

NUCLEOTIDOS CICLICOS EN LA REGULACION CELULAR

DANIEL PACHECO LEAL *

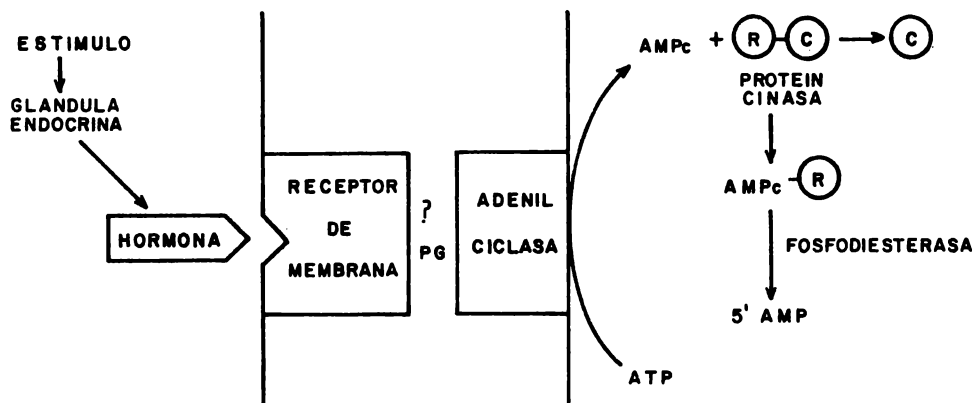
CUANDO los organismos unicelulares vivían en forma libre al principio de la evolución, no tenían problema para comunicarse, pero al constituirse en seres multicelulares complejos, debieron desarrollar la capacidad de comunicarse unos con otros por medio de señales químicas; es decir, se empezaron a producir las hormonas (mensajeros).

Sutherland descubrió cómo las hormonas llevan a cabo la entrega del "mensaje". Quería saber por qué mecanismo la adrenalina provocaba la elevación de glucosa sanguínea. Al parecer era necesaria la membrana o fragmentos de ella para que se llevara a cabo el proceso. En los extractos de membrana encontró una enzima que transformaba el adenosin trifosfato (ATP) en adenosin monofosfato 3'5' cíclico (AMPc), la adenilciclase. Encontró también que la adrenalina y otras hormonas (primer men-

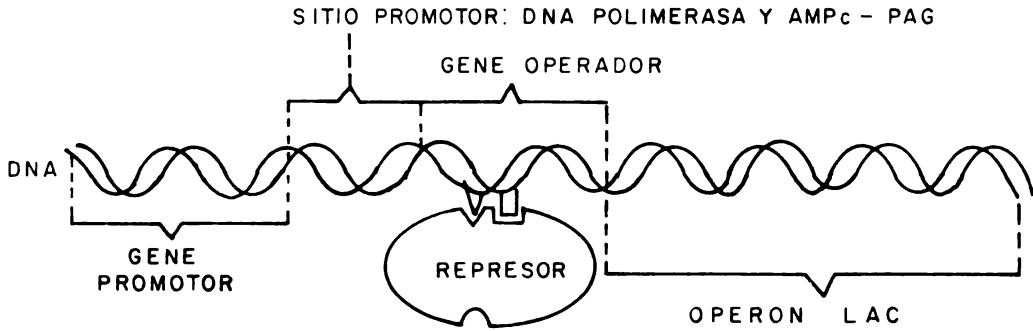
sajero) se unen a un receptor de membrana y activan la adenilciclase para producir un segundo mensajero, quizá con ayuda de un transductor (prostaglandinas).

El AMPc estimula una familia de enzimas que Edwin Krebs estableció que pertenecen a las proteincinasas. Cuando una célula tiene "algo que decir a otra", las hormonas estimulan la producción de AMPc y las proteincinasas están ahí para iniciar el proceso. Estas proteincinasas poseen dos subunidades, una catalítica y otra represora. La activación ocurre cuando el AMPc se combina con la subunidad represora y libera así la catalítica (Posternak, 1974).

En bacterias y moho del légamo (*Dictyostelium discoideum*) no se encuentran las proteincinasas; sin embargo, el AMPc estimula la expresión genética en *E. coli* por medio de una proteína especial llamada proteína activadora del gene (PAG).



* Profesor titular Departamento de Bioquímica Aplicada de la Escuela Superior de Medicina del I. P. N.



Al principio se pensó que el control ejercido por el 3'5' AMPc era regulado por efectores que actúan sobre la adenilciclase o sobre la fosfodiesterasa que lo degrada a 5' AMP.

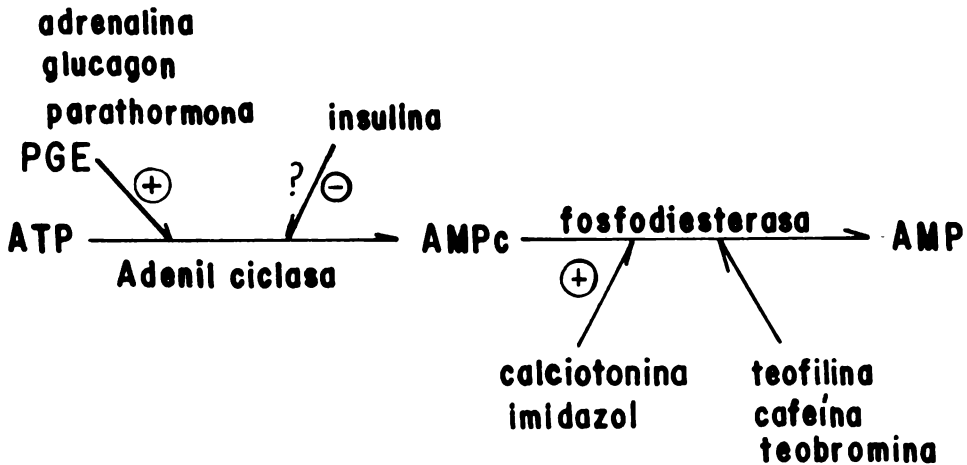
Sin embargo, como ciertas hormonas parecen promover reacciones opuestas, el Dr. Nelson Goldberg, farmacólogo de la Universidad de Minnessota, pensó que el AMPc debería de tener su contraparte; para esto invocó el concepto de los antiguos médicos chinos, el principio de Yin-Yang, según el cual existen dos tipos de sangre: una, gobernada por Yang, circula por las arterias y provee al organismo de nutrimentos, y otra, gobernada por Yin elimina los desechos a través de las venas. Según esto, el cuerpo humano es regulado por dos fuerzas opuestas, pero, complementarias. Si la sangre se coagula, si los músculos con sus venas o arterias se relajan o contraen para elevar o disminuir la tensión arterial, todo está ligado a un balance entre dos compuestos químicos. Cuando el nivel de uno de ellos

aumenta, la concentración de otro disminuye (Libassi, 1974).

Las hormonas, según Goldberg, trabajan por pares, el glucagon, por ejemplo, degrada glucógeno hasta glucosa; la insulina, en cambio, "construye" glucógeno. La parathormona eleva el calcio sanguíneo, la calcitonina lo disminuye. La adrenalina es vasoconstrictora, la acetilcolina vasodilatadora.

Como el glucagon eleva los niveles de AMPc y así activa la fosforilasa, se pensó que su antagónica, la insulina, produciría el efecto contrario, o sea disminuiría el AMPc; sin embargo, Goldberg y Larner encontraron que la insulina actúa sin disminuir los niveles de AMPc.

Pronto apareció en escena otro nucleótido cíclico, que resultó ser la contraparte del AMPc, es el guanosin monofosfato 3'5' cíclico (GMPc). Goldberg, asociado al grupo de Sutherland, encontró que mientras la adrenalina ejerce su efecto a través del AMPc, su contraparte parasimpática, le



acetilcolina, actúa elevando los niveles de GMPc en un 300% (Breckenridge, 1970).

Actualmente, se ha confirmado la participación de AMPc y GMPc en el crecimiento celular actuando en forma antagónica. En esos trabajos se utilizaron dos tipos de células: fibroblastos y linfocitos (Pastan y cols., 1975) y se observó lo siguiente.

- a) Células tratadas con AMPc o análogos (dibutilil-AMPc) con inductores (adrenalina) o con inhibidores de fosfodiesterasa (teofilina) dejan de multiplicarse.
- b) Células en cultivo dejan de dividirse al hacerse confluentes (inhibición por contacto). En ese momento el AMPc está elevado.
- c) Las células cancerosas no presentan inhibición por contacto cuando crecen en cultivo. La actividad adenilciclase es baja y las células neoplásicas de hígado no responden a adrenalina o glucagon, en comparación con hepatocitos normales.
- d) Células transformadas por virus poseen baja concentración intracelular de AMPc, no responden a las hormonas y no muestran inhibición por contacto (comportamiento similar a células cancerosas).

Por otro lado, se ha demostrado la participación del GMPc en la inducción del crecimiento celular: (Watson y cols., 1973).

- a) Fitohemaglutinina y concaivalina A,

en concentraciones mitogénicas óptimas, producen en linfocitos aumento intracelular de GMPc y poco cambio en AMPc (Posternak, 1974).

- b) La acetilcolina, que eleva el GMPc facilita la incorporación de timidina- H^3 inducida por fitohemaglutinina en linfocitos.
- c) Algunas células cancerosas tienen concentraciones más altas de GMPc que las células normales (Hadden y cols., 1974).

Existe aún incertidumbre en cuanto a la señal que inicia la multiplicación celular. Algunos autores piensan que es una súbita elevación de AMPc que cae luego en 6 horas por abajo del nivel basal; otros opinan que el inicio lo marca una elevación de GMPc concomitante a una disminución de AMPc (Watson y cols., 1973).

Como quiera que sea, sustancias que activan la guanilciclase inducen mitosis celular, las que activan la adenilciclase frenan la mitosis.

Los iones Ca activan la guanilciclase pero inhiben la adenilciclase (Hardman y cols., 1974). El interferón (proteína antiviral) inhibe la mitosis inducida por fitohemaglutinina o por antígenos en linfocitos sensibilizados y esto cursa con elevación de AMPc (Pacheco y cols., 1975). Otros compuestos, como las prostaglandinas (PG), han surgido actualmente como candidatos a "segundos mensajeros". Las PGE aumentan los niveles de AMPc mientras las PGF aumentan el GMPc.

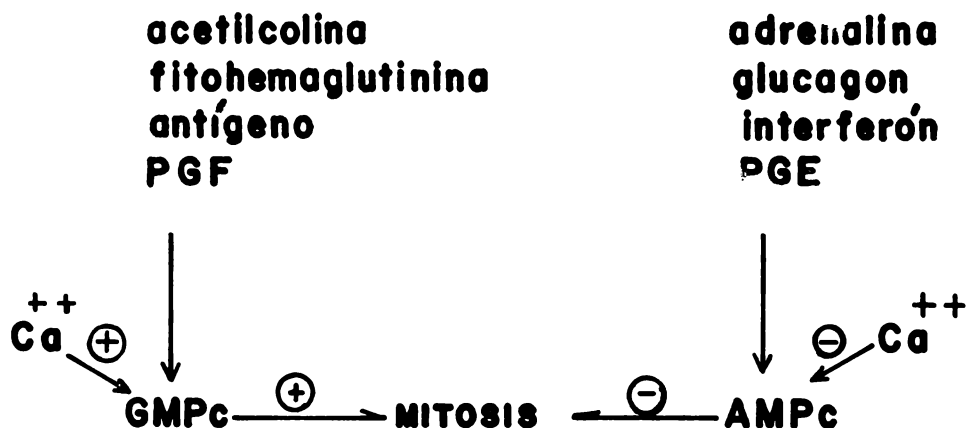


TABLA 1

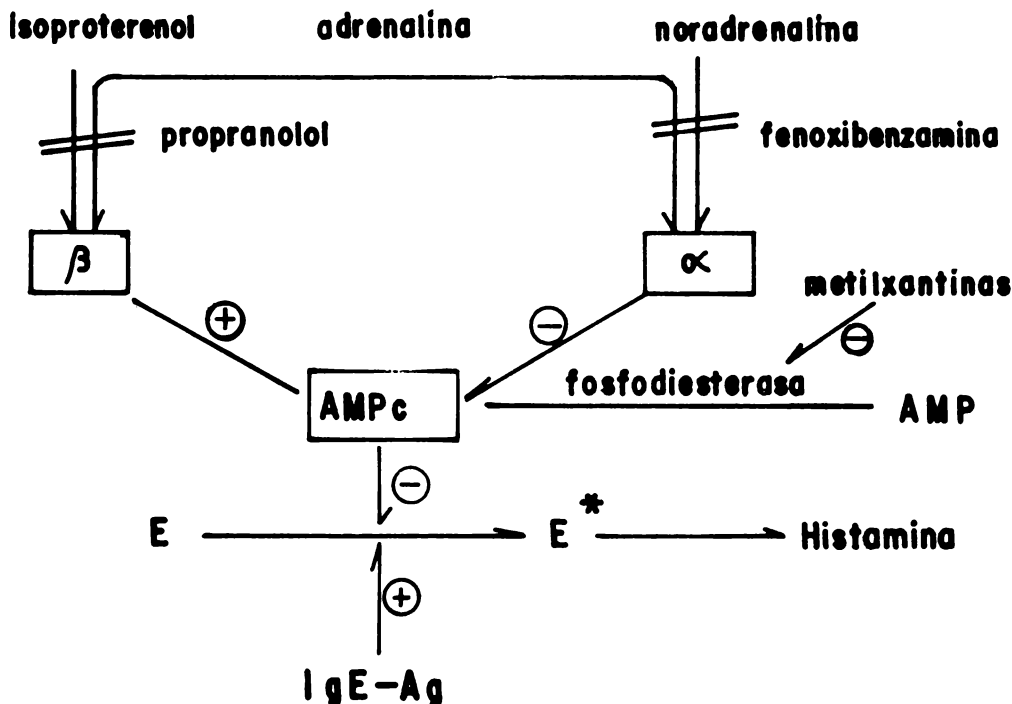
Mecanismos propuestos para el antagonismo hormona-hormona.

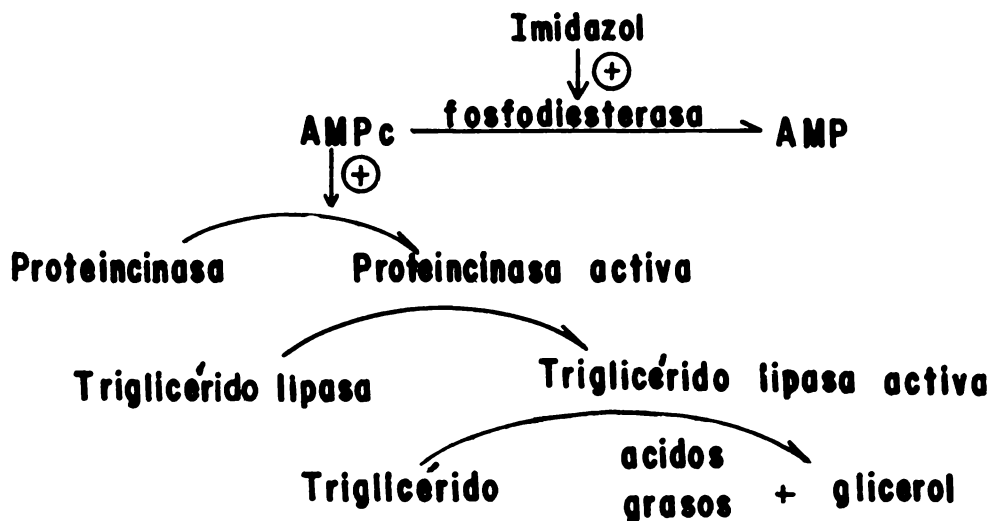
HORMONAS	PROCESOS AFECTADOS	MECANISMOS PROPUESTOS
Antagonistas colinérgicos vs β -adrenérgicos	Contracción-Relajación	\uparrow GMPc vs \uparrow AMPc
Antagonistas α -adrenérgicos vs β -adrenérgicos	Contracción-Relajación	\uparrow GMPc vs \uparrow AMPc \downarrow AMPc vs \uparrow AMPc
Insulina vs glucagon	hiperglicemia-lipólisis	\uparrow GMPc vs \uparrow AMPc \downarrow AMPc vs \downarrow AMPc
PGE ₁ vs PGF _{2α}	vasoconstricción-vasodilatación.	\uparrow AMPc vs \uparrow GMPc

Tomado de Malkinson, A. M. "Hormone action", 1975.

El AMPc tiene además implicaciones importantes en el campo de la inmunología y la alergia. La activación de la enzima histidina-d Descarboxilasa (E) que produce histamina por la unión de antígeno-IgE, es inhibida por AMPc (Orange y Austen,

1971). Por otro lado, la histamina y prostaglandinas E producidas, son capaces de activar la adenilciclase de leucocitos y, por lo tanto, limitar las reacciones inflamatorias producidas por estas hormonas (Bourne y cols., 1974).





Al parecer, en el asma bronquial hay una deficiencia en la respuesta de los receptores β -adrenérgicos.

- El propranolol (antagonista β) puede provocar bronco-constricción severa en asmáticos.
- La hiperglicemia y excreción urinaria de AMPc causada por catecolaminas en asmáticos están disminuidas en comparación con los testigos sanos.
- Catecolaminas β -adrenérgicas causan menos acumulación de AMPc en leucocitos de asmáticos que en testigos.

El imidazol es un compuesto que estimula la fosfodiesterasa y por tanto disminuye los niveles de AMPc. El AMPc activa la lipasa responsable de la producción de ácidos grasos a través de una serie de reacciones. Al parecer, estos ácidos grasos son responsables en parte, del acné cutáneo. De esta forma, el imidazol actúa disminuyendo los niveles de AMPc y con ello la producción de ácidos grasos.

Se ha demostrado también un efecto inhibitor del crecimiento tumoral por parte del AMPc, solo, asociado con teofilina o con análogos de AMPc (dibutilil-AMPc) que son resistentes a la fosfodiesterasa y además, atraviesan con mayor facilidad la membrana celular (Ryan y McClurg, 1974). Además, otras sustancias como polinucleótidos sintéticos de doble filamento como el

poli I:C (que inducen interferón) y el interferón mismo, inhiben el crecimiento tumoral por aumento en los niveles de AMPc (Chandra y cols., 1974; Pacheco y cols., 1976).

RESUMEN

Es importante el papel de los nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) en diferentes formas de regulación celular como el antagonismo hormonal, el crecimiento celular y su detención; así como el mecanismo de acción farmacológica de algunos compuestos en donde están implicados dichos nucleótidos.

SUMMARY

Cyclic nucleotides (cAMP and cGMP) are very important substances in different forms of cellular regulation like the hormonal antagonism, cellular growth and inhibition; as well as the mechanism of pharmacologic action of some compounds in which these nucleotides are involved.

BIBLIOGRAFIA

- BRECKENRIDGE, B. McL.: "Cyclic AMP and Drug Action". *Annual Rev. of Pharm.* Vol. 10, 19-34 (1970).
- CHANDRA, P., GERIKE, D. y BECKER, B.: "Effect of nucleoside Cyclic monophosphates on some enzymatic processes antibody syn-

- AMP, Cell growth, and the immune response.* Werner Brawn, Springer-Verlag (1974).
3. HADDEN, J. W., HADDEN, E. y GOLDBERG, N. D.: "Cyclic GMP and Cyclic AMP in lymphocyte metabolism and proliferation". *Idem* (2).
 4. HARDMAN, J. G., SCHULTZ, G. y SUTHERLAND, E. W.: "Cyclic GMP: vestige or another intracellular messenger" *Idem* (2).
 5. LIBASSI, P. T.: "Two for the cellular see-saw". *The Sciences*, 15-20, (1974).
 6. ORANGE, R. P. y AUSTEN, K. F.: "Chemical mediators of Immediate hypersensitivity", *Immunobiology*, Good and Fisher Ed. 115-121 (1971).
 7. PACHECO, D., FALCOFF, R., CATINOT, L., FLOCH, F., WERNER, G. H. y FALCOFF, E.: "Inhibitory effect of Interferon on DNA and RNA synthesis in murine spleen cells stimulated by lectins". *Ann. Immunol.* (Inst. Pasteur) 127 c. 163-171 (1976).
 8. PASTAN, I. H., JOHNSON, G. S. y ANDERSON, W. B.: "Role of Cyclic nucleotides in growth control". *Ann. Rev. of Biochemistry*, 491-522 (1975).
 9. POSTERNAK, TH. "Cyclic AMP and Cyclic GMP". *Ann. Rev. of Pharm.* Vol. 14: 23-33 (1974).
 10. MALKINSON, A. M. "*Hormone Action*". John Wiley and Sons. New York (1975).
 11. NATHANSON, J. A. y GREENGARD, P.: "Second messengers" in the brain. *Scientific American*, 237 2: 108-119 (1977).
 12. BOURNE, H. R., LICHTENSTEIN, L. M., MELMON, K. L., HENNEY C. S., WEINSTEIN, Y. y SHEARER, G. M.: "Modulation of inflammation and immunity by Cyclic AMP". *Science* Vol. 184: 19-27 (1974).
 13. GOLDBERG, N. D., y HADDOX, M. K.: "Cyclic GMP metabolism and involvement in Biological Regulation". *Ann. Rev. of Biochemistry*, 46: 823-896 (1977).
 14. RYAN, W. L., y McCLURG, J. E.: "Tissue Levels of cyclic AMP and tumor inhibition". *Idem* (2).
 15. WATSON, J., EPSTEIN, R. y COHN, M.: "Cyclic nucleotides as intracellular mediators of the expression of antigen-sensitive cells". *Nature*, 246: 405-409, (1973).