



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**CANALOPATÍAS: DISFUNCIÓN DE CANALES DE
CALCIO VOLTAJE DEPENDIENTES COMO
CAUSA DE ENFERMEDADES NEURONALES**

Autor: Beatriz Santamarina Alcantud

Tutor: Prof. Dr. Luis Rivera de los

Arcos Convocatoria: 06/2016

RESUMEN

Las mutaciones producidas en el gen CACNA1A que codifica la subunidad $\alpha 1A$, formadora del poro, de los canales de Ca^{2+} tipo P/Q pueden producir defectos en la función de los mismos. La Migraña Hemipléjica Familiar tipo 1 (FHM1), la Ataxia Episódica tipo 2 (EA-2) y la Ataxia Espinocerebelosa tipo 6 (SCA6) son algunos de los desórdenes neuronales asociados a dicha mutación y dan lugar a fenotipos distintos que en algunos casos pueden solaparse a pesar de que tienen un mecanismo fisiopatológico diferente. La FHM1 y la EA2 están asociadas a mutaciones que dan lugar a una ganancia y a una pérdida de función del canal, respectivamente. La SCA6 sin embargo se produce por pequeñas expansiones de una cadena de poliglutamina que se encuentra en la cola citoplasmática C-terminal de la proteína que forma el poro del canal.

Palabras clave: Canales de Ca^{2+} voltaje dependientes, mutaciones, desórdenes neuronales, CACNA1A.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

En este trabajo se estudia la estructura de los canales de Ca^{2+} P/Q en el sistema nervioso, así como las enfermedades causadas por alteraciones genéticas de los mismos.

Los cationes de Ca^{2+} tienen un papel crucial en la regulación de gran variedad de funciones celulares. Inician la contracción muscular, desencadenan la liberación de neurotransmisores desde las terminaciones nerviosas y de hormonas de células secretoras, regulan la expresión de genes, del ciclo celular e intervienen en la muerte celular.

La concentración intracelular de Ca^{2+} (10^{-7} M) es mucho menor que la extracelular (1-2 mM). El Ca^{2+} en el interior de la célula actúa como un segundo mensajero, de forma que un aumento transitorio de este ion supone la activación de muchos procesos intracelulares. El incremento de Ca^{2+} está mediado por canales de Ca^{2+} voltaje dependientes (CCVD) o por la unión de un ligando a su receptor -canal de Ca^{2+} operado por receptor- (CCOR), que regulan la entrada de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática. También existen canales activados por ligando en el interior de la célula que permiten la salida de Ca^{2+} desde los almacenes intracelulares, p. ej. Receptor de IP_3 .

Los **CCVD** son estructuras complejas formadas por varias proteínas responsables del inicio de la transmisión en las sinapsis de tipo rápido porque permite la salida del neurotransmisor de las vesículas por exocitosis.

Se han descrito distintos tipos de CCDV con distintas propiedades tanto biofísicas como farmacológicas (Figura 1). Generalmente se clasifican en función del **grado de despolarización** necesario para su **activación**. El canal de tipo T, de bajo umbral, es el único que requiere una pequeña despolarización en la membrana para activarse. El resto de canales son de alto umbral porque se necesitan grandes cambios de potencial para activarlos (canales tipo L, N, P/Q y R). También se pueden diferenciar por su **sensibilidad a distintos bloqueantes**; los canales de Ca^{2+} tipo L se bloquean con dihidropiridinas y los de tipo N por dos toxinas denominadas ω -conotoxina GVIA y ω -conotoxina MVIIA que se obtienen del caparazón del caracol marino *Conus geographus*. Los canales de tipo P/Q son bloqueados por una toxina presente en el veneno de la araña *Agelenopsis aperta* denominada ω -agatoxina IVA.

Familia	Tipo	Subunidad α_1	Sensibilidad a fármacos y toxinas	Umbral de activación (mV)
HVA (alto umbral de activación)	L	α_{1S} $\alpha_{1.1}$	Dihidropiridinas	> -30
		α_{1C} $\alpha_{1.2}$	Dihidropiridinas	> -30
		α_{1D} $\alpha_{1.3}$	Dihidropiridinas	> -30
		α_{1F} $\alpha_{1.4}$	Dihidropiridinas	> -30
	P/Q	α_{1A} $\alpha_{1.2.1}$	ω -agatoxina IVA	> -40
	N	α_{1B} $\alpha_{1.2.2}$	ω -conotoxina GVIA	> -30
LVA (bajo umbral de activación)	T	α_{1G} $\alpha_{1.3.1}$		> -70
		α_{1H} $\alpha_{1.3.2}$		> -70
		α_{1I} $\alpha_{1.3.3}$		> -70

Figura 1. Clasificación de los canales los CCVD

Estructura de los canales de Ca^{2+} voltaje dependientes de tipo P/Q

El canal está formado por cinco subunidades distintas conocidas como α_1A , α_2 , β , γ y δ (Figura 2).

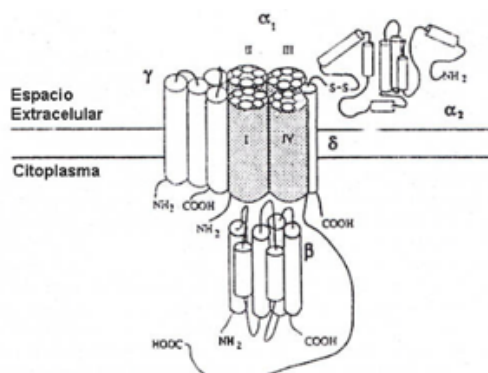


Figura 2. Estructura del canal de Calcio Cav2.1

La **subunidad α -1A** está codificada por el gen **CACNA1A** y se considera la más importante porque forma el poro de los canales de Ca^{2+} P/Q y es el sensor de cambios de potencial, así como el receptor de muchos fármacos. Está formada por una proteína transmembrana que consta de cuatro dominios transmembrana formados por seis segmentos cada uno. Las regiones N- y C-terminal están incluidas en el citoplasma de la célula (Figura 3);

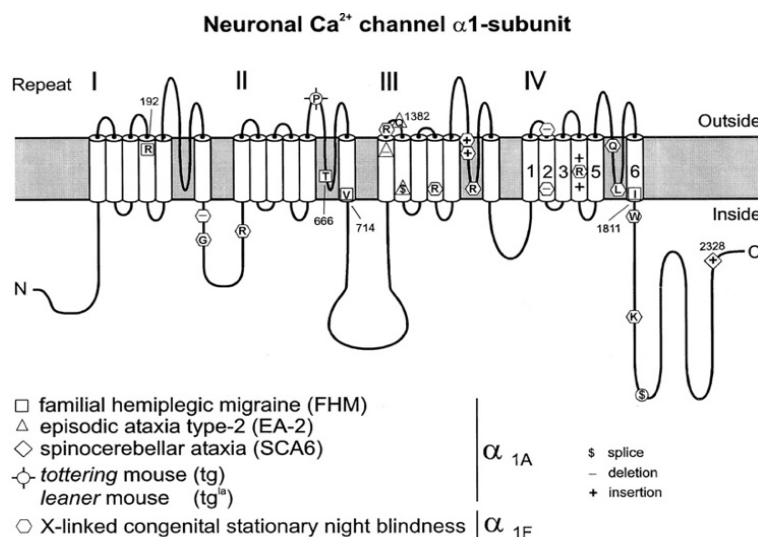


Figura 3. Estructura de la subunidad α -1 del canal *Cav 2.1*

El segmento C-terminal es un polipéptido de 70 kDa que contiene residuos que participan en la inactivación del canal y en la modulación intracelular de proteínas mensajeras.

Las subunidades auxiliares modulan la cinética y el nivel de expresión de la subunidad α -1A. Las α -2 y β son proteínas hidrofílicas localizadas en el espacio extra- e intracelular, respectivamente, mientras que las γ y δ son proteínas transmembrana. Las subunidades α -2 y δ están unidas entre sí por puentes disulfuro (Figura 2).

Las alteraciones genéticas que dan lugar a cambios en el fenotipo de los canales de Ca^{2+} P/Q causan enfermedades neurológicas de difícil tratamiento, como la **FHM1**, **EA2** y la **SCA6**. La determinación electrofisiológica de la actividad de los canales anómalos ha demostrado en cada caso un transporte iónico distinto a la de los canales intactos.

Localización de los canales Cav2.1 en el Sistema Nervioso Central

Los canales Cav2.1 se encuentran principalmente en aquellas estructuras que sufren los síntomas de dolor de cabeza como el córtex cerebral, los ganglios del trigémino y el cerebelo.

- En la corteza **cerebral**, la transmisión sináptica de tipo excitador hacia las neuronas piramidales depende fundamentalmente de los canales de Ca^{2+} P/Q.
- También está presentes en las **neuronas talamocorticales** que son las responsables de la generación de ondas gamma caracterizadas por su alta frecuencia. Aparecen en procesos cognitivos como la consciencia, atención, concentración y en estados de alerta porque reflejan una alta actividad cerebral.
- En el **sistema trigéminovascular** están involucrados en el control de la liberación de glutamato y de neuropéptidos vasoactivos.
- En el **cerebelo**, estos canales están asociados a la liberación rápida de neurotransmisores en las sinapsis de las fibras paralelas excitadoras (FP) y en las fibras trepadoras (FT) hacia las células de Purkinje (CP) y también en las sinapsis entre las FP y las interneuronas inhibitoras, entre células de Purkinje y en las sinapsis inhibitoras hacia las células granulosas.
- Por último, los canales P/Q también están implicados en el mantenimiento del funcionamiento de las células de Purkinje asociadas a canales de potasio activados por Ca^{2+} (KCa). Éstos controlan la amplitud después de la hiperpolarización, así como la frecuencia y regularidad del disparo de potenciales de acción.

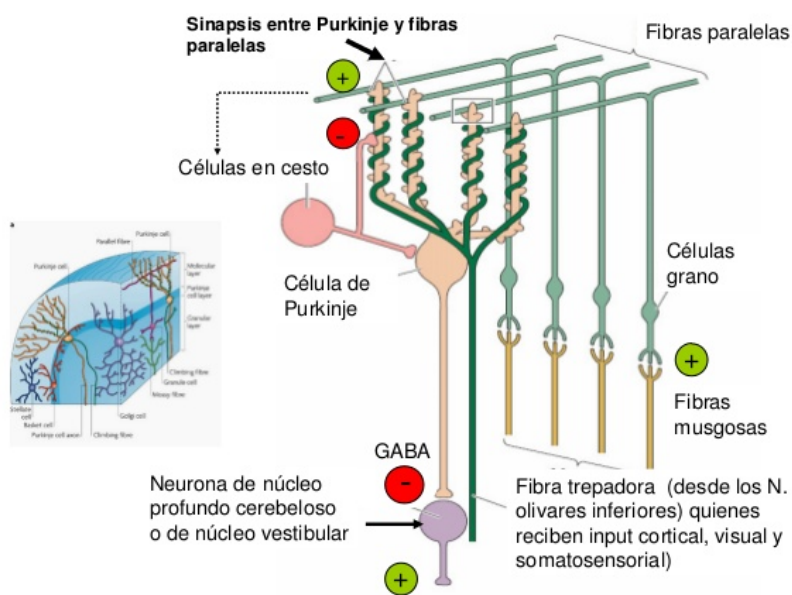


Figura 4. Estructura de la corteza del cerebelo

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica y resumir la información existente sobre el mecanismo patológico de algunas de las enfermedades neurológicas producidas por alteración en los CCVD tipo P/Q. Asimismo, se pretende encontrar posibles dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

La realización de este trabajo se llevó a cabo mediante una búsqueda bibliográfica de artículos y publicaciones científicas sobre las enfermedades producidas por mutaciones en CCVD en bases de datos como *PubMed*, así como en distintos sitios web de organizaciones universitarias. Tras lo cual se realizó el estudio de las características y propiedades más importantes de estos canales. También se han utilizado otras fuentes como el libro “*Ion Channels and Disease*” de Frances M. Ashcroft (2000) y revistas científicas especializadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Existen evidencias científicas de que el defecto en los canales de Ca^{2+} Cav2.1 producido por mutaciones en el gen CACNA1A que codifica la subunidad α -1A formadora del poro del canal está asociado a la aparición de distintos desórdenes neurológicos autosómicos dominantes entre los que se encuentran **la Migraña Hemipléjica Familiar tipo 1 (FHM1), la Ataxia Episódica tipo 2 (EA-2) y la Ataxia Espinocerebelosa tipo 6 (SCA6).**

MIGRAÑA HEMIPLÉJICA FAMILIAR TIPO 1

Es una enfermedad que suele aparecer al comienzo de la infancia con **episodios de dolor intenso de cabeza unilateral**, a menudo acompañado de náuseas, fonofobia y fotofobia. Puede estar precedido por síntomas transitorios neurológicos, frecuentemente de tipo visual, aunque también pueden estar afectados otros sentidos. Esta sintomatología se conoce como **aura** y además produce debilidad motora y hemiparálisis.

El estrés emocional y los traumatismos craneales menores son algunos de los desencadenantes más comunes de los ataques en la FHM1.

Varias familias que padecen este desorden presentan síntomas cerebelosos permanentes -ataxia cerebelosa lenta progresiva y/o nistagmo con atrofia cerebelosa en algunos casos-, no presentes en la migraña común. Además de los ataques comunes que sufren, algunos pacientes sufren ataques atípicos severos con signos de encefalopatía difusa, coma, confusión, fiebre, hemiplejía prolongada durante varios días e incluso puede provocar convulsiones. La variabilidad de los síntomas entre los pacientes con la misma mutación en el gen CACNA1 da lugar a pensar que también están implicados otros factores genéticos o ambientales.

La prevalencia de esta enfermedad se desconoce pero estudios llevados a cabo en Dinamarca apuntan a que alrededor de 1 de cada 10.000 personas presentan este desorden siendo más frecuente en mujeres que en hombres.

Procesamiento de la información dolorosa

El inicio de la migraña requiere la **activación de los nociceptores meningovasculares** situados en las aferencias del nervio trigémino (V par craneal), cuyos cuerpos neuronales se encuentran en el ganglio de Gasser y proyectan a las porciones interpolaris y caudalis del núcleo espinal del V par craneal en el tronco del encéfalo, donde hacen sinapsis con la neurona de segundo orden de la vía, que proyecta al núcleo ventral posteromedial y a núcleos inespecíficos del tálamo. De aquí proyecta a corteza somestésica y a la parietal posterior, la corteza del cíngulo, el hipotálamo, la amígdala, el núcleo parabraquial y desde éste, a la sustancia gris periacueductal.

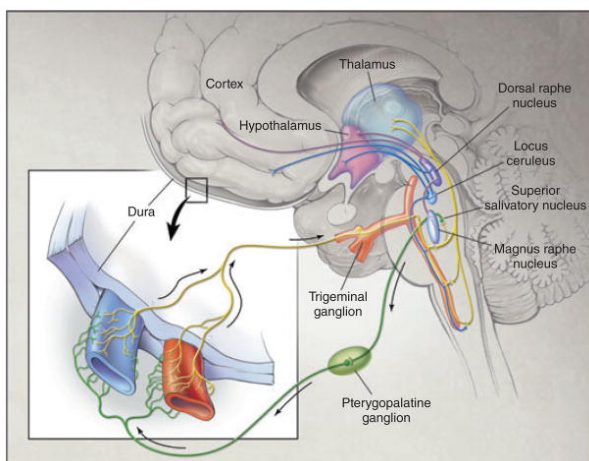


Figura 5. Estructuras implicadas en la aparición de la migraña a nivel cerebral

La migraña está asociada a un **proceso inflamatorio neurogénico localizado** en las meninges que cursa con la **liberación de neuropéptidos** como la sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la neurocinina A (NKA) de las terminaciones nerviosas aferentes. Estas moléculas producen vasodilatación (SP), extravasación de proteínas plasmáticas en el espacio perivascular de las meninges (CGRP), activación de los mastocitos (liberación de histamina y vasodilatación) y la activación de las plaquetas (liberación de serotonina). Seguidamente se produce la liberación del péptido intestinal vasoactivo (VIP) que también da lugar a la **vasodilatación**.

Mecanismos de sensibilización central y periférica

La **sensibilización** es un proceso mediante el cual las neuronas nociceptivas responden con una mayor descarga de potenciales de acción a estímulos supraumbrales (hiperalgesia) y a estímulos subumbrales (alodinia).

La sensibilización central y periférica dan lugar a dos fenómenos conocidos como hiperalgesia y alodinia. La hiperalgesia es un incremento en la percepción dolorosa frente a un estímulo nocivo y la alodinia es el dolor producido por estímulos inocuos.

Un trastorno en los niveles de Ca^{2+} en las neuronas intracorticales puede conducir a un menor umbral de activación del canal, es decir, que distintos factores externos como el estrés, cambios hormonales o el cansancio pueden desencadenar un ataque de migraña con aura.

El proceso inflamatorio explicado más arriba da lugar a la sensibilización de las terminaciones periféricas del nervio trigémino de estructuras extracraneales (**sensibilización periférica**). También se produce una **sensibilización central** producida por el fenómeno de **plasticidad neuronal** en las neuronas de segundo orden en la médula espinal en el que juegan un papel importante los receptores NMDA para el glutamato (Glu). El receptor NMDA se encuentra en reposo cuando tiene unido Mg^{2+} e impide el paso de iones a través de la membrana. Sin embargo, la activación de los nociceptores en la zona lesionada lleva consigo la liberación de (Glu) y SP. El (Glu) actúa sobre los receptores AMPA/KA y se produce la entrada de Na^{+} en la célula de forma que despolariza la membrana. Seguidamente tiene lugar la expulsión del Mg^{2+} del

receptor por lo que ya puede entrar Ca^{2+} en la célula y se incrementa su concentración intracelular, también por el calcio liberado del retículo endoplásmico debido a la activación de los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR). El Ca^{2+} activa diferentes cinasas y promueve la síntesis de NO y la expresión de nuevos canales de AMPA/KA que despolarizan aún más la membrana. El proceso se repite de nuevo y sigue entrando más Ca^{2+} en la neurona de segundo orden. El NO difunde hacia la terminal presináptica y libera más (Glu).

Teoría de la depresión cortical propagada

La **depresión cortical propagada (CSD)** es un fenómeno descubierto por el fisiólogo Aristide Leao en 1944. Consiste en un **frente de excitación neuronal** seguido de una **onda de depresión** que puede deberse a variaciones en la concentración de Ca^{2+} (elevación de Ca^{2+} intracelular y la disminución de Ca^{2+} extracelular).

Hay estudios en animales de laboratorio que apoyan la relación entre la presencia de ondas de despolarización y la patogénesis de la migraña aunque no se han confirmado. Esta onda de despolarización se puede inducir en animales de experimentación mediante un estímulo focal a nivel del córtex cerebral y **produce cambios en los gradientes iónicos y en la resistencia de las membranas de las células**. Se caracteriza por variaciones en el potencial en reposo, disminución de la actividad sináptica tanto espontánea como evocada, liberación masiva y transitoria de (Glu) y K^+ , elevación de NO y aumento transitorio seguido de una prolongada reducción del flujo sanguíneo cerebral. Tanto el aumento de K^+ en el espacio extracelular como la liberación de (Glu) ayuda a propagar la onda de depresión. Los cambios bioquímicos llevados a cabo por esta onda pueden desencadenar la activación de receptores en las meninges y en la zona del sistema trigéminovascular.

Además, mediante técnicas de neuroimagen, se han obtenido imágenes que indican que, la aparición del aura de la migraña se debe a eventos similares a la depresión cortical propagada a través del cerebro.

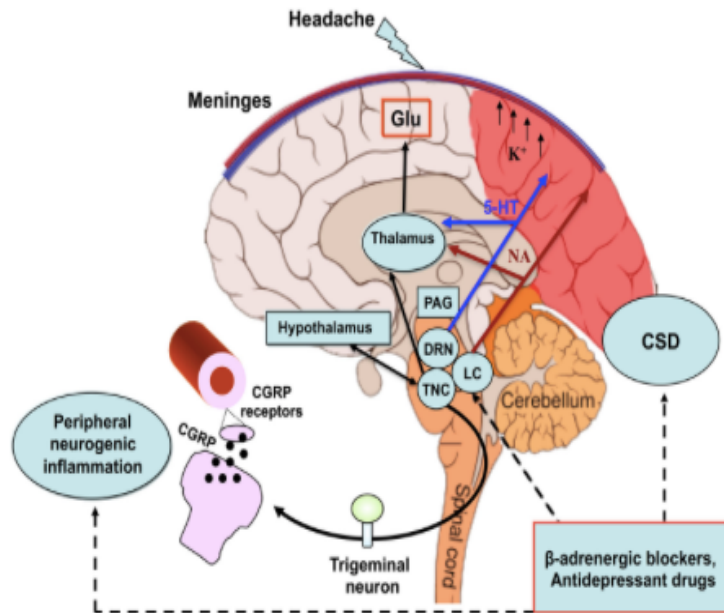


Figura 6. Mecanismo de propagación de la onda de despolarización. El inicio y la propagación de la CSD se determina por el aumento de potasio extracelular y de glutamato.

Mutaciones en los canales Cav2.1

Los primeros genes estudiados responsables de la FHM1 codifican canales iónicos. Se conocen genes localizados en algunas regiones de los cromosomas 4, 11 y 14 que conducen a la fase de aura y el dolor sería un efecto secundario de las largas despolarizaciones en el tiempo. Hay por tanto una **predisposición genética** para desarrollar la FHM1.

Se han descrito seis mutaciones sin sentido en el gen CACNA1A que dan lugar a un fenotipo similar y afectan a los sensores de voltaje del canal de Ca^{2+} o están relacionados con la región P del mismo que se traduce en una ganancia **de la función del canal**.

Los estudios llevados a cabo en individuos con una **expresión heteróloga** tienen alteradas muchas propiedades biofísicas del canal. Los efectos son diferentes en función de la mutación que presenten pero todos ellos tenían **incrementado la probabilidad de la apertura del canal de Ca^{2+}** y con ello un **incremento en el flujo de Ca^{2+}** por pequeñas despolarizaciones de la membrana. Además, la investigación del efecto de tres mutaciones que afectaban a la modulación del canal por **proteínas G** han demostrado que hay una **disminución de la inhibición del canal** mediada por estas proteínas, es decir, se favorece la ganancia de función del canal.

Modelos de ratones Knockin

Mediante métodos de ingeniería genética se han desarrollado dos tipos de modelos animales, cada uno con una mutación que produce FHM1 (R192Q (1) y S218L (3)).

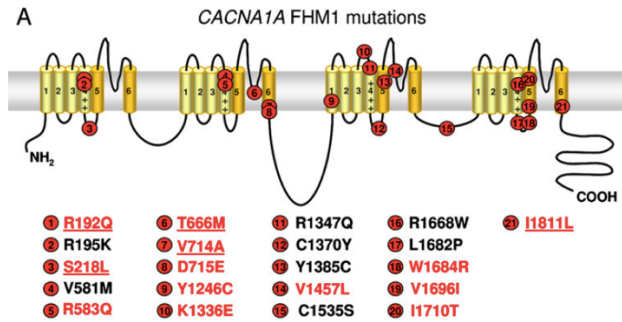


Figura 7. Localización de mutaciones en el canal que producen FHM1

La mutación R192Q da lugar a una FHM pura mientras que la S218L produce un síndrome clínico muy grave porque cursa no solo con los ataques de migraña sino también con ataxia cerebelosa progresiva, atrofia, ataques epilépticos, coma (a veces fatal) y edema cerebral que puede producirse por un pequeño trauma craneal. En ambos casos hay una **activación de los canales de Ca²⁺ de tipo P/Q** con voltajes de activación 8-9 mV más negativos. Se ha visto que la densidad de corriente es similar a los modelos sanos a altos voltajes pero muestra una diferencia considerable con estímulos de menor intensidad, **augmentando la función del canal** en los ratones con S218L y en menor medida en los R129Q (Figura 8). También se ha comprobado que la ganancia de función del canal de Ca²⁺ P/Q era el doble en los homólogos frente a los ratones heterólogos.

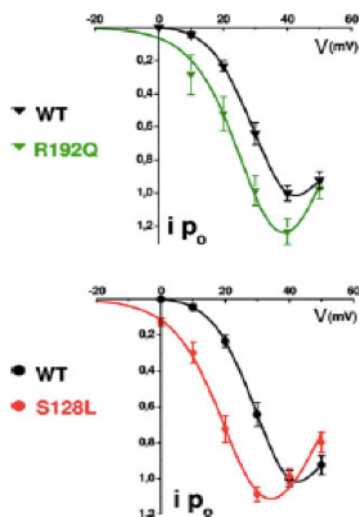


Figura 8. Comparación de la entrada de calcio a través de los canales de calcio Cav2.1 en ratones control y en ratones R192Q y S128L

Por otro lado, hay estudios que indican que la **densidad de los canales funcionales** a lo largo de la membrana de las células está afectada y con ello hay un menor número de canales funcionales en comparación con las células sanas. Esta pérdida de función y empeoramiento de la neurotransmisión es contraria a la otra teoría que apoya el aumento de probabilidad de la apertura de los canales de Ca^{2+} Cav2.1.

La pérdida de función se puede explicar debido a un **descenso en la densidad de corriente de los canales funcionales** debido a la presencia de **canales mutados no funcionales**, seguramente por la sobreexpresión de los mismos. Se cree que los canales alterados compiten con los funcionales (normales de ratones sanos o los que tienen aumentada la función en FHM1) en las neuronas presinápticas.

Tratamiento

Algunos fármacos utilizados para tratar la epilepsia se utilizan también para el tratamiento del dolor por sus efectos analgésicos porque tanto el dolor como la epilepsia tienen en común fenómenos de hiperexcitabilidad neuronal. Se piensa que se puede conseguir una acción inhibitoria modulando la función de los canales iónicos y la neurotransmisión.

- El **topiramato** es un fármaco que se utiliza para prevenir la aparición de migrañas (figura 9). Ejerce un **efecto antagonista en la CSD** mediante el bloqueo de los canales de Na^+ , inhibiendo la transmisión glutamatérgica (receptores AMPA/KA) y aumentando la gabaérgica. Además inhibe la anhidrasa carbónica –enzima que cataliza el paso de CO_2 a HCO_3^- y con ello dificulta la aparición de los fenómenos de hiperexcitabilidad. La activación de los receptores GABA_A localizados en las dendritas provoca una despolarización por la salida de HCO_3^- a través de los canales de Cl^- .
- El **ácido valproico** aumenta los niveles cerebrales de GABA por la activación de la glutamato descarboxilasa y de los receptores GABA_A postsinápticos. Además disminuye su catabolismo mediante la inhibición de la GABA transaminasa. Por otro lado es capaz de reducir la concentración de los neurotransmisores excitadores y modula la conductancia de K^+ y Na^+ .

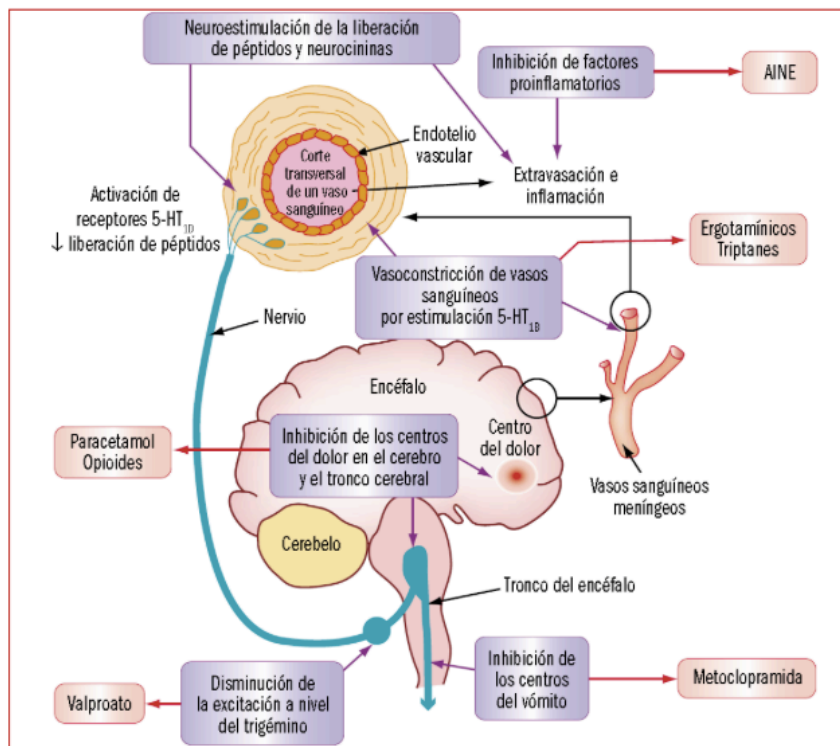


Figura 9. Fármacos utilizados en FHM1

- La **gabapentina** puede modular la actividad de los canales P/Q, y en menor medida la de los canales tipo L localizados en neuronas corticales en la zona presináptica. Es un análogo del neurotransmisor GABA (Figura 10) que actúa a distintos niveles en el sistema nervioso central (SNC). Se ha visto que es capaz de modular diversos canales iónicos al unirse en la subunidad $\alpha 2\delta 1$ y $\alpha 2\delta 2$ de los CCDV, cuya función consiste en aumentar la expresión funcional de los canales de calcio. Cuando se bloquea, impide la entrada de Ca^{2+} en los canales P/Q localizados en las neuronas presinápticas y se inhibe la liberación de neurotransmisores, en particular de (Glu), en el SNC. También disminuye la transmisión de (Glu) porque inhibe la activación de los receptores NMDA en células que presentan un alto contenido en proteína cinasa C (PKC), típico en una lesión que cursa con hiperalgesia y alodinia. Finalmente, se ha comprobado que es un agonista del heterodímero GABA_B que se acopla a los canales de potasio de tipo Kir. El efecto producido consiste en

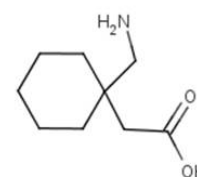


Figura 10. Estructura molecular de la gabapentina

una hiperpolarización con una disminución de la actividad eléctrica de la membrana.

Este fármaco por tanto ejerce una acción farmacológica que actúa en la transmisión nociceptiva.

- El Mg^{2+} se ha visto que también ejerce un efecto inhibitor en CSD.
- La inhibición de CSD se puede conseguir también con bloqueantes del receptor CGRP como el **olcegepant**. Es un antagonista no peptídico que modula la inflamación neurogénica que se administra de forma intravenosa en ataques de migraña.
- El **Tonabersat** es un derivado de benzopirano que parece que inhibe la CSD en modelos animales de experimentación. En estudios preclínicos se ha visto que reduce considerablemente la CSD e inhibe la comunicación entre las uniones gap de las neuronas a nivel del ganglio del trigémino. Generalmente se tolera bien aunque en algunos casos pueden aparecer síntomas como mareos y náuseas.

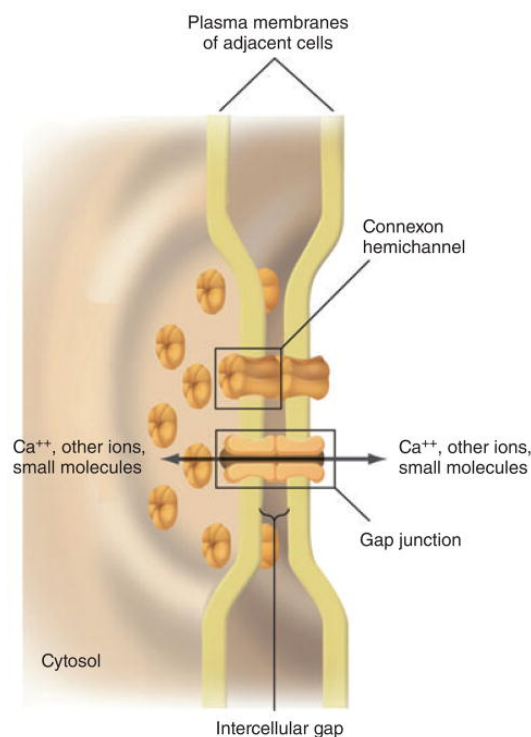


Figura 11. Uniones gap entre dos células adyacentes.

ATAXIA EPISÓDICA TIPO 2

Es un desorden neuronal que comienza en la infancia y se caracteriza por ataques atáxicos que pueden durar desde unas horas hasta días. Se produce una **disfunción cerebelosa** que puede cursar con marcha atáxica, pérdida de coordinación en las extremidades, trastornos en el habla y nistagmo. Algunos también pueden tener dificultad en el aprendizaje, deterioro cognitivo, distonía, convulsiones de tipo epiléptico y debilidad difusa durante los episodios.

Los episodios pueden ser puramente atáxicos o una combinación de síntomas (nauseas, vómitos y vértigo son los más comunes). Generalmente se desencadenan por estrés emocional y físico y al igual que en la FHM1, existe variabilidad en los síntomas de los pacientes que indica la posibilidad de que otros factores tanto genéticos como ambientales influyan en el fenotipo.

Existen **más de 50 tipos de mutaciones** en el gen CACNA1A responsables de la EA2. Se pueden producir tanto por deleciones de un par de bases con desplazamiento del marco de lectura y formación de un codón finalizador prematuro o inserciones sin sentido, que también provocan un cambio en el marco de lectura.

Además hay 21 mutaciones que no alteran el marco de lectura y se producen por sustituciones de aminoácidos conservados, generalmente localizados en las regiones que conforman el poro del canal. En la mayoría de los casos se produce la **formación de un mRNA alterado o una proteína truncada** que lleva a la **pérdida de función del canal**.

Las mutaciones en E2 probablemente alteren la función del canal perjudicando las zonas de unión con otras subunidades del canal o a proteínas auxiliares como las proteínas G, SNARE y CAMKII (Catterall, 2010).

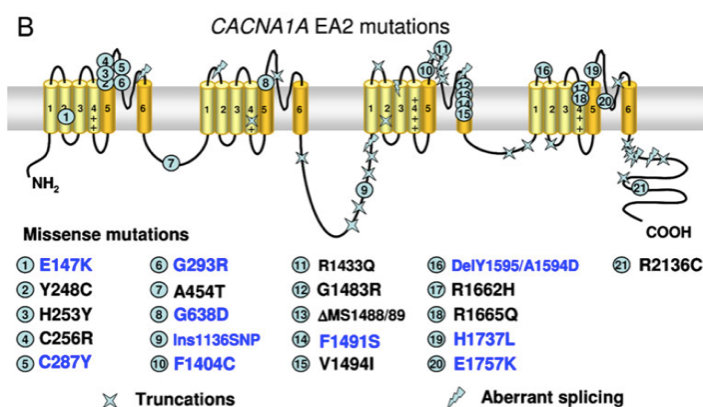


Figura 12. Localización de mutaciones en el canal que producen EA2

Tratamiento

La **acetazolamida** es un inhibidor de la anhidrasa carbónica utilizado para controlar o reducir la frecuencia de los ataques (Figura 13). Generalmente los pacientes lo toleran bien aunque puede tener algunos efectos adversos como parestesias en las extremidades, rash y cálculos renales. No parece que prevenga la progresión de la enfermedad y su mecanismo de acción no está bien definido.

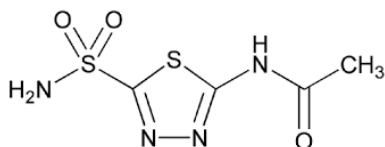


Figura 13. Estructura molecular de la acetazolamida

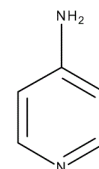


Figura 14. Estructura molecular de la 4-aminopiridina

La **4-aminopiridina** es un bloqueante de los canales de K⁺ que es capaz de restaurar algunos síntomas motores asociados a la EA2 como la precisión de la marcha (Figura 14). A concentraciones terapéuticas se ha visto que no modifica la actividad de las células de Purkinje en el cerebelo.

ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 6

Es un síndrome atáxico que comienza de forma tardía y progresa lentamente con una marcada atrofia a nivel cerebeloso, en especial en el vermis superior. Se caracteriza por una **pérdida severa de la función de las células de Purkinje** y, en menor medida, de las **células granulosas**. A veces puede estar precedida por una fase de disartria, nistagmo y vértigo.

La patología de esta enfermedad se puede explicar desde distintos puntos de vista.

La SCA6 está causada por **pequeñas expansiones de una secuencia de poliglutamina (PoliQ)** codificada por repeticiones del trinucleótido CAG y da lugar en una **pérdida de la función del canal de Ca²⁺**. La mutación se localiza en la cola C-terminal del exón 47 de algunos empalmes alternativos de mRNA que codifican la subunidad $\alpha 1A$ de Cav2.1. La repetición normal del trinucleótido es de 4-18 unidades mientras que los alelos expandidos tienen de 20-33 repeticiones; 19 repeticiones de CAG se considera un

“alelo intermedio” que predispone a la expansión anormal o se puede considerar como un factor de susceptibilidad con penetración y expansión variable. Se entiende por penetración a la presencia o ausencia de un fenotipo y por expansión el grado de expresión del fenotipo.

Se ha visto que existe una correlación inversa entre la edad de aparición de la enfermedad y el tamaño de los alelos expandidos y también entre la suma de las repeticiones de CAG y la edad de aparición de la enfermedad.

La formación de agregados son poco frecuentes a diferencia de otros desórdenes de poliQ y están preferentemente localizados en el citoplasma y muy rara vez en el núcleo de las células de Purkinje.

No está bien definido como la mutación en los pacientes con SCA6 tiene un efecto patológico sobre la función de los canales de Ca^{2+} , pero distintos experimentos corroboran la **pérdida de función del canal** con la mutación que se produce.

Además, se han obtenido distintos resultados en función del modelo utilizado. Parece ser que las discrepancias se deben a la utilización de diferentes isoformas de la subunidad $\alpha 1A$, subunidades auxiliares y del sistema celular. Sin embargo, en los estudios realizados con ratones transgénicos que expresaban la expansión poliQ no había cambios en la cinética de los canales P/Q de las neuronas cerebelosas.

Hay estudios que confirman la importancia de la función de la región C-terminal de la subunidad $\alpha 1A$ localizada en el citoplasma en la aparición de SCA6.

La **expansión de poliQ** solamente es tóxica en la célula cuando se inserta en la **región flanqueante de la cola C-terminal** que contiene una señal de localización nuclear y distintos sitios de unión de proteínas. A pesar de la evidencia de que el fragmento C-terminal se transporta al núcleo, su papel en este compartimento se desconoce.

Se ha demostrado que el **gen CACNA1 codifica un factor de transcripción** que coordina la **expresión de genes neuronales** asociados al desarrollo de las células de Purkinje. También se han encontrado secuencias de nucleótidos conocidas como sitios **internos de entrada al ribosoma (IRES)** que permiten la iniciación de la traducción del mRNA formado a partir del gen CACNA1A. La proteína formada corresponde a la $\alpha 1A$ C-terminal ($\alpha 1ACT$) y se ha investigado su papel en la regulación de la expresión de genes.

Gracias a la utilización de distintas técnicas, se han identificado **genes diana** (TAF1, BTG1, PMCA2 y GRN) abundantes en las **células de Purkinje** y se ha comprobado que los pacientes con SCA6 que tienen una mutación en la región C-terminal de la proteína tienen una menor expresión de estos genes causando un incremento en la muerte celular y en la neurodegeneración. Estos mismos resultados se han obtenido también *in vivo* en ratones que sobreexpresaban α 1ACT (SCA6). Tenían una menor expresión de TAF1, BTG1, PMCA2 y GRN y presentaban ataxia y atrofia cerebelosa cortical.

Se ha demostrado por tanto que el segmento C-terminal de Cav2.1 tiene un papel relevante en la actividad de la proteína y que los pacientes que sufren la SCA6 tienen alterados la mayoría de las funciones de la proteína.

Esta región del canal tiene capacidad para regularse a si misma debido a la presencia de zonas de unión a proteínas moduladoras de la actividad del canal como la calmodulina que interactúa con la mayoría de los canales de Ca^{2+} (Dunlap, 2007).

Tratamiento

Actualmente no existe una terapia para SCA6 ya que solo se puede recurrir a algunos fármacos que mejoran la sintomatología de los pacientes como la **acetazolamida**, un **inhibidor de la anhidrasa carbónica** a nivel cerebral que se ha utilizado para la EA2. Otras terapias están en fase de experimentación o su uso es aun controvertido como la **D-cicloserina** –un agonista parcial que se une a un sitio alostérico de los receptores NMDA- que podría mejorar la neurotransmisión a lo largo de las neuronas cerebelosas al estimular el metabolismo intracelular del (Glu).

En algunos casos raros de Parkinson asociado a SCA6, se ha utilizado **L- Dopa**.

Actualmente se están investigando la **gabapentina** y la **pregabalina** como posibles agentes terapéuticos.

Estos distintos abordajes terapéuticos reflejan el complejo mecanismo de la enfermedad que presenta características de enfermedad de poliQ, canalopatía y desregulación de la transcripción. La progresión de la enfermedad seguramente es el resultado de la sinergia de estos tres mecanismos que conduce a la muerte de las células de Purkinje.

CONCLUSIÓN

Tras el estudio de estas tres enfermedades, se puede concluir que producen una **atrofia cerebelosa** pero se **diferencian en la extensión y en el grado de degeneración neuronal**. Las mutaciones sin sentido producen cuadros más leves frente a aquellas mutaciones que producen proteínas truncadas, ya que cursan con ataxia severa y degeneración cerebelosa.

Los trabajos de investigación futuros deberían **promover el desarrollo de fármacos** capaces de restaurar la función de los canales de Ca^{2+} P/Q para tratar las patologías causadas por la alteración de los mismos, así como el estudio del mecanismo de acción de algunos fármacos ya utilizados.

Actualmente solo existen tratamientos profilácticos, que disminuyan los síntomas o que alarguen la aparición de los ataques. Para encontrar fármacos seguros, eficaces y de calidad es imprescindible **conocer el mecanismo fisiopatológico** de los desórdenes neuronales desde el punto de vista genético, molecular y bioquímico con el objetivo de identificar nuevas **posibles dianas terapéuticas**.

Para terminar, tras la búsqueda bibliográfica realizada para elaborar este trabajo, se ha visto que existen muchos más estudios sobre la FHM1 que para la EA2 y la SCA6, de forma que es conveniente comunicar al resto de profesionales la existencia de estas enfermedades para que no queden olvidadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frances M. Ashcroft. Ion Channels and Disease. University Laboratory of Physiology, Oxford, United Kingdom. Academic Press; 2000. pgs. 161-183.
2. Richard W. Hill y Gordon A. Wyse. Fisiología animal. Editorial médica panamericana. Capítulo 12.
3. Daniela Pietrobon. Cav2.1 Channelopathies. Springer-Verlag. 2010. 460:375–393.
4. Cinzia Costa, Alessandro Tozzi, Innocenzo Rainero, Letizia Maria Cupini, Paolo Calabresi, Cenk Ayata y Paola Sarchielli. Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. The Journal of Headache and Pain. 2013. 14 (1): 62.
5. Jijun Wan, Hafsa Mamsa, Janine L. Johnston, Elizabeth L. Spriggs, Harvey S. Singer, David S. Zee, Alhamza R Al-Bayati, Robert W. Baloh, Joanna C. Jen and CINCH Investigators. Large genomic deletions in CACNA1A cause episodic ataxia type 2. 2011 Septiembre; 51(2).
6. Paola Giunti, Elide Mantuano, Marina Frontali y Liana Venezianol. Molecular mechanism of Spinocerebellar Ataxia type 6: glutamine repeat disorder, channelopathy and transcripcional dysregulation. The multifaceted aspects of a single mutation. 2015 Febrero: 9(36).

7. Jin Tao, Ping Liu, Zheman Xiao, Hucheng Zhao, Benjamin R. Gerber, Yu-Qing Cao. Effects of familial hemiplegic migraine type 1 mutation T666M on voltage-gated calcium channel activities in trigeminal ganglion neurons. *Journal of Neurophysiology* Published 15 Marzo 2012. 107(6), 1666-1680.
8. Key Watase, Curtis F. Barrett, Taisuke Miyazaki, Taro Ishiguro, Kinya Ishikawa, Yuanxin Hu, Toshinori Unno, Yaling Sun, Sayumi Kasai, Masahiko Watanabe, Christopher M. Gomez, Hidehiro Mizusawa, Richard W. Tsein y Huda Y. Zoghbi. Spinocerebellar ataxia type 6 knockin mice develop a progressive neuronal dysfunction with age-dependent accumulation of mutant Cav2.1 channels. *Neuroscience*. 2008 Agosto 105(33).
9. J- Gazulla. Actualización en neuroquímica y terapéutica farmacológica de las ataxias cerebelosas. *Revista de neurología*, 2007; 45(1): 31-41.
10. V. Izaguirre, A. I. Zavaleta. Canales de Ca²⁺ voltajes dependientes. *Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú*. 1998. Vol. 1, no. 1.
11. Silberstein SD, Schoenen J, Göbel H, Diener HC, Elkind AH, Klapper JA, Howard RA. Tonabersat, a gap-junction modulator: efficacy and safety in two randomized, placebo-controlled, dose-ranging studies of acute migraine. 2009 Nov;29 Suppl 2:17-27.
12. Reuber A1, Russo AF. Olcegepant, a non-peptide CGRP1 antagonist for migraine treatment. 2007 Aug;10(8):566-74.
13. PL Durham, FG Garrett. Neurological mechanisms of migraine: potential of the gap-junction modulator tonabersat in prevention of migraine. 2009 Nov; 29(Suppl 2): 1-6
14. J. E. Baños, J. Malouf. GABAPENTINA: NUEVOS AVANCES EN TORNO A SU MECANISMO DE ACCIÓN. *Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida Universitat Pompeu Fabra. Barcelona*. 2002. Vol 9; 11(27): 56-57.
15. J. M. Solís, A. I. Herrero, N. del Olmo, G. García, J. R. González-Escalada. *Servicio de Neurobiología, Dpto. de Investigación. Unidad del Dolor, Hospital Ramón y Cajal*. NUEVOS MECANISMOS DEL TOPIRAMATO. 2001. Vol 8; 9(18): 51.
16. Karina Alviña, Kamran Khodakhah. The therapeutic mode of action of 4-aminopyridine in cerebellar ataxia. *The Journal of Neuroscience*. 2010 Nov 26. 30(21): 7258-7268.
17. Nadice J. Ortner and Jörg Striessnig. L-type calcium channels as drug targets in CNS disorders, Febrero 2016, 10:1, 7-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19336950.2015.1048936>
18. Daniela Pietrobon. Channelopathies. Marzo 2010. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204399>
19. Hugo Yuen Oviedo [Internet]. Fisiopatología de la migraña; [actualizado abril 09, 2016]. Disponible en: http://www.neurologoarequipa.com/?FISIOPATOLOGÍA_DE_LA_MIGRAÑA
20. Natàlia Mas, Francisco José Molina [Internet]. Neurodidacta; 2012. Disponible en: <http://www.neurodidacta.es/es/comunidades-tematicas/cefaleas/cefaleas/por-que-duele-cabeza/fisiopatologia-migrana>
21. Patri Tezanos. [Internet] ¿Qué significan las ondas gamma cerebrales?. 2013. Disponible en: <http://antroporama.net/que-significan-las-ondas-gamma-cerebrales/>
22. Emilio Presedo Rey. La teoría de la depresión propagada. *El Diario Montañés*. Febrero de 2007. Disponible en: http://www.eldiariomontanes.es/prensa/20070224/sociedad/teoria-depresion-propagada_20070224.html