III. Efectos del óxido nítrico en el sistema nervioso central

Francisco Rubio-Donnadieu*

Programa de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez",
México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 17 de mayo de 2007

Aceptado: 27 de julio de 2007

RESUMEN

El óxido nítrico (ON) ha sido considerado un mensajero no convencional que no se acumula en vesículas presinápticas, no se libera por exocitosis y no tiene receptores específicos postsinápticos. Es un gas con vida media de segundos, que puede tener un efecto dual tanto durante la isquemia cerebral, como durante la descarga epiléptica. Se revisan los mecanismos de neuroprotección, angiogénesis y posible neurogénesis, así como la participación del ON como radical libre durante el fenómeno epiléptico, donde se afectan las membranas y la expresión génica neuronal, causa principal de la esclerosis mesial del lóbulo temporal, responsable de más de 50% de las crisis epilépticas. Finalmente se mencionan las posibles acciones antiepilépticas del ON en asociación con fármacos como el valproato, la etosuccimida y la carbamazepina.

Palabras clave:

Óxido nítrico, isquemia cerebral, neuroprotección, apoptosis, epilepsia, esclerosis mesial

SUMMARY

Nitric oxide (NO) is considered as a non-conventional messenger that does not accumulate in the presynaptic vesicles, is not released by means of exocytosis, and has no specific post-synaptic receptors. NO, a gas with a half-life of seconds may have a dual effect during both brain ischemia and epileptic discharges. The mechanisms of neuroprotection, angiogenesis and possible neurogenesis are reviewed, as well as the involvement of NO as a free radical during the epileptic phenomenon, which affects neuronal membranes and gene expression, considered the main cause of temporal lobe mesial sclerosis, responsible for more than 50% of epileptic seizures. Finally, the possible antiepileptic actions of NO associated with drugs such as valproate, ethosuccimide and carbamazepine are addressed.

Key words:

Nitric oxide, brain ischemia, neuroprotection, apoptosis, epilepsy, mesial sclerosis

Introducción

El óxido nítrico (ON) ha sido considerado un mensajero biológico que se comporta como un neurotransmisor no convencional ya que no se acumula en las vesículas presinápticas, no se libera por exocitosis al espacio sináptico y no tiene receptores específicos postsinápticos. Es un gas con una vida media no mayor de cinco segundos, y que por ser un radical libre se le consideraba hasta 1990 como una molécula tóxica. Sin embargo, a partir de la identificación del gen que expresa la sintasa del óxido nítrico (SON) y conocer mejor el catabolismo de los nitritos y los nitratos, fue posible conocer las diferentes acciones del ON.¹

Al investigar el análisis genómico y proteómico de la isquemia se ha encontrado que al generarse la expresión génica de factores de transcripción aparecen factores neurotróficos relacionados con la síntesis del ON endotelial (gen FOS/JUNB), que favorecerá la supervivencia neuronal. Por otro lado, el ON ha sido relacionado con los mecanismos de neuroprotección precondicionados por la expresión de un nuevo gen Iduna (Iduna, diosa de la protección y juventud eterna), y ha sido identificado como un posible factor de

neurogénesis. En 1980, Fernando Nottebohn demostró que el número de neuronas en las áreas frontales del cerebro de los canarios se multiplicaban dramáticamente durante los periodos de celo, durante los cuales el canario produce nuevos patrones de cantos armoniosos que atraen a las hembras. Este fenómeno de neurogénesis fue demostrado en el hipocampo de la rata desde 1962 por Altman, así como por la aparición de nuevas células precursoras frontales en el chimpancé, gracias a los estudios de Michael Kaplan (1983). La neurogénesis fue descrita también por Fred Gage y Peter Eriksson en el hipocampo del humano adulto, gracias al efecto del ON en los potenciales de acción prolongada relacionados con el aprendizaje y la memoria, tanto en niños como en adultos.²

Isquemia cerebral y óxido nítrico

El fenómeno isquémico en el cerebro produce una rápida alteración de sus funciones, y si persiste producirá un infarto tisular. Las alteraciones isquémicas en el sistema nervioso provocadas por disminución o cese total del flujo sanguíneo, disminuyen de manera gradual o brusca el suministro princi-

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Francisco Rubio-Donnadieu. Programa de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez", Av. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Deleg. Tlalpan, 14269 México D.F., México. Tel.: +52 (55) 5606-2859. Correo electrónico: frd@servidor.unam.mx

pal de oxígeno y glucosa, indispensables para el metabolismo cerebral, que se complica con fenómenos de excitotoxicidad por la acumulación excesiva de glutamato y que conducirá gradualmente a un proceso de muerte celular programada llamado apoptosis.

El desarrollo de la biología molecular ha ido aclarando las diferentes alteraciones de la respuesta metabólica a la hipoxia que se produce por estimulación de factores de transcripción. Dependiendo de si la isquemia es transitoria o definitiva, la respuesta tendrá dos caminos: uno hacia la supervivencia celular gracias a la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro y otros factores que favorecerán la supervivencia neuronal; por otro lado, la expresión del gen C-JUN permitirá la presencia de la SON, la cual desencadenará eventos bioquímicos que provocarán a través del ON la muerte neuronal. En caso de que la isquemia sea transitoria, la presencia de ON liberado por las células endoteliales estimulará la aparición del trifosfato de guanosa (GTP), el cual producirá dilatación vascular y angiogénesis.

Las fuentes de producción de radicales libres se encuentran en mitocondrias, macrófagos, depósitos de hierro, deshidrogenasa de xantina endotelial y en la SON. Todos estos radicales libres de oxígeno (formas de oxígeno reactivo, reducido parcialmente), incluyen el superóxido (O_2^-), el radical peróxido (RO_2^-), el ON y el radical hidroxilo (OH).

En resumen, las neuronas expuestas al ON durante la isquemia pueden seguir dos caminos contrastantes, ya sea a la muerte neuronal (apoptosis) o la supervivencia. Se sabe que el ON puede destruir las membranas neuronales, sin embargo, al nitrosilar las caspasas modula o previene la muerte neuronal inducida por glutamato. Se ha demostrado en neuronas del hipocampo expuestas a glutamato, que la síntesis temprana de ON bloquea la acción de la enzima caspasa y evita el proceso apoptótico de la neurona.

La síntesis del ON requiere del cofactor HEME, que junto con la SON le quita cinco electrones a L-arginina para la síntesis del ON neuronal y endotelial; este último se libera durante la primera fase de la hemorragia subaracnoidea, disminuyendo el severo espasmo vascular. Durante las fases iniciales de la isquemia, el ON endotelial evita la agregación plaquetaria, además de favorecer la angiogénesis^{3,4} en la zona de isquemia y áreas vecinas, restringiendo la propagación de posible infarto.

Óxido nítrico y epilepsia

Como ya fue señalado, el ON no se almacena en las vesículas sinápticas, no se libera por los mecanismos de la exocitosis y no actúa sobre los receptores postsinápticos, por lo que no se le considera un verdadero neurotransmisor. En cambio, al difundirse fuera de la neurona hacia otra estimula la síntesis en cascada dependiente de cinasas de monofosfato de guanosa, lo cual demuestra que el ON tiene una distribución ubicua en el sistema nervioso central, por lo que se le considera un nuevo neuromodulador influyente en funciones neuronales como las reacciones excitatorias e inhibitorias, y cuyo desbalance se acepta como el principal factor epilepto-

génico. Sin embargo, a la fecha existen reportes contradictorios, ya que se ha visto que la inhibición de la SON podría sugerir una actividad endógena anticonvulsiva.⁵

Se ha demostrado que durante las crisis convulsivas, particularmente durante el *status epilepticus*, se alteran los fosfolípidos de las membranas neuronales y de las células gliales. Estos fosfolípidos contienen lípidos que además actúan como segundos mensajeros a nivel intra y extra cerebral, incluyendo la expresión génica neural. Las crisis epilépticas recurrentes producen daño neuronal principalmente por la activación de los receptores NMDA, que secundaria a la excesiva liberación de glutamato y a la consecuente cascada de CaH, facilita la apoptosis neuronal,⁶ siendo ésta la posible causa de la patología más frecuente responsable de las crisis parciales complejas secundarias a esclerosis mesial del lóbulo temporal.

Por otro lado, la presencia de fosfolipasas sinápticas aumenta con la descarga epiléptica, lo que asociado a la síntesis anormal de ácido araquidónico libre, así como a la aparición de factor activador de plaquetas como mensajero que interviene en el proceso inflamatorio y sumado al aumento de síntesis de ON, dará como resultado daño neuronal.

Finalmente, además del efecto pro convulsivo asociado con la apoptosis, recientemente se han descrito posibles acciones anticonvulsivas del ON. Por ejemplo, se ha considerado que la eficacia antiepiléptica del valproato pudiera estar relacionada con la liberación del ON, ya que la presencia de nitritos y nitratos favorece el efecto antiepiléptico del valproato. Por el contrario, LN-arginina, inhibidor de la SON, disminuye el efecto antiepiléptico del valproato. De igual forma, la ausencia de ON provocada por nitrito L-arginina bloquea el efecto antiepiléptico de la etosuccimida en las ausencias infantiles. Se ha observado que la carbamazepina asociada con ON aumenta notoriamente los niveles de nitrato a 49.30 micromolas, en comparación con controles sin carbamazepina que se mantienen por debajo de 30 micromolas. Este aumento de nitratos y nitritos se ha informado en niños que reciben valproato para el control de la epilepsia.^{7,8}

En conclusión, el ON, que en 1992 fuera considerado por la revista *Science* como la molécula del año, tiene mecanismos duales relacionados, por un lado, con la muerte neuronal programada y, por otro lado, con la sobrevivencia neuronal y la neurogénesis. El ON se ha descrito como un neurotransmisor "fantasma que va y viene a través de la membrana neuronal", sin relación con los receptores postsinápticos. La clonación del gen de la SON permitirá la manipulación de este mensajero biológico con fines terapéuticos.

Referencias

1. Snyder SH. Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters. *Science* 1992;24:257:494-496.
2. NIH Publication 20892, Sept. 2002.
3. Sehba FA, Chereshnev I, Maayani S, Friedrich V, Bederson JB. Nitric oxide synthase in acute alteration of nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004;55:671-677.
4. Beridze M, Momtselidze N, Shakarishvili R, McHedlishvili G. Effect of nitric oxide initial blood levels on erythrocyte aggregability during 12 hours from ischemic stroke onset. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30:403-406.

5. **Ferraro G, Montalbano ME, La Grutta V.** Nitric oxide and glutamate interaction in the control of cortical and hippocampal excitability. *Epilepsia* 1999;40:830-836.
6. **Holmes G.** Seizure-induced neuronal injury. *Neurology* 2002;59(Suppl 5):53.
7. **Karabiber H, Yakinci C, Durmaz Y, Temel I, Mehmet N.** Serum nitrite and nitrate levels in epileptic children using valproic acid or carbamazepine. *Brain Dev* 2004;26:15-18.
8. **Borowicz KK, Luszczki J, Kleinrok Z, Czuczwar SJ.** Nitroindazole, a nitric oxide synthase inhibitor, enhances the anticonvulsive action of ethosuximide and clonazepam against pentylenetetrazol-induced convulsions. *J Neural Transm* 2000;107:1117-1126.