

Monografía

Papel regulador del ATP en el sistema nervioso

Mendoza-Fernández V,¹ Pacheco-Domínguez RL¹, F Valenzuela¹

¹Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, UNAM.

Resumen

La comunicación intercelular interesó a los fisiólogos desde hace mucho tiempo. Y aunque por décadas la adenosina-trifosfato (ATP) fue considerada exclusivamente una fuente de energía para el metabolismo intracelular, en la actualidad se acepta que es un importante neurotransmisor tanto intra como extracelular. Y se ha establecido el concepto de neurotransmisión purinérgica que regula, entre otros sistemas, el flujo sanguíneo coronario. Asimismo se han reconocido los receptores P1 y P2 que intervienen, entre otras cosas, en la agregación plaquetaria y se han identificado asimismo los dominios transmembranales que emplean, parecidos a los canales de sodio y potasio de las células epiteliales pero diferentes, por cierto de los canales de glutamato y nicotínico

El ATP participa en la comunicación sináptica de los nervios simpáticos en los vasos sanguíneos, independientemente de la noradrenalina, sobre todo en ciertas zonas como el plexo mesentérico; la transmisión purinérgica en el sistema parasimpático es importante en la actividad del corazón y vías aéreas. Por último, el ATP facilita la actividad de las neuronas dopaminérgicas y actúa asimismo en la transmisión del dolor en las neuronas sensoriales de conducción lenta.

Palabras clave: *Neurotransmisores purinérgicos, gaba.*

Summary

Intercellular communication has interested physiologists for many years. Even though for decades adenosin-trisphosphate (ATP) has been exclusively considered a source of energy for intracellular metabolism, in reality, it has been accepted that ATP is an important cellular neurotransmitter, as much intra –as extra-cellular. In recent years, the concept of purinergic neurotransmission has also been established that regulates, amongst other systems, coronary blood flow. In addition, the P1 and P2 receptors have been recognized, one trait of which is to intervene in blood platelet aggregation and another is to act as transmembranal controls, similar to the sodium and potassium channels of epithelial cells, but very different from glutamate and nicotine channels.

Independently of noradrenaline, ATP participates in synaptic communication between sympathetic nerves in the blood vessels, especially in certain areas such as the mesenteric plexus; purinergic transmission in the parasympathetic system is important in the activity of the heart and respiratory tracts. Finally, ATP facilitates the activity of dopaminergic neurons and at the same time acts in pain transmission in the slow conduction sensory neurons.

Key words: *Purinergic neurotransmitters, gaba.*

Introducción

El concepto de la neurotransmisión purinérgica fue propuesto inicialmente por Burnstock, hace 29 años, generó cierta resistencia y no es sino hasta 1996 que la idea fue generalmente aceptada. La resistencia se debía principalmente a que la adenosina-5'-trifosfato (ATP), en un inicio se consideraba como una fuente de energía intracelular utilizada por varios ciclos metabólicos celulares, por ende una molécula presente en el interior de toda célula, era poco probable que estuviese involucrada en los mecanismos de señalamiento extracelular. Sin embargo, el ATP fue una de las primeras moléculas biológicas que apareció en los caldos primitivos, así que no era sorpresivo que esta molécula pudiera ser utilizada con propósitos extracelulares e intracelulares durante la evolución en el proceso de comunicación intercelular. Además, biológicamente

hablando, el hecho de que existan potentes ATPasas extracelulares en varios tejidos es una indicación de la importancia de las acciones extracelulares del ATP.

Uno de los primeros reportes que describen la actividad fisiológica extracelular de compuestos de adenina fue el realizado por Drury y Szent-Györgyi en 1929, al describir las acciones de estas sustancias sobre el corazón de mamíferos. Este trabajo fue el primero de muchos encaminados a describir las acciones cardiovasculares de nucleótidos de purina y nucleósidos. Una aportación importante fue la realizada por Holton en 1959, cuando mostró que durante la estimulación antidrómica de los nervios sensoriales el ATP es liberado en cantidades suficientes para producir vasodilatación de la arteria de las orejas de los conejos.¹

En 1963 Berne, incluye el concepto de modulación a la neurotransmisión purinérgica, cuando sugiere que la adenosina puede actuar como un regulador fisiológico del flujo sanguíneo coronario durante la hiperemia reactiva. Los estudios de Sattín y Rall en 1970, y Burnstock, en 1972 sobre los mecanismos de transducción que utiliza la adenosina para realizar el señalamiento celular, postulan que el ATP es un transmisor involucrado en las respuestas mediadas por la estimulación de los nervios no colinérgicos y no adrenérgicos (NANC) del músculo liso del tracto gastrointestinal y de la vejiga.²

Otro concepto que ha tenido influencia significativa en el desarrollo de la comunicación purinérgica, es la idea de la cotransmisión, desarrollada por Burnstock en 1976. Dos años más tarde, el mismo autor provee las bases farmacológicas para distinguir entre dos tipos principales de receptores purinérgicos: llamados receptores P1, los cuales son selectivos a adenosina, actúan a través de la adenilato ciclasa y son antagonizados por bajas concentraciones de metilxantinas que producen la inhibición de la fosfodiesterasa y los receptores P2, los cuales son selectivos para nucleótidos y muestran poca inhibición con metilxantinas. Realizando estudios de vasodilatación mediados por endotelio Furchgott y Zawadzki en 1980, mostraron que los receptores purinérgicos a ATP que se localizaban en las células endoteliales mediaban la liberación de un factor relajante derivado del endotelio (EDRF). Posteriormente los receptores P1 fueron subdivididos en subtipos A1 y A2;³ mientras que la subdivisión de los receptores P2 en los subtipos P2X y P2Y fue propuesta en 1985.⁴ En la década siguiente, un gran número de subtipos de receptores P2 fue descrita, incluso los P2T, responsable de la agregación plaquetaria y selectivo para ADP; así como los P2Z identificados en células cebadas⁵ e incluso un receptor específico para UTP, llamado P2U.⁶

Actualmente, la nomenclatura propuesta por Abbracchio y Burnstock en 1994, es la base para la clasificación de los receptores purinérgicos en dos familias generales.⁷ Dubyak en 1991 mostró que los receptores P2Y y P2U, eran receptores acoplados a proteínas G, los cuales actuaban a través de la vía de inositol trifosfato (IP₃) permitiendo la movilización intracelular de Ca²⁺, con la consecuente respuesta fisiológica. Mientras que los receptores P2X y P2Z eran canales receptores, los cuales permiten la entrada principalmente de Ca²⁺ con la consecuencia fisiológica en las células musculares lisas.⁸

Los primeros receptores P2 clonados, fueron los receptores acoplados a proteínas G, aislados de cerebro de pollo y llamados P2Y1 por Webb y col.⁹ y posteriormente caracterizados por el grupo de Simonen 1995.¹⁰ Al mismo tiempo, un segundo receptor acoplado a una proteína G fue identificado en células de neuroblastoma provenientes de ratón, al cual se denominó P2Y2.¹¹ Un año más tarde fue clonado el primer receptor P2 asociado a un canal iónico y descrito simultáneamente como: P2X1 en vía aferente de rata¹² y P2X2 de células PC12 de rata.¹³ Tomando como base estudios de clonación, junto con la caracterización farmacológica y analizando los mecanismos de transducción; así como, por analogía con los receptores metabotrópicos (asociados a cadenas metabólicas intracelulares) y receptores ionotrópicos (asociados a canales iónicos) para otros neurotransmisores, Abbracchio y Burnstock, proponen una clasificación para los receptores P2, la cual básicamente incluye por una parte a: la familia de receptores P2X (asociados a un canal iónico) y la familia de receptores P2Y (acoplados a una proteína G). Actualmente se reconocen siete miembros en cada una de las familias de receptores P2 (cuadro 1).

Los receptores P2Y acoplados a proteínas G, poseen siete dominios transmembranales, el extremo aminoterminal se encuentra en el espacio extracelular, mientras que el extremo carboxiterminal se localiza en la parte intracelular. Los sitios en donde se une el ATP a este receptor han sido identificados en los dominios transmembranales seis y siete de la molécula (figura 1A). El perfil farmacológico para este receptor está bien caracterizado, presentando el siguiente orden de afinidad general: ATP>UTP>ADP>2-MeATP>α,β-metATP.¹⁴

Por otro lado, los receptores P2X presentan sólo dos dominios transmembranales, con extremos amino y carboxiterminal cortos en la parte intracelular, también tienen una asa extracelular con 10 cisteínas. North señala que la estructura del receptor P2X es muy similar a la del canal de potasio de rectificación de entrada (K_R) y a la del canal de sodio presente en las células epiteliales, pero difiere sustancialmente del canal receptor de glutamato y nicotínico (figura 1B).¹⁵

ATP y regulación sináptica periférica.

La estimulación de los nervios entéricos, en presencia de agentes bloqueadores adrenérgicos y colinérgicos, genera hiperpolarizaciones transitorias rápidas en el músculo liso inervado por estos nervios, posteriormente se demostró que esta hiperpolarización es bloqueada con tetrodotoxina, lo que estableció que la respuesta era un potencial de unión inhibitor (ijps) inducido por la estimulación de los nervios NANC este potencial es mediado por ATP, el cual indudablemente era liberado por los nervios NANC. A partir de esa fecha se consideró al ATP como un cotransmisor, capaz de ser liberado por las terminaciones nerviosas sobre órganos específicos, que incluyen al músculo liso y células secretoras.

Nervios simpáticos. Las primeras evidencias de la participación del ATP en la comunicación sináptica en los nervios simpáticos se mostraron al probar que esta sustancia tiene la capacidad de inducir potenciales de unión excitadores (ejps) en las células del músculo liso de la vía deferente. Además, se probó que esta sustancia es la que se libera de las terminales simpáticas, a través de un proceso dependiente de canales de sodio. Este evento pudo disecarse perfectamente mediante el empleo de herramientas farmacológicas y se sabe que es independiente del efecto inducido por noradrenalina (NA).¹⁶

La cotransmisión purinérgica, se ha demostrado claramente en gran variedad de vasos sanguíneos.¹⁷ La proporción de NA liberada y de ATP varía significativamente entre los nervios simpáticos que inervan a los vasos sanguíneos. Por ejemplo, el componente purinérgico es relativamente menor en la arteria de la oreja de los conejos y en la arteria de la cola de rata, mientras que es mayor en la arteria safena de conejo, incluso se asegura que el ATP es el único transmisor liberado por los nervios simpáticos que inerva las arteriolas del plexo submucoso y mesentérico del intestino, teniendo a la NA como neuromodulador de la liberación del ATP.¹⁸ En la figura 2 se muestra un esquema de la cotransmisión simpática.

El análisis de la cotransmisión simpática en la arteria coronaria, mostró que la vasodilatación es producida por la combinación de NA actuando sobre receptores β -adrenérgicos y la interacción de ATP con receptores P2Y, lo que apoya la idea general del principio de cotransmisión: ejerciendo efectos de manera similar usando receptores específicos y generando actividades independientes que sinergizan el efecto fisiológico. Otro ejemplo de cotransmisión es el que se observa con el neuropéptido Y (NPY), el cual se libera generalmente con NA y ATP en nervios simpáticos; sin embargo, no actúa como transmisor, sino como un modulador de la liberación de NA y ATP.¹⁹

Actualmente, se conoce con detalle cómo el tono vascular es regulado por los nervios perivasculares y las células endoteliales, así como el papel de las purinas en este mecanismo (figura 3). Aunado a este mecanismo; por una parte, se suma la acción del ATP liberado por las terminaciones nerviosas simpáticas, el cual actúa a través de receptores P2X para producir vasoconstricción; mientras que por la otra, el ATP liberado por las células endoteliales actúa a través de receptores P2Y presentes sobre las mismas células endoteliales para inducir la liberación de óxido nítrico (NO) con la subsiguiente vasodilatación. Finalmente, otro mecanismo de modulación interesante, es el mediado por el ATP liberado de las células endoteliales, el cual es hidrolizado por las ectonucleotidasas extracelulares hasta adenosina, la cual puede ejercer efecto sobre la actividad muscular a través de receptores P1.¹⁴

Nervios parasimpáticos. Los nervios que inervan a la vejiga utilizan ACh y ATP como sustancias cotransmisoras, en gran variedad de especies.²⁰ En este caso, como en la transmisión simpática, el componente rápido de la respuesta (ejp) está mediado por la interacción del ATP sobre los receptores P2X y el componente lento por la actividad de los receptores muscarínicos. Existen evidencias, que sugieren que los nervios parasimpáticos utilizan la cotransmisión purinérgica, en la actividad fisiológica del corazón y de las vías aéreas. El ATP coexiste con ACh en las terminaciones nerviosas que inervan al músculo liso de diferentes tejidos, actuando de manera tan efectiva sobre receptores P2X, como la ACh lo hace sobre receptores muscarínicos.

Nervios motores sensoriales. En algunas subpoblaciones de nervios motores sensoriales el ATP es un cotransmisor junto con la sustancia P (SP) y con el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP).²¹ Sin embargo, el papel fisiológico de esta interacción en la comunicación sináptica no está bien entendido y existen pocos trabajos encaminados a determinar el papel del ATP sobre los nervios sensoriales.

Nervios intramurales intrínsecos. Las neuronas intrínsecas están presentes en la mayoría de los órganos del cuerpo. Muchas de ellas forman parte del sistema de liberación parasimpático; sin embargo, en el corazón y en el intestino son neuronas intrínsecas derivadas del tejido de la cresta neural y parecen tener un control independiente del parasimpático en su funcionamiento. Específicamente en el corazón los nervios intrínsecos están localizados en el setum atrial e intra-atrial, los cuales liberan: ATP, NO, NPY, ACh y 5-HT. Muchos de estos nervios tienen proyecciones a la microvasculatura y presentan actividad vasomotora potente.¹⁷

El sistema nervioso entérico presenta millones de este tipo de neuronas, en el plexo mientérico. En este tejido, el ATP regula la actividad por medio de la inducción de ijps rápidos, el NO provoca potenciales inhibitorios más lentos y finalmente el péptido intestinal vasoactivo (VIP) produce una relajación lenta del tono muscular, lo que lleva a una modulación de la actividad contráctil de este tipo de músculo, el cual varía dependiendo de la región que se considere del intestino.²²

Todos los ejemplos anteriores, muestra los mecanismos de regulación del ATP sobre las sinapsis periféricas, actuando sobre receptores P2X presentes en la membrana de las células pos-sinápticas o efectoras (células de músculo liso, o células glandulares). Sin embargo, estudios recientes han mostrado la existencia de receptores P2Y en la membrana de las neuronas presinápticas, lo que aumentaría la potencialidad de efectos de esta sustancia sobre la neurotransmisión en el sistema nervioso periférico.²³

Particularmente, Barajas-López y col., mostraron en 1995 que el ATP puede inhibir la liberación de ACh en neuronas del plexo mientérico de guinea-pig. El ATP tiene la capacidad de inhibir la liberación de ACh de una manera dependiente de la concentración (0.1-30 μM), actuando sobre receptores específicos diferentes a los P1, localizados en la membrana de las neuronas presinápticas. Este efecto es independiente de la hidrólisis de ATP hasta adenosina y es más potente que los efectos observados con adenosina en las mismas neuronas.²⁴ Las observaciones, apoyan la idea de que el ATP actúa como un neurotransmisor en las sinapsis de las neuronas entéricas. Además observaciones previas, indican que el ATP mimetiza varias de las acciones de la ACh sobre el plexo submucoso, entre las cuales se observa la modulación de la liberación de neurotransmisores, inducir la apertura de canales asociados a ligandos y generar depolarizaciones lentas postsinápticas.²⁵ La liberación sináptica de este nucleótido modula la liberación de ACh y su propia liberación, actuando a través de receptores específicos diferentes a los de adenosina; sin embargo, el ATP puede inducir sus efectos a través de su interacción con receptores P1 después de su metabolismo a adenosina en medio extracelular.²⁶

ATP y mecanismos de regulación sináptica central. Mientras que la distribución de los receptores P1 y su papel modulador en el SNC ha sido documentada desde hace años, el papel de los receptores P2 ha tomado más interés en los últimos 5 años y ha mostrado que los receptores para ATP, específicamente P2Y son elementos importantes en la modulación de la transmisión sináptica en el SNC.

El ATP es liberado como consecuencia de la actividad fisiológica en las células neuronales y ejercen efectos potentes sobre las funciones neuronales y sinápticas del SNC. Una de las principales funciones que se les ha dado a los nucleótidos dentro del SNC es la neuroprotección, la cual se lleva básicamente por la inhibición de la liberación de glutamato, debido a que esta acción puede resultar en una maniobra efectiva de protección neuronal durante la hipoxia especialmente en el hipocampo donde se encuentran las neuronas que la sufren más rápidamente (células piramidales de CA1).²⁷

El ATP es sintetizado en la terminal nerviosa presináptica, el cual es cubierto por vesículas sinápticas para protegerlo de la degradación. Esta sustancia, se encuentra en las vesículas sinápticas junto con neurotransmisores como la ACh y la NA. El ATP se libera por un proceso dependiente de Ca^{2+} en cantidades estequiométricas con el principal neurotransmisor, el cual la mayoría de las veces es glutamato. En ciertos sitios dentro del SNC se libera como el principal neurotransmisor.²⁷ Extracelularmente, parte del ATP que es liberado durante la transmisión sináptica es hidrolizado por medio de las ecto-5'-ATPasas y por la ecto-5'-nucleotidasas.²⁸

Además, reportes recientes han mostrado que el ATP liberado al medio extracelular per se, puede estimular a receptores específicos (P2Y) y transmitir la información a las neuronas generando un cambio en la conducta neuronal durante la comunicación sináptica, sin la necesidad de su hidrólisis para llegar hasta adenosina.²⁹ Con esto se abre la posibilidad de que el ATP pueda proteger las funciones cerebrales de la sobreestimulación por mensajeros químicos como el glutamato y nos muestra otra posibilidad de acción del ATP, además de la dependiente de su hidrólisis hasta adenosina.

Específicamente en el hipocampo, existen receptores P2Y en la membrana de las neuronas presinápticas y P2X en las neuronas pos-sinápticas. Dependiendo de la interacción del ATP con los receptores en los dos diferentes niveles, se obtendrá una respuesta específica de este neurotransmisor, por ejemplo, una potenciación en la plasticidad sináptica del hipocampo si actúa a través de receptores P2X presentes en la membrana postsináptica³⁰ o una inhibición en la liberación de glutamato si interactúa con receptores P2Y presentes en la neurona presináptica.²⁹

El segundo mecanismo de regulación, involucra la interacción de ATP con receptores P2Y presentes en la membrana de las terminaciones nerviosas de las fibras colaterales de Schaffer, hecho que se determinó mediante la inducción eléctrica de potenciales pos-sinápticos excitadores (EPSPs), los cuales están mediados por la liberación de glutamato y su interacción con receptores NMDA presentes en las neuronas piramidales

de la región CA1. En estas condiciones, el ATP fue más potente que la adenosina para inhibir los EPSPs, lo que está relacionado con la liberación de glutamato, ya que el ATP no inhibe la despolarización de las neuronas piramidales de hipocampo inducida por la aplicación de glutamato exógeno.

Además, se mostró que ni la inhibición de la actividad de las ectonucleotidasas, ni remover la adenosina extracelular con la adenosina deaminasa, bloquean el efecto inhibitorio del ATP sobre los EPSPs. Finalmente, los efectos del ATP son más sensibles al tratamiento con toxina pertusis (toxina que bloquea específicamente las proteínas Gi y Go), comparados con los de la adenosina. Por lo que los principales hallazgos de este trabajo es que los nucleótidos tienen la capacidad de inhibir la liberación de glutamato en las células piramidales de CA1 del hipocampo. El ATP realiza sus efectos por una interacción directa con receptores P2Y (acoplados a proteínas G) y con características farmacológicas similares a los receptores P3 descritos previamente.^{24,29}

Tratando de esquematizar los efectos del ATP sobre receptores P2Y a nivel presináptico, podemos señalar que la liberación de glutamato puede ser inhibida por la reducción de la entrada de Ca^{2+} a las terminales nerviosas. Este efecto se ha logrado por medio del uso de antagonistas de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, del tipo N y L, neurotransmisores como GABA, adenosina posiblemente por la vía de la inhibición de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje o por una hiperpolarización en la terminal nerviosa y ATP^{24,27,29} actuando sobre receptores P2Y asociados a una proteína Gi y Go, las cuales inhiben la activación de la adenilato ciclasa y los canales de calcio dependientes de voltaje respectivamente, (figura 4).

Potenciación de la actividad sináptica en el hipocampo. El glutamato es el principal neurotransmisor en esta zona, el cual ha sido extensamente estudiado en relación con la muerte celular y con la potenciación de largo término (LTP), fenómeno directamente involucrado con los procesos de memoria y aprendizaje. Aunque la activación de los receptores para glutamato se considera indispensable para la inducción del LTP en el hipocampo, actualmente se coincide en que muchos factores tales como el ácido araquidónico, NO y monóxido de carbono, están también involucrados en la plasticidad sináptica. El ATP es liberado por la estimulación de las fibras colaterales de Schaffer por la estimulación eléctrica en rebanadas de hipocampo.³⁰ Esta liberación induce corrientes sinápticas rápidas en rebanadas de habenua media y en neuronas de hipocampo en cultivo.³¹

Por otra parte la aplicación de ATP exógeno, induce aumentos de larga duración en las espigas poblacionales registradas en rebanadas de hipocampo de ratón y puede potenciar el LTP. Estos antecedentes aunados a la evidencia de la existencia de receptores P2X en el hipocampo,³² hacen pensar en el ATP como un transmisor involucrado en la regulación de la eficiencia sináptica del hipocampo. Los efectos del ATP sobre el aumento de la excitabilidad celular pueden explicarse por la capacidad que esta sustancia ha mostrado para inducir una elevación de la $[Ca^{2+}]_i$, en neuronas hipocámpales en cultivo actuando directamente sobre receptores P2X.²⁷

Transmisión dopaminérgica. En la actualidad, está bien caracterizado que la esquizofrenia es causada por una actividad aumentada de las neuronas dopaminérgicas. Incluso todos los fármacos que son clínicamente activos en contra de la esquizofrenia presentan actividad antagonista de los receptores dopaminérgicos y correlacionan con las concentraciones necesarias para bloquear específicamente los receptores D_2 . Esta teoría no es del todo aceptada, en función de que fármacos antipsicóticos que bloquean los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y de K^+ presentan también la capacidad de bloquear a los receptores D_2 . Experimentalmente, en células PC12 se ha mostrado que los fármacos antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina y fluspirieno) inhiben la respuesta inducida por ATP. Estos fármacos son potentes antagonistas de receptores D_2 , sin embargo, es poco probable que los efectos inhibitorios de estas sustancias sobre el ATP se deban a un efecto dependiente de los receptores D_2 , debido a que antagonistas específicos de estos receptores no la incrementan $[Ca^{2+}]_i$ de manera significativa. Por otro lado, Zhang et al., muestra que la administración de ATP exógeno produce una liberación de dopamina en cerebros de rata, efecto mediado por receptores P2.²⁷

Tomando en cuenta estos reportes, es muy probable que el ATP pueda facilitar la actividad de las neuronas dopaminérgicas y que varios antipsicóticos puedan lograr sus efectos terapéuticos por la supresión de la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas, a través de la inhibición de los receptores P2X. De tal forma que resulta interesante mostrar si la inhibición de las respuestas inducidas por ATP por haloperidol y otros fármacos antipsicóticos en células PC12 puede ocurrir también en el cerebro.

Transmisiones sinápticas involucradas en el dolor y la nocicepción. Estudios electrofisiológicos realizados en la médula espinal, sugieren la posibilidad de la existencia de canales iónicos asociados a receptores P2X, los cuales juegan un papel importante en la transmisión del dolor.³³ El primer orden de las

neuronas que se encargan de informar acerca del dolor, son las neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal (DRG), las cuales presentan terminaciones en varios tejidos. Estas terminaciones utilizan varios transmisores, tales como protones, 5-HT y ATP, los cuales actúan sobre receptores presentes en la membrana de estas neuronas, iniciando la señal de dolor. Esta teoría está de acuerdo con el hecho de que la aplicación de ATP exógeno y análogos de esta sustancia inducen el inicio lento de dolor en experimentos en humanos. El impulso de dolor es transmitido hacia la médula espinal vía fibras rápidas de conducción tipo A_δ y fibras C de conducción lenta. El ATP está involucrado en el tipo de conducción lenta. Los axones que entran a la médula espinal provenientes del DRG hacen sinapsis con las células de la sustancia gelatinosa en el cuerno distal de la médula espinal. Existen evidencias de que el ATP y sus análogos pueden modular el procesamiento del dolor, especialmente a nivel de la médula espinal. La aplicación de ATP provoca una excitación en las neuronas del cuerno distal, sitio conocido como nociceptivo. Por otra parte estudios de carácter bioquímico han mostrado que el ATP es liberado por la médula espinal en respuesta a la estimulación con altas concentraciones de K⁺ y empleando capsaisina.³⁵ Sin embargo, experimentos encaminados a determinar la modulación del ATP sobre sustancias opioides u otras sustancias relacionadas con el dolor a nivel espinal, han mostrado resultados, la mayoría de las veces controversiales o bifásicos. Tales resultados variables pueden ser explicados por la rapidez con que el ATP extracelular es convertido a adenosina, conversión que puede inducir una respuesta de inhibición en la actividad neuronal especialmente *in vivo*.

Referencias

1. Burnstock G. Purinergic neurotransmission. *Seminars in the Neurosciences*. 1996; 8: 171-257.
2. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacological Rev* 1972; 24: 509-581.
3. Londos C, Cooper DM, Wolf J. Subclasses of external adenosine receptors. *Procc Nal Acad Sci USA* 1980; 77: 2551-2554.
4. Burnstock G, Kennedy C. A dual function for adenosine 5'-triphosphate in the regulation of vascular tone; excitatory cotransmitter with noradrenaline from perivascular nerves and locally released inhibitory intravascular agent. *Circ Res* 1985; 58: 319-391.
5. Gordon JL. Extracellular ATP: effects, sources and fate. *Biochem J* 1986; 233: 309-319.
6. O'Connor SE, Dainty LA, Leff P. Further subclassification of ATP receptors based on agonist studies. *Trend in Pharmacol. Sci* 1991; 12: 137-141.
7. Abbracchio MP, Burnstock G. Purinoceptors: are there families of P2X and P2Y purinoceptors? [Review] *Pharmacology & Therapeutics* 1994; 64: 445-475.
8. Dubyak GR. Signal transduction by P2-purinergic receptors for extracellular ATP. *Am J of Respiratory Cell and Mol Biology* 1991; 4: 295-300.
9. Webb TE, Simon J, Krishek BJ, et al. Cloning and functional expression of a brain G-protein coupled ATP receptor. *FEBS Lett* 1993; 324: 219-255.
10. Simon J, Webb TE, King BF, Burnstock G, Barnard EA. Characterization of a recombinant P2Xpurinoceptor. *Eur J Pharmacol (Molecular Pharmacology)* 1995; 291: 281-289.
11. Lustig KD, Shiao AK, Brake AJ, Julius D. Expression cloning of an ATP receptor from mouse neuroblastoma cells. *Procc Nal Acad Sci USA* 1993; 90: 5113-5117.
12. Valera S, Hussy N, Evans RJ et al. A new class of ligand-gated ion channel defined by P_{2X} receptor for extra-cellular ATP. *Nature* 1994; 371: 516-519.
13. Braker AJ, Wagenbach MJ, Julius D. New structural motif for ligand-gated ion channels defined by an ionotropic ATP receptor. *Nature* 1994; 371: 519-522.
14. Burnstock G. Cotransmission. In the pharmacology of vascular smooth muscle, Eds. CJ Garland y JA Angus, Oxford University press, Oxford. 1997: 210-232.
15. North RA. P2X receptors: a third major class of ligand-gated ion channels. *Ciba Foundation Symposia* 1996; 198: 91-105.
16. Kirkpatrick K, Burnstock G. Sympathetic nerve mediated release of ATP from the guinea-pig vas deferens is unaffected by reserpine. *Eur J Phramacol* 1987; 138: 207-214.
17. Burnstock G. Overview. Purinergic mechanisms. *Ann NY Ac Sci* 1990; 603: 1-18.
18. Evans RJ, Suprenant A. Vasoconstriction of guinea-pig submucosal arterioles following sympathetic nerve stimulation is mediated by release of ATP. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 242-249.
19. Ellis JL, Burnstock G. Neuropeptide and neuromodulation of sympathetic co-transmission in the guinea-pig vas deferens. *Br J Pharmacol* 1990; 100: 457-462.
20. Burnstock G. (ed.) *The autonomic nervous system. Vol. 3 Nervous control of the urogenital system*. Ed. C.A. Maggi, Harwood Academic, Chur, Switzerland. 1993: 1-588.
21. Burnstock G. Introduction: changing face of autonomic and sensory nerves in the circulation. En: *Vascular innervation and receptor mechanisms: New Perspectives*, ed. L. Edvinsson y R. Uddman, Academic Press, New York. 1993: 1-22.
22. Belai A, Burnstock G. Evidence for coexistence of ATP and nitric oxide in non-adrenergic, non-cholinergic (NANC) inhibitory neurons in the rat ileum, colon and anococcygeus muscle. *Cell and Tissue Research* 1994; 278: 197-200.
23. Forsyth KM, Bjur RA, Westfall DP. Nucleotide modulation of norepinephrine release from sympathetic nerves in the rat vas deferens. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 821-826.
24. Barajas-López C, Muller MJ, Prieto-Gómez B, Espinosa-Luna R. ATP inhibits the synaptic release of acetylcholine in submucosal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1238-1245.
25. Barajas-López C, Espinosa-Luna R, Gerzaninich V. ATP closes a potassium and opens a cationic conductance through different receptors in neurons of guinea-pig submucous plexus. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 1396-1402.

26. Silinsky EM, Gerzanich V. On the excitatory effects of ATP and its role as a neurotransmitter in coeliac neurons of the guinea-pig. *J Physiol (Lond)* 1993; 464: 197-212.
27. Inoue K, Koizumi S, Ueno S. Implications of ATP receptors in brain functions. *Progress in Neurobiol* 1996; 50: 483-492.
28. Ziganshin AU, Ziganshina LE, Bodin P, Bailey D, Burnstock G. Effects of P2-purinoceptor antagonists on ecto-nucleotidase activity of guinea-pig vas deferens cultured smooth muscle cells. *Biochemistry & Molecular Biology International* 1995; 36: 863-869.
29. Mendoza-Fernandez V, Andrew RD, Barajas-López C. ATP inhibits the synaptic release by acting at P2Y receptors in pyramidal neurons of hippocampal slices. *J Pharmacol. Exp Ther* 2000; 293: 172-179.
30. Wieraszko A, Goldsmith G, Seyfried TN. Stimulation-dependent release of adenosine triphosphate from hippocampal slices. *Brain Res* 1989; 485: 244-250.
31. Inoue K, Nakazawa K, Fujimori, Takanaka A. Extracellular adenosine^{5'}-triphosphate evokes glutamate release in culture rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 1992; 134: 215-218.
32. Collo G, North RA, Kawashima E, et al. Cloning of P2X5 and P2X6 receptors and the distribution and properties of an extended family of ATP-gated ion channels. *J Neurosci* 1996; 16: 2495-2570.
33. Salt TE, Hill RG. Excitation of single sensoryneurons in the rat caudal trigeminal nucleus by iontophoretically applied adenosine 5'-triphosphate. *Neurosci Lett* 1983; 35: 53-57.
34. Jahr CE, Jessel TM. ATP excites a subpoblations of rta dorsal horn neurons. *Nature* 1983; 304: 730-733.
35. Sweeney MI, White TD, Sawynok J. Morphine, capsaicin and K⁺ release capsaicin-sensitive primary afferent nerve terminals in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Therp* 1989; 248: 447-454.