

## COLABORACIONES EN QUÍMICA

### EL ÓXIDO NÍTRICO, UNA MOLÉCULA INDISPENSABLE PARA LA VIDA

Hasta hace sólo unas décadas, el óxido nítrico (a partir de ahora NO, por su fórmula química y sus siglas en inglés) tenía mala reputación: era una molécula de efectos nocivos (presente en el smog, el humo de los cigarrillos, etc.) y causante de graves problemas medioambientales (precursor de la lluvia ácida, destructor de la capa de ozono, etc.). A partir de 1980 cambió esta opinión al descubrirse su implicación en sistemas biológicos y su efecto beneficioso en dosis controladas.

#### RESUMEN HISTÓRICO

Han pasado veinte años desde que en la revista Nature se publicara el artículo titulado *"Nitric-oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor"* [1]. En este trabajo, realizado por el grupo del investigador hondureño Salvador Moncada, se establecía sin ambigüedades que lo que se venía denominando hasta entonces factor de relajación derivado del endotelio (EDRF), era el óxido nítrico. A la misma conclusión llegó seis meses más tarde el estadounidense Louis Ignarro [2]. Sin embargo, el conocimiento del EDRF se remonta a 1980, cuando Robert F. Furchgott y John V. Zawadzki determinaron el papel esencial de las células endoteliales en la relajación arterial. En su artículo establecían que la relajación provocada por la acetilcolina y otros agonistas muscarínicos relacionados, se producía mediante la estimulación de los re-

ceptores correspondientes en las células endoteliales, y que éstas, producían un agente intermedio muy lábil y con gran capacidad de difusión, que era el que finalmente provocaba la relajación [3]. Estos descubrimientos permitían explicar el modo de actuación de ciertas sustancias como la nitroglicerina, cuyas propiedades vasodilatadoras eran conocidas (se sabía que ayudaba, que era beneficiosa, pero no se conocía su mecanismo de acción, Figura 1).

La identificación del óxido nítrico como el EDRF, supuso un punto de inflexión que precipitó otra serie de descubrimientos no menos fascinantes. Sólo un año más tarde, Moncada y su equipo de colaboradores determinaban que el aminoácido L-arginina era el precursor fisiológico en la formación de NO. Fue también en 1988, cuando Scott Waldman y Ferid Murad, esclarecían el modo de actuación del NO [4]. Éste, difunde del endotelio al músculo liso del vaso sanguíneo activando la enzima guanilato ciclasa soluble, que es la responsable de catalizar la formación del 3',5'-guanosín monofosfato cíclico (cGMP) que desencadena la cascada de reacciones que desemboca en la relajación.

A principios de los años 80, Takeo Deguchi observó que la formación de cGMP en el cerebro requería arginina [5]. Esta vía de investigación quedó estancada hasta que con el descubrimiento de Moncada de la ruta L-arginina-NO en el endotelio, se sugirió que podría ocurrir lo mismo en el cerebro. Fue entonces, en 1988, cuando John Garthwaite estableció que el mensajero de corta vida que resultaba de la acción del glutamato era el NO [6]. Este descubrimiento no hacía sino confirmar el papel de mensajero molecular del NO, y desde entonces la fisiología animal no ha vuelto a ser la misma.

Si todo lo relatado hasta ahora pareciera poco, aún quedaba otro papel del NO por descubrir. Investigadores del Instituto de Tecnología de Massachussets habían observado la presencia

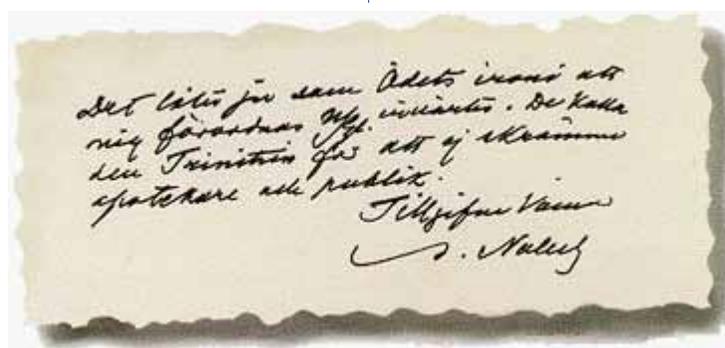


Figura 1. Alfred Nobel (1833-1896). Durante los últimos años de su vida, padeció angina de pecho y su médico le recetó nitroglicerina pero se negó a tomarla. En una carta a un amigo escribió "Por una ironía del destino me han recetado N/G 1 ingerida. La llaman Trinitrina para no asustar al farmacéutico ni al público".

anormalmente elevada de nitratos tanto en la orina del ganado afectado por infección gástrica como en la de humanos con fiebre o diarrea. Michael Marletta y Dennis Stuehr, continuaron este trabajo empleando macrófagos cultivados, comprobando que cuando los estimulaban con citoquinas se producía la liberación de nitratos y nitritos al medio. Así, en 1987, confirmaron que ambos iones provenían de la arginina, y gracias al ya citado descubrimiento de la ruta *L*-arginina-NO en el sistema cardiovascular, que se produjo también por aquellas fechas, determinaron que el NO era una especie intermedia en dicha transformación. De esta manera se proponía que el NO era utilizado por los macrófagos como agente tóxico en la lucha contra las infecciones [7].

La determinación de los distintos papeles del NO vino acompañado del descubrimiento de la enzima encargada de su formación. Dicha enzima, que cataliza la transformación de la *L*-arginina en NO y *L*-citrulina, se denominó sintasa del óxido nítrico, más conocida por sus siglas en inglés: NOS.

En 1998 se otorgó el Premio Nobel a los descubridores del papel biológico del NO. Fue un reconocimiento no exento de polémica, ya que entre los galardonados (Furchgott, Ignarro, y Murad) no se encontraba uno de los identificadores del NO como el EDRF, y el autor más citado en este campo: Salvador Moncada (Figura 2). Su exclusión resultó muy contestada incluso entre los receptores del premio, ya que era a todas luces una decisión injusta.

En este breve resumen queda clara la celeridad con que se precipitaron los acontecimientos a partir de 1987, fecha clave en la que se identificó el NO como un mensajero biológico. A partir de ese momento cambió el concepto negativo que se tenía del NO, considerado hasta entonces contaminante atmosférico.

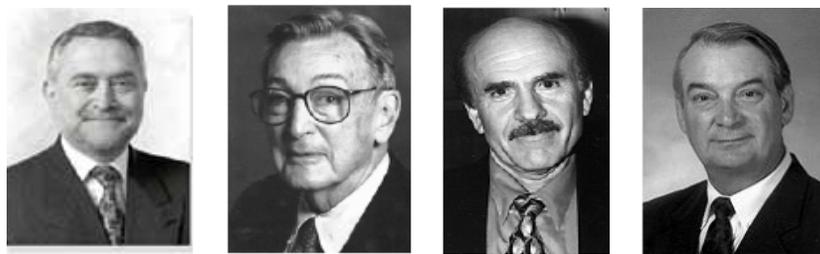


Figura 2. Dr. Salvador Moncada (Premio Príncipe de Asturias 1990) y Dres. Robert F. Furchgott, Louis Ignarro y Ferid Murad (Premio Nobel en Medicina y Fisiología 1998).

Desde esa fecha pasó a ser también una molécula indispensable para el sostenimiento de la vida. Tanto es así que desde entonces se le ha atribuido una larga serie de funciones biológicas aparte de las ya reseñadas, motivo por el cual fue escogida como la molécula del año en 1992 por la revista *Science* (Figura 3) [8]. De hecho, en los 20 años transcurridos han sido más de ochenta mil los artículos que se han dedicado al NO, en uno u otro sentido, y es difícil encontrar un área dentro de la investigación biomédica donde no participe esta molécula.

A continuación se procederá a describir de manera resumida las peculiaridades del óxido nítrico en los organismos vivos, a enumerar sus funciones biológicas más relevantes y los desórdenes patológicos que desencadena una mala regulación del mismo.

## BIOSÍNTESIS DEL ÓXIDO NÍTRICO: SINTASAS DE ÓXIDO NÍTRICO (NOS)

El NO se produce en los organismos vivos a partir del aminoácido *L*-arginina (nunca de *D*-arginina) y oxígeno molecular, en una reacción catalizada por una familia de isoenzimas denominadas sintasas del óxido nítrico (NOS). Además de los citados sustratos, es indispensable la presencia de fosfato dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADPH) como cosustrato; de mononucleótido de flavina (FMN), dinucleótido de flavina y adenina (FAD) y tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) como cofactores, y de protoporfirina IX de hierro (grupo hemo) y calmodulina (CaM) como grupos prostéticos. Es una enzima homodimérica que presenta en cada monómero un dominio oxigenasa y otro reductasa (Figura 4).

Figura 3. Portada de la revista *Science* (diciembre de 1992).



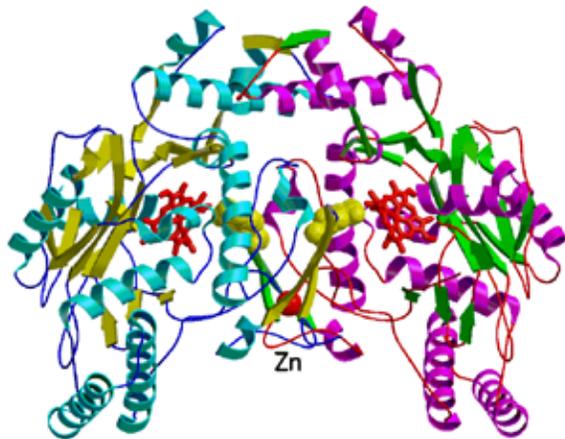


Figura 4. Topología terciaria y estructura cuaternaria del dominio catalítico del grupo hemo de la sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS).

La reacción de formación del NO, transcurre en dos etapas: en una primera se oxida uno de los nitrógenos del grupo guanidinio para dar  $N^{\omega}$ -hidroxi-L-arginina. En la segunda etapa se produce la liberación del óxido nítrico, dando lugar a L-citrulina (Esquema 1) [9].

La NOS presenta diversas isoformas. En un principio se distinguió entre NOS constitutiva (cNOS) y NOS inducible (iNOS). Las isoformas constitutivas son las que se encontraron en las células del endotelio y en determinadas poblaciones de neuronas. Mientras, la encontrada en macrófagos sólo es expresada una vez ha sido inducida por parte de determinados agentes, de ahí que se la denominara NOS inducible. De entre las dos isoformas constitutivas se diferenció entre una isoforma endotelial (eNOS o ecNOS) y una neuronal (nNOS o ncNOS) atendiendo al tipo celular de origen.

Esta nomenclatura fue revisada debido a que diferentes estudios revelaron la presencia de la isoforma neuronal en células no neuronales y lo mismo ocurrió con la eNOS, que fue

localizada en ciertas neuronas. Esto, unido a la característica bastante común de las enzimas constitutivas de ser inducidas bajo determinadas condiciones, propició la aparición de una nueva terminología numérica que no tenía en cuenta el tipo de células en el que la enzima se presenta, o si ésta es inducible o no [10]. De esta manera, la isoforma detectada por primera vez en neuronas (nNOS) pasó a llamarse NOS tipo I, la iNOS se denominó NOS tipo II y la descubierta en las células endoteliales, NOS tipo III. A pesar de ello, en la bibliografía se encuentra todavía la antigua nomenclatura. En la Tabla 1 se resumen algunas de las características de estas tres isoformas.

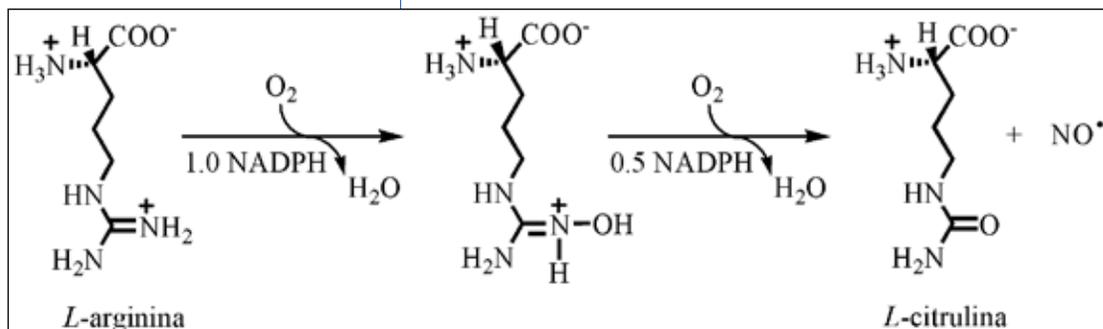
## El óxido nítrico en el sistema cardiovascular

El NO liberado por las células endoteliales tiene la función principal de mediar en la relajación del músculo liso y regular el flujo sanguíneo. Este NO es el EDRF del que ya se ha hablado y la isoforma responsable de generar el óxido nítrico con este fin principalmente vasodilatador, es la denominada eNOS o NOS tipo III.

Además de esta función dentro del mecanismo de relajación del músculo liso, el NO es responsable también de regular la agregación plaquetaria. Cuando las plaquetas son estimuladas, la NOS que éstas contienen se activa y el NO generado es responsable de la regulación de su reactividad al incrementar los niveles de cGMP. Este incremento en los niveles de cGMP conduce a una inhibición de la agregación. La liberación continua de pequeñas cantidades de NO por parte del endotelio tiene como misión evitar esta agregación en zonas no dañadas.

El papel del NO en el sistema cardiovascular no acaba aquí. También se sabe que actúa como inhibidor de la proliferación celular en el músculo liso, y lo hace de nuevo a través de un mecanismo en el que el cGMP está involucrado. Conviene aclarar que en todas estas funciones en las que el NO participa no lo hace como único responsable, si bien su papel es primordial.

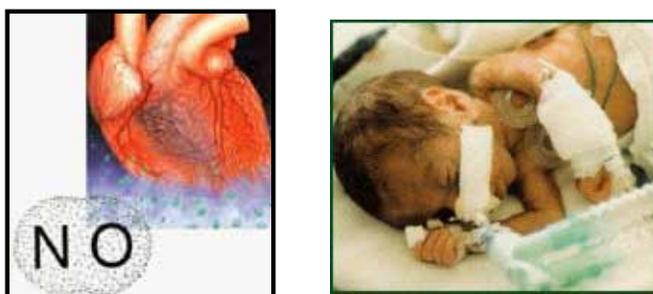
Esquema 1. Reacción de formación del óxido nítrico.



**Tabla 1**  
**Propiedades de las tres isoformas de la sintasa del óxido nítrico (NOS)**

Propiedad	ISOFORMA		
	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Otros nombres	nNOS, bNOS, ncNOS, NOS-1	iNOS, macNOs, hep-NOS, NOS-2	eNOS, ecNOS NOS-3
Tamaño	150-160 kDa	125-135 kDa	133 kDa
Regulación de la expresión	Constitutiva	Normalmente ausente	Constitutiva
Dependencia de Ca <sup>2+</sup> en la unión a CaM	Sí	No	Sí
Función principal	Mensajero neuronal	Inmunocitotoxicidad	Relajación del músculo liso vascular

Uno de los principales desórdenes que puede causar una disfunción de la NOS tipo III es la hipertensión. Se ha comprobado que los ratones deficientes en el gen que codifica esta enzima son hipertensos, y que la inhibición permanente de la NOS tipo III da lugar al mismo resultado. El hecho de que la inhalación de NO por pacientes de hipertensión pulmonar mejore sensiblemente su dolencia lleva a pensar que de nuevo una disfunción en su biosíntesis está detrás de esta afección (Figura 5). La participación del óxido nítrico en la aterosclerosis y la angiopatía diabética está también muy documentada.



*Figura 5. El Sistema cardiovascular utiliza óxido nítrico para regular el flujo sanguíneo. Los bebés prematuros, los llamados bebés azules, no tienen los pulmones desarrollados y no oxigenan la sangre. Su problema se puede solucionar suministrándoles bajas concentraciones de NO.*

## El óxido nítrico en el sistema nervioso

Es en el sistema nervioso donde las funciones del NO son más numerosas y todavía son objeto de intenso estudio. La isoforma responsable de su biosíntesis en el sistema nervioso es la nNOS o NOS tipo I, si bien conviene puntualizar que en

el sistema nervioso se han encontrado también las otras dos isoformas: NOS tipo II, en células gliales, y NOS tipo III, en neuronas y células endoteliales, y cuya función es básicamente la regulación del flujo sanguíneo. Hecha esta acotación, hay que decir que cuando se habla del NO en el sistema nervioso se está haciendo referencia al producido por la NOS tipo I y que tiene funciones de mensajero molecular.

En el sistema nervioso central (SNC), las propiedades del NO lo convierten en un neurotransmisor de características únicas, ya que no es almacenado en vesículas y liberado por exocitosis, sino que simplemente difunde entre los terminales nerviosos. Por tanto, el NO tiene que ser sintetizado según sea requerido y no es sorprendente que la actividad de la enzima responsable de su síntesis sea una de las más controladas que se conocen.

Además de su papel neurotransmisor, el NO tiene otra función no menos importante: la neuroprotección. En este aspecto, su acción iría encaminada a reducir el estrés oxidativo evitando la generación de radicales hidroxilo catalizada por hierro (reacción de Fenton), frenando la peroxidación lipídica, aumentando la capacidad antioxidante de la forma reducida del glutatión o inhibiendo las cisteín proteasas.

La percepción del dolor es también un asunto que concierne al NO. Como en otros procesos en los que interviene, su papel es dual. Parece que el NO generado en las fases tempranas del proceso inflamatorio, de la misma manera que las prostaglandinas, tiene la misión de modular el umbral y la sensibilidad de los receptores del dolor. Ciertos estudios apuntan a que actúa como antinociceptivo, y se cree que puede estar involucrado en

la acción de los analgésicos. Ahora bien, su papel se vuelve el opuesto cuando la cantidad generada es elevada.

En el sistema nervioso periférico (SNP) el NO también se ve implicado en un buen número de procesos en los que participa como neurotransmisor. De hecho parece claro que esta molécula está implicada en la relajación del músculo liso propiciada por la estimulación de los nervios no adrenérgicos no colinérgicos (NANC) en el tracto gastrointestinal. Todos los esfínteres gastrointestinales (esfínter esofágico bajo, píloro, duodeno, esfínter de Oddi, válvula ileocecal, junta ileocolónica y esfínter anal) reciben esta innervación. De manera semejante ocurre en el proceso eréctil, que está causado por la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso del pene, y que está mediado también por una estimulación NANC en la que el NO está involucrado. Y no sólo esto, sino que igualmente se le ha identificado como el neurotransmisor de los nervios NANC en los músculos anocócigeo y retractor del pene (Figura 6).

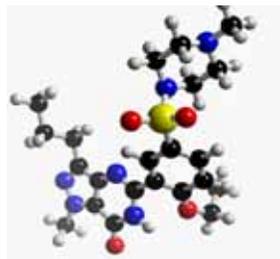


Figura 6. El NO actúa como vasodilatador en el proceso eréctil del músculo liso del pene. La Viagra (citrato de sildenafil) es una de las aplicaciones del descubrimiento que más dinero proporciona a la industria.

Existe evidencia de que las neuronas pregangliónicas parasimpáticas presentes en el útero contienen NOS, y que el NO que se sintetiza allí tiene la función de inhibir la contracción espontánea a través de la ya conocida vía del cGMP. Durante el embarazo se ha comprobado un aumento en la actividad NOS (niveles altos de nitratos y cGMP en orina), actividad que decae drásticamente el día del alumbramiento.

Los desórdenes patológicos causados por el NO en el sistema nervioso son numerosos y de diferente trascendencia. Parece clara su intermediación en enfermedades neurodegenerativas, y es uno de los principales responsables del daño neuronal en los accidentes cerebro-vasculares. Además, interviene en la acción de un buen número de sustancias neurotóxicas.

El mecanismo de la neurotoxicidad mediada por el NO parece estar bien establecido. Todo apunta a que este daño neuronal se produce cuando la producción de NO es excesiva,

lo que da lugar a una serie de reacciones bien caracterizadas y muy relacionadas muchas de ellas con el estrés oxidativo. Los daños más graves provocados por esta toxicidad son debidos al anión peroxinitrito.

La inhibición de la cadena respiratoria es otro mecanismo por el cual el NO ejerce su neurotoxicidad. El NO es pieza fundamental en la neurotoxicidad provocada por el glutamato, que se ha postulado como responsable del daño neuronal en apoplejías, en la enfermedad de Alzheimer o en el complejo de demencia del SIDA.

En el caso de la enfermedad de Alzheimer no es sólo la excitotoxicidad causada por el glutamato la responsable del deterioro neuronal. Existen evidencias de una elevada expresión de la eNOS y se sabe que las neuronas afectadas por este mal acumulan una proteína ( $\beta$ -amiloide) que presenta componentes capaces de inducir la expresión de la iNOS en la microglia. Es decir, todo apunta a una actividad desmesurada de la NOS en este mal degenerativo (Figura 7).

La enfermedad de Parkinson es otra enfermedad neurodegenerativa caracterizada en este caso por la pérdida de células de la sustancia negra, que son las responsables de la producción de dopamina. Este neurotransmisor está involucrado en la coordinación de la actividad muscular y, por tanto, su pérdida es causante de la rigidez muscular o de los temblores característicos de esta enfermedad. Se ha demostrado que las células gliales en la sustancia negra de pacientes de esta enfermedad expresan la isoforma inducible de la NOS, de forma que el exceso de NO producido por ésta sería responsable del daño neuronal por estrés oxidativo y, en último lugar, de la muerte celular.

La asociación de elevados niveles de NO con procesos inflamatorios autoinmunes no específicos llevó a pensar en su



Figura 7. El NO interviene en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas. Cerebro normal junto a cerebro afectado por la enfermedad de Alzheimer.

implicación en la esclerosis múltiple. De hecho se ha descrito la activación de la iNOS en las zonas desmielinizantes del cerebro de pacientes afectados por esta enfermedad. Ahora bien, su papel en este caso parece dual, ya que también tiene efectos inmunomoduladores. Esta última razón parece ser la causa de que el resultado del tratamiento de la enfermedad en modelos animales mediante inhibición de la iNOS no haya sido suficientemente satisfactorio.

Hasta ahora hemos hablado de enfermedades en las que una generación excesiva de NO era responsable de los efectos neurotóxicos. La enfermedad de Huntington es un caso en el que se ha postulado que una actividad NOS por debajo de los valores normales sea la causante del daño neuronal. Se ha detectado que las células del cuerpo estriado presentan un nivel de expresión de la nNOS por debajo de lo normal, lo que privaría a estas células del efecto neuroprotector que posee el NO y del que se ha hablado anteriormente. Otros estudios, sin embargo, apuntan a la neurotoxicidad promovida por el glutamato como responsable del daño neuronal en esta enfermedad.

## El óxido nítrico en el sistema inmune

En el sistema inmune, el NO juega un papel completamente diferente al que realiza en el cardiovascular o el nervioso. Como hemos visto hasta ahora, el NO actúa como un señalizador molecular, como un segundo mensajero. Ciertas células del sistema inmune como los macrófagos o los neutrófilos, y otras no pertenecientes a este sistema (p. ej. hepatocitos o células  $\beta$ -pancreáticas) son capaces de expresar en determinadas condiciones la NOS tipo II. Las citoquinas o las endotoxinas inducen la expresión de esta enzima que es capaz de generar una cantidad de NO sensiblemente mayor al de los otros dos tipos de NOS, con la misión de luchar contra los agentes patógenos.

El NO puede ejercer su toxicidad de diversas maneras. Entre ellas podemos destacar las reacciones con otros radicales como el anión superóxido para dar lugar al anión peroxinitrito, que es un agente tóxico todavía más potente debido a su poder oxidante y nitrante. También puede actuar como agente nitrosante y reaccionar con tioles dando lugar a S-nitrosotioles, lo que en ciertas proteínas puede dar lugar a su desactivación. Sin embargo, los efectos más perniciosos son los que puede provocar sobre la respiración y el ADN. En el primer caso, el NO puede unirse a los agregados hierro-azufre o a otras estructuras que contienen hierro (p. ej. grupo hemo) presentes en las enzi-

mas involucradas en la respiración, lo que provoca el desmoronamiento de dichas estructuras y la consiguiente paralización del proceso. Para el segundo caso el efecto es doble, ya que en el ADN existen centros susceptibles de ser nitrosilados, lo que añadido a la capacidad del NO de inhibir las enzimas implicadas en la reparación de estos daños lo convierte en un potencial agente mutagénico y cancerígeno. Sin embargo, también participa en la regulación de la propia respuesta inmune hasta incluso llegar a la inmunosupresión.

Además de ser empleado como arma defensiva contra infecciones, el NO también desempeña un papel importante en la respuesta inflamatoria. Se sabe que en condiciones de inflamación aguda el NO es liberado y es responsable de la modulación de la formación del edema. Hay que señalar que el NO involucrado en estos procesos puede ser debido a las isoformas constitutivas o inducible, dependiendo del tipo o del curso de la inflamación. Así, en las etapas más tempranas es el NO generado por la NOS tipo III el que actuaría con la función de inhibir la activación de los glóbulos blancos y la agregación plaquetaria, e inducir la vasodilatación. Por el contrario, si el proceso progresa y se convierte en crónico, el NO generado por la NOS tipo II pasa a ser protagonista siendo responsable de muchos de los aspectos que caracterizan la inflamación.

El cáncer y más concretamente el crecimiento tumoral tampoco escapan de la influencia del NO (Figura 8). En este caso su papel parece no estar fijado, ya que se han descrito casos en los que tiene efectos antitumorales y otros en los que promueve la metástasis al estimular la migración celular, la invasividad y la angiogénesis. Los estudios realizados emplean diferentes modelos de diferentes tipos de cáncer en los que se presenta claramente el aspecto dual del papel del NO. Una conclusión que parece asumirse es que la cantidad de NO generada es clave en el efecto que se producirá. Si es elevada, la subsiguiente formación de intermedios reactivos de nitrógeno tendría efectos tumorocidas al inducir la apoptosis de las células tumorales.

Al hablar de los desórdenes patológicos provocados por el NO, quizá el más grave por su potencial mortalidad sea el choque séptico. La sepsis es una respuesta sistémica a una infección desencadenada cuando elementos bacterianos alcanzan el torrente sanguíneo. Esta respuesta supone la activación de diversos tipos de células y la inducción de las citoquinas. Si la infección persiste, el proceso puede desembocar en hipotensión (choque séptico) y fallo orgánico múltiple. La profunda hipoten-

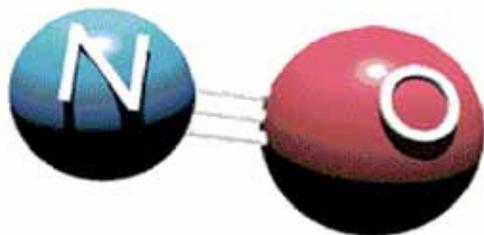


Figura 8. El óxido nítrico juega un importante papel frente al cáncer.

sión que acompaña al choque séptico llevó a pensar en una sobreproducción de NO como posible responsable debido a su poder vasodilatador, algo que actualmente parece claro.

Se ha comprobado el efecto de la NOS tipo II sobre el paciente en diversas enfermedades infecciosas o los procesos inflamatorios en los que está involucrada. Así, es beneficioso el papel que juega en procesos infecciosos como la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*), la leishmaniasis (*Leishmania major*) o la toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*), mientras que en la neumonitis causada por el virus de la gripe o la infección por *Mycobacterium avium* su papel es negativo, provocando más trastornos que alivio. En otros muchos casos su papel no es determinante.

El asma o las enfermedades reumatoides son otros ejemplos de procesos inflamatorios en los que el NO está implicado. Además de todo lo ya expuesto, el NO también es responsable en mayor o menor medida del dolor en los ataques de migraña y en otros dolores de cabeza de origen vascular.

En resumen, se han descrito un buen número de procesos fisiológicos en los que el NO es protagonista. También se ha relatado que su producción está muy controlada a través de la regulación de la NOS y se ha dejado en evidencia que es preciso que los niveles de NO estén dentro de unos valores bien establecidos, ya que en muchos casos su papel es dual depen-

diendo de la concentración local. Si los niveles de NO sintetizados no son los adecuados se pueden desencadenar un número importante de procesos patológicos de diversa gravedad. Desde la diabetes a la hipertensión, del cáncer a la adicción a las drogas, de los accidentes cerebrovasculares, trastornos de la memoria, choque séptico, quemaduras solares, anorexia, impotencia masculina, tuberculosis, etc, no existe casi ningún estado patológico donde el óxido nítrico no juegue un papel importante.

## INHIBICIÓN DE LA SINTASA DEL ÓXIDO NÍTRICO

Todo lo expuesto nos da una idea de la importancia del NO en multitud de procesos vitales, la gran cantidad de procesos fisiológicos y patofisiológicos en los que media pronto lo situaron en el punto de mira de muchas investigaciones con fines terapéuticos. Los tratamientos con sustancias generadoras de NO *in vivo* son conocidos desde hace tiempo para tratar distintas cardiopatías. Sin embargo, muchos de los efectos más desastrosos causados por el NO son los que se producen cuando su generación es excesiva. Esto ha llevado a considerar la inhibición de la NOS como un objetivo terapéutico primordial, y la selectividad de los inhibidores por cada isoforma como una característica fundamental. Es decir, es necesario encontrar desactivadores específicos que corrijan la actividad de la isoforma cuya actividad está fuera de control sin afectar al correcto funcionamiento de las demás [11].

**Nota:** El trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia, proyecto CTQ2007-62113.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Palmer, R.M.J., Ferrige, A.G. & Moncada, S.: *Nature*, **327**, 524-6 (1987).
2. Ignarro, L., Byrns, R.E., Buga, G.M. and Wood, K.S.: *Circulation Research*, **61**, 866-79 (1987).
3. Furchgott, R.F. and Zawadzki J.V.: *Nature*, **288**, 373-6 (1980).
4. Waldman, S.A. and Murad, F.: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **12** (Sup. 5), S115-8 (1988).
5. Deguchi, T. and Yoshioka, M.: *Journal of Biological Chemistry*, **257**, 10147-51 (1982).
6. Garthwaite, J., Charles, S.L. and Chess-Williams, R.: *Nature*, **336**, 385-8 (1988).

7. Marletta, M.A., Yoon, P.S., Iyengar, R., Leaf, C.D. and Wishnok, J.S.: *Biochemistry*, **27**, 8706-11 (1988).
8. Koshland, D.E.: *Science*, **258**, 1861, (1992).
9. Stuehr, D.J., Kwon, N.S., Nathan, C.F., Griffith, O.W., Feldman, P.L. and Wiseman, J.: *Journal of Biological Chemistry*, **266**, 6259-63, (1991).
10. Moncada, S., Higgs, A. and Furchgott, R. F.: *Pharmaceutical Reviews*, **49**, 137-42 (1997).
11. Pérez Medina, C.: "Nuevos indazoles como inhibidores selectivos de la sintasa del óxido nítrico (NOS)", Tesis Doctoral, UNED, 2008.

**Concepción López García y Carlos Pérez Medina**

*Dpto. de Química Orgánica y Bio-Orgánica*