

## Adenosin Monofosfato Cíclico y Cerebro

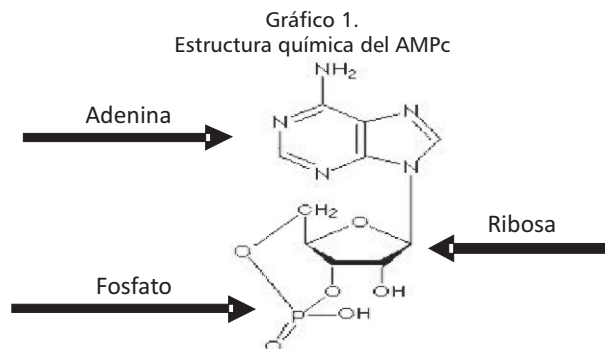
\* Sheyla Munguia, Alejandra Hernández, Joan Reyes  
· José Rubén Mairena

### INTRODUCCIÓN

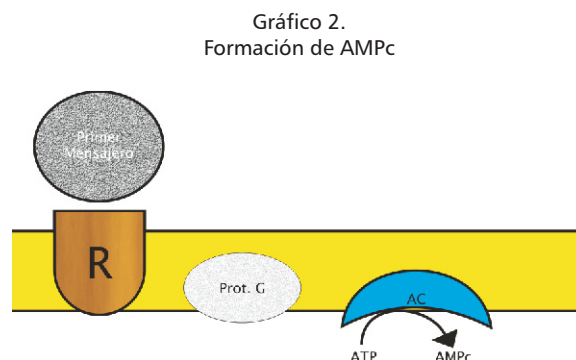
La comunicación o señalización celular es el proceso mediante el cual unas células se comunican con otras, llevando a respuestas coordinadas y concertadas del organismo, ante los distintos estímulos.

La vía de comunicación celular del adenosin monofosfato cíclico (AMPc), o de la adenilciclase, fue la primera en ser descubierta y ha sido la que más se ha estudiado. Earl Wilbur Sutherland (1915-1974), bioquímico y farmacólogo estadounidense, fue quien descubrió esta vía al estudiar el papel del AMPc en la acción de la adrenalina sobre la degradación del glucógeno en el hígado. Este investigador también estudió al guanosin monofosfato cíclico (GMPc) y fue quien utilizó por primera vez el término “segundo mensajero”, el cual se usa para éstas y otras moléculas que transmiten un “mensaje” en el interior de una célula como continuación de la acción de un “primer mensajero” en la superficie de la misma. Los descubrimientos de Sutherland, realizados en las décadas de 1940 y 1950, la hicieron merecedor del premio nobel de Fisiología y Medicina en 1971, y sentaron las bases para los trabajos posteriores de bioquímicos y biólogos celulares sobre la transducción de señales (1,2).

El AMPc es un nucleótido formado por la base nitrogenada adenina, por el azúcar ribosa y por un grupo fosfato; éste último está unido a la ribosa por dos enlaces éster formando un ciclo, constituyendo el 3', 5'- AMP, por lo que recibe el nombre de adenosin monofosfato cíclico, a diferencia del adenosin monofosfato plano en el que el grupo fosfato está unido a la ribosa sólo por un enlace éster, constituyendo el 5'- AMP (ver gráfico N° 1) (3).



Varias hormonas y neurotransmisores utilizan la vía del AMPc para ejercer sus efectos en sus células blanco, uniéndose a receptores transmembranales acoplados a proteína G estimuladora (Gs), lo que a su vez activa a la enzima adenilciclase que es la que produce el AMPc a partir del ATP, por medio de la hidrólisis del último (ver gráfico N° 2).



El AMPc, actuando como segundo mensajero, activa a la proteínacinas dependiente de AMPc o proteínacinas A (PKA) la que, actuando como tercer mensajero, fosforila proteínas que finalmente se encargan de hacer los efectos de la hormona (ver gráfico 3). El AMPc se une a las subunidades regulatoria de la PKA y así éstas se separan de las subunidades catalíticas las que entonces pueden fosforilar proteínas. Una de las proteínas que es fosforilada por la PKA, es el factor de transcripción conocido como proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB).

\* Estudiantes de III año de la Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas, UNAH.  
· PhD en Fisiología y Biofísica, Profesor Titular del Dpto. de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH.

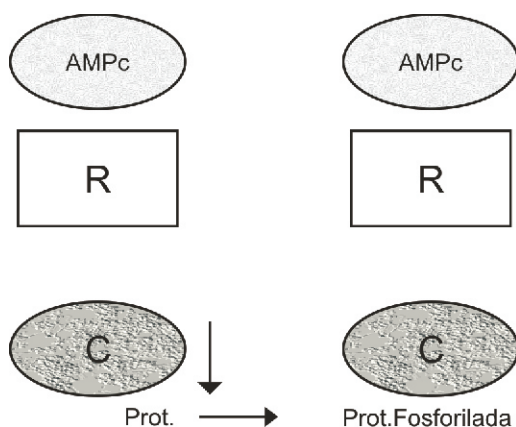
El CREB a su vez ingresa al núcleo de la célula blanco e interactúa con una región en el ácido desoxiribonucleico (DNA) conocida como elemento de respuesta al AMPc (CRE), influyendo de esta manera en la expresión genética.

Los descensos regulados de la concentración intracelular de AMPc, por otro lado, son una parte importante del sistema, y estos descensos son producidos mediante dos mecanismos:

- disminución de la tasa de producción del AMPc, y
- aumento de la inactivación del AMPc tras su formación.

En el primer caso, varios primeros mensajeros se unen a receptores transmembranales acoplados a proteína G inhibidora (proteína Gi), la cual al activarse produce una inhibición de la adenilciclasa, lo que a su vez conduce a una disminución de la formación de AMPc. En el segundo caso, una enzima, fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos, produce la transformación del 3',5'- AMP o AMPc en 5'- AMP o AMP plano, éste último no tiene la actividad de segundo mensajero que si tiene el AMPc. Existen al momento 11 tipos diferentes de fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos identificados al momento; algunas de estas fosfodiesterasas inactivan AMPc, otras inactivan GMPc y otras inactivan ambos segundos mensajeros con preferencia por uno de ellos. La fosfodiesterasa de tipo IV (PDE4) (3-5).

Gráfico 3.  
Activación de PKA por AMPc



### Primeros Mensajeros que Actúan por la Vía del AMPc

Entre la hormonas que ejercen sus acciones a través de la vía del AMPc se encuentran las siguientes: corticotropina, hormona estimulante de la tiroides, hormona luteinizante, hormona estimulante de los folículos, hormona antidiurética, hormona paratiroidea, glucagón, adrenalina, noradrenalina, secretina y las hormonas hipotalámicas liberadoras de hormonas de la hipófisis anterior.

También varios neurotransmisores utilizan la vía del AMPc como ser: dopamina, epinefrina, histamina, adenosina y serotonina.

El polipéptido activador de la adenilciclasa pituitario (PACAP) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), se ha demostrado que son: reguladores de la glándula pituitaria, del páncreas y de las glándulas adrenales; relajantes de músculo liso en vasos sanguíneos, sistema respiratorio, tracto gastrointestinal y sistema reproductivo; y factores que influyen en elementos del sistema inmune. En el sistema nervioso central (SNC), el PACAP y el VIP, actúan como: neuroreguladores, neurotransmisores, neurotróficos y neuroprotectores. Además, se ha visto que el PACAP, el VIP, el péptido histidina- isoleucina (PHI) y el péptido histidina- metionina (PHM) tienen los siguientes receptores comunes: VPAC1, VPAC2 y PAC1; el último tiene mucha más afinidad por PACAP que por VIP, PHI y PHM. Todos estos receptores están acoplados a la vía del AMPc.

Los efectos del PACAP, del VIP, del PHI y del PHM, sobre la formación del AMPc, fueron recientemente estudiados en: rebanadas de corteza cerebral de ratas, en cultivos primarios de neuronas y en cultivos primarios de astrocitos. Todos los agentes estudiados aumentaron, en forma dosis dependiente, los niveles intracelulares de AMPc en los tres sistemas biológicos utilizados, siendo, en todos los casos, el PACAP el agente que tuvo efecto más potente.

El sistema generador de AMPc glial, es decir, en los astrocitos, fue el que más respondió, tanto al PACAP como al VIP, sugiriendo que el compartimiento celular glial puede constituir el blanco primario de ambos. Esto, a su vez, está acorde con el concepto actual referente a que las células gliales cumplen varias funciones en el sistema nervioso y no solamente tienen, como se creía antes, un papel estructural.

Por otro lado, numerosos fármacos se unen a receptores de la vía del AMPc produciendo efectos similares a las hormonas o neurotransmisores que actúan por esta vía, o bien impidiendo los efectos fisiológicos de estas moléculas (3-6).

### **AMPc, Memoria y Aprendizaje**

La memoria es la función cerebral, resultado de conexiones sinápticas entre neuronas, mediante la cual el ser humano puede retener experiencias pasadas. Los recuerdos se crean cuando las neuronas integradas en un circuito refuerzan la intensidad sináptica. La serotonina incrementa los niveles de AMPc en las neuronas, y tanto la serotonina como el propio AMPc se ha observado que llevan a un incremento en la excitabilidad y a una ampliación en el potencial de acción, lo que produce un fortalecimiento sináptico que está relacionado con la memoria.

Existen varias isoformas de la adenilciclase, la enzima formadora de AMPc, y algunas de estas isoformas (Ac1 y Ac8) son estimuladas por el complejo formado por calcio iónico y calmodulina (Ca<sup>2+</sup>/CaM). El glutamato, neurotransmisor excitador, puede estimular estas isoformas de adenilciclase, actuando en receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) los que a su vez son canales de Ca<sup>2+</sup>. Al unirse el glutamato al receptor se provoca la apertura del canal con la consecuente entrada de Ca<sup>2+</sup> a la célula; luego el Ca<sup>2+</sup> forma el complejo con la calmodulina, el que a su vez estimula a la adenilciclase. La Ac1 se ha visto que puede ser estimulada, sinérgicamente, al mismo tiempo por la proteína Gs. Un mecanismo similar al anterior, se puede producir cuando se estimulan canales de calcio voltaje dependientes.

Se ha descubierto que la adenilciclase estimulada por Ca<sup>2+</sup>/CaM es necesaria para la formación de memoria a largo plazo. El complejo Ca<sup>2+</sup>/CaM además, activa a la cinasa dependiente de Ca<sup>2+</sup>/CaM de tipo IV (CaMK IV) en el citoplasma; la CaMK IV, que se encuentra ricamente distribuida en el cerebro, una vez activada se dirige hacia el núcleo donde fosforila a la proteína de unión al CREB (CBP), que a su vez interactúa con el CREB. El CREB, como ya se describió, interactúa con la región en el DNA conocida como CRE, y de esa manera estimula la expresión de genes relacionados con la potenciación a largo plazo de larga duración (L-LTP) y con la memoria a largo plazo (LTM), ambas asociadas a la memoria y al aprendizaje. Otra forma por la cual también se estimulan la LTM y la L-LTP es a través de una cascada de eventos que incluyen la activación por el AMPc de GEF y PKA; éstas a su vez activa a rap-1, que a su vez activa a Erk/MAPK; ésta a su vez, una vez activada, entra al núcleo para activar a la CREB cinasa (rsk2), que a su vez fosforila al CREB. El CREB también se ha visto que puede ser fosforilado por la proteínacinas C (PKC).

En el cerebro el sistema CREB/CRE está involucrado en la transmisión sináptica, la memoria y el aprendizaje, así como en la sobrevivencia de la neurona, y en la diferenciación y crecimiento del axón. Los individuos que viven más tiempo, se hacen más vulnerables para desarrollar desórdenes neurovegetativos como la enfermedad de Alzheimer o demencia senil, los que se acompañan de pérdida de la memoria o amnesia. En ratones transgénicos, modelos de enfermedad de Alzheimer, se ha utilizado rolipram, un antidepresivo que inhibe a la PDE4, y que por lo tanto, aumenta los niveles intracelulares de AMPc en neuronas cerebrales. El rolipram ha resultado eficaz, en este caso, mejorando las transmisiones sinápticas y la memoria (7-16).

### **AMPc y Estrés**

Las hormonas adrenales son secretadas durante eventos emocionales e influyen, junto a otros componentes del sistema del estrés, la habilidad del organismo de enfrentar el mismo.

El bloqueo de la producción de glucocorticoides con metirapona, altera la consolidación de la memoria y previene el aumento de la memoria inducido por el estrés y por la epinefrina; mientras que la administración sistémica de glucocorticoides aumenta la memoria cuando se hace antes o inmediatamente después de una experiencia de entrenamiento.

Se considera que el efecto desestabilizador, en la concentración o actividad, sobre la adenilciclase, al aumentarse el nivel de adrenalina en caso de estrés, sería el mecanismo de acción que explicaría el desencadenamiento de patologías psicosomáticas.

Por otro lado, el estrés isquémico puede inducir la expresión en neuronas, las células más sensibles a la isquemia, de muchos tipos de genes a través de la activación de factores de transcripción. Existen tres tipos de estrés isquémico: hipóxico, oxidativo y por glutamato. Cada uno de los tres tipos de estrés produce aumento de la expresión de genes diferentes. El estrés por glutamato es exclusivo del cerebro y particularmente lleva a activación del CREB, lo que a su vez aumenta la expresión de los genes de: Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), Bcl-2 y Bcl-x (13-14,17-18).

### AMPC y Depresión

Estudios recientes sugieren que el CREB puede estar involucrado en la depresión, ya que se ha visto disminución de su expresión en la corteza temporal de sujetos deprimidos.

Hasta el momento, existe cierta incapacidad para demostrar la eficiencia de fármacos antidepresivos, basándose únicamente en los niveles de neurotransmisores y en la regulación de receptores monoaminérgicos. Por lo anterior, se han realizado estudios enfocados en la regulación de la producción de segundos mensajeros y en el patrón de expresión genética inducida por el tratamiento crónico con fármacos antidepresivos. Así, se ha visto que en respuesta a tratamientos con ciertos antidepresivos se presentan aumentos en:

- a) Los valores de proteínas Gs estimuladoras de adenilciclase,
- b) Los valores de PKA, y
- c) La expresión del CREB (19-21).

### AMPC y Suicidio

La actividad de PKA está disminuida en sujetos suicidas con historia de depresión mayor. La fijación de AMPC a las subunidades regulatorias de PKA, así como, la expresión y las características funcionales del CREB, están disminuidas en cerebros postmortem de personas suicidas.

El papel del CREB, en la corteza prefrontal dorsolateral, se ha asociado con anormalidades neurobiológicas implicadas en comportamiento suicida y en desórdenes afectivos (22,23).

### AMPC y Lesión del Sistema Nervioso

En un estudio se demostró que la cascada de señalización de AMPC/PKA es regulada decrecientemente después de lesión traumática del cerebro, y que el tratamiento con un inhibidor de PDE4 mejora el estado histopatológico y disminuye la inflamación después de lesión traumática cerebral.

En modelos experimentales de lesión del SNC se ha demostrado que la restauración de los niveles de AMPC mejora el pronóstico. En lesiones de la médula espinal, la aplicación de rolipram para inhibir la inactivación del AMPC, promueve la reparación de axones y resulta en mejoramiento de la locomoción. Similarmente, en la isquemia transitoria, el rolipram mejora la sobrevivencia neuronal en el hipocampo y el aprendizaje dependiente del hipocampo.

Interesantemente, en el SNC no lesionado, el rolipram aumenta los niveles de AMPC en el hipocampo, pero mayormente en microglia y astrocitos comparado con neuronas (24-26).

### AMPC y Tumor Cerebral

La quimosina CXCL12 y su receptor CXCR4 regulan el crecimiento de tumores cerebrales malignos y son, por lo tanto, potenciales blancos terapéuticos. El crecimiento de tumores dependientes de CXCL12, depende a su vez de una inhibición sostenida de la producción de AMPC.

La actividad antitumoral del antagonista específico de CXCR4, AMD 3465, está asociado con bloqueo de la supresión de la producción de AMPc. La elevación farmacológica de la producción de AMPc con el inhibidor de fosfodiesterasa, rolipram, suprime el crecimiento tumoral tanto *in vitro* como *in vivo* (16,27).

### AMPc y Receptores Opiáceos

Los opiáceos utilizados en clínica, sobre todo por sus efectos analgésicos, poseen una gran capacidad para producir adicción. La activación de los receptores opioides produce, a través de su interacción con una proteína Gi, inhibición de la adenilciclase y, por ende, inhibición de la síntesis de AMPc. El efecto inhibitorio crónico producido por la presencia continuada del opiáceo induce una estimulación compensatoria. Estos cambios se considera que son, al menos en parte, responsables de la tolerancia y de la dependencia a los opiáceos (28,29).

### Conclusión

Podemos afirmar que varios trastornos de la vía de comunicación del AMPc están asociados con enfermedades y condiciones que afectan el funcionamiento cerebral; asimismo, que el descubrimiento de tal asociación y los avances en el conocimiento de la misma está conduciendo a que se encuentren nuevos medicamentos cuyo blanco terapéutico es la vía del AMPc.

**Nota:** Los autores que aparecen al inicio de este artículo son los principales. Además participaron como autores de este trabajo los siguientes alumnos (as) de tercer año de medicina: Astrid Figueroa, Cinthia Martinez, Diana Chang, Elizabeth Ordoñez, Erick Paz, Felicita Maradiaga, Ingrid Rodríguez, Isaura Villatoro, Jennifer Altamirano, Katherine Rodríguez, Katy Solano, Kevelin Córdova, Keyvi Aguilar, Natalie Maradiaga, Rocío Alvarado, Raissa Canales y Sarahi Fuentes. El artículo fue basado en una revisión bibliográfica efectuada dentro de las asignaturas de Bioquímica, BQ-113 y Fisiología FO-101, para la carrera de Medicina, durante el III Período Académico del 2007 en la Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH). Partiendo del trabajo original se hicieron modificaciones y actualizaciones para la presente publicación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Raju, TN. The Nobel chronicles. 1971: Earl Wilbur Sutherland, Jr (1915-74). Lancet 1999; 354:961.
2. Murray, A. Pharmacological PKA inhibition: all may not be what it seems. Sci Signal 2008; 22: re4.
3. McKee, T y McKee, JR. Bioquímica. La Base Molecular de la Vida. 3ª.ed. Madrid; McGraw Hill- Interamericana; 2005.
4. Cunningham, J y Rodríguez, M. El AMPc se produce por la activación de una enzima de membrana como respuesta a la unión de hormonas/neurotransmisores a sus receptores en Texto de Fisiología Veterinaria. 3ª.ed. Madrid: Elsevier; 2003.
5. Guyton, AC. Tratado de Fisiología Médica. 12a.ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2008.
6. Jozwiak Bebenista, M; Dejda, A and Nowak, J. Effects of PACAP, VIP, and related peptides on cyclic AMP formation in rat neuronal and astrocyte cultures and cerebral cortical slices. Rev Pharmacological Rep 2007; 59:414-420.
7. Masahiro, F; Zoghbi, S; Crescenzo, M; Hong, J; Musachio, J; Lu, J; Liow, J; Seneca, N; Tipre, D; Cropley, V; Imaizumi, M; Cee, A; Seidel, J; Green, M; Pike, V and Innis, R. Quantification of brain phosphodiesterase 4 in rat with (R)-[<sup>11</sup>C] rolipram-PET, Rev Neuroimage 2005; 26:1201-1210.
8. Birk, S; Edvinsson, L; Olesen, J and Kruuse, C. Analysis of the effects of the phosphodiesterase type 3 and 4 inhibitors in cerebral arteries. Eur J Pharmacol 2004; 489:93-100.
9. Mao, L; Tang, Q and Wang, J. Protein kinase C-regulated cAMP response element-binding protein phosphorylation in cultured rat striatal neurons. Brain Res Bull 2007; 72: 302-308.
10. Kandel, E. The molecular biology of memory storage: A dialog between genes and synapses .Nobel Lecture .(en línea). Dec. 2000; ,(Consultado el 18 de diciembre del 2008). 8:392-433 Disponible en: [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laurates/2000/kandel-lecture.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laurates/2000/kandel-lecture.html)

11. Ferguson, D and Store, D. Why calcium-stimulated adenylyl cyclases?. *Physiology* 2004; 19:271-276.
12. Gong, B; Vitolo, OV; Trinchese, F; Liu, S; Shelanski, M and Arancio, O. Persistent improvement in synaptic and cognitive functions in an Alzheimer mouse model after rolipram treatment. *J Clin Invest* 2004; 114:1624-1634.
13. Bennun, A. La función de la adenilato ciclase dependiente de adrenalina en la vía de la formación de memoria y los desórdenes psicossomáticos. *The General Science Journal*. (en Línea). sep.2007 ,(Consultado el 25 de noviembre del 2008);7:1-12. Disponible en: <http://www.alfredobennun.com.ar>
14. Roozendaal, B; Okuda, S; Quervain, DJ and McGaugh, JL. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience* 2006; 138:901-910.
15. Abel, T and Nguyen, PV. Regulation of hippocampus-dependent memory by cyclic AMP-dependent protein kinase. *Prog Brain Res* 2008; 169: 97-115.
16. Colomer J and Means, AR. Physiological roles of the Ca<sup>2+</sup>/CaM-dependent protein kinase cascade in health and disease. *Subcell Biochem* 2007; 45: 169-214.
17. Hornick, K; Chang, E; Zubrow, AB; Mishra, OP and Delivoria-Papadopoulos, M. Mechanism of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin- dependent protein kinase IV activation and of cyclic AMP response element binding protein phosphorylation during hypoxia in the cerebral cortex of newborn piglets, *Brain Res* 2007; 1150:40-45.
18. Kitagawa, K: CREB and cAMP response element-mediated gene expression in the ischemic brain. *FEBS J* 2007; 274:3210-3217.
19. López de Jesús, M; Zalduegi, A y Sallés, J: Depresión y sistemas de generación de segundos mensajeros. *Psiquiatr Biol* 2003; 10:144-152.
20. Arantes- Goncalves F and Coelho, R. Depression and treatment. Apoptosis, neuroplasticity and antidepressants. *Acta Med Port* 2006; 19: 9-20.
21. Dwivedi Y and Pandey GN. Adenyl cyclase-cyclic AMP signaling in mood disorders: Role of the crucial phosphorylating enzyme protein kinase A. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 161-176.
22. Dwivedi, Y; Rao, JS; Rizavi, HS; Kotowski, J; Conley, RR; Roberts, RC; Tamminga, CA and Pandey, GM. Abnormal expression in functional characteristics of cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:273-282.
23. Pandey, GN; Dwivedi, Y; Ren X; Rizavi, HS; Roberts, RC and Conley, RR. Cyclic AMP response element-binding protein in post-mortem brain of teenage suicide victims: Specific decrease in the prefrontal cortex but not the hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 621-629.
24. Atkins, C; Oliva, A; Alonso, O; Pearse, D; Bramlett, H and Dietrich, W. Modulation of the AMPc signaling pathway after traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2007; 208:145-158.
25. Boto, A. La combinación de tres tratamientos repara la lesión medular de las ratas. *Biociencia* (En línea) 2004 (Consultado el 14 de noviembre del 2008); 574:1, Disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2004/574/1085781604.html>.
26. Atkins, CM; Oliva AA Jr; Alonso, OF; Pearse, DD; Bramlett, HM and Dietrich, WD. Modulation of the cAMP signaling pathway after traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2007; 208: 145-158.
27. Yang, L; Jackson, E; Mark Woerner, B; Perry, A; Piwnicka- Worms, D and Rubin, JB. Blocking CXCR4- mediated cyclic AMP suppression inhibits brain tumor growth in vivo. *Cancer Res* 2007; 67:651-658.
28. Valverde, O y Maldonado, R. Neurobiología de la adicción a opiáceos. *Adicciones* 2005; 17( supl 2): 41-56.
29. Christie, MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: Tolerance, withdrawal and addiction. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 384-396.