

XXI CONGRESO DE INVESTIGACIÓN

EFFECTO TÓXICO TEMPRANO DEL NITROPRUSIATO DE SODIO EN EL HIPOCAMPO DE RATA: IMPLICACIONES DEL ÓXIDO NÍTRICO

Autores: Pablo César Barrios García¹, Karen Itzel Hernández Gerardo¹, Víctor Alfredo Martínez¹.

Asesores: Julio César Tobón² Elvis Cuevas Martínez², Aída Gabriela Guzmán López^{1,3}.

¹ Escuela Nacional Preparatoria, Plantel 1 "Gabino Barreda" – UNAM

² Laboratorio de Aminoácidos Excitadores, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía – MVS,

³ Departamento de Biología Celular, Instituto de Fisiología Celular – UNAM

Area: Ciencias Biológicas, Biomédicas y Químicas

Proyecto con apoyo externo

INTRODUCCION

El nitroprusiato de sodio (SNP) es un vasodilatador que se utiliza con éxito en la clínica tanto en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda como crónica. También, se utiliza en pacientes con infarto agudo del miocardio y en casos de crisis hipertensivas. El SNP forma parte de los compuestos precursores de óxido nítrico (NO[·]), ya que se metaboliza en las membranas celulares (por reducción) a cianógeno y NO[·]. El mecanismo de acción de esta droga es por reacción con la cisteína de las proteínas para formar nitrocisteína (NO[·]-cisteína). Esta última activa a la enzima guanilato ciclasa la cual, a su vez, estimula la formación de GMP cíclico (cGMP), compuesto que genera la relajación del músculo liso. El NO[·] es una molécula gaseosa liposoluble capaz de activar diversos mecanismos de señalización intracelular debido a su alta permeabilidad y difusión. En el sistema nervioso central el NO[·], realiza acciones como neurotransmisor o neuromodulador y sus acciones biológicas están determinadas por su combinación con moléculas celulares blanco. Así mismo, el NO[·] es un agente tóxico (radical libre; moléculas que contienen un electrón no apareado, esta característica los hace sumamente reactivos y capaces de dañar a otras moléculas transformándolas a su vez en moléculas muy reactivas, una reacción en cadena que causa daño oxidativo, desde células hasta tejidos) conocido como especie reactiva de nitrógeno (RNS), el cual, al incrementar su concentración favorece reacciones oxidantes y por tanto aumenta el proceso de estrés oxidativo. Este proceso induce en la célula efectos tóxicos por oxidación de lípidos, proteínas, carbohidratos y nucleótidos, lo cual produce acumulación de agregados intracelulares, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad y apoptosis. Este daño oxidativo es común en las enfermedades neurodegenerativas y aún no está claro si contribuye iniciando el proceso o es una consecuencia del mismo. La formación de lípidos modificados por oxidación puede causar disfunción celular y en células posmitóticas como las neuronas, la muerte. La peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares,

inicia un deterioro acumulativo de las funciones membranales y provoca disminución en la fluidez, reducción en el potencial electroquímico y el aumento de la permeabilidad de la membrana. A su vez, la oxidación de proteínas genera alteraciones estructurales que conllevan a la disfunción de estas, favoreciendo la formación de agregados proteínicos de proteínas anormales e induciendo más daño oxidativo.

OBJETIVO

Evaluar el efecto tóxico del SNP en el hipocampo de rata.

METODOLOGÍA

Se administró por cirugía estereotáxica 1 μL de SNP (100 μM) en el hipocampo de rata y dos horas después se determinaron en el hipocampo, estriado, corteza frontal y corteza temporo-parietal las concentraciones de los siguientes marcadores: nitritos (metabolito del $\text{NO}\cdot$) y malondialdehído (MDA; producto de la oxidación de lípidos), y finalmente, el porcentaje reducción de XTT (viabilidad mitocondrial).

RESULTADOS

La administración de SNP aumentó en un 45.6 % los niveles de nitritos (% respecto al control) y en un 115.3 % los niveles MDA (% respecto al control) solo en el hipocampo. También se determinó una disminución en el porcentaje de reducción de XTT en un 31.9 % (% respecto al control) en el hipocampo. En los otros núcleos cerebrales, no se presentaron cambios en la concentración de nitritos, MDA y XTT.

DISCUSION Y CONCLUSION

El cerebro es un órgano altamente vulnerable al daño oxidativo, este daño es generado a partir de la interacción de las biomoléculas celulares con los radicales libres. En nuestro experimento, se determinaron los niveles de $\text{NO}\cdot$, los cuales aumentaron como producto de la administración de SNP, este aumento genera, por sí mismo o con la interacción con otros radicales libres, un incremento en la oxidación de las biomoléculas (lípidos, proteínas y DNA), lo que provoca daños irreversibles en las células. Este efecto ha sido observado en diversos modelos tóxicos, en donde el aumento de RNS intracelular, aumenta la entrada de Ca^{2+} extracelular y por ende sobre-activa diversas enzimas dependientes de Ca^{2+} como las sintasas de óxido nítrico (NOS), este evento desencadenaría una mayor síntesis de $\text{NO}\cdot$. Se establece que el aumento del $\text{NO}\cdot$ como producto de la sobre-activación de la NOS, genera una inhibición de complejo I y IV mitocondrial, aumento de radicales libres, formación de compuestos tóxicos como el peroxinitrito (produce nitración de proteínas), oxidación de lípidos (formación de MDA) y la muerte neuronal.

Finalmente, con nuestros resultados podemos concluir que la administración intra-hipocampal de SNP, incrementa la concentración de NO \cdot y que este evento desencadena una serie de procesos tóxicos, como la peroxidación lipídica y una disminución en la viabilidad celular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Álvarez Adriana, Abudara Verónica, R. Morales Francisco (1999). El Óxido Nítrico como Neurotransmisor y Neuromodulador. Actas de Fisiología. Neurofisiología Celular, Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.
2. Dorado Martínez Claudia, Rugerio Vargas Concepción, Selva Rivas Arancibia (2003). Estrés oxidativo y neurodegeneración. Revista de la Facultad de Medicina. Departamento de Fisiología y Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina, UNAM.
3. Barja de Quiroga Gustavo. Radicales libres y antioxidantes. Departamento Biología Animal II. Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid.
4. Rodríguez Blanco J. Rodríguez Sánchez C (2006). Relación entre estrés oxidativo y ciclo celular en la etiología de la muerte neuronal en la enfermedad de Parkinson. Efectos de los antioxidantes. Departamento de Morfología y Biología Celular. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.