

Revista
CIENCIA HOY *en línea*

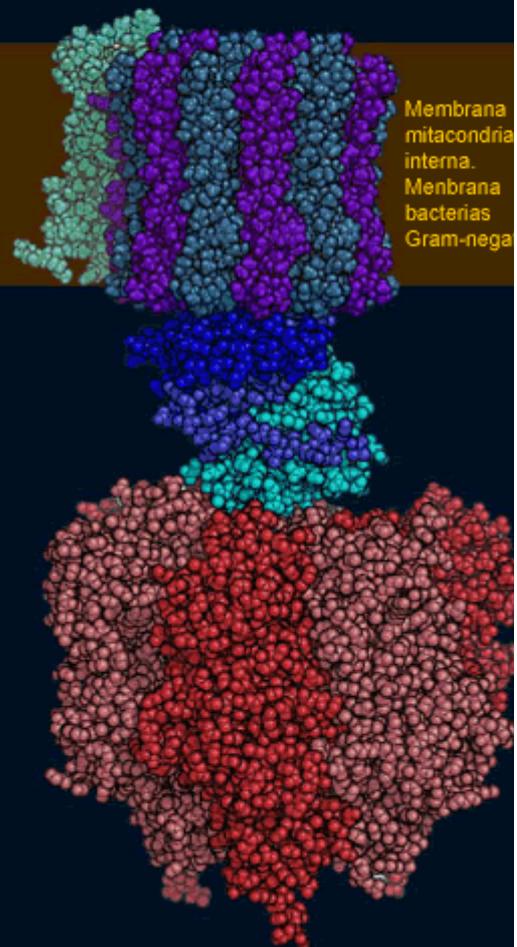
Volumen 19 -
Nº 109
Febrero-
Marzo 2009

ATP y óxido nítrico (NO):

ubicuidad y comunicación entre dos moléculas pequeñas asociadas a la vida

Claudia Casalongué y Lorenzo Lamattina
Instituto de Investigaciones Biológicas, CONICET-UNMDP

Muchas moléculas cumplen una función clave en el sostenimiento de la vida, las que conforman una red compleja y sincronizada de diversos mecanismos de señalización que mantienen activo el circuito de flujo de energía. Entre ellas, el trifosfato de adenosina (ATP) y el óxido nítrico (NO) son dos moléculas simples, pequeñas y multifuncionales requeridas en diversos procesos fisiológicos. En la actualidad, dos cuestiones fascinantes desafían la imaginación de los investigadores para comprender la biología del ATP y del NO: 1) descifrar y comprender los mecanismos moleculares de control y comunicación intra e intercelular entre el ATP y el NO, y 2) entender cómo han evolucionado los mecanismos biológicos en los que el ATP y el NO están involucrados y qué roles han jugado en el éxito de los procesos adaptativos de los organismos frente a los cambios ambientales. *'Lo bueno, si breve, dos veces bueno.'*



Síntesis de ATP.
Fuente: Wikipedia commons.

Desentrañar el fenómeno de la vida comprendiendo cómo están formados y funcionan los organismos constituye una de las mayores fuerzas que impulsa al conocimiento científico.

El componente básico de

la vida es la célula. Por lo tanto, conocer su estructura, metabolismo y las interacciones de sus componentes asegura una base sólida para comprender los procesos de crecimiento y desarrollo de los seres vivos. En tal sentido, el conocimiento de las bases bioquímico-moleculares es esencial para comprender cómo ocurren los procesos fisiológicos y cómo se originan los desbalances funcionales y metabólicos que caracterizan a numerosas patologías. A modo de ejemplo, actualmente se sabe que las células nerviosas y los vasos sanguíneos del sistema circulatorio guardan una estrecha relación funcional. El sistema nervioso se relaciona con el circulatorio modificando, entre otros, el ritmo cardíaco. Además, el sistema nervioso controla la presión arterial dado que las arterias responden a los impulsos nerviosos. Cuando nos asustamos, el corazón late más rápido. Cuando corremos, algunos vasos sanguíneos se dilatan para aumentar el flujo de sangre hacia los músculos de las extremidades, disminuyendo el flujo hacia los órganos internos y la piel. Entre los numerosos componentes moleculares que regulan esos cambios se incluyen dos moléculas pequeñas, el trifosfato de adenosina o ATP (por el inglés, *Adenosine Triphosphate*) y el óxido nítrico o NO. El ATP está formado por la base nitrogenada adenina (A) unida a un azúcar de cinco átomos de carbono, la ribosa, que a su vez se une a tres grupos fosfato en cadena (P). Adenina y ribosa constituyen la molécula de adenosina. El NO es una molécula diatómica muy simple que consiste en un oxígeno (O) unido a un átomo de nitrógeno (N) (figura 1). La participación activa de ambas moléculas, ATP y NO, ha sido demostrada en muchos procesos del desarrollo de los organismos e incluso durante las respuestas de defensa que operan bajo situaciones de estrés.

El descubrimiento de la función biológica del ATP extracelular (eATP) sumado a su rol intracelular en la construcción del material genético y la bioenergética ha colocado al ATP en el centro de la escena de muchos procesos fisiológicos.

El ATP intracelular

El ATP es la molécula energética por excelencia y, por lo tanto, es requerido para la mayoría de las funciones biológicas. Los organismos eucariotas (organismos cuyas células poseen núcleo y organelas) producen ATP en las mitocondrias durante el proceso de respiración celular. El ATP representa el transportador de energía por excelencia, almacenada en el enlace entre su último fosfato y el resto de la molécula. Tal enlace se forma durante la síntesis de ATP en la mitocondria y es un reservorio de energía que la célula utiliza cuando el enlace se escinde. Durante el metabolismo celular hay reacciones que producen ATP

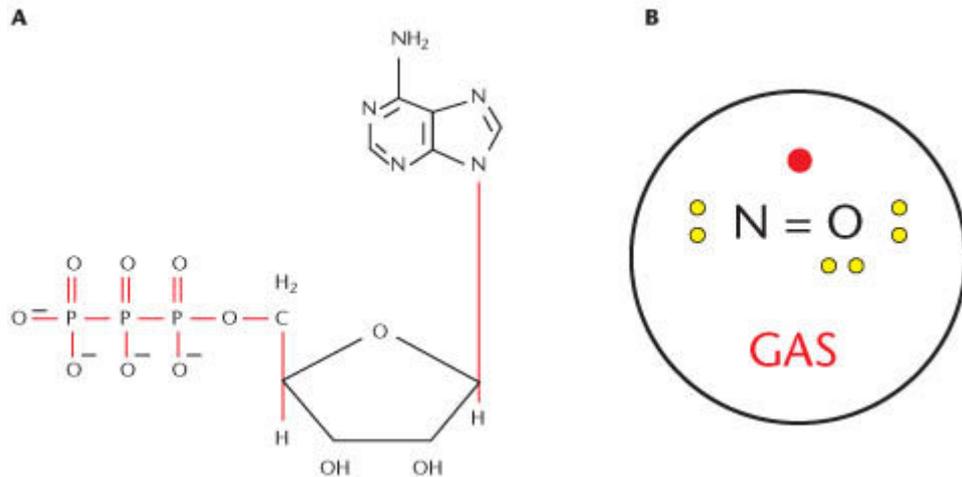


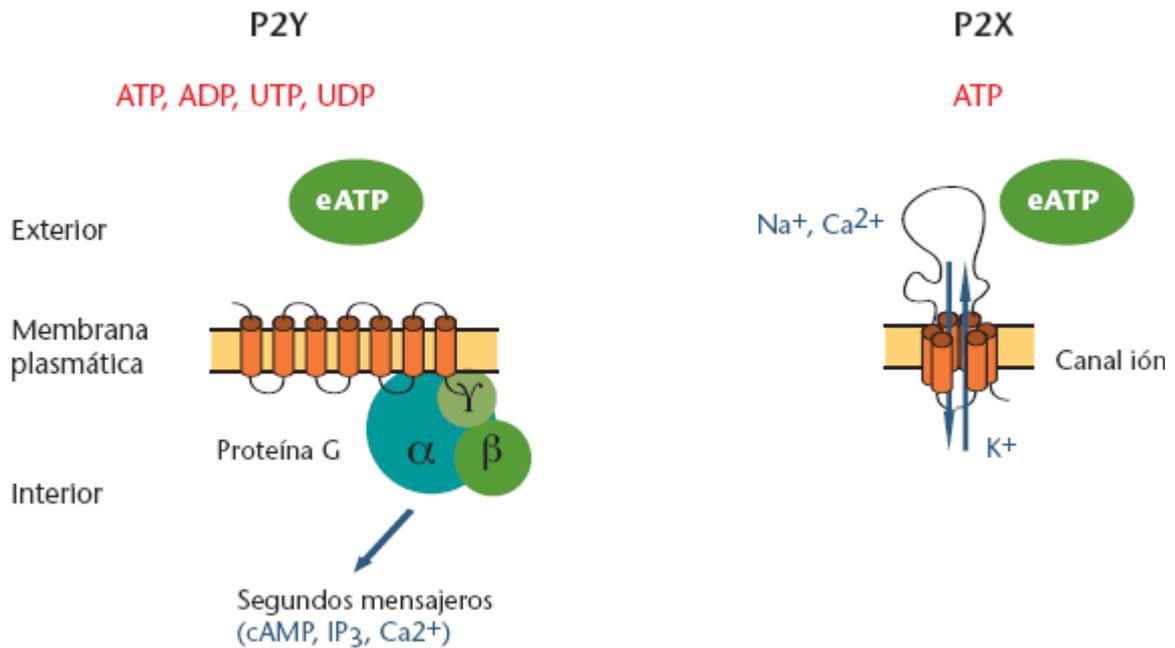
Figura 1. Estructuras químicas:
A) ATP o trifosfato de adenosina y
B) NO u óxido nítrico.

(reacciones catabólicas) y otras que lo consumen (reacciones anabólicas). Este nucleótido transfiere energía entre esas reacciones químicas y también dona grupos fosfatos en reacciones de fosforilación. Otra función del ATP intracelular es la que cumple como molécula estructural en la síntesis de ácidos nucleicos ADN y ARN.

El ATP extracelular (eATP) como neurotransmisor: una vieja historia en animales permite predecir mecanismos de señalización en las plantas

Hace cerca de cien años, AN Drury y A Szent-Györgyi demostraron que el eATP actuaba en las células del corazón de mamíferos. En 1959, P Holton presentó la primera evidencia del eATP como transmisor en el sistema nervioso, demostrando la liberación de ATP durante la estimulación de nervios sensoriales. El concepto de 'neurotransmisión purinérgica' o transmisión del sistema nervioso mediada por purinas como el ATP propuesto inicialmente por G Burnstock en 1972 generó mucha resistencia y solo veinte años después comenzó a ser considerado. Esta resistencia se debía principalmente al hecho de que el ATP es una molécula energética intracelular y, por lo tanto, su acción como señal extracelular era subestimada. Sin embargo, es altamente probable que el ATP haya sido uno de los componentes moleculares del caldo primitivo prebiótico. Por lo tanto, pudo haber existido una actividad extra e intracelular del ATP a lo largo de la evolución biológica. En 1993, Burnstock presentó una interesante evidencia describiendo que la percepción del eATP por parte de las células endoteliales implicaba la producción de NO y la activación del mecanismo de vasodilatación en los sistemas animales. Actualmente, se conoce que los nucleótidos extracelulares son moléculas señalizadoras importantes que median diferentes efectos biológicos. Los nucleótidos y sus derivados, como el ATP, son impermeables a la membrana plasmática y, por lo tanto, la concentración extracelular efectiva del nucleótido depende de diferentes mecanismos: (I) su secreción a partir de determinados tipos celulares; (II) la liberación del nucleótido intracelular a partir de células dañadas; (III) el transporte mediado por proteínas específicas, y (IV) su hidrólisis extracelular mediada por un grupo de enzimas llamadas ectonucleotidasas. Una vez fuera de las células, los nucleótidos extracelulares y sus derivados ejercen su acción a través de moléculas receptoras asociadas a la membrana plasmática. Los receptores que median la señal del eATP pertenecen a la familia de receptores denominados purinérgicos de tipo P. Estas proteínas se dividen a su vez en los receptores P1 activados principalmente por adenosina y los receptores P2 activados por ATP, ADP, UTP y UDP (figura 2). De manera general, los receptores P1 están acoplados a las proteínas G y se han relacionado con fenómenos celulares tales como procesos antiinflamatorios, disminución de la actividad neuronal e inhibición de la contracción muscular. Las proteínas G son una familia de proteínas, que tienen especial afinidad por los nucleótidos de guanina y desempeñan un papel muy importante en la transducción de señales en las células eucariotas. Estas proteínas pueden acoplar más de cien receptores distintos. Los receptores de tipo P2 se subdividen en P2Y y P2X. Los receptores P2Y son activados por purinas y pirimidinas y su acción también está acoplada a proteínas G. Poseen una estructura terciaria con siete dominios transmembrana y participan en los procesos de proliferación y diferenciación celular, el proceso de coagulación y la regulación de la permeabilidad celular. Muchos receptores P2Y acoplados a la proteína G activan la enzima fosfolipasa C (PLC) y generan el aumento de dos mensajeros secundarios: inositol trifosfato (IP3) y Ca^{2+} intracelular. Por otra parte, los receptores P2X son canales iónicos que se activan directamente por el nucleótido extracelular. Estos canales P2X una vez activados por ATP son permeables, con una mayor afinidad por el Ca^{2+} respecto del Na^+ . La rápida entrada de iones Ca^{2+} a la célula produce una despolarización de la membrana y la activación de canales de calcio voltaje dependientes permitiendo así una muy rápida respuesta puesto que la transducción de la señal dependiente de Ca^{2+} no requiere de segundos mensajeros. Por estas características, los receptores P2X se encuentran presentes en células excitables, por ejemplo, las neuronas. La activación de las neuronas está relacionada con la transmisión de información sensorial, la contracción del músculo liso, la respuesta inflamatoria y la muerte celular programada.

Receptores P2



En las plantas, la historia del ATP como señal extracelular es mucho más reciente que en animales. Las evidencias actuales muestran una gran relevancia del eATP en la fisiología vegetal. Sin embargo, los mecanismos de transducción de señales no han sido estudiados con la misma profundidad que en animales. En plantas, al eATP se le atribuye un rol en el control de la viabilidad de las células así como también en los programas del desarrollo y en las respuestas frente a estímulos ambientales. Los primeros trabajos provienen de las décadas del 70 y 80, y consistieron en la aplicación de ATP a las plantas y la observación de diferentes respuestas fisiológicas. Entre tales observaciones se pueden citar: 1) el cierre de la trampa o atrapamosca de Venus en las plantas insectívoras o cazadoras de insectos; 2) el control del movimiento de las corrientes citoplasmáticas en las células de *Chara*; 3) la modulación del cierre estomático, y 4) la estimulación de divisiones nucleares en los tubos polínicos de *Lilium lingiflorum*. Sin embargo, en todos esos trabajos se interpretó el efecto del eATP como modulador de reacciones energéticamente dependientes. Recientemente, se reveló que la hidrólisis del eATP no es necesaria para inducir tales respuestas en las plantas. Por lo tanto, las respuestas fisiológicas observadas podrían depender de la acción del eATP como molécula señal, más que de la energía almacenada en la molécula de ATP. Ello condujo a pensar que en las plantas podría ocurrir un mecanismo de señalización extracelular semejante al descrito en animales. Sin embargo, los receptores de tipo P2 sólo se han caracterizado farmacológicamente en las plantas puesto que no existe alta identidad de secuencia, a nivel de estructura primaria, entre los receptores purinogénicos de animales y plantas. De todos modos, el conocimiento acerca de los procesos fisiológicos que son regulados por el eATP así como también la identificación de otros componentes asociados a su regulación avanzan velozmente en el reino vegetal.

En síntesis, tanto en animales como en plantas el efecto regulatorio del eATP depende de su concentración efectiva en el medio extracelular y de su capacidad de interactuar con receptores específicos. La comprensión de los mecanismos regulatorios asociados al eATP y sus receptores es de gran importancia aplicada. Este conocimiento conduce al desarrollo de fármacos útiles para los tratamientos de diversas patologías que se originan en una disfunción de este sistema de señalización.

¿Qué es el NO?

El NO es una de las diez moléculas estables más pequeñas que se conocen en la naturaleza. Se lo ha reconocido como un segundo mensajero ubicuo en diferentes sistemas biológicos sugiriendo que su función evolucionó tempranamente en el estado anaeróbico de la atmósfera y se conservó a lo largo de la evolución. El NO es sintetizado en distintas células de un organismo y cumple un papel crucial como molécula de señalización dentro de la misma célula que lo produce o en vecinas. Es soluble tanto en ambientes hidrofóbicos como hidrofílicos, aunque prefiere los primeros. Las características químicas y físicas del NO le confieren la propiedad de atravesar fácilmente las membranas biológicas y en consecuencia difundir extra e intercelularmente con cierta facilidad. Su vida media es relativamente corta (pocos segundos) pero su gran reactividad química le confiere las características de un efector biológico potente. En animales, los sistemas de transducción de señales en los que interviene el NO son especialmente relevantes en el cerebro y en el sistema cardiovascular.

La convergencia de diferentes líneas de investigación permitió descubrir los efectos biológicos del NO. Por un lado, en 1978 se demostró que los efectos vasodilatadores de la nitroglicerina y de otros nitratos (compuestos que se habían utilizado durante décadas sin conocer su mecanismo de acción) estaban mediados por un producto de su degradación muy

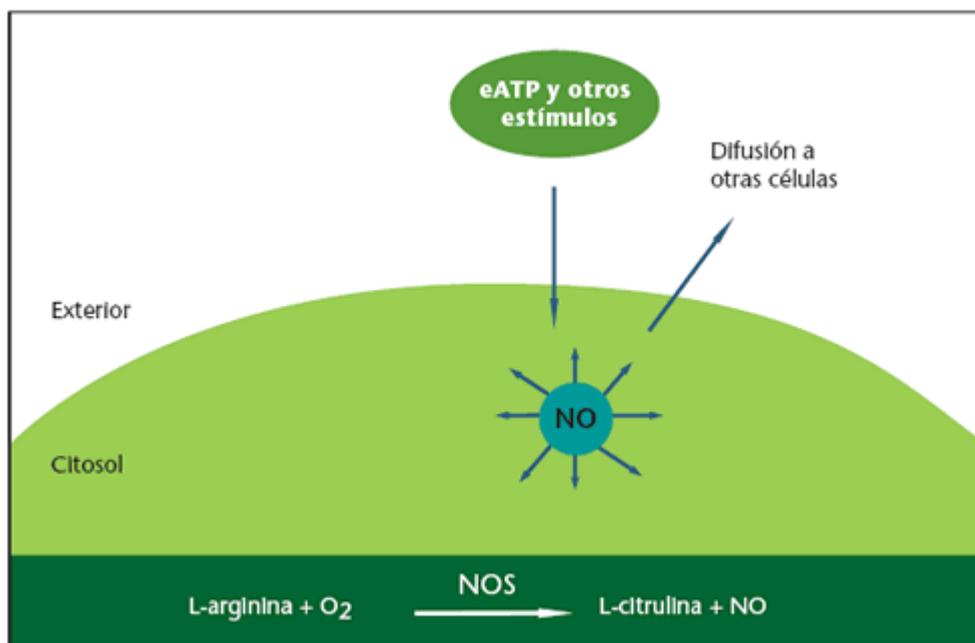


Figura 3. El ATP extracelular (eATP) y otras señales y estímulos externos inducen la síntesis de óxido nítrico (NO) en las células. Se detalla la reacción de síntesis de NO a partir del sustrato L-arginina a través de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) descrita en animales. El NO que genera la célula puede difundir a través de la membrana plasmática y afectar a otras células que se encuentran en las proximidades. No se han descrito aún receptores para el NO.

inestable que resultó ser el NO.

Por otro lado, en 1980 R Furchgott y JN Zawadzki estudiando el proceso de relajación de los vasos sanguíneos hipotetizaron que debía existir una sustancia liberada por las células endoteliales que actuaba sobre las células musculares lisas. La denominaron factor de relajación derivado de endotelio (EDRF, de las siglas en inglés). En los años subsiguientes se fueron encontrando similitudes químicas entre el NO y el EDRF hasta que en 1986 R Furchgott

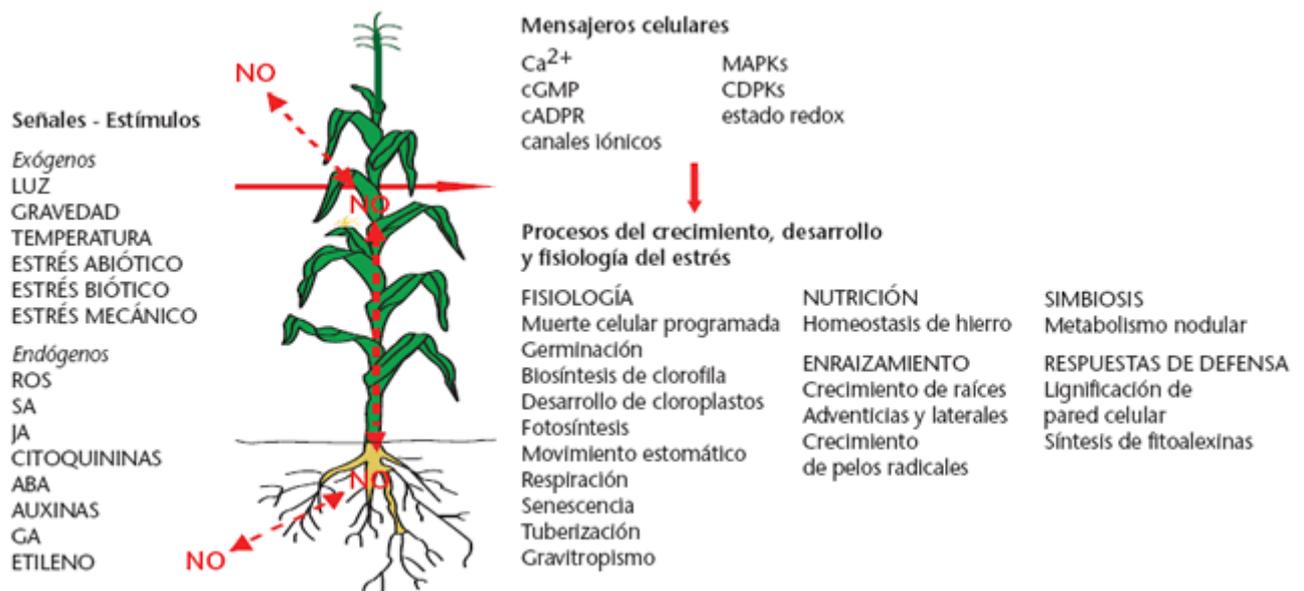
y L Ignarro propusieron, de manera independiente, que el EDRF era realmente NO. Paralelamente (1987), el grupo de S Moncada obtuvo las primeras evidencias experimentales que apoyaban esta hipótesis. Actualmente se sabe que el NO es capaz de inducir la activación de la enzima guanilato ciclasa soluble (sGC) en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos e inducir la producción de cGMP.

En animales el NO es sintetizado por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) que a partir de L-arginina en presencia de O₂ genera L-citrulina y NO (figura 3). El NO como gas difunde pasivamente a través de las membranas, activa la producción de cGMP y una cascada de fosforilaciones que genera cambios en la fisiología celular, como la vasodilatación. Un aspecto derivado de estos hallazgos ha sido el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil. Los niveles de cGMP en las células son el resultado del balance entre su síntesis por la enzima sGC y de su degradación por la enzima fosfodiesterasa (PDE). Por lo tanto, la activación de la sGC por NO o la inhibición de la enzima PDE resultan en un aumento de cGMP. La actividad de la enzima PDE es el blanco de acción de la droga contra la impotencia sexual masculina conocida comercialmente como 'Viagra' (citrato de sildenafil), que la inhibe manteniendo altos los niveles de cGMP y activando la vasodilatación requerida para la erección. Recientemente, se ha ampliado su uso terapéutico a las enfermedades que afectan el aparato digestivo. Además existen fuertes evidencias de que el NO, el ATP y otros nucleótidos relacionados actúan como neurotransmisores inhibitorios implicados en la relajación de la musculatura lisa intestinal. Sin embargo, no se conoce aún en detalle el papel de ambos en el tubo digestivo humano y el alcance de los sistemas regulatorios que controlan.

Efectos del NO sobre la fisiología, el metabolismo y el crecimiento de las plantas

La historia de las investigaciones que pusieron en evidencia la importancia del NO en las plantas comparte características semejantes con los descubrimientos realizados en torno al eATP. Ambas moléculas comenzaron a ser exhaustivamente estudiadas en animales y por las investigaciones de bioquímica comparada se ha extendido su conocimiento a las plantas. A partir de los años 90 los estudios del NO en plantas representaron una verdadera explosión. Una síntesis de los procesos fisiológicos de las plantas modulados directa o indirectamente por NO se presenta en la figura 4. Continuamente surgen nuevas evidencias asociadas a la acción del NO en los procesos fisiológicos de las plantas que plantean nuevas y numerosas hipótesis.

En plantas, la síntesis de NO implica mecanismos enzimáticos y no enzimáticos. Entre los primeros se postulan diferentes enzimas como la NOS y la nitrato reductasa (NR). El esclarecimiento de todas las fuentes enzimáticas de producción de NO es necesario y requerirá en el futuro un gran esfuerzo de investigación en esta materia.



Procesos fisiológicos relacionados con el crecimiento y desarrollo de las plantas regulados por NO. En la naturaleza el NO se forma como producto de combustión a partir de los restos fósiles y también es producido por microorganismos del suelo. Las plantas pueden absorber y emitir NO por las raíces y la parte aérea (adaptado de Lamattina y col., 2003, Annual Review Plant Biology, 54: 109-136). Abreviaturas: ROS: especies reactivas de oxígeno, SA: ácido salicílico, JA: ácido jasmónico, ABA: ácido abscísico, GA: giberelinas, cGMP: guanosina monofosfato cíclico, cADPR: adenosina difosfato ribosa cíclica, MAPKS: proteínas quinasas activadas por mitógenos, CDPKs: proteínas quinasas dependientes de calcio.

ATP y NO en las mitocondrias

Las mitocondrias son las organelas especializadas en el metabolismo energético celular. Tanto en animales como en plantas, son fuente de ATP y NO y su producción regula el metabolismo energético, el consumo de O_2 y la formación de especies reactivas de O_2 (ROS, del inglés *Reactive Oxygen Species*). La presencia de la enzima productora de NO, óxido nítrico sintasa en la mitocondria (mtNOS) sugirió funciones del NO en la regulación de la respiración celular. En nuestro país, los grupos de investigación de Alberto Boveris y Juan José Poderoso de la Universidad de Buenos Aires han realizado importantes contribuciones acerca del rol del NO en el metabolismo mitocondrial de células animales y sus implicancias fisiológicas, patológicas y terapéuticas. Ellos descubrieron que el NO, a través de la inhibición de la enzima citocromo C oxidasa (aceptor final de la cadena mitocondrial de transporte de electrones) regula el transporte electrónico mitocondrial y, por lo tanto, el metabolismo energético de la célula mediante el control de la síntesis mitocondrial de ATP. La regulación de

la respiración mitocondrial por NO constituye, entonces, uno de los mecanismos por los cuales las células regulan dinámicamente la disponibilidad de O₂ y energía en los tejidos.

El hallazgo de que las mitocondrias de células animales y vegetales son capaces de generar NO y regular de esta forma su propia respiración da origen a varias e importantes especulaciones. Sintéticamente, un alto consumo de O₂ que no es acompañado por una producción de ATP equivalente resulta en un aumento de la generación de ROS. En este escenario, un aumento en los niveles de NO protege a las mitocondrias y a los complejos de membrana responsables de la respiración del daño que pueden llegar a ocasionar los ROS.

ATP y NO: dos moléculas relacionadas

En general, y en diferentes líneas celulares de mamíferos, se ha demostrado que la estimulación de los receptores purinérgicos P2X activa la producción de NO. También se ha reportado que el NO es un modulador de las actividades enzimáticas que metabolizan el eATP. En las plantas, las investigaciones iniciales sobre las funciones del eATP y el NO han demostrado que ambos comparten mecanismos regulatorios semejantes a aquellos descritos en animales. Por ejemplo, eATP y NO regulan la producción de ROS y las actividades de varias enzimas, entre ellas la de la enzima sGC. Tales antecedentes permitieron hipotetizar que en plantas el NO participaría de la vía de señalización del eATP. Para abordar esa hipótesis se utilizaron cultivos de células vegetales. Cultivos de células de tomate y tabaco se incubaron en presencia de eATP y después de algunas horas se analizó la acumulación de NO a través del uso de una sonda fluorescente que une específicamente NO, denominada DAF-FM-DA (figura 5, derecha arriba). La intensidad de la fluorescencia es proporcional a la acumulación de NO presente. En las células vegetales también se comprobó que la producción de NO está mediada por receptores purinérgicos de tipo P2. En conjunto, las evidencias indican que la regulación por la vía de señalización en la que participan el eATP y el NO está fuertemente conservada en plantas y animales, sugiriendo que los procesos fisiológicos que se encuentran bajo su regulación pueden tener un fuerte significado evolutivo. En la figura 6 se presenta el modelo hipotético que describe la participación del NO en la vía de señalización del eATP, las posibles fuentes enzimáticas de producción de NO, los mecanismos asociados que se han descrito y la acción sobre los procesos fisiológicos de las plantas. En este sentido, la identificación de las respuestas y componentes celulares que operan 'río abajo' de la regulación mediada por eATP y NO significará un valioso aporte para comprender más profundamente los mecanismos regulatorios de las plantas.

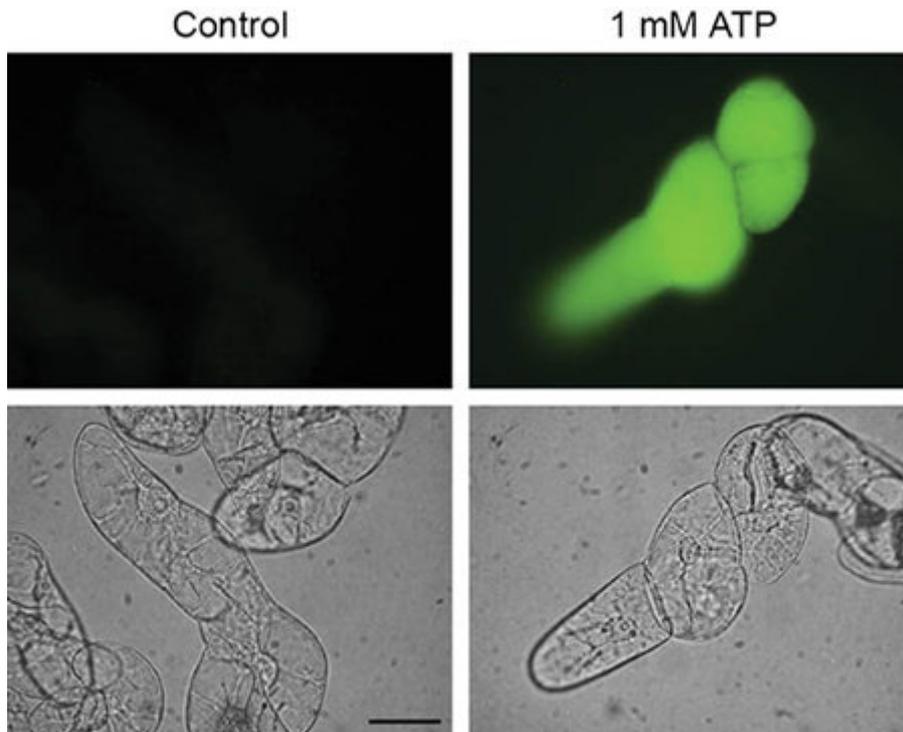


Figura 5. Producción de NO en células de tomate tratadas con una solución de ATP 1 mM. El color verde indica la presencia de la sonda fluorescente, DAF-FM-DA, unida específicamente al NO (derecha arriba). Las fotos de abajo (izquierda y derecha) corresponden a las imágenes de campo claro (adaptada de Foresi y col., 2007, *Plant Physiology*. 145: 589-592).

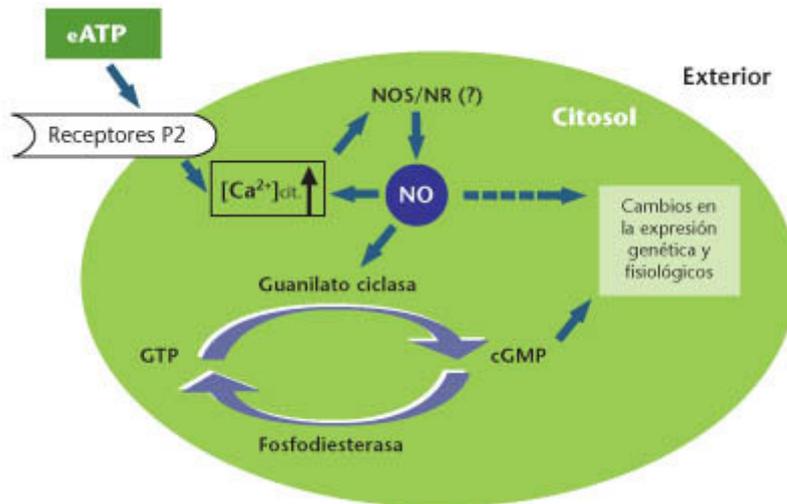


Figura 6. Modelo hipotético que describe la comunicación entre la vía de señalización mediada por eATP y NO y la regulación de procesos fisiológicos de las plantas.

En conclusión, el estudio de la señalización por eATP y NO constituye un punto de atracción en el campo de la fisiología. El descubrimiento de componentes regulatorios comunes en diferentes sistemas biológicos así como también la multifuncionalidad que parece existir en su capacidad de acción representa un polo de atracción para el estudio y la comprensión de los eventos evolutivos que conectan el eATP y el NO. La biofísica, la bioquímica, la genética molecular y la biología celular han conseguido demostrar que las diversas expresiones de la vida, desde procariotas a eucariotas, se comportan siguiendo los mismos principios y modelos genéticos y celulares. Esta realidad fue oportunamente apreciada por el ingenioso bioquímico Albert Sent-Györgyi (1893-1986), premio Nobel de medicina en 1937, quien afirmó: *'No hay diferencias esenciales entre coles y reyes; todos somos hojas recientes del viejo árbol de la vida'*.



Lecturas sugeridas

BOVERIS A, 1998, 'Regulación de la respiración mitocondrial por ADP, O₂ y NO', *Medicina*, 58: 559-560.

BUMSTOCK G, 2006, 'Historical review: ATP as a neurotransmitter', *Trends in Pharmacology Sciences*, 27: 166-176.

LAMATTINA L, 2006, 'Óxido nítrico: el gas mágico que comienza a unir algunas piezas sueltas en la biología de las plantas', *Sociedad Argentina de la Fisiología Vegetal*

(SAFV), E Taleisnik & F Cassan, eds., pp. 105-112. Universidad Nacional de Río Cuarto
(<http://www.safv.com.ar>)

—, 2001, 'Óxido nítrico en plantas: la historia recién comienza', *Nexos*, 13: 17-22, Eudem, UNMDP.



Claudia

Doctora en ciencias biológicas,
Profesora adjunta,
Investigadora independiente,
casalong@mdp.edu.ar

Casalongué

UNMDP.
UNMDP.
CONICET.



Lorenzo

Doctor en ciencias biológicas,
Profesor titular,
Investigador principal,
lolama@mdp.edu.ar

Lamattina

UNMDP.
UNMDP.
CONICET.

ATP y NO son también dos moléculas premiadas

La molécula de ATP se descubrió hace más de ochenta años y su estudio ha permitido a varios investigadores recibir el premio Nobel. En 1953 obtuvo el premio Nobel de medicina Fritz Lipmann, quien pudo prever la gran cantidad de aplicaciones fisiológicas que tenía el ATP como donador universal de energía y hasta qué punto es indispensable en el proceso vital del ser humano. Cuatro años después, recibiría el premio Nobel de química Alexander Todd por el descubrimiento de la actividad de los nucleótidos como coenzimas. En 1963, recibirían el Nobel de medicina John Carew Eccles, Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley por sus descubrimientos de los mecanismos iónicos involucrados en la excitación e inhibición de las porciones centrales y periféricas de la membrana de la célula nerviosa. En 1978, el doctor Peter Mitchell recibió el premio Nobel de química por su hipótesis quimiosmótica que explica la síntesis de ATP a través de un gradiente protónico en la membrana mitocondrial. En 1997, el premio Nobel de química fue otorgado a Paul D Boyer y John E Walker, quienes lo compartieron con Jens C Skou. Boyer y Walker compartieron el premio Nobel por descubrir el mecanismo enzimático en el que se basa la síntesis del trifosfato de adenosina o ATP. La otra mitad del premio la recibió el investigador Jens C Skou por descubrir la bomba sodio-potasio, la cual es una enzima fundamental en la fisiología de las células excitables. La

bomba sodio-potasio se encuentra en las membranas celulares y se requiere para la hidrólisis de ATP. Su función es el transporte de los iones sodio y potasio entre el medio extracelular y el citoplasma.

Por otra parte, en 1992, el NO fue señalado como la molécula del año por la prestigiosa revista Science. En 1998 tres investigadores, Robert Furchgott, Ferid Murad y Louis Ignarro, fueron premiados con el Nobel de medicina y fisiología. Ellos descubrieron independientemente la actividad biológica del NO aislándolo como factor derivado del endotelio (EDRF) y describiéndolo como la molécula clave que regula la presión sanguínea. Este hallazgo abrió un campo de investigación que ha desembocado en el desarrollo de terapias cardiovasculares, así como en la comprensión de mecanismos esenciales del sistema nervioso, las infecciones, el cáncer y la impotencia.

