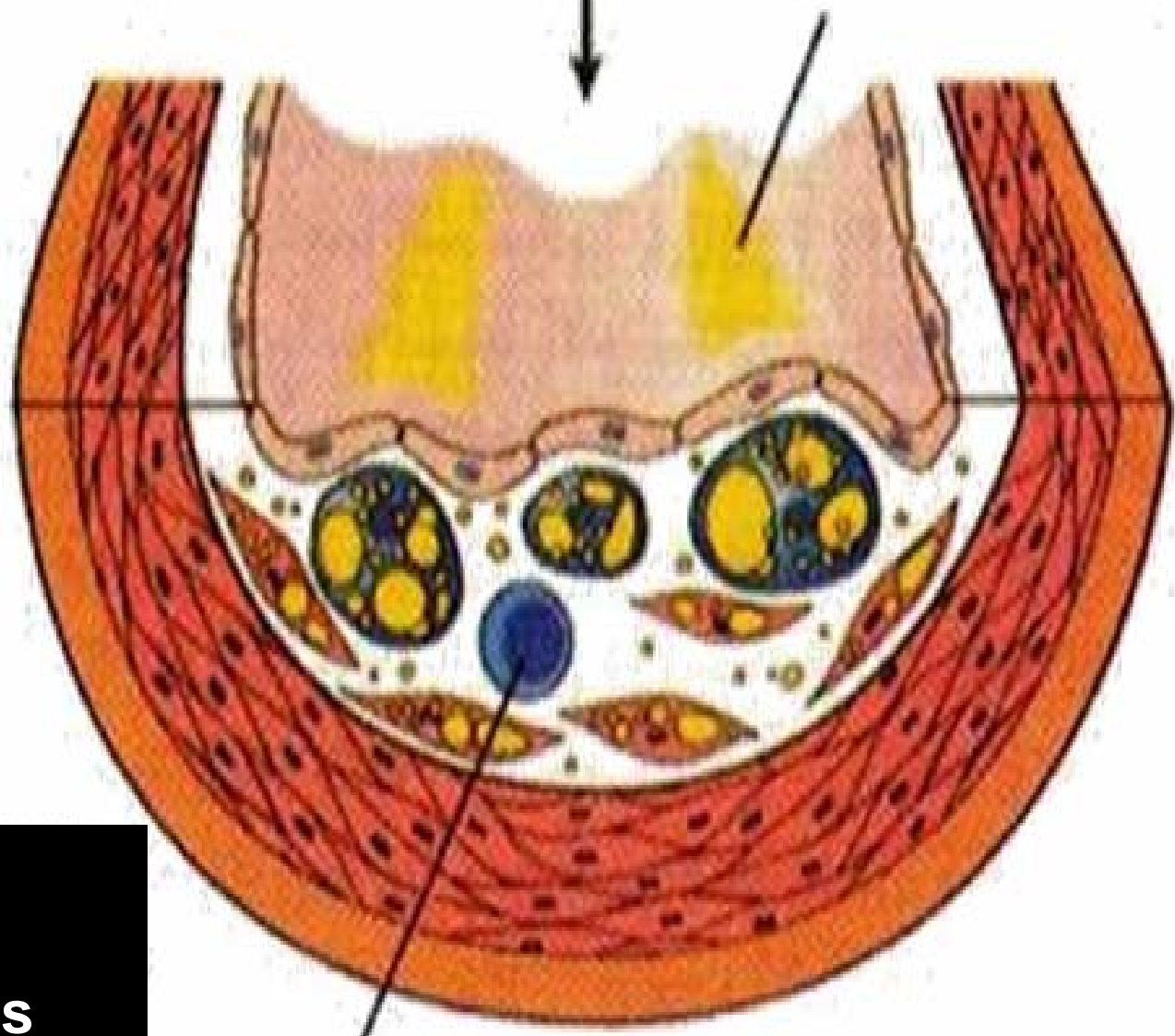


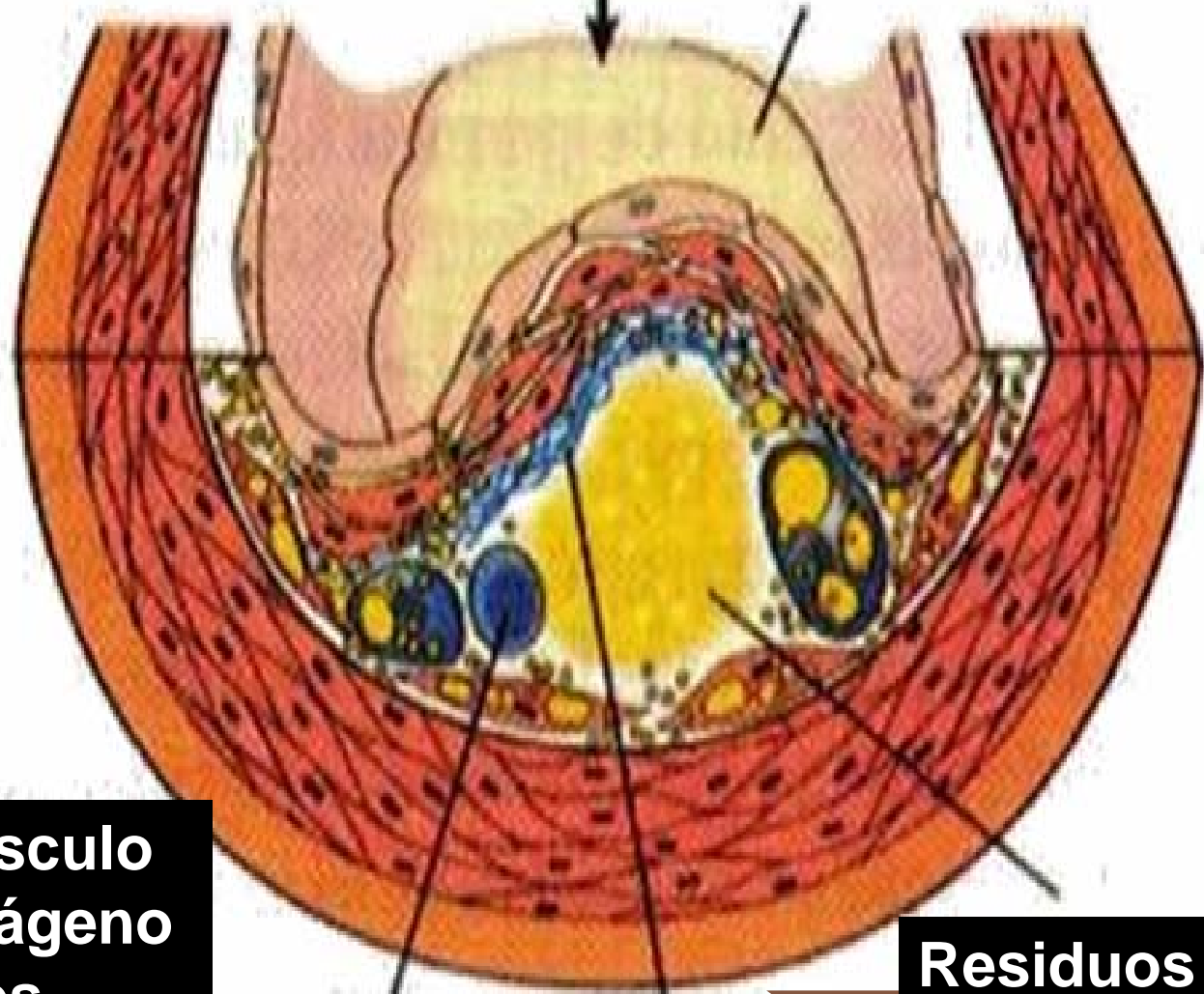
**Estría grasa**



**Englobamiento de lípidos por los macrófagos y células musculares lisas**

**linfocito**

**Ateroma fibroadiposo**

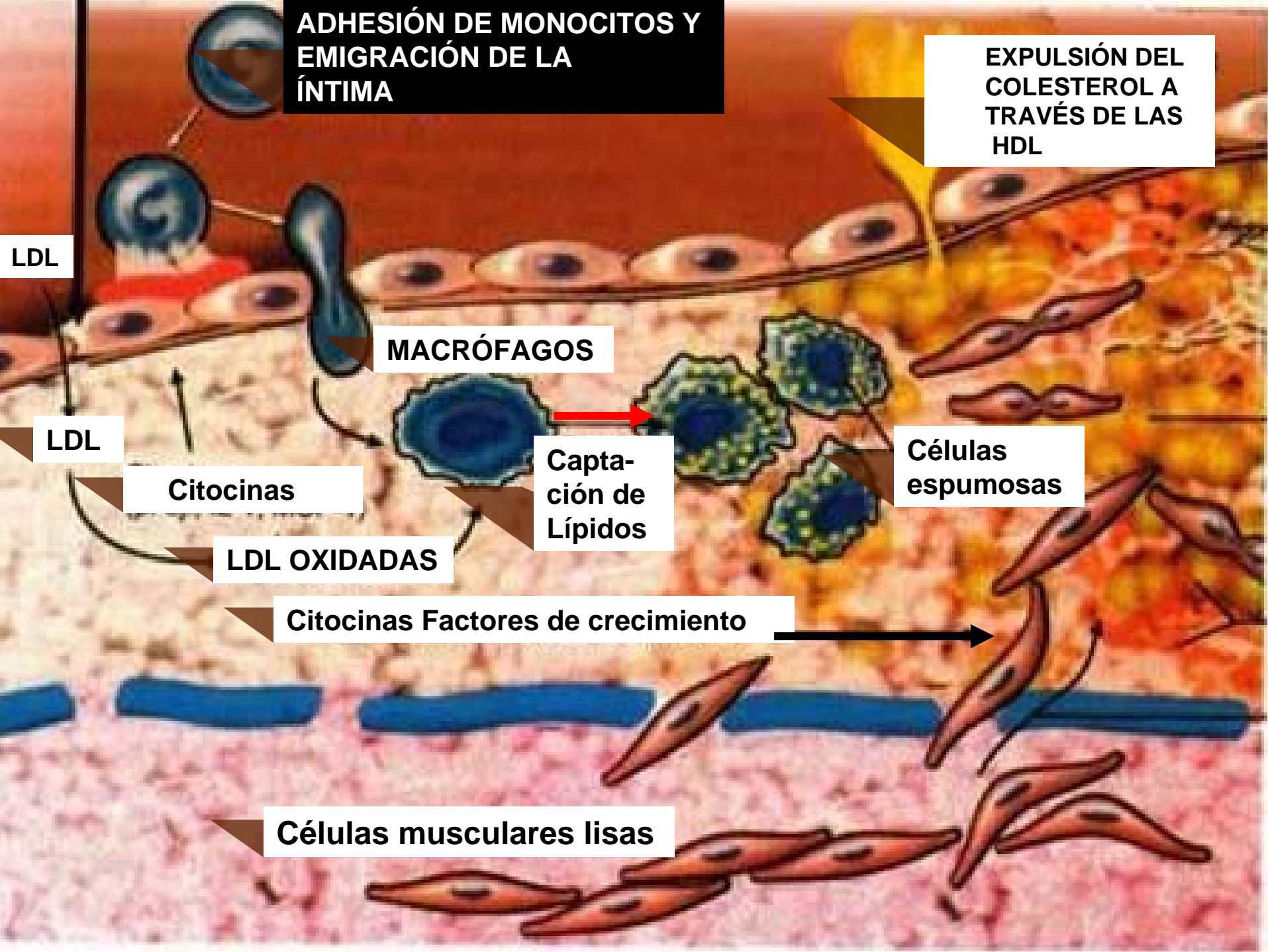


**Proliferación del músculo liso, depósito de colágeno y presencia de lípidos extracelulares**

**Linfocito**

**Colágeno**

**Residuos de lípidos**



**ADHESIÓN DE MONOCITOS Y EMIGRACIÓN DE LA ÍNTIMA**

**EXPULSIÓN DEL COLESTEROL A TRAVÉS DE LAS HDL**

**LDL**

**MACRÓFAGOS**

**LDL**

**Citocinas**

**Captación de Lípidos**

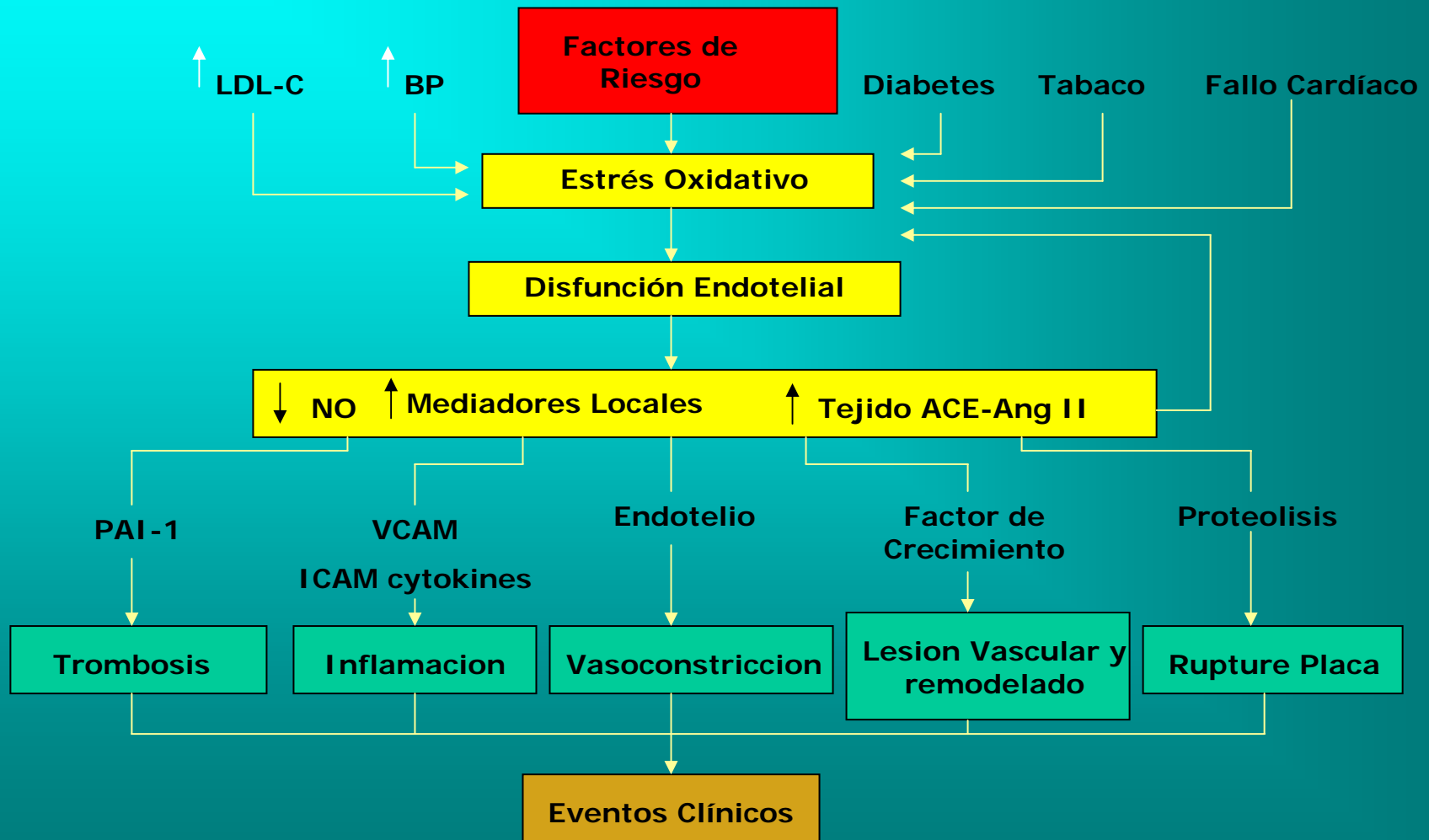
**Células espumosas**

**LDL OXIDADAS**

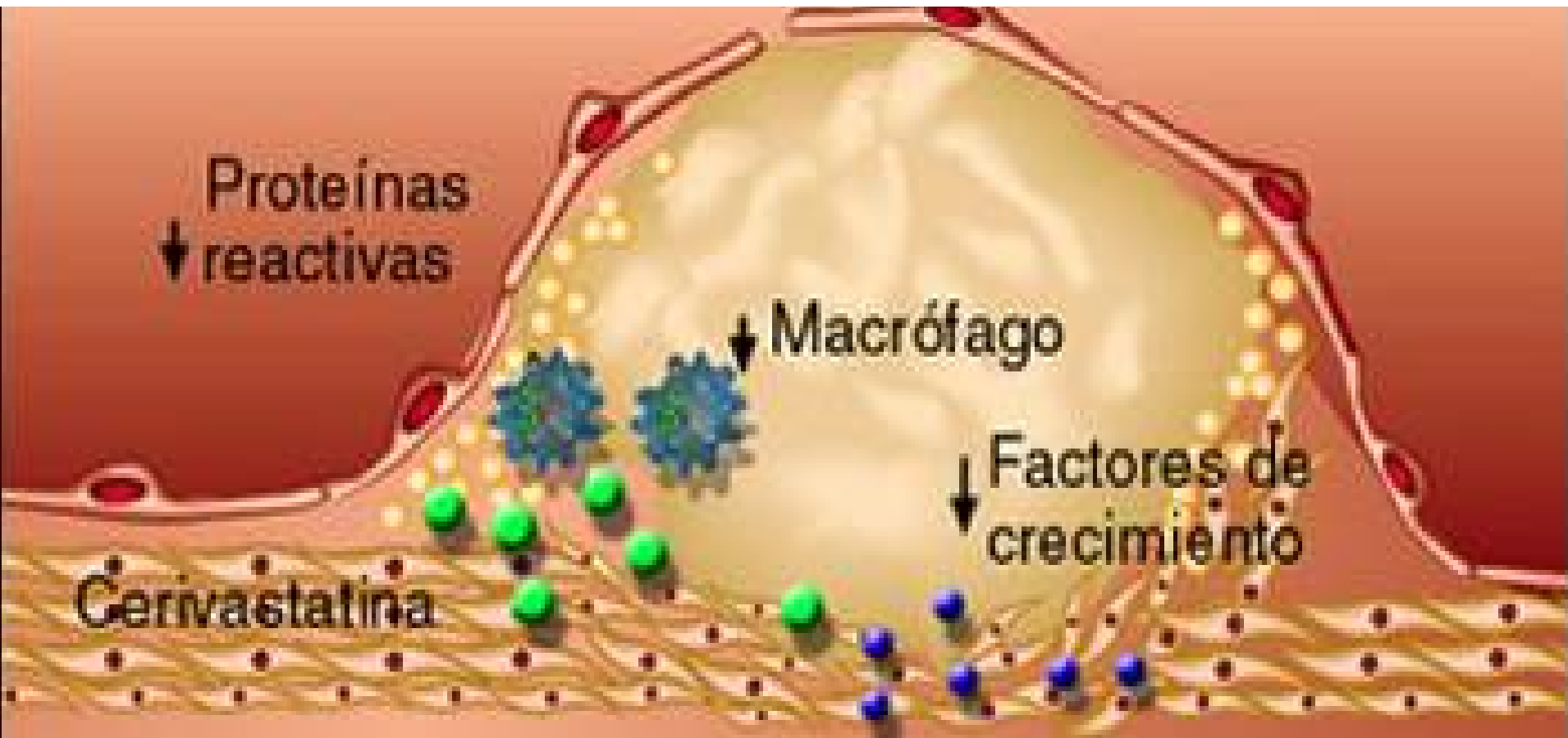
**Citocinas Factores de crecimiento**

**Células musculares lisas**

# La Progresión de Factores de Riesgo CV hasta el Daño Endotelial y Eventos Clínicos



La arteriosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria crónica, progresiva, generalizada, y multifactorial que se desarrolla como consecuencia del atrapamiento de lipoproteínas de baja densidad en la íntima arterial.



# **Técnicas de Imágenes Usadas en la Aterosclerosis**

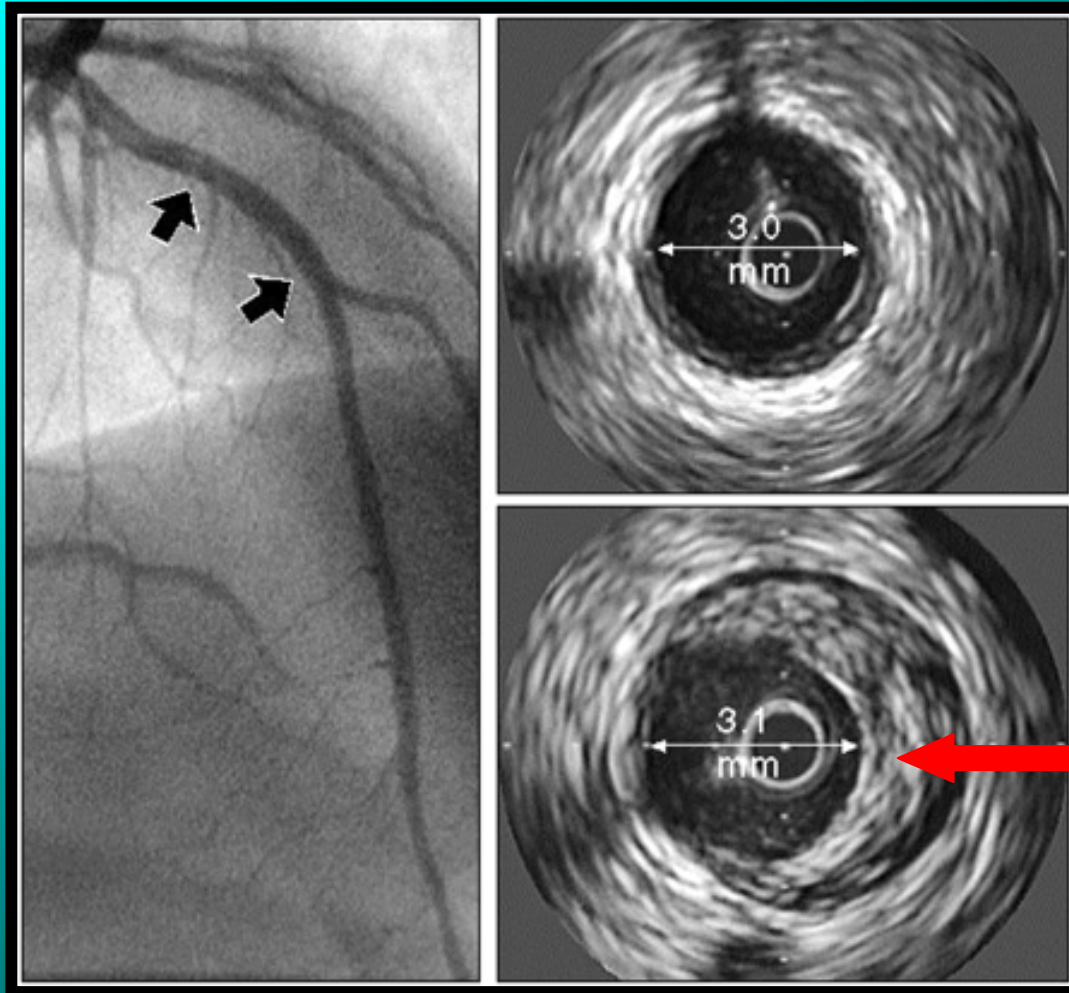
## **Técnicas Invasivas**

- **Ultrasonido intravascular**
- **Coronario angiografía**

## **Técnicas No Invasivas**

- **Resonancia magnética**
- **Tomografía computarizada**

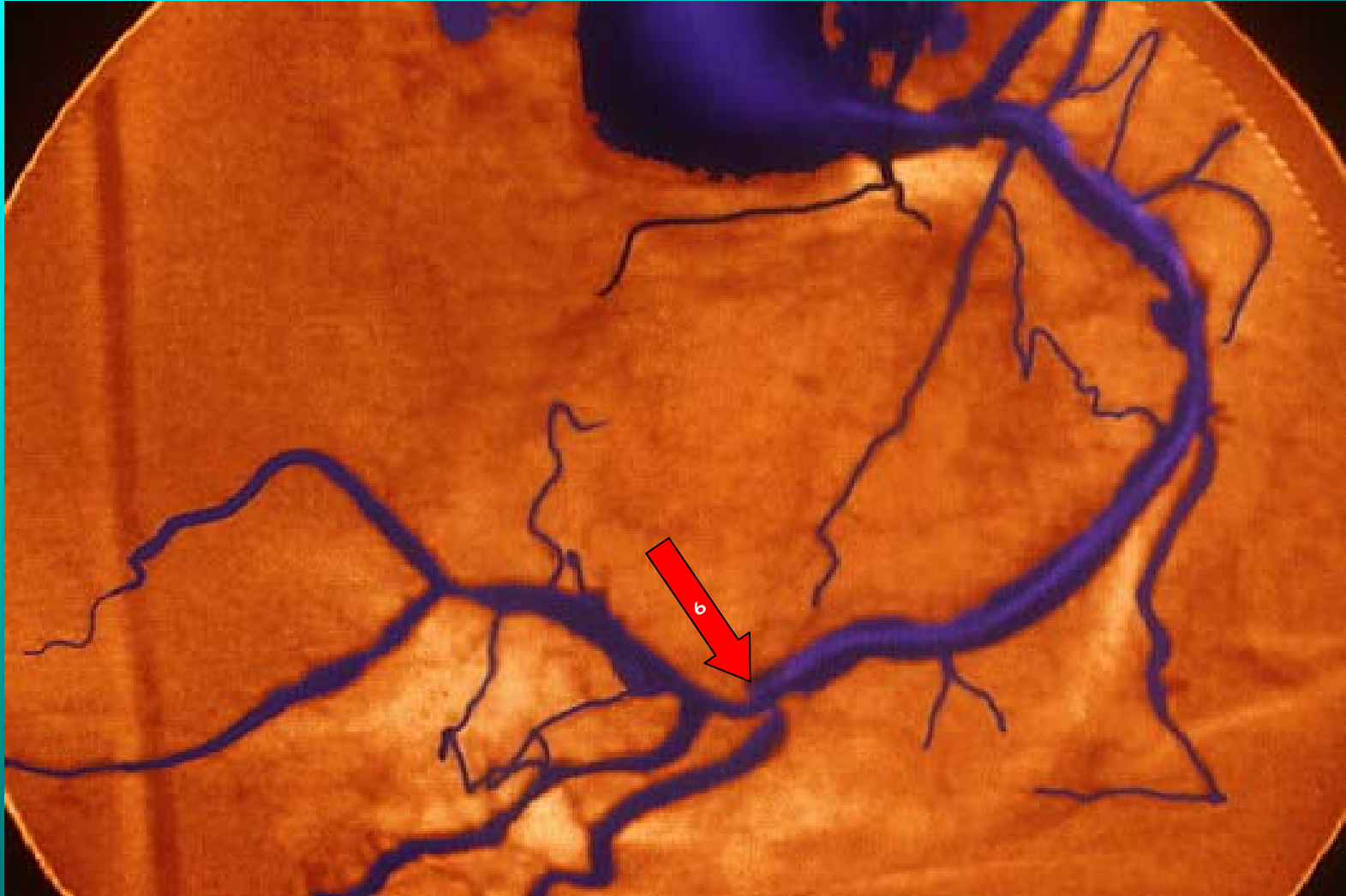
# Ultrasonido intravascular mostrando la placa de ateroma



normal  
vessel

ateroma

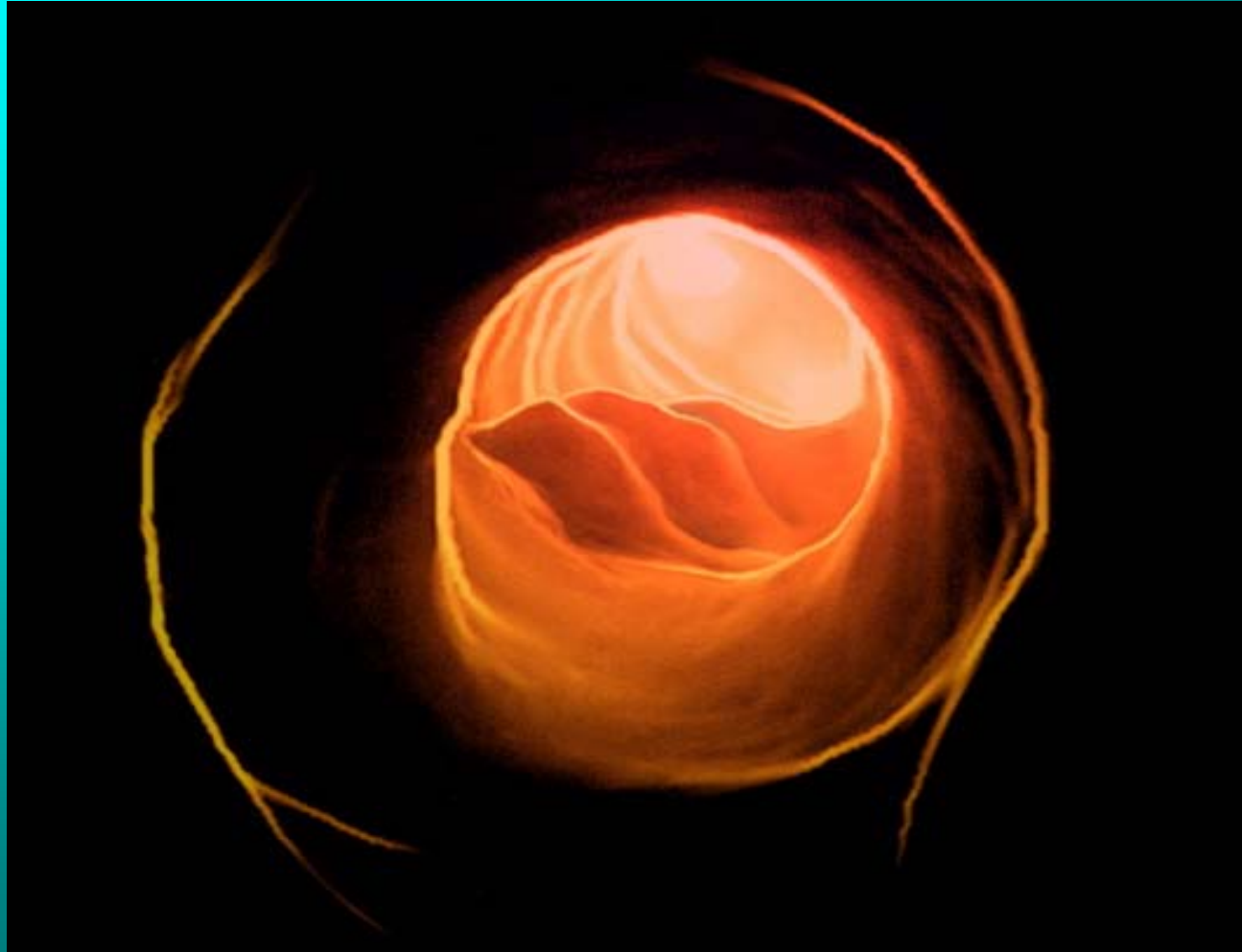
# CORONARIOANGIOGRAFÍA DE UNA ARTERIA CORONARIA ESTENOSADA



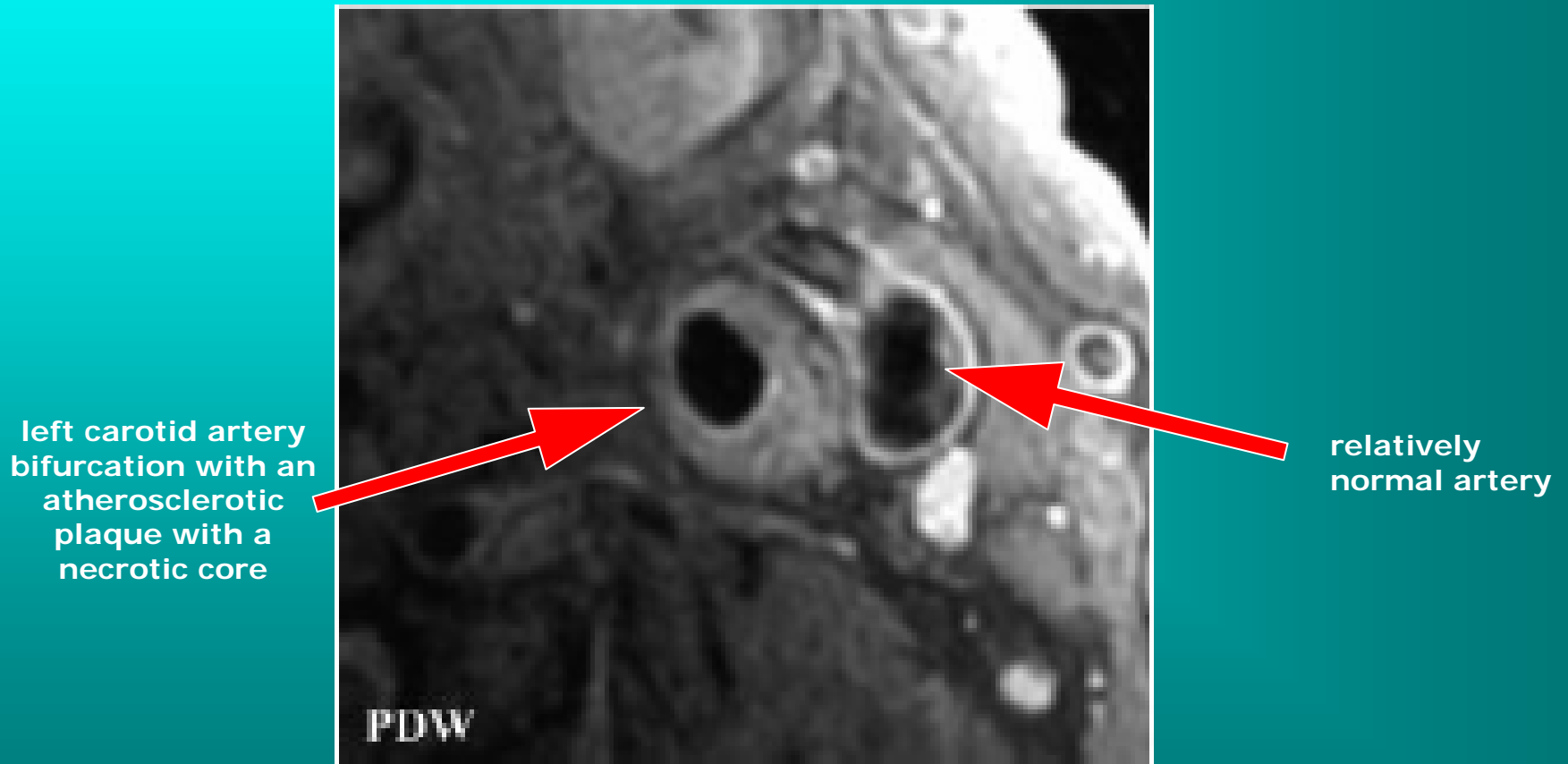
LA FLECHA INDICA ARTERIOSCLEROSIS DE UNA ARTERIA CORONARIA



# TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MOSTRANDO UNA ARTERIA ATEROSCLERÓTICA



# IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA DE LA BIFURCACIÓN DE UNA ARTERIA CAROTÍDEA ESTENOSADA

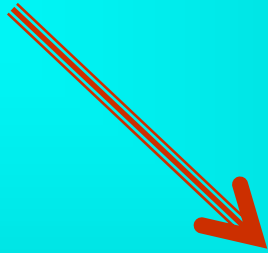


# Modificaciones oxidativas de LDL

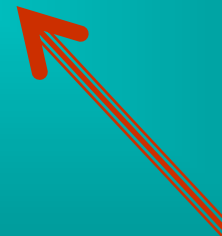
- **Acetilación**
- **Peroxidación**
- **Oxidación**

**Radicales libres**

**Lipoxigenasa**



**LDL OXIDADA**



**Oxido Nítrico**

**Mieloperoxidasas**

Células endoteliales  
Macrófagos

Sistema de Fagocitos

**PEROXIDACIÓN**

**ACIDO ARAQUIDÓNICO**

**HIDROPERÓXIDOS**

**PERÓXIDOS CÍCLICOS**

**ISOPROSTANOIDES**

**EFECTO VASOCONSTRICCIÓN E INDUCEN LAS MITOGÉNESIS EN CÉLULAS MUSCULARES LISAS Y LA ADHESIÓN DE MONOCITOS AL ENDOTELIO**

# LA PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

## INICIACIÓN

Un radical libre ataca a un carbono de la cadena alifática de un ácido graso, ocurre la abstracción de hidrógeno del grupo metileno ( $\text{CH}_2$ -) unido a un carbono flanqueado por dobles enlaces de un ácido graso poliinsaturado, con la formación de una especie radicalica (radical alquílico: L-)

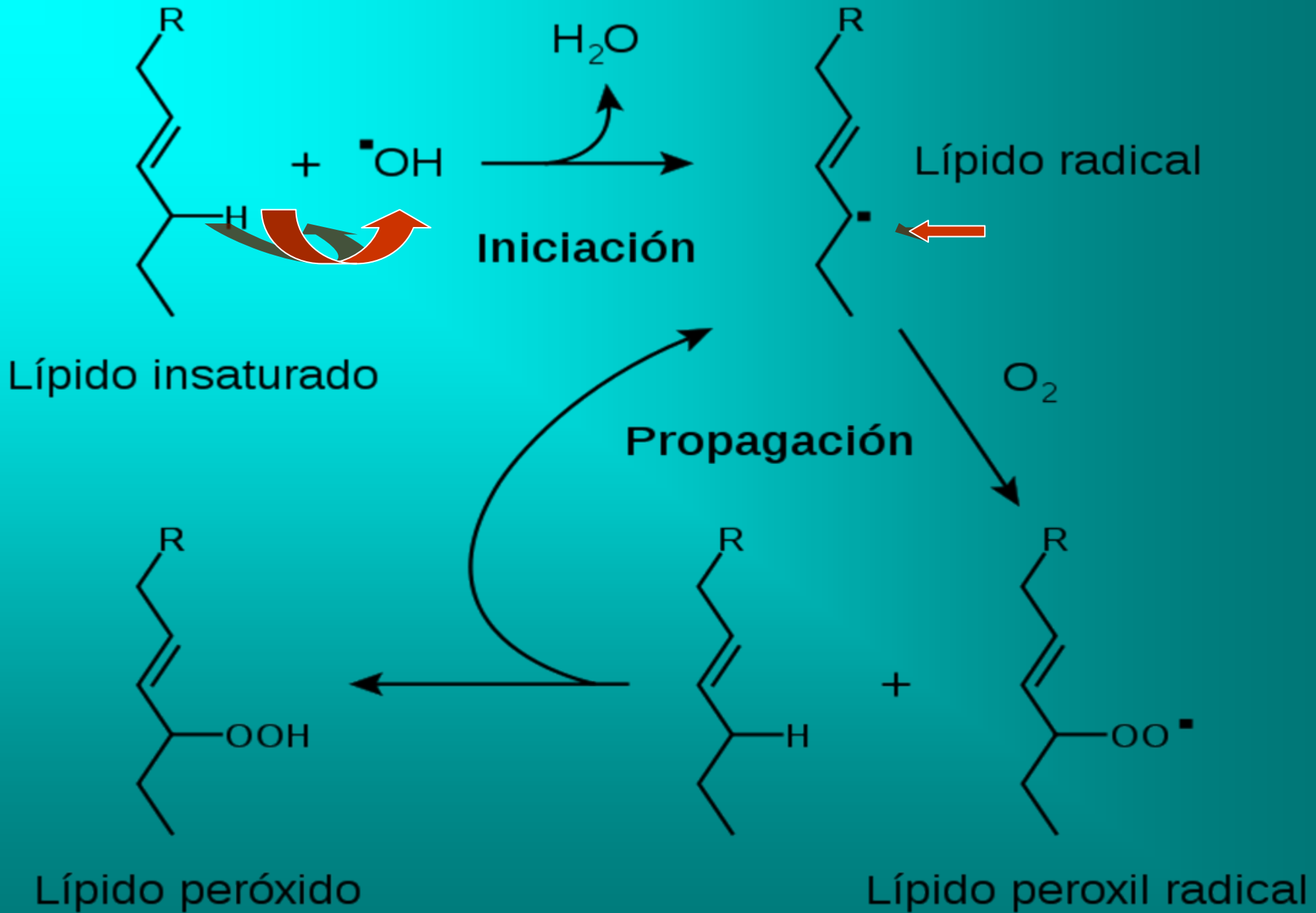
# PROPAGACIÓN

La especie radicalica formada en la primera fase reacciona con el oxígeno y forma un radical peroxilo ( $\text{LOO}\cdot$ ) que puede reaccionar con otros ácidos grasos poliinsaturados adyacentes y originar un hidroperóxido o lipoperóxido ( $\text{LOOH}$ ) y un radical alquílico; así se produce una reacción en cadena y el daño a un número creciente de ácidos grasos.



## TERMINACIÓN

Hidroperóxidos formados se descomponen en etano, pentano, aldehídos reactivos y cetonas. Los aldehídos formados, como el **malonildialdehído** y el **4-hidroxinonenal**, pueden reaccionar con proteínas y ácidos nucleicos, produciendo efectos **citotóxicos**, **genotóxicos** y **mutagénicos**, así como un papel patogénico en varias enfermedades .



EROs

PUFAs

H<sup>+</sup>

INICIACIÓN

DIENOS CONJUGADOS

PROPAGACIÓN

H<sup>+</sup>

MALONILDIALDEHÍDO  
(MDA)

4-HIDROXINONENAL  
(HNE)

HEXANAL

TERMINACIÓN

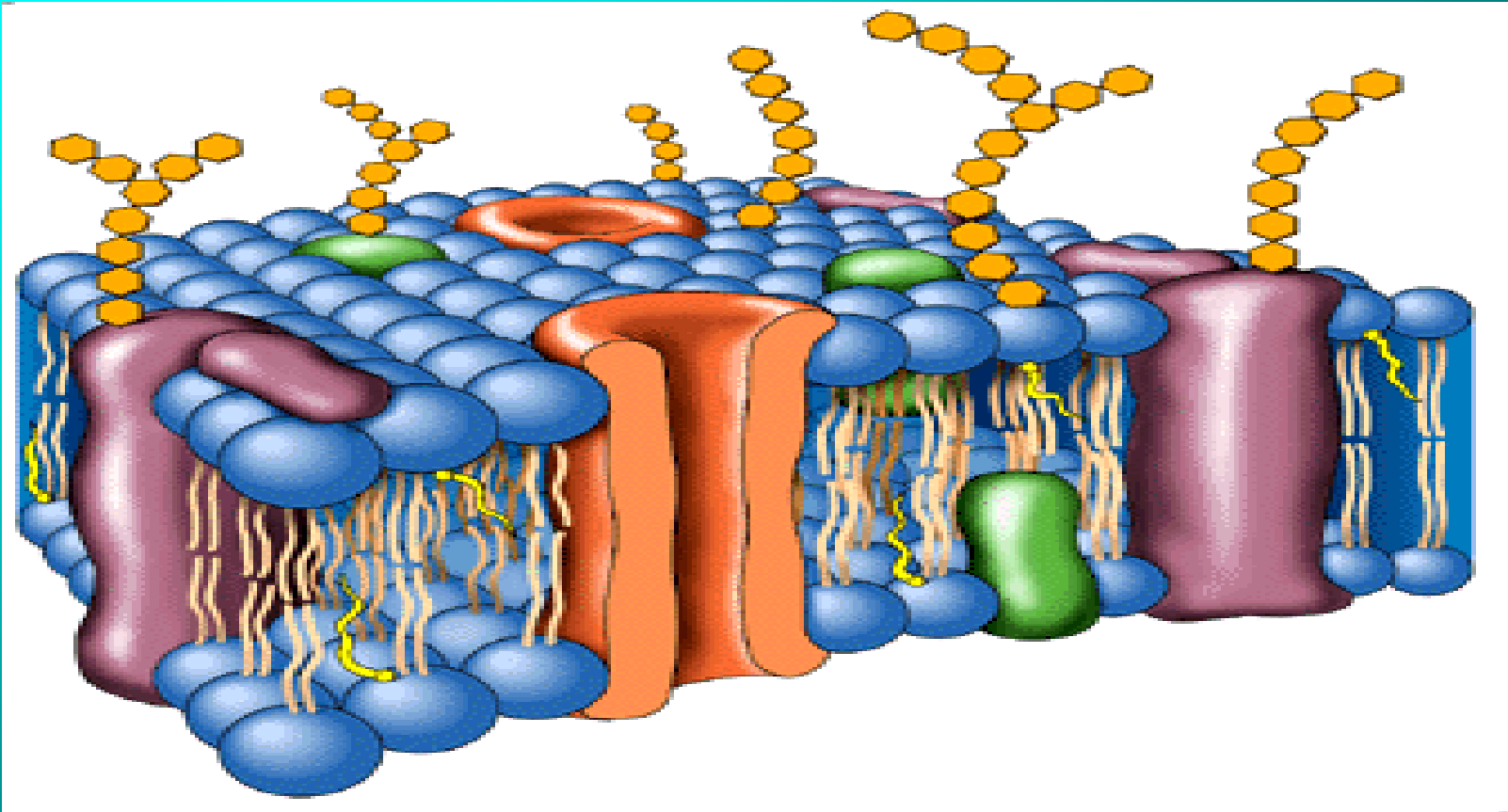
## **CARACTERÍSTICAS DE LAS LDL OXIDADAS EN COMPARACIÓN CON LAS LDL NATIVAS**

- **PÉRDIDA DE ANTIOXIDANTES**
- **INCREMENTO DE DENSIDAD**
- **AUMENTO DE TAMAÑO DE LA PARTÍCULA**
- **INCREMENTO DE LA CARGA NEGATIVA**
- **TENDENCIA A AGREGARSE**
- **DISMINUCIÓN DE ÉSTERES DE COLESTEROL**
- **FORMACIÓN DE DIENOS CONJUGADOS**
- **FORMACIÓN DE HIDROPERÓXIDOS**
- **FORMACIÓN DE ALDEHÍDOS**
- **FORMACIÓN DE ISOPROSTANOS**
- **FRAGMENTACIÓN DE LA APO B**

## **EFECTOS BIOLÓGICOS LAS LDL OXIDADAS**

- **SON QUIMIOTÁCTICAS PARA LOS MONOCITOS Y POTENTES INHIBIDORES DE LA MOVILIDAD DE LOS MACRÓFAGOS**
- **AFECTAN NEGATIVAMENTE LA CASCADA DE LA COAGULACIÓN**
- **ALTERAN LA EXPRESIÓN DE LOS GENES (NTF)**
- **INMUNOGENICIDAD**
- **REDUCE LA SÍNTESIS DE NO INDUCIENDO LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y VASOCONSTRICCIÓN**
- **INTERFIERE EN EL ACLARAMIENTO DE RESTOS CELULARES POR LOS MACRÓFAGOS**
- **ES CITOTÓXICA FORMANDO NUEVOS EPÍTOPOS EN LA LDL DESENCADENANDO LA REACCIÓN INFLAMATORIA MEDIADA POR LOS LINFOCITOS T**
- **LA FORMACIÓN DE  $O_2^{(\cdot)}$  INDUCIDA POR LA LDL OXIDADA TIENE UN FUERTE IMPACTO EN EL REMODELADO DE LOS TEJIDOS PRODUCIENDO CRECIMIENTO CELULAR**

# Efectos profundos sobre las membranas celulares



- Cambios en la fluidez
- Aumento de la permeabilidad
- Disminución del potencial de membrana
- Rotura

**METODOLOGÍA MÁS UTILIZADA  
EN LOS ESTUDIOS  
DE  
OXIDACIÓN LIPÍDICA**

## • CARACTERIZACIÓN QUÍMICA

Sustancias que reaccionan con el ácido tiobarbitúrico TBARs

- Dienos conjugados
- Productos derivados de la oxidación (aldehídos, oxisteroles, hidroperóxidos, isoprostanos)

Cromatografía de intercambio iónico (FPLC)

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS)

## • CARACTERIZACIÓN FÍSICA

- Carga eléctrica **ELECTROFORESIS EN GEL DE AGAROSA**
- Caracterización de la proteína **ELECTROFORESIS EN GEL DE POLIACRILAMIDA**



- **CARACTERIZACIÓN METABÓLICA**

**Internización de lipoproteínas por los macrófagos**

- **CARACTERIZACIÓN INMUNOLÓGICA**

- **Anticuerpos contra proteínas modificadas con HNE, MDA**

**En 1990 Morrow y Roberts descubrieron que compuestos parecidos a PGF2 se formaban abundantemente in vivo por la peroxidación de ácido araquidónico inducida por radicales libres independientemente de la enzima cicloxigenasa.**

**A todos ellos se los conoce colectivamente como F2 isoprostanos por su similitud estructural con PGF2 alfa derivada de la cicloxigenasa.**

**La excreción urinaria de  $F_2$  isoprostanos constituye un paso de avance importante en los estudios de radicales libres, en particular como biomarcadores de la peroxidación lipídica en enfermedades vasculares.**

# LA ESPECTROMETRÍA DE MASA

EL ESTÁNDAR DE  
ORO



**SON QUÍMICAMENTE ESTABLES**

**SON PRODUCTOS ESPECÍFICOS DE PEROXIDACIÓN**

**SE FORMAN IN VIVO**

**ESTÁN PRESENTES EN CANTIDADES DETECTABLES EN TODOS LOS TEJIDOS NORMALES Y FLUÍDOS BIOLÓGICOS**

**NO SE AFECTAN CON EL CONTENIDO LIPÍDICO DE LA DIETA**

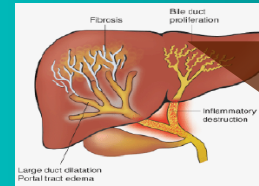
**AUMENTAN CON LA INJURIA OXIDATIVA**

**MEJOR ÍNDICE DEL ESTATUS DE ESTRÉS IN VIVO EN HUMANOS**

# Propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de las lipoproteínas de alta densidad: un nuevo paradigma en la arteriosclerosis

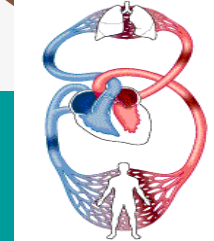
Capacidad de transporte  
inverso de colesterol  
asociada a valores  
plasmáticos  
elevados de HDL.

+



APO A<sub>1</sub>

APO A-J



PNO



HDL