

EL ÓXIDO NÍTRICO COMO MENSAJERO DE LA COMUNICACIÓN INTERCELULAR

Enrique Soto

Centro de Ciencias Fisiológicas
Instituto de Ciencias
Universidad Autónoma de Puebla

La primera vez que leí sobre la posibilidad de que un gas tóxico, como el Óxido Nítrico (NO), actuase como mensajero químico en el Sistema Nervioso, me pareció un hecho sorprendente que despertó en mí un vivo interés por el tema. Realmente, en un primer momento, vino a mi mente la imagen del cerebro lleno de espuma, burbujeando por la liberación de gas en el medio extracelular. Me imaginé que la activación de vías que liberan este gas, produciría el efecto de una botella de refresco que se destapa súbitamente, llenando de aire la mente; afortunadamente, las cosas no suceden como suelo imaginarlas.

Desde hace más de un siglo se sabe que el óxido nitroso (N_2O) tiene importantes efectos en el organismo; de hecho, se le conoce como gas hilarante, y se usa como anestésico en diversas intervenciones especialmente en el área de la odontología. Los efectos biológicos del NO han sido menos estudiados. Hasta hace poco, se le conocía simplemente como un gas irritante, y es tan sólo a partir de la década de los ochenta, que se ha empezado a estudiar el papel biológico de este gas.

El descubrimiento del NO como mensajero químico se debe primordialmente a trabajos relacionados con la investigación de los mecanismos que regulan el tono vascular en el organismo. Desde los inicios de la década de los ochenta quedó claro que diversas substancias vasodilatadoras (como la acetilcolina, la bradikinina, etc.), no actúan directamente sobre el músculo liso de las arterias y arteriolas, ya que carece de los receptores adecuados para

responder a estos mensajeros químicos, y que son las células endoteliales de los vasos sanguíneos las que responden a estas substancias vasodilatadoras. Ello llevó a postular, y posteriormente demostrar, que existe un factor, derivado de las células endoteliales, que determina la tensión del músculo de los vasos sanguíneos. Éste fue denominado factor endotelial de relajación, ya que su presencia producía una disminución en el tono muscular. Por su trascendencia diversos grupos de investigación se dedicaron a tratar de aislar e identificar esta substancia, ya que podría, en principio, jugar un importante papel en procesos como la hipertensión o la isquemia cardíaca. Finalmente se concluyó que este factor tenía las mismas propiedades que el NO: i) una vida media en el organismo de cerca de cuatro segundos; ii) su efecto es fuertemente inhibido por la presencia de hemoglobina, u otras proteínas con un grupo hemo; iii) ambos son altamente difusibles; iv) el NO es capaz de producir el mismo efecto que el factor endotelial de relajación. Con base en la analogía de sus efectos y propiedades, se llegó a la conclusión de que el factor endotelial de relajación era de hecho NO, el cual al ser liberado por las células endoteliales, actúa sobre el músculo induciendo una disminución en su tono (v. Figura 1). De hecho, actualmente se sabe que fármacos como la nitroglicerina, la cual se usa en los casos de angina de pecho, actúan produciendo relajación vascular gracias a que libera NO en el organismo.

Otros estudios han permitido demostrar que el NO, no sólo se produce en las células endoteliales vasculares, sino

también en el Sistema Nervioso. Se ha encontrado que el NO se libera en grupos neuronales que presentan receptores sinápticos para aminoácidos excitadores, en particular receptores que son activados por el ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). Estos receptores se han localizado en células de la corteza cerebral, el hipocampo, las vías sensoriales visual, auditiva y somática, los ganglios basales y el cerebelo, entre otras muchas regiones. La activación de los receptores tipo NMDA en la membrana celular, induce un cambio en la permeabilidad de las células, permitiendo que iones de Na^+ , K^+ y Ca^{++} fluyan a través de ella. Este movimiento de iones determina un cambio del potencial eléctrico transmembrana. Secundariamente, la entrada de iones de Ca^{++} al interior de la célula puede servir como señal para la activación de diversos procesos metabólicos. Tal es el caso de las células que son capaces de liberar el NO. En ellas, el aumento de Ca^{++} intracelular activa a una proteína denominada calmodulina, la cual a su vez modifica la actividad de la enzima de síntesis del NO, la sintetasa de óxido nítrico. El resultado de este proceso es la producción del NO, el cual queda libre en el citoplasma de las células que lo producen. Por sus muy peculiares características de solubilidad el NO difunde, pasando sin ningún obstáculo a través de la membrana celular, para ir finalmente a actuar en otras células "blanco" (véase Figura 2).

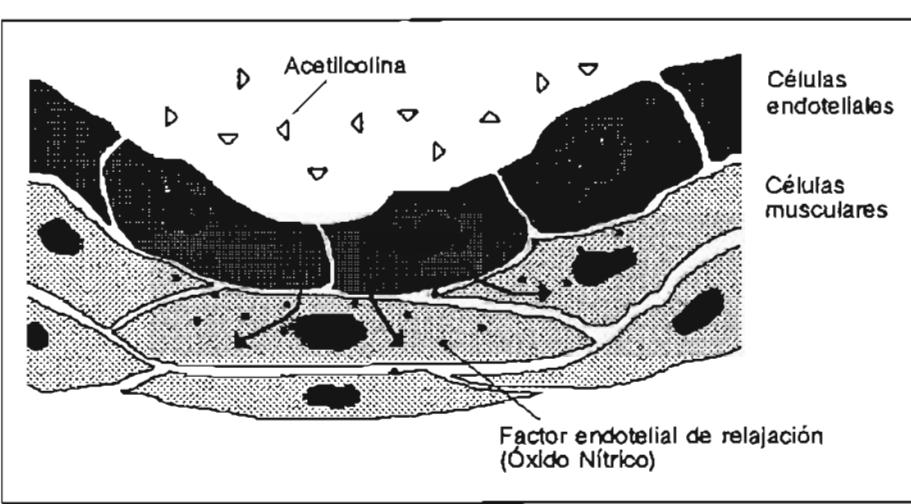
El aumento en las concentraciones de NO en las células "blanco", actúa a su vez sobre otra enzima denominada guanilato ciclase, la cual determina finalmente la síntesis de guanosin monofosfato (GMP) ciclico. Así, el NO que se produce en una célula, puede difundir a las células vecinas y modificar directamente su metabolismo, induciendo la síntesis de GMP cíclico, el

cual se sabe que es un metabolito intracelular que determina una gran cantidad de procesos que van desde la expresión genética, hasta la respuesta de algunos canales iónicos de la membrana celular.

De manera coincidente con los estudios que llevaron al conocimiento del papel funcional del NO, un grupo de trabajo dirigido por el Dr. Solomon Snyder en E.U., ha logrado mapear en su totalidad los aminoácidos que componen la enzima de síntesis del NO; la sintetasa del óxido nítrico. Ello ha generado muchas expectativas para su potencial uso terapéutico y de investigación experimental, ya que son pocos los mensajeros de la comunicación intercelular para los cuales se conoce con detalle y se puede controlar su síntesis. Por otra parte, desde el punto de vista farmacológico, existen múltiples herramientas que permiten controlar la producción de NO en el organismo. Desde hace años se usa la nitroglicerina como relajante vascular, también el nitroprusiato libera NO en el organismo. Se conocen además una serie de sustancias, todas ellas derivadas de la arginina, las cuales por sus características estructurales interactúan con la sintetasa de óxido nítrico bloqueando la producción del NO.

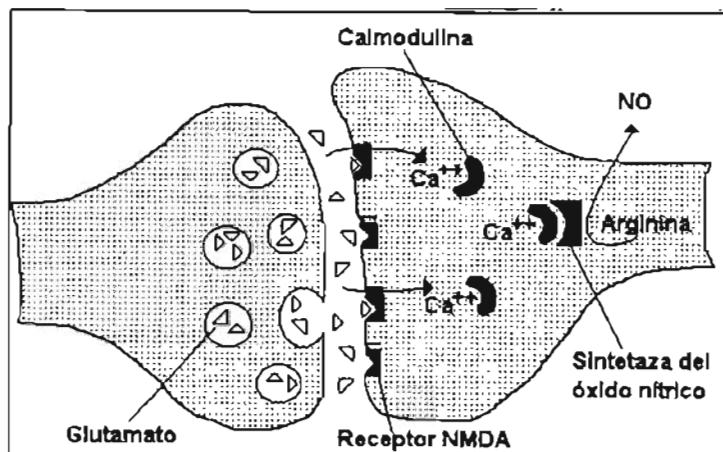
Actualmente se ha logrado demostrar que el NO es un mensajero químico tanto en el sistema nervioso periférico (SNP) como en el sistema nervioso

FIGURA 1



El factor endotelial de relajación se libera de las células endoteliales en respuesta a la activación de receptores de membrana, en este caso por la acetilcolina. Esta molécula, que ahora sabemos es el NO, difunde al espacio extracelular e interacciona con las células musculares induciendo una disminución en su grado de contracción.

FIGURA 2



La activación de receptores sinápticos del tipo NMDA, permite que entre Ca^{++} al interior de la célula. El aumento de la concentración intracelular de Ca^{++} activa la proteína denominada calmodulina, y secundariamente, a la sintetasa de óxido nítrico. Esta enzima convierte a la arginina en NO y citrulina. El NO difunde a través de la membrana celular afectando el metabolismo de las células que posean la enzima guanilato ciclase soluble en su citoplasma.

central (SNC). En el SNP, el NO parece especialmente relevante como mensajero en las células nerviosas que inervan el sistema gastrointestinal (plexo miéntrico), donde tiene un papel importante en el control general del tono de la musculatura del estómago, el intestino, y en el control de esfínteres. No menos importante parece el papel del NO en el control del tono en los cuerpos cavernosos del pene. Se sabe también que el NO sirve como mediador en la activación de células del sistema inmune y en los procesos de agregación plaquetaria.

En el cerebro se ha encontrado que el NO se produce principalmente en las células del cerebelo, en el hipocampo, en el cuerpo estriado y en el bulbo olfatorio. Las células capaces de sintetizar NO, comúnmente presentan una fuerte reacción histoquímica a otras enzimas como la diaforasa del fosfato nicotinamida adenín dinucleótido (NDP). Curiosamente, las células que presentan mayor reactividad a la NDP y a la sintetasa de óxido nítrico, parecen ser especialmente resistentes a algunos factores neurotóxicos. Por ejemplo, en la enfermedad de Huntington mueren la mayor parte de neuronas del cuerpo estriado, y únicamente sobreviven grupos de células con reactividad a la NDP. Igualmente, en casos de hipoxia, las cé-

lulas que producen NO parecen mucho más resistentes que otros grupos celulares que no producen esta molécula.

El NO es por sus características de permeabilidad una molécula ubicua, por tanto, el que se produzca en una célula determina que afecte a todas sus vecinas. Esto constituye uno de los más recientes y fascinantes descubrimientos en torno a los mecanismos de la comunicación intercelular. Esta molécula podría de alguna manera, funcionar como parte de todo un sistema tendiente a coordinar la actividad de conjuntos neuronales en el sistema nervioso. De hecho, se ha postulado que el NO podría jugar un importante papel en procesos de aprendizaje, en algunos de los cuales se sabe que la activación de los receptores tipo NMDA es fundamental. Indudablemente con el conocimiento de los mecanismos precisos de acción del NO en el organismo, se abre un capítulo en lo que será nuestra concepción acerca del funcionamiento del SNC, y en particular, de los mecanismos que determinan las interacciones finas entre las células del cerebro. El descubrimiento del papel del NO como mensajero químico de la comunicación intracelular, ha generado también una gran actividad en la investigación básica, ya que probablemente, esta molécula represente tan sólo una entre muchas substancias, como podría ser el monóxido de carbono, que actúen en el organismo modulando, y modificando de manera directa la función metabólica de conjuntos celulares.

Lecturas recomendadas

Bredt, D. S. y Snyder, S.H., "Nitric oxide, a novel neuronal messenger", *Neuron*, Vol. 8, 1992, pp. 3 - 11.

Garthwaite, J., "Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system", *Trends in Neuroscience*, Vol. 14, 1991, pp. 60 - 67.

Moncada, S., Palmer, R.M.J. y Higgs, E.A., "Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology", *Pharmacological Reviews*, Vol. 43, 1991, pp. 109 - 142.

Vincent, S.R. y Hope, B.T., "Neurons that say NO", *Trends in Neuroscience*, Vol. 15, 1992, pp. 108 - 113.