

# Oxido Nítrico



**1992  
OXIDO NITRICO,  
molécula del año.  
Revista Science.**



**1998  
PREMIO NOBEL  
de Medicina.  
Dr. L.J. Ignarro: Oxido Nítrico.**



## INTRODUCCION

Hace apenas 20 años, hubiese sido difícil aceptar la hipótesis que un gas, ejerciera importantes funciones como mediador del metabolismo celular. Sin embargo, hoy en día, el Óxido Nítrico (ON) se ha convertido en el protagonista de un área de creciente interés, para fisiólogos, farmacólogos y neuroquímicos, entre otros, generándose sólo en el año 2002 sobre 9.000 publicaciones científicas.

El ON es una molécula única, con características propias de neurotransmisor; tiene actividad vasodilatadora, antiagregante plaquetaria e involucrada en enfermedades como: hipertensión arterial, shock séptico, demencia, entre otras <sup>(1)</sup>.

La síntesis del ON involucra una enzima llamada, la Óxido Nítrico Sintasa, (NOS) la que ha sido identificada en tres isoformas; la de tipo I (neuronal: nNOS), la de tipo II (inducible: iNOS) y la III (endotelial: eNOS). Tanto la isoforma endotelial, como la neuronal, son dependientes de Calcio, ambas median la producción de ON en cantidades bajas y fisiológicas, para actuar como señalizador molecular.

La isoforma inducible, independiente del ión Calcio, puede ser estimulada en diferentes tipos celulares, como macrófagos, hepatocitos y neutrófilos; su inducción se produce como respuesta a diferentes estímulos inmunológicos tales como el interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa y los liposácaridos bacterianos (LPS). Esta isoforma cataliza la producción de gran cantidad de ON, que puede ser tóxico en ciertas circunstancias y tipos celulares <sup>(2)</sup>.

Esta revisión sólo entregará detalles del ON sintetizado en el endotelio vascular, es decir por la isoforma III (eNOS), explicará de qué forma el ON se sintetiza y provoca el fenómeno de relajación en la células musculares lisas (vasodilatación); cuáles son sus roles dentro del lecho vascular, que ocurre cuando la biodisponibilidad disminuye o no existe, entre otros temas.



## 1. Síntesis de ON endotelial.

En la figura 1 se muestra la síntesis de ON en la célula endotelial y como éste difunde a la célula muscular lisa, provocando el fenómeno de relajación. La reacción consiste en que la molécula de L-Arginina es transportada al interior de la célula endotelial, generándose una molécula de L-citrulina y una molécula ON; todo esto catalizado por la eNOS (3) Para la síntesis de ON. Además del sustrato L-Arginina, se requiere la presencia de calcio, tetrahydrobiopterina (BH4) y dinucleótido fosfato de nicotinamida (NADPH).

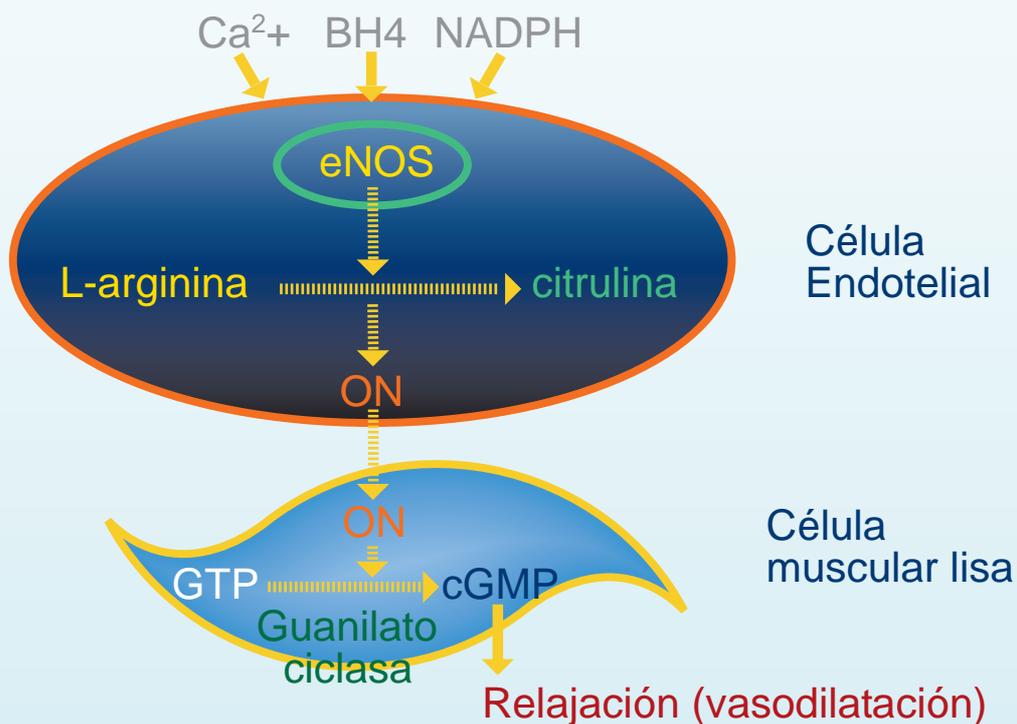


Figura 1. Síntesis de Oxido Nítrico endotelial.  
Adaptado de Ignarro LJ et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34:876-884, y Napoli C, Ignarro LJ. *Nitric Oxide* 2001; 5:88-97.



## **2. Funciones del ON endotelial.**

Mantener una homeostasis vascular, basada en la regulación del tono vascular; acción vasodilatadora, propiedad antiinflamatoria, y antiaterogénica, antiapoptótica, antiproliferativa, como también antiplaquetaria.

*2.1 Propiedades Antiinflamatorias y antiaterogénicas:* Una de las características fundamentales del ON es su acción vasodilatadora a través de la activación del GMP cíclico. El mecanismo clave de la acción antiinflamatoria y antiaterogénica del ON, es la inhibición de la activación del factor  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ . Esta inhibición mediada por la molécula de ON causa una baja regulación sobre la expresión de diversos genes proinflamatorios. La síntesis endógena de ON es la responsable de la inhibición de la expresión de citoquinas, inducidas por moléculas de adhesión, de células vasculares y moléculas de adhesión de leucocitos endoteliales<sup>(4-5)</sup>, provocando una limitada habilidad de los monocitos y neutrófilos, de migrar dentro de la pared vascular.

*2.2 Propiedad Antiapoptótica:* En el sistema cardiovascular, la apoptosis es una característica prominente en la enfermedad coronaria arterial. La apoptosis de la células endoteliales perturba la integridad de la mono capa endotelial y contribuye al inicio de eventos proinflamatorios<sup>(6)</sup>. El ON posee el rol de bloquear la apoptosis en el endotelio vascular, a través de la inhibición de la actividad de las cisteína proteasas ó caspasas (enzimas relacionadas con el fenómeno apoptótico). Un dato interesante, es que el “shear stress” (fuerza de cizallamiento) ha demostrado inhibir la apoptosis de células endoteliales a través de la modulación del estado redox de éstas, además es responsable de la sobrerregulación de ON y de la enzima superóxido dismutasa (inducida por el shear stress) contribuyendo ambas a la actividad antiapoptótica<sup>(7,8,9)</sup>.

Por otra parte, la molécula de Angiotensina II y su actividad vasoconstrictora, contribuye a la fisiopatología de la aterosclerosis y a la de la enfermedad vascular, además de ser un potente inductor de apoptosis en las células endoteliales y en cardiomiocitos. El ON anula completamente la apoptosis inducida por la Angiotensina II, a través de la intervención en la cascada de las caspasas<sup>(10)</sup>.



Finalmente la supresión de la apoptosis en las células endoteliales, por parte del ON, contribuye a una gran acción antiinflamatoria y antiaterogénica en la fisiología cardiovascular.

*2.3 Actividad Antiplaquetaria:* Otra característica del ON, es la habilidad de inhibir la activación, agregación y adhesión de plaquetas, debido a la producción de GMP cíclico y por la inhibición de la quinasa IP3<sup>(11)</sup>. Además la molécula de ON reduce la formación de Tromboxano A2.

*2.4 Actividad Antiproliferativa:* La actividad antiproliferativa del ON, ha sido observada in vivo como in vitro. Estudios recientes han sugerido que el ON, tiene relación con el control de la expresión de proteínas regulatorias del ciclo celular, como la p21 y p53, a través de mecanismos ligados a GMP cíclico<sup>(12,13)</sup>.

### **3. Alteración en la liberación y biodisponibilidad de ON en la enfermedad Cardiovascular.**

En la enfermedad vascular, la escasa biodisponibilidad de ON puede deberse a varios factores como lo es la inhibición endógena de la expresión de la enzima eNOS, la disminución de cofactores y el aumento del acoplamiento de la molécula de ON con especies reactivas al oxígeno. Como hemos visto, ON juega múltiples funciones en la célula endotelial normal, la pérdida de la bioactividad del ON es asociada al fenómeno de disfunción endotelial. (Fig 2).

*3.1 Rol de la Inhibición endógena de la eNOS:* La dimetilarginina asimétrica (ADMA), es una molécula sintetizada por las células endoteliales, es un competidor endógeno de la ON Sintasa. La circulación de este competidor es aumentada en ciertos estados patológicos, como ha sido demostrado en modelos animales de: hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y aterosclerosis<sup>(14)</sup>. En humanos, la concentración de ADMA se ha visto aumentada en insuficiencia renal, hipertensión juvenil, preeclampsia, microangiopatía trombótica, hipercolesterolemia y aterosclerosis<sup>(15)</sup>.

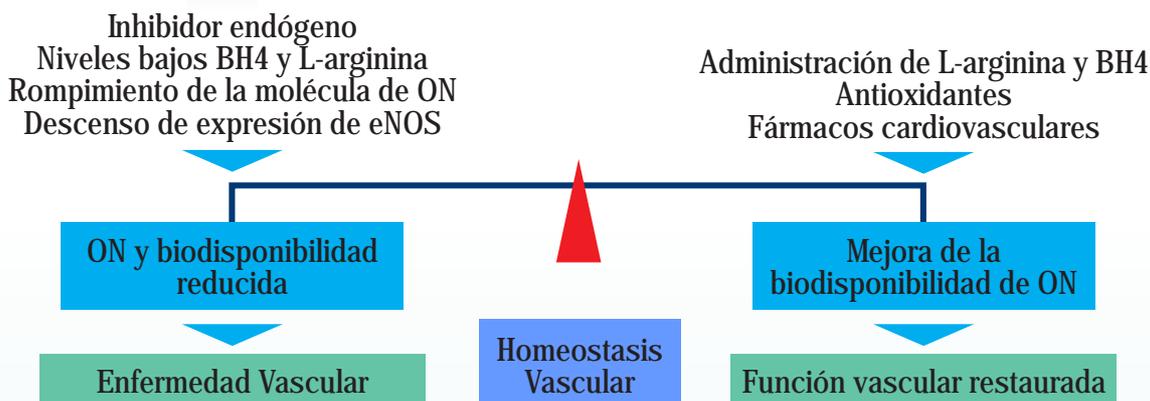


Figura 2. Cómo la homeostasis puede ser alterada por los cambios de biodisponibilidad de ON. Adaptado Rojas A. et al Arch. Med. Res. 2004; 35:1-11.

**3.2 Acoplamiento de la molécula de ON con anión Superóxido:** Gran cantidad de evidencias, tanto en animales experimentales y humanos, sugieren que la inactivación oxidativa del ON juega un rol importante, en varias condiciones patológicas. El aumento de la producción de superóxido por las enzimas NADPH oxidasa vascular y xantina oxidasa, es la responsable del déficit de ON observado en diversos modelos de enfermedad vascular, incluyendo hipercolesterolemia, aterosclerosis, hipertensión e insuficiencia cardíaca (16).

El daño endotelial inducido por todos los factores de riesgo cardiovasculares reducen la biodisponibilidad del ON, sea por reducción en su síntesis ó por la excesiva producción de anión superóxido; molécula de extraordinaria afinidad por el ON, formando el peroxinitrito. Dicha molécula tiene importantes efectos dañinos.

La optimización de los estilos saludables de vida, resultan fundamentales, siendo necesario priorizar el uso de drogas que incrementen los niveles de ON en la selección de fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes. Este efecto "ECOLÓGICO" se observa entre los antihipertensivos, moduladores del sistema renina angiotensina aldosterona, Nebilet®, el único Nebivolol original y la espironolactona.

Lamentablemente los betabloqueadores clásicos (Atenolol y Propranolol) carecen de dicho efecto protector, razón por la cual, recientes guías internacionales de expertos en hipertensión, propician la no utilización de éstos.



# Nebilet alerta

## CONCEPTOS CLÍNICOS

La presencia de stress oxidativo, caracterizado por la excesiva producción de radicales libres, con deficit relativo de antioxidante, es una condición característica de las enfermedades cardiovasculares y de todos los factores de riesgo cardiovascular, induciendo cambios estructurales y funcionales, que llevan a la disfunción endotelial y remodelación cardiovascular. Se reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON), molécula de gran efecto protector, ya sea por falla en la producción ó por combinarse con el anión superóxido.

La aparición de betabloqueadores que inducen una mayor producción de óxido nítrico, por su analogía estructural con los estrógenos, como es el caso de Nebilet®, el único Nebivolol original presenta ventajas comparativas en relación a fármacos carentes de dichos efectos, al reducir en parte, los efectos dañinos proinflamatorios y protrombóticos, responsables de los eventos cardiovasculares.



# Nebilet alerta

## Bibliografía:

1. Vallance P. Collier . Fortnightly review Biology and clinical relevance of nitric oxide. *BMJ* 1994;309(6952):453-7.
2. Moncada S. et. XVI International of Pharmacology Nomenclatura in Nitric Oxide Research. *Pharmacol Rev.* 1997;49(2):137-142.
3. Schmidt H. et al. Arginine is the physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide. *Eur. J. Pharmacol* .1988;154:213-216.
4. Khan BV.et al. Nitric oxides regulates vascular cell adhesion molecule 1 gene expression and redox-sensitive transcriptional events in human vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:9114-9119.
5. Kubes, P. et al. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocytes adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4651-4655.
6. Mallat Z, Tedgui A. Apoptosis in the vasculature: mechanisms and functional importance. *Br.J. Pharmacol* 2000;130:947-962.
7. Dimmeler S. et al. Fluid shear stress stimulates phosphorylation of Akt in human endothelial cells: involvement in supresion of apoptosis. *Cir Res.* 1998;83:334-341.
8. Hermann C. et al. Shear stress inhibits H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis of human endothelial cells by modulation of the glutathione redox cycle and nitric oxide cintaza. *Atheroscler. Tromb. Vasc. Biol* 1999;17:3588-3592.
9. Dimmeler S. et al. Upregulation of superoxide dismutase and nitric oxide synthase mediates the apoptosis-supressive effects of shear stress on endothelial cells. *Ateros.Tromb. Vas. Biol.* 1999;19:656-664.
10. Dimmeler S. et al. Angiotensin II induces apoptosis of human endothelial cells, Protective effect of nitric oxide. *Cir Res.* 1997; 81:970-976.
11. Pigazzi A . et al. Nitric oxide inhibits trombón receptor-activing peptide-induced phosphoinositide 3-kinasa activity in human platelets. *J. Biol. Chem* 1999;274: 14368-14375.
12. Ishida A. et al. Induction of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 (Sdil-Cip1-Walf=) by nitric oxide-generating vasodilator in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem* 1997;272:10050-10057.
13. Tanner FC. et al. Nitric oxide modulates expression of cell cycle regulatory proteins: a cytostatic strategy for inhibition of human vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2000;101:1982-1989.
14. Vallance P. et al. Endotelial fuction and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001;85:342-350.
15. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2000;20:2032-2037.
16. Bauersachs J. et al. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production 1999;100;292-298.