



Recientes avances en el uso de la luz en la investigación en dolor. Implicaciones en fisiología y farmacología

C. Goicoechea García

Catedrático de Farmacología. Área de Farmacología. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid

Cardoso-Cruz H, Paiva P, Monteiro C, Galhardo V. Selective optogenetic inhibition of medial prefrontal glutamatergic neurons reverses working memory deficits induced by neuropathic pain. Pain 2019;160(4):805-23. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001457.

López-Cano M, Font J, Llebaria A, Fernández-Dueñas V, Ciruela F. Optical modulation of metabotropic glutamate receptor type 5 in vivo using a photoactive drug. Methods Mol Biol 2019;1947:351-9. DOI: 10.1007/978-1-4939-9121-1_20.

“Corre hacia la luz, Carol Anne”. Todos los que tenemos cierta edad recordamos perfectamente los gritos angustiados de una madre intentando recuperar a su hija desde el más allá, en la película *Poltergeist*. Corrían los años 80 y aún no conocíamos las posibilidades de la luz aplicada al estudio y tratamiento del dolor...

En los últimos años la luz se está convirtiendo en una poderosa aliada, tanto a la hora de mejorar el conocimiento del Sistema Nervioso Central (y del sistema nociceptivo), como a la hora de proponer nuevas herramientas diagnósticas y, sí, también terapéuticas.

La introducción de la optogenética, a principios de la presente década, supuso un cambio radical en la forma de aproximarse al estudio de los mecanismos celulares. La demostración de que las algas podían desplazarse activamente hacia una zona iluminada [1] dio lugar al desarrollo de una nueva y revolucionaria herramienta de estudio; tanto es así que, en 2010, esta técnica fue escogida como el “método del año” entre todos los campos de ingeniería y ciencia por la revista *Nature Methods* [2]. Brevemente, gracias a técnicas de ingeniería genética, es posible introducir receptores sensibles a la luz en la membrana celular de neuronas, y estudiar su funcionamiento “real”, sin tener que dañar la célula ni trabajar con ella *in vitro*. De esta manera, al aplicar luz en la proximidad del tronco nervioso donde se localizan esas neuronas modificadas, se pueden estimular específicamente neuronas que envían

información nociceptiva sin la necesidad de provocar ningún estímulo nocivo en el animal.

Unos de los últimos hallazgos derivados del empleo de esta técnica ha sido poder relacionar los déficits de memoria que acompañan al paciente con dolor crónico con la corteza prefrontal medial [3]. Para ello se inyecta a la rata un vector viral que contiene el gen necesario para la expresión de un receptor de halorodopsina, un canal iónico sensible a la luz amarilla. El virus, al infectar las células piramidales de la corteza prefrontal medial, introduce dicho gen en el propio material genético de la rata, de forma que esas neuronas pasan a expresar, en su membrana celular, copias de este receptor sensible a la luz amarilla. Eso significa que la activación o inhibición de esas neuronas puede ser regulada directamente mediante la aplicación de luz coincidente con dicha longitud de onda. En este trabajo se demuestra cómo, en animales con dolor neuropático (modelo de neuropatía periférica), la memoria de trabajo se ve alterada. La inhibición, mediante la luz, de las neuronas piramidales de la corteza prefrontal medial permitió recuperar dicha memoria de trabajo y asimilarla a la de ratas control, sin neuropatía.

Pero existe otra línea de investigación tremendamente prometedora y ligada al uso de la luz: es la posibilidad de modificar la estructura de moléculas por estimulación lumínica, de forma que se puede conseguir la activación o la inhibición de un fármaco simplemente aplicando luz en su proximidad. Con este sistema el

fármaco puede residir en el cuerpo, pero unirse únicamente a receptores localizados en la proximidad de donde se aplica la luz, reduciendo (idealmente) los efectos secundarios, al no actuar en otras zonas del cuerpo del paciente (por ahora, del cuerpo de la rata...).

En un trabajo de revisión reciente publicado por un grupo pionero de la Universidad de Barcelona y del Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC) (4), se describe con detalle cómo, gracias al uso de la luz, se puede modular farmacológicamente la actividad del receptor NMDA glutamatérgico, uno de los receptores más relevantes desde el punto de vista de la regulación de la señal nociceptiva. Este grupo construyó un modulador alostérico negativo (un fármaco capaz de dificultar la unión del ligando endógeno a su receptor) del receptor de glutamato. El fármaco JF-NP 26 fue administrado tanto por vía periférica (planta de la pata) como a nivel central (tálamo), y evaluado en un modelo de dolor inflamatorio por administración de formalina intraplantar. Tras la administración subcutánea de este agente inflamatorio, se produce una respuesta bifásica en la que el animal manifiesta el aumento de la sensación nociceptiva mediante conductas de sacudida y evitación de la pata lesionada. La irradiación con luz ultravioleta de la pata lesionada, pero también del tálamo, produjo un efecto analgésico luz-dependiente, demostrando que, efectivamente, el efecto analgésico del compuesto estaba relacionado con la aplicación, o no, de luz ultravioleta. Este artículo describe, además, de forma detallada, el protocolo experimental llevado a cabo para poder estudiar dicho compuesto.

El trabajo de López-Cano y cols. permite imaginar un nuevo escenario terapéutico en el que, empleando únicamente un dispositivo capaz de proporcionar luz (de una longitud de onda determinada), un fármaco pueda ser activado o inactivado a demanda, por parte del propio paciente, reduciendo así, de forma muy importante, la aparición de efectos secundarios al no activarse el fármaco fuera de la zona iluminada.

Nuestro camino hacia la luz no ha hecho más que empezar...

BIBLIOGRAFÍA

1. Berthold P, Tsunoda SP, Ernst OP, Mages W, Gradmann D, Hegemann P. Channelrhodopsin-1 initiates phototaxis and photophobic responses in *Chlamydomonas* by immediate light-induced depolarization. *Plant Cell* 2008;20(6):1665-77. DOI: 10.1105/tpc.108.057919.
2. Deisseroth K. Optogenetics. *Nat Methods*. 2011; 8(1):26-9. DOI: 10.1038/nmeth.f.324.
3. Cardoso-Cruz H, Paiva P, Monteiro C, Galhardo V. Selective optogenetic inhibition of medial prefrontal glutamatergic neurons reverses working memory deficits induced by neuropathic pain. *Pain* 2019;160(4):805-23. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001457.
4. López-Cano M, Font J, Llebaria A, Fernández-Dueñas V, Ciruela F. Optical Modulation of Metabotropic Glutamate Receptor Type 5 In Vivo Using a Photoactive Drug. *Methods Mol Biol* 2019;1947:351-359. DOI: 10.1007/978-1-4939-9121-1_20.