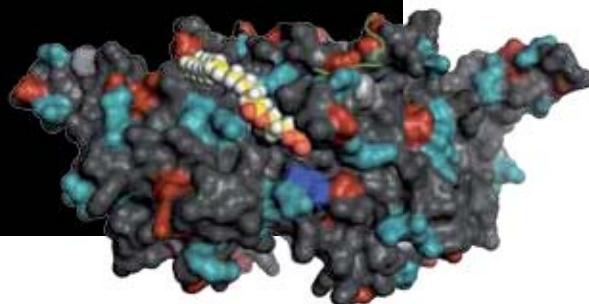


El ácido lisofosfatídico activa directamente el canal iónico TRPV1 a través de fibras terminales tipo C*

Reseña

León D. Islas^a



La membrana plasmática constituye tanto una barrera como una interfase de comunicación entre las células y el mundo exterior. Esta comunicación se lleva a cabo mediante la activación de varios tipos específicos de proteínas de la membrana. Entre estas proteínas se encuentran algunas muy variadas denominadas canales iónicos. Los canales iónicos son proteínas residentes de la membrana plasmática (**figura 1**) especializadas en el transporte de iones y que son de fundamental importancia en la conversión de señales diversas a señales eléctricas en diversos tipos celulares y principalmente células excitables. Muchos de estos canales son una

verdadera ventana al exterior de la célula y como tales, son cruciales elementos de esencialmente todos los sistemas sensoriales de los organismos y por la misma razón, su mal funcionamiento puede ser responsables de varias patologías.

La principal función de estas proteínas es la conducción de iones a través de un poro de selectividad y una compuerta de activación que es regulada por el o los mecanismos de activación preferentes de cada canal. Por ejemplo, algunos canales iónicos se abren y cierran por cambios en el potencial eléctrico de la membrana, y es muy común que el estado abierto sea favorecido cuando el potencial de membrana se hace positivo.

La apertura de algunos otros canales se puede efectuar cuando éstos unen sustancias que actúan como ligandos específicos (por ejemplo, neurotransmisores) y otros más pueden regular su activación por cambios en la tensión física de la membrana plasmática o por cambios en la temperatura o por la señalización hormonal. Es importante hacer no-

^aProfesor Asociado, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM

* Andrés Nieto-Pozadas, Giovanni Picazo-Juárez, Itzel Llorente, Andrés Jara-Oseguera, Sara Morales-Lázaro, Diana Escalante-Alcalde, León D. Islas, Tamara Rosenbaum. Lysophosphatidic acid directly activates TRPV1 through a C-terminal binding site. *Nature Chemical Biology*. 2012;8(8):737.

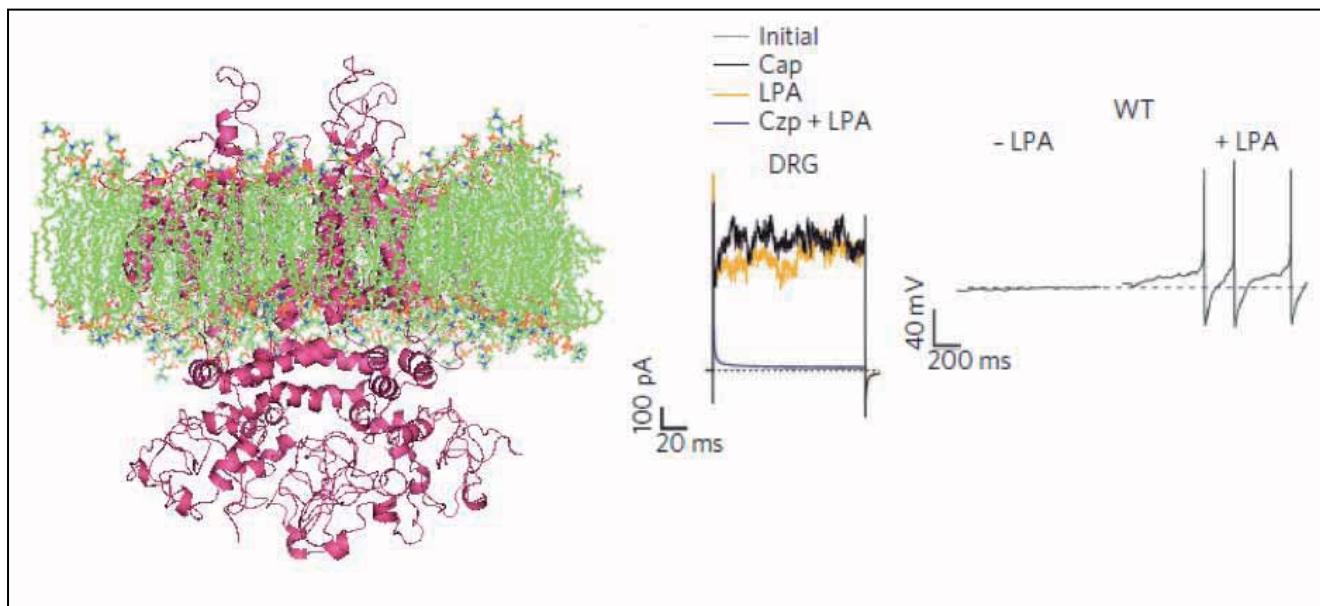


Figura 1. La figura muestra un modelo molecular del canal TRPV1 en la membrana plasmática (verde) con la región intracelular carboxilo terminal responsable de la unión de LPA (púrpura). En el panel derecho se muestran registros eléctricos de las corrientes iónicas producidas por TRPV1 tras su activación por LPA (trazo amarillo), así como la generación de potenciales de acción repetitivos producidos en presencia de LPA en células que tienen el canal, como las neuronas del ganglio de la raíz dorsal.

tar que las respuestas de los canales iónicos al estímulo o estímulos activadores específicos se puede modular por otros factores, mediante mecanismos allostéricos. Así por ejemplo, la contribución de un canal iónico específico a la producción de señales eléctricas se encuentra modulada por diferentes neurotransmisores o por la liberación de neuromoduladores. Esta es la base molecular en la que se fundamenta el funcionamiento del sistema nervioso autónomo, por sólo mencionar uno muy importante

Existe una gran diversidad genética y estructural entre los canales iónicos conocidos. Algunas familias se especializan en la respuesta a algún estímulo específico, como los canales sensibles a voltaje, mientras otros funcionan como receptores polimodales o sensibles a múltiples y variados estímulos. Uno de los principales receptores de la sensación de temperaturas altas y de varios compuestos químicos que producen una sensación de pungencia o picor es el canal iónico denominado TRPV1, también conocido como el receptor de capsaicina, el compuesto responsable del picor de los tan Mexicanos

chiles. Este canal es un miembro importante de una de estas familias de receptores polimodales, la familia de canales iónicos conocidos como TRP (*transient receptor potential*, en inglés). Muchos de los miembros de esta familia, incluido el TRPV1, son canales no selectivos que permiten el paso de distintos cationes, con una permeabilidad muy alta al ion calcio. Es por esta razón que la contribución de estos canales a la señalización está mediada importantemente por incrementos en la concentración intracelular de calcio.

Este canal se expresa preferencialmente en terminales nerviosas libres que envían sus señales a neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal a través de fibras tipo C y tipo 2 $\alpha\delta$. Una consecuencia evolutiva de esta distribución es que las señales fisiológicas normales mediadas por TRPV1 han sido adaptadas por los mamíferos para también señalizar sensaciones dolorosas cuando se produce un estímulo doloroso de origen periférico.

Los mecanismos de producción y codificación del dolor están muy relacionados con los de la in-

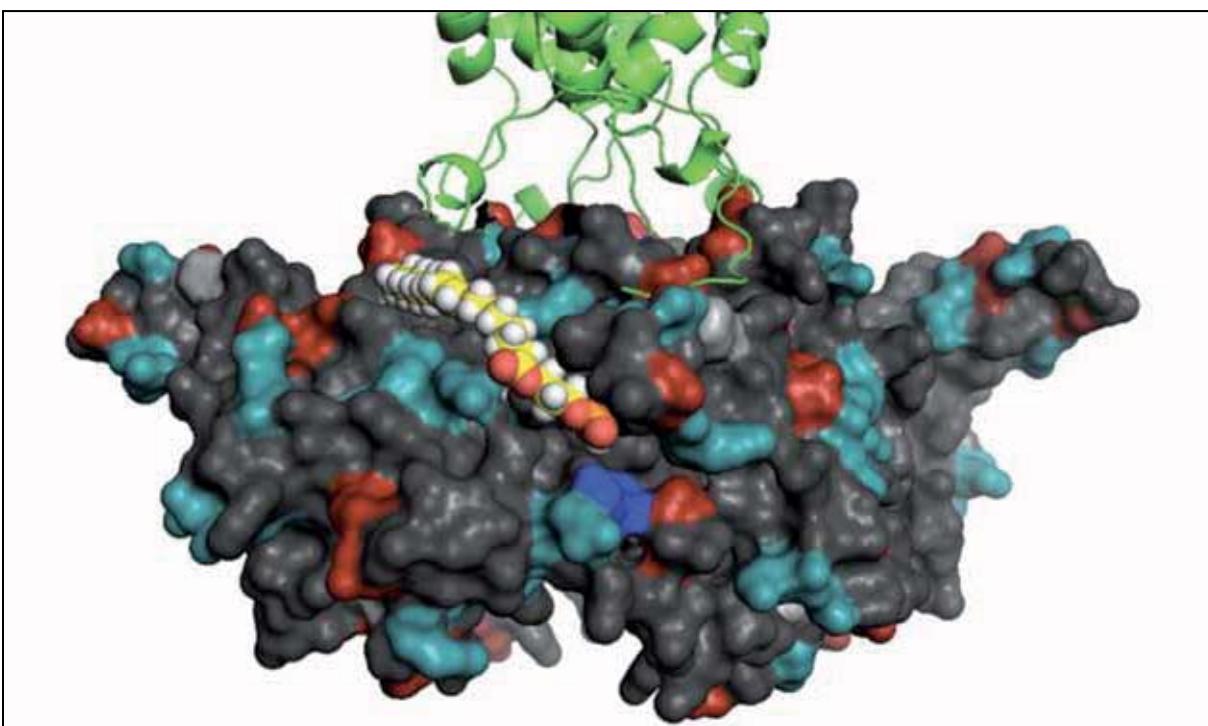


Figura 2. Modelo molecular de la unión del LPA (bolas amarillas, blancas y naranjas) con el carboxilo terminal del canal TRPV1. Nótese la cercanía de las cabezas polares (cargadas negativamente) del LPA (bolas anaranjadas, que representan grupos fosfato) con el residuo de carga positiva, la lisina 710 del TRPV1, indicado en color azul fuerte.

flamación y TRPV1 ha sido implicado en estos procesos, debido a que es modulado por una multitud de substancias proinflamatorias e inflamatorias liberadas durante y después de un insulto que deriva en inflamación y dolor. Por ejemplo, el dolor neuropático producido por desmielinización de nervios periféricos, ha sido asociado a la modulación positiva de TRPV1 es decir, un incremento de su actividad. Se han avanzado algunas hipótesis, como las que proponen que factores liberados por la fibra nerviosa desmielinizada promueven la activación de cascadas de segundos mensajeros que terminan en la fosforilación de TRPV1, es decir, la adición de un grupo fosfato mediada por enzimas denominadas proteína-cinasas. La fosforilación de TRPV1 deviene entonces en una mayor actividad de esta proteína y una mayor percepción de la señal dolorosa.

Entre algunas de las substancias que se ha demostrado son liberadas por la desmielinización, se encuentra el ácido lisofosfatídico (LPA). Este es un

lípido bioactivo, que es también liberado mayoritariamente en procesos inflamatorios por las plaquetas, por lo que también está asociado a patologías cardiovasculares.

Como se ve, los mecanismos por los que se lleva a cabo la participación del canal TRPV1 en los procesos de inflamación y dolor es un tema de la mayor relevancia clínica, que, sin embargo, apenas se a empezado a explorar.

El artículo que se reseña aquí, es entonces de gran interés, pues describe un mecanismo novedoso por el cual el LPA sería capaz de mediar algunas de sus acciones actuando directamente sobre el canal TRPV1. Si bien, y como ya se mencionó, el LPA había sido involucrado como un importante mediador del dolor, los grupos de Escalante, Islas y Rosenbaum describen por primera vez al canal TRPV1 como un efector de la acción del LPA y demuestran que esto ocurre como resultado de una interacción directa del LPA con TRPV1. Esto es

muy relevante puesto que se ha sabido hasta ahora que todas las acciones del LPA son mediadas por sus receptores de membrana específicos.

El trabajo, que fue publicado en la revista *Nature Chemical Biology*, describe no sólo que el LPA es capaz de actuar directamente sobre TRPV1 para producir dolor, sino que describe tanto los mecanismos celulares como moleculares de la interacción y el posible mecanismo de activación. Los autores empiezan por mostrar que el LPA es capaz de producir dolor en ensayos conductuales en que se inyectan cantidades conocidas de LPA en ratones. Mediante el uso de los ratones *knock-out* en TRPV1 (es decir, ratones transgénicos con TRPV1 genéticamente removido), se demuestra que gran parte de esta respuesta conductual está mediada por este canal. También, los autores demuestran de manera importante que hay un correlato fisiológico a la respuesta conductual al LPA a nivel celular. La aplicación de LPA extracelular en neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG), desata la activación de corrientes mediadas por TRPV1 y la concomitante producción de potenciales de acción (**figura 1**), es decir, una respuesta eléctrica en la neurona DRG, lo que constituye la base celular de las respuestas conductuales. Estas respuestas se encuentran ausentes de nuevo en ratones *knock-out*, también denominados TRPV1^{-/-}.

Una evidencia más del papel fisiológico del LPA en la sensación del dolor, mediante la activación de TRPV1, es que en otro tipo de ratones transgénicos, en que genéticamente se encuentra elevada la concentración de LPA en el sistema nervioso, son hiperalgésicos y esta respuesta elevada a estímulos dolorosos está mediada por TRPV1, dado que los dobles mutantes, o sea ratones con LPA elevado pero sin TRPV1 funcional, no son hiperalgésicos y no hay respuesta fisiológica de las neuronas DRG al LPA.

TRPV1 es un canal iónico que, como algunas otras proteínas de membrana, requiere de la unión del lípido de señalización, es este caso del fosfatidil inositol 4,5-bifosfato (PIP2), para poder responder a la unión de su activador canónico, la capsaicina. La interacción de este lípido con la proteína de TRPV1, si bien no está completamente entendida, se sabe ocurre a través de la unión de PIP2, que tiene

carga eléctrica negativa, mediante un mecanismo electroestático. El ácido lisofosfatídico (LPA), al ser un fosfolípido, también contiene una cabeza polar con carga negativa. Estos autores demuestran que el sitio de unión del LPA es compartido con uno de los sitios de unión de PIP2 ya descritos en TRPV1, que se encuentra localizado en una región intracelular del dominio carboxilo terminal que tiene una carga neta positiva. Para demostrar convincentemente este punto se emplearon tanto mutaciones que neutralizan o revierten la carga eléctrica del sitio de unión putativo, como ensayos de unión directa del LPA al canal iónico purificado en membranas. También se demostró que el sitio es compartido por estos 2 lípidos, mediante mediciones de la competencia entre LPA y PIP2 por su unión a TRPV1 (**figura 2**). Finalmente, uno de los rasgos más importantes de la investigación básica de frontera es su carácter interdisciplinario. Así, los resultados experimentales del trabajo reseñado se razonaron en un modelo matemático de interacción entre estas 2 moléculas, que es capaz de reproducir fielmente los datos experimentales y permite tener una visión global de los mecanismos propuestos.

Es importante destacar que este trabajo constituye una contribución original, por científicos mexicanos, al relevante campo de los mecanismos moleculares del dolor, pues es una demostración muy clara de la participación del LPA en las vías de dolor neuropático, a través de la activación directa de uno de los principales caracteres en juego, el canal TRPV1. Esta contribución no sólo demuestra como la investigación básica contribuye al esclarecimiento de fenómenos clínicos aún poco comprendidos, sino que también abre la puerta a futuros estudios sobre mediadores lipídicos de dolor y a la posible producción de moduladores de TRPV1 o de la producción de LPA, como analgésicos. Otra de las consecuencias de los resultados de esta investigación, es que se vislumbra una participación amplia del LPA y el TRPV1 en otros procesos fisiopatológicos. Por ejemplo, el dolor asociado a algunos padecimientos cardiovasculares como la angina de pecho, se asocia a una actividad plaquetaria incrementada que bien podría mediar sus efectos a través de la interacción de LPA con TRPV1. ●