphan and dextrorphan as calcium channel antagonists». *Brain Res.*, 1988, 439:372-5.
18. ROCCA, W. A.; DORSEY, F. C.; GRIGOLETTO, F., et al.: «Design and baseline results of the monosialoganglioside early stroke trial: the EST Study Group». *Stroke*, 1992, 23:519-26.
19. PELLICANI, R.: «Química del sistema nervioso central». *Conferencia del ciclo «Química y vida»*, Jaén, 1994.