



Universidad
de La Laguna

Grado en Farmacia
Curso 2021-2022

ÓXIDO NÍTRICO:



REACTIVIDAD, PROPIEDADES Y BIODISPONIBILIDAD

Olga María Acosta González
Tutor: Agustín Rodríguez Gutiérrez

ÍNDICE:

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN | 1 |
| 2. ABSTRACT | 1 |
| 3. INTRODUCCIÓN | 2 |
| 4. OBJETIVOS | 2 |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS | 3 |
| 6. DESARROLLO | 5 |
| 6.1 Historia | 5 |
| 6.2 Propiedades y características químicas | 5 |
| 6.3 Biosíntesis | 7 |
| 6.4 Reactividad | 8 |
| 6.5 Papel en el organismo | 9 |
| 6.6 Uso terapéutico | 11 |
| 6.7 Papel en la contaminación | 12 |
| 6.8 Campos de investigación actual | 13 |
| 6.8.1 Papel en la destrucción de bacterias | 13 |
| 6.8.2 El óxido nítrico como tumoricida | 14 |
| 7. CONCLUSIONES | 15 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 16 |

1. RESUMEN:

El óxido nítrico es una molécula relevante en múltiples y diversos ámbitos científicos desde la primera vez que fue estudiada, en el año 1977, por Ferid Murad. Tanto Murad como los científicos implicados en los experimentos posteriores recibieron el premio Nobel de Medicina veinte años después. Sin embargo, el estudio de esta molécula está lejos de haber acabado. Su interés comienza en su particular conformación con un número de electrones de valencia impar, lo que condiciona su estabilidad y propiedades químicas; manifestándose en aspectos como su corta vida media y amplia reactividad, contando con múltiples blancos moleculares como el grupo hemo, debido a su gran afinidad por la hemoglobina, o el anión superóxido. Esto se relaciona con la gran importancia que tiene en el organismo debido a su papel como neurotransmisor y mediador químico endógeno, lo que le permite actuar como vasodilatador. Estas propiedades se ponen en manifiesto en el sistema nervioso, cardiovascular, digestivo, renal, respiratorio e inmune. Asimismo, dependiendo de su concentración, puede desempeñar un efecto protector o tóxico en el cuerpo humano. De cualquier manera, no se debe obviar su papel en la contaminación, especialmente en la lluvia ácida, donde participa tras ser transformado en ácido nítrico.

En este trabajo se realiza una revisión bibliográfica de las particularidades del óxido nítrico, abarcando desde sus aspectos más básicos a los estudios actuales, centrados en su posible aplicación en la eliminación de biopelículas, tratamiento de bacterias resistentes y en la terapia antitumoral.

2. ABSTRACT:

Nitric oxide is a molecule relevant in multiple and diverse research fields, since it was first studied by Ferid Murad, in 1977. Murad and the scientist that participated in the following experiments, were awarded with the Nobel Prize in Medicine twenty years later. Nevertheless, the study of this molecule is far from being over. Its interest starts in its particular conformation with an odd number of valence electrons, which conditions its biological half life and high reactivity, having multiple molecular targets like heme group, due to its great affinity with hemoglobin or superoxide. This is related with the great importance this molecule has in the organism, because of its role as neurotransmitter and endogenous chemical mediator, which allows it to act as a vasodilator. These properties are manifested in the nervous, cardiovascular, digestive, renal, respiratory and immune systems. Furthermore, depending on the concentration in the human body, it can have a protecting or toxic effect. Eitherway, its role in contamination can't be forgotten, especially in acid rain, where it participates after being transformed into Nitric acid. This project is a bibliographic review of Nitric oxide's peculiarities, from its basic aspects to more recent discoveries, focusing on its possible elimination of biofilms and treatment of resistant bacteria and in antitumoral therapy.

3. INTRODUCCIÓN:

La primera aparición del óxido nítrico data desde los principios de la civilización, cuando los antiguos sumerios curaban las carnes con sales de nitratos, que al producir óxido nítrico eliminaban el *Clostridium botulinum* debido a su potente acción bactericida. Sin embargo, su primera aplicación terapéutica no llegaría hasta 1879, cuando William Murrel reconoció el efecto benéfico de la nitroglicerina en el tratamiento del angor pectoris al atribuirle un efecto vasodilatador coronario. Aunque entonces se desconocía su mecanismo de acción, se teorizaba que relajaba los músculos lisos que rodean los vasos sanguíneos, permitiendo un mayor flujo de sangre al corazón. (1)

Pese a este descubrimiento, esta molécula fue considerada tóxica hasta el año 1980, cuando se demostró su importante papel en las funciones biológicas. A pesar de su simple conformación, este gas es capaz de transportar información específica de una célula a otra y participar como mediadora en importantes funciones metabólicas. (1)

4. OBJETIVOS:

Los objetivos de este Trabajo de Fin de Grado son los siguientes:

- Realizar una revisión bibliográfica general y actualizada del óxido nítrico
- Describir la formación del óxido nítrico y sus propiedades
- Explorar las diferentes funciones que ejerce en el organismo
- Revisión bibliográfica de los últimos hallazgos y su aplicación en la medicina actual
- Exponer la información de forma gráfica y dinámica a través de mapas conceptuales

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

Al comenzar la investigación sobre el óxido nítrico, destacó la abundante cantidad de resultados disponibles en el motor de búsqueda. Una vez descartados aquellos que no cumplían el primer criterio de selección, es decir, que no eran publicaciones científicas o páginas web respaldadas científicamente; se pudo comprobar que es un tema de alta notoriedad científica, con un aumento exponencial de artículos publicados cada año en diversos idiomas, principalmente inglés. Además de la existencia de una revista monográfica *Nitric Oxide*, dedicada exclusivamente a este tema. Después, se pudo confirmar que los artículos de mayor antigüedad se centraban en aspectos básicos del óxido nítrico, mientras que los más recientes abarcaban estudios experimentales en busca de nuevas aplicaciones.

Se continuó con el segundo criterio de selección, la elección de artículos que se alinearan con la línea del trabajo, expuestos en la siguiente tabla:

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Enfoque químico de la molécula- Papel fisiopatológico- Artículos en español o inglés- Artículos con acceso gratuito | <ul style="list-style-type: none">- Artículos donde el óxido nítrico no era el enfoque principal- Artículos enfocados a la práctica médica- Artículos periodísticos |

Tabla 1. (Elaboración propia)

La selección de artículos se realizó ante una amplia cantidad de resultados, ilustrados y clasificados en la siguiente tabla:

| Criterio | Resultados disponibles | Número de artículos seleccionados | Observaciones | |
|--------------------------|------------------------|-----------------------------------|---------------|--|
| Década de la publicación | 1960 | 221 | 1 | Según avanzan las décadas el número de publicaciones aumenta exponencialmente. |
| | 1980 | 497 | 1 | |
| | 2000 | 16300 | 11 | |
| | 2010 | 16500 | 2 | |
| | 2020 | 13200 | 3 | |
| Idioma | Español | 51100 | 20 | La mayoría de artículos recientes se encuentran en inglés |
| | Cualquier idioma | 90600 | 4 | |

Tabla 2. (Elaboración propia) Números actualizados en mayo 2022.

Para la elaboración de la revisión bibliográfica se usaron buscadores como el PuntoQ, MDPI o Google Scholar para acceder a artículos científicos recientes y relevantes. Asimismo, se recuperó información de su ficha de seguridad.

Las palabras clave utilizadas fueron: óxido nítrico, especies reactivas del nitrógeno, efectos sistémicos, biosíntesis; así como las equivalentes en inglés.

El uso de los mapas conceptuales, aparte de ser uno de los objetivos del trabajo, fue elegido debido a su facilidad al representar de forma gráfica conceptos y sus interrelaciones. Fueron elaborados a través del programa CmapTools, con su correspondiente manual. Se prefirió el uso de este programa frente a otros disponibles debido a su uso sin conexión, gratuito y sin registro, además de su intuitiva interfaz.

En cuanto a la realización de la bibliografía, se usó el gestor bibliográfico BibGuru. Utilizado debido a su disponibilidad de citación según Vancouver, su versión gratuita y sin registro y al idioma.

6. DESARROLLO:

6.1 Historia:

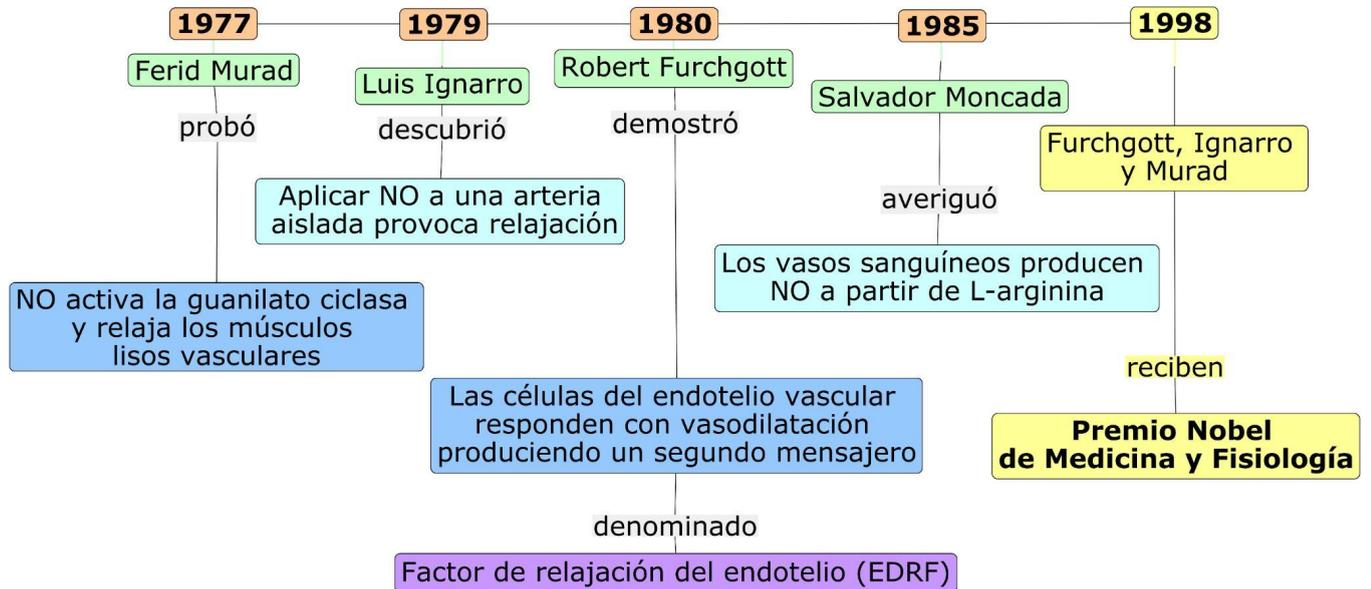


Figura 1. (Elaboración propia)

6.2 Propiedades y características químicas:

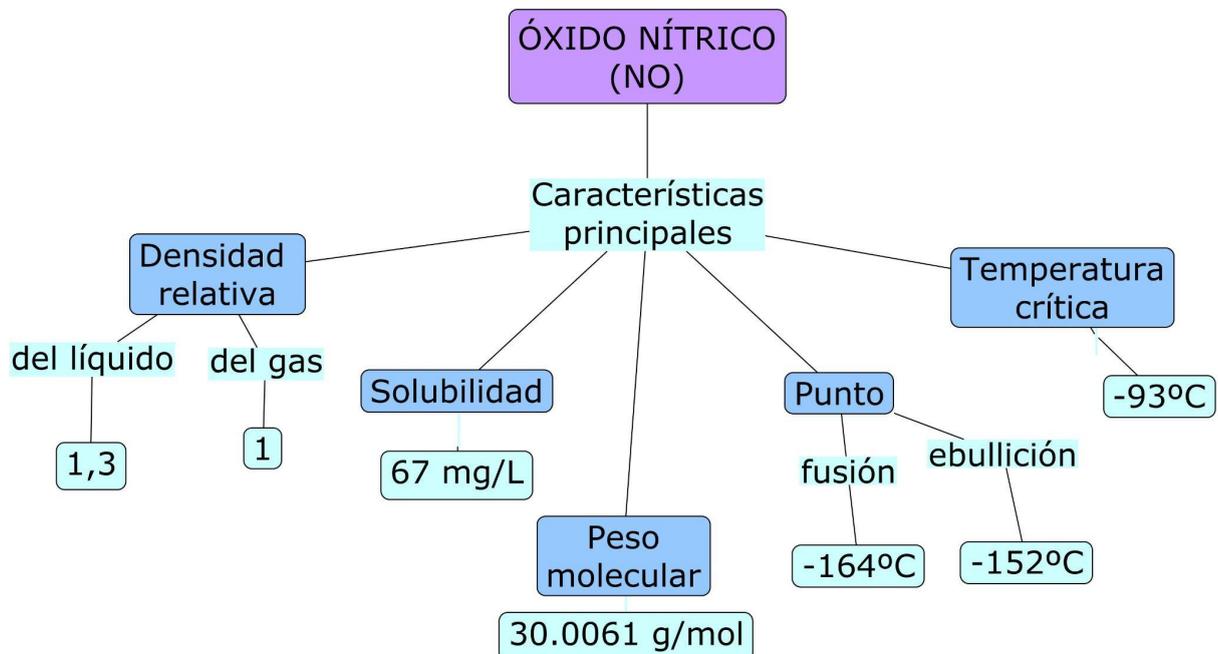


Figura 2. (Elaboración propia)

El óxido nítrico o monoóxido de nitrógeno, es una de las diez moléculas más pequeñas que existen, formada por un átomo de nitrógeno y otro de oxígeno.

Debido a que el oxígeno tiene 6 electrones de valencia y el nitrógeno 5, un electrón queda desapareado en el orbital $\pi^* \pi^*$, aportándole características de radical libre, permitiéndole interactuar rápidamente con otros átomos abundantes en los sistemas biológicos como el nitrógeno y el azufre que forma parte de las proteínas. (2)(3).

Su orden de enlace es 2,5 con una longitud de 1,151 Å, encontrándose entre la de un enlace doble (1,18 Å) y uno triple (1,06 Å). Cuando se oxida a NO^+ , el enlace se contrae a 1,06 Å (orden 3, en vez de 2.5), mientras que la reducción a NO^- provoca un aumento en la longitud a 1,26 Å. (3)(4)

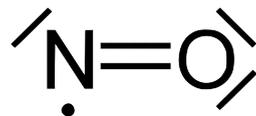


Figura 3. Estructura de Lewis del Óxido Nítrico. Extraída de *Elsevier*.

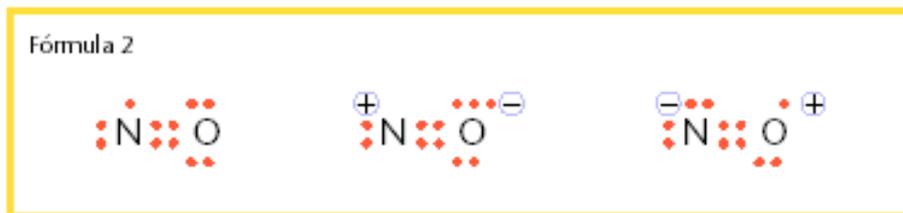


Figura 4. Estructuras de resonancia. Extraída de *Elsevier*.

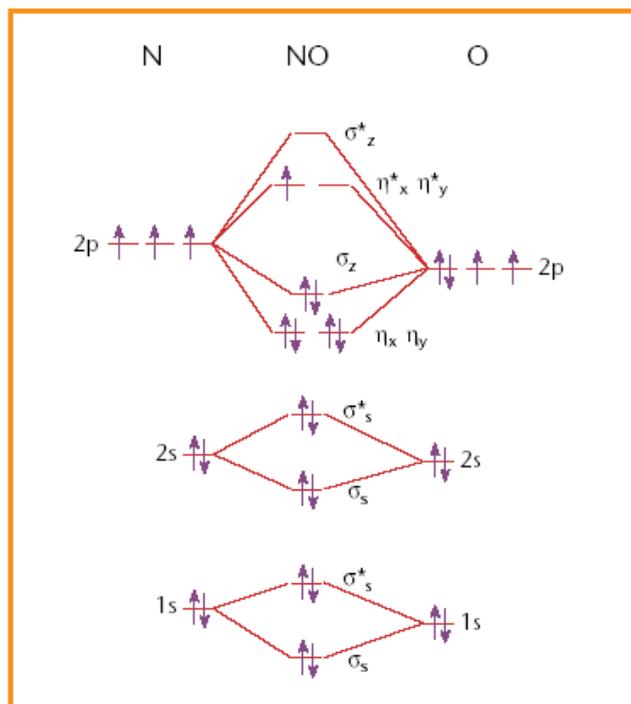


Figura 5. Diagrama de orbitales moleculares del óxido nítrico. Extraída de *Elsevier*.

Por otra parte, tiene una vida media muy corta, de 0,5 a 5 segundos, el tiempo que tarda en oxidarse a nitritos seguido de nitratos, los metabolitos estables de este gas. En presencia de oxígeno, se oxida rápidamente convirtiéndose en NO_2 , por lo que es una molécula muy inestable en el aire. (2)(5)(6)

Debido a que es polar, la molécula difunde al exterior de las células a $50 \mu\text{m/s}$ hasta un radio de cuando menos $95 \mu\text{m}$. Este gas tiene un aroma dulce y penetrante y puede ser incoloro o ligeramente marrón. Además, es muy lábil y se libera de manera pulsátil. (2)(5)(7)

6,3 Biosíntesis:

El óxido nítrico es producido por varios tipos celulares, entre los que se encuentran las neuronas, glía, células endoteliales, macrófagos, células intestinales y de la retina. Este es sintetizado en el endotelio vascular a nivel celular, a partir del grupo guanidilo de la L-arginina mediante dos reacciones sucesivas con la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) que requieren NADPH y O_2 . Como resultado, se forman el NO y L-citrulina. (5)(8)(9)

La enzima óxido sintasa (NOS) es independiente de calcio y es estimulada principalmente por el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucinas. Existen tres isoformas de NOS: una en la cara interna de los vasos sanguíneos (NOS endotelial o eNOS), otra en el sistema nervioso (nNOS) y una tercera que se sintetiza cuando las células reciben un estímulo (isoforma inducible o iNOS). (2)(8)

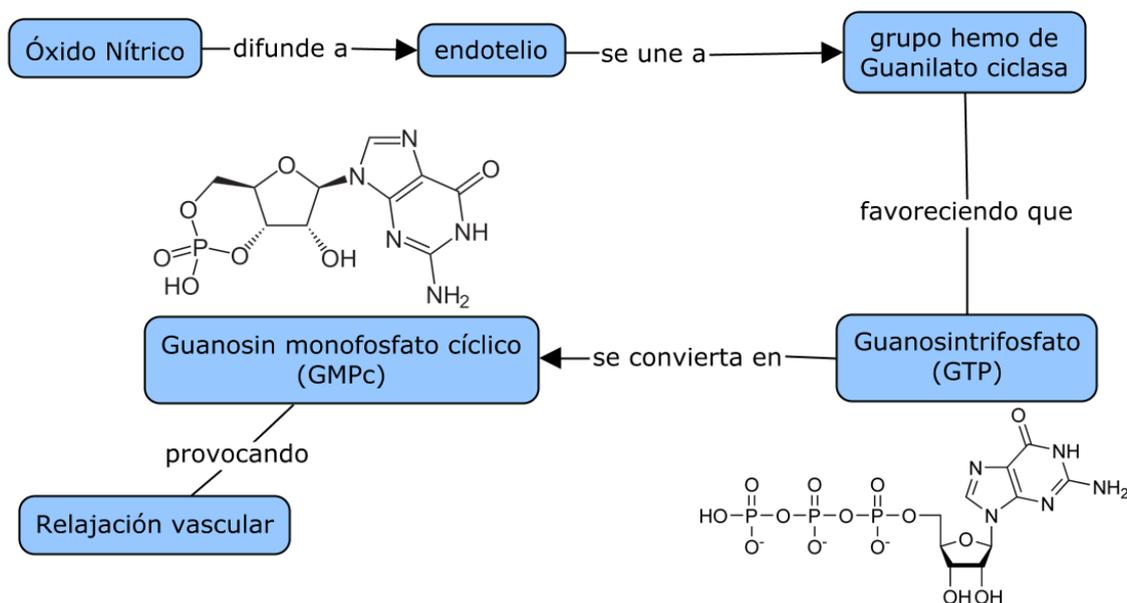


Figura 6. (Elaboración propia)

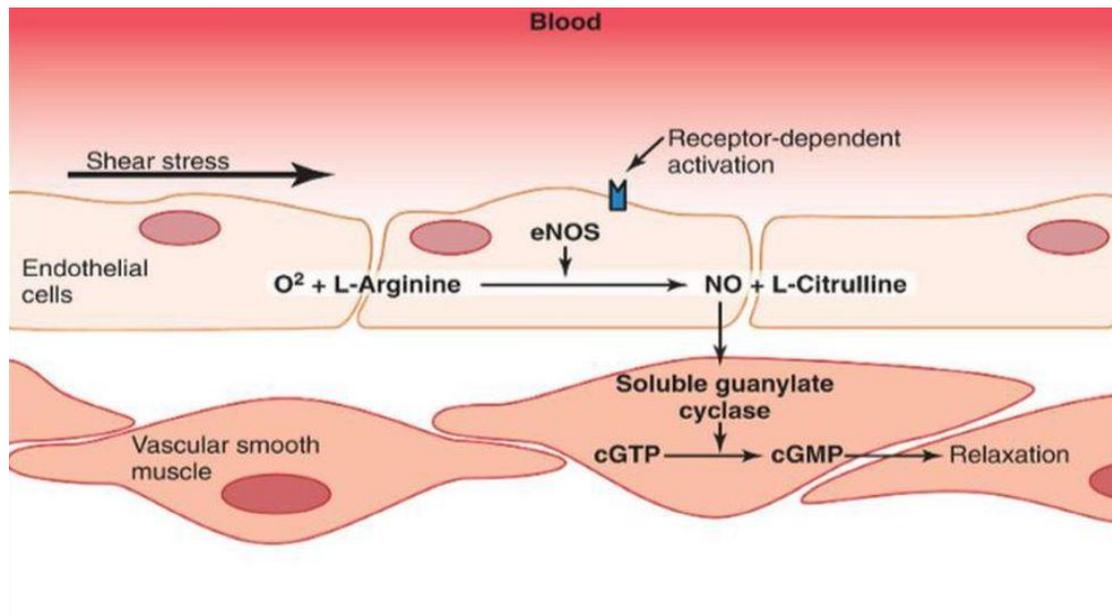


Figura 7. Mecanismo de acción del óxido nítrico en el endotelio. Extraída de Universidad de San Carlos de Guatemala

6.4 Reactividad:

El óxido nítrico puede comportarse como un agente oxidante o reductor en los sistemas biológicos. Si pierde un electrón, forma un catión óxidonitrogeno (1+); mientras que si lo gana, se convierte en anión óxidonitrógeno (1-). Estas especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RNOS) pueden convertirse unas en otras de acuerdo con los cambios en el ambiente redox intracelular. (5)

Las principales reacciones que sufre el NO en sistemas vivos son tres: la reacción con oxihemoglobina, interacción con los centros metálicos en algunas proteínas y su degradación por el anión superóxido. Esta última, produce otros radicales, entre ellos el peroxinitrato, dióxido de nitrógeno o hidroxilos, que tienen la capacidad de lesionar las células diana. (5)(10)

Los posibles blancos moleculares del NO pueden ser: (9)

- **Hemoproteínas:** el NO reacciona rápidamente y de forma reversible con el Fe^{2+} de grupos prostéticos hemo de distintas metaloproteínas. Siendo este el mecanismo de activación de la guanilatociclasa citosólica. Además, reacciona con los grupos hemo de la oxihemoglobina y mioglobina de forma irreversible.
- **Grupos ferrosulfuros:** el NO tiene alta afinidad por estos grupos, entre ellos los pertenecientes a enzimas mitocondriales a las que inhibe. De manera similar, es un inhibidor de varias oxidasas, oxigenasas y del citocromo C.

- **Nitrosilación de proteínas:** puede reaccionar con grupos tioles de moléculas proteicas como receptores para neurotransmisores y/o enzimas.
- **ADP-ribosilación:** el NO es capaz de activarla en proteínas solubles junto con el cofactor NADPH.
- **Anión superóxido:** al reaccionar con este anión, el NO forma peroxinitrito, que puede descomponerse en NO₂ y radicales libres tóxicos.

6.5 Papel en el organismo:

Una vez sintetizado, su destino en los sistemas biológicos pueden ser: (11)

- **Difusión a células vecinas:** la presencia de un electrón desapareado le permite interactuar con metales de transición de algunas enzimas y así modular su actividad.
- **Autooxidación del NO·:** producido generalmente cuando se incrementan abundantemente sus concentraciones intracelulares.
- **Reacción con superóxido (O₂⁻):** para formar peroxinitrito (ONOO⁻). Esta reacción presenta una cinética de tipo difusión-limitante, por lo que se plantea que es la que rige el destino del NO en presencia del anión superóxido (O₂⁻).

Cuando el NO es difundido al exterior de la célula, una parte llega al torrente sanguíneo donde reacciona con la oxihemoglobina (u oximioglobina en las células musculares) formando metahemoglobina u nitratos. Este es el principal mecanismo que regula la concentración del NO in vivo. (5)

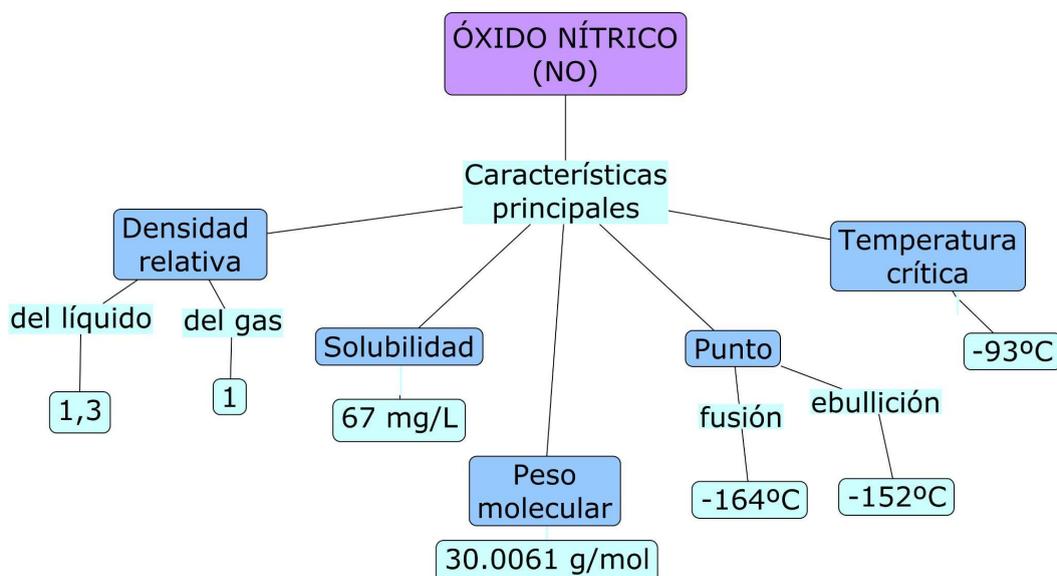


Figura 8. Mapa conceptual de las funciones del NO.

La capacidad del óxido nítrico de unirse a la hemoglobina le permite actuar como un **vasodilatador** periférico, modificando el tono vascular en un sitio lejano al de su producción. Al reaccionar con el grupo hemo, forma nitrato o nitrosil hierro, unos derivados que mantienen sus propiedades vasodilatadoras. A diferencia del NO, estos productos pueden ser liberados desde las células sanguíneas a tejidos con bajas concentraciones de oxígeno, siendo responsables de la vasodilatación hipóxica en el lecho vascular sistémico, aumentando así el flujo microvascular del O₂. (7)

En el **sistema nervioso central** el óxido nítrico actúa como neurotransmisor, con la peculiaridad de que no es almacenado ni tiene receptores específicos de membrana, a diferencia de otros. Su función es la regulación del flujo sanguíneo cerebral como respuesta a factores físicos y bioquímicos, así como su efecto modulador del tono vascular donde el sistema nervioso controla la liberación de NO a nivel de los vasos. (7)(12)

En pacientes con **hipercolesterolemia**, se ha detectado que tanto la producción como actividad del óxido nítrico está disminuida, antes incluso de que se evidencien los cambios estructurales de la pared vascular. En la aterosclerosis los niveles de lipoproteínas de baja densidad están elevados; su oxidación consume el óxido nítrico y se produce una acumulación en el espacio subendotelial de pared endotelial. La consecuente disminución de NO promueve la adhesión plaquetaria, inflamación, trombosis y proliferación de células en el músculo liso. En hipertrigliceridemia se incrementa la producción de superóxido por los leucocitos. Otros factores aterogénicos como ácidos grasos libres y concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) incrementan aún más el estrés oxidativo, contribuyendo a reducir la disponibilidad de NO. (7)

Después, la alteración en la producción de NO se ha relacionado con **enfermedades cardiovasculares** tales como la aterosclerosis, hipertensión y vasoespasmo coronario. Se han identificado inhibidores de la producción de NO derivados de la L-arginina (AMDA y SMDA) en concentraciones elevadas en el plasma de pacientes con enfermedades como la sepsis, HTA, diabetes, hipercolesterolemia, aterosclerosis, preeclampsia y microangiopatía trombótica. Asimismo, también se conoce que debido a la producción de NO, se producen cambios en la viscosidad sanguínea. (7)

Análogamente, el óxido nítrico junto con el estrés oxidativo, se ha relacionado con las **enfermedades renales**. En condiciones normales, el riñón genera con ayuda del oxígeno, las especies reactivas del oxígeno (superóxido, peróxido y radicales hidroxilo), que son eficazmente eliminadas. Sin embargo, en condiciones de estrés oxidativo, se pierde NO bioactivo por la alta producción de estas especies reactivas, lo que interfiere con el uso normal del oxígeno del riñón. (7)

En cuanto al **sistema respiratorio**, el NO ayuda a mantener la homeostasis de la vasculatura pulmonar. Su disminución induce disfunción endotelial e interviene en la patología vascular encontrada en pacientes con hipertensión pulmonar. (7)

Por último, también tiene relevancia en el **sistema inmunológico**, ya que es efector de la citotoxicidad mediada por macrófagos e inhibe la proliferación de células T, concretamente las T-helper tipo 1. Asimismo, ayuda a mantener el balance entre las T-helper tipo 1 y 2; siendo importante en la respuesta inflamatoria y función inmune. Asimismo, la concentración elevada de NO por acción de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa, es necesaria para prevenir la sobre expansión de las células Th1, las cuales están involucradas en el desarrollo de inflamación persistente o no controlada que produce shock severo y disfunción orgánica. (7)

En líneas generales, el óxido nítrico puede tener **efecto protector o tóxico** dependiendo de su concentración. A bajas concentraciones, se le atribuyen efectos protectores como evitar la muerte celular por apoptosis, reducir la toxicidad de H₂O₂ y la peroxidación de lípidos, además de evitar el ensamble de la oxidasa de NADPH, principal enzima responsable del estrés oxidativo durante una respuesta inmune celular. Asimismo, cuando se combina con radicales superóxido, disminuye su disponibilidad, evitando que esa molécula induzca la apoptosis. Por otro lado, a altas concentraciones se producen sus efectos tóxicos como su potencial mutagénico por su capacidad de formar nitrosaminas, causar rupturas en las moléculas de ADN e inhibir las enzimas reparadoras del mismo. (5)(7)

Fisiológicamente, se regula la concentración de óxido nítrico la reacción con la oxihemoglobina (formando nitratos y metahemoglobina) o mediante su degradación por oxidación o reducción en la cadena respiratoria, concretamente por la citocromo C oxidasa (COX o complejo IV de la cadena respiratoria). Este último proceso se lleva a cabo cuando el NO· se une al sitio de unión binuclear del oxígeno de dicho complejo, la exposición a este por períodos cortos de tiempo, y a concentraciones fisiológicas (50-100 nM), inhibe rápidamente al complejo IV mitocondrial de una manera reversible y competitiva con el oxígeno. Este proceso ocurre en las mitocondrias del corazón, terminales nerviosas del cerebro, cultivos celulares y el complejo IV aislado. (5)(13)

6.6 Uso terapéutico:

A la hora de plantear el óxido nítrico como terapia, se debe tener en cuenta la dificultad de su administración sistémica debido a la rápida inactivación por la hemoglobina, ya que es de 1000-3000 veces más afín a la hemoglobina que a el oxígeno, ya que este puede unirse específicamente a residuos de cisteína presentes en la hemoglobina además de a los iones hierro del grupo hemo. La interacción de la hemoglobina con el NO· está controlada por la transición alostérica entre la forma R (oxihemoglobina) y T (desoxihemoglobina). (12)(14)(15)

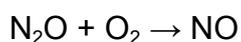
Sin embargo, sí es posible administrarlo por vía inhalatoria, ya que difunde a través del alvéolo hasta la circulación pulmonar, produciendo vasodilatación local. Como por ejemplo se usa en la terapia de la hipertensión pulmonar (HTP), indicada por la capacidad del NO de producir vasodilatación pulmonar selectiva. Además, también está indicada en la falla cardíaca derecha, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) y trasplante de pulmón. (12)(16)

Por otro lado, su uso en diagnóstico también está indicado para la reversibilidad de la HTP, previo al trasplante de corazón y a la corrección de cardiopatías congénitas en recién nacidos; además de su administración preventiva de la HTP, en pacientes de alto riesgo de presentar crisis de HTP en el postoperatorio. (12)

Asimismo, el óxido nítrico ha permitido explicar el mecanismo de acción de algunos fármacos como la nitroglicerina, que facilita la formación de óxido nítrico en el organismo utilizada para el tratamiento de la angina de pecho. También ha conducido al desarrollo de otros, entre ellos el del sildenafil, el principio activo de la píldora contra la impotencia comercializada con el nombre de Viagra[®]. (3)(17)

6.7 Papel en la contaminación:

El óxido nítrico proviene en un 80% de fuentes naturales, producido por la actividad bacteriana del suelo mediante la descomposición de compuestos nitrogenados, que puede estar aumentada por la fertilización intensiva de suelos agrícolas; mientras que el 20% restante es de origen antropogénico, causado por los coches, el tabaco o la combustión a elevadas temperaturas de combustibles fósiles como el carbón, petróleo o gas natural. Cuando el oxígeno atmosférico se combina con el nitrógeno, se forma óxido nítrico de acuerdo a la siguiente reacción: (2)(18)(19)



Las cantidades relativas de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno producidas varían de acuerdo con la temperatura y la proporción de óxido y nitrógeno. Estas dos moléculas son consideradas dos de los mayores contaminantes atmosféricos primarios. (18)(19)

Una vez se encuentran en la atmósfera, el óxido nítrico entra a formar parte de un conjunto de reacciones fotoquímicas en la que participa la radiación ultravioleta, conocido como "Ciclo fotolítico del NO₂". La eliminación de los óxidos de nitrógeno (óxido nítrico, dióxido de nitrógeno, óxido nitroso, sesquióxido, tetraóxido y

pentóxido)¹ de la atmósfera supone la conversión en ácido nítrico (HNO₃), proceso en el que interviene el agua, resultando en la precipitación en agua o polvo, más conocido como lluvia ácida, que tiene efectos negativos sobre la calidad del agua, suelos y ecosistemas. Además, se origina la formación del “smog” o niebla fotoquímica. (18)(20)(21)

Por otro lado, también puede reaccionar en la estratosfera contribuyendo a la destrucción de la capa de ozono. El ozono es una molécula muy inestable que se forma y se destruye en un ciclo de reacciones que incluye óxidos de nitrógeno, tal como se explica en el esquema: (3)(21)(22)

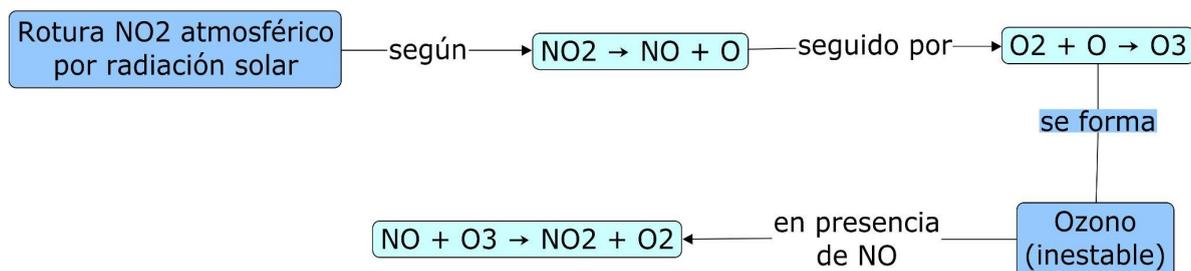


Figura 9. Esquema de las reacciones del ozono en la atmósfera.

De esta forma, se establece un equilibrio entre la formación y destrucción de ozono, manteniendo su concentración constante. Sin embargo, alrededor de las ciudades, automóviles y actividad industrial, se produce un aumento significativo del NO en la atmósfera, a la que se suman los hidrocarburos volátiles, cuya oxidación genera radicales libres, capaces de convertir el óxido nítrico en dióxido de nitrógeno sin la rotura de la molécula. Como resultado, estos compuestos volátiles impiden la desintegración natural del ozono descrita, desembocando en elevadas concentraciones locales de ozono. (21)

6.8 Campos de investigación actual:

6.8.1 Papel en la destrucción de bacterias:

En primer lugar, el uso del óxido nítrico está emergiendo como una prometedora forma de **tratar bacterias resistentes a antibióticos e infecciones con biopelículas**. Dependiendo de su concentración, el NO puede inducir la dispersión del biofilm, aumentar la susceptibilidad bacteriana a un tratamiento antibiótico e incluso inducir el daño celular o muerte celular a través de la producción de las formas reactivas del oxígeno o nitrógeno. (23)

Sin embargo, el uso de esta molécula está limitada por su reactividad, lo que puede afectar la llegada del NO al sitio diana, resultando en efectos en un lugar no

¹ Algunos de estos nombres se mantienen por coherencia con la bibliografía aunque ya no son nombres válidos según la IUPAC

deseado. Para solucionar este problema y conseguir control sobre la liberación del NO, se han desarrollado estrategias para diseñar materiales liberadores de NO, incluyendo fotoactivables, carga conmutables o grupos dirigidos a bacterias. Otras estrategias se han centrado en aumentar el almacenamiento y liberación del NO a través de su encapsulación o conjugación con donadores de óxido nítrico. (23)

6.8.2 El óxido nítrico como tumoricida:

Por otro lado, el óxido nítrico a grandes dosis (>500 nM) es **tumoricida** y puede usarse en solitario o en conjunto con otras modalidades de tratamiento, tal como revelan estudios recientes. El NO puede modular el microambiente del tumor inmunosupresor al activar macrófagos hasta un estado antitumoral, aumentando la infiltración de células T y reduciendo la expresión de PD-L1. NO regula el comportamiento y la actividad de las células T infiltradas al facilitar la normalización vascular y promover la degradación de la matriz extracelular, lo que sugiere una actividad inmunomoduladora. (24)

Cuando las células tumorales experimentan una muerte celular (ICD) inician una respuesta inmune adaptativa y establecen una protección inmunológica a largo plazo. La emisión espacio-temporal definida de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) es una característica típica de las células ICD. Estos patrones sirven como señales de peligro o adyuvantes para el reclutamiento y activación de células presentadoras de antígenos. (24)

El óxido nítrico puede inducir un potente efecto ICD y potenciar la inmunoterapia tumoral. El NO inducido por ICD depende del estrés del retículo endoplasmático y la disfunción de las mitocondrias en las células tumorales, situación que favorece la emisión de DAMPs, que produce la maduración y activación de células dendríticas. Asimismo, las células moribundas inductoras de óxido nítrico producen un efecto de vacunación y estimulan la memoria inmunológica de las células T contra las células tumorales. (24)

En definitiva, NO es un inductor de ICD que podría causar la emisión de DAMPs inmunogénicos desde células tumorales y obtener una específica y robusta respuesta antitumoral. La inducción de NO produce estrés en el retículo endoplasmático y una pérdida de potencial de membrana mitocondrial, perjudicando su permeabilización. Asimismo, las células moribundas tratadas con NO, producen un efecto de vacunación al animar la proliferación y activación de células T. (24)

7. CONCLUSIONES:

- 1) El uso de los mapas conceptuales permitió conseguir una visión coherente y resumida de la información, facilitando su comprensión y exposición.
- 2) Debido a su electrón desapareado, el óxido nítrico es muy reactivo y tiene muchos y diversos blancos moleculares como la hemoglobina, a la que es muy afín.
- 3) Pese a su pequeño tamaño, el NO es una molécula de suma importancia en el organismo, con papel en el sistema nervioso, renal, cardiovascular, respiratorio e inmunológico.
- 4) Su uso y terapia, si bien comprometido por su vida media ultracorta y afinidad por la hemoglobina, es de utilidad en enfermedades como la hipertensión pulmonar y en el desarrollo de medicamentos como Viagra[®].
- 5) Su papel en la contaminación es relevante por su participación en la formación de la lluvia ácida, smog y daño en la capa de ozono.
- 6) El descubrimiento del papel y usos del óxido nítrico está lejos de estar terminado, sigue siendo un tema candente y digno de estudio en la comunidad científica.

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Durazo-Quiroz F. I. El óxido nítrico en medicina [Internet]. Medigraphic.com. [citado 10 de febrero de 2022].
Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2007/gm075g.pdf>
2. Cuéllar Mata P, Solís Martínez MO, Sánchez Leyva M del C, García Nieto RM, Arias Negrete S. El óxido nítrico: una molécula biológica llena de contrastes. Acta Univ [Internet]. [citado 10 de febrero de 2022] 1969; 20:24–33.
Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/416/41618860003.pdf>
3. Centelles JJ, Esteban C, Imperial S. Óxido nítrico. Offarm [Internet]. 2004 [citado 17 de febrero de 2022];23(11):96-102. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-oxido-nitrico-13069634>
4. McCleverty JA. Chemistry of nitric oxide relevant to biology. Chem Rev [Internet]. 2004;104(2):403-18.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/cr020623q>
5. Pérez-Neri I. Casi todo sobre el óxido nítrico. Arch - Inst nac neurol neurocir [Internet]. 2015 [citado 31 de marzo de 2022]; 20(4):271-80.
Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2015/ane154g.pdf>
6. Óxido_de_nitrógeno_(II) [Internet]. Quimica.es. [citado 7 de marzo de 2022].
Disponible en:
https://www.quimica.es/enciclopedia/%C3%93xido_de_nitr%C3%B3geno_%28II%29.html
7. Benavides Trujillo MC, Pinzón Tovar A. Oxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas [Internet]. SciELO Colombia- Scientific Electronic Library Online. Rev. colomb. anestesiología. vol.36 no.1 Bogotá; 2008. [citado 7 de marzo de 2022]
Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472008000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es
8. Duarte J. Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas. [Internet]. Cloudfront.net. Medicina Interna de México Volumen 24, núm. 6, noviembre-diciembre 2008. [citado 8 de marzo de 2022]. Disponible en:
https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/46029765/Med_Int_Ox_Nit-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1654120948&Signature=CjGjZjzQTm-weZjB6uUcwZTOAm8H~X6evlFgtAsCb9dSY2VEElwKu2~xVkdo1qEEDiR9QIWR1-8dC18C4IWK5J8PexWbmZyFcVdCAbiwpzjFt-oZYX5R6sEd6ZPD27jBla~FJ3KEbEfx-qcTz3tmwNzh1mXYQ~VslK7tCyullilqe66BvcKpsT3O0nXl7mGPHOymOrXFFnisD9HF4ha2rto8lzPqa6MrBD5dHRA5pM-Uzbgyp07DTeRhzbI9OvXdKm~fBP-r0uMXfhpD2oUHzyU3il-dEP29cFz~U8G37YiuiLtnYFJcaTy1c~RKXo-VUEe5fciWUpJUJTRu-uBtw_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA

9. Díaz Arce D. El óxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas en la preeclampsia. [Internet]. SciELO - Scientific Electronic Library Online. Rev Cubana Invest Bioméd v.22 n.2 Ciudad de la Habana. [citado 10 de marzo de 2022]

Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002003000200009

10. Díaz Díaz RM, Mejía Medrano SJ, Huerta de Mora OJ, Huerta Acha EA. ÓXIDO NÍTRICO: LA DIVERSIDAD DE SUS EFECTOS SISTÉMICOS [Internet]. SciELO Bolivia- Scientific Electronic Library Online. Rev Cient Cienc Méd v.12 n.1 Cochabamba; 2009. [citado 10 de marzo de 2022] Disponible en:

http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332009000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es

11. Díaz Arce D. Óxido nítrico, mutagénesis y cáncer [Internet]. SciELO - Scientific Electronic Library Online. Rev Cubana Invest Bioméd v.23 n.3 Ciudad de la Habana; 2004. [citado 10 de mayo de 2022]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03002004000300009&script=sci_arttext&tlng=pt

12. Mexicana De Cardiología S, Mexicana R, Cardiológica E, Number N, Sánchez Hernández B. Otras secciones de este sitio [Internet]. [citado 20 de marzo de 2022] Medigraphic.com. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/enfe/en-2003/en032e.pdf>

13. Saavedra Molina A, Cortés EC, Campos ES, Rojo CC, Javier F, Zamudio G, et al. PAPEL PATOFISIOLÓGICO DEL ÓXIDO NÍTRICO MITOCONDRIAL [Internet]. Mundialsiglo21.com. [citado 17 de abril de 2022]. Disponible en:

http://mundialsiglo21.com/novedades/oxido_nitrico.pdf

14. Shuchismita D, David G. Hemoglobina [Internet] Mayo 2003. [citado 9 de marzo de 2022] RCSB: PDB-101. Disponible en: <https://pdb101.rcsb.org/motm/41>

15. Pertierra AG, Rivera JMT, Digitalia. Fundamentos de bioquímica estructural. Madrid, Spain: Editorial Tébar; 2006. Tema 10, páginas 158-159. [Internet] [citado 9 de marzo de 2022]. Disponible en:

https://books.google.es/books?id=avt8LFmp8q4C&pg=PA158&lpg=PA158&dq=oxido+nitrico+afinidad+a+la+hemoglobina&source=bl&ots=Y6hToiGkqB&sig=ACfU3U1ujsC3TUHPAiOn3aFWPV-G5PB2bA&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwjNlfmB4Y_4AhU8SPEDHX50BsQQ6AF6BAq5EAM#v=onepage&q=oxido%20nitrico%20afinidad%20a%20la%20hemoglobina&f=false

16. López MR, Canzobre SR, Ferreiro AP. Protocolo de manejo del paciente con terapia de óxido nítrico. Enferm cardiol [Internet]. [citado 12 de marzo de 2022]2017; (72):56-62. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6308145>

- 17.** Nitroglicerina [Internet]. Cun.es. [citado 6 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/nitroglicerina>
- 18.** Puerto Martín A, García Rodríguez J. A., La contaminación atmosférica. Csic.es]. [citado 6 de abril de 2022] Disponible en: <https://digital.csic.es/bitstream/10261/35579/1/La%20contaminaci%C3%B3n%20atmosf%C3%A9rica.pdf>
- 19.** Fernando L, Giraldo G, Lucía M, Ángel H. La lluvia ácida: un fenómeno fisicoquímico de ocurrencia local [Internet]. [citado 12 de marzo de 2022]Edu.co. Disponible en: http://repository.unilasallista.edu.co/dspace/bitstream/10567/190/1/67_72%20lluvia%20ácida.pdf
- 20.** Lluvia ácida [Internet]. Gov.ar. [citado 4 de mayo de 2022]. Disponible en: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/100262/CONICET_Digital_Nro.1d82c2c1-dd13-49a9-8d98-1399c44150d8_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- 21.** Alejandra Martínez-Ghersa M, Menéndez AI, Gundel PE. Ozono en el aire. Asociación Civil Ciencia Hoy; Ciencia Hoy; 26; 153; 2-2017; 27-32 Gov.ar. [citado 5 de mayo de 2022] Disponible en: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/50949/CONICET_Digital_Nro.f3a8030d-52b1-442b-b96b-64f287546da3_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- 22.** Garzón JE, Cárdenas EA. EMISIONES ANTROPOGÉNICAS DE AMONIACO, NITRATOS Y ÓXIDO NITROSO: COMPUESTOS NITROGENADOS QUE AFECTAN EL MEDIO AMBIENTE EN EL SECTOR AGROPECUARIO COLOMBIANO. Rev Fac Med Vet Zootec [Internet]. [citado 7 de marzo de 2022] 2013; 60(2):121-38. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-29522013000200006
- 23.** Poh WH, Rice SA. Recent Developments in Nitric Oxide Donors and Delivery for Antimicrobial and Anti-Biofilm Applications. Molecules 2022;27:674. [citado 14 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules27030674>.
- 24.** Nitric Oxide Induces Immunogenic Cell Death and Potentiates Cancer Immunotherapy. Wei Jiang, Wang Dong, Min Li, Zixuan Guo, Qin Wang, Yi Liu, Yihui Bi, Han Zhou, and Yucai Wang ACS Nano 2022 16 (3), 3881-3894. [citado 14 de marzo de 2022] DOI: 10.1021/acsnano.1c09048. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsnano.1c09048>