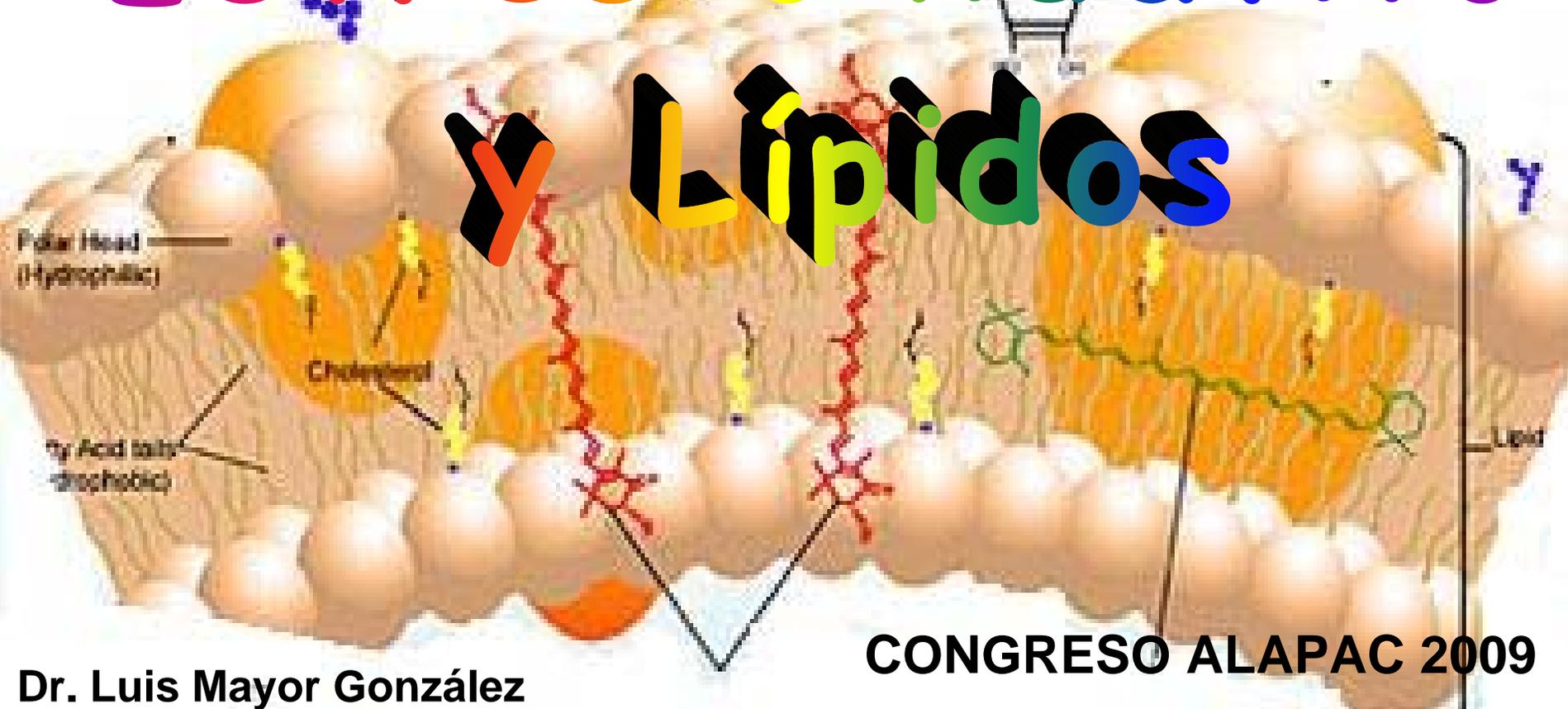


# Estrés oxidativo y Lípidos



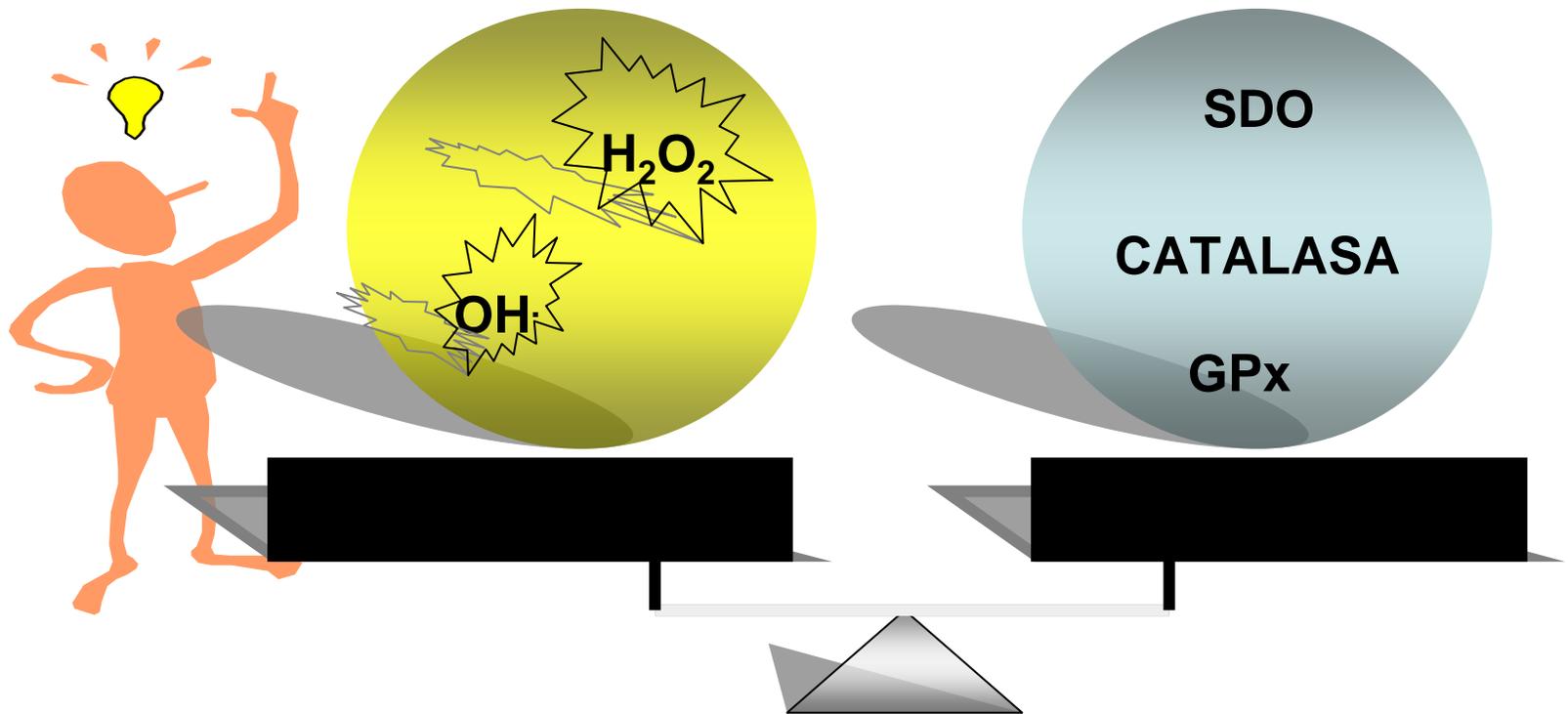
CONGRESO ALAPAC 2009

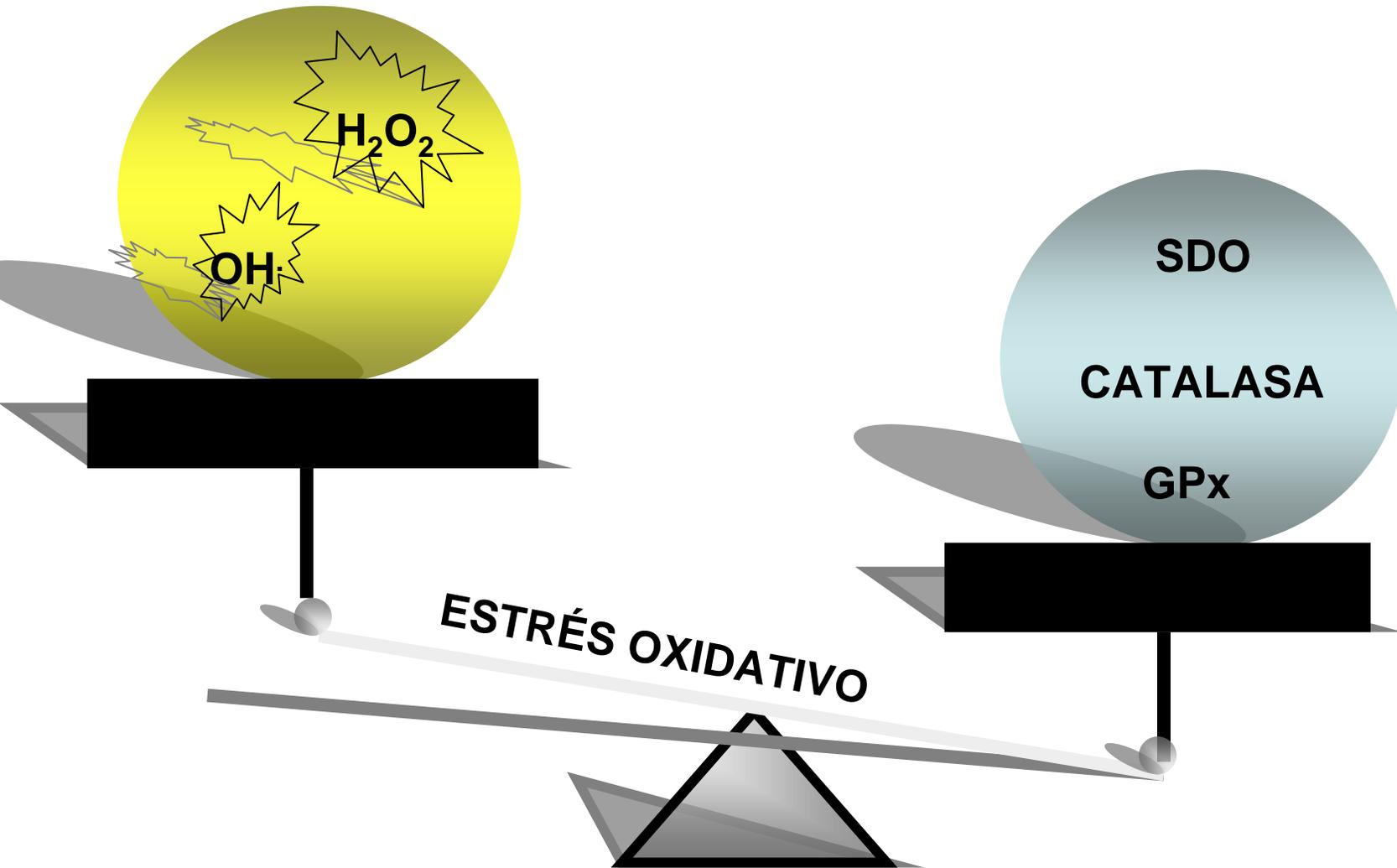
**Dr. Luis Mayor González**  
**Bioquímico Clínico**  
**Profesor Auxiliar del ISCMH**  
**Hospital Universitario**  
**Calixto García Ñíguez**  
**e-mail [luis mayor@infomed.sld.cu](mailto:luis mayor@infomed.sld.cu)**



**HOSPITAL UNIVERSITARIO**  
**GENERAL CALIXTO GARCÍA**

# EQUILIBRIO BIOHEMODINÁMICO DE PRO Y ANTIOXIDANTES



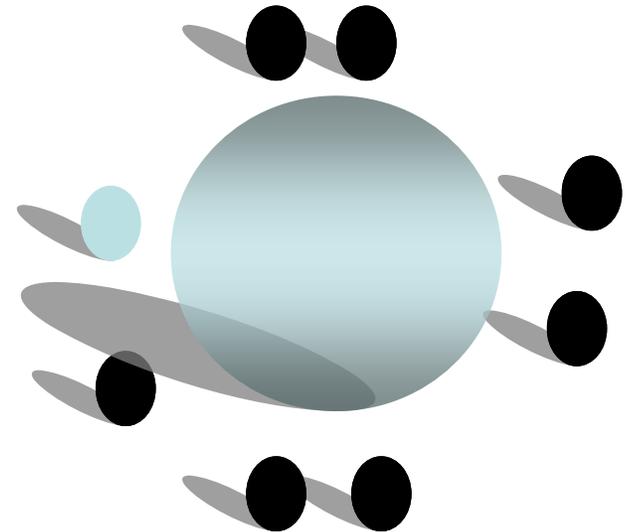


**Estrés oxidativo se define como el desbalance entre la producción y consumo de radicales libres**

# RADICALES LIBRES

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

- RADICAL HIDROXILO ( $\text{OH}\cdot$ )
- PERÓXIDO DE HIDRÓGENO ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )
- ANIÓN SUPERÓXIDO ( $\text{O}_2\cdot^-$ )
- OXÍGENO SINGLETE ( $^1\text{O}_2$ )
- OXIDO NÍTRICO ( $\text{ON}\cdot$ )
- PERÓXIDO ( $\text{ROO}\cdot$ )
- SEMIQUINONA (Q)
- OZONO ( $\text{O}_3$ )
- PEROXINITRITO ( $\text{ONOO}\cdot$ )



# Especies reactivas del oxígeno (EROS)



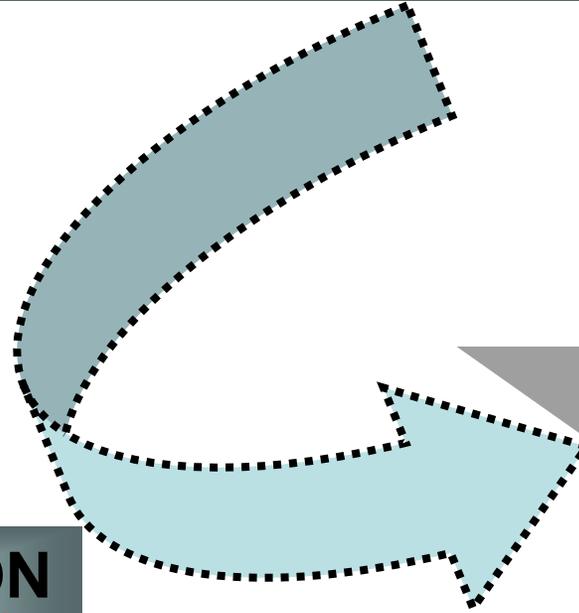
**SISTEMA  
INMUNITARIO**

**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

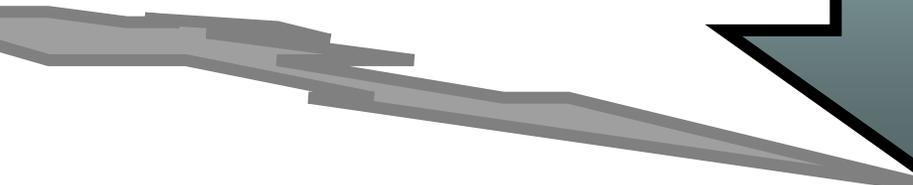
- Crecimiento celular
- Migración celular
- Regulación de la matriz
- Remodelación vascular

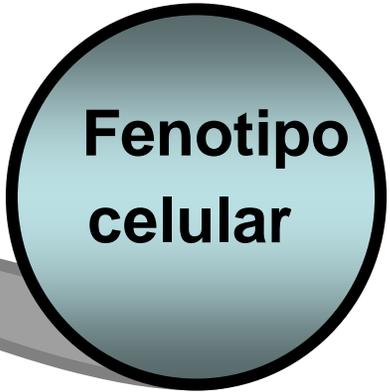
LOS

**EROS**

**MODULAN DIFERENTES VIAS**

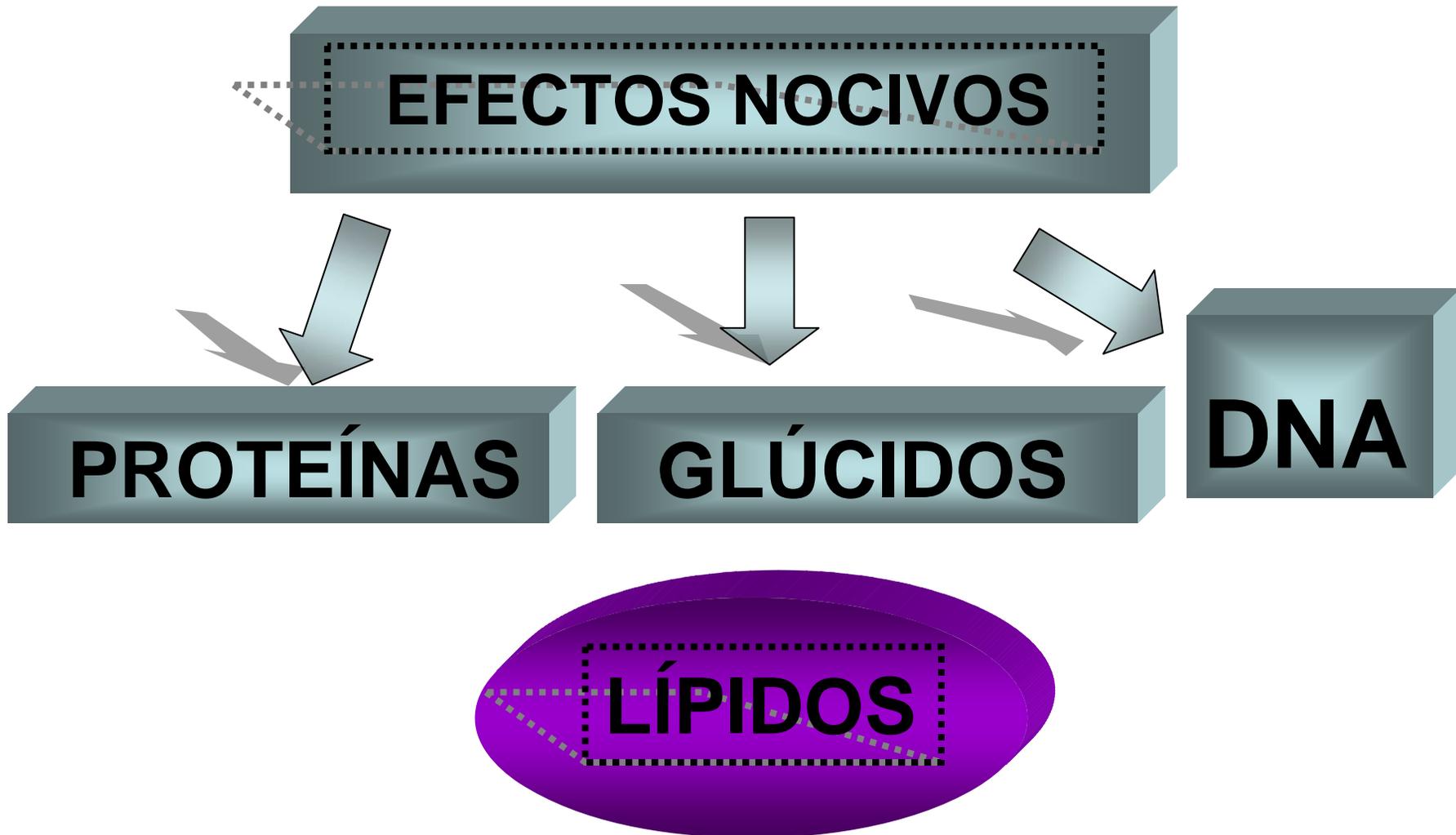
**DE SEÑALIZACIÓN**





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

# Especies reactivas del oxígeno (EROS)



# Pequeñas moléculas antioxidantes

## HIDROSOLUBLES

Acido úrico

Acido ascórbico

Bilirrubina unida a albúmina

Glutación

## LIPOSOLUBLES

$\alpha, \beta$  tocoferol Vit E

Ubiquinol 10 Coenzima Q<sub>10</sub>

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.

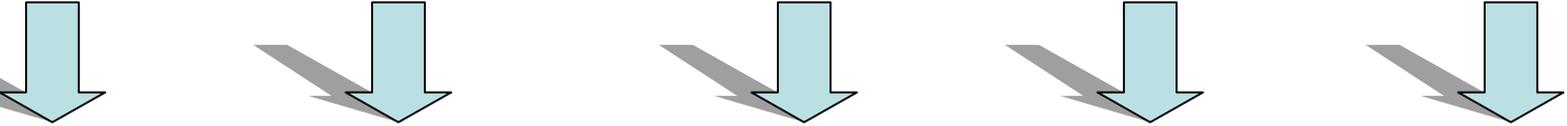
## SEGUNDA LÍNEA

- **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.**

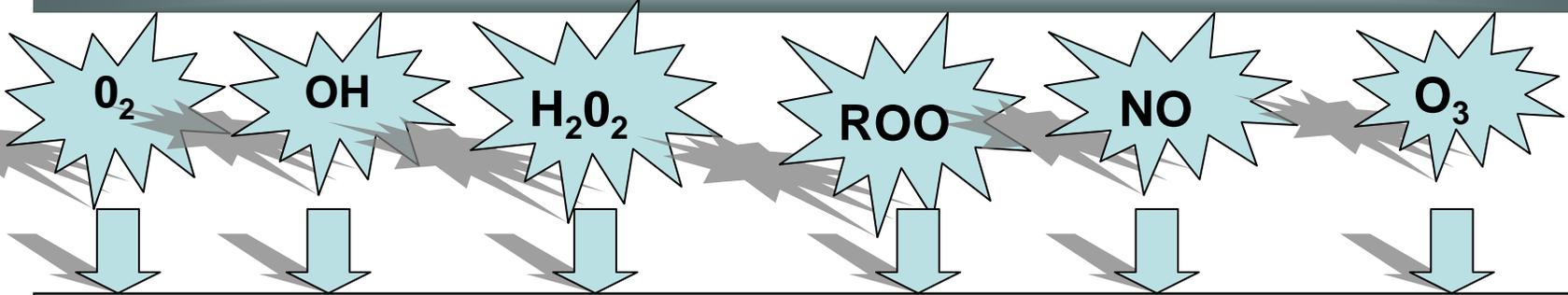
- FIDELIDAD DE LAS REACCIONES METABÓLICAS  
DE ÓXIDO REDUCCIÓN
- GRAN COMPARTIMENTALIZACIÓN CELULAR
- FACTORES ESTRUCTURALES DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS
- ✓ CROMATINA COMPACTA
- ✓ PRESENCIA DE HISTONAS
- ✓ FORMACIÓN DE COMPLEJOS



# Factores de Riesgo



**GENERACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (EROS)**



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



**ALTERACIONES METABÓLICAS: INHIBICIÓN DE LA REPLICACIÓN CELULAR Y EXPRESIÓN GÉNICA**

- CANCER
- ALZHEIMER
- SENILIDAD
- DIABETES
- PARKINSON
- ATEROSCLEROSIS

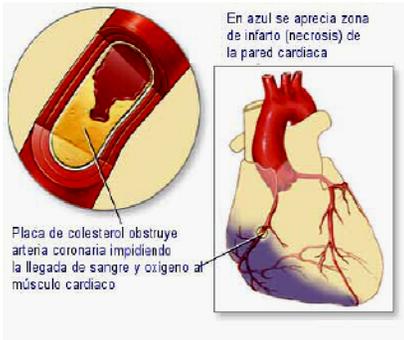
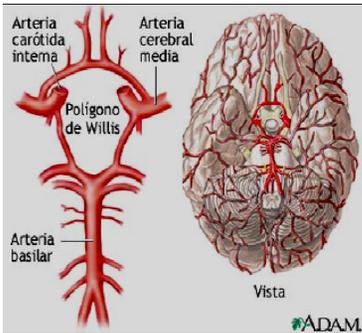
**ATEROSCLEROSIS**

**TROMBOGÉNESIS**

**ACCIDENTES CEREBROVASCULARES**

**ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA**

**INFARTO DEL MIOCARDIO**



A vertical histological section of an artery, showing the lumen at the top and the vessel wall below. The vessel wall is heavily affected by atherosclerosis, with multiple layers of yellowish, lipid-rich plaques (atheromas) of varying thicknesses protruding into the lumen. The underlying intima is thickened and fibrotic. The plaque layers are separated by thin layers of fibrous tissue. The overall appearance is that of a severely atherosclerotic vessel.

# 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

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

## 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 A<sub>2</sub>, serotonina\*, ácido araquidónico, prostaglandina H<sub>2</sub>,
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**

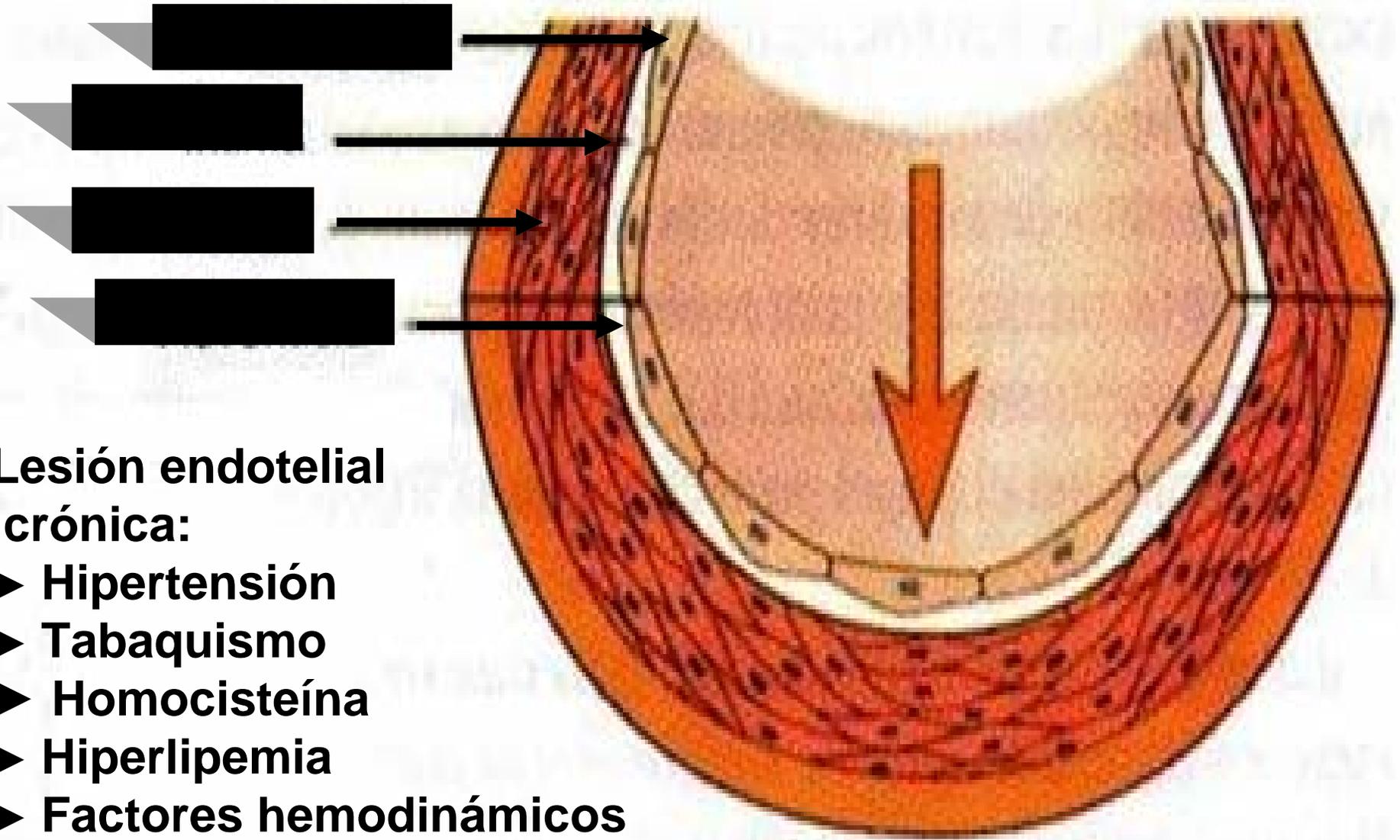
**INDUCCIÓN**

**PROPAGACIÓN**

**ACUMULACIÓN**

**MONOCITOS  
SUBENDOTELIALES**





## **Lesión endotelial crónica:**

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

