

Funciones y potencial terapéutico del óxido nítrico en el sistema nervioso central

Ana Adan y Gemma Prat
Universidad de Barcelona

Desde el descubrimiento de que el sistema nervioso producía óxido nítrico (NO), se ha identificado que es necesario para el adecuado funcionamiento de numerosos procesos como la memoria y el aprendizaje, la neurogénesis y la plasticidad sináptica, el control hormonal y la expresión rítmica circadiana, entre otros. Alteraciones en su producción pueden subyacer a los mecanismos de estrés oxidativo y excitotoxicidad desencadenantes de las enfermedades neurodegenerativas. Asimismo, recientemente, su disfunción se ha implicado en diversos trastornos psicopatológicos. Aunque en la actualidad sus potencialidades terapéuticas se hallan en fase de investigación preclínica, los hallazgos resultan prometedores en cuanto a una inminente obtención de abordajes terapéuticos con inhibidores y/o promotores de la síntesis de NO. El presente trabajo revisa los datos más relevantes recabados hasta el momento sobre el funcionamiento del NO en el sistema nervioso central.

Functions and therapeutic potential of nitric oxide in Central Nervous System. Since NO was found in the nervous system, it has been described that NO activity is necessary for the adequate functioning of multiple processes such as learning and memory, neurogenesis and synaptic plasticity, neurohormonal control and circadian rhythmicity. A dysfunction of NO production are underlying to oxidative stress and excitotoxicity, and consequently to neurodegenerative diseases. Moreover, recently, alterations in NO amount have related to psychopathological disorders. The therapeutical approach using NO inhibitors or donors is a promising line, although it is still at preclinical level research. The present work reviews the more relevant data of central nervous system NO functioning.

Hasta hace pocos años, parecía impensable que una sustancia gaseosa tan tóxica en condiciones ambientales, pequeña y de estructura elemental como el óxido nítrico (NO) fuera un elemento biológico de nuestro organismo. El descubrimiento de las funciones fisiológicas y reguladoras que posee el óxido nítrico en los mamíferos se debe a los hallazgos realizados, en las dos últimas décadas, estudiando los sistemas vascular e inmunitario. Así, se identificó que el NO ejercía potentes propiedades vasodilatadores y tenía actividad bactericida y antitumoral. La alteración de la producción del NO se ha relacionado con patologías como la arteriosclerosis, la hipertensión arterial esencial, la hipertensión asociada al embarazo y con procesos tumorales e infecciosos. Posteriormente, se identificó que el NO también participaba en la relajación del músculo liso del aparato digestivo, respiratorio y urogenital, relacionándose con disfunciones eréctiles, patologías cardíacas y crisis asmáticas.

El equipo de Garthwaite descubrió en 1989 (Garthwaite, Palmer y Moncada, 1989) que al estimular preparaciones celulares cerebrales con glutamato se liberaba NO, efecto que coincidía con la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Este trabajo inició la investigación encaminada a identificar las funcio-

nes neuronales del NO, habiéndose establecido que puede actuar como un mensajero intracelular y que participa en la plasticidad sináptica, la neuroprotección y la neurotoxicidad. Más recientemente, se ha centrado el interés en estudiar la implicación del NO en diferentes trastornos psicopatológicos, como los trastornos afectivos, la esquizofrenia y la conducta adictiva.

NO como sustancia transmisora

El NO se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina a través de una reacción enzimática, catalizada por las NO sintasas (NOS), que requiere oxígeno y que produce L-citrulina. Existen tres isoformas de NOS que se clasifican, actualmente, en: a) NOS constitutivas, dependientes del calcio ya que su actividad depende de su unión a la calmodulina, de las que existen dos isoformas: la neuronal (NOS_n) y la endotelial (NOS_e); y b) una isoforma inducible (NOS_i), independiente del calcio. La biosíntesis constituye el principal mecanismo de regular los niveles de NO. Así, incrementan dicha actividad la administración de arginina y de calmodulina y, entre los múltiples inhibidores de la NOS, puede citarse la nitroarginina y la 7-nitroindazol (Snyder y Dawson, 2000). Las isoformas constitutivas son las responsables de la producción fisiológica de NO, mientras que la isoforma inducible sólo se activa en determinadas situaciones patológicas bien por la presencia de agentes infecciosos o por la acción de diferentes sustancias, como las citoquinas, constituyendo un mecanismo de defensa primario en los macrófagos (Govers y Oess, 2004).

Fecha recepción: 10-5-04 • Fecha aceptación: 9-9-04

Correspondencia: Ana Adan
Facultad de Psicología
Universidad de Barcelona
08035 Barcelona (Spain)
E-mail: aadan@ub.edu

Una de las funciones del NO que ha sorprendido y ha sido motivo de controversia dentro de propia comunidad científica es que en el Sistema Nervioso Central (SNC) se comporte como un neurotransmisor. Esto se debe a las características físico-químicas del NO que difieren considerablemente de las sustancias neurotransmisoras establecidas. Se trata de una molécula inorgánica, de tamaño muy pequeño, capaz de atravesar libremente las membranas biológicas debido a su gran liposolubilidad. Ejerce sus efectos biológicos sin la necesidad de unirse a un receptor de membrana y no se almacena en vesículas sinápticas. Además, debido a la presencia de un electrón extra en su molécula tiene una alta reactividad química (radical libre), presentando una elevada toxicidad y una vida media extremadamente corta en tejidos vivos (5-15 seg.) (Cavas y Navarro, 2002a). Existe todavía controversia acerca de si al NO se le puede considerar como un neurotransmisor, algunos científicos consideran más apropiado denominarlo *mensajero intercelular* (Kandel, Schwartz y Jessell, 2001), mientras que otros afirman que es el primero de una serie de neurotransmisores distintos de los que hasta ahora conocíamos (Boehning y Snyder, 2003).

El principal mecanismo de acción del NO descrito a nivel de SNC consiste en la producción del segundo mensajero GMPc (Boehning y Snyder, 2003). No obstante, su gran reactividad hace que el efecto final dependa de la existencia de distintas moléculas con las que sufre conversiones biológicas (Espinoza, Muro, Pérez, Francés y Pérez, 1997). Cabe destacar la conversión de NO a sus derivados oxidativos, de forma que algunas de las acciones del NO son de tipo indirecto, mediatizadas por la modificación de proteínas. Las consecuencias funcionales de este proceso dependen de la proteína sustrato; así, mediante la S-nitrosilación se activan los canales de calcio tipo L, los de potasio y el receptor GABA_A, pero se inhiben los receptores NMDA y los canales de potasio (Boehning y Snyder, 2003). También se ha descrito la nitración de los residuos de tirosina y de triptófano, efecto que se encuentra relacionado con la diferenciación neuronal (Cappelletti et al., 2004).

El mecanismo que pone en marcha la producción de NO en las neuronas es la activación ejercida por el glutamato sobre sus receptores, principalmente el NMDA. El aumento del Ca²⁺ intracelular activa la proteína quinasa dependiente de calcio (calmodulina) que se fijará a la NOS iniciando la actividad enzimática y su disminución inactiva la reacción (Espinoza et al., 1997). El NO difunde rápidamente alcanzando terminales sinápticos y células gliales (astrocitos), donde estimula la síntesis de GMPc, por lo que se considera mensajero retrógrado. El GMPc producido presinápticamente a su vez aumenta la liberación de glutamato, cerrando así un bucle que refuerza de un modo duradero la eficacia de la sinapsis (potenciación a largo plazo). Dicho efecto se antagoniza con la administración de sustancias que bloquean la actividad de la NOS (Boehning y Snyder, 2003). El NO no reactivo simplemente se difunde de las zonas de acción y, pocos segundos después de sintetizarse, se convierte en compuestos biológicamente inactivos.

Distribución anatómica de NOS en el SNC

La distribución de las neuronas productoras NOSn es amplia y no coincide con la de ninguno de los neurotransmisores conocidos. Los primeros trabajos, realizados en animales de laboratorio, describieron una concentración máxima de estas neuronas en el cerebelo, bulbos olfatorios, hipotálamo; concentraciones moderadas en la corteza cerebral, el estriado e hipocampo y una mínima concentración en el sistema visual y la médula espinal (Snyder y

Bredt, 1992). Estudios posteriores, con humanos, han identificado una mayor actividad para la NOSn en el sistema límbico, la corteza cerebelar, el estriado y el cerebro posterior, mientras que las zonas con una menor actividad se localizan en el tálamo, áreas corticales y en el núcleo dentado del cerebelo (Blum-Degen et al., 1999). También se ha constatado que la actividad enzimática del NOS en el cerebro humano, a diferencia de otros mamíferos, es estable durante el proceso de envejecimiento y no se relaciona con el declive cognitivo (Blum-Degen et al., 1999). Por otra parte, la presencia de enzima sintetizadora de NO en células gliales, astrocitos y microglía (Sobey y Faraci, 2001), se relaciona con la estimulación del glutamato y con las funciones macrofágicas, respectivamente. A continuación se describe la localización de NO en el SNC y su posible papel funcional:

- a) *Corteza cerebral.* Sólo el 2% de las neuronas de la corteza cerebral (todas ellas interneuronas, Vincent y Kimura, 1992) y algunas interneuronas cortico-subcorticales presentan actividad NOS. Las neuronas productoras de NO son las más antiguas de la corteza, lo que ha llevado a sugerir que la actividad de los receptores NMDA y del NO puede ejercer un papel relevante en el desarrollo de la corteza cerebral y del resto de estructuras del SN. En embriones de roedores se ha constatado un incremento de la expresión de la NOSn durante las etapas de diferenciación y establecimiento de sinapsis en la médula espinal, el sistema visual y el sistema olfatorio, que disminuye en el momento del nacimiento (Yun, Dawson y Dawson, 1997). La difusión apropiada de NO parece que actúa como una señal espacial para la formación/eliminación de sinapsis durante el desarrollo y en los cambios que acontecen en el SNC adulto dependientes de la experiencia (Contestabile, 2000).
- b) *Hipocampo.* La estimulación repetitiva de fibras presinápticas por el NO (glutamatérgicas) aumenta la eficacia de la transmisión de un modo duradero (potenciación a largo plazo), principal sustrato celular del aprendizaje y la memoria. Se ha observado que la administración de inhibidores NOSn produce amnesia en animales de experimentación. En ratones mutantes que no expresan las NOSn y NOSe, se elimina la transmisión retrógrada glutamatérgica en el hipocampo y presentan severos déficits de aprendizaje y memoria (Prast y Philippu, 2001). Por otro lado, la neurogénesis en el hipocampo adulto también se ha relacionado con la actividad del glutamato; la producción de nuevas neuronas se lleva a cabo en condiciones de mínima actividad de este neurotransmisor y consecuentemente de NO (Cameron, 2000).
- c) *Ganglios basales.* En el cuerpo estriado (caudado y putamen), de forma similar a la corteza cerebral, el 1-2% de las interneuronas tienen actividad NOS. Sólo el 15% de ellas tienen receptores NMDA. El papel del NO se ha relacionado con una función de integración, ya que estas neuronas reciben aferencias glutamatérgicas excitatorias de la corteza cerebral y dopaminérgicas de la sustancia nigra. La administración de inhibidores NOSn en los ganglios basales disminuye la actividad locomotora, aunque se desarrolla rápidamente tolerancia a este efecto (Pedraza, Navarro y Arias, 2002). También disminuye la actividad eléctrica en ellos y en la corteza prefrontal (West, Galloway y Grace, 2002), indicando el papel facilitador del NO en las conexiones fronto-estriales que regulan la actividad motora.

- d) *Hipotálamo*. La localización de las neuronas con actividad NOS en distintos núcleos permite apuntar que éstas se hallan relacionadas con el control de diversas hormonas: vasopresina, oxitocina, hormona liberadora de corticopropina y hormona luteinizante. El NO también participa en las conexiones retino-hipotalámicas que permiten el ajuste de la ritmicidad circadiana endógena con las señales ambientales de luz-oscuridad. Recientemente se han implicado los receptores NMDA en la transmisión de las señales en el sistema visual y los bloqueadores de los receptores NMDA —y consecuentemente del NO— alteran las variaciones circadianas del ciclo sueño-vigilia y el sistema cardiovascular (Cavas y Navarro, 2002a).
- e) *Cerebelo*. Cuando las neuronas que transportan la información desde la médula al cerebelo (fibras musgosas) se activan, establecen comunicaciones con neuronas excitatorias situadas en el interior del cerebelo (células de los granos) que liberan NO. El NO activa las células inhibitoras gabaérgicas (Purkinje) participando en la disminución de la transmisión sináptica de un modo duradero (depresión a largo plazo), requisito para que se produzca el aprendizaje motor (Crépel y Jaillard, 1990; Prast y Philippu, 2001).
- f) *Médula espinal*. La activación de receptores NMDA en la médula espinal resulta crucial para la transmisión nociceptiva y se ha observado que la producción de NO se relaciona con los efectos agudos y crónicos del dolor. Así, la administración de bloqueadores de la actividad NOSn produce efectos analgésicos y, combinados con tratamientos convencionales, como la morfina, potencian sus beneficios (Ulugol et al., 2002). El diseño de opciones farmacológicas con inhibidores NOS en el futuro puede disminuir los efectos secundarios del tratamiento actual y el desarrollo de tolerancia a los fármacos agonistas opioides.

NO, procesos patológicos y potencial terapéutico

Enfermedades neurodegenerativas. El estrés oxidativo, la excitotoxicidad y la disfunción mitocondrial son procesos relacionados con las enfermedades neurodegenerativas. En todos estos procesos se ha descrito la participación del NO, pudiendo ejercer tanto efectos neurodegenerativos (Taotao, Chang, Jingwu, Baolu y Wenjuan, 2000) como neuroprotectores (Dawson y Dawson, 1998).

El estrés oxidativo consiste en un desequilibrio entre la concentración de metales reactivos al oxígeno, la liberación de iones metálicos del tejido lesionado y una reducción en la concentración de antioxidantes endógenos. El NO es una fuente de agentes oxidantes, como el peroxinitrito, que incrementa la aparición de radicales libres responsables de producir muerte celular (Lipton et al., 1993). No obstante, en algunas ocasiones, el NO puede regular el consumo de oxígeno fisiológico, formando estos derivados con el O₂. Ello promovería la eliminación del oxígeno molecular de la célula y, por tanto, evitaría la aparición de agentes oxidantes (Pagliaro, 2003). Recientemente, se ha descrito que la producción y eliminación de radicales libres sigue una ritmicidad circadiana, relacionándose estrechamente con la amplitud del ritmo de la melatonina y con su capacidad terapéutica antioxidante (Hardeland, Coto-Montes y Poeggeler, 2003).

La excitotoxicidad describe el proceso por el cual los receptores NMDA del glutamato se sobreestiman y producen una acumulación de Ca²⁺ intracelular que desencadena la destrucción de

las proteínas transportadoras localizadas en las células gliales responsables de la retirada del glutamato de la sinapsis. Esto produce un circuito de retroalimentación que altera la homeostasis del Ca²⁺, generándose radicales libres y una total pérdida de la fosforilación oxidativa (Nelson, Connolly y McArthur, 2003). En un principio se postuló que el incremento de Ca²⁺ intracelular conduciría a un aumento de la actividad de la NOSn y a la producción excesiva de NO, relacionándose con una hiperproducción de radicales libres y muerte neuronal. Datos recientes, sin embargo, indican que el NO puede tener efectos neuroprotectores al inducir cambios conformacionales en las proteínas de calcio transmembrana que provocarían una subsensibilidad de la actividad del receptor NMDA (Nelson et al., 2003).

Se ha sugerido que las neuronas expuestas a hipoxia o isquemias pueden tener períodos de estrés oxidativo antes de la señal NMDA excitotóxica, resultando en la liberación de NOSi y el incremento de metales reactivos al oxígeno. En el SNC los astrocitos y la microglía presentan actividad NOSi tras accidentes isquémicos o en presencia de meningitis y encefalitis (Sobey y Faraci, 2001). Si la concentración de NO previa a la activación del receptor NMDA es elevada, el proceso de neuroprotección se altera, ya que no disminuye la actividad NMDA y se activan los mecanismos de neurodegeneración (Castillo, 2000).

Por otra parte, los efectos citotóxicos del NO se producen por sus acciones de inducir la pérdida de iones intracelulares, e inhibir la respiración mitocondrial y la síntesis de ADN (Sobey y Faraci, 2001). En general, se asume que el daño después del bloqueo de una arteria cerebral (infarto) se debe en parte a la acción del NO y existe la hipótesis de que la senilidad resulta del daño cerebral inducido por el NO. No obstante, una gran cantidad de factores (determinantes de síntesis, producción de derivados, condiciones fisiológicas, entre otros) determinan si el efecto final del NO es beneficioso, perjudicial o irrelevante (para una revisión ver Pagliaro, 2003).

En el Parkinsonismo y la demencia de Alzheimer, dos enfermedades neurodegenerativas, se ha determinado un exceso en la producción de NO y de su derivado, el peroxinitrito. En la enfermedad de Parkinson los procesos de estrés oxidativo se han relacionado con el metabolismo de la dopamina, lo que resulta congruente con la efectividad a largo plazo del tratamiento con Selegilina (Plurimen®), un inhibidor de la MAO-B (enzima degradadora de la dopamina) que también regula los receptores NMDA y disminuye el estrés oxidativo (Girgin Saguim, Sozmen, Ersoz y Mentés, 2004). En la demencia de Alzheimer, se ha hallado degeneración de las neuronas NOS reactivas en el hipocampo (pérdidas de memoria) y déficits en la NOSe que se relacionan con alteraciones microvasculares y una disminución del aporte de nutrientes (Torre y Stefano, 2000). No obstante, existen diferentes tipos de neuronas colinérgicas que sintetizan NO y sobreviven al deterioro neuronal de la enfermedad de Alzheimer, como las de los núcleos tegmental laterodorsal y pedunculopontino, lo que sugiere una vulnerabilidad diferencial a los efectos del estrés oxidativo, posiblemente por una distinta expresión de los sistemas protectores antioxidantes endógenos (Fass et al., 2004).

Los resultados disponibles evidencian que el NO se halla estrechamente relacionado con los procesos neurodegenerativos, lo que abre una línea de investigación centrada en la búsqueda de tratamientos con sustancias que regulan la producción de NO. Si bien estudios preclínicos con inhibidores NOS apuntan a beneficios superiores frente al daño neurológico que los tratamientos existentes

(West et al., 2002), el progreso en la utilización de fármacos que modifiquen la actividad NOS con finalidades terapéuticas requiere más trabajos para concretar la participación del NO en los procesos neurodegenerativos y sus potenciales propiedades neuroprotectoras.

Trastornos psicopatológicos. Los trabajos en el campo de la psicopatología han descrito que los mecanismos moleculares responsables de los procesos neuronales y las patologías implican la vía de señales del NO de un modo u otro. Por ejemplo, ciertos tipos de aprendizaje y memoria, como la potenciación o la depresión a largo plazo, requieren la formación en exceso de GMPC tras la activación de los receptores glutamatérgicos (Crépel y Jaillard, 1990). Disfunciones en la actividad del glutamato participan en diferentes condiciones patológicas, como la epilepsia, en la que se ha postulado la existencia de un exceso de NO cortical junto con un incremento de la actividad NOSn (Cavas y Navarro, 2002a). En este mismo sentido, parece que los inhibidores de las NOS pueden ejercer un efecto potenciador de la efectividad de los fármacos antiepilépticos (Wojtal, Gniatkowska-Nowakowska y Czuczwar, 2003). Numerosas investigaciones relacionan la alteración de este sistema de neurotransmisión con diferentes patologías psiquiátricas, proponiendo también posibles agentes terapéuticos aunque todos ellos se hallan en fase de estudio preclínico. Asimismo, el NO puede alterar la transmisión cerebral de otras sustancias químicas, como la dopamina o la acetilcolina (Snyder y Dawson, 2000; Cavas y Navarro, 2002b; West et al., 2002). Es de destacar también que el NO parece controlar diferencialmente las hormonas sexuales femeninas y masculinas, por consiguiente tendría efectos conductuales distintos en hombres y mujeres (Chiavegatto y Nelson, 2003). A continuación se comentan los resultados más relevantes y con mayor evidencia teórica recabada hasta el momento.

- a) *Trastornos afectivos.* En la depresión mayor se ha observado un incremento de la transmisión glutamatérgica y de la actividad de la NOS (Harvey, McEwen y Stein, 2003) y en el trastorno bipolar un aumento en la cantidad de NO (Yanik et al., 2004). Estos datos sugieren que tanto los inhibidores de la NOS como los antagonistas de los receptores NMDA pueden ser buenos antidepressivos, tal y como han evidenciado algunos trabajos preclínicos (Yildiz, Erden, Ulak, Utkan y Gacar, 2000). De hecho, la paroxetina, además de su acción serotoninérgica actúa también como un potente inhibidor de la actividad NOS (Finkel, Laghrissi-Thode, Pollock y Rong, 1996). Sin embargo, durante el episodio afectivo se han encontrado niveles bajos de NO, asociándose a una disfunción del sistema antioxidativo (Ozcan, Gulec, Ozerol, Polat y Akyol, 2004).
- b) *Trastornos de ansiedad.* En las alteraciones clínicas asociadas al estrés crónico también subyacen procesos neurotóxicos y la implicación del NO (Stefano, Fricchione, Slingsby y Benson, 2001). Algunos autores han descrito un circuito reberverante mediante el cual la exposición a un estrés severo psicológico conduce a una estimulación excesiva de los receptores NMDA en el SNC y, posiblemente, al incremento de las citoquinas, procesos que conllevan a un incremento en la síntesis de NO y de su derivado oxidativo, produciéndose procesos de estrés oxidativo. Dicho circuito se hallaría mediatizando la respuesta conductual al trastorno por estrés posttraumático (Pall, 2001). Aunque con efectos controvertidos según la especie animal y el tipo de inhibidor de la NOS estudiado, algunos autores obtienen que los inhi-

bidores de la síntesis de NO disminuyen la ansiedad (Yildiz, Ulak, Erden y Gacar, 2000). En este sentido, Stefano et al. (2001) han postulado que la efectividad de la psicoterapia y la relajación pueden deberse a la modulación de la actividad del NO.

- c) *Esquizofrenia.* La difusión del NO mediada por la actividad glutamatérgica produce incrementos en la actividad dopaminérgica en zonas mesolímbicas, que si se exagera durante un período temporal amplio puede causar el exceso de transmisión dopaminérgica, efecto relacionado con la aparición de la sintomatología positiva de este trastorno (West et al., 2002). Otros autores han descrito una disminución de NO en la corteza prefrontal, efecto asociado al estado de hipofrontalidad y a la aparición de la sintomatología negativa. Para algunos autores, la actividad deficitaria de la NOS y de la producción de NO comportaría menores efectos neuroprotectores, relacionándose con el curso deteriorante de la enfermedad (Yarlagadda, 2002).
- d) *Conducta adictiva.* Los principales datos sugieren que el NO participa en el desarrollo de dependencia física y al síndrome de abstinencia de distintas sustancias adictivas, así como en los efectos neurotóxicos. La administración de inhibidores NOS, en animales de experimentación, atenúa la expresión conductual de la abstinencia a la nicotina (Vleeming, Rambali y Opperhuizen, 2002), alcohol (Adams, Sewing, Chen, Meyer y Cicero, 1995) y morfina (Javelle, Béroed, Renaud y Lambás-Señas, 2002). Los inhibidores NOS también han mostrado capacidad protectora contra los efectos neurotóxicos del «éxtasis» (Lyles y Cadet, 2003) y neurodegenerativos del alcohol (Adams et al., 1995). No obstante, un estudio reciente indica que altas dosis de l-arginina (precursor de NO) disminuye la intensidad e incrementa la latencia de aparición de convulsiones ansiógenas de la abstinencia alcohólica en ratas (Tayfun y Faruk, 2003). Este abordaje debe considerarse con cautela, ya que propiciar la producción de NO estimula la transmisión sináptica dopaminérgica en áreas mesolímbicas, hecho que puede tener un impacto superior en el sistema de refuerzo mesolímbico (Pogun, 2001).
- e) *Trastornos del control de los impulsos.* La inhibición de la actividad NOSn aumenta la conducta agresiva (Navarro, Manzaneque, Martín-López y Vera, 1997), mientras que la inhibición de la NOSe, además de hipertensión, reduce casi totalmente la agresividad sin ningún otro déficit conductual (amplia batería de pruebas) en ratones (Demas et al., 2000). La producción de NO en hembras parece tener también un papel excitatorio en la generación de agresión maternal (Leckman y Herman, 2002). En ratones transgénicos sin NOSn o tratados con inhibidores de NOSn se observa un incremento y mantenimiento de la agresión en machos, lo que se ha asociado con una reducción en la tasa de recambio de serotonina y con una función deficiente de los receptores 5-HT1a y 5-HTb en áreas cerebrales que controlan la emoción (Chiavegatto y Nelson, 2003).

Conclusión

El estudio científico de la funcionalidad del NO ha puesto de manifiesto su participación en múltiples procesos cerebrales bajo condiciones fisiológicas. La posible alteración de la producción de NO se ha relacionado, asimismo, con una amplia variedad de con-

diciones patológicas como son las enfermedades neurodegenerativas y distintos trastornos psicopatológicos. Sin embargo, las posibles aproximaciones terapéuticas encaminadas a modificar la concentración de NO cerebral se encuentran todavía en fase de investigación preclínica. Es de esperar que en un futuro no lejano aparezcan agentes farmacológicos eficaces para el tratamiento de patologías cerebrales basados en esta aproximación terapéutica.

Agradecimientos

Trabajo realizado con el soporte de la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica (proyecto 078/21/02) y la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Interior (BOE 306, 23/12/2003).

Referencias

Adams, M.L., Sewing, B.N., Chen, J., Meyer, E.R. y Cicero, T.J. (1995). Nitric oxide-related agents alter alcohol withdrawal in male rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 195-199.

Blum-Degen, D., Heinemann, T., Lan, J., Pedersen, V., Leblhuber, F., Paulus, W., Riederer, P. y Gerlach, M. (1999). Characterization and regional distribution of nitric oxide synthase in the human brain during normal ageing. *Brain Research*, 834, 128-135.

Boehning, D. y Snyder, S. (2003). Novel neural modulators. *Annual Reviews in Neuroscience*, 26, 105-131.

Cameron, H. (2000). Nacimiento de las neuronas. *Mundo Científico*, 212, 23-28.

Cappalletti, G., Tedeschi, G., Maggioni, M.G., Negri, A., Nonnis, S. y Maci, R. (2004). The nitration of tau protein in neurone-like PC12 cells. *FEBS Letters*, 562, 35-39.

Castillo, J. (2000). Fisiopatología de la isquemia cerebral. *Revista de Neurología*, 30, 459-464.

Cavas, M. y Navarro, J.F. (2002a). Óxido nítrico, vigilia y sueño. *Vigilia-Sueño*, 14, 15-28.

Cavas, M. y Navarro, J.F. (2002b). Co-administration of L-NOARG and tiapride: effects on catalepsy in male mice. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychology*, 26, 69-73.

Contestabile, A. (2000). Roles of NMDA receptors activity and nitric oxide production in brain development. *Brain Research Reviews*, 32, 476-509.

Crépel, F. y Jaillar D. (1990). Protein kinases, nitric oxide and long-term depression of synapses in the cerebellum. *Neuroreport*, 1, 133-136.

Chiavegatto, S. y Nelson, R.J. (2003). Interaction of nitric oxide and serotonin in aggressive behavior. *Hormones and Behavior*, 44, 233-241.

Dawson, V.L. y Dawson, T.M. (1998). Nitric oxide in neurodegeneration. *Progress in Brain Research*, 118, 215-229.

Demas, G.E., Kriegsfeld, L.J., Blackshaw, S., Huang, P., Gammie, S.C., Nelson, R.J. y Snyder, S.H. (2000). Elimination of aggressive behavior in male mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *The Journal of Neuroscience*, 19, RC 30 (1-5).

Espinoza, E., Muro, A., Pérez, J., Francés, A. y Pérez, J.L. (1997). El óxido nítrico en medicina (I). Aspectos básicos. *Medicina Integral*, 29, 199-208.

Fass, U., Panickar, K., Williams, K., Nevels, K., Personett, D. y McKinney, M. (2004). The role of glutathione in nitric oxide donor toxicity to SN56 cholinergic neurone-like cells. *Brain Research*, 1005, 90-100.

Finkel, M.S., Laghrissi-Thode, F., Pollock, B.G. y Rong, J. (1996). Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacology Bulletin*, 32, 653-658.

Garthwaite, J., Garthwaite, G., Palmer, R.M.J. y Moncada, S. (1989). NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. *European Journal of Pharmacology*, 172, 413-416.

Girgin Sagim, F., Sozmen, E.Y., Ersoz, B. y Montes, G. (2004). Link between monoamine oxidase and nitric oxide. *Neurotoxicology*, 25, 91-99.

Govers, R. y Oess, S. (2004). To NO or not to NO: 'where?' is the question. *Histology and Histopathology*, 19, 585-605.

Hardeland, R., Coto-Montes, A. y Poeggeler, B. (2003). Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiology International*, 20, 921-962.

Harvey, B.H., McEwen, B.S. y Stein, D.J. (2003). Neurobiology of antidepressant withdrawal: implications for the longitudinal outcome of depression. *Biological Psychiatry*, 54, 1.105-1.117.

Javelle, N., Béro, A., Renaud, B. y Lambás-Señas, L. (2002). NO synthase inhibitors attenuate locus coeruleus catecholamine metabolism and behavior induced by morphine withdrawal. *Neuroreport*, 13, 725-728.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H. y Jessell, T.M. (2001). *Principios de Neurociencia*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana.

Leckman, J.F. y Herman, A.E. (2002). Maternal behaviour and developmental psychopathology. *Biological Psychiatry*, 51, 27-43.

Lipton, S.A., Choi, Y.B., Pan, Z.H., Lei, S.Z., Chen, H.S., Sucher, N.J., Loscalzo, J., Singel, D.J. y Stamler, J.S. (1993). A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature*, 364, 626-632.

Lyles, J. y Cadet, J.L. (2003). Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) neurotoxicity: cellular and molecular mechanisms. *Brain Research Reviews*, 42, 155-168.

Navarro, J.F., Manzanque, J.M., Martín-López, M. y Vera, F. (1997). Effect of L-NOARG, a nitric oxide synthase inhibitor, on agonistic interactions between male mice. *Medical Science Research*, 25, 495-496.

Nelson, E.J., Connolly, J. y McArthur, P. (2003). Nitric oxide and S-nitrosylation: excitotoxic and cell signaling mechanism. *Biology of the Cell*, 95, 2-3.

Ozcan, M.E., Gulec, M., Ozerol, E., Polat, R. y Akyol, O. (2004). Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, 19, 89-95.

Pagliari, P. (2003). Differential biological effects of products of nitric oxide (NO) synthase: it is not enough to say NO. *Life Sciences*, 73, 2.137-2.149.

Pall, M.L. (2001). Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Medical Hypotheses*, 57, 139-145.

Pedraza, C., Navarro, J.F. y Arias, J.L. (2002). Effects of L-NOARG, a nitric oxide synthase inhibitor, on Ag-NOR activity in striatum of mice. *Psicothema*, 14, 605-607.

Pogun, S. (2001). Sex differences in brain and behavior: emphasis on nicotine, nitric oxide and place learning. *International Journal of Psychophysiology*, 42, 195-208.

Prast, H. y Philippu, A. (2001). Nitric oxide as modulator of neural function. *Progress in Neurobiology*, 64, 51-28.

Snyder, S.H. y Bredt, D.S. (1992). Funciones biológicas del óxido nítrico. *Investigación y Ciencia*, 190, 12-20.

Snyder, S.H. y Dawson, T.M. (2000). Nitric oxide and related substances as neural messengers. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York: American College of Neuropsychopharmacology. Disponible en: <http://www.acnp.org/g4/GN401000060/CH060.html>.

Sobey, C.G. y Faraci, F.M. (2001). Regulación de la circulación cerebral. En Wong-Riley, M.T.T. (Ed.): *Secretos de las neurociencias* (pp. 340-352). México: McGraw-Hill.

Stefano, G.B., Fricchione, G.L., Slingsby, B.T. y Benson, H. (2001). The placebo effect and relaxation response: neuronal processes and their coupling to constitutive nitric oxide. *Brain Research Reviews*, 35, 1-19.

Taotao, W., Chang, C., Jingwu, H., Baolu, Z. y Wenjuan, X. (2000). Nitric oxide damages neuronal mitochondria and induces apoptosis in neurons. *Chinesse Science Bulletin*, 45, 422-429.

Tayfun U.I. y Faruk E., B. (2003). Attenuation of ethanol withdrawal signs by high doses of l-arginine in rats. *Alcohol and Alcoholism*, 38, 213-218.

Torre, J.C. y Stefano, G.B. (2000). Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: the role of constitutive nitric oxide. *Brain Research Reviews*, 34, 119-136.

Ulugol, A., Aslantas, A., Karadag, H.C., Bulbul, E.D., Tuncer, A. y Dokmeci, I. (2002). The effect of combined systematic administration of morphine and L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor, on behavio-

- ral signs of neurophatic pain in rats. *Neuroscience Research Communications*, 30, 143-153.
- Vincent, S.R. y Kimura, H. (1992). Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neuroscience*, 46, 755-784.
- Vleeming, W., Rambali, B. y Opperhuizen, A. (2002). The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine and Tobacco Research*, 4, 341-348.
- West, A.R., Galloway, M.P. y Grace, A.A. (2002). Regulation of striatal dopamine neurotransmission by nitric oxide: effector pathways and signaling mechanisms. *Synapse*, 44, 227-245.
- Wojtal, K., Gniatkowska-Nowakowska, A. y Czuczwar, S.J. (2003). Is nitric oxide involved in the anticonvulsant action of antiepileptic drugs? *Polish Journal of Pharmacology*, 55, 535-542.
- Yanik, M., Vural, H., Tutkun, H., Zoroglu, S.S., Savas, H.A., Herken, H., Kocyigit, A., Keles, H. y Akyol, O. (2004). The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254, 43-47.
- Yarlagadda, A. (2002). Role of calcium regulation in pathophysiology model of schizophrenia and possible interventions. *Medical Hypotheses*, 58, 182-186.
- Yildiz, F., Erden, B.F., Ulak, G., Utkan, T. y Gacar, N. (2000). Antidepressant-like effect of 7-nitroindazole in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology*, 149, 41-44.
- Yildiz, F., Ulak, G., Erden, B.F. y Gacar, N. (2000). Anxiolytic-like effects of 7-nitroindazole in the rat plus-maze test. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 65, 199-202.
- Yun, H.-Y., Dawson, V.L. y Dawson, T.M. (1997). Nitric oxide in health and disease of the nervous system. *Molecular Psychiatry*, 2, 300-310.