



Papel de las especies derivadas del nitrógeno en fisiopatología vascular

J. Navarro-Antolín y S. Lamas

Centro de Investigaciones Biológicas. Instituto Reina Sofía de Investigaciones Nefrológicas. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid.

La vía L-arginina-óxido nítrico-GMP cíclico ha sido firmemente establecida como un eje de regulación esencial del tono vascular. En los últimos años se ha profundizado en otros efectos mediados por el óxido nítrico (NO), independientes del GMP cíclico, que tienen que ver con su capacidad de reaccionar con grupos tiol en las proteínas (S-nitrosilación) o con residuos tirosina (nitricación). Esta última reacción está especialmente favorecida por la presencia de peroxinitrito (ONOO⁻), una de las especies reactivas de nitrógeno que se forma a partir de los radicales NO cuando se produce simultáneamente anión superóxido (O₂⁻). La formación de peroxinitrito se ha asociado con procesos inflamatorios, tanto formando parte de la respuesta de los macrófagos, como con patologías como la aterosclerosis o la artritis reumatoide. El peroxinitrito formado en estas situaciones tiene capacidad citotóxica por daño directo al DNA o a los componentes lipídicos de las membranas. Asimismo, la nitricación de tirosinas inducida en las proteínas por este oxidante implica la formación de 3-nitrotirosina. Esta es una modificación irreversible que ha sido asociada con la alteración en la función de varias proteínas como la prostaciclina sintasa o la superóxido dismutasa dependiente de manganeso.

En nuestro laboratorio hemos estudiado mediante el uso de sondas fluorescentes y resonancia de spin

electrónico la posible implicación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en un modelo de daño endotelial con ciclosporina A (CsA). Hemos observado que tras ser incubadas 2 h con CsA, las células endoteliales de aorta bovina generan peroxinitrito y que esta formación está asociada con un aumento de la reacción de nitricación de tirosinas en las células, detectada mediante inmunocitoquímica y sensible a N-acetilcisteína. Nuestros datos sugieren que en la formación de peroxinitrito, el factor limitante es el anión superóxido y no el NO, lo que sugiere que la biodisponibilidad espacio-temporal del anión superóxido es crítica para la formación de peroxinitrito inducida por CsA. Así, en un modelo celular de aumento de producción de anión superóxido (células expuestas a concentraciones elevadas de glucosa) se detectó un incremento en la formación de peroxinitrito. Cuando hemos estudiado la formación de nitrotirosina en aortas y riñones de ratones tratados con CsA, hemos podido comprobar un aumento de nitrotirosina en los vasos de estos animales. En conjunto, nuestros resultados sugieren que la formación de peroxinitrito y la subsiguiente nitricación de tirosinas pueden constituir fenómenos que se asocian al daño endotelial y vascular mediado por ciclosporina, y al estrés oxidativo producido por este inmunosupresor.