

Papel de las especies reactivas del oxígeno en la arterioesclerosis

CLAUDIA MARÍA VELÁSQUEZ

LAS ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO (ERO) atacan los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y producen una reacción de peroxidación en cadena que altera la membrana de las células del endotelio vascular y oxida las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Ambos procesos están implicados en el desarrollo y progresión de la arterioesclerosis por sus efectos sobre la adhesión y agregación plaquetarias, trombogenicidad y proliferación celular. El estrés oxidativo, entendido como el desequilibrio entre la producción de ERO y la defensa antioxidante contribuye a desencadenar el proceso arterioesclerótico. Este artículo revisa el proceso por medio del cual las ERO producen peroxidación lipídica y el papel de los lípidos oxidados en la etiología de la arterioesclerosis.

PALABRAS CLAVE

ARTERIOESCLEROSIS

ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO

PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

.....
CLAUDIA MARÍA VELÁSQUEZ RODRÍGUEZ. Nutricionista Dietista, Profesora, Escuela de Nutrición y Dietética; Estudiante de maestría en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

INTRODUCCIÓN

LA ARTERIOESCLEROSIS SE CONSIDERA una enfermedad multifactorial, que resulta de interacciones complejas entre el genotipo y ciertos factores biológicos y ambientales. Uno de los principales agentes implicados en su etiología es la acumulación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la pared vascular; si además las LDL están oxidadas el efecto nocivo será mayor. Por lo anterior, varias evidencias sugieren que la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) puede jugar un papel directo o indirecto en los procesos celulares implicados en la arterioesclerosis (1) y que las lipoproteínas oxidadas podrían ser un factor de riesgo importante para el daño de la pared vascular (2).

LAS ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO CAUSAN PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

LAS ERO SON COMPUESTOS QUÍMICOS que contienen oxígeno altamente reactivo; algunas de las especies más importantes son los radicales libres capaces de existir independientemente con uno o más electrones no apareados en su último orbital, los cuales, para estabilizarse, reaccionan con otras moléculas y captan sus electrones, modificándolas.

Entre los radicales libres se incluyen el átomo de hidrógeno, la mayoría de los metales de transición y el átomo de oxígeno mismo que tiene alta reactividad, por sus dos electrones no apareados en los orbitales 2Py y 2Pz. Así, cuando sufre reducción monovalente produce la especie radical ion superóxido (O_2°); la reducción divalente genera a su vez la especie peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que

no es un radical libre pero es muy importante porque mediante reacciones como la de Fenton puede generar el más reactivo de los radicales libres: el hidroxilo (HO°), producto de la reducción trivalente del oxígeno (3-7).

Las ERO se estabilizan al captar electrones de otras biomoléculas por lo que reaccionan con proteínas, grasas, carbohidratos y ácidos nucleicos. El ataque de radicales como el hidroxilo (HO°) a los lípidos, específicamente a los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) genera una reacción de peroxidación en cadena, que altera su estructura y los convierte a la vez en radicales igualmente reactivos.

Esta reacción de peroxidación se inicia porque el radical hidroxilo (HO°), para estabilizarse, ataca a un carbono de AGPI, le roba un hidrógeno que está ubicado entre dos dobles enlaces y lo convierte en un AGPI radical ($AGPI^{\circ}$), que de nuevo reacciona con el oxígeno para formar un AGPI radical peróxido (ROO°). El AGPI en la forma peróxido, busca a su vez estabilizarse con la captación de un hidrógeno de un AGPI vecino, al cual convierte en un nuevo $AGPI^{\circ}$ radical que seguirá el mismo curso, por lo cual se llama reacción en cadena. Por su parte, el primer ácido graso que inició la reacción, cuando roba el hidrógeno de su vecino, se convierte en AGPI hidroperóxido que es el responsable de las alteraciones de la estructura, la permeabilidad y la funcionalidad de las membranas celulares del endotelio y a su vez de la oxidación de las LDL; ambos mecanismos están implicados en la etiología de la arterioesclerosis (8).

El AGPI hidroperóxido obtenido en la reacción de peroxidación, genera en su catabolismo productos de deshecho como el etano, el pentano, el 4 hidroxinonetal y el malondialdehído ($COH-CH_2-COH$); uno de los grupos aldehído de este último

compuesto reacciona con el grupo amino de las proteínas de las membranas celulares y de las apo B-100 de las LDL, y forma enlaces cruzados que modifican la estructura proteica y alteran su funcionalidad. Las modificaciones en las apo B-100 afectan el reconocimiento de las LDL por los receptores celulares comunes y pasan a ser reconocidas por receptores barredores de los macrófagos que las captan más rápidamente y las introducen en exceso en estas células, que luego se transforman en células espumosas y se depositan en el endotelio vascular, lo cual contribuye a la formación del ateroma (9).

LAS ERO DAÑAN LA MEMBRANA CELULAR DEL ENDOTELIO VASCULAR

Uno de los mecanismos mediante los cuales las ERO están implicadas en la producción de la lesión arterioesclerótica es la alteración en la estructura de la membrana plasmática de las células endoteliales de los vasos sanguíneos. La membrana plasmática tiene algo de oxígeno, trazas de metales de transición y una concentración relativamente alta de AGPI que hacen de ella un sitio especial para sufrir peroxidación lipídica.

La peroxidación produce la pérdida de AGPI, lo cual causa trastornos en la estructura fina de las membranas biológicas, que pueden afectar su permeabilidad y funcionalidad (10). La ruptura celular o la acumulación de peróxidos lipídicos hace que pasen hacia el torrente sanguíneo y aumenten la peroxidación lipídica de las lipoproteínas circulantes. Además del ataque sobre los vasos sanguíneos que, como ya se dijo, promueve la aterogénesis (11).

MECANISMO ATEROGÉNICO DE LAS LDL OXIDADAS

LAS ERO TAMBIÉN ESTÁN IMPLICADAS en la producción de la lesión arterioesclerótica por su efecto sobre la oxidación de las LDL. Éstas contienen aproximadamente 957 moléculas de ácido linoleico y 87 de ácido araquidónico por partícula, que al entrar al espacio subendotelial pueden sufrir oxidación por acción de las ERO (12). Cuando la oxidación de las LDL es leve inducen la expresión de genes de varias células endoteliales que provocan un aumento de las moléculas de adhesión, proteína-1 quimiotáctica de los monocitos, factor estimulante de colonias, inhibidor-activador de fibrinógeno-1 y factor tisular. Todo esto produce la migración y adherencia de los monocitos y los linfocitos T al endotelio, quimiotaxis en el espacio subendotelial y activación y diferenciación de los macrófagos.

Las LDL levemente oxidadas pueden sufrir oxidación más fuerte por células de la pared arterial como los macrófagos y las células del músculo liso que han migrado de la media al espacio subendotelial. Las LDL fuertemente oxidadas modulan la expresión de genes que estimulan la producción de citoquinas y factor de crecimiento tanto por las células del músculo liso como por los macrófagos.

Las LDL fuertemente oxidadas se captan más rápido por los receptores barredores de los macrófagos y se da una acumulación de lípidos dentro de ellos, lo que forma células espumosas (12), que se unen a los linfocitos T y a las células del músculo liso y forman la estría grasa, la cual progresa hacia una lesión fibrograsa y al acumular más células, citoquinas y factores de crecimiento da origen a la placa fibrosa (13).

PAPEL PROTECTOR DE LOS NUTRIENTES ANTIOXIDANTES

CADA UNA DE LAS ETAPAS QUE OCURREN en el proceso de oxidación de los lípidos es reversible si el agente causal se remueve; por tanto, la propiedad de los antioxidantes de estabilizar las especies reactivas del oxígeno podría evitar o disminuir el daño que éstas causan.

La vitamina más importante relacionada con enfermedad cardiovascular es el α tocoferol, forma activa de la vitamina E, que actúa como antioxidante en la fase lipídica; por lo tanto, su papel es fundamental para interrumpir la reacción de peroxidación lipídica y así evitar la oxidación de las LDL y el daño a la membrana celular del endotelio vascular (14). Este nutriente, además, hace parte de las LDL y en ellas actúa como protector del efecto oxidativo de los radicales libres.

SUMMARY

ROLE OF OXYGEN REACTIVE SPECIES IN ATHEROSCLEROSIS

Oxygen reactive species (ORS) attack polyunsaturated fatty acids and produce a peroxidative chain reaction that alters cell membranes of vascular endothelium and oxidize low density lipoproteins. Both processes are involved in the development and progression of atherosclerosis due to their effects on platelet adhesion and aggregation, thrombogenicity and cell proliferation. Oxidative stress, understood as an imbalance between ORS production and antioxidative defense, contributes to unleash the

atherosclerotic process. This paper reviews the process by which ORS produce lipidic peroxidation and the role of oxidized lipids in the etiology of atherosclerosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. HERCBERG S, GALAN P, PREZIOSI P, ALFAREZ JM, VÁSQUEZ C. The potential role of antioxidant vitamins in preventing cardiovascular diseases and cancers. *Nutrition* 1998; 14: 513-520.
2. MAXWELL SR, LIP GY. Free radicals and antioxidants in cardiovascular disease. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 307-317.
3. KENNETH B, BRUCE N. Free radicals theory of aging. *Physiol Rev* 1998; 78: 547-581.
4. USCATEGUI R. Sustancias oxidativas y sus efectos sobre la salud. *Nutrición y Dietética* 1997; 5: 7-15.
5. GROFF J. The antioxidant nutrients. EN: GROFF J, GROPPER S, HUNT S, eds. *Advanced nutrition and human metabolism*. 2^a ed. St Paul: West Publishing Company; 1995: 320-324.
6. ARUOMA OI. Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants. *Fd Chem Toxicol* 1994; 32: 671-683.
7. ZARCO P. Metabolismo cardíaco y radicales libres. *Rev Clin Española* 1989; 185: 415-422.
8. BRODY T. Food science and polyunsaturated fatty acids. EN: BRODY T, ed. *Nutritional Biochemistry*. California: Academic Press; 1999: 473-474.
9. ADDIS P, WARNER G. The potential health aspects of lipid oxidation products in food. EN: *Free radicals and food additives*. Aruoma O, Halliwell B, eds. London: Taylor & Francis; 1991: 77-119.

10. CESTARO B, GIULIANI A, FABRIS F, SCARAFIOTTI C. Free radicals, atherosclerosis, ageing and related dysmetabolic pathologies: biochemical and molecular aspects. *Eur J Cancer Prev* 1997; Suppl. 1: S25-30.
11. BRUCKDORFER R. Antioxidants, lipoprotein oxidation, and arterial function. *Lipids* 1992; 31 (Suppl): 83-85.
12. HALLIWELL B. The biological toxicity of free radicals and other reactive oxygen species, EN: Free radicals and food additives. Aruoma O, Halliwell B, eds. London: Taylor & Francis; 1991: 37-67.
13. CHAIT A, HEINECKE JW. Lipoprotein modification: cellular mechanisms. *Curr Opin Lipidol* 1994, 5: 365-370.
14. EVSTIGNEEVA RP, VOLKOV IM, CHUDINOVA VV. Vitamin E as an universal antioxidant and stabilizer of biological membranes. *Membr Cell Biol* 1998; 12: 151-172.

