



**FOSFODIESTERASAS DEL AMP_c Y DEL GMP_c EN EL
CEREBRO: EXPRESIÓN EN PROCESOS
NEUROINFLAMATORIOS Y NEURODEGENERATIVOS**

Elisabet Reyes Irisarri
Barcelona 2007

Conclusiones

1. La expresión del ARNm del isoenzima PDE7B en el cerebro de la rata presenta un patrón regional específico que es diferente del del otro miembro de la familia PDE7, PDE7A, pudiendo modular los niveles del AMPc en diferentes funciones cerebrales.
2. La distribución celular del ARNm de la PDE7B en las regiones estudiadas se localiza principalmente en poblaciones neuronales mostrando preferencia por un tipo neuronal (glutamatérgicas o GABAérgicas) dependiendo de la región y no por otro (colinérgicas), sugiriendo una contribución diferencial en la regulación de los niveles del AMPc en los tres tipos neuronales estudiados.
3. La expresión de los ARNm de los dos isoenzimas de la PDE7 en el modelo EAE no presenta alteraciones en los linfocitos T y macrófagos/microglía localizados en los vasos sanguíneos cerebrales, cuestionando el papel que se le ha atribuido en la activación de las células T.
4. Los ARNm de las cuatro isoformas de la PDE4B se distribuyen de manera diferencial en el cerebro de la rata y sugiere que la regulación de los niveles del AMPc puede llegar a ser un proceso muy refinado en las distintas áreas cerebrales.
5. La administración sistémica de LPS en la rata provoca alteraciones en la expresión del ARNm de la isoforma PDE4B2, y no del resto de isoformas, en los plexos coroideos y en otros órganos circumventriculares. Esto sugiere su posible participación en la comunicación entre el cerebro y las señales inmunes periféricas. En un futuro será importante identificar el tipo de células en las que el ARNm de la PDE4B2 está regulado en este modelo de neuroinflamación.
6. La expresión del ARNm de la isoforma de PDE4B2 en el cerebro de ratas con EAE presenta una regulación a la alza siguiendo un patrón asimétrico que se distribuye de diferente manera en función del tiempo de inducción de la enfermedad (10 o 13 días). Esta expresión se encuentra en linfocitos T infiltrados y macrófagos/microglía sugiriendo la implicación de esta variante de *splicing* en la actividad de estas células y, por lo tanto, en la respuesta inflamatoria del SNC.
7. La localización de los ARNm de la PDE2 y la PDE9 en el cerebro humano presenta un patrón de expresión diferente en algunas de las regiones estudiadas. La presencia de los ARNm de ambas PDEs en la formación hipocampal, donde pueden regular los niveles del GMPc, sugiere su posible participación en procesos de aprendizaje y memoria.

8. Los ARNm de la PDE2 y la PDE9 en cerebros con la enfermedad de Alzheimer no mostraron cambios significativos en su expresión en las regiones estudiadas sugiriendo que estas dos familias de PDE no parecen estar involucradas en las alteraciones nemotécnicas ni en los procesos neuroinflamatorios que se dan en esta enfermedad.

CONCLUSIÓN FINAL

La exclusiva regulación de la expresión del ARNm de la PDE4, concretamente el de la isoforma PDE4B2, en los dos modelos animales estudiados reafirma la importancia del desarrollo de inhibidores selectivos de esta variante de *splicing* para el estudio de los mecanismos tanto de comunicación entre el sistema inmune y el SNC, como los de los procesos neuroinflamatorios, y para el tratamiento de neuropatologías con un componente inflamatorio.