

# El glutamato: de nutriente cerebral a neurotóxico



El glutamato es un aminoácido cuya función en el sistema nervioso central consiste en facilitar y agilizar la comunicación entre las células nerviosas. Su estudio ayudará a comprender mejor su posible papel tóxico en el cerebro humano.

**Carlos Beas Zárate**

## DESCRIPCIÓN Y USOS DEL GLUTAMATO

**E**l glutamato es un aminoácido no esencial para los organismos en general, así como para el humano, dado que se puede fabricar fácilmente a partir de la glucosa, entre otros compuestos. Normalmente, su síntesis ocurre durante la degradación y metabolismo de la glucosa en el interior de la célula, en un organelo denominado mitocondria, por lo que no sería necesario ingerirlo de manera específica.

En la industria alimentaria, el glutamato, en forma de sal monosódica (glutamato monosódico) se utiliza como conservador en diversos alimentos, principalmente enlatados, en los que la concentración presente, gracias al metabolismo del propio glutamato en el organismo, no representa ningún riesgo. También se utiliza como saborizante en diversos alimentos, principalmente orientales, a una concentración tal que sus efectos secundarios son evidentes después de una ingesta abundante: en algunas personas induce hiperexcitabilidad y en ocasiones puede llegar a producir crisis convulsivas. A estos efectos se les co-

noce como “síndrome del restaurante chino”. Claro está que estos efectos secundarios se presentan sólo en personas con alta susceptibilidad convulsiva o con algún problema neurológico.

El glutamato también se encuentra en algunas bebidas refrescantes, cuyo consumo tiende a incrementarse dado el placer que causa. Sin embargo, a diferencia de otras formas de uso, la concentración de glutamato existente en este tipo de bebidas puede inducir a cierta habituación cuando su consumo es frecuente y en cantidad elevada. Finalmente, el glutamato monosódico se expende en el mercado abierto como “alimento para el cerebro”, en presentación de cápsulas de 500 miligramos y en dosis que superan un gramo por día. Estas dosis pueden comprometer el balance de concentración metabólica del glutamato en el propio organismo. Sin embargo, esta dosificación, en conjunto con su frecuencia en el consumo, podría



El glutamato posee diversas funciones en el organismo. Su principal papel es facilitar y agilizar la comunicación entre diversas células nerviosas (neuronas) a través de contactos conocidos como sinapsis

inducir cambios importantes en el funcionamiento armónico de las células nerviosas cerebrales, por lo que debe utilizarse bajo prescripción y vigilancia médica, siempre y cuando sea necesario. Lo anterior debido a que, en un individuo adulto, los efectos nocivos para el sistema nervioso central quizá no sean tan graves como los pueden ser para un feto en gestación o a término, cuando una madre embarazada consume grandes cantidades de glutamato, lo que representaría exponer a las células nerviosas del feto a un incremento importante de este aminoácido. Esto puede producir un aumento en la excitabilidad, el desarrollo de eventos neurotóxicos y hasta la muerte neuronal (Dingledine y McBain, 1999; Olney, 2002). Por esta razón, resulta importante definir la función del glutamato y los efectos secundarios que produce en el caso de un desbalance metabólico en el sistema nervioso central.

#### FUNCIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El glutamato posee diversas funciones en el organismo; participa en diversas vías metabólicas: como precursor para la formación de otros compuestos, y forma parte de la mayoría de las proteínas. Sin embargo, en el sistema nervioso central, además de estas funciones, su principal papel es facilitar y agilizar la comunicación entre diversas células nerviosas (neuronas) a través de contactos conocidos como *sinapsis*. Así, en todo el sistema nervioso central, y particularmente en el cerebro, encontramos de manera dispersa un gran número de neuronas que se caracterizan por su capacidad de comunicarse con otras neuronas a través de la liberación del propio glutamato como mensajero químico (neurotransmisor) después de un estímulo eléctrico. Una vez que el glutamato se libera al espacio entre una neurona y otra en la sinapsis, interactúa con la neurona receptora mediante un sistema de reconocimiento específico a través de proteínas llamadas *receptores*, que se localizan en la superficie de la membrana. Estos receptores son complejos proteicos formados por al menos una a cuatro proteínas: en las células nerviosas existen al menos cuatro tipos de receptores que pueden reconocer al glutamato. Tres de estos tipos son conocidos como *ionotrópicos* (formados por cuatro proteínas); su función biológica es formar canales que permiten el paso de iones como el sodio y el calcio; por su afinidad farmacológica se les conoce como N-metil-D-aspartato, AMPA y kainato. El otro tipo de receptores que reconoce al glutamato son los *metabotrópicos* (formados por una proteína); al interactuar con el glutamato, pro-

ducen compuestos como el trifosfato de inositol y el monofosfato cíclico de adenosina, capaces de inducir diferentes respuestas biológicas de las propias neuronas. De esta manera, cuando se produce un aumento en la concentración de glutamato en el espacio interneuronal, por diversas razones, se establece una sobreestimulación de estos receptores, y por tanto una amplia gama de respuestas biológicas en las neuronas que los poseen.

Existen diferentes condiciones patológicas que provocan un aumento en la concentración de glutamato hasta niveles tóxicos en el espacio interneuronal, y que logran sobreestimar a los receptores de glutamato: la *isquemia*, tanto focal como global, la hipoxia cerebral en neonatos, el accidente vascular cerebral y la epilepsia, entre otras condiciones (Dingledine *et al.*, 1999; Ozawa *et al.*, 1998). Los receptores ionotrópicos cuya sobreestimulación permite el ingreso de calcio al interior de las neuronas son principalmente los de tipo N-metil-D-aspartato o AMPA/kainato, que producen una sobrecarga de calcio que en muchas ocasiones resulta inconveniente para el buen funcionamiento de la propia célula, ya que de mantenerse el ingreso de calcio y alcanzarse altas concentraciones en el interior de la neurona, se pueden activar otros mecanismos que inducen hiperexcitabilidad, neurotoxicidad, degeneración y muerte neuronal. Esta serie de eventos se asocia a enfermedades neurodegenerativas tanto crónicas como agudas, como esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, las enfermedades de Parkinson, Huntington, Alzheimer y la demencia asociada al virus de la inmunodeficiencia humana; por esta razón resulta importante conocer los mecanismos precisos involucrados en la neuroexcitotoxicidad inducida por glutamato, ya que constituye la fase previa al desarrollo de un proceso neurodegenerativo. En esta fase las diversas neuronas que poseen receptores de glutamato deciden activar procesos de supervivencia o de muerte neuronal, misma que puede ser de tipo necrótico (inmediata) o apoptótica (mediata programada). (Mattson, 2004).

#### NEUROEXCITOTOXICIDAD DEL GLUTAMATO EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La muerte neuronal inducida por una liberación excesiva de glutamato y la sobreactivación de sus receptores fue originalmente propuesta por Olney (1978), conjuntando las palabras “excitación” y “toxicidad”, como la “hipótesis de excitotoxicidad”. Estudios farmacológicos realizados en roedores, y más recientemente en humanos, de-

Resulta importante conocer los mecanismos precisos involucrados en la neuroexcitotoxicidad inducida por glutamato, ya que constituye la fase previa al desarrollo de un proceso neurodegenerativo

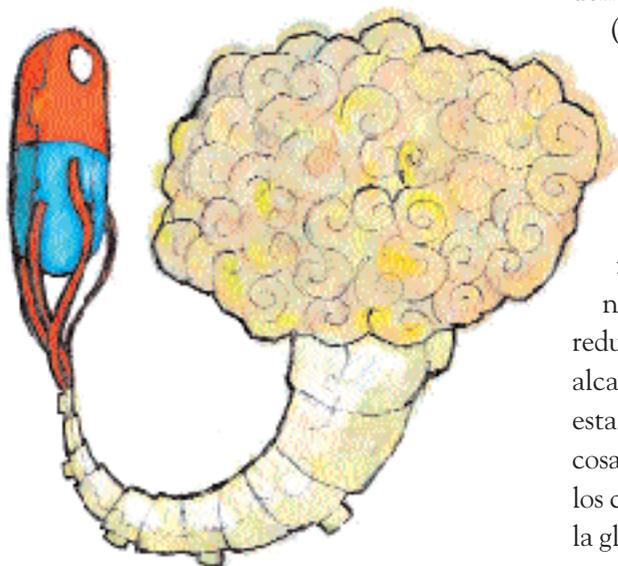


muestran que esta muerte neuronal posee un componente fisiopatológico de tipo excitotóxico y que está presente en diversas enfermedades neurológicas, es decir, con un patrón de neurodegeneración celular semejante al que se presenta cuando experimentalmente se induce excitotoxicidad por agentes farmacológicos. Estos agentes producen la excitotoxicidad por diferentes mecanismos, como la acumulación de glutamato en el espacio extracelular, ya sea por un incremento anormal de su liberación o por una reducción de su transporte al interior de las células (principalmente de tipo no-neuronales, como las células gliales); por alteración del número y la composición proteica de los receptores e incremento anormal y sostenido de la concentración de calcio libre en el interior de la neurona.

Otras evidencias que implican la presencia de procesos neuroexcitotóxicos durante diversas condiciones neuropatológicas son el hecho de que, cuando se han utilizado fármacos que bloquean los receptores de glutamato (antagonistas) se establece una protección contra los mecanismos neurodegenerativos y que éstos han tenido éxito durante el tratamiento clínico del accidente vascular cerebral (Pellegrini-Giampetro, 2004). De forma que la neuroexcitotoxicidad presente en diversas patologías del sistema nervioso central crónicas o agudas podría tener un potencial abordaje durante en el tratamiento clínico a través del uso de fármacos neuroprotectivos específicos que pueden actuar a diferentes niveles de utilización y diferentes efectos del glutamato; es decir, en el bloqueo de varios subtipos de receptores, en la reducción de la concentración de calcio intracelular o en la atenuación de la toxicidad por radicales libres que se producen debido al incremento de calcio en el interior de las células. Por tal motivo resulta importante intentar hacer un recuento de las principales enfermedades crónicas y agudas en las que se presenta este patrón neurodegenerativo, facilitado en gran medida por la excitotoxicidad mediada por glutamato.

#### LA NEUROEXCITOTOXICIDAD EN ENFERMEDADES CRÓNICAS Y AGUDAS

La neuroexcitotoxicidad se ha ligado con diferentes estados patológicos del sistema nervioso central tanto crónicas, como epilepsia, esclerosis y enfermedades de Huntington, Alzheimer y Parkinson. También ha sido relacionado a condiciones agudas como la hipoxia tanto global como focal, la isquemia, el accidente vascular cerebral, el trauma encefálico y la hipoglucemia (Pellegrini-Giampetro, 2004; Siesjo, 1989). La mayoría de estos estados patológicos, principalmente los agudos, se caracterizan y cursan en algún momento por tener niveles tóxicos de glutamato en el espacio extracelular, o alteración en la comunicación interneuronal mediada por glutamato. Así, por ejemplo, la isquemia global, que representa uno de los problemas de salud más frecuentes en nuestra población, consiste en un daño a todo el cerebro por reducción transitoria del flujo sanguíneo. Este evento permite alcanzar concentraciones tóxicas de glutamato extracelular, y esta condición trae una importante reducción de oxígeno y glucosa que acelera la disminución del nivel energético dentro de los compartimentos neuronales y de células no neuronales como la glía; de esta manera se afecta el metabolismo celular, el transporte de iones y la capacidad de las células para mantener su esta-



bilidad eléctrica normal de reposo (Pellegrini-Giampetro, 1997). Así, el glutamato sobreestimula a sus receptores, la entrada sostenida de calcio produce pérdida del control de la concentración del calcio, y su excesiva acumulación en el interior de la célula y en la mitocondria dispara diversos procesos intracelulares que finalmente conducen a la muerte celular. Este aumento de calcio genera la formación de radicales libres que promueven la peroxidación de lípidos a nivel de las membranas y la síntesis de óxido nítrico, que actúa como retromensajero y potencia el efecto excitotóxico por aumento en la liberación de glutamato. Asimismo, se activan enzimas involucradas en el catabolismo de proteínas, fosfolípidos y ácidos nucleicos (Choi, 1992). Todos estos mecanismos contribuyen al proceso excitotóxico y eventualmente al daño irreversible y la degeneración del tejido neuronal. De esta forma, en la fisiopatología de diversas enfermedades tanto crónicas como agudas, la muerte neuronal que se presenta bajo estas condiciones es principalmente de tipo apoptótico; es decir, en las células sometidas a esta serie de eventos tóxicos que promueven la muerte celular bajo un sistema secuencial y programado para ser lento, todos estos eventos se manifiestan a través de una serie de cambios bioquímicos y morfológicos característicos, presentes en todas y cada una de la neuronas que presentan este proceso de muerte apoptótica. Así, el proceso neurodegenerativo que se observa en la mayoría de las enfermedades crónico-degenerativas cursan con eventos neurotóxicos y muerte neuronal de tipo apoptótico semejante a la que se induce en condiciones agudas. Sin embargo, existen factores genéticos que asociados a los de tipo epigenético pueden favorecer el inicio de estos mecanismos neurodegenerativos, particularmente en las enfermedades crónicas como Alzheimer, Parkinson y Huntington, entre otras (Pellegrini-Giampetro, 2004 y Siesjo, 1992).

## CONCLUSIONES

En resumen, la neuroexcitotoxicidad y degeneración celular mediada por glutamato parece contribuir de manera importante a una deficiencia en la actividad cognoscitiva y motora del individuo después de transitar por un proceso agudo o crónico de daño cerebral. Sin embargo, resulta importante ampliar la base de conocimientos no sólo sobre los mecanismos involucrados en la neurotoxicidad de las neuronas, sino también investigar el papel que desempeñan los otros tipos de células no neuronales (glía y la microglía) como elementos importantes de respuesta a un daño cerebral y que son protagonistas importan-



La neuroexcitotoxicidad y degeneración celular mediada por glutamato parece contribuir de manera importante a una deficiencia en la actividad cognoscitiva y motora del individuo después de transitar por un proceso agudo o crónico de daño cerebral

tes para controlar tanto los niveles extracelulares de glutamato como de eliminar los restos de neuronas que transitan por el proceso de muerte programada o apoptótica.

## PERSPECTIVAS

De acuerdo a las investigaciones realizadas hasta el momento, todo parece indicar que el tratamiento clínico para evitar los procesos neurotóxicos y degenerativos de las células nerviosas se encamina hacia el diseño de fármacos con actividad neuroprotectora. Sin embargo, el apoyo de otras técnicas como la resonancia magnética nuclear será importante para determinar la extensión del área cerebral involucrada y evaluar la eficiencia de los fármacos. A pesar del amplio conocimiento sobre los mecanismos involucrados en estos procesos, la mayor certidumbre puede estar en dirección del diseño de fármacos que actúen y regulen las cascadas de señalización que se activan después de un incremento anormal de los niveles de calcio intracelular para un mejor control de los mecanismos neurotóxicos. También se han utilizado fármacos que bloquean la interacción del glutamato con su receptor (antagonistas específicos). Sin embargo, los resultados no han sido alentadores; esto quizá se debe a la gran diversidad de receptores a glutamato que se pueden conformar con respuestas muy diferentes, lo que reduce la ventana de posibilidades para dirigir un tratamiento específico en este sentido.

## Bibliografía

- Choi, D. W. (1992), "Excitotoxic cell death", *J. Neurobiol.*, 23:1261-1276.
- Dingledine, R. y C. McBain (1999), "Glutamate and aspartate", en Siegel, G. J., B. W. Agranoff y M. E. Uhler (editores), *Basic Neurochemistry*, Filadelfia. Lippincott Raven Press, págs. 315-333.
- Dingledine, R., K. Borges, D. Bowie y S. F. Traynelis (1999), "The glutamate receptor ion channels", *Pharmacol. Rev.* 51:7-61.
- Mattson, M. P. (2004), "Mechanisms of excitotoxicity and excitoprotection", en Ferrarese, C. y M. F. Beal (eds.), *Excitotoxicity in neurological diseases. New Therapeutic challenge*, Boston, Kluwer, cap. 6; pp 103-133.
- Olney, J. W. (2002), "New insights and new issues in developmental neurotoxicology", *Neurotoxicol* 23:659-668.
- Olney, J. W. (1978), "Neurotoxicity of excitatory aminoacids", en McGeer, E., J. W. Olney y P. McGeer (eds.), *Kainic acid as a tool in neurobiology*, Nueva York, Raven, págs. 95-121.
- Ozawa, S., H. Kamiya y K. Tsuzuki (1998), "Glutamate receptors in the mammalian central nervous system", *Prog. Neurobiol.*, 54:581-618.
- Pellegrini-Giampietro, D. E., E. Meli, F. y Moroni (2004), "Excitotoxicity in cerebral ischemia", en Ferrarese, C. y M. F. Beal (eds.), *Excitotoxicity in neurological diseases. New therapeutic challenge*, Kluwer, Boston, cap. 8; págs. 171-188.
- Pellegrini-Giampietro, D. E., J. A. Gorter, M. V. Bennett y R. S. Zukin (1997), "The GluR2 (GluRB) hypothesis: calcio-permeable AMPA receptors in neurological disorders", *TINS*, 20:464-470.
- Siesjo, B. K. y F. Bengtsson (1989), "Calcium fluxes, calcium antagonists, a calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis", *J. Cerebr. Blood F. Metab.* 9:127-140.
- Siesjo, B. K. (1992), "Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part 1: Pathophysiology", *J. Neurosurg.*, 77:169-184.

---

**Carlos Beas Zárate** es doctor en ciencias de la salud por la Universidad de Guadalajara. Desarrolla estudios sobre los mecanismos neurodegenerativos en el sistema nervioso central, en el Centro de Investigación Biomédica de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, y en el Departamento de Biología Celular y Molecular en el Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Guadalajara. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores desde 1980. [cbeasruve@infosel.net.mx](mailto:cbeasruve@infosel.net.mx)