

# ***CRONOBIOLOGÍA*** ***Y*** ***ESTRES OXIDATIVO***

***Estrés Oxidativo; ¿presenta  
cambios temporales?***

*La Habana, marzo 30 del 2009*

*Prof. Titular Yolanda C. Valdés Rodríguez*

Doctor en Ciencias Biológicas  
Instituto de Farmacia y Alimentos  
Universidad de La Habana

# *Clasificación de ritmos biológicos en base a criterios:*

físicos, funcionales, matemáticos, descriptivos, evolutivos, ontogenéticos, etc.

## *Criterio físico,*

se basa en longitud del período de oscilacion



<b>Dominio</b>	<b>Período (Tau)</b>
<b>Ultradiano</b>	<b>&lt; 20 horas</b>
<b>Circadiano</b>	<b>24 ± 4 horas</b>
<i>Diano</i>	<b>24 ± 2 horas</b>
<b>Infradiano</b>	<b>&gt; 28 horas</b>
<i>Circaseptano</i>	<b>7 ± 3 días</b>
<i>Circadiseptano</i>	<b>14 ± 3 días</b>
<i>Circavigintano</i>	<b>21 ± 3 días</b>
<i>Circatrigintano</i>	<b>30 ± 5 días</b>
<i>Circanual</i>	<b>1 año ± 2 meses</b>

Para cada especie existe un día subjetivo: los ratones, cucarachas, búhos, etc., de hábitos nocturnos, inician la actividad cuando oscurece y duermen con el inicio del día. Otras, incluyendo la humana, de hábitos diurno, inician las actividades cotidianas con la salida del sol.

El ritmo sueño-vigilia está encarrilado al ciclo luz-oscuridad mediante un oscilador central o reloj biológico, el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo.

## *Criterio Funcional*

Subdivisión basada en conceptos funcionales:

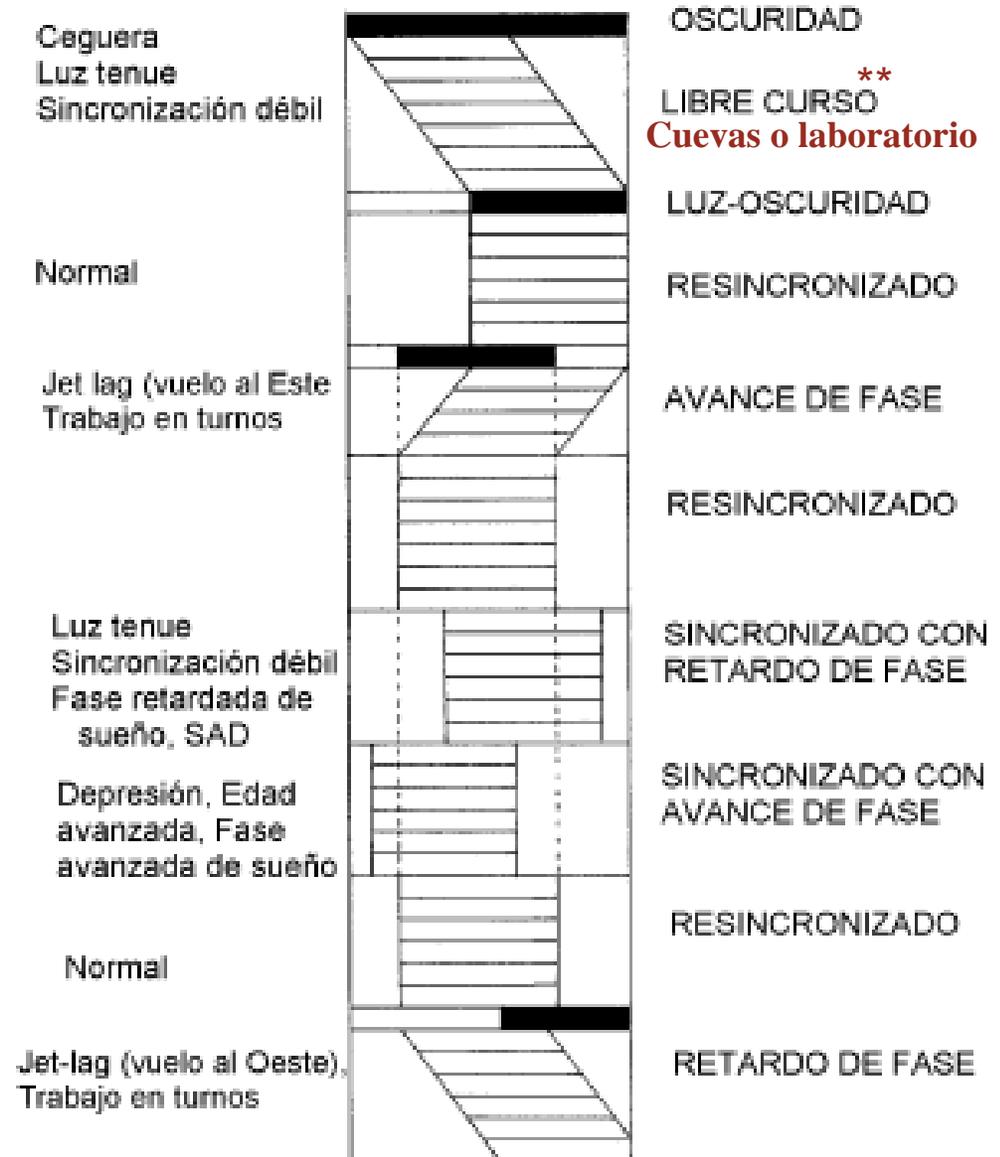
- $\alpha$ , oscilaciones espontáneas de funciones biológicas.
- $\beta$ , periodicidad de la respuesta fisiológica
- $\gamma$ , período de oscilaciones fisiológicas, modulada, alterada o influida por determinantes factores
- $\delta$ , modificaciones del período de oscilación secundaria a manipulación de los ritmos  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$

Estos forman dos subgrupos  $s$  (sincronizados) y  $f$  (curso libre)

- $\beta s1$  o  $\beta f1$ , si la alteración es fisiológica
- $\alpha s2$  o  $\alpha f2$ , si no se relaciona con eventos fisiológicos

Turnos laborales "shift work" desincronizan las funciones biológicas relacionadas con actividad física y mental.

Otros: estrés, ayuno, fatiga, etc., prolongan el periodo de las oscilaciones biológicas



## ***Desincronizadores de ritmos biológicos:***

- Cambios rápidos de zonas, vuelos transmeridiano provocan alteraciones psico fisiológicas o “síndrome jet lag”  
(desincronización entre tiempo biológico/tiempo físico)

Esta fase de cambio ocurre aproximadamente 90 min cada 24 h, la resincronización requiere más tiempo. Existen múltiples factores que pueden acelerar o retardar las fases de cambios

# ¿Cómo llega la información al NSQ?

## *Vías aferentes del NSQ*

### **Tracto retinohipotalámico (TRH)**

*Células ganglionares de la retina*

*Suficiente para señal LUMÍNICA*

### **Tracto geniculado hipotalámico (TGH)**

*Plexo de axones de neuronas del*

*N geniculato lateral (NGL) principal*

*Vía de entrada de señal NO Fótica*

### **Vía del Núcleo Rafe**

*¿vía de integración de señales fótica?*

### **Neuronas tuberomamilar H posterior** Histamina (NT principal)

*(memoria y orientación espacial)*

## *Neurotransmisores*

Glutamato

N-acetil aspartilglutamato (NAAG)

Sustancia P

GABA

Neuropéptido Y (NPY)

Serotonina

**Neurotransmisores de Vías Eferentes del NSQ**

*Hipotálamo*

- NPV del hipotálamo
- Área preóptica
- Área Retroquiasmática

*Péptidos*

- VIP
- Liberador gastrina (GRP)
- Vasopresina (VP)**
- Somatostatina

¿?

**Otros NT**

- Catecolaminas:** NA y DA (niveles elevados en feto, bajo en adultos)

Sintetizados en NSQ

Fuera de NSQ

- Neuropetido Y (NPY)
- Serotonina (5HT)
- aa excitatorios: Glu y Asp
- Histamina

## *Vías eferentes del NSQ*

## *Regulan*

### **Hipotálamo**

### **NPV del hipotálamo**

*Ritmos Sistema Endocrino y SNA*

### **Área preóptica**

*Temperatura, hidroeléctrico y conducta sexual*

### **Área retroquiasmática**

*Señales a corteza cerebral: estado conductual*

*Tronco encefálico: regulación automática*

*Médula espinal: control sensorial y motor*

Numerosos NT son sintetizados en el NSQ:

**GABA**, sintetizado por células del NSQ, la mayoría de conexiones inhibitorias.

**Péptidos** que modulan estímulos luminosos:

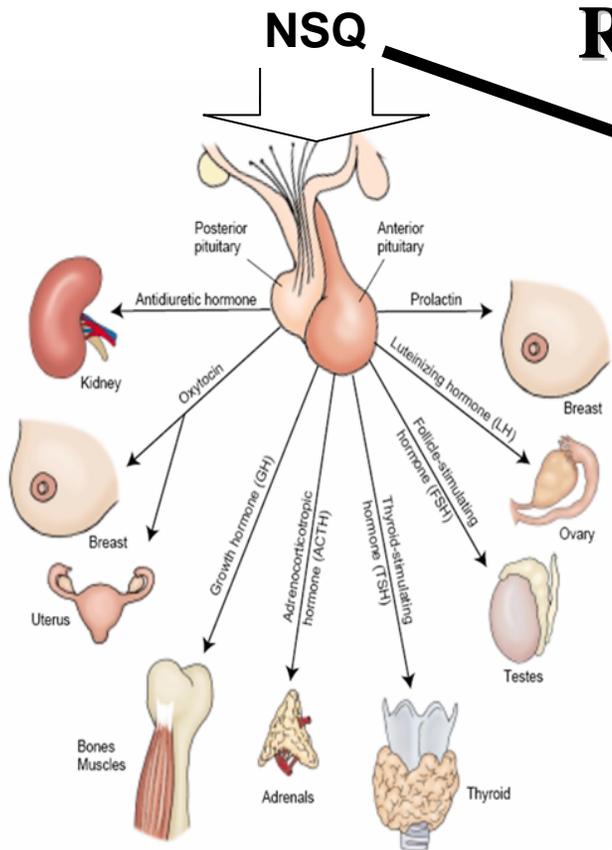
VIP (disminución proporcional a duración de intensidad luminosa.

P. liberador de gastrina (GRP), comportamiento contraria a VIP

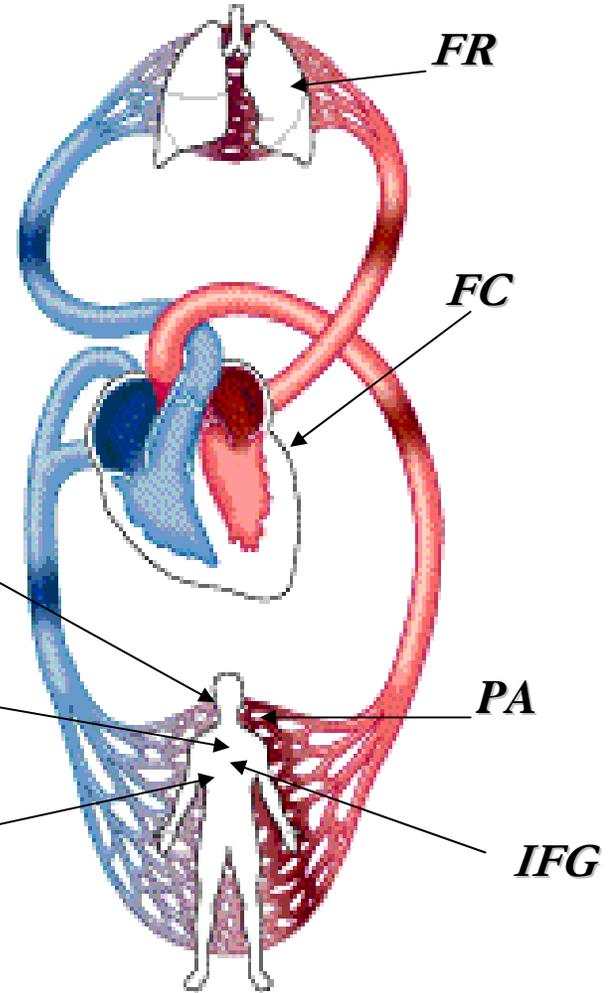
Vasopresina, mas abundante en NSQ, se sintetiza en neuronas DMH

Somatostatina

# Ritmos Fisiológicos de Osciladores periféricos y Periodicidad



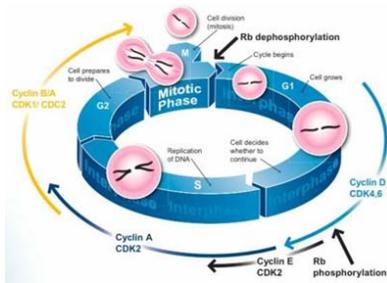
SNA



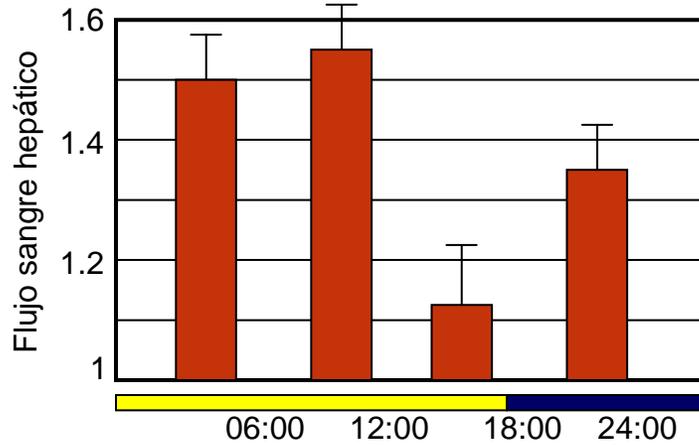
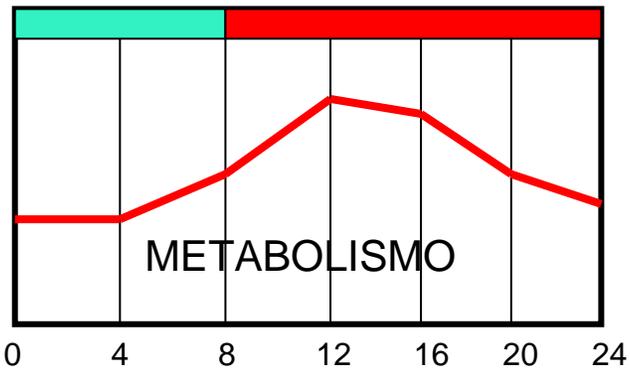
*Temperatura Central*

Actividad del TGI y glándulas anexas

Metabolismo



Ciclo celular



OXIDACIONES

- Hidroxilaciones alifáticas
- Hidroxilaciones aromáticas
- S-desalquilación
- S-oxidación
- Desaminación

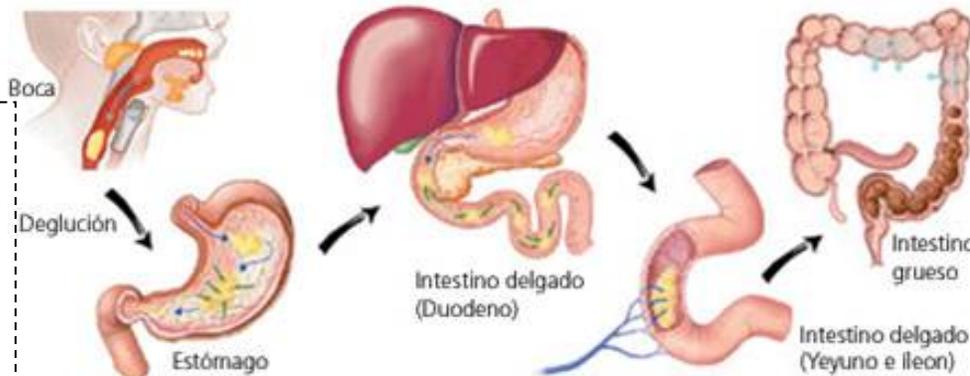
**E**  
**R**  
**O**  
**S**

REDUCCIONES

- Reducción Cetónica
- Nitroreducción

CONJUGACIONES

- Acetilación
- Glucoronidación
- Otros



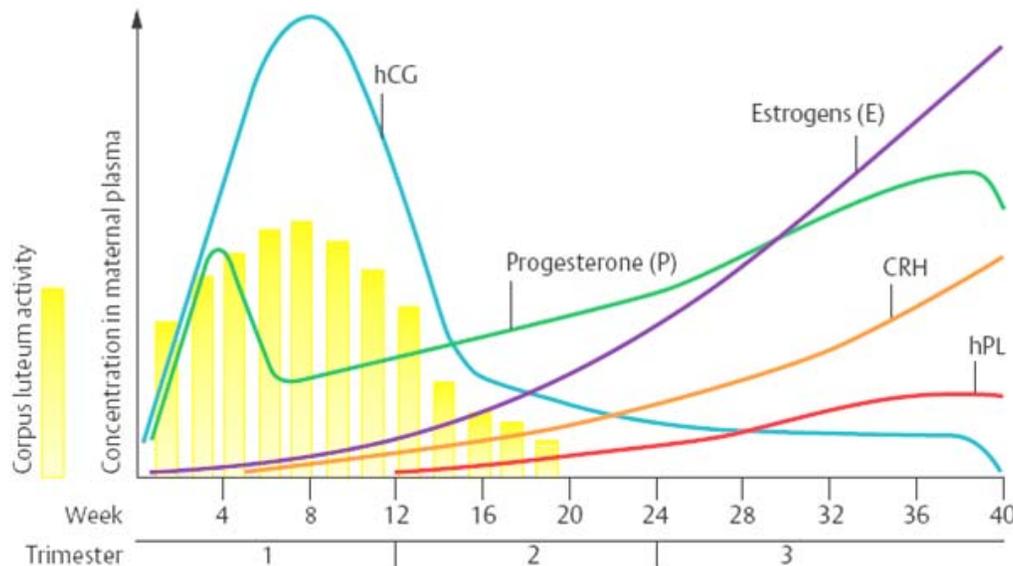
Cyt P-450

Lipofílicos > absorben en la mañana *T<sub>max</sub>* más corto y *C<sub>max</sub>* se eleva ingesta de alimentos en la mañana

Variación de la [HCl]  
Flujo sanguínea TGI  
Vaciamiento gástrico  
*V<sub>mx</sub>* en la mañana

## *Efecto del tiempo de embarazo sobre los niveles de concentración de hormonas en plasma*

El ambiente fetal es cíclico bien por el sistema humoral al cual está sometido o cambios de postura maternos. Registros de actividad motora y FC sugieren que la ritmicidad biológica fetal refleja los ritmos circadianos maternos.



Existe dudas en cuanto al momento de desarrollo del patrón circadiano de sueño-vigilia-alimentación en los lactantes

*Nacimiento → Cambio Temporal de ambiente*

*Neonato deja de estar sometidos a Ritmos*

*Maternos, exhibe patrones ultradianos*

¿Cuándo se establece un patrón circadiano?

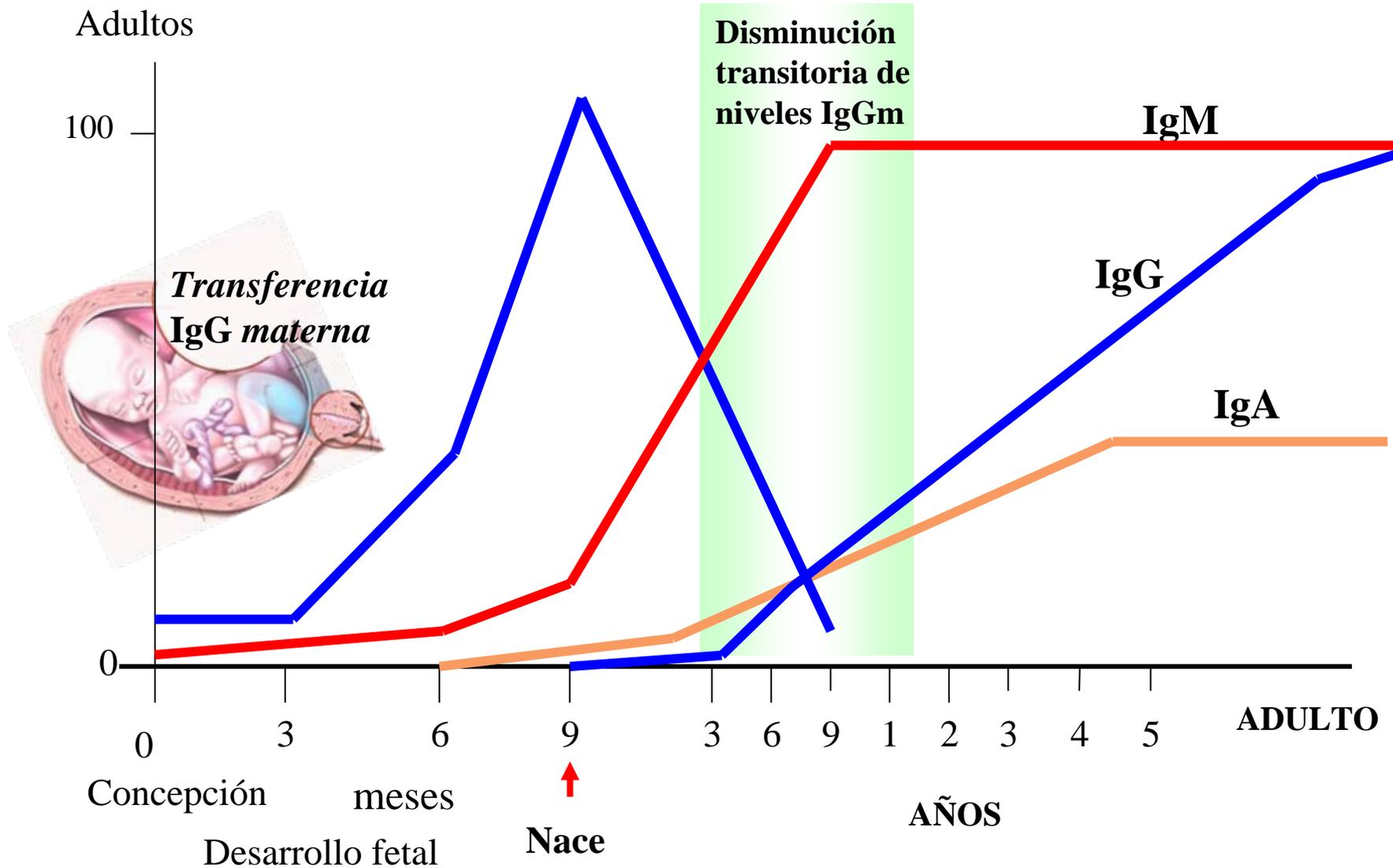
¿Sincronización – Encarrilamiento?

Vigilia-Sueño / Inanición-Alimentación

***CICLO DE ALIMENTACIÓN***



# Otogenia y Patrones de Inmunidad Humoral Adaptativa

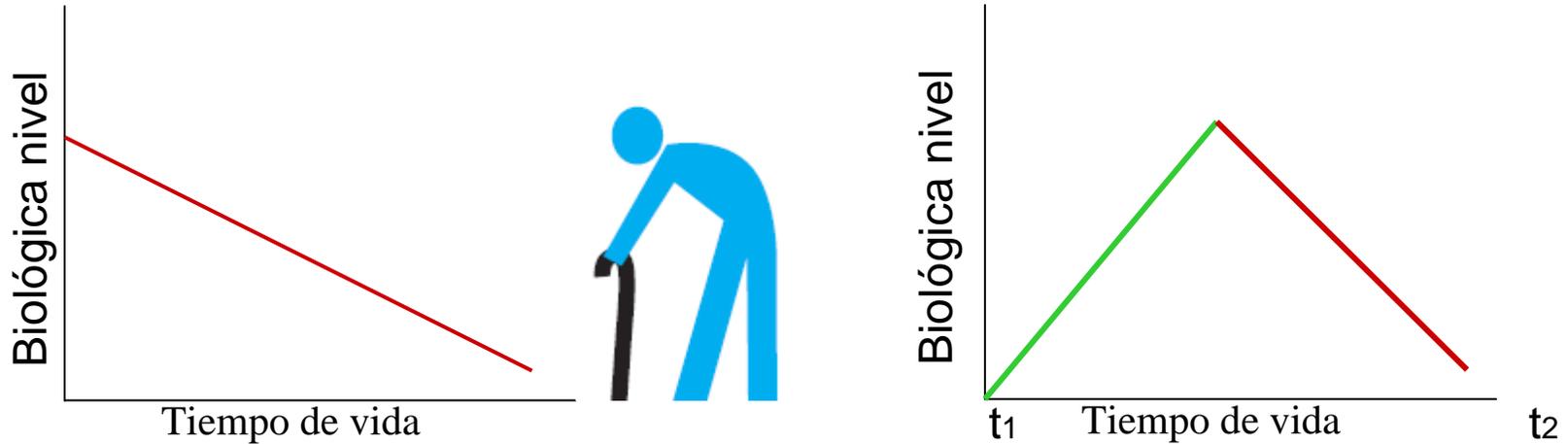


## *Hipótesis del envejecimiento y la Maternidad*

*¿La pérdida funcional de sistemas de temporalización circadiana podría constituir riesgo obstétrico?*

>35 años se considera factor de riesgo obstetrol alto, al igual que DM, multiparidad y nuliparidad, HTA, tumores uterinos, etc., predispone a eclampsia, preeclampsia, HTA transitoria, abortos, prematuria, placenta previa, rotura uterina, etc., se asocian a las EROs. La reducción de la actividad SOD citosólica y GSH en placenta indica incapacidad antioxidante de la gestante añosa.

# *¿Envejecimiento, pérdida de funciones biológicas o desincronización?*



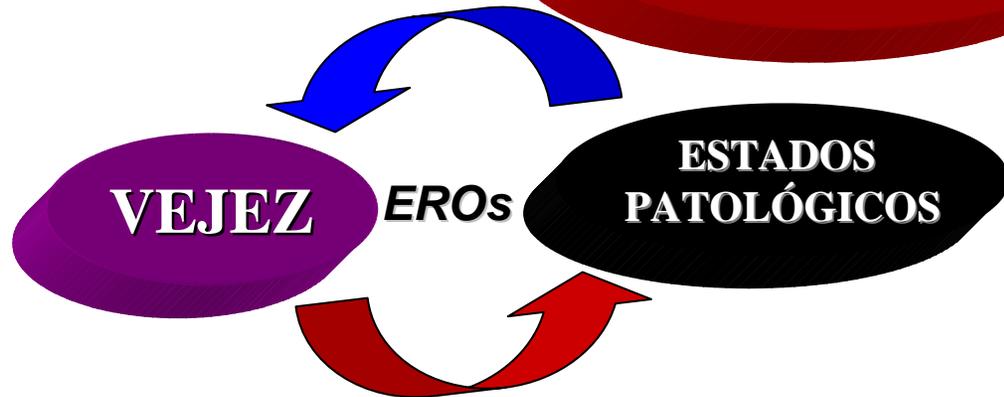
Alteraciones del ciclo sueño puede asociarse a los ritmos de temperatura corporal, secreción de hormonas, ritmo cardiaco y respiratorio (PA), metabolismo de drogas, secreción gástrica, etc.

El geronte se duerme ~7:00 u 8:00 P.M. despierta 8 horas (3:00-4:00 A.M). La temperatura central sube a primeras horas de la mañana, despertará aunque se mantenga soñoliento.

Harman, 1954

*Radicales Libres*

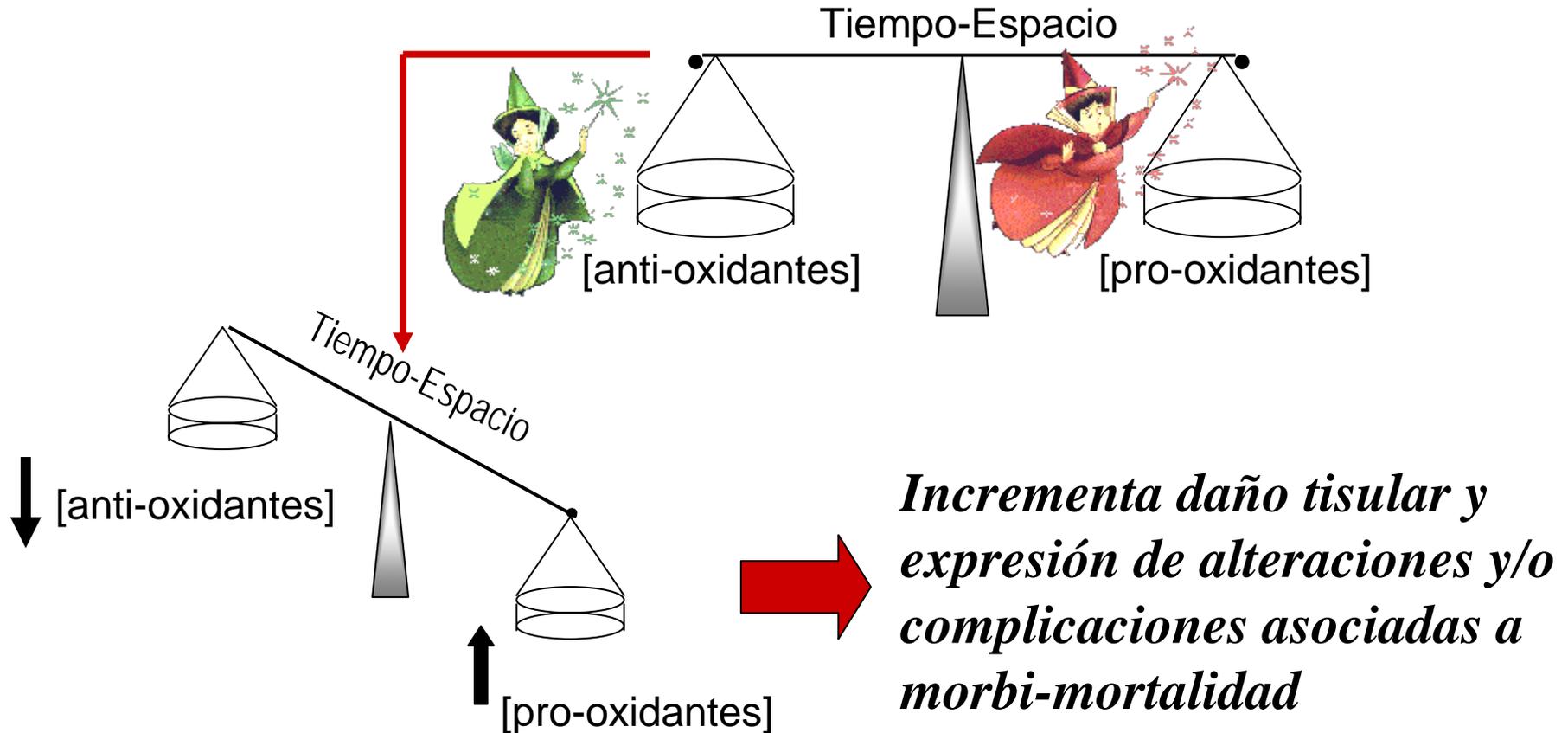
**ENVEJECIMIENTO**



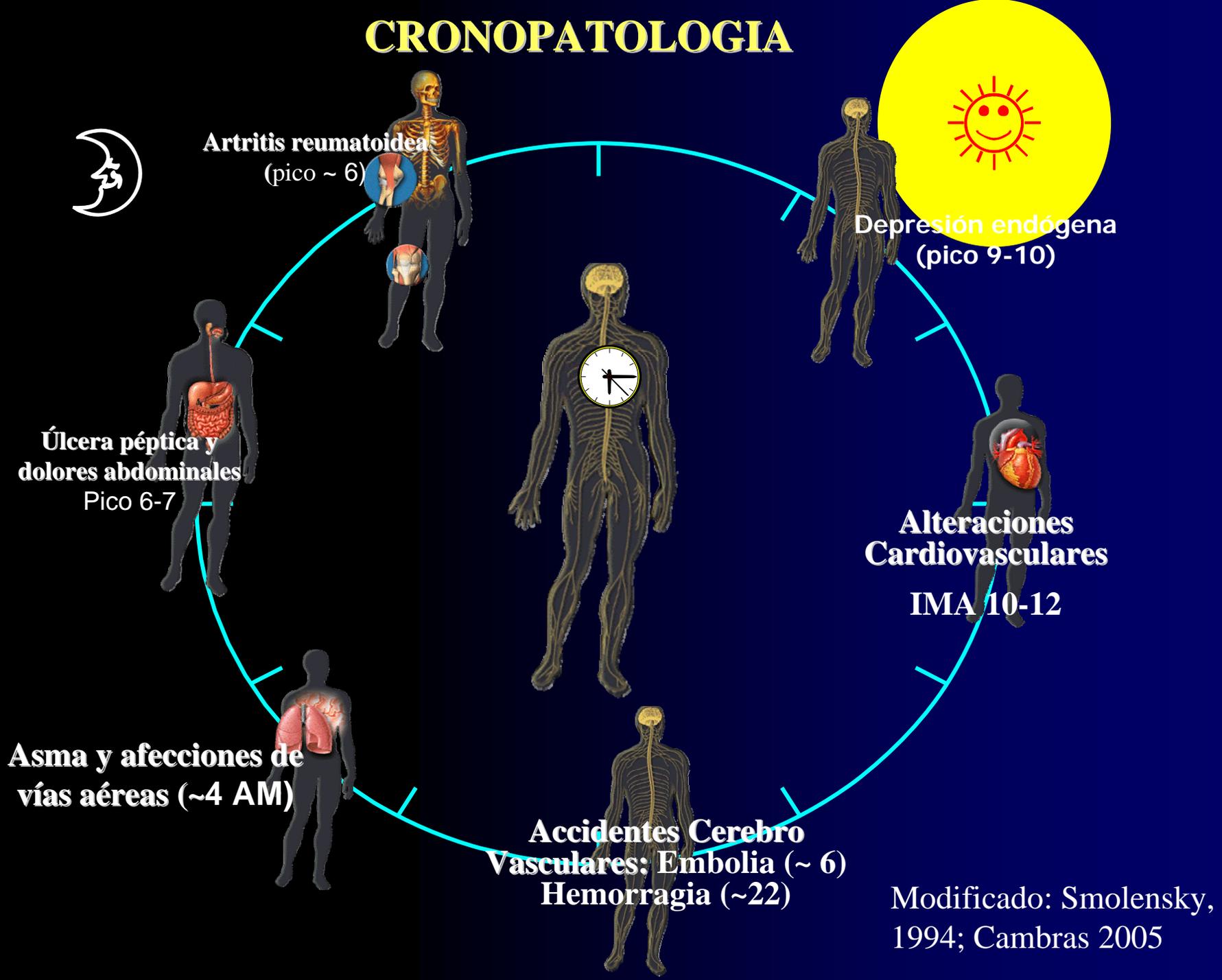
## *Procesos Redox asociados al envejecimiento*

- Reducción de la regeneración tisular
- [EROs] alta en mitocondrias por fallos entre transferencia de  $e^-$  y fosforilación oxidativa
- Peroxidación de lípidos de la membrana mitocondrial
- Daño a proteínas del estroma y membrana mitocondrial
- Daño al ADN mitocondrial y celular

# *Equilibrio Biohemodinámico de Pro y Antioxidantes*



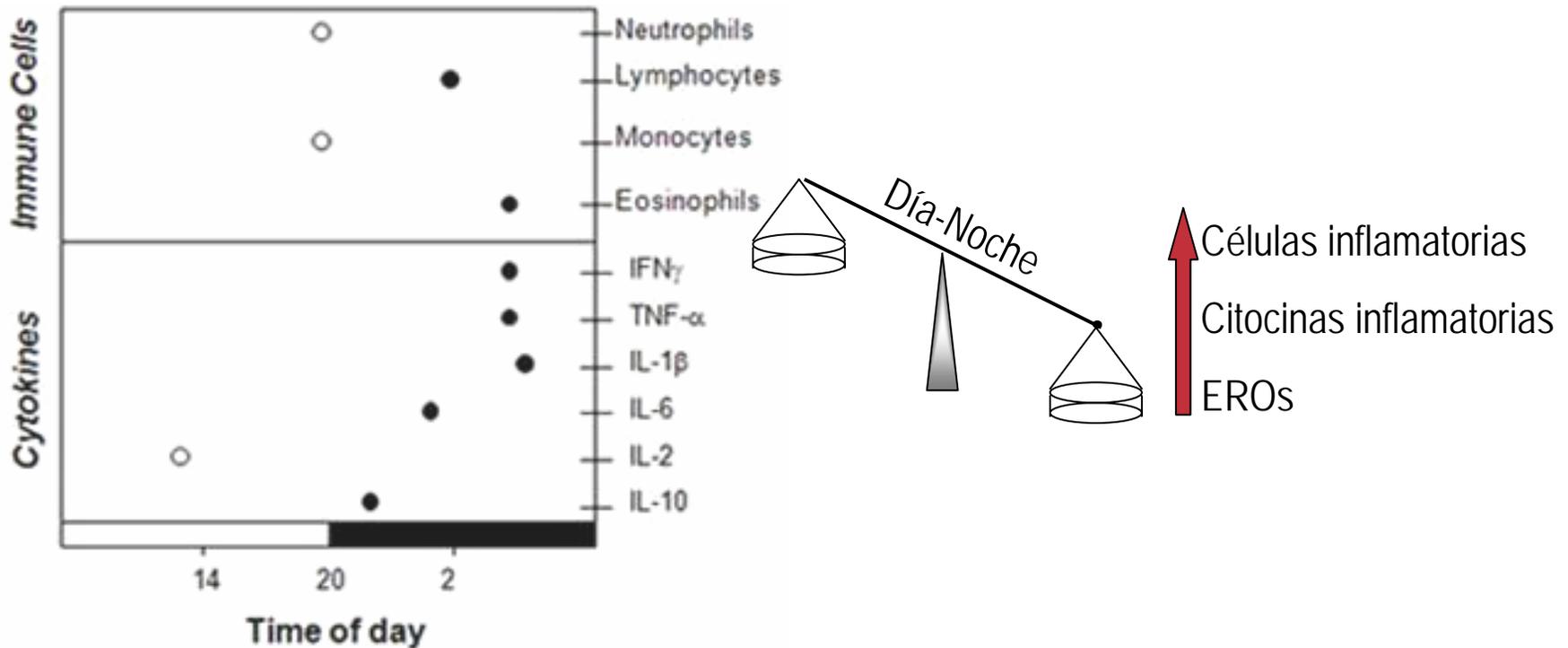
# CRONOPATOLOGIA



Modificado: Smolensky, 1994; Cambras 2005

# *Células del SI tienen crecimiento rápido que adapta a estímulos*

Modelo de regulación circadiana por retroalimentación de la actividad del reloj central. El *desequilibrio biohemodinámico se asocia a fallos temporales de la RI*



- *Ritmo de susceptibilidad del Sistema Inmune a LPS y TNF $\alpha$ :*
- Alta letalidad diurna en sepsis LPS-inducida indica control circadiano
- Mapa de acrofase de células inmunes y niveles citoquinas en el hombre

*Todas las células producen EROs pero los PMN y Mφ resultan importantes fuentes de:*

*Sustancias bactericidas liberadas*

*Especies reactivas de oxígeno (EROs)*

*Intermediarios reactivos del nitrógeno*

*Factores independientes del oxígeno:*

*Proteasas*

*Endotoxinas*

*Citoquinas proinflamatorias*

*Factores de crecimiento*

## *Ajuste temporal entre Sistema Inmune y Neuroendocrino*

Citoquinas pro-inflamatorias afectan el ritmo de sueño y otras funciones biológicas. Las CE de la BHE y astroglias poseen receptores de citoquinas facilitando el paso de éstas a cerebro que estimulan al NSQ mediante el NF-k B.

La sincronización circadiana del SI mediada por hormonas y/o el SNA, regula la periodicidad de los ritmos de producción de citoquinas y células inmunes.

NFκB, mediador común de sincronización en la RI LPS-inducida.

Inhibidores específicos NFκB:

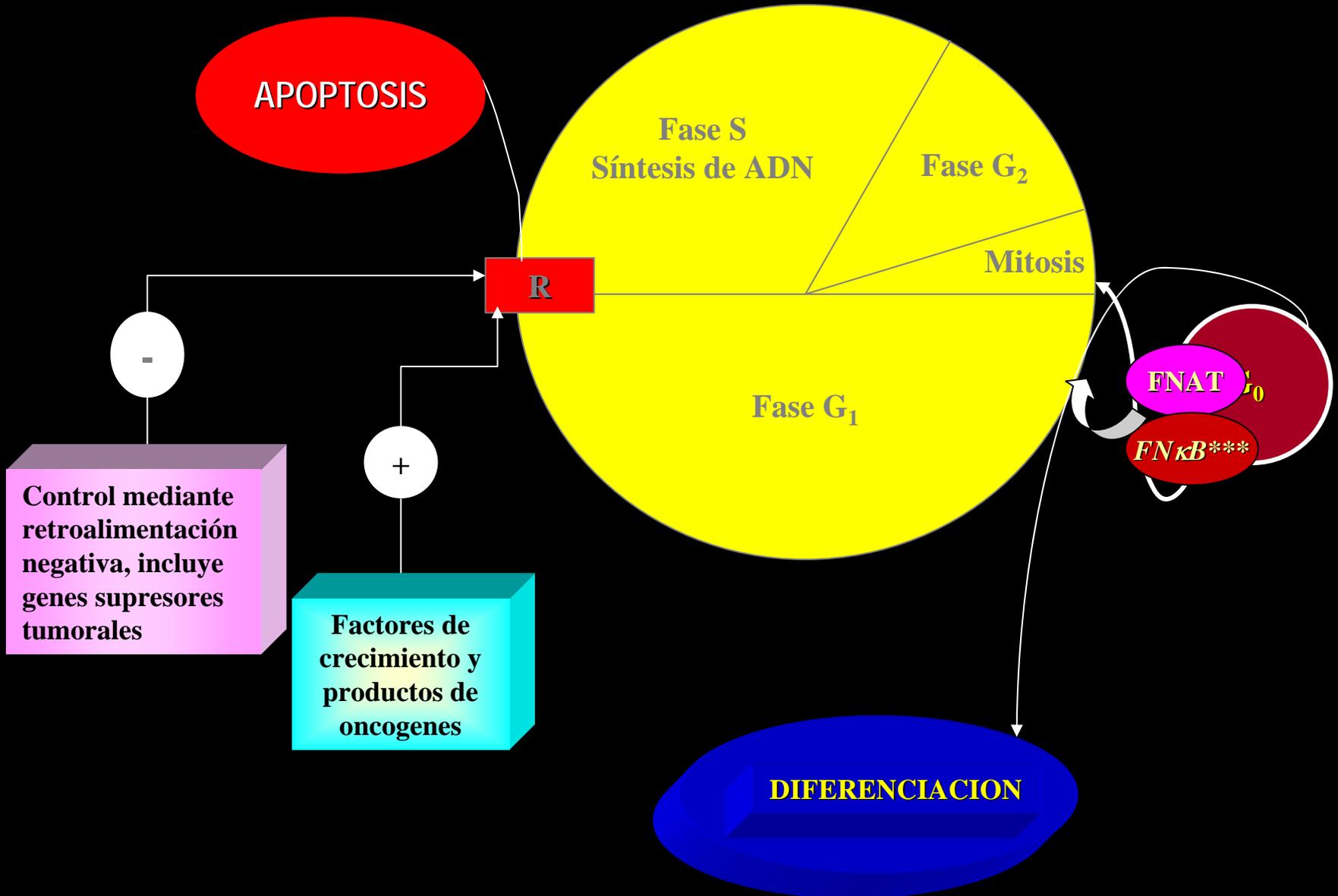
**Sulfazalasa**, bloquea los retrasos de fases (en ratones)

**Ditiocarbamato de pirrolidina** bloquea adelantos de fases  
(marmotas),

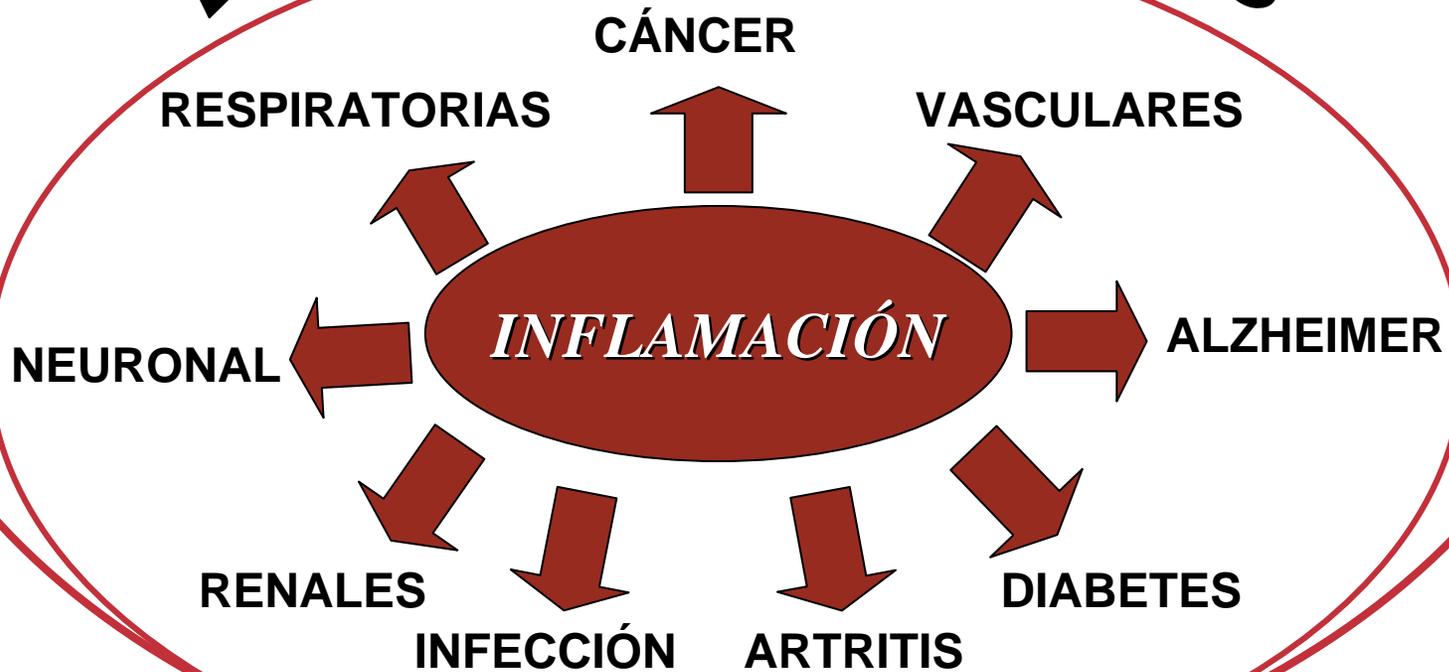
Cambios de fases inducidos por LPS son mediados por NFκB.

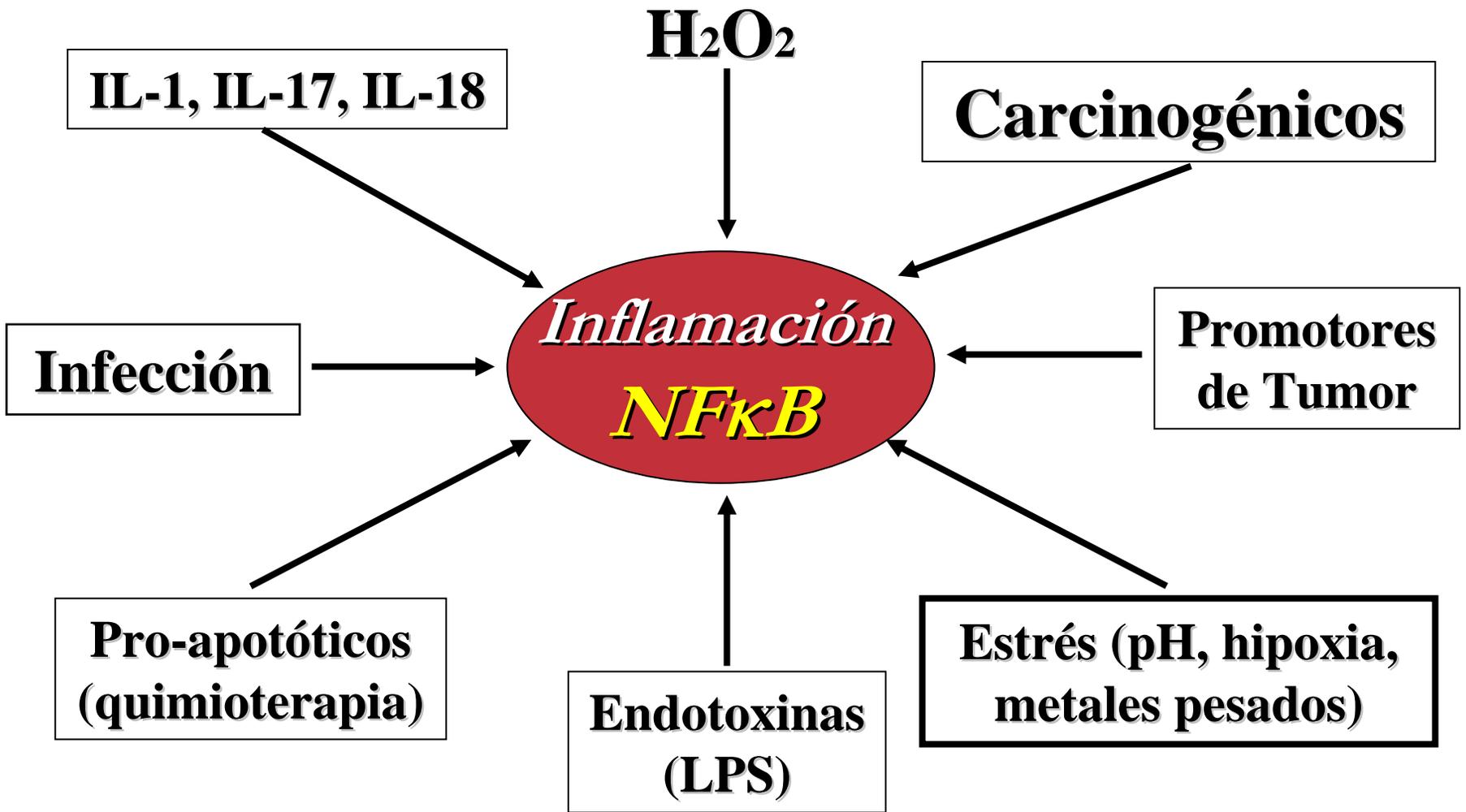
Mediadores inflamatorios Incrementan la actividad NFκB en  
astroglías

- **Células Tumorales, expresan desincronización vs otras células**
- **Incremento de la  $\nu$  de proliferación e inhibición de Apoptosis**



# **EROS, Envejecimiento Estados Patológicos**





**CÁNCER**

**ISQUEMIA-REPERFUSIÓN**

**EPOC**

**ATEROSCLEROSIS**

**ASMA**

**NEUROINFLAMATORIAS**

**NEFROPATÍAS**

**APNEA NOCTURNA**

**NF- $\kappa$ B**

**UGD (*H. pilory*)**

**DIABETES MELLIPUS**

Principales venas  
del organismo

Principales arterias  
del organismo

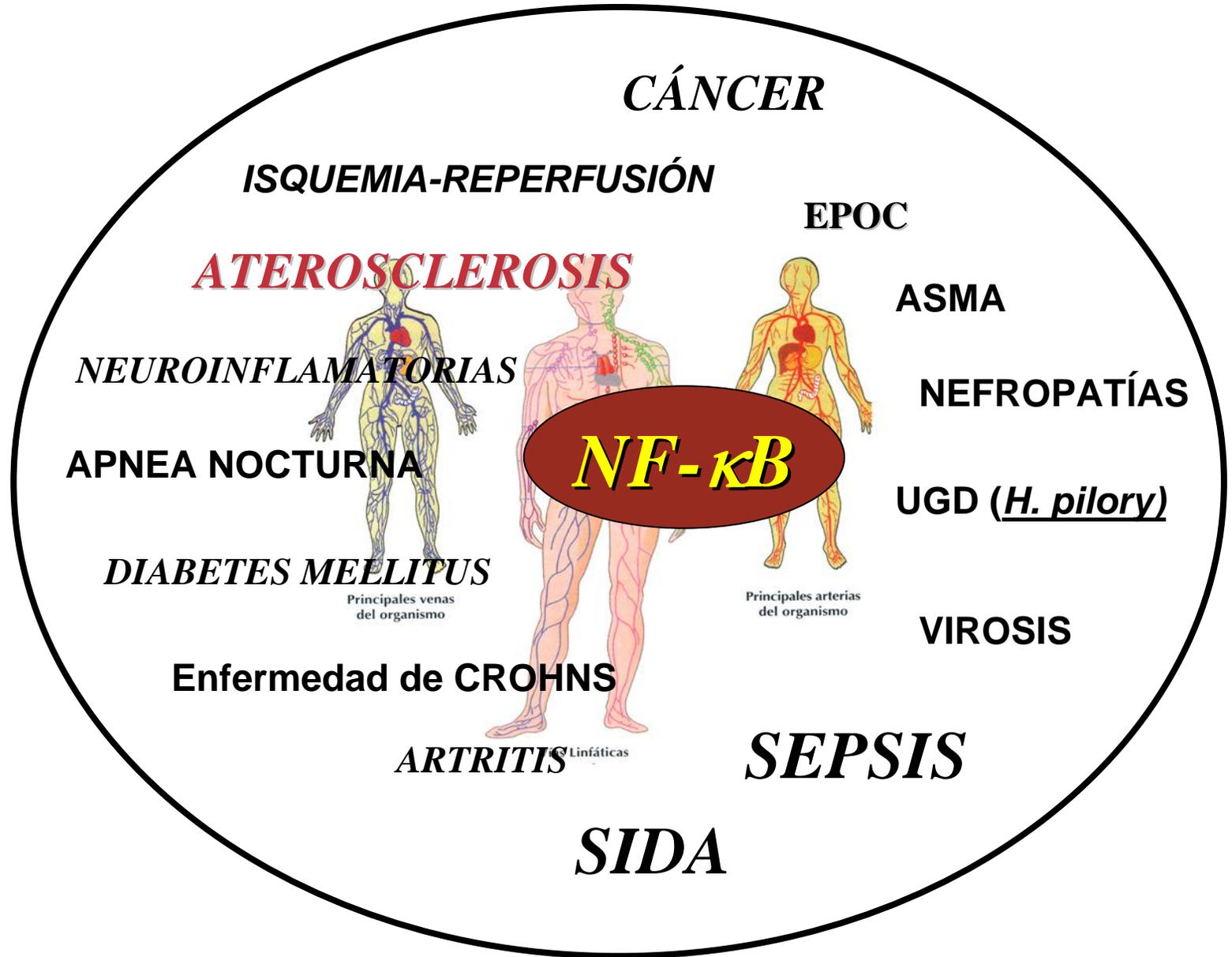
**VIROSIS**

**Enfermedad de CROHNS**

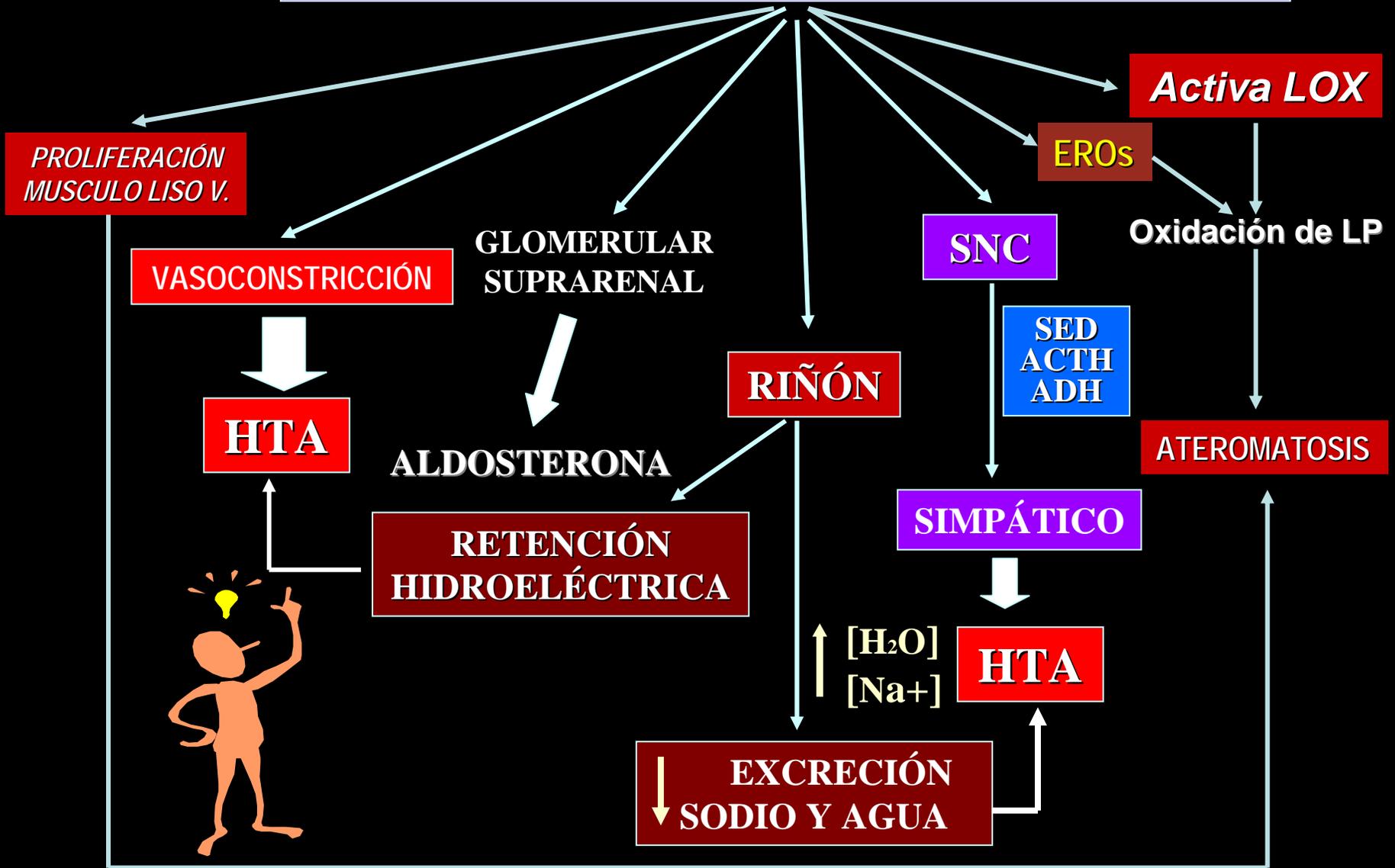
**ARTRITIS** Linfáticas

**SEPSIS**

**SIDA**



# EFFECTOS DE ANGIOTENSINA II



*Implicaciones de Angiotensina II en la Aterosclerosis*

**LDL-c**

# *Teoría de la autoxidación de la LDL glicosilada*

Oxidación  
EV

**LDLox**

SUPERÓXIDO

ADAM

EXPRESION GENES

PEROXIDACIÓN LÍPIDOS

QUIMIOTAXIS

**ON**

Proliferación-Migración CMLV

**TROMBOGÉNESIS**

**RECLUTAMIENTO *MON-Mφ***

**OBSTRUCCIÓN**

**ESPUMOSAS**

**INFLAMACIÓN**

**REMODELACIÓN  
VASCULAR**

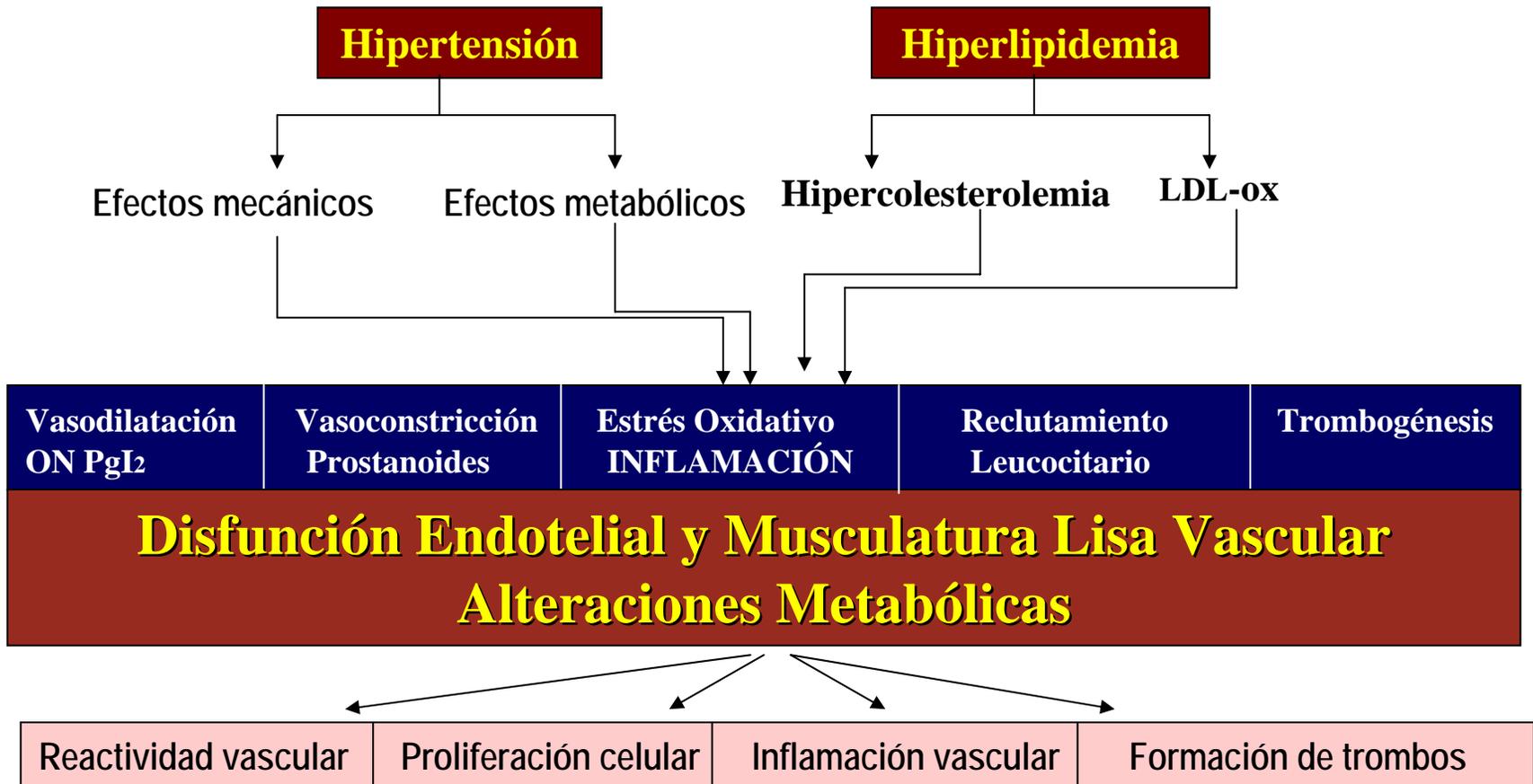
***DAÑO ATEROESCLERÓTICO***

# **INFLAMACIÓN-EROS Y MECANISMO ATEROGÉNICO**

*Atherosclerosis, estado inflamatorio crónico migración de mon-M $\phi$  y células T a la zona de daño vascular, consecuente liberación de citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento y EROS*

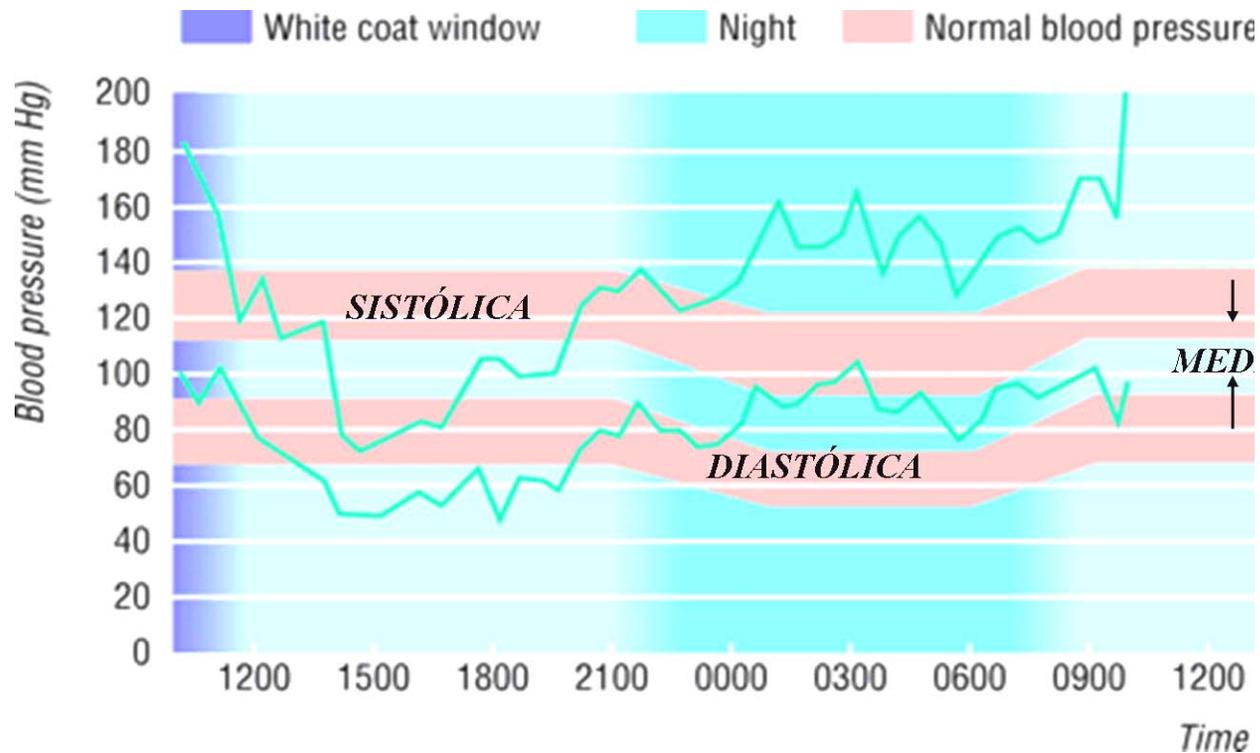
*La infiltración crónica de mon-M $\phi$  y linfocitos T a la íntima vascular indica → daño aterosclerótico inflamatorio*

# Efectos sinérgicos de HTA e hiperlipidemia sobre disfunción EV



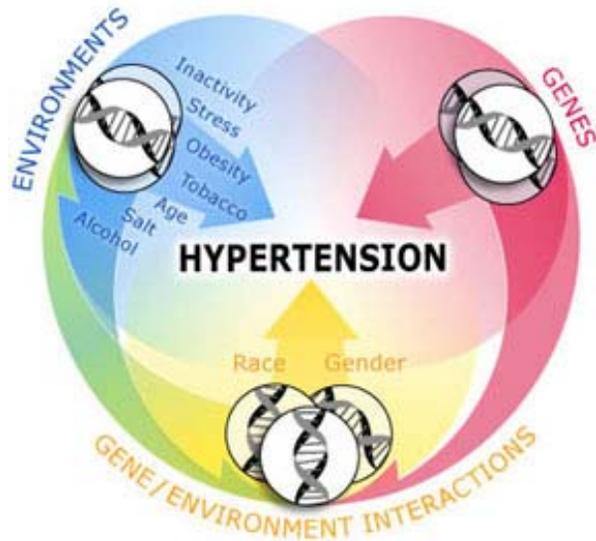
# PERFIL DE LA PRESION ARTERIAL NOCTURNA

## Descenso de la media nocturna PA

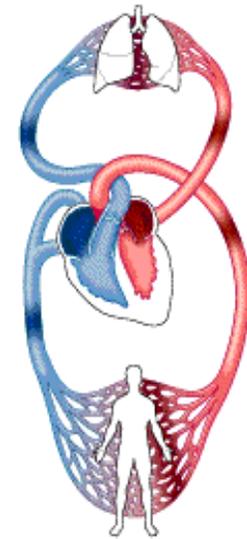


Qiu, YG y col. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003 17:335-341; Kitahara y col. *J. Cardivasc. Pharmacol.* 2004; 63:48-73; Sánchez, M. y Guilen G. *Rev. Clínica Española* 2005; 205(6):283-286; Calvo y Hermida. *Gac. Med. Bilbao* 2006; 103:19-29

*Regulación de la PA → Neuroendocrino  
inmune de diferentes osciladores periféricos*

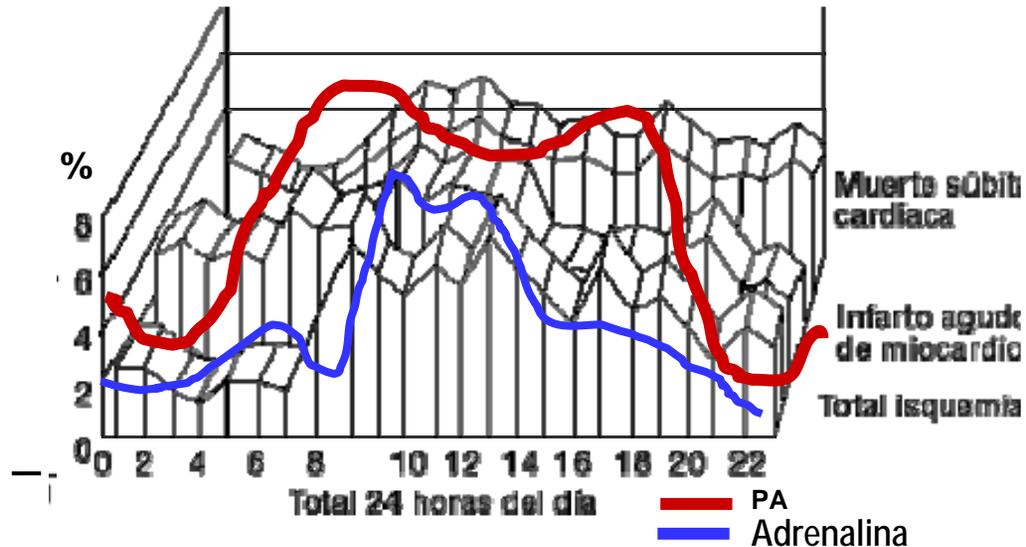
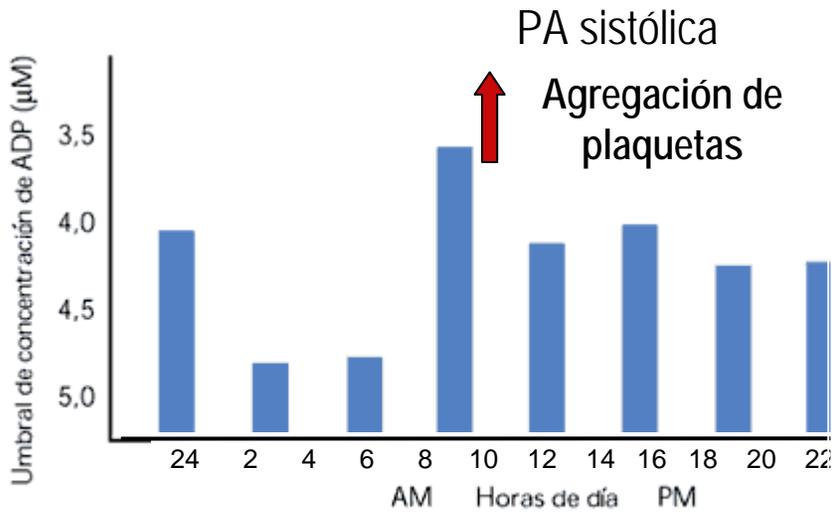
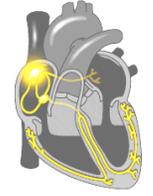
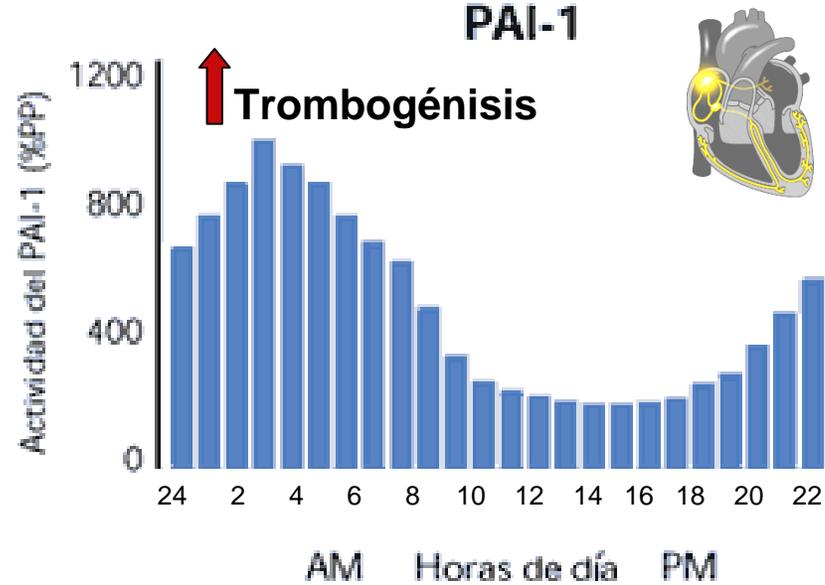
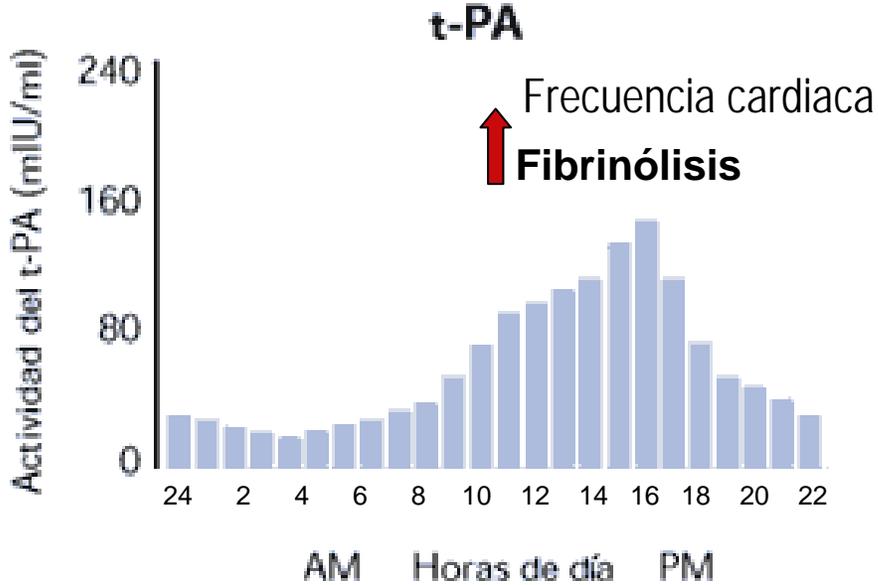


**ALTERACIONES  
VASCULARES**



*Si se lesiona un oscilatorio, ¿afecta los  
ritmos de la función que controla?*

# Variación Circadiana de PA y Factores Trombogénicos

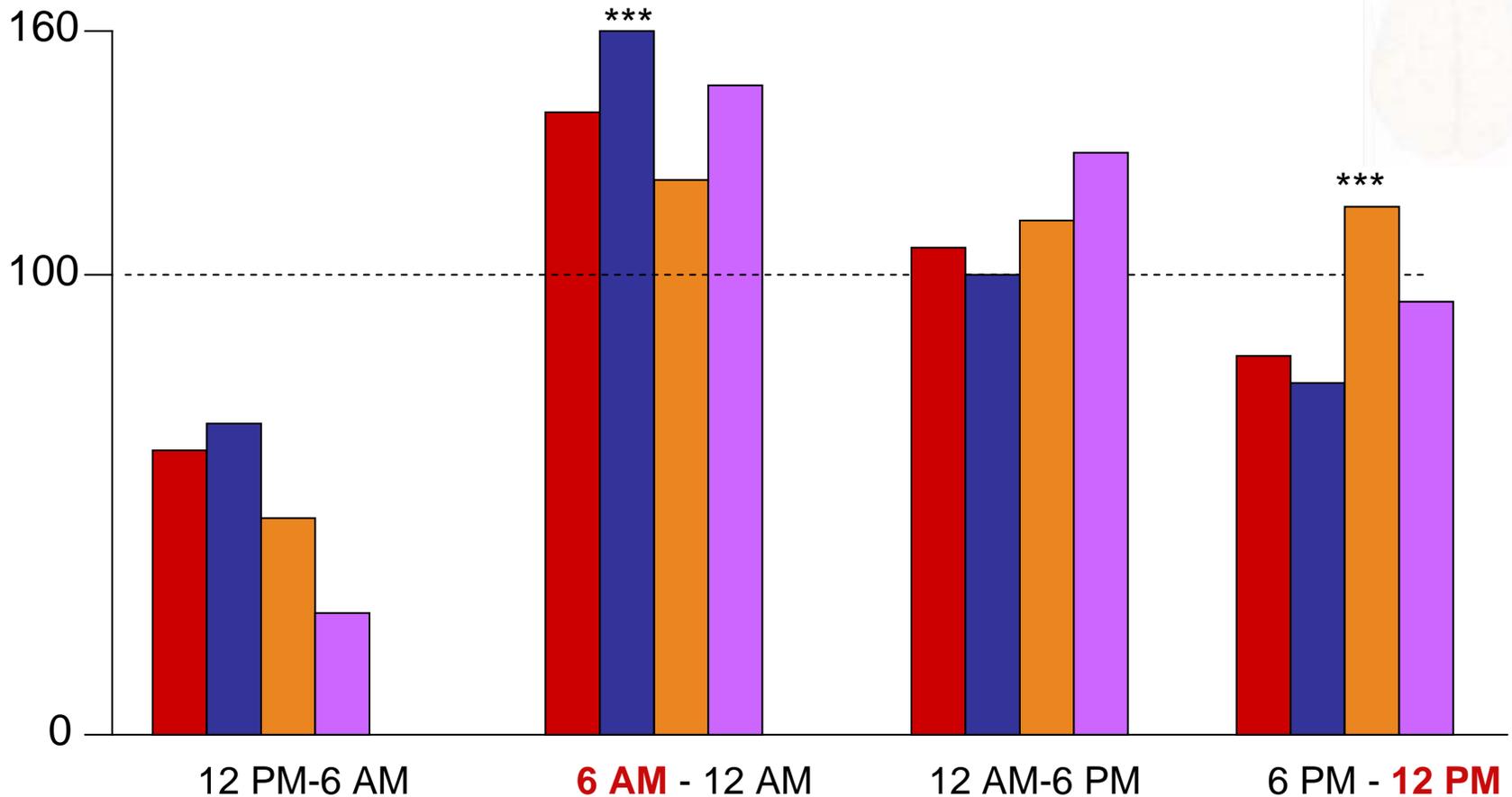


Distribución de episodios cardíacos.

Frecuencia cardiaca

# ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

*Ritmo circadiano al inicio de los síntomas según tipo ictus a intervalos de 6 horas*



Horas del día

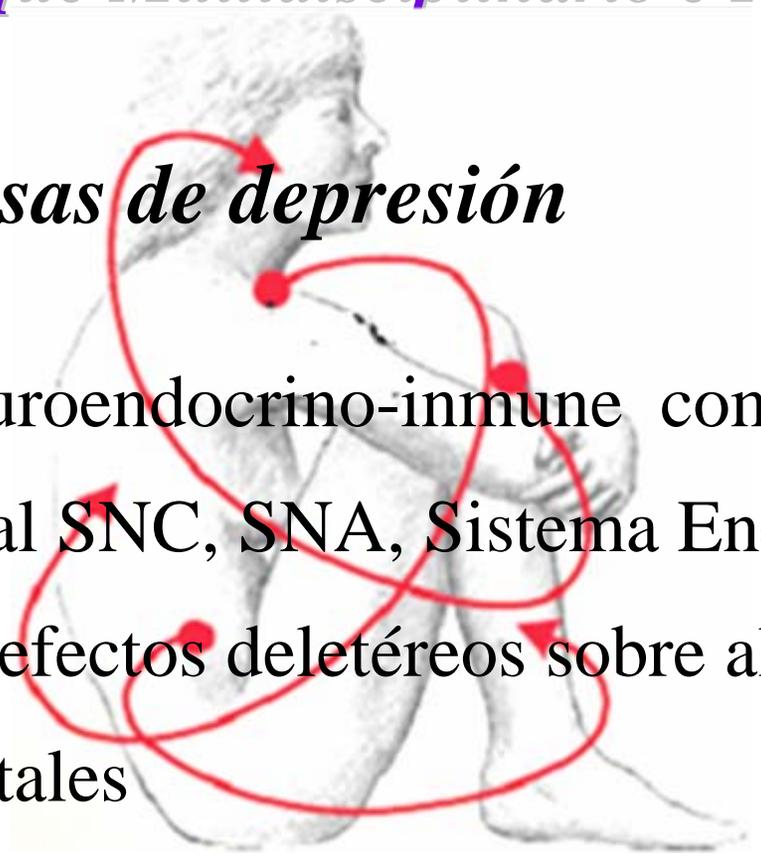
*(Elliott 1998: Tamargo y Delpón, 2005)*

# *Depresión*

**OMS (2007) 20-25%, solo el 16% recibe atención médica “*Enfoque Multidisciplinario e Individualizado*”**

## *Algunas causas de depresión*

Fallo psico-neuroendocrino-inmune complejo que interrelaciona al SNC, SNA, Sistema Endocrino e Inmune en los efectos deletéreos sobre algunas funciones mentales



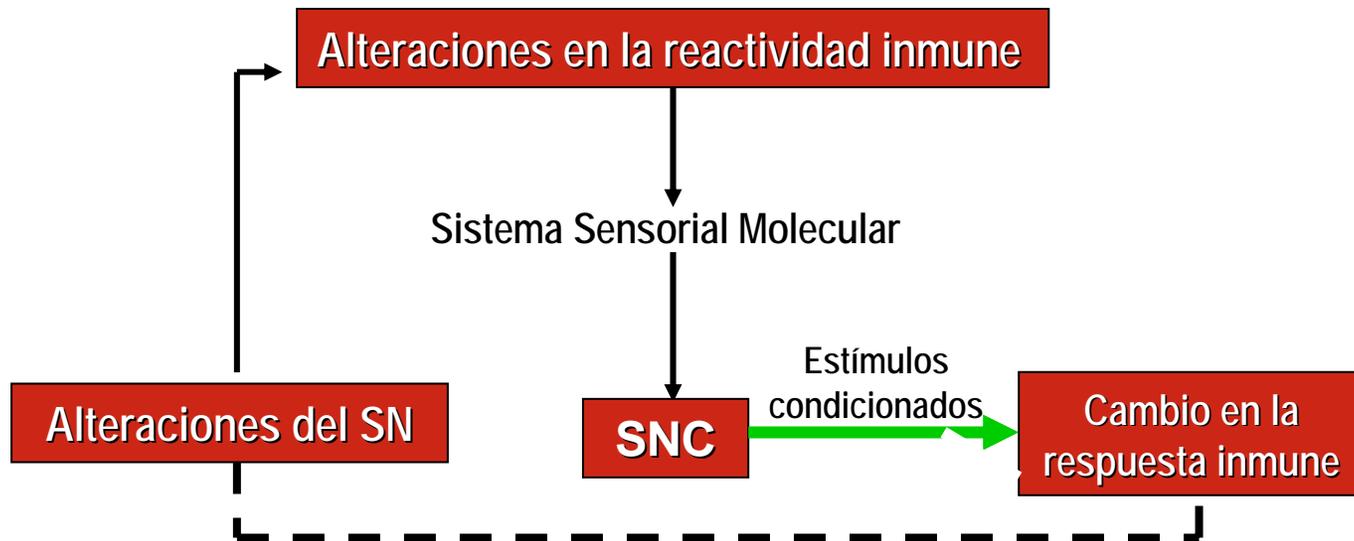
Estados patológicos → interactúan factores externos e internos y psico-sociales. Estrés → problema de salud → interactúan Sist. Endocrino e Inmune → vía corteza cerebral, Sist. límbico, Tallo cerebral, eje HHS, SNA y órganos linfáticos, linfocitos y Mφ

**Sist. Límbico**

**HHA**

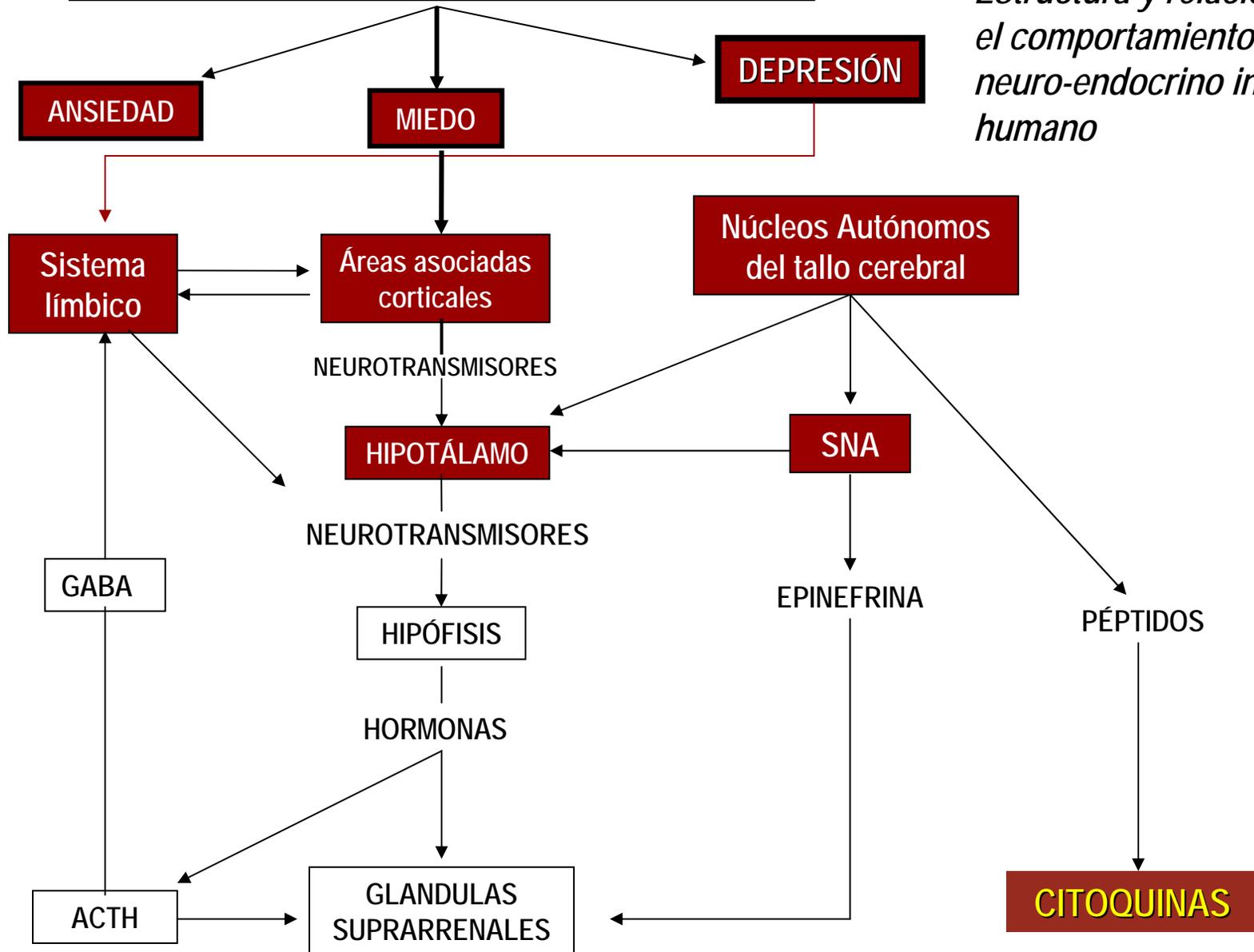
**SNA**

*Modulan la Respuesta Inmune*



# ESTADO PATOLÓGICO CRÓNICO

*Estructura y relaciones con el comportamiento psico-neuro-endocrino inmune humano*



# ¿Qué lesiones de áreas cerebrales provocan alteración en la respuesta inmune?

- Hipotálamo (regiones preópticas y anterior) → ↓ linfocitos T; actividad NK e Igs (Ac)
- Estructura Límbica del Prosencéfalo:
  - Amígdala,
  - Hipocampo
  - Septum

Incremento transitorio de esplenocitos y timocitos  
Respuesta de células T al fitomitógeno Con-A;

  - Inhibición de respuesta inmune involución tímica
- Núcleos autosómicos del tallo cerebral →
  - Alteración de numerosos eventos viscerales, neuroendocrinos, procesos afectivos y cognoscitivos
- Corteza cerebral

Depresión: activa procesos en hipotálamo, hipófisis y glándulas suprarrenales → suprime o deprime la respuesta inmune y favorece estados patológicos. La asociación entre alteraciones inmunes y mentales es frecuente en el estrés y la depresión

Estados patológicos → interacciones entre factores externos: agentes agresores (virus, bacterias, sustancias carcinogénicas) e internos:

Características genéticas

Cognitivas y de conducta

Endocrinas

Edad

Nerviosas

Género

Inmunes

Estilos de vida

Emocionales,

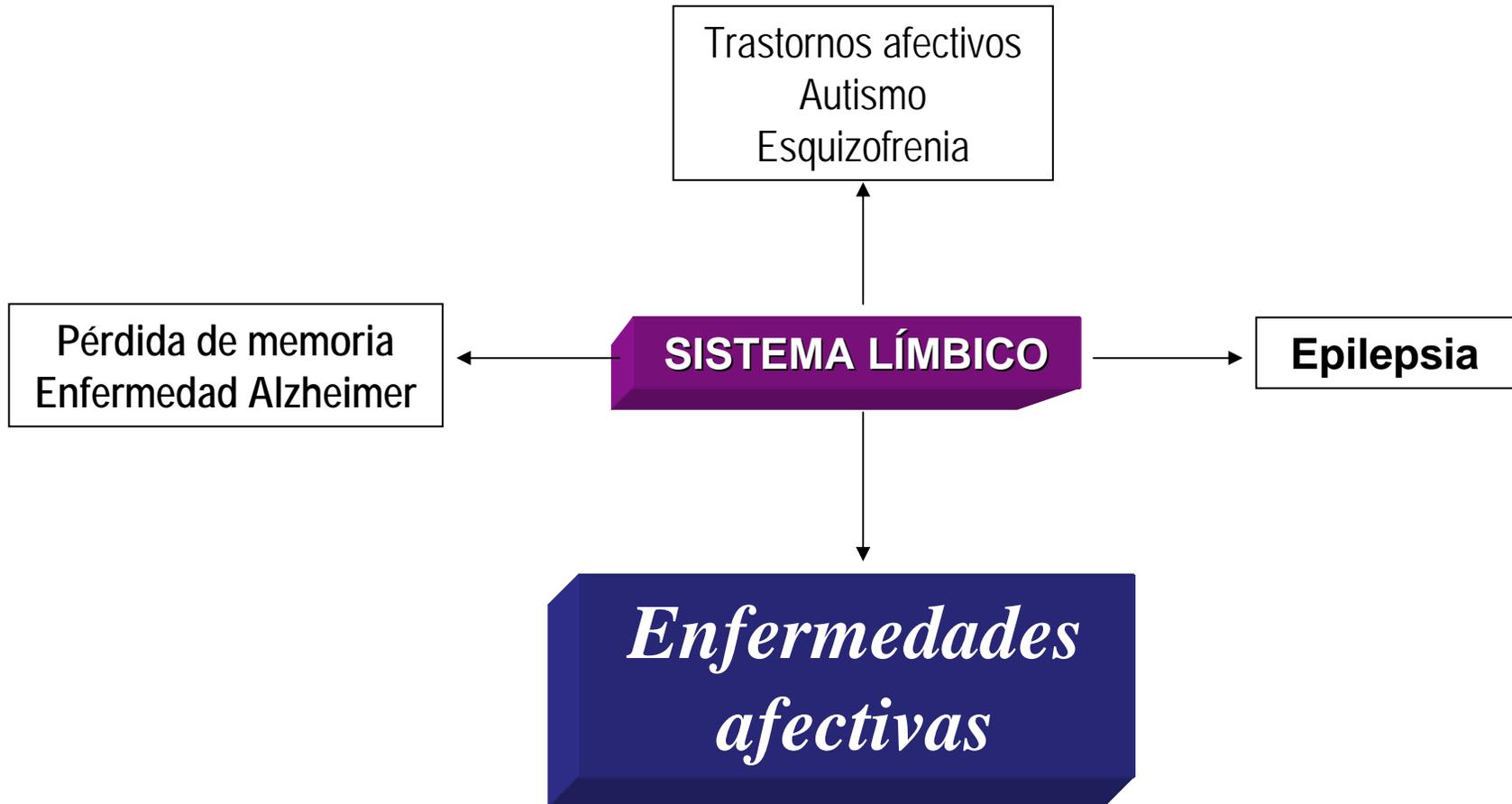
Condiciones ambientales (factores psicosociales)

Insomnio puede relacionarse con la vejez o enfermedades crónicas, síquicas o *fármacos*. En ancianos, cambios orofaríngeos provocan alteraciones del sueño y FR (apnea nocturna)

## ***DROGAS QUE PROVOCAN INSOMNIO***

- Alcohol
- Estimulantes del SNC
- $\beta$ -bloqueadores
- Bloqueadores canales  $Ca^{++}$
- Corticoides
- Descongestionantes
- Antidepresivos broncodilatores
- Hormonas tiroideas
- Nicotina
- Cafeína

# *Sistema Límbico y Alteraciones en el SNC*



Durante el estrés aumenta: consumo del ATP de los procesos redox celulares

↑  $pO_2$  por aumento de *Frecuencia Respiratoria y Cardiaca*

↑ Temperatura central por acción de corticotrofina sobre el núcleo anterior del hipotálamo y área preóptica

Inhibición de los que no responden a estresor: TGI, sistema reproductor e inmune

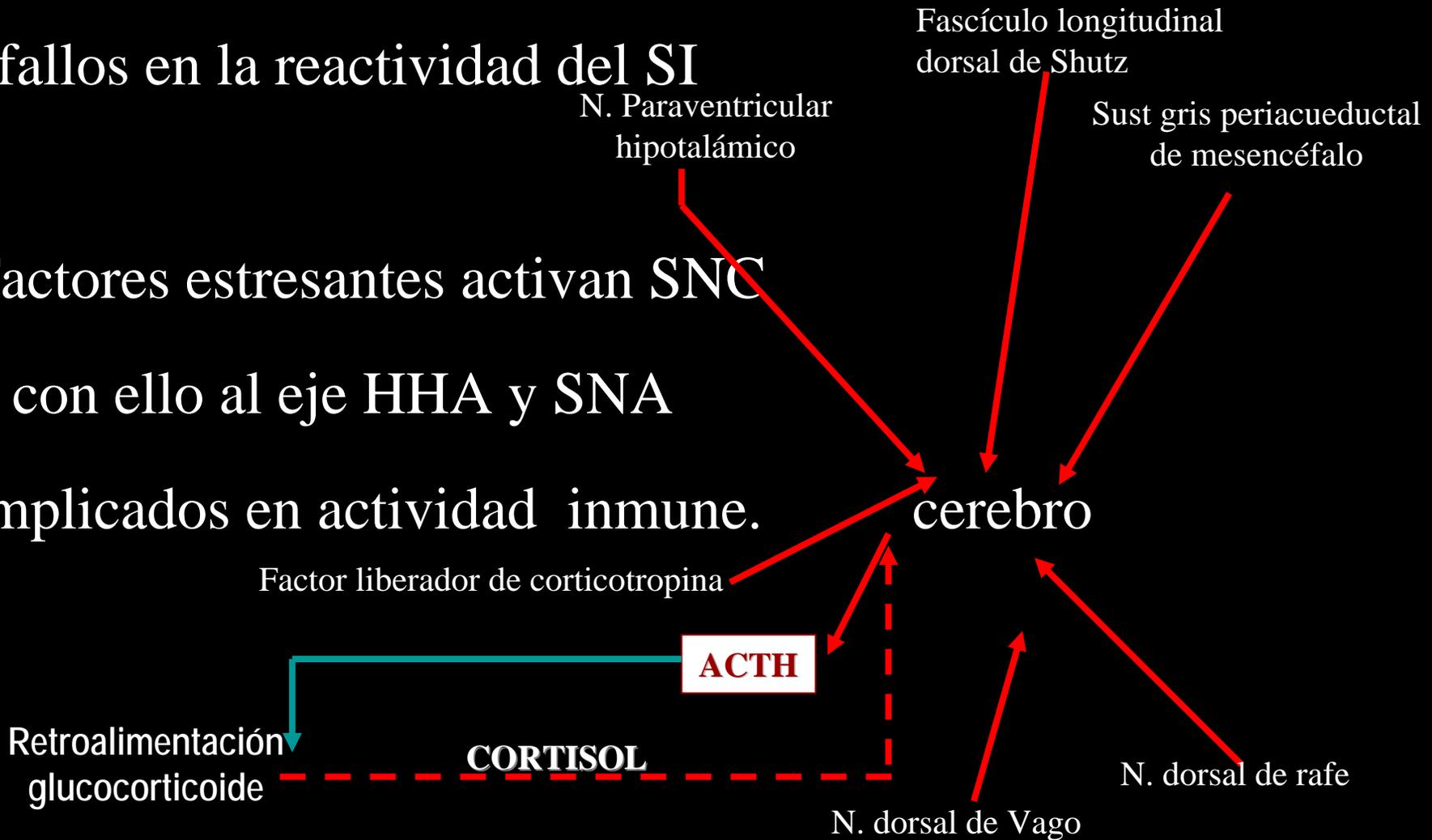
Supresión del crecimiento (no liberación y efecto hCG)

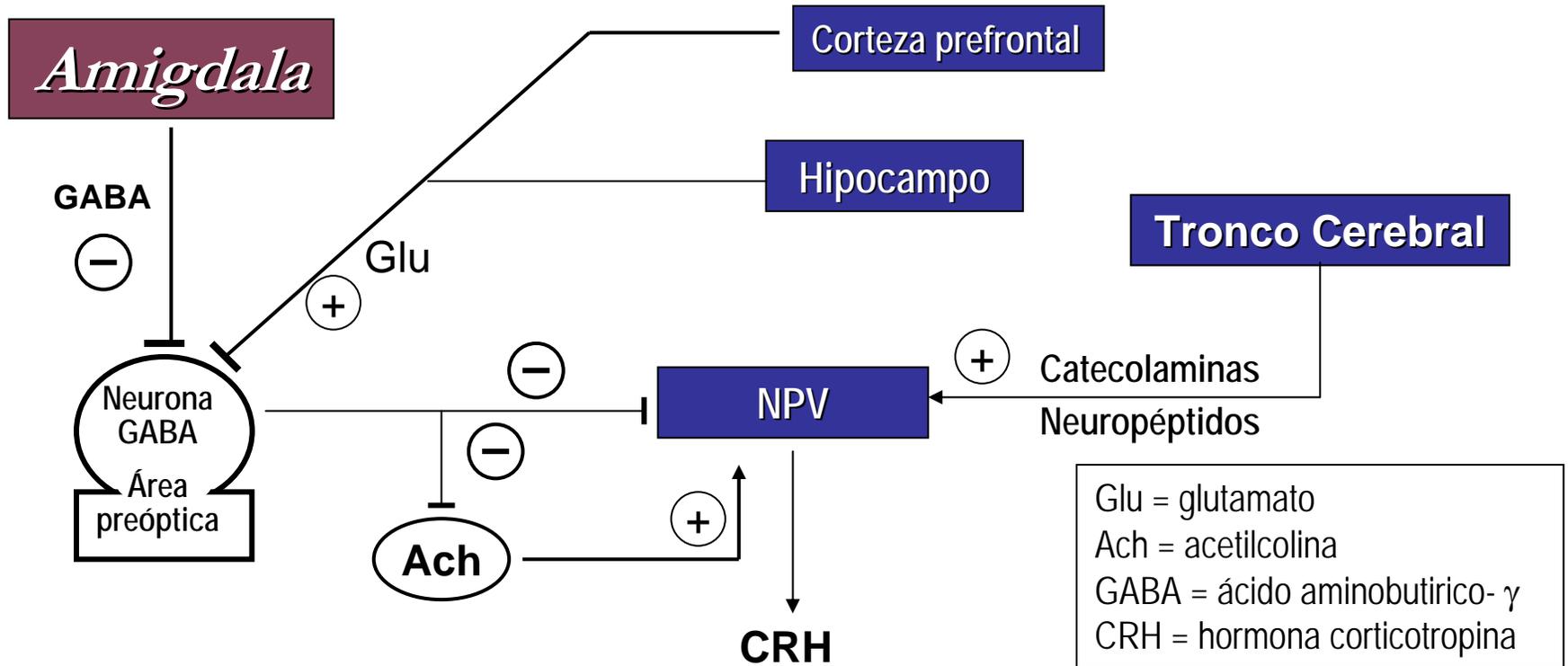
Componentes conductuales se incrementan al inicio seguido de decremento, si se prolonga el estresor en funciones de memoria y senso-perceptuales

# *Estresores, Sistema Inmune y Estructuras que Responden al Estrés*

Factores psicosociales como depresión y estrés se asocian a fallos en la reactividad del SI

Factores estresantes activan SNC  
y con ello al eje HHA y SNA  
implicados en actividad inmune.





## *Vías de Transmisión Neuronal en Estados de Estrés*

# Conclusiones

- *EROs y derivados del ON integran los mecanismos de defensa inmuno-inflamatorios no adaptativos.*
- *Si se altera el equilibrio entre producción y eliminación de EROs, se producen daños biológicos que condicionan la manifestación de diversos estados patológicos con incremento de la morbi-mortalidad.*