

GLUTAMATO Y DEMENCIA

Rafael P. Alarcón Velandia

Médico Psiquiatra, MSP

Profesor Titular

Clínica de la Memoria, las Demencias y el Envejecimiento Normal

Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia

Resumen

Se realiza una revisión de los principales conceptos de la neurotransmisión glutamérgica, de sus receptores y del potencial de acción, así como de su relación con el aprendizaje y la memoria.

Se relacionan algunos de los estudios llevados a cabo hasta el momento regulando la acción del glutamato a nivel celular.

Abstract

Glutamatergic neurotransmission and its relation with Memantine HCL. A new possibility in the treatment of dementia.

A review of the principal concepts related to glutamatergic neurotransmission, receptors and action potential is elaborated, in connection with its relation with learning and memory functions. Studies using Memantine, a molecule that regulates glutamate action at the cellular level, are analyzed.

Palabras clave: glutamato, neurotransmisión, potencial de acción, memantina.

Durante el proceso de envejecimiento y en estados demenciales se ha observado aumento en los neurotransmisores excitatorios **glutamato y aspartato**. El primero es considerado como el principal neurotransmisor excitatorio rápido del cerebro (corteza e hipocampo) el cual actúa sobre diferentes subtipos de receptores (ver Tablas 1 y 2).

Receptores ionotrópicos		
<i>Clase Funcional</i>	<i>Agonistas</i>	<i>Antagonistas</i>
NMDA (N-Metil-D-Aspartato) NMDA	Glutamato	d-AP5, d-APV
	Aspartato	2R-CPPene
	MK-801	
	Ketamine	
Fenilciclidina		
AMPA (A-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-Isoxazol-ácido Epropiónico)	Glutamato	CNQX
	AMPA	NBQX
	Kainate 5-fluorowillardine	GYK153655
Kainato Kainato APTA	Glutamato	CNQX
	LY294486	

Tabla 1

El receptor AMPA regula la entrada de sodio a la neurona. La unión de glutamato a estos hace que se abran los canales iónicos asociados y al entrar el sodio eleva el potencial postsináptico excitatorio (PPSE, Figura 1). Los receptores NMDA regulan la entrada de calcio a la neurona. Con deficiencia de glutamato los canales iónicos asociados a los receptores NMDA son bloquea-

dos por el magnesio y no se abren, imposibilitando la entrada de calcio (Figura 1).

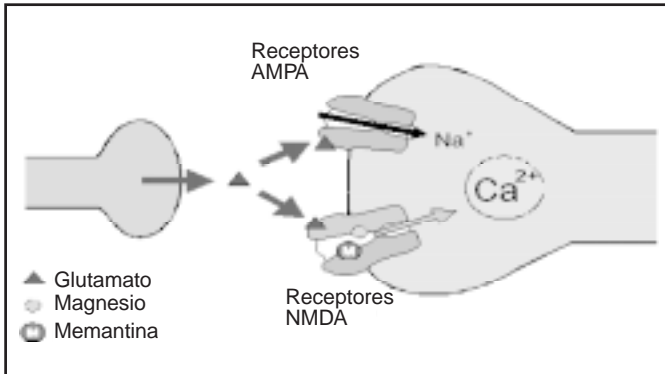


Figura 1

acompañada de excesivas concentraciones de calcio activa la proteasa C produciendo cambios enzimáticos importantes a nivel celular, como la fosforilación anormal de la proteína Tau, la cual se convierte en neurofibrillas helicoidales dobles, rompiendo el citoesqueleto y destruyendo la membrana neuronal, llevando a deterioro funcional y muerte celular retardada. Este proceso está acentuado en áreas subcorticales, hipocampo y en áreas asociativas del neocórtex, especialmente en las capas III y V. Los antagonistas del receptor NMDA deberían interferir con este proceso y detener, o hacer más lento, el progreso de la enfermedad (Figura 2).

Receptores metabotrópicos		
Clase funcional	Agonistas	Antagonistas
Grupo I	IS, 3R-ACPD	AIDA
DHPG	CBPG	
Grupo II	IS, 3R-ACPD	EGLU
DCG, IV	PCCG-4	
APDC		
Grupo III	LAP-4	MAP-4
IS, 3R-ACPD	MPPG	

Tomado de Nestler E, Hyman S and Malenka R. Neurofarmacología molecular edit. McGraw-Hill Companies, Inc USA, 2001

Tabla 2

La neurotransmisión glutamatérgica fisiológica es la llamada "Potenciación de Largo plazo" (LTP). La inducción de LTP interviene como un mecanismo de la memoria y del aprendizaje, así como en el desarrollo de la plasticidad sináptica del cerebro e involucra a los receptores NMDA y AMPA, pero su mantenimiento parece ser mediado solamente por los últimos.

El flujo de calcio a través de los canales del receptor NMDA potencializa la LTP. La sobreexcitación de la neurona por la estimulación de los receptores NMDA

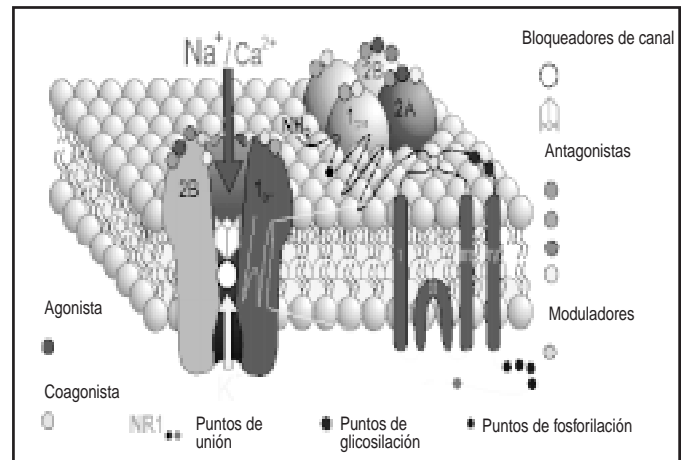


Figura 2

El glutamato se ha relacionado con los procesos de deterioro cognoscitivo, especialmente de tipo demencial, por las siguientes consideraciones:

- Es el principal neurotransmisor excitatorio en el hipocampo y corteza cerebral.
- Actúa como excitotóxica cuando se libera en cantidades abundantes y de manera prolongada, llegando a producir daño y muerte neuronal.
- Hay correlación entre los daños de neuronas glutamatérgicas y el déficit cognoscitivo y de memoria observados en la demencia.

Los trastornos de la función cerebral conllevan a alteración de la neurotransmisión glutamatérgica. Los agentes que bloqueen la estimulación patológica de los receptores NMDA protegen contra la neurotoxicidad por el glutamato y al mismo tiempo restauran la función fisiológica de las neuronas siguientes.

La memantina es un modulador del glutamato, antagonista específico, de afinidad moderada, no competi-

tivo del receptor NMDA, con potente dependencia al voltaje y una rápida cinética bloqueo/desbloqueo. Actúa sobre la neurotransmisión glutamatérgica alterada así: Si la liberación del glutamato es excesiva, como ocurre en los estados isquémicos o hipóxicos, la memantina actúa como antagonista no competitivo NMDA, utilización y voltaje dependiente, bloquea el canal de calcio asociado al glutamato, inhibiendo la acción excitotóxica del mismo. Si el daño neuronal producido significa que se libere insuficiente glutamato, memantina funciona como agonista AMPA, activando el canal de sodio y mejorando los déficits neurológicos. En patologías subcorticales los antagonistas de NMDA funcionan como neuroprotectores y, sintomáticamente, como dopaminomiméticos funcionales.

Los estudios electrofisiológicos nos brindan información sobre la formación de la memoria a través del Potencial de Largo Término (LTP): Al estimular la neurona presináptica se aumenta la cantidad de glutamato liberado. Su unión a los receptores AMPA induce a una despolarización adicional repetitiva. Como resultado del cambio prolongado en el potencial celular, se levanta el bloqueo voltaje-dependiente de los canales asociados al NMDA que era mantenido por el magnesio, lo cual permite que el calcio pueda entrar a la neurona e induzca procesos calcio-dependientes, incluyendo la transcripción y translación del ADN en el ARNm y proteínas. Como resultado de los cambios prolongados en la sensibilidad de los receptores AMPA, se puede “recordar” el acontecimiento en un momento posterior (Figura 3).

La liberación sináptica de glutamato a corto plazo determina procesos importantes como la memoria y el aprendizaje; una liberación prolongada de glutamato origina enfermedades neurodegenerativas, agudas y crónicas, como la hipoxia, isquemia, Evento Cerebrovascular y demencias de tipo Alzheimer y vascular.

La elevación del glutamato anula el bloqueo de los receptores NMDA, lo que produce un aumento de la entrada de calcio a la neurona, produciendo efectos neurotóxicos y neurodegeneración. Como resultado del daño neuronal, la cantidad de glutamato liberado por las neuronas afectadas disminuye con lo que se reduce la entrada de sodio en las neuronas subsiguientes, deteriorándose la información y produciendo trastornos de tipo cognoscitivo, falta de impulso vital y disfunción motora.

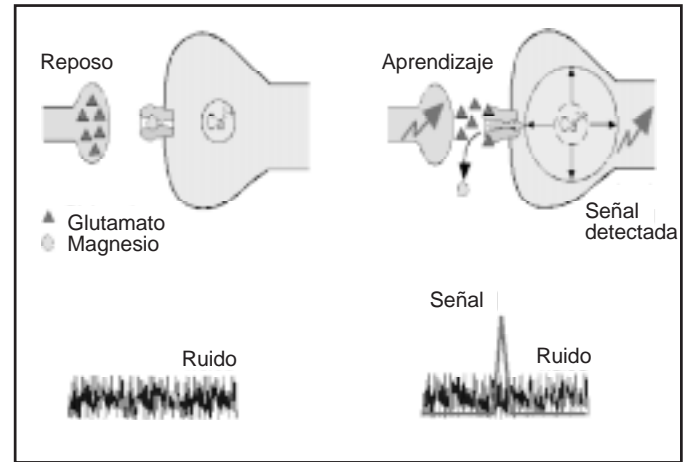


Figura 3

En el estudio de Francis y colaboradores se refiere que en demencias avanzadas los lugares de unión del glutamato en el hipocampo, prácticamente, han desaparecido. Reportes de estudios de Greenamyre, y de Palmer y sus colaboradores, han apoyado estas observaciones.

Los trastornos de la función cerebral se han asociado, en parte, con los problemas de la neurotransmisión glutamatérgica de la siguiente forma:

El bloqueo por el magnesio del canal receptor NMDA produce una protección fisiológica contra la excitotoxicidad del glutamato. Esta protección se pierde en presencia de altas y prolongadas concentraciones del neurotransmisor, puesto que anula el bloqueo por el magnesio a través de la despolarización celular. Como consecuencia, la pérdida del bloqueo por el magnesio lleva a deterioro de la función neuronal. La pérdida de fibras de asociación mediadas por el glutamato se ha correlacionado con la clínica de la demencia.

A través de la sustitución del magnesio, la memantina actúa como un rápido bloqueante del canal de los receptores NMDA voltaje-dependiente, con un efecto funcionalmente sintomático y neuroprotector. La acción de la memantina sobre la neurotransmisión glutamatérgica depende del estado funcional de las neuronas pre y postsinápticas; de las sinapsis glutamatérgicas y de la concentración de glutamato en la hendidura sináptica.

La memantina intensifica la transmisión sináptica normal y se hace cargo del bloqueo fisiológico de los receptores NMDA por el magnesio, previniendo la entrada

Estudios sobre la acción neuroprotectora de la memantina		
Investigador	Año	Investigación
Misztal et al.	1986	In vivo (animales)
Seif	1990	In vivo (isquemia cerebral animales)
Wulfrot	1992	In vivo (isquemia cerebral animales)
Backhaus et al.	1992	In vivo (isquemia cerebral animales)
Ditzler	1991	Demencias
Gortelmeyer et al.	1992	Demencias
Pantev et al.	1993	Demencias

Tabla 3

masiva de calcio a la neurona y la subsiguiente excitotoxicidad del glutamato. Parece actuar de forma neuroprotectora frente a la activación excitotóxica de los receptores del glutamato, preservando su activación fisiológica.

Estudios sobre la acción neuroprotectora de la memantina		
Investigador	Año	Investigación
Chen et al.	1992	In vitro
Parsons et al.	1993	In vitro
Bisaga et al.	1994	In vitro
Neugebauer et al.	1993	In vivo (animales)
Keilhoff y Wolf	1992	In vivo (animales)
Herrero et al.	1994	En neuronas cultivadas
Wenk et al.	1995	In vivo (memantina previene déficit colinérgico inducido por NMDA causado por degeneración del núcleo basal de Meyner)

Tabla 4

Estudios sobre la acción neuroprotectora de la memantina		
Investigador	Año	Investigación
Parsons et al.	1994	Demencias
Dimpfel	1994	Demencias
Ambrozi y Danielczyk	1988	Demencias ensayos clínicos
Tempel.	1988	Demencias ensayos clínicos
Coper y Kanowsky	1976	Ensayos clínicos
Amaduci et al.	1990	Ensayos clínicos
Reisberg et al.	1997	Ensayos clínicos
Whitehouse	1997	Ensayos clínicos

Tabla 5

La acción de la memantina se ha valorado con tratamientos de fase corta (de 4 a 6 semanas) y tratamientos en fase prolongada (12 a 14 meses) observando efectos sobre las funciones cognitivas (memoria y atención), estado de ánimo y trastornos emocionales, actividad motora, comportamiento social y autonomía, así como sobre la apatía y la pérdida de la iniciativa.

Conclusión

Se está revelando la asociación entre la acción del glutamato y los procesos cognoscitivos, especialmente los relacionados con la memoria, y su acción tanto fisiológica como patológica. El impacto de la participación del glutamato en los procesos de deterioro cognitivo de tipo demencial puede ser disminuido y en parte controlado por la acción de los antagonistas no competitivos del NMDA. Además, parece tener implicaciones en el control de los síntomas afectivos y comportamentales.

Lecturas recomendadas

1. Gortelmeyer R, Pantev M, Parsons C y Quack G. El Tratamiento del Déficit Cognitivo con memantina, un modulador del sistema glutamatérgico. K Von Wild, Spektrum der Neurorehabilitation, Munchen, 1993.

2. Muñoz Mario. La Disfunción Cognoscitiva de Origen Vascular, conferencia Clínica Shaio, Bogotá, 2001.
3. Nestler E, Imán S and Malenka R. Molecular Neuropharmacology, edits. McGraw-Hill Companies, Inc, USA, 2001.
4. Erbler Hans. El Sistema Glutamatérgico con Memantina como Blanco Terapéutico con Especial Énfasis en el Antagonismo de los Receptores NMDA. Conferencia en Simposio sobre Demencias en Cartagena, 2001.
5. 6th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders. Clinical improvement in placebo controlled trial with memantine in care dependent patients with severe dementia, Amsterdam, 1998.
6. Francis PT, Simms NR, Proctor AW and Bowen DM. Cortical pyramidal neuron loss may cause glutamatergic hypo activity and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *J. Neurochem*, 1993, 60, 1589:1604.
7. Greenamyre JT, Maragos EF, Albin RL et al. Glutamate transmission of toxicity in Alzheimer's disease. *Prog Neuro-Psych. Biol. Psych*, 1988, 12, 421.430.
8. Winblad B, Poritis N. Memantina en la demencia grave: resultados del Estudio M-Best. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 1999, 14, 135:146.
9. Medina MA, Escobar BM. Sistema glutamatérgico, primera parte: sinaptología, homeostasis y muerte celular. *Rev Colombiana de Psiquiatría*, Vol XXXI, 2002, 3: 103-118.
10. Zajaczkowski W, Frankiewicz T, Parsons C and Danysz W. Uncompetitive NMDA receptor antagonists attenuate NMDA induced impairment of passive avoidance learning and LTP. *Neuropharmacology*, 1997, 36, 961-971.