

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



Los Receptores de Kainato

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2019.06.1

Juan Lerma

Editor jefe de la revista *Neuroscience*

Biografía Resumen

Juan Lerma realizó su tesis doctoral en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, doctorándose por la Universidad Autónoma de Madrid en 1983. Tras una estancia en el Albert Einstein College of Medicine (NY), se incorporó al Instituto Cajal (CSIC) en 1990 y al Instituto de Neurociencias de Alicante (CSIC-UMH) en 2004, siendo su director de 2007 a 2016. Su principal contribución ha sido el descubrimiento de los receptores de kainato en neuronas, de sus mecanismos no canónicos de señalización y desvelar su papel en las enfermedades mentales. Es miembro de EMBO, de la Academia Europea y de varios comités científicos y editoriales internacionales. Ha recibido los premios "Cátedra Santiago Grisolia" (2002), Excelencia "Gabriel Alonso de Herrera" (2002), Fundación CEOE (2005), Alberto Sols (2006) y a la Carrera Investigativa (Perú, 2010). Ha sido presidente del Comité Regional Paneuropeo de IBRO, de la Sociedad Española de Neurociencia (SENC) y secretario general de FENS. Actualmente, es el editor jefe de la revista *Neuroscience*.

A pesar del progreso significativo en su importancia en la función cerebral, los receptores de kainato siguen siendo algo desconcertantes. Aquí se examinan los descubrimientos que relacionan estos receptores con la fisiología y su posible implicación en las enfermedades mentales.

Summary

Despite their progressive and significant importance in brain function, kainate receptors remain somewhat puzzling. Here we examine the findings that relate these receptors to physiology and their possible implication in mental diseases.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

El lugar donde una neurona se comunica con otra se llama sinapsis. Es ahí donde continuamente se da un complicado proceso de codificación-decodificación de información que tiene lugar en milisegundos y que involucra una refinada maquinaria molecular que actúa con una precisión exquisita. Cualquier fallo en este proceso da al traste con la función neuronal, afecta drásticamente el funcionamiento cerebral y es la base de un gran número de enfermedades cerebrales, tanto degenerativas, como mentales.

Un componente fundamental de esa maquinaria sináptica es el conjunto de receptores que perciben el mensaje químico proporcionado por una neurona a la siguiente. En las sinapsis excitatorias, esta función la median los receptores de glutamato. De las tres subfamilias de receptores de glutamato ionotrópicos, el papel en la fisiología cerebral y patología del receptor tipo kainato es menos conocido que el de otros receptores de glutamato.

Pero ¿cómo influyen los receptores de kainato (KARs) la comunicación entre las neuronas? Por un lado, los KARs se disponen en la membrana postsináptica junto a los otros receptores de glutamato (del tipo NMDA o AMPA) y desde ahí detectan la liberación de glutamato, produciendo dos tipos de señales. Una se debe a la apertura de los canales iónicos que ellos mismos forman, produciendo la despolarización de la membrana postsináptica; pero por otro lado, activan una proteína G que desencadena una cascada de segundos mensajeros, principalmente el IP3 y el diacilglicerol, que subsecuentemente pueden activar la Proteína Kinasa C y la liberación de Ca^{2+} desde el retículo. Esta señal es inesperada en un receptor ionotrópico dada su estructura molecular y constituye la base de la denominada señalización no-canónica (1, 2). Como quiera que sea, aquí los KARs contribuyen a la despolarización de la célula postsináptica y por tanto a su activación.

Sin embargo, al igual que otros receptores de neurotransmisores, los KARs también están situados en la terminal presináptica, donde se ha visto que controlan la liberación de neurotransmisor, tanto inhibitorio (GABA) como excitador (glutamato), en este punto pudiendo producir un desbalance del equilibrio excitación/inhibición cuando se activan de forma anómala. Igualmente, se ha visto que, durante el desarrollo, los KARs influyen en la maduración de los circuitos neuronales a través de sus dos formas de señalización, canónica -ionotrópica- y no canónica -metabotrópica- (3).

Como se indica en el esquema adjunto, los KARs pueden influir en el funcionamiento de los circuitos neuronales, contribuyendo al buen funcionamiento de los mismos en la función cerebral de generar respuestas comportamentales correctas con arreglo a las entradas sensoriales y perceptivas. Por la misma razón, cualquier descontrol en su funcionamiento puede ocasionar alteraciones de la conducta del individuo.

El papel de los KARs en la fisiología cerebral y sobre todo en su patología está pobremente conocido. La inhibición de la liberación de GABA en el hipocampo parece estar relacionada con el alto poder convulsivo que la activación de los KARs presenta. Pero también, la forma y la eficacia de las sinapsis pueden verse alteradas por cambios en su configuración molecular. La variación del número de copias (la delección o duplicación de una región cromosómica) de genes implicados en la función sináptica se han identificado recientemente como factores de riesgo en enfermedades como la esquizofrenia, el retraso mental o el autismo (4). En este sentido, se están empezando a aportar datos revelando que la expresión de algunos genes que codifican para subunidades de los KARs, como *GRIK2* y *GRIK4*, están alterados en estas enfermedades. Por ejemplo, se ha encontrado una disrupción del gen *GRIK4* asociado a individuos con esquizofrenia y retraso mental y el segmento cromosómico donde mapea *GRIK4* se ha encontrado duplicado *de novo* en casos de autismo (5). De hecho, esta región cromosómica es muy inestable y sufre translocaciones que originan ganancias o pérdidas de función de varios genes.

Recientemente, usando modelos de animales transgénicos, se ha podido comprobar que el exceso de función de algunas subunidades de los KARs (p.ej. GluK4) producen desbalances en el equilibrio excitación-inhibición alterando el funcionamiento de los circuitos neuronales en estructuras tan

importantes como el hipocampo y la amígdala cerebral (6, 7). Estos desbalances tienen su origen en un cambio de la ganancia de las sinapsis que conectan las neuronas en circuitos involucrados en la regulación de comportamientos sociales, de la ansiedad y la depresión, debido a un ligero incremento en la probabilidad con la que las terminales sinápticas liberan el glutamato (7). Estos datos recientes constituyen la prueba fehaciente del papel que los KARs pueden jugar en las enfermedades humanas y los identifican como posibles dianas terapéuticas.

Referencias:

1. Lerma, J., Marques, J.M., (2013). Kainate receptors in health and disease. *Neuron* 80, 292–311.
2. Valbuena, S., Lerma, J., (2016). Non-canonical Signaling, the Hidden Life of Ligand-Gated Ion Channels. *Neuron* 92, 316–329.
3. Marques, J.M., Rodrigues, R.J., Valbuena, S., Rozas, J.L., Selak, S., Marin, P., Aller, M.I., Lerma, J. (2013). CRMP2 tethers kainate receptor activity to cytoskeleton dynamics during neuronal maturation. *J. Neurosci.* 33, 18298–18310.
4. De Rubeis, S., et al. (2014). Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 515, 209–215.
5. Griswold, A.J., et al. (2012). Evaluation of copy number variations reveals novel candidate genes in autism spectrum disorder-associated pathways. *Human Molecular Genetics* 21, 3513–3523.
6. Aller, M.I., Pecoraro, V., Paternain, A.V., Canals, S., Lerma, J. (2015). Increased Dosage of High-Affinity Kainate Receptor Gene *grik4* Alters Synaptic Transmission and Reproduces Autism Spectrum Disorders Features. *J. Neurosci.* 35, 13619–13628.
7. Arora, V., Pecoraro, V., Aller, M.I., Román, C., Paternain, A.V., Lerma, J. (2018). Increased *Grik4* Gene Dosage Causes Imbalanced Circuit Output and Human Disease-Related Behaviors. *Cell Rep* 23, 3827–3838.

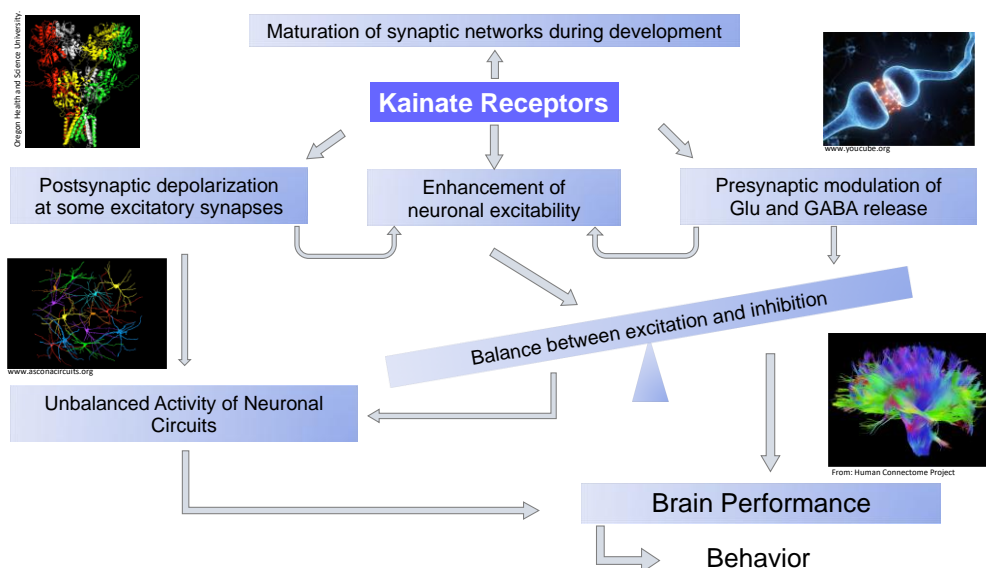


Figura. Los receptores de kainato pueden influir en las funciones cognitivas al modificar características funcionales clave de la actividad neuronal y circuitual. Modificado de Lerma & Marques, 2013 (1).