

# Relevancia de la citrulina para el sistema nervioso central

Pérez-Neri Iván<sup>1</sup>, Diéguez-Campa Carlos Eduardo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>DEPARTAMENTO DE NEUROQUÍMICA. INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA. CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.

<sup>2</sup>INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ.

Artículo de revisión

## Correspondencia

Carlos Diéguez-Campa. Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

Av. Plutarco Elías Calles 1210; Fovisste Chamizal. Ciudad Juárez, 32310. Chihuahua, México.

E-mail: carlosdieguez95@gmail.com

Recibido	9 febrero-2018
Aceptado	11 abril -2018
Publicado	14 junio-2018

## Resumen

Anteriormente se pensaba que la presencia de la citrulina en el sistema nervioso central (SNC) tenía un origen hepático exclusivamente; sin embargo, ahora se sabe que hay enzimas a nivel cerebral que la sintetizan. A pesar de que se desconozca el papel exacto de este aminoácido, su concentración en líquido cefalorraquídeo está asociada a enfermedades neurológicas y psiquiátricas, por lo que se sugiere que su presencia interviene en la fisiología y fisiopatología del SNC.

Palabras clave: *Citrulina, arginina, óxido nítrico*

2018 Pérez-Neri, et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

# Citrulline in the central nervous system

Review article

## Abstract

Previously it was thought that the presence of citrulline in the central nervous system (CNS) had an exclusively hepatic origin; however, now it is known that there are enzymes in the brain that synthesize it. Although the exact role of this amino acid is unknown, its concentration in cerebrospinal fluid is associated with neurological and psychiatric diseases, so it is suggested that its presence intervenes in the physiology and pathophysiology of the CNS.

**Key words:** *Citrulline, arginine, nitric oxide*

## Introducción

Hace ya casi 50 años se sugirió que la presencia de la citrulina en el sistema nervioso central (SNC) tenía un origen hepático exclusivamente<sup>1</sup>; aunque esto es parcialmente cierto, posteriormente se descubrieron a nivel cerebral varias enzimas que sintetizan este aminoácido<sup>2</sup>.

### Fisiología de la citrulina en el sistema nervioso central

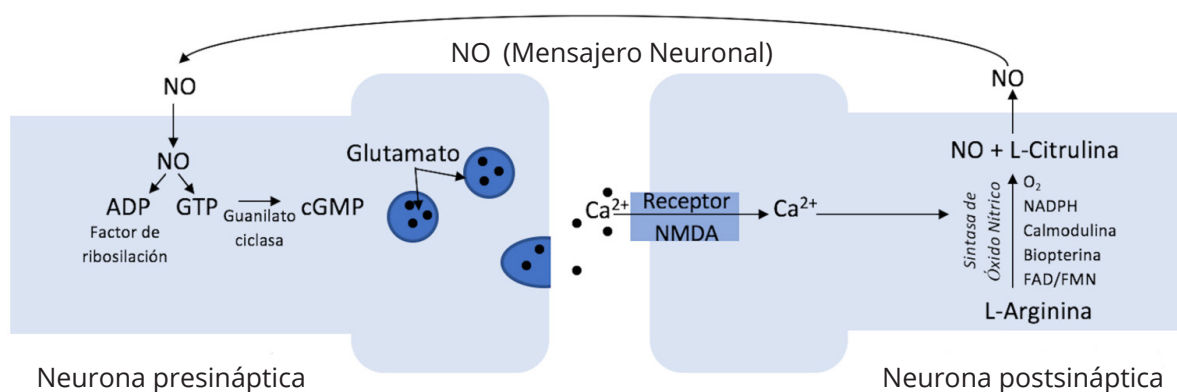
Recientemente, se considera que la principal función de la citrulina en los humanos es ser precursor para la síntesis de arginina (en el ciclo de la urea)<sup>3</sup> y producto de la síntesis del óxido nítrico (NO)<sup>2</sup>.

Para que se pueda llevar a cabo la síntesis del NO es necesaria la activación de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) por medio de la acción excitatoria del glutamato, que induce la entrada de  $Ca^{2+}$  a la célula. En conjunto con la calmodulina, se activa la enzima sintasa de Óxido Nítrico (NOS), y en presencia de otros cofactores como el oxígeno,

NADPH, FAD, FMN y bipterina, el sustrato L-Arginina es convertido en NO y L-Citrulina<sup>4</sup>, (figura 1). Por cualquiera de estos mecanismos, el aminoácido está presente en el SNC. A nivel cerebral, la citrulina se ha encontrado en las neuronas, microglía y oligodendroglía, pero no en los astrocitos<sup>5</sup>, lo que sugiere que este aminoácido podría estar involucrado en la fisiología y fisiopatología del SNC.

### Fisiopatología de la citrulina en el sistema nervioso central

En este sentido, se han reportado cambios en la concentración de citrulina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en ausencia de alteraciones en las de nitritos y nitratos (NOx, marcadores de síntesis del NO) y arginina en patologías como hidrocefalia aguda<sup>6</sup>, lo que sugiere que el papel de la citrulina en algunas enfermedades puede ser independiente de la arginina y del NO. Sin embargo; dado que también se ha reportado una tendencia de correlación positiva entre las concentraciones de citrulina y NOx en LCR, es probable que la citrulina está en parte relacionada con la síntesis del NO<sup>7</sup>.



**Figura 1.** El óxido nítrico (NO) incrementa la actividad de guanilato ciclasa provocando la conversión de GTP en GMPc, el cuál puede aumentar la liberación de glutamato en las neuronas presinápticas. El glutamato liberado activa a los receptores tipo NMDA postsinápticos provocando la entrada de calcio a las células. El aumento en el calcio intracelular activa a la sintasa del NO que convierte a la arginina en citrulina y NO. El NO generado difunde libremente a través de las membranas celulares y actúa sobre las neuronas presinápticas modulando la liberación de neurotransmisores. Modificada de Kuiper, et. al.<sup>4</sup>

Adicionalmente, la concentración de citrulina en el LCR ha sido asociada con la presencia de patologías neurológicas y psiquiátricas como: infección/inflamación en el SNC<sup>8</sup>, citrulinemia tipo II<sup>9</sup>, atrofia de múltiples sistemas (AMS), enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>4</sup>, psicosis<sup>10,11</sup>, enfermedad de Parkinson (EP)<sup>4,12</sup>, delirium<sup>13,14,15</sup>, esquizofrenia<sup>16</sup> y esclerosis múltiple<sup>17</sup>, entre otras enfermedades.

Entre las patologías neurológicas relacionadas a la citrulina destaca el trabajo de Kuiper, et. al.<sup>4</sup>, que reportan las alteraciones en la producción del NO en el sistema nervioso central y su relación con la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas como EP, EA y AMS. En el estudio se incluyeron pacientes con EP, EA y AMS, todos ellos fueron sometidos a punción lumbar y se determinaron los aminoácidos por HPLC (*High-performance liquid chromatography*). Se encontró una elevación estadísticamente significativa de la citrulina en los pacientes con AMS, lo que podría indicar un aumento en la actividad y producción de NO. De la misma manera se encontró una reducción

en el glutamato en los pacientes con EA y un aumento de la arginina en pacientes con EP<sup>4</sup>. Pérez-Neri, et. al.<sup>17</sup>, encuentran relación en los pacientes con esclerosis múltiple (EM) y elevación en los aminoácidos citrulina, arginina, glicina y taurina, argumentando que dichos resultados sugieren que la excitotoxicidad en la EM podría estar asociada con la estimulación de glicina sobre el receptor NMDA, aumentando la síntesis del NO y provocando la liberación de taurina<sup>16</sup>. En cuanto a las alteraciones psiquiátricas, un claro ejemplo es el publicado por Reveley, et. al.<sup>16</sup>, quienes publican alargamiento ventricular en la esquizofrenia visto por tomografía computarizada, así como la medición de aminoácidos en líquido cefalorraquídeo y la integración de ambos hallazgos. En el estudio se encontró asociación significativa con los aminoácidos alanina, glicina, leucina y fenilalanina, adicionalmente una elevación en las concentraciones de citrulina en LCR de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en contraste con los pacientes controles. Se concluyó también que el aminoácido alanina es factor predictor en el índice ventrículo/cerebro, relacionado con la dilatación ventricular<sup>18</sup>.

## Conclusión

La constante incógnita con respecto a los orígenes de las enfermedades del SNC nos obliga a hacer lo necesario para entender como es que estas se producen, la citrulina es quizá una pieza clave en el rompecabezas de muchas enfermedades hasta ahora poco comprendidas; su papel, así como el de algunos otros aminoácidos como futuro parámetro diagnóstico no debería descartarse, y a pesar de tener como antecedente trabajos que demuestren su relevancia, aún se desconoce la función exacta de la citrulina a nivel cerebral<sup>18</sup>.

## Referencias

1. Michal G, Schomburg D. Biochemical pathways an atlas of biochemistry and molecular biology. Wiley, Hoboken., 2012.
2. Wiesinger H. Arginine metabolism and the synthesis of nitric oxide in the nervous system. *Prog Neurobiol* 2001; 64, 365–91.
3. Wink D A, Grisham MB, Mitchell JB, Ford PC. Direct and indirect effects of nitric oxide in chemical reactions relevant to biology. *Meth Enzymol* 1996; 268, 12–31.
4. Kuiper MA, Teerlink T, Visser JJ, Bergmans PL, Scheltens P, Wolters EC. L-glutamate, L-arginine and L-citrulline levels in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Alzheimer's disease patients. *J Neural Transm* 2000; 107, 183–9.
5. Ignarro LJ, Fukuto JM, Griscavage JM, Rogers NE, Byrns RE. Oxidation of nitric oxide in aqueous solution to nitrite but not nitrate: comparison with enzymatically formed nitric oxide from L-arginine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90, 8103–7.
6. Pérez-Neri I, Castro E, Montes S, Boll MC, Barges-Coll J, Soto-Hernández JL, Ríos C. Arginine, citrulline and nitrate concentrations in the cerebrospinal fluid from patients with acute hydrocephalus. *J Chromatogr B* 2007;851, 250–6.
7. Pérez-Neri I, Montes S, Boll MC, Ramírez-Bermúdez J, Ríos C. Reply to comment on: "assessment of nitric oxide biosynthesis and peroxynitrite formation within the central nervous system by measuring l-citrulline in the cerebrospinal fluid?" *J. Chromatogr B* 2005; 819, 345–6.
8. Pérez-Neri I, Montes S, Boll M, Ramirezbermudez J, Rios C. Liquid chromatographic-fluorimetric method for the estimation of nitric oxide biosynthesis in the central nervous system. *J Chromatogr B* 2004; 806,133–9.
9. Maruyama H, Ogawa M, Nishio T, Kobayashi K, Saheki T, Sunohara N. Citrullinemia type II in a 64-year-old man with fluctuating serum citrulline levels. *J Neurol Sci* 2001; 182, 167–170.
10. Pérez-Neri I, Ramírez-Bermudez J, Flores-Hernandez R, Nente-Chávez, Francisco F, Montes-López S, Soto-Hernandez JL, Ríos-Castañeda C. Disminución de nitritos y nitratos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes neurológicos que presentan alucinaciones. *Arch Neurocienc* 2009; 14, 1–2.
11. Pérez-Neri I, Ramírez-Bermudez J, Ramírez-Abascal M, Montes S, Soto-Hernandez JL, Ríos C. La presentación de ideas delirantes asociada con esquizofrenia y encefalitis viral involucra diferentes sistemas de neurotransmisión. *Arch Neurocienc* 2009;14, 24.
12. Molina JA, Jimenez-Jimenez FJ, Gómez P, Vargas C, Navarro JA, Orí-Pareja M, Gasalla T, Benito-León J, Bermejo F, Arenas J. Decreased cerebrospinal fluid levels of neutral and basic amino acids in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol Sci* 1997; (150):123–7.

13. Pérez-Neri I, Ramírez-Bermudez J, Montes S, Soto-Hernandez JL, Ramírez-Abascal M, Nente F, Ríos C. Alteraciones en el metabolismo de citrulina y aspartato en pacientes neurológicos y su relevancia para la fisiopatología del delirium. Arch Neurocién 2010;15, 11.
14. Pérez-Neri I, Ojeda-López C, Márquez-Flores MA, Montes S, Ríos C, Ramírez-Bermúdez J, Ramírez-Abascal M, Nente F, Soto-Hernández JL. Alteración en el metabolismo cerebral de aminoácidos en pacientes psiquiátricos y neurológicos con delirium. Arch Neurocién 2011; 16, 18.
15. Pérez-Neri I, Ramírez-Bermudez J, Montes S, Soto-Hernández JL, Ramírez-Abascal M, Nente F, Ríos C. Alteraciones en el metabolismo de citrulina y aspartato en pacientes neurológicos y su relevancia para la fisiopatología del delirium. Arch Neurocién 2011; 16, 19.
16. Reveley MA, De Belleruche J, Recordati A, Hirsch SR. Increased CSF amino acids and ventricular enlargement in schizophrenia: a preliminary study. Biol Psychiatry 1987; 22, 413–20.
17. Pérez-Neri I, Barreto-Malfavón Á, Morales-Ayala J, Flores-Rivera J de J, Ramírez-Bermudez J, Corona T, Ríos C. Marcadores de excitotoxicidad en esclerosis múltiple. Arch Neurocién 2011; 16, 20.
18. Snyder SH, Ferris CD. Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. Am J Psychiatry 2000;157, 1738–51.

---

## Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias