

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Biología, patobiología, bioclínica y farmacoterapéutica de la di-metil-arginina asimétrica (ADMA) en la especie humana

*Grégory Alfonso García, MD**

*Dianney Clavijo, MD***

*Omar Ramón Mejía, MD****

*Ciro Alfonso Casariego, MD*****

*Ananías García Cardona, DDC******

*Sergio Hernández Vela, MD******

*Segundo Anunciación Báez, Biol MSc******

*Claudia Cobos******

Al respecto del óxido nítrico (ON) y la molécula di-metil-arginina asimétrica, ADMA, de la que trataremos, se podría aplicar la máxima “*El rey reina pero no gobierna*”. Así definía el

* Docente, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria UNISANITAS (FUS); Unidad Bioclínica, Facultad de Medicina, Escuela Colombiana de Medicina, Universidad El Bosque; catedrático especialización en Laboratorio de Inmunología Clínica, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

** Docente, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; Facultad de Medicina y Facultad de Rehabilitación, Terapia y Desarrollo Humano, Instituto de Ciencias Básicas, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia.

*** Docente, Unidad Bioclínica, Facultad de Medicina, Escuela Colombiana de Medicina, Uni-

versidad El Bosque; Facultad de Medicina y Facultad de Rehabilitación, Terapia y Desarrollo Humano, Instituto de Ciencias Básicas, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia.

Docente, Director, Unidad de Educación, Fundación Universitaria UNISANITAS (FUS), Bogotá, D.C., Colombia. Docente (R) Unidad de Morfología. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

Docente, Facultad de Medicina y Facultad de Rehabilitación, Terapia y Desarrollo Humano, Instituto de Ciencias Básicas, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia.

Docente, Unidad Bioclínica, Facultad de Medicina, Escuela Colombiana de Medicina, Universidad El Bosque; Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia.

Docente, Unidad Bioclínica, Facultad de Medicina, Escuela Colombiana de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia.

Estudiante, XI semestre, Facultad de Medicina, Instituto de Ciencias Básicas, Universidad del Rosario; interna junior rotatoria, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia.

político e historiador francés Louis Adolphe Thiers (1797-1877) a la monarquía constitucional.

Resumen

El óxido nítrico (ON) es un radical libre gaseoso que juega importantes funciones en señalamiento celular, expresión y regulación génica, energética celular, proliferación celular y citostasis, e inmunidad celular y tolerancia, e incluso, funciones inflamatorias. Aunque el óxido nítrico tiene roles beneficiosos como citotrófico, vasodilatador, antiangiogénico, antitrombótico, antiinflamatorio, en defensa inmune, antiproliferativo y antioxidante, su excesiva producción puede ser citotóxica, vasoconstrictora, proangiogénica, protrombótica, proinflamatoria, proproliferativa y oxidante; esto se debe a la producción endógena de intermediarios reactivos del nitrógeno, el oxígeno o ambos. El inhibidor endógeno de las sintetetas de óxido nítrico (NOS), di-metil-arginina asimétrica (ADMA), al reducir la biodisponibilidad del óxido nítrico, puede desencadenar efectos patológicos. Las altas concentraciones plasmáticas de ADMA pueden representar un importante riesgo cardiovascular. Esta revisión explora el conocimiento colectivo del papel del ADMA en biología, patobiología, bioclínica y nuevas oportunidades en prevención y promoción.

Palabras clave: ADMA (di-metil-arginina asimétrica), bioquímica, biología, biología celular y molecular, especies reactivas del nitrógeno, espe-

cies reactivas del oxígeno, farmacología, homeostasis, neurociencia, óxido nítrico, sintetasa de óxido nítrico, patobiología, patología, radical libre, señalamiento celular, radical libre, terapéutica.

Abstract

The nitric oxide (NO) is a gaseous free radical that plays prominent roles in cell signaling, gene expression and regulation, cellular energetics, cell proliferation and cytostasis, and cell immunity and tolerance including inflammatory functions. Although NO serves beneficial roles as cytotropic, vasodilator, anti-angiogenic, antithrombotic, anti-inflammatory, host defense, antiproliferative and antioxidant, excessive production can be cytotoxic, vasoconstrictor, pro-angiogenic, prothrombotic, pro-inflammatory, pro-proliferative and oxidant, it is because endogenous production of reactive nitrogen and/o oxygen intermediates. The endogenous inhibitor of the nitric oxide synthase, asymmetric dimethylarginine (ADMA), by reducing nitric oxide (NO) availability, may trigger pathologic effects. A high plasma concentration of ADMA may represent an important cardiovascular factor risk. The review explores the collective knowledge of the role ADMA in human biology, pathobiology, bioclinic and new opportunities in prevention and treatment.

Key words: ADMA (asymmetric dimethylarginine), biochemistry,

biology, cell signaling, free radical, homeostasis, molecular cell biology, neuroscience, nitric oxide (NO), nitric oxide-synthetases (NOS), pathobiology, pathology, pharmacology, radical nitrogen species (RNS), radical oxygen species (ROS), therapeutic.

Introducción

La comunicación en los organismos complejos es un fenómeno por medio del cual garantizan la génesis de la homeostasis, que es la base del trabajo en grupo, en aras de garantizar eventos como la aclimatación frente a un cambio interno o externo. En 1980 aparecen los gases en la trama, con la aparición en escena del óxido nítrico, con el posterior descubrimiento en escena del monóxido de carbono (CO) de producción endógena. Esta transmisión celular (*gasocrina* o *eolocrina*) es en la actualidad uno de los focos de estudio más prolíficos y, en especial, la temática del óxido nítrico es un campo de muy rápida y creciente importancia en biología, patobiología, bioclínica y terapia farmacológica humana, desde su mención *ad honorem* como la molécula del año en 1992.

El óxido nítrico es un radical libre gaseoso que posee importantes funciones en señalamiento celular, expresión y regulación génica, energética celular, proliferación celular y citostasis, e inmunidad celular y tolerancia, incluso funciones inflamatorias. Aunque el óxido nítrico desempeña

papeles beneficiosos como citotrófico, vasodilatador, antiangiogénico, anti-trombótico, antiinflamatorio, en defensa inmune del huésped, anti-proliferativo y antioxidante, su excesiva producción puede ser citotóxica, vasoconstrictora, proangiogénica, pro-trombótica, proinflamatoria, proproliferativa (mitógeno) y oxidante, a causa de la producción endógena de intermediarios reactivos del nitrógeno o el oxígeno[1-3].

Con esta revisión pretendemos ofrecer una visión actual del conocimiento integral de la biología, la patología y la clínica humana de la di-metil-arginina asimétrica (ADMA), como reguladora del óxido nítrico, y las nuevas oportunidades en prevención, promoción y terapia farmacológica de esta molécula, todo esto en aras de ofrecer un material en idioma español que sea realmente útil.

El óxido nítrico es una interesante molécula con un comportamiento complejo en condiciones normales y patológicas. Su conocimiento ha sido fundamental para explicar ciertos fenómenos, en especial, los relacionados con entidades nosológicas que son verdaderos problemas de salud pública, como lo son las enfermedades cardiovasculares. Es por eso que el hallazgo de ADMA como un inhibidor endógeno de las sintetasas del óxido nítrico abre un nuevo campo en lo relacionado con biología, patobiología, bioclínica y terapia farmacológica humana.

Metodología

Para llevar a cabo la revisión, decidimos consultar y revisar la literatura científica médica humana, haciendo una búsqueda electrónica en PUBMEDLINE (*National Library of Medicine database*)[4] y algunos bancos de genética humana, tales como el Banco del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos[6], el Banco de la Universidad de Alberta en Canadá[7], el Banco Enciclopedia de Genes y Genomas de Kyoto en Japón[6] y el Banco MIM (*Mendelian Inheritance McKusick*)[8]. Utilizaremos las nomenclaturas aceptadas por la *Human Genome Organization* (HUGO)[9] y la codificación asignada por el banco MIM para nominar genes, proteínas y enfermedades, dado que, en la actualidad, se utiliza ampliamente en biología, patología y clínica humana; tal vez el MIM es el mayor banco de información existente, es actualizado día a día y es de obligatorio conocimiento y consulta en estas áreas. Para documentar la función de las proteínas codificadas consultamos los bancos *GeneAtlas*[10], *UniProtKB/Swiss-Prot*[11] y *Genecard*[12], éste último formado por el asocio de dos grandes en genética: el Instituto Weizzman y el Instituto Xennex.Inc.

Para los aspectos bioquímicos, en especial en lo relacionado con enzimas, se consultó también el banco de la *International Union of*

Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB)[13]. Los aspectos farmacológicos y toxicológicos se documentaron a partir de la *Farmacología y terapéutica* de Goodman & Gilman, editada por J. G. Hardman y L. E. Limbird *et al.*[14]. Asimismo, como fuente adicional, consultamos lo que se considera un texto fundamental sobre las enfermedades del metabolismo humano, la *Enciclopedia de las enfermedades metabólicas humanas*, editada por Scriver[15]. Los aspectos bioclínicos se fundamentaron, además de todas las fuentes anteriores, con la consulta del banco *The Human Gene Mutation Database*, del Instituto de Genética Médica de la Universidad Cardiff[16]. Finalmente, para el sustento adecuado de lo relacionado con la hematología e inmunología, se consultaron tres grandes textos enciclopédicos en este campo, como son el texto editado por Richard Stiehm[17], el editado por W. Paul[18] y el editado por Stamtoyannopoulos *et al.*[19].

Contextualización y definición del problema

Por mucho tiempo el óxido nítrico se ha reconocido como un gas nocivo y un agente de contaminación ambiental y, dentro de los parámetros de la biología, resulta bastante curioso y paradójico su papel como un mediador de la comunicación celular que ejerce acciones celulares autocrinas, tisulares

paracrinas y sistémicas endocrinas; esto último porque puede ser transportado por proteínas plasmáticas (por ejemplo, albúmina y hemoglobina) desde un sitio primario de biosíntesis a sitios blanco distantes.

Se ha estimado que la concentración de nitrosotioles plasmáticos es tan sólo de 1uM, cuya forma más abundante es la nitroso-albúmina, y se ha sugerido que está directamente relacionada con la concentración intracelular. Otros transportadores plasmáticos son la proteína de membrana del eritrocito, AE1 (intercambiador aniónico), que en la nomenclatura especializada de antígenos de superficie hematoinmune corresponde a CD233, y la transpeptidasa gamma-glutamyl-cisteína a CD224[20].

En realidad, al cubrir su temática, es deducible que el panorama ha cambiado en muy pocos años desde la descripción inicial como una sustancia vasoactiva, hasta como una sustancia con múltiples funciones que actúa en casi todo tipo de célula, con una dinámica clave como: neurotransmisor, en especial, en el aprendizaje, la memoria y la fase cefálica de la excitación sexual; panregulador del músculo liso (por ejemplo, vasodilación, vaciamiento gástrico y erección del pene); regulador vascular de corazón y riñones; regulador hematoinmune (inmunidad, tolerancia, inflamación, agregación plaquetaria); y regulador

de la liberación hormonal y de neurotransmisores[21].

Fisiología y patofisiología del óxido nítrico

Sus funciones celulares fisiológicas están enfocadas a la regulación del metabolismo energético, la regulación de la expresión génica, la regulación de la división y la proliferación celulares, la regulación de la decisión entre vida y muerte, la regulación del metabolismo hidroelectrolítico y la regulación de las cascadas de transducción de señales. A partir de estas funciones fisiológicas celulares se fundamenta la regulación de la actividad contractil del músculo liso y el músculo estriado, tanto esquelético como cardíaco, la actividad hematoinmune (tanto inmunidad como autoinmunidad), la actividad neurobioquímica y la actividad vascular, entre otras[21].

Su papel en el metabolismo energético es múltiple, pero es importante mencionar que, por medio de la generación de GMPC, el óxido nítrico activa la expresión del gen codificante de PGC1A (coactivador isoforma 1 alfa para el factor de transcripción PPAR γ), el cual ha mostrado convincentemente una actividad que propicia la generación de mitocondrias (biogénesis mitocondrial), ya que actúa como un regulador positivo de la actividad de los factores de transcrip-

ción *nuclear respiratory factors* (NRF) y *mitochondrial transcription factor A* (mtTFA), que son reguladores maestros de la expresión de genes nucleares de destino mitocondrial y de genes del genoma mitocondrial, respectivamente[22].

Es así que se puede determinar groseramente que las concentraciones nanomolares son antioxidantes, vasculotróficas (vasodilatador, regulador de la permeabilidad, regulador de la angiogénesis), antitrombóticas, antiinflamatorias, antiapoptóticas y antiproliferativas (citostasis) y, por el contrario, las concentraciones micromolares son prooxidantes, vasopáticas (vasoconstrictoras, propermeabilidad, proangiogénicas), protrombóticas, proinflamatorias, proapoptóticas y promitógenas. En el determinante patológico para los vasos, la activación desaforada de la isoforma, clásicamente denominada inducible, se relaciona con la hipotensión grave y la actividad cardíaca inotrópica negativa en el contexto de la sepsis[23, 24].

Una temática fundamental del papel que tiene el óxido nítrico en la inmunidad es el de la nitración como un factor asociado en la inmunogenicidad de antígenos, lo que es clave en inmunidad y en autoinmunidad. En relación con esto último, el óxido nítrico es un factor proapoptótico para linfocitos T autorreactivos, tanto a nivel central, en el timo, en forma coactiva con el factor de crecimiento para

células T derivado del estroma tímico (TSTGF), como periféricamente[25].

Otra función biológica del óxido nítrico es la regulación del metabolismo del hierro. Los niveles elevados de óxido nítrico unen a las proteínas *iron regulatory proteins* (IRP) —reguladoras del hierro—, las cuales pasan de comportarse enzimáticamente como aconitasas-citosólicas a hacerlo como proteínas IRP, que unen regiones reguladoras del tipo *untranslated region* (UTR) no traducibles génicamente, es decir, que son regiones de ARN mensajero que no son codificadoras de segmentos proteicos en los extremos de los ARN mensajeros que codifican para varias proteínas involucradas en la biodinámica del hierro y, en esa forma, evitan que sean traducidas génicamente a sus proteínas correspondientes. En la anemia de las enfermedades crónicas, mediante este mecanismo, hay un exceso de almacenamiento de hierro reticuloendotelial, que no permite su disposición para la hemoglobina[26].

Regulación de las sintetasas de óxido nítrico por la di-metil-arginina asimétrica

Sintetasas de óxido nítrico

Hasta ahora se han identificado 8 isoformas de sintetasas de óxido nítrico, de las cuales las mejor caracteri-

zadas son las isoformas NOS1, NOS2A y NOS3; la NOS2B, la NOS2C, la NOS4 y la mtNOS (mitocondrial) están siendo caracterizadas inicialmente estructural y funcionalmente. Fuera de ello, la enzima *NADPH-dependent diflavin oxidoreductase 1* (NDOR1, también denominada NR1) es una octava enzima con actividad de biosíntesis de óxido nítrico, de alta expresión en la placenta y en líneas neoplásicas.

Existen reportes sobre la existencia de isoenzimas sintetasas del óxido nítrico (NOS), como uno que muestra la existencia de una enzima que con-

vierte directamente la arginina estructural de la bradicinina hacia L-citrulina y óxido nítrico, a partir del cerebelo de la rata. Clásicamente se ha aceptado que las isoformas NOS1 y NOS3 son consistentes con una expresión basal y que la isoforma NOS2 es de expresión inducible, en particular en células fagocíticas. Sin embargo, el panorama es más complejo y hoy se aprecia que la NOS2 es esencial en algunos sitios de la economía y que las NOS1 y NOS3 son inducibles en otros sitios bajo ciertas condiciones. En la tabla 1 se expone la genética, la genómica, la proteómica y la patobiología de estas enzimas.

Tabla 1
Genética, genómica, proteómica y patología de las NOS y sus proteínas reguladoras

Proteína	MIM Gen	Locus gene-atlas	Código gene-card	Código UniProtKB/Swiss-Prot	Códigos	Función enzima IUBMB	Código	Entidad patológica monogénica (código MIM)
NOS1 (nNOS: neuronal)	163731	12q24.2-24.31	HGNC:7872	GC12M116111	P29475	Óxido-reductasa	1.14.13.39	Estenosis pilórica hipertrófica infantil (MIM179010)
NOS2A (iNOS: inducible macrófago-hepatocito)	163370	17cen-q11.2	HGNC:7873	GC17M023107	P35228	Óxido-reductasa	1.14.13.39	Hipertensión arterial esencial (MIM145500), Resistencia a infección malárica (MIM248310), gen de susceptibilidad a diabetes mellitus tipo 1, gen modificador de nefropatía diabética en diabetes mellitus tipo 1, gen modificador en enfermedad de Parkinson, ¿esclerosis múltiple?

(continúa)

(continuación)

Proteína	MIM Gen	Locus gene-atlas	Código gene-card	Código UniProtKB/Swiss-Prot	Códigos	Función enzima IUBMB	Código	Entidad patológica monogénica (código MIM)
NOS2B	600719	17p13.1-q25	HGNC: 7874	GC17U900582	P81272	Óxido-reductasa	1.14.13.39	Aún no
NOS2C	600720	17p13.1-q25	HGNC: 7875	GC17U900583	Q14961	Óxido-reductasa	1.14.13.39	Aún no
NOS3	163729	7q36	HGNC: 7876	GC07P150125	P29474, O14937, Q495E5, Q548C1, Q674R7, Q6GSL5	Óxido-reductasa	1.14.13.39	Susceptibilidad a vasoespasmos coronario y enfermedad isquémica cardíaca, susceptibilidad a hipertensión gestacional, hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión resistente a terapia farmacológica convencional, susceptibilidad a enfermedad de Alzheimer de presentación tardía, gen modificador de nefropatía diabética en diabetes mellitus tipo 1, gen modificador en la enfermedad poliquística del adulto autosómica dominante, gen modificador en la enfermedad de Fabry.
NOS4(NOS condrocito)	163728	No definido aún	No definido aún	No definido aún	No definido aún	Óxido-reductasa	1.14.13.39	Aún no
NOS Mitocondrial (AtNOS/C4ORF14/MGC3232)	No definido aún	4q12	HGNC: 28473	GC04M057670	No definido aún	Óxido-reductasa	1.14.13.39	Aún no
NDOR1 (NADPH-dependent diflavin oxidoreductase 1-)	606073	9q34.2	HGNC: 29838	GC09P137375	Q86US9, Q96BC6, Q9UHB4	Óxido-reductasa	No definido claramente aún	Aún no

Por su estructura y función, estas enzimas están en el grupo I en la clasificación general de enzimas, es decir, son oxidorreductasas. Actualmente se asume que son enzimas cuya actividad es la oxigenación del nitrógeno del grupo guanidino de la L-arginina y la reducción de la coenzima NADPH (forma reducida del nucleótido fosfato de adenina-nicotinamida). Las NOS poseen dos grandes módulos proteicos: uno es un módulo reductasa (también denominado diaforasa) carboxiterminal con un dominio reductasa de la coenzima NADPH, un dominio reductasa de la coenzima FAD, un dominio reductasa de la coenzima FMN y un dominio que se une a calmodulina; y el segundo es un módulo oxidasa aminoterminal con un dominio oxigenasa de la coenzima BH₄, un dominio oxigenasa del tipo HEMO y el dominio ligador del sustrato L-arginina. Como parte de la reacción, se forma un intermediario altamente reactivo denominado N-hidroxi-L-arginina, el cual se forma por la oxidación inicial que es sustentada por los electrones provenientes del NADPH y de la incorporación de un átomo de oxígeno que se obtiene a partir del oxígeno molecular. La N-hidroxi-L-arginina, tras una oxidación posterior que necesita de dos electrones donados por BH₄, puede liberar la L-citrulina y el óxido nítrico. En la estequiometría total se observa que se usan 1,5 mol de NADPH y 2 mol de oxígeno molecular[27].

Las chaperoninas Hsp90 se acoplan a las NOS y las activan. Las Hsp90 forman un complejo con su familiar Hsp70 por medio de la proteína de acople HOP/STIP1 (*hsp70/hsp90-organizing protein/stress-induced phosphoprotein 1*). La actividad moldeadora dependiente de la ATPasa de las Hsp90 es activada por la proteína p38/AHSA1 (*activator of heat-shock 90 kd protein ATPase 1*)[28].

Definición de la di-metil-arginina asimétrica, ADMA

La di-metil-arginina asimétrica) es el inhibidor endógeno de las NOS, originalmente descubierta como una toxina urémica, la cual se une al sitio de entrada de la L-arginina compitiendo con ésta; esto favorece la inhibición enzimática. Otro potente inhibidor de las mismas condiciones es la N (omega)-metil-L-arginina (MMA)[29, 30].

Biosíntesis: bioquímica básica de las enzimas biosintetizadoras del ADMA

Se biosintetiza mediante la metilación del nitrógeno guanidino de las argininas estructurales proteicas por las enzimas proteína-arginina-metiltransferasas (PRMT), cuya actividad depende de la s-adenosil-metionina, y posteriormente, es liberada proteolíticamente.

camente. Inicialmente, se genera el intermediario mono-metil (L-NMMA).

Las PRMT se clasifican en dos grandes grupos, las del tipo I (PRMT1, PRMT3, PRMT4 y PRMT6), que sintetizan la molécula asimétrica (ADMA), y las del tipo II (PRMT5 y PRMT7), que sintetizan la molécula simétrica (SMDA). Las transferasas PRMT2, PRMT8 y PRMT9 no se han clasificado aún. Las proteínas arginina-metiladas tienen una alta tasa de recambio.

La metilación irreversible de la arginina como tal es un proceso de gran esencia biológica, que regula procesos como la transcripción génica, la traducción génica y el corte y el empalme alternativo del ARN mensajero (*splicing*). La metilación de la arginina es un mecanismo protector en contra de las modificaciones por dicarbonilos reactivos tales como el metil-glioxal (MG), el cual es una molécula producto colateral de la glicólisis y otras vías metabólicas, con actividad citotóxica, que modifica proteínas y ácidos nucleicos, y el cual naturalmente se neutraliza mediante la detoxificación catalizada por el sistema enzimático glioxalasa y el sistema de las carbonil-reductasas. La arginina natural y el intermediario monometil-arginina proteicas son blanco entre otras reacciones de la deiminación por enzimas PAD (proteína-arginina-deimasas), como una modificación postraducio-

nal normal que fuera de ser un mecanismo regulador de la función proteica, adicionalmente en forma favorable por competición de sustrato inhibe la modificación por MG hacia productos de glicosilación avanzada, AGE. Como es irreversible, es evidente que sólo se neutraliza por proteólisis[31].

Biocatabolismo: bioquímica básica de las enzimas biocatabolizadoras

La ADMA tiene su propio ciclo metabólico. Las di-metil-arginina-dimetil-amino-hidrolasas (DDAH) son enzimas intracelulares que catabolizan por hidrólisis la ADMA y, así, regulan su concentración. Por medio de mecanismos aún no claros, la DDAH2 puede regular negativamente la secreción de su sustrato ADMA e incrementa la expresión de VEGFA/VPF (factor de crecimiento vascular endotelial isoforma A/factor de permeabilidad vascular). No toda la ADMA es degradada y escapa a partir de las células a través de transportadores para aminoácidos catiónicos, los cuales también están implicados en la captación por otras células o en la recaptación por parte de la misma célula que lo produce. La ADMA se elimina por riñón e hígado y, en parte, puede excretarse por vía urinaria. Tanto las PRMT como las DDAH son reguladas por estrés de oxidoreducción[32].

En la tabla 2 se consignan la y la patobiología de las diversas genética, la genómica, la proteómica enzimas.

Tabla 2
Genética, genómica, proteómica y patología del ADMA

Proteína	MIM Gen	Locus gene-atlas	Código gene-card	Código UniProtKB/Swiss-Prot	Códigos	Función enzima IUBMB	Código	Entidad patológica monogénica (código MIM)
DDAH1 (dimethyl arginine dimethyl laminohydrolase 1-)	604743	1p22	HGNC: 2715	GC01M085496	O94760, Q5VWX2	di-metil-arginina-metil-amino-hidrolasa	EC 3.5.3.18	Aún no
DDAH2 (dimethyl arginine dimethylaminohydrolase 2-)	604744	6p21.3	HGNC: 2716	GC06M031803	O95865, Q5SRR8, Q5SRR9	di-metil-arginina-metil-amino-hidrolasa	EC 3.5.3.18	Aún no
PRMT1 /HRMT1L2 (HMT1-LIKE 2)/ IR1B4 (interferon receptor 1-bound protein 4)/ HCP1/ANMI	602950	19q13	HGNC: 5187	No definido aún	Q99873, Q2VP93, Q8WUW5	Arginina-metil-transferasa	EC 2.1.1.-	Aún no
PRMT2/HRMT1L1	601961	21q22.3	HGNC: 5186	No definido aún	P55345, Q498Y5, Q49AF9	Arginina-metil-transferasa	EC 2.1.1.-	Aún no
PRMT3	603190	11p15.1	HGNC: 30163	No definido aún	O60678, Q8WUV3	Arginina-metil-transferasa	EC 2.1.1.-	Aún no
PRMT4/CARM1 (coactivator-associated arginine methyl-transferase 1)	603934	19p13.2	HGNC: 23393	GC19P010843	Q86X55	Arginina-metil-transferasa	EC 2.1.1.-	Aún no
PRMT5/HRMT1L5/SKB1(SHK1 kinase-binding protein 1, s. pombe, homolog of)/ IBP72(ICLN-binding protein, 72-KD)	604045	14q11.2-21	HGNC: 10894	No definido aún	O14744	Arginina-metil-transferasa	EC 2.1.1.-	Aún no
PRMT6/HRMT6	608274	1p13.2	HGNC: 18241	No definido aún	Q96LA8	Arginina-metil-transferasa	EC 2.1.1.-	Aún no
PRMT7	610087	16q22.1	HGNC: 25557	GC16P066902	Q9NVM4	Arginina-metil-transferasa	EC 2.1.1.-	Aún no
PRMT8/HRMT1L3/HRMT1L4	610086	12p13.3	HGNC: 5188	No definido aún	Q9NR22	Arginina-metil-transferasa	EC 2.1.1.-	Aún
PRMT9/FBXO11/VIT1	607871	2p21	HGNC: 13590	GC02M047945	Q86XK2, Q52ZP1, Q53RT5	Arginina-metil-transferasa	EC 2.1.1.-	Baja expresión en lesiones cutáneas por vitiligo

Patología clínica de la ADMA: un nuevo marcador de enfermedad cardiovascular

Los niveles de ADMA están elevados en insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular (enfermedad hipertensiva, incluso las variantes gestacionales), diabetes, aterosclerosis, hiperhomocisteinemia) y en el síndrome metabólico X (de Reaven). De tal forma que aparece como un nuevo marcador de riesgo en este campo, pero su valor pronóstico permanece sin definirse[33, 34].

Terapia farmacológica de la ADMA

Gran parte de la terapéutica farmacológica y no farmacológica para las entidades nosológicas mencionadas afecta negativamente los niveles plasmáticos de ADMA.

Por otra parte, el desarrollo de inhibidores de la biosíntesis de ADMA

es un promisorio campo de investigación en diseño de fármacos. Además, teóricamente la molécula o sus derivados serían clave en estados patológicos en los cuales la causa o la consecuencia son los elevados niveles de óxido nítrico. Por lo tanto, es un blanco potencial para intervenciones terapéuticas[35-37].

Conclusión

El óxido nítrico y sus derivados reactivos, tanto los radicales libres como los que no los son, generan una problemática llamativa, interesante y ante todo importantísima en el comportamiento celular, tisular y sistémico. Es un tema fascinante con múltiples ramas y nodos confluentes en la temática biológica y patológica. El hecho de que se pueda modular la producción de ADMA, abre nuevas ventanas en terapia farmacológica, en particular, en lo relacionado con la patología cardiovascular.

Bibliografía

1. Perbal B. *Communication is the key*. Cell Commun Signal, 2003; 1: 3-4.
2. Koshland DE. *The molecule of the year*. Science. 1992; 258: 1861.
3. Culotta E, Koshland DE. *NO: new is good news*. Science. 1992; 258: 1862-5.
4. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/disppubmed>. Fecha de acceso 5 de octubre de 2006.
5. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/disppgenbank>. Fecha de acceso 5 de octubre de 2006.

6. URL disponible en: <http://www.medgen.med.ualberta.ca>. Fecha de acceso 5 de octubre de 2006.
7. URL disponible en: <http://genoma.ad.jp/kegg/pqtway/map/map011100.html>. Fecha de acceso 5 de octubre de 2006.
8. URL disponible en: <http://www.hugo-international.org/index.html>, o <http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/>. Fecha de acceso 5 de octubre de 2006.
9. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim>. Fecha de acceso 5 de octubre de 2006.
10. URL disponible en: <http://www.dsi.univ-paris5.fr/genatlas/>. Fecha de acceso 5 de octubre de 2006.
11. URL disponible en: <http://www.expasy.org/uniprot/>. Fecha de acceso 5 de octubre de 2006.
12. URL disponible en: <http://www.genecards.org/>, <http://www.weizmann.ac.il/> o <http://www.xennexinc.com/>. Fecha de acceso 5 de octubre de 2006.
13. URL disponible en: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/>. Fecha de acceso 5 de octubre de 2006. Se deben ajustar a las normas de Vancouver en lo relacionado con información electrónica (ver icmje.org en bibliografía que da un enlace a la *National Medical Library*).
14. Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10a. ed., New York. McGraw-Hill Professional; 2005.
15. Scriver CR, Sly WS, Childs B, *et al.* *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, 8a. ed., New York. McGraw-Hill Professional; 2001.
16. URL disponible en http://www.cardiff.ac.uk/medicine/medical_genetics/index.htm. Fecha de acceso 5 de octubre de 2006.
17. Paul WE. *Fundamental immunology*, 5a. ed., New York. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
18. Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlumutter RM, *et al.* *The molecular basis of blood disorders*. 3a. ed., New York. Editorial Saunders, 2001.
19. Sthiem ER, Ochs HD, Winklestein JA, *et al.* *Immunology disorders in infants and children*. 5a. ed., New York. Editorial Saunders, 2004.
20. Datta B, Tufnell-Barrel T, Bleasdale RA, *et al.* *Red blood cell nitric oxide as an endocrine vasoregulator*. *Circulation* 2004; 109: 1339-42.
21. Thippeswamy T, McKay JS, Quinn JP, *et al.* *Nitric oxide, a biological double-faced janus -is this good or bad?* *Histol Histopathol* 2006; 21: 445-58.
22. Brown GC. *NO says yes to mitochondria*. *Science* 2003; 299: 838-9.
23. Hare JM. *Nitric oxide and excitation-contraction coupling*. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 719-29.
24. Ungvari Z, Gupte SA, Recchia FA, *et al.* *Role of oxidative-nitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure*. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3: 221-9.
25. Mannick JB. *Immunoregulatory and antimicrobial effects of nitrogen oxides*. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 161-5.
26. Mladenka P, Simunek T, Hubl M, *et al.* *The role of reactive oxygen and nitrogen species in cellular iron metabolism*. *Free Radic Res* 2006; 40: 263-72.
27. Kharitonov SA. *NOS: molecular mechanisms, clinical aspects, therapeutic and monitoring approaches*. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 141-9.

28. Osawa Y, Lowe ER, Everett AC, *et al.* *Proteolytic degradation of nitric oxide synthase: effect of inhibitors and role of hsp90-based chaperones.* J Pharmacol Exp Ther 2003; 304: 493-7.
29. Fliser D. *Asymmetric dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an 'uraemic toxin' to a global cardiovascular risk molecule.* Eur J Clin Invest 2005; 35: 71-9.
30. Stuhlinger MC, Stanger O. *Asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA): a possible link between homocyst(e)ine and endothelial dysfunction.* Curr Drug Metab 2005; 6: 3-14.
31. Fackelmayer FO. *Protein arginine methyltransferases: guardians of the Arg?* TIBS. 2005; 30: 666-71.
32. Teerlink T. *ADMA metabolism and clearance.* Vasc Med 2005; 10 (suppl 1): S73-81.
33. Smith CL, Vallance P. *Cardiovascular tests: use and limits of biochemical markers -therapeutic measurements of ADMA involved in cardiovascular disorders.* Curr Pharm Des 2005; 11: 2177-85.
34. Thomas D, Cambou JP, Zeller M, *et al.* *Groupe epidemiologie et prevention de la Societe Francaise de Cardiologie; Societe Francaise de Cardiologie. [The best of epidemiology and cardiovascular prevention in 2005].* Arch Mal Coeur Vaiss 2006; 99: 49-56.
35. Herrmann W, Obeid R. *Hyperhomocysteinemia and response of methionine cycle intermediates to vitamin treatment in renal patients.* Clin Chem Lab Med 2005; 43: 1039-47.
36. Maas R. *Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA).* Vasc Med 2005; 10 (suppl 1): S49-57.
37. Frey D, Braun O, Briand C, *et al.* *Structure of the mammalian NOS regulator dimethylarginine dimethylaminohydrolase: a basis for the design of specific inhibitors.* Structure 2006; 14: 901-11.