



XIV Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería



SINTESIS DE ETERES DE APOCININA PARA SU EVALUACIÓN COMO POSIBLES INHIBIDORES DE NADPH OXIDASA MEDIANTE RESONANCIA PARAMAGNETICA ELECTRONICA (EPR)

¹Martha Edith Macías Pérez ²Federico Martínez Ramos ³Itzia Irene Padilla Martínez ¹José Correa Basurto, ¹Martha Cecilia Rosales Hernández. ¹Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, México D.F. ²Escuela Superior de Ciencias Biológicas IPN. ³Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología IPN. marcrh2002@yahoo.com.mx

Palabras clave: NADPH oxidasa, EPR, Inhibidores.

Introducción. NADPH oxidasa (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasas), es la mayor fuente de anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el cual es un radical libre que reacciona con el óxido nítrico (ON) disminuyendo su biodisponibilidad en células endoteliales ocasionando enfermedades cardiovasculares severas como la hipertensión (1,2). Se ha reportado que Apocinina inhibe el ensamble de NADPH oxidasa, pero no ha podido ser utilizada como tratamiento terapéutico, ya que para poder inhibirla requiere estar en su forma dimérica, la cual es producida por la enzima MPO (Mieloperoxidasa) que presenta poca afinidad por Apocinina (1,3). Por este motivo se sintetizaron éteres de Apocinina y se evaluó su actividad inhibitoria con la finalidad de que presenten mayor afinidad por la enzima sin ser necesaria su activación por MPO.

Metodología. Se sintetizaron los éteres de Apocinina con ácido cloroacético y clorobutanonitrilo y se verificó su formación y pureza mediante cromatografía en capa fina y RMN. Su actividad inhibitoria se verificó mediante EPR en homogenizados de de aorta de rata macho espontáneamente hipertensas (SHR/NHsd) y normotensas (WKY/NHsd) que contenía la enzima NADPH oxidasa utilizando CP-H como atrapador de radicales. Los resultados se compararon con Apocinina y Oxipurinol.

Resultados.

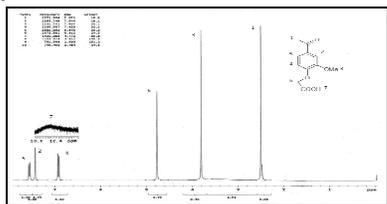


Fig. 1. Espectro de RMN de H^1 del éter del ácido cloroacético.

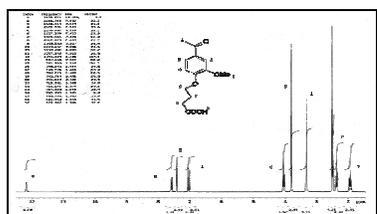


Fig. 2. Espectro de RMN de H^1 del éter del clorobutanonitrilo.

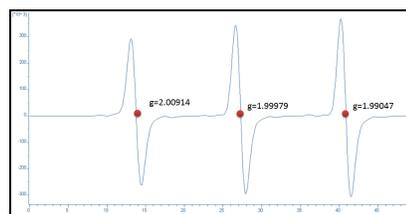


Fig. 3. Espectro de EPR del Blanco.

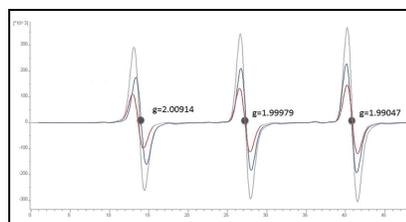


Fig. 4. Comparación de los espectros de EPR de los inhibidores conocidos con el blanco.

Conclusiones. Se sintetizaron los éteres derivados de Apocinina de ácido cloroacético y clorobutanonitrilo y se verificó su formación y pureza utilizando cromatografía en capa fina, además, se determinó que la estructura propuesta corresponde con la reportada en el espectro de RMN H^1 . Estos compuestos se compararon con Oxipurinol, inhibidor conocido de Xantina Oxidasa, y Apocinina, inhibidor conocido de NADPH oxidasa, observándose que ambos disminuyen la concentración de anión superóxido (Fig. 4) a comparación de.

Agradecimiento. Instituto científico Pfizer, Conacyt y SIP-IPN.

Bibliografía.

1. Brandes RP, Kreuzer J. Vascular NADPH oxidases: molecular mechanisms of activation. *Cardiovascular Research*. 2005(65)16–27.
2. Selemidis S., Sobey C.G., Wingler K., Schmidt H. H.H.W., Drummond G.R.. NADPH oxidases in the vasculature: Molecular features, roles in disease and pharmacological inhibition. *Pharmacology and therapeutics*. 2008(120)254-291.
3. Vilenchik MM, Knudson AG: Endogenous DNA double-strand breaks, production, fidelity of repair, and induction of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003(100):12871–12876.