

16 DE MARZO DE 2006

## Insidiosa ruta que toma la toxina botulínica hacia las células nerviosas

La neurotoxina botulínica A puede ser la mejor forma de quitar arrugas o una de las armas biológicas más poderosas del mundo. Para realizar cualquiera de los dos trabajos, sin embargo, la toxina primero debe encontrar una forma de entrar a las células.

Pero comprender la forma en la que la toxina -una de las siete neurotoxinas que son producidas por la bacteria *Clostridium botulinum*- entra a las células nerviosas ha sido difícil para los científicos. A pesar de que laboratorios en todo el mundo buscaron el receptor durante una década, los investigadores terminaron con las manos vacías.

---

"Se pensaba que dado que éstas eran las toxinas más poderosas que conocían los seres humanos, sería fácil encontrar los receptores."

— Edwin R. Chapman

---

Ahora, un equipo de investigación conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) Edwin R. Chapman informa que ha identificado el receptor celular para la neurotoxina botulínica A. El trabajo del grupo fue publicado el 16 de marzo de 2006, en la edición de *ScienceXpress*, que proporciona la publicación electrónica de artículos seleccionados de *Science* antes de que sean impresos. El descubrimiento ofrece nuevas pistas importantes que sugieren la forma en la que la toxina desactiva a las células nerviosas con eficacia mortal.

En la clínica, la toxina, que también se conoce como botox, se utiliza para tratar arrugas de la frente, jaquecas, retención urinaria, trastornos del músculo del ojo y transpiración excesiva. La misma toxina también tiene aplicaciones más infames, y se considera una posible amenaza de bioterror porque puede matar a las personas paralizando los nervios motores de los músculos del diafragma, haciendo que se detenga la respiración. La falta de conocimiento sobre la identidad del receptor de la superficie celular que utiliza la toxina botulínica A para invadir las células nerviosas ha obstaculizado el desarrollo de nuevos antídotos contra la toxina.

Se pensaba que dado que éstas eran las toxinas más poderosas que conocían los seres humanos, sería fácil encontrar los receptores, dijo Chapman, cuyo laboratorio del HHMI se encuentra en la Universidad de Wisconsin-Madison. Sin embargo, se había identificado sólo un puñado de proteínas que parecían interactuar con la toxina. Pero ninguna de estas proteínas resultó ser el receptor, dijo.

Según Chapman, los investigadores habían sabido por mucho tiempo la forma en la que la neurotoxina botulínica A ataca la maquinaria molecular interna de la célula nerviosa. Pero se desconocía la identidad de la proteína de la superficie neuronal que la toxina reconocía y utilizaba para entrar en la célula.

Decidimos estudiar primero la ruta de entrada utilizada por estas toxinas, dijo Chapman. Mediante la utilización de cultivos de neuronas y diafragmas de ratón como sistemas modelo, el estudiante postdoctoral Min Dong y Felix Yeh, en el laboratorio de Chapman, revelaron que la neurotoxina entra en las neuronas cuando las vesículas sinápticas vacías reciclan yendo desde la superficie celular al interior de la célula. Las vesículas sinápticas son transportadores de carga de tipo saco de las neuronas que transportan neurotransmisores desde el interior de la célula a las sinapsis, que son las uniones entre las neuronas. En la sinapsis, los neurotransmisores son liberados, activando impulsos nerviosos en las neuronas vecinas.

Nuestros experimentos de incorporación con todas las toxinas mostrando que muchas de ellas son incorporadas a través de vesículas sinápticas nos simplificó la vida, porque casi todas las proteínas sinápticas de vesículas ya habían sido identificadas por nuestros colegas. Además, sólo hay unas pocas proteínas de vesículas sinápticas que contienen dominios que están expuestos en la superficie celular, dijo Chapman.

Cuando Dong y Yeh buscaron las proteínas de vesículas principales utilizando ensayos de unión a la neurotoxina, encontraron un alto nivel de unión específica con una proteína llamada SV2. Además, los investigadores encontraron que podían bloquear la acción de la toxina sobre las neuronas al agregar la parte de la proteína SV2 que habían descubierto que era el sitio de unión para la toxina.

Entonces, los investigadores procedieron a estudiar la interacción entre la toxina y SV2 en cultivos de células, en tejidos y en ratones enteros. El coautor Roger Janz, de la Facultad de Medicina en Houston de la Universidad de Texas, proporcionó a los investigadores de Wisconsin los ratones knock-out que carecían de ciertas versiones de SV2. El grupo de Wisconsin encontró que las neuronas que carecen de SV2 no incorporan el Botox, sino que toman la toxina cuando SV2 está expresada. Estos resultados demostraron que SV2 es el receptor funcional para Botox, dijo Chapman.

Se realizaron otros experimentos claves con ratón en el laboratorio de los coautores Eric Johnson y William Tepp, en el Instituto de Investigación de Alimentos en la Universidad de Wisconsin. Encontraron que los ratones diseñados para que carezcan de versiones de la proteína SV2 presentaron

tiempos de supervivencia perceptiblemente más largos que los ratones normales cuando eran expuestos a la toxina.

La identificación de SV2 como el receptor de la neurotoxina A presenta la posibilidad de diseñar drogas protectoras que interfieran con la acción de la toxina, dijo Chapman. Dijo que su laboratorio ayudará en tales esfuerzos al concentrarse en desarrollar una comprensión más detallada de la interacción molecular entre la toxina y su receptor.

Chapman dijo que este descubrimiento y los estudios de otros investigadores sobre las neurotoxinas botulínicas han revelado la razón por la que son modelos de eficacia mortal. Lo interesante es que el receptor de la neurotoxina se encuentra en vesículas sinápticas que se reciclan activamente, así que la toxina sólo ataca las neuronas activas y las desactiva, dijo. No se pierde ninguna toxina, porque una vez que se cierra una terminal nerviosa, ésta no toma más toxinas. Eso deja más toxinas libres para entrar en las terminales nerviosas que todavía no han sido inhibidas. Eso es bastante ingenioso.