



# Canalopatías: Disfunción de los canales de calcio voltaje dependientes como causa de enfermedades neuronales

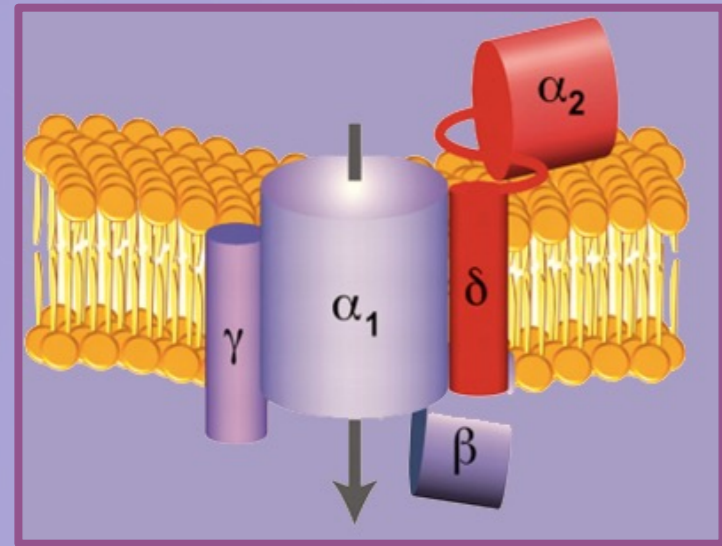


Beatriz Santamarina Alcantud  
Trabajo de fin de grado. Facultad de Farmacia. UCM

## Introducción

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



## 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 canales de  $Ca^{2+}$  voltaje dependientes (CCVD) tipo P/Q. Asimismo, se pretende encontrar posibles dianas terapéuticas

## 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. 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

### Migraña hemipléjica familiar tipo 1 (FHM1)

Es una enfermedad que suele aparecer al comienzo de la infancia con **episodios de dolor de cabeza intenso unilateral**. Puede estar precedido por síntomas transitorios neurológicos, frecuentemente de tipo visual (**aura**) y además produce debilidad motora y hemiparálisis.

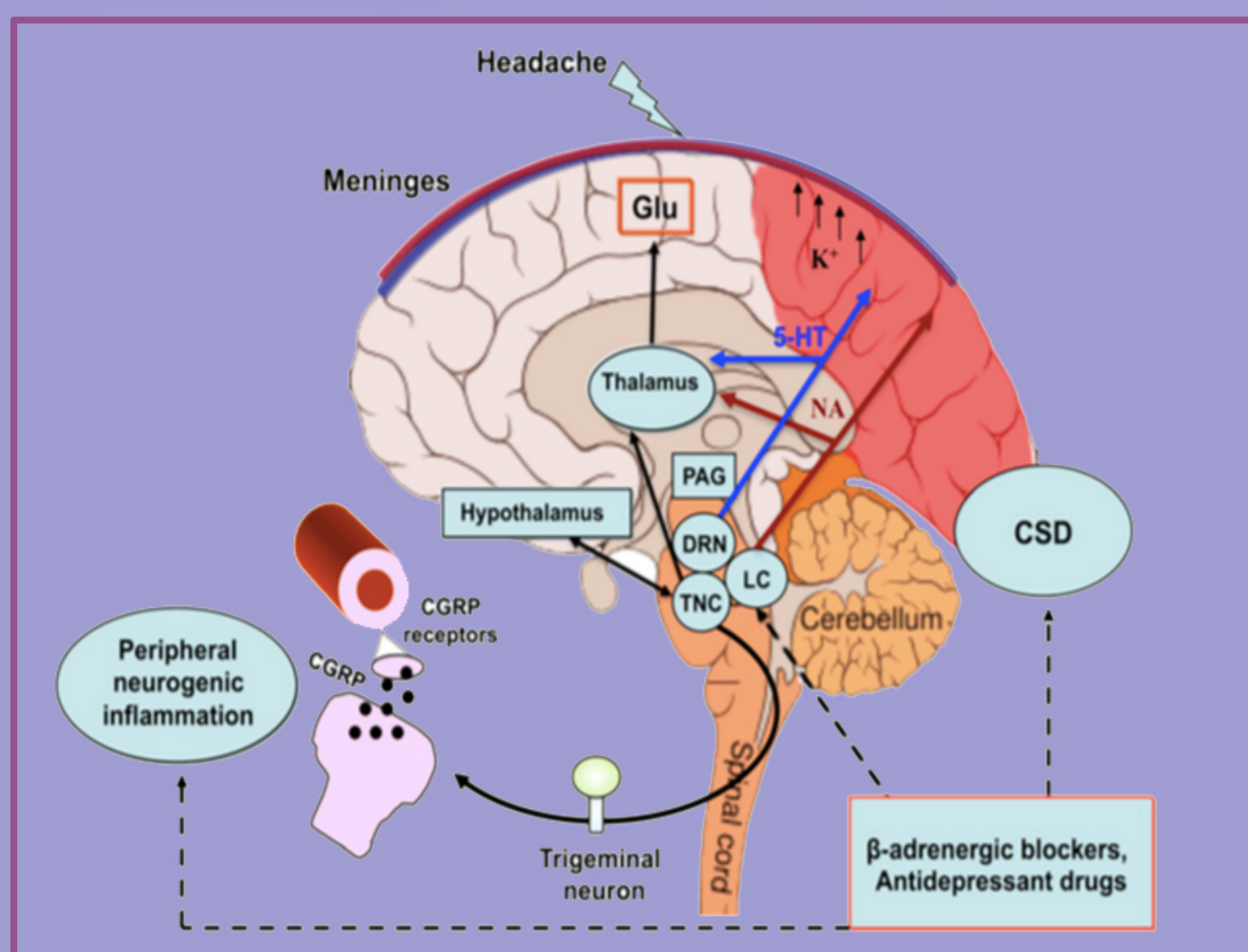
El inicio de la migraña requiere la **activación de los nociceptores meningo vasculares** situados en las aferencias del nervio trigémino (V par craneal).

La migraña está asociada a un **proceso inflamatorio neurogénico localizado** en las meninges que cursa con la **liberación de neuropéptidos** que 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 contribuye a la **vasodilatación**.

Este proceso inflamatorio produce una sensibilización a nivel periférico y central que dan lugar a dos fenómenos conocidos como hiperalgesia y alodinia.

### 1. Teoría de la depresión cortical propagada (CSD)

Consiste en un **frente de excitación neuronal** seguido de una **onda de depresión** que puede deberse a variaciones en la concentración de  $Ca^{2+}$ . Se caracteriza por variaciones en el potencial en reposo, disminución de la actividad sináptica tanto espontánea como evocada, liberación masiva y transitoria de glutamato (Glu) y  $K^+$ , elevación de NO y aumento transitorio del flujo sanguíneo cerebral seguido de una prolongada reducción del mismo. Los cambios bioquímicos llevados a cabo por esta onda pueden desencadenar la activación de receptores en las meninges y en la zona del sistema trigémino vascular.



### Ataxia episódica tipo 2 (EA2)

Es un desorden neuronal que 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.

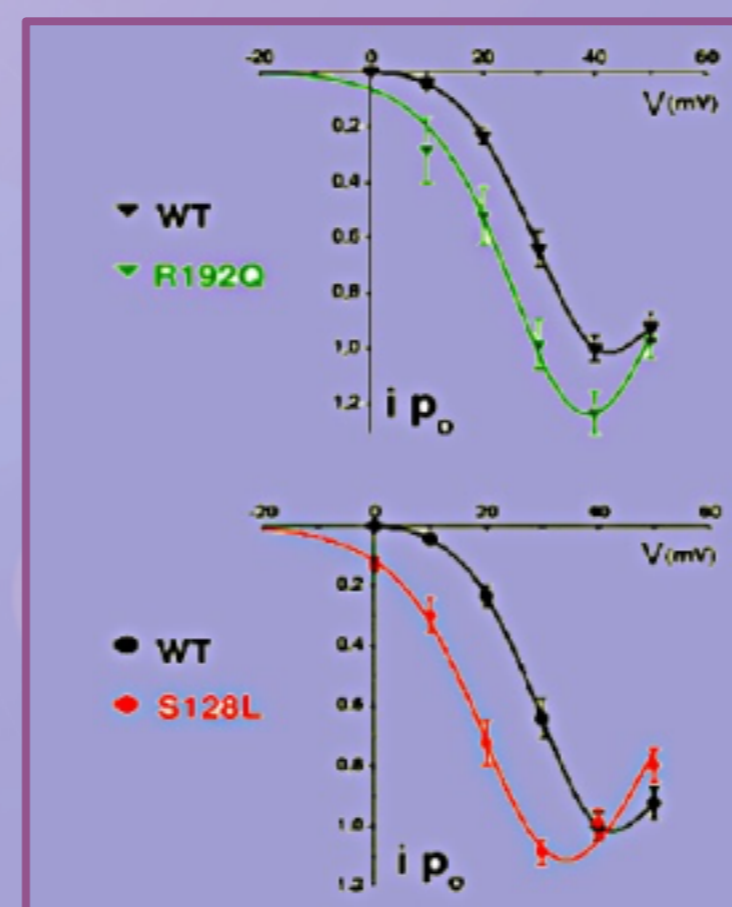
Existen **más de 50 tipos de mutaciones** en el gen CACNA1A responsables de la EA2. En la mayoría de los casos se produce la **formación de un mRNA alterado o una proteína truncada** que lleva a la **pérdida de función del canal**.

La **acetazolamida** es un inhibidor de la anhidrasa carbónica utilizado para controlar o reducir la frecuencia de los ataques.

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.

### 2. Modelos de ratones Knockin

Mediante métodos de ingeniería genética se han desarrollado dos tipos de modelos animales. En ambos casos hay una **activación de los canales de  $Ca^{2+}$  de tipo P/Q** con voltajes de activación 8-9 mV más negativos. Se ha visto que con estímulos de menor intensidad, **se aumenta la función del canal** en los ratones con S218L y en menor medida en los R129Q



### 3. Tratamiento

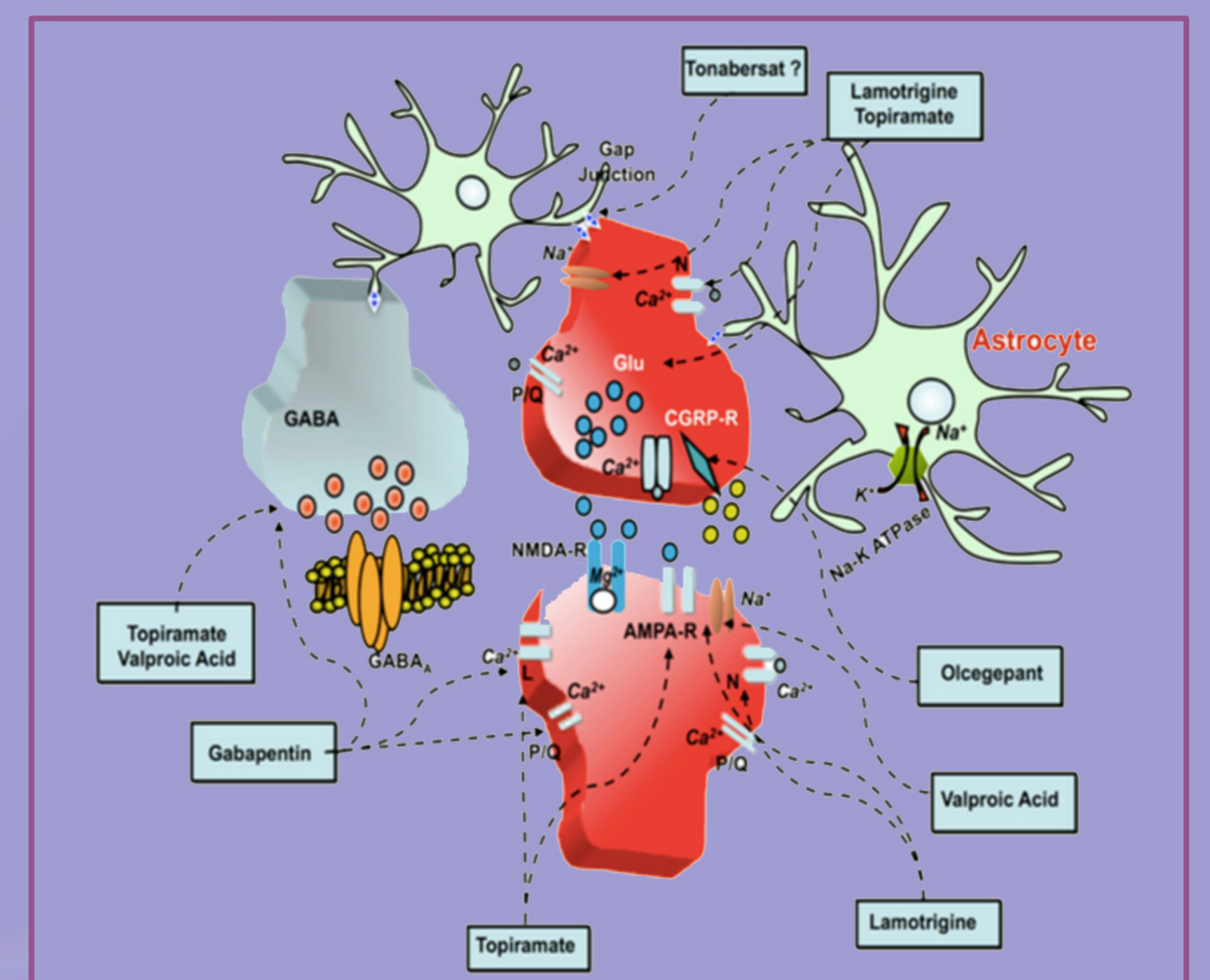
La **gabapentina** es un análogo del neurotransmisor GABA. Se ha visto que es capaz de modular diversos canales iónicos al unirse a la subunidad alfa2delta1 y alfa2delta de los CCDV, cuya función consiste en aumentar la expresión funcional de los canales de  $Ca^{2+}$ . También disminuye la transmisión de Glu porque inhibe la activación de los receptores NMDA.

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

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.

El **topiramato** 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

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  $Na^+$ .



El **Tonabersat** es un derivado de benzopirano. 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.

### Ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA6)

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**.

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  $Ca^{2+}$** . La mutación se localiza en la cola C-terminal del exón 47 de algunos empalmes alternativos de mRNA que codifican la subunidad  $\alpha_1A$  del CCVD Cav2.1.

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.

Gen	Locus	Proteína
CACNA1A	19p13	Subunidad alfa1A del canal de $Ca^{2+}$ P/Q voltaje dependiente

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

## Conclusión

Las tres enfermedades producen una **atrofia cerebelosa** pero se **diferencian en la extensión y en el grado de degeneración neuronal**.

Los trabajos de investigación futuros deberían **promover el desarrollo de fármacos** capaces de restaurar la función de los canales de  $Ca^{2+}$  P/Q, 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 las **posibles dianas terapéuticas**

## Bibliografía

- Frances M. Ashcroft. Ion Channels and Disease. University Laboratory of Physiology, Oxford, United Kingdom. Academic Press; 2000. pgs. 161-183.
- Richard W. Hill y Gordon A. Wyse. Fisiología animal. Editorial médica parnamericana. Capítulo 12.
- 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. Publicado el 15 Marzo 2012 Vol. 107 no. 6, 1666-1680.
- Paola Giunti, Elide Mantuano, Marina Frontali y Liana Venezianol. Molecular mechanism of Spinocerebellar Ataxia type 6: glutamine repeat disorder, channelopathy and transcriptional dysregulation. The multifaceted aspects of a single mutation. 2015 Febrero: 9(36).