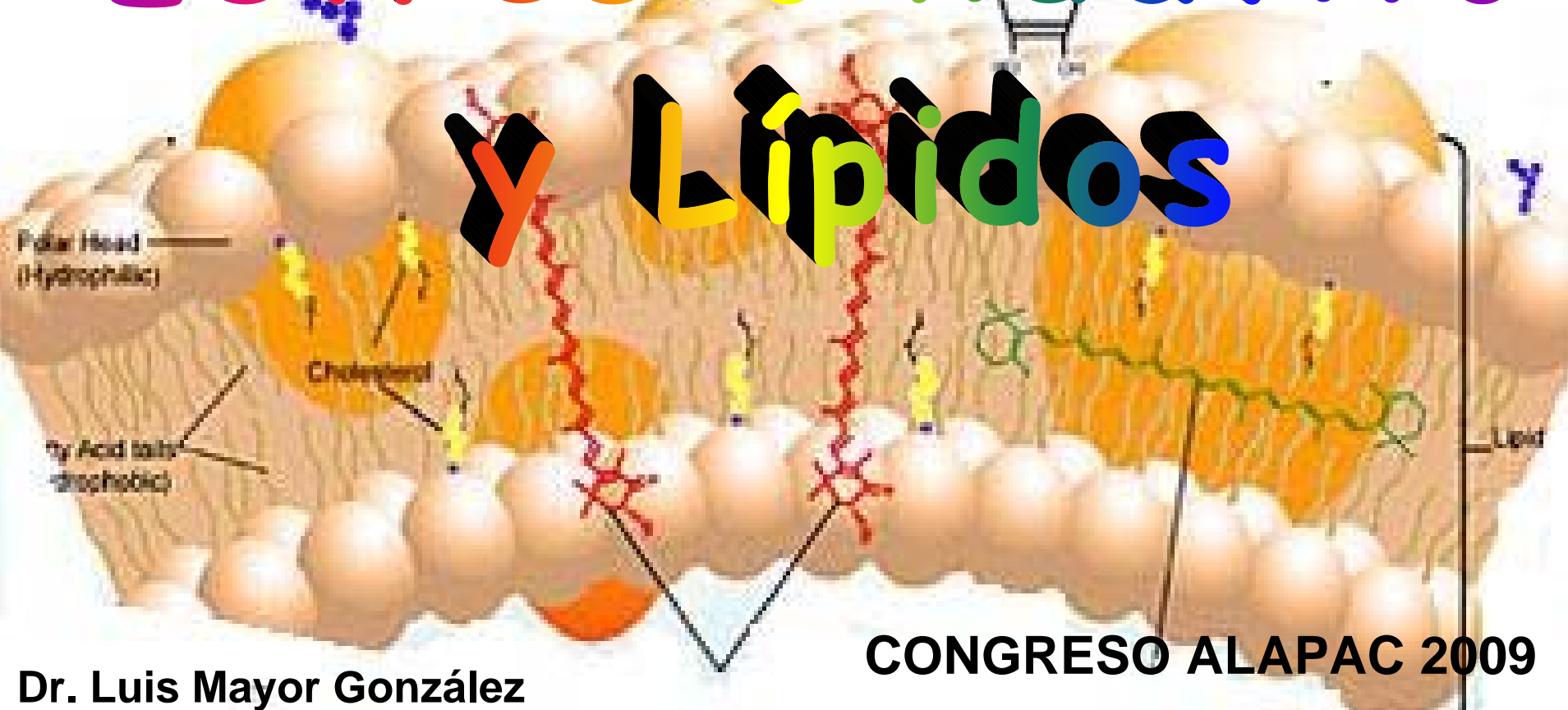


Estrés oxidativo y Lípidos



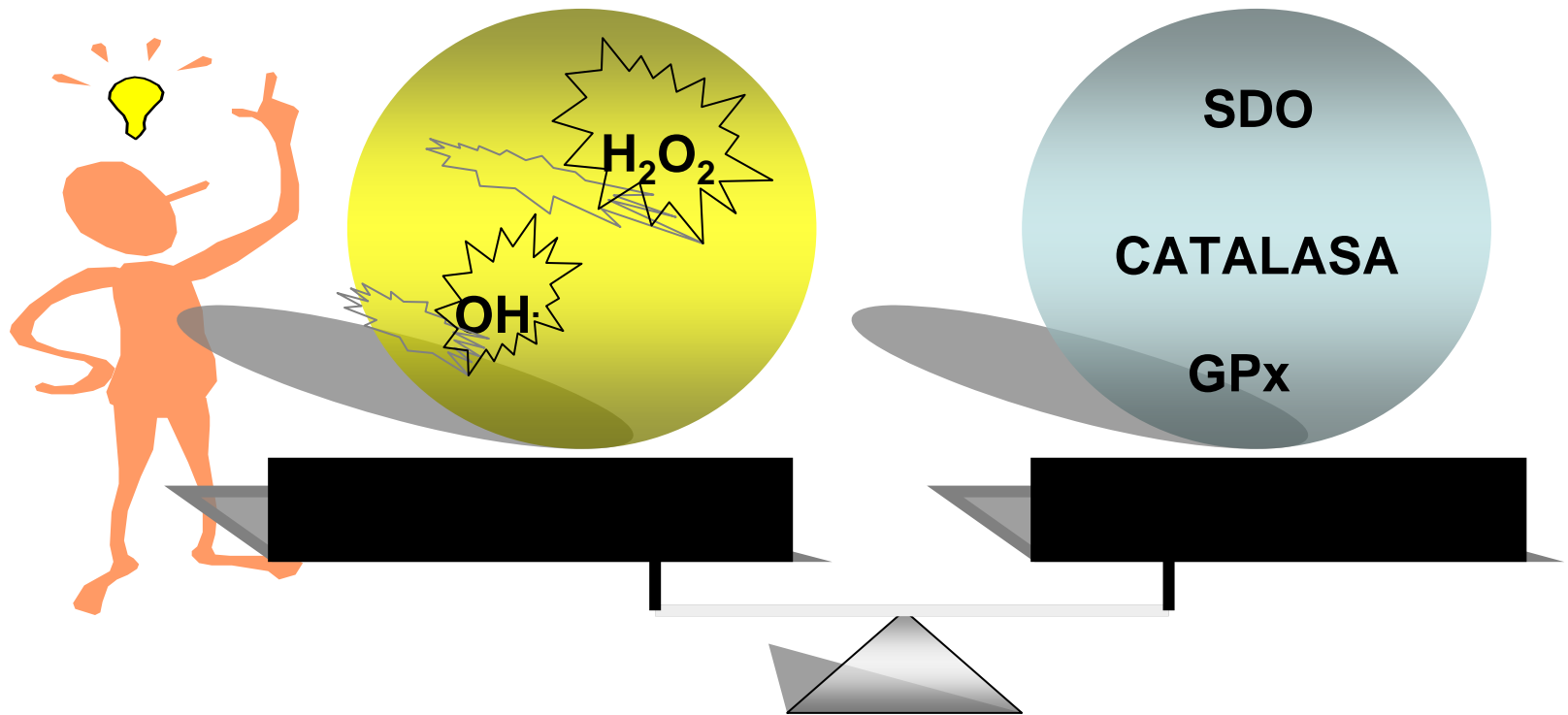
CONGRESO ALAPAC 2009

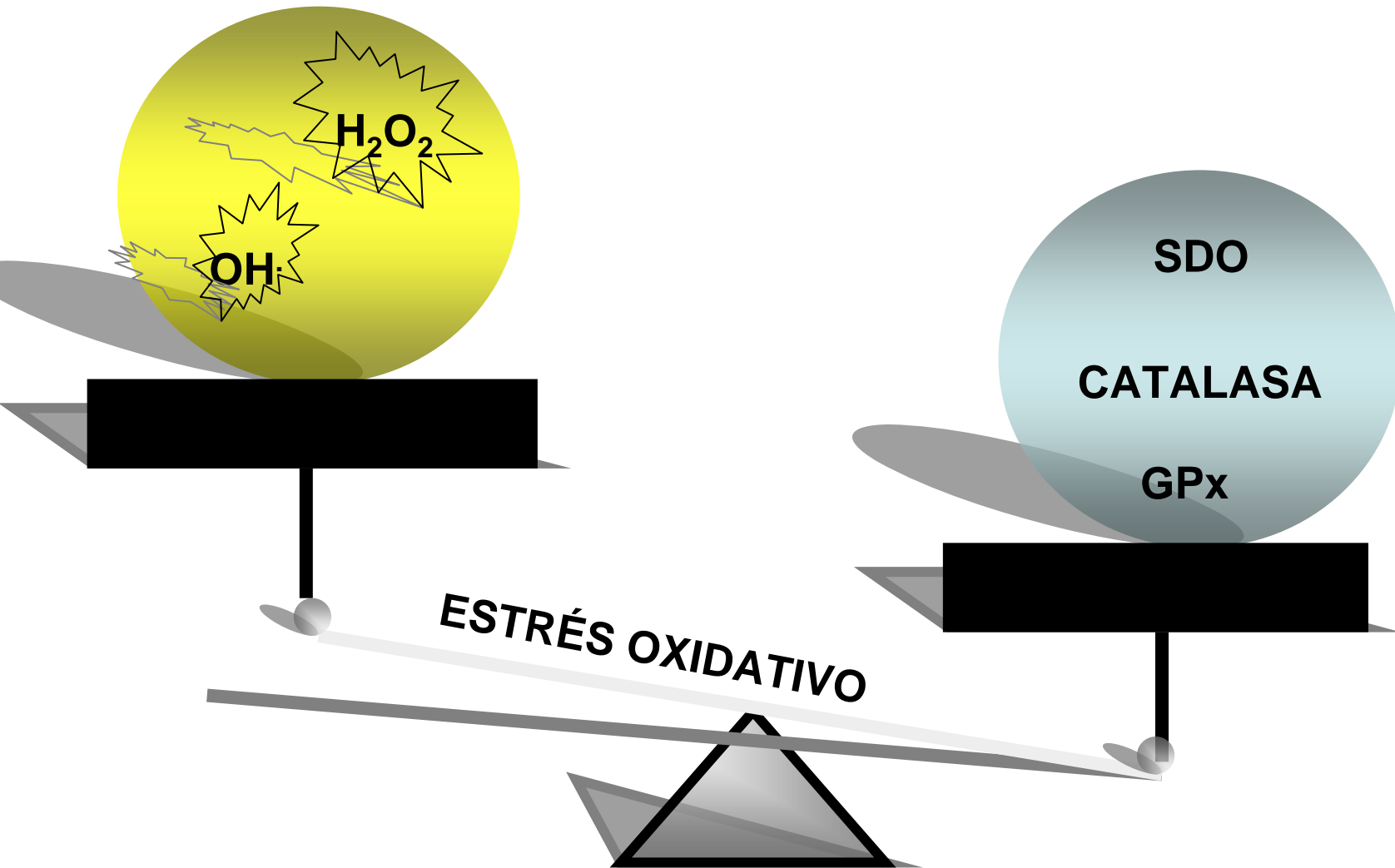
Dr. Luis Mayor González
Bioquímico Clínico
Profesor Auxiliar del ISCMH
Hospital Universitario
Calixto García Ñíguez
e-mail luis mayor@infomed.sld.cu



HOSPITAL UNIVERSITARIO
GENERAL CALIXTO GARCÍA

EQUILIBRIO BIOHEMODINÁMICO DE PRO Y ANTIOXIDANTES



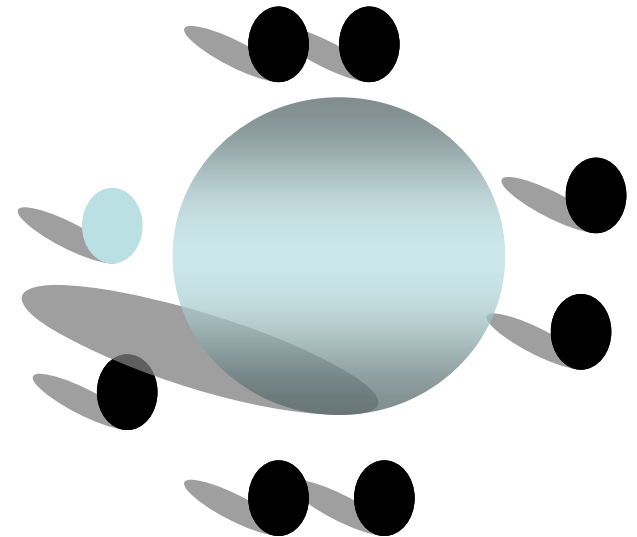


Estrés oxidativo se define como el desbalance entre la producción y consumo de radicales libres

RADICALES LIBRES

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (EROS) Y NITRÓGENO (ENOS)

- RADICAL HIDROXILO ($\text{OH}\cdot$)
- PERÓXIDO DE HIDRÓGENO (H_2O_2)
- ANIÓN SUPERÓXIDO ($\text{O}_2\cdot^-$)
- OXÍGENO SINGLETE ($^1\text{O}_2$)
- ÓXIDO NÍTRICO ($\text{ON}\cdot$)
- PERÓXIDO ($\text{ROO}\cdot$)
- SEMIQUINONA (Q)
- OZONO (O_3)
- PEROXINITRITO ($\text{ONOO}\cdot$)



Especies reactivas del oxígeno (EROS)



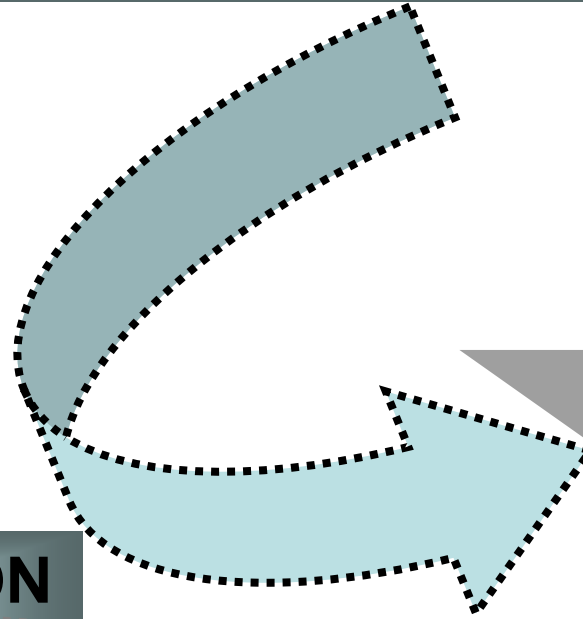
**SISTEMA
INMUNITARIO**

**SÍNTESIS DE
PROSTAGLANDINAS**

**SEÑALIZACIÓN
CELULAR**

**SÍNTESIS DE
COLÁGENO**

**FAVORECEN
QUIMIOTAXIS**





Fuentes de EROS

**NADP(H) oxidasa, COX, X/XO,
MITOCONDRIA, NOS**

Efectos biológicos de los EROS

**Células diana
en la pared
vascular**

**Células
endoteliales**

**Células del
músculo liso**

**Efectos
principales**

- Vasorelajación
- Apoptosis
- Moléculas de adhesión (VCAM-1)
- angiogénesis

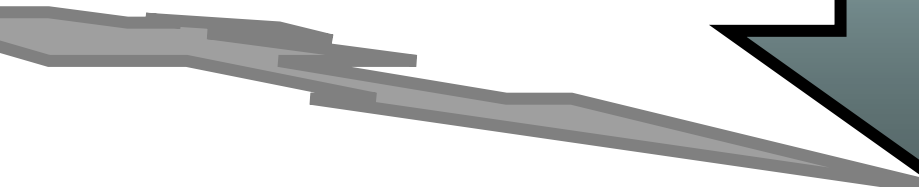
- Crecimiento celular
- Migración celular
- Regulación de la matriz
- Remodelación vascular

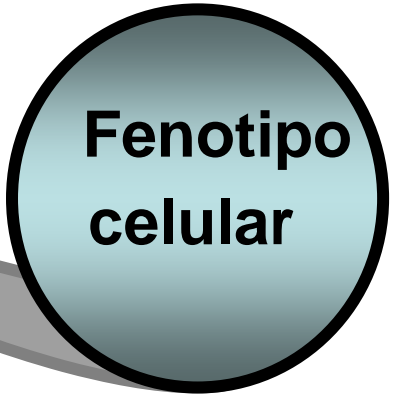
LOS

EROS

MODULAN DIFERENTES VIAS

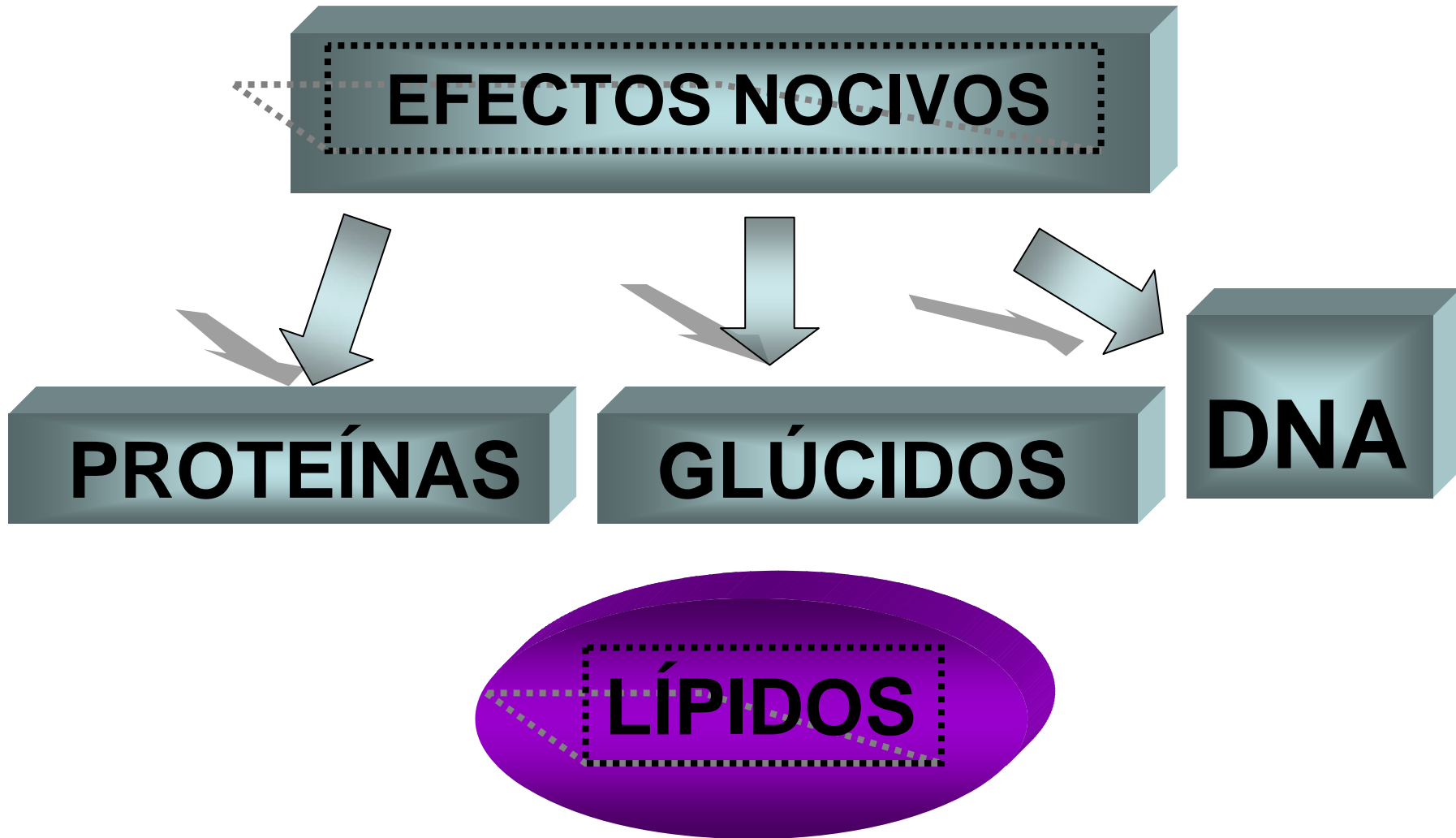
DE SEÑALIZACIÓN





Vías de señalización dependientes de		
EROS		
Transporte Iónico	Fosforilación proteica	Expresión génica
<ul style="list-style-type: none">• Canales K⁺• Ca⁺⁺ intracelular	<ul style="list-style-type: none">• quinastas	<ul style="list-style-type: none">• AP- 1• NFkB• HIF- 1
Funciones en la pared vascular	<ul style="list-style-type: none">• Vasorrelajación• Hiperpolarización	<ul style="list-style-type: none">• Adhesión celular• Activación celular

Especies reactivas del oxígeno (EROS)



Pequeñas moléculas antioxidantes



HIDROSOLUBLES

Acido úrico

Acido ascórbico

Bilirrubina unida a albúmina

Glutación

LIPOSOLUBLES

α, β tocoferol Vit E

Ubiquinol 10 Coenzima Q₁₀

Beta carotenos

Proteínas Antioxidantes

ENZIMÁTICAS

Glutación peroxidasa (GPX)

Catalasa

Superóxido dismutasa (SOD)

NO ENZIMÁTICAS

Albúmina

Transferrina

Ceruloplasmina

**El sistema intracelular más efectivo
es la triada enzimática**

Superóxido Dismutasa (SOD)

Catalasa

Glutación peroxidasa (GPX)

PRIMERA LÍNEA DE DEFENSA ANTIOXIDANTE

- La **citocromo oxidasa** está encargada de evitar la reducción univalente del oxígeno.
- La **superóxido dismutasa** está especializada en captar el radical anión superóxido mediante una dismutación y así convertirlo en peróxido de hidrógeno.
- **Catalasa y peroxidasas** glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa (GR) que neutralizan al H_2O_2 y lo convierten en agua.

Scavengers o eliminadores

La vitamina E o alfa tocoferol neutraliza al radical .OH por su ubicación en las membranas donde su protección es particularmente importante.

La vitamina C, por su carácter reductor, reacciona rápidamente en el O_2 . y con el .OH, también es captor del oxígeno singlete y del ion hipoclorito.

El glutati6n (GSH), adem6s de captar el H_2O_2 como substrato de la GPx, tambi6n capta al 1O_2 y al .OH.

La transferrina y la ceruloplasmina son transportadoras de metales de transici6n, hierro y cobre respectivamente, que son generadores de RLO.

SEGUNDA LÍNEA

- **Sistemas reparadores de biomoléculas que reparan el daño producido al ADN y que pudieran propiciar trastornos genéticos o cancerígenos.**
- **Sistemas eliminadores de componentes celulares oxidados como las macroxiproteinasas y las endonucleasas.**

- FIDELIDAD DE LAS REACCIONES METABÓLICAS
DE ÓXIDO REDUCCIÓN
- GRAN COMPARTIMENTALIZACIÓN CELULAR
- FACTORES ESTRUCTURALES DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS
- ✓ CROMATINA COMPACTA
- ✓ PRESENCIA DE HISTONAS
- ✓ FORMACIÓN DE COMPLEJOS



Factores de Riesgo

FISIOLÓGICO

GENÉTICO

NUTRICIONAL

AMBIENTAL

PSICOSOCIAL

GENERACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (EROS)

O_2

OH

H_2O_2

ROO

NO

O_3

ATAQUE SOBRE COMPONENTES CELULARES
(ADN, LIPIDOS, CARBOHIDRATOS, PROTEÍNAS)

RUPTURA DE
PUENTES DE AZUFRE

RUPTURA DE
ENLACE PÉPTIDICO

PRODUCTOS DE
GLICOSILACIÓN

LDL OXD

BASES
LIBRES

ALTERACIONES METABÓLICAS: INHIBICIÓN DE LA REPLICACIÓN CELULAR Y
EXPRESIÓN GÉNICA

CANCER

ALZHEIMER

SENILIDAD

DIABETES

PARKINSON

ATEROSCLEROSIS

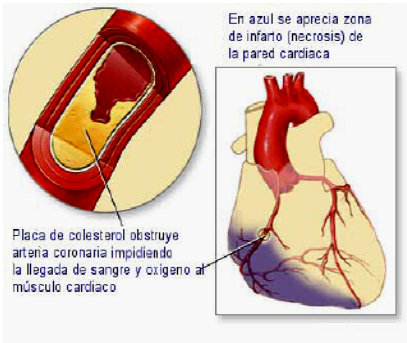
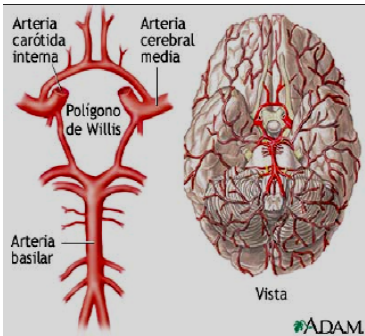
ATEROSCLEROSIS

TROMBOGÉNESIS

ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

INFARTO DEL MIOCARDIO



A vertical histological section of an artery, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows the vessel lumen at the top, followed by the intima and media layers. There are several prominent, yellowish, lipid-rich atherosclerotic plaques of varying sizes protruding into the lumen. The plaques have a fibrous, irregular appearance. The underlying media shows some thinning and fragmentation. A small white label with the number 'A-72-37' is visible in the bottom right corner of the image.

Teorías de la Aterosclerosis

- Proceso degenerativo

- Teoría lipídica

- Teoría más aceptada:
Respuesta a la Lesión

A-72-37

ESTRÉS OXIDATIVO Y FUNCIÓN ENDOTELIAL

PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS

REGULACIÓN
DEL FLUJO
SANGUÍNEO

INHIBICIÓN DE
LA AGREGACIÓN
PLAQUETARIA

ADHESIÓN
LEUCOCITARIA

CONTROL DEL
CRECIMIENTO
CELULAR

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

**ENDOTELIO
VASCULAR**

```
graph TD; A[ENDOTELIO VASCULAR] --> B[MAYOR GLÁNDULA ENDOCRINA]; B --> C[MECANISMOS DE REGULACIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD]; C --> D[INFLAMACIÓN]; C --> E[MODULACION DE LA HOMEOSTASIA]; C --> F[ANGIOGÉNESIS];
```

MAYOR GLÁNDULA ENDOCRINA

MECANISMOS DE REGULACIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD

INFLAMACIÓN

**MODULACION
DE LA
HOMEOSTASIA**

ANGIOGÉNESIS

Sustancias presentes en la pared vascular

Protrombóticas	Antitrombóticas
Factor hístico	Trombomodulina
Factor von Willebrand	Antitrombina III
PAI-1	Proteína S
Fibronectina	t-PA
Endotelina-1	Óxido nítrico
Colágeno	Prostaciclina
Moléculas de adhesión	Glucosaminoglicanos

Sustancias liberadas por el endotelio

Vasodilatadores

1. **Óxido nítrico (NO)**
2. **Bradiquinina**
3. **Prostaciclina**
4. **Factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF)**
5. **Serotonina*, histamina, sustancia P**

Vasoconstrictores

1. **Angiotensina II**
2. **Endotelina**
3. **Tromboxano A2, serotonina*, ácido araquidónico, prostaglandina H2,**
4. **trombina, nicotina**

Promotores del crecimiento de las células del músculo liso

- **Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)**
- **Factor de crecimiento básico de fibroblastos (FGFb)**
- **Endotelina, angiotensina II**

Inhibidores del crecimiento de las células del músculo liso

- **Óxido nítrico, prostaciclina, bradiquinina**
- **Heparán sulfato**
- **Factor de crecimiento transformador b (TGF-b)**

Moléculas de adhesión

- Molécula de adhesión de leucocitos endotelial
- Molécula de adhesión intercelular (ICAM)
- Molécula de adhesión de células vascular (VCAM)

Factores trombolíticos

- Activador del plasminógeno tisular (t-PA)
- Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)
- Trombomodulina

ESTÍMULOS NOCIVOS QUE PUEDEN PROVOCAR LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL DE LA PARED VASCULAR

- **AUMENTO DE LDL**
- **DISMINUCIÓN DE HDL**
- **MODIFICACIÓN DE LDL (OXIDACIÓN Y GLICACIÓN)**
- **AUMENTO DE Lp (a)**
- **HIPERTENSION ARTERIAL**
- **HIPERHOMOCISTEINEMIA**
- **TABACO**
- **DIABETES MELLITUS**
- **RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS MEDIADAS POR CÉLULAS T**
- **INFECCIONES POR VIRUS O CHLAMYDIA PNEUMONIAE**

**PRODUCTOS
DE OXIDACIÓN
LIPÍDICA**

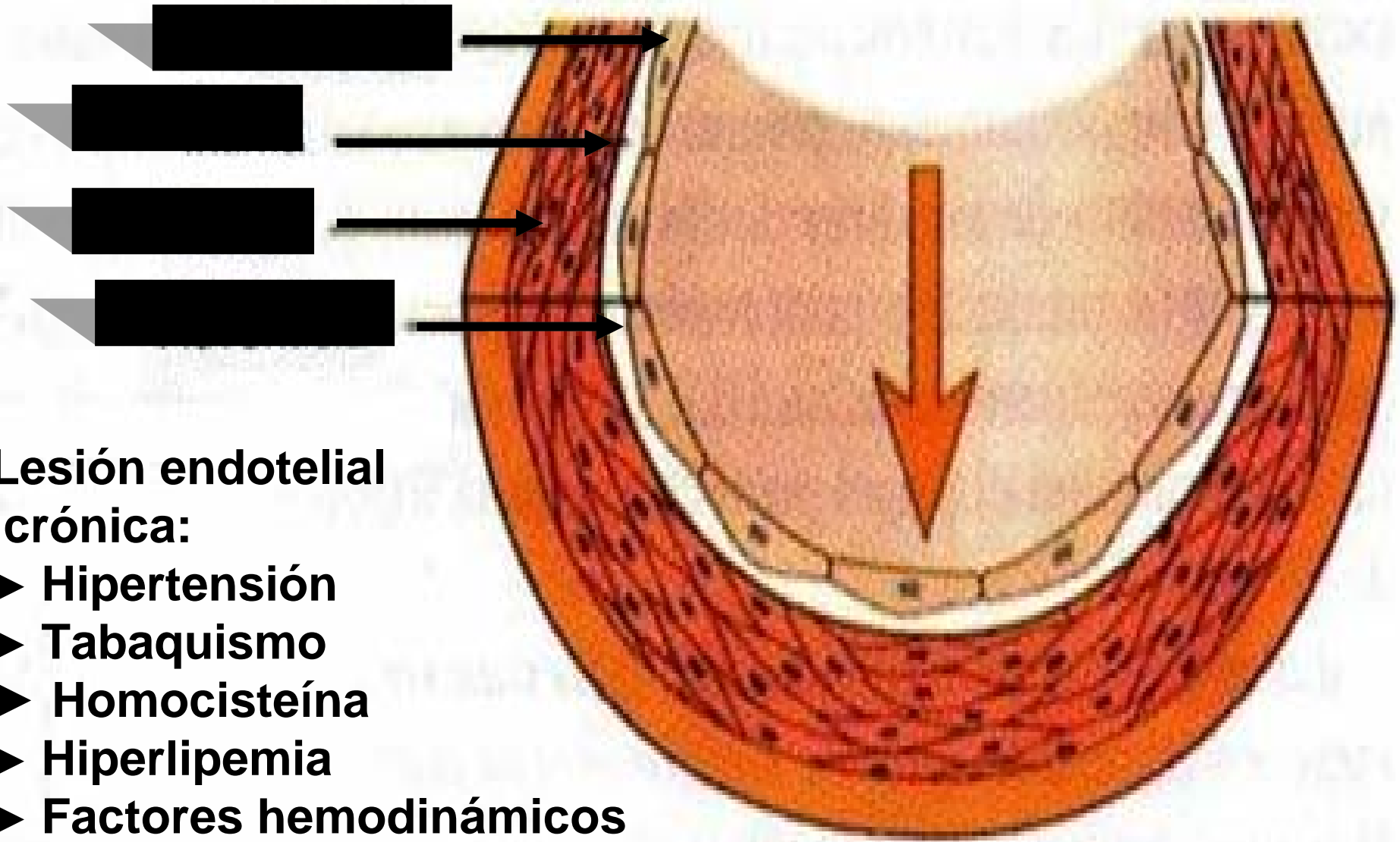
INDUCCIÓN

PROPAGACIÓN

ACUMULACIÓN

**MONOCITOS
SUBENDOTELIALES**





Lesión endotelial crónica:

- ▶ **Hipertensión**
- ▶ **Tabaquismo**
- ▶ **Homocisteína**
- ▶ **Hiperlipemia**
- ▶ **Factores hemodinámicos**
- ▶ **Toxinas**
- ▶ **Virus**
- ▶ **Reacciones inmunitarias**

