

## LOS CANALES IÓNICOS COMO BLANCO DE DROGAS

Los canales iónicos son proteínas integrales transmembrana que forman poros acuosos capaces de transportar hasta  $10^7$  iones por segundo de un lado a otro de la membrana celular. La difusión se ve facilitada por gradientes electroquímicos a ambos lados de la bicapa lipídica. Estos canales cumplen múltiples funciones vitales para las células y debido a que el movimiento de los iones tiende a disipar su gradiente, los canales tienen “compuertas” que los regulan y pueden ser activados por voltaje, ligandos y estimulación mecánica<sup>1</sup>. La mayoría de los canales son complejos de subunidades provenientes de diversos genes, con el agregado de proteínas auxiliares y modificaciones en la transcripción-traducción, cambios post transduccionales y en el tráfico intracelular de sus componentes, todos responsables de la amplia variedad de canales iónicos.

El gráfico representa una escala temporal con hitos básicos en el estudio de los canales iónicos, desde su caracterización electrofisiológica en una célula, el desarrollo de la técnica de *patch clamp* y, la identificación de las propiedades de un canal único, el clonado de las proteínas constitutivas y su clasificación, la primera estructura cristalina de un canal de potasio hasta la aparición del ivacaftor, la primera terapéutica específica para una enfermedad como la fibrosis quística. Hay 279 genes que codifican canales dependientes del voltaje, ligandos, y otros, como conexinas y acuaporinas. Con todo el conocimiento que se tiene sobre ellos, su ubicuidad y múltiples funciones celulares son posibles blancos de compuestos para activarlos (CFTR, GABAa por ejemplo) como inhibirlos (canales de  $\text{Na}^+$  dependientes del voltaje). Un problema tecnológico que debe considerarse es que la expresión de los canales en las células blanco debe corresponderse con el potencial de membrana del tejido al que se quiere llegar. Así, por ejemplo, los canales neuronales expresados en células de intestino están sometidas a un potencial de membrana menos negativo que el de las neuronas y, en estas condiciones, el canal se encuentra inactivo y, por lo tanto, no sería el ideal para una droga que se uniría al estado abierto. Por todo esto, el resultado hasta ahora es magro, solo 15 compuestos han sido aprobados para su uso, 6 como agentes antiepilépticos y ansiolíticos, tres para enfermedades cardiovasculares, depresión postparto, inhibidores de canales de

$\text{K}^+$  dependientes de voltaje para el síndrome de Eaton Lambert y esclerosis múltiple, y dos para la fibrosis quística, estos dos últimos los más específicos (y quizás los únicos) destinados a corregir el defecto básico de la enfermedad<sup>2,3</sup>. Otras razones para esta magra cosecha son: la dificultad para obtener drogas específicas para un determinado subtipo dada la gran homología entre canales, y sin afectarlos en su totalidad y, la complejidad para dilucidar la estructura cristalina al estar embebidos en las membranas



lipídicas. Por lo tanto, se diseñan compuestos de unión a los dominios extracelulares prominentes como en los receptores GABA<sub>A</sub>, nicotínicos y canales de K<sup>+</sup> de dos dominios. Por otro lado, los compuestos peptídicos desarrollados para el tratamiento de estas enfermedades son inestables, con rápida eliminación renal y bajo volumen de distribución y, al igual que con los anticuerpos, presentan dificultades para penetrar -en particular a la selectiva barrera hematoencefálica- y permanecen en el espacio sanguíneo. Como consecuencia de estos y otros factores, escasean los compuestos exitosos para enfermedades del SNC, aunque abren la posibilidad de que las enfermedades autoinmunes, hematológicas y ciertos cánceres sean susceptibles a ellos. En otras oportunidades ya hemos comentado la disociación existente entre los conocimientos básicos y la terapéutica<sup>4</sup>. Esta es otra de ellas.

1. Kotsias BA. Funciones de los canales iónicos y propiedades de la membrana. En Miastenia gravis y problemas relacionados. Mazia C, ed., Buenos Aires: Intermédica, 2017. 2. Wulff H, Christophersen P, Colussi P, Chandy G, Yarov-Yarovoy V. Antibodies and venom peptides: new modalities for ion channels. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18:339-57. 3. Datos y Novedades. En: <https://www.medicinabuenosaires.com/a-proposito-de-la-ley-para-el-tratamiento-integral-de-la-fibrosis-quistica/> 4. Datos y Novedades. La deuda de las neurociencias. *Medicina B Aires* 2016; 76: 262.

Comentarios: [revmedbuenosaires@gmail.com](mailto:revmedbuenosaires@gmail.com), [kotsias@yahoo.com](mailto:kotsias@yahoo.com)