

28^o

REUNIÓN NACIONAL
SEHLELHA

28-29 septiembre 2023



Papel del estrés oxidativo inducido por plomo y cadmio en la fisiopatología de la hipertensión.

Elena Llorente Martín

Laboratorio de cribado neonatal de la Comunidad de Madrid. Servicio de Bioquímica Clínica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Comisión de Estrés Oxidativo de la SEQC-ML

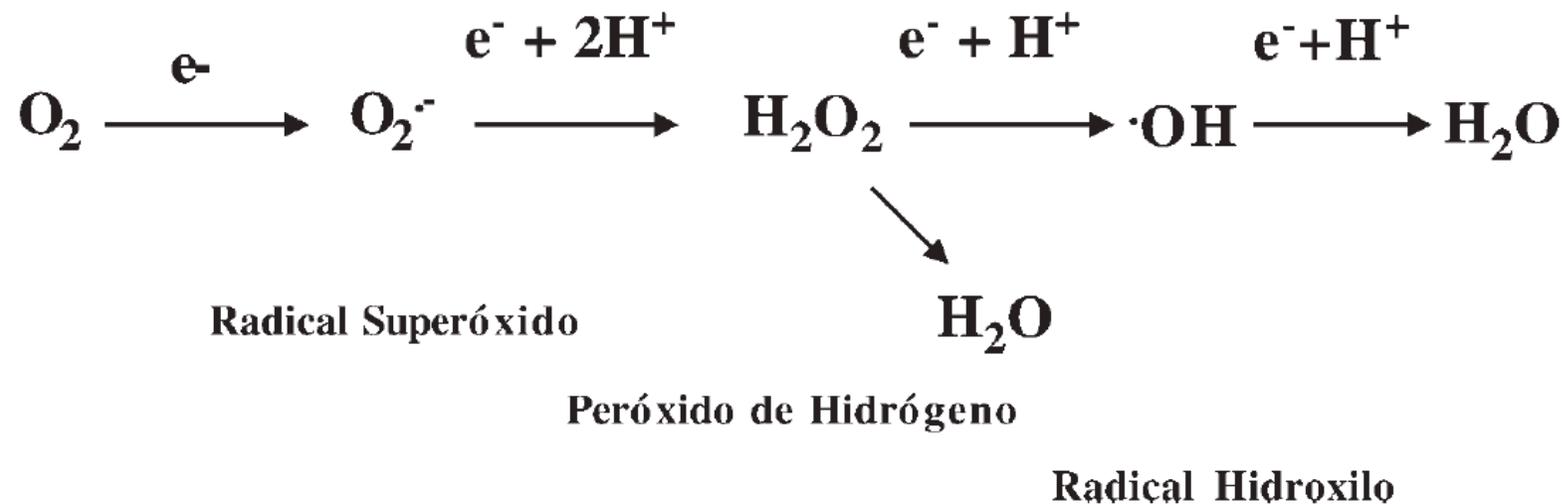
CONCEPTOS

Estrés oxidativo. Estado de la célula en el cual se encuentra alterada la homeostasis oxidación-reducción.

Radicales libres. Moléculas cuya estructura atómica presenta una configuración de gran inestabilidad. Son extraordinariamente reactivos y con una enorme capacidad para combinarse con diversidad de moléculas integrantes de la estructura celular.

FORMACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (EROs)

Reducción Monovalente del Oxígeno Molecular



H_2O_2
Peróxido de hidrógeno

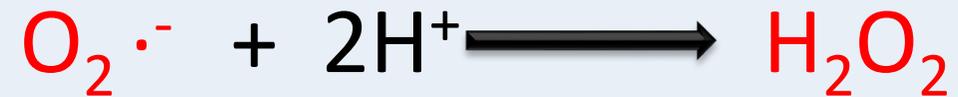
$\text{O}_2^{\cdot-}$
Radical superóxido

$\cdot\text{OH}$
Radical hidroxilo

Especie oxigenada más reactiva

Sáez Tormo G (2009). *Biopatología de los radicales libres*. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia

FORMACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (EROs)



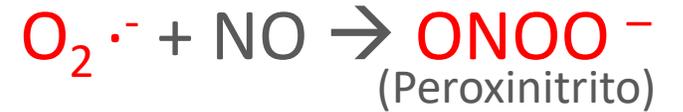
REACCIÓN DE FENTON



REACCIÓN DE HABER-WEISS



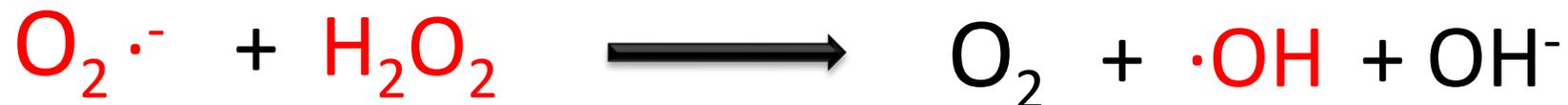
FORMACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (EROs)



REACCIÓN DE FENTON



REACCIÓN DE HABER-WEISS



FUENTES ENDÓGENAS DE EROs

Tejido vascular

Mitocondria

NADPH oxidasa

Xantina oxidasa

NOSe desacoplada

EROs

$\cdot\text{OH}$

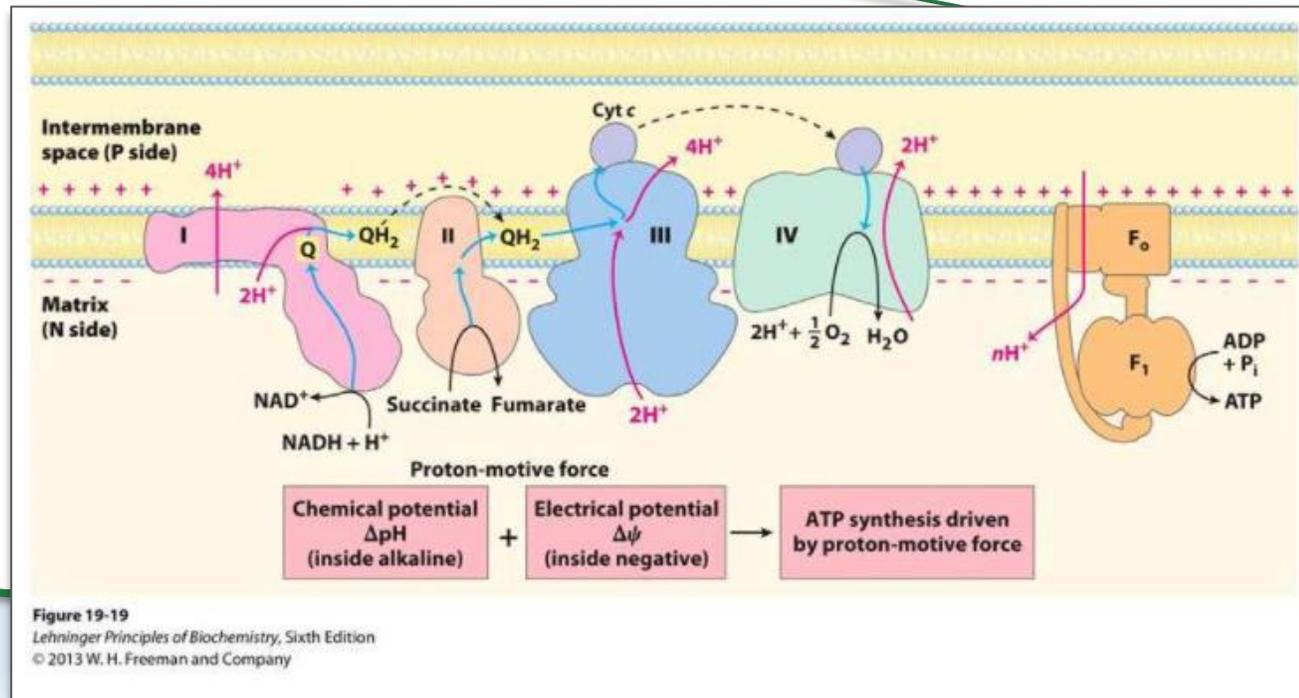
H_2O_2

$\text{O}_2\cdot^-$

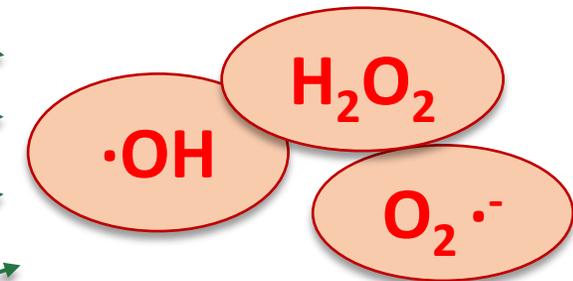
FUENTES ENDÓGENAS DE EROs

Tejido vascular

Mitocondria



EROs



FUENTES ENDÓGENAS DE EROs

Tejido vascular

Mitocondria

NADPH oxidasa

Xantina oxidasa

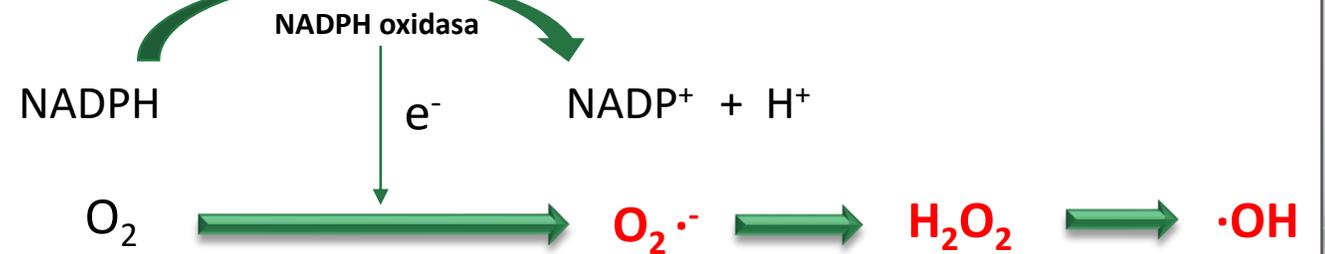
NOSe desacoplada

EROs

$\cdot\text{OH}$

H_2O_2

$\text{O}_2\cdot^-$



FUENTES ENDÓGENAS DE EROs

Tejido vascular

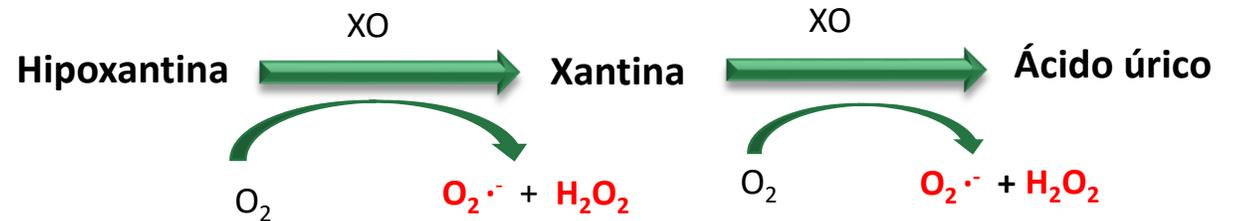
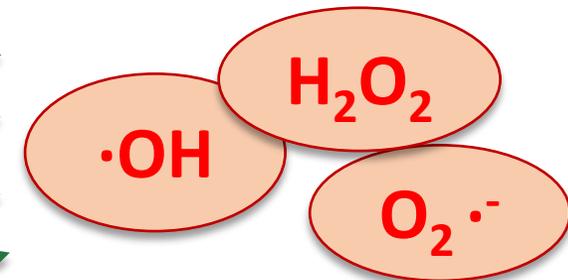
Mitocondria

NADPH oxidasa

Xantina oxidasa

NOSe desacoplada

EROs



FUENTES ENDÓGENAS DE EROs

Tejido vascular

Mitocondria

NADPH oxidasa

Xantina oxidasa

NOSe desacoplada

EROs

·OH

H₂O₂

O₂·⁻



Relajación MLV
y vasodilatación

FUENTES ENDÓGENAS DE EROs

Tejido vascular

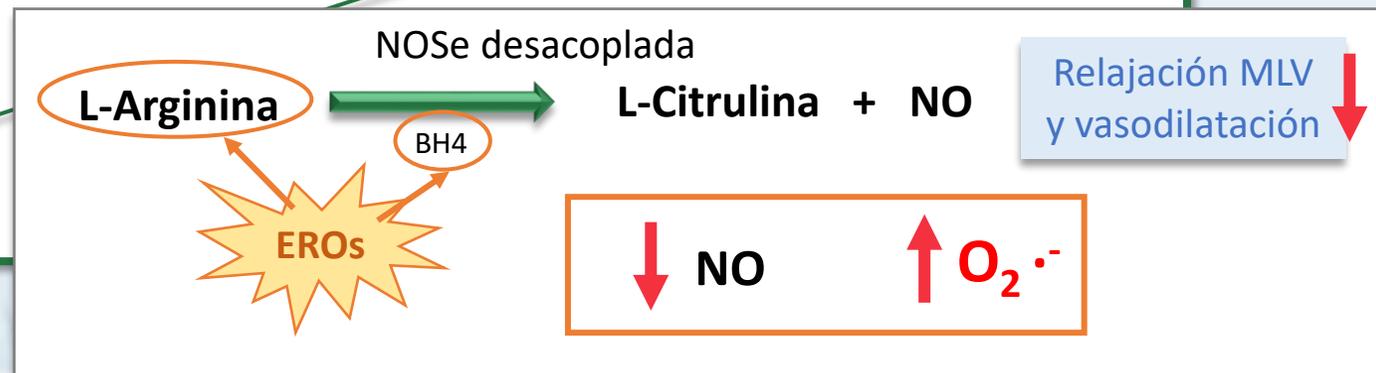
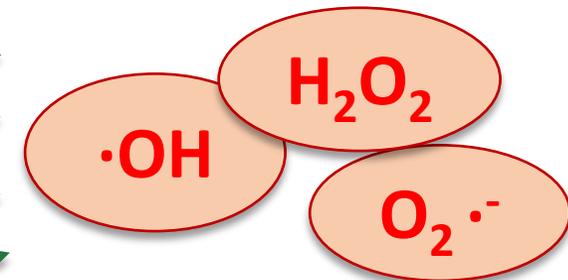
Mitocondria

NADPH oxidasa

Xantina oxidasa

NOSe desacoplada

EROs



FUENTES ENDÓGENAS DE EROs

Tejido vascular

Mitocondria

NADPH oxidasa

Xantina oxidasa

NOSe desacoplada

EROs

$\cdot\text{OH}$

H_2O_2

$\text{O}_2\cdot^-$

L-Arginina

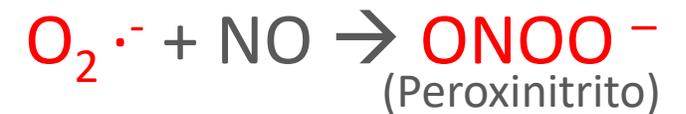
NOSe

L-Citrulina + NO

Relajación MLV y vasodilatación ↓

BH4

EROs



FUENTES ENDÓGENAS DE EROs

Tejido vascular

Mitocondria

NADPH oxidasa

Xantina oxidasa

NOSe desacoplada

EROs

$\cdot\text{OH}$

H_2O_2

$\text{O}_2\cdot^-$

FACTORES EXÓGENOS (tabaquismo, exposición a metales pesados, fuentes radiantes...)

SISTEMAS Y MECANISMOS ANTIOXIDANTES

EROs

Antioxidantes

HOMEOSTASIS OXIDATIVA



SISTEMAS Y MECANISMOS ANTIOXIDANTES

➤ Sistemas enzimáticos

Superóxido dismutasa (SOD)



Catalasa



Glutation peroxidasa



SISTEMAS Y MECANISMOS ANTIOXIDANTES

➤ Sistemas NO enzimáticos

Ácido ascórbico o Vitamina C

Alfatocoferol o Vitamina E

Glutation reducido (GSH)

Flavonoides

Carotenoides

SISTEMAS Y MECANISMOS ANTIOXIDANTES

➤ Sistemas NO enzimáticos

Ácido ascórbico o Vitamina C

Alfatocoferol o Vitamina E

Glutation reducido (GSH)

Flavonoides

Carotenoides

EROs Y ESTRÉS OXIDATIVO

EROs

Antioxidantes



Señalizadores celulares

Moléculas de señalización

(MAPK, MMPs, Genes proinflamatorios,
Canales iónicos, Ca^{2+} , ICAM)

EROs Y ESTRÉS OXIDATIVO

EROs

Antioxidantes



Señalizadores celulares

Moléculas de señalización

(MAPK, MMPs, Genes proinflamatorios,
Canales iónicos, Ca²⁺, ICAM)



EROs

Antioxidantes



Procesos oxidativos

Proteínas

Ácidos nucleicos

Fosfolípidos

**PEROXIDACIÓN
LIPÍDICA**

CONSECUENCIA BIOLÓGICA DEL EO: PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

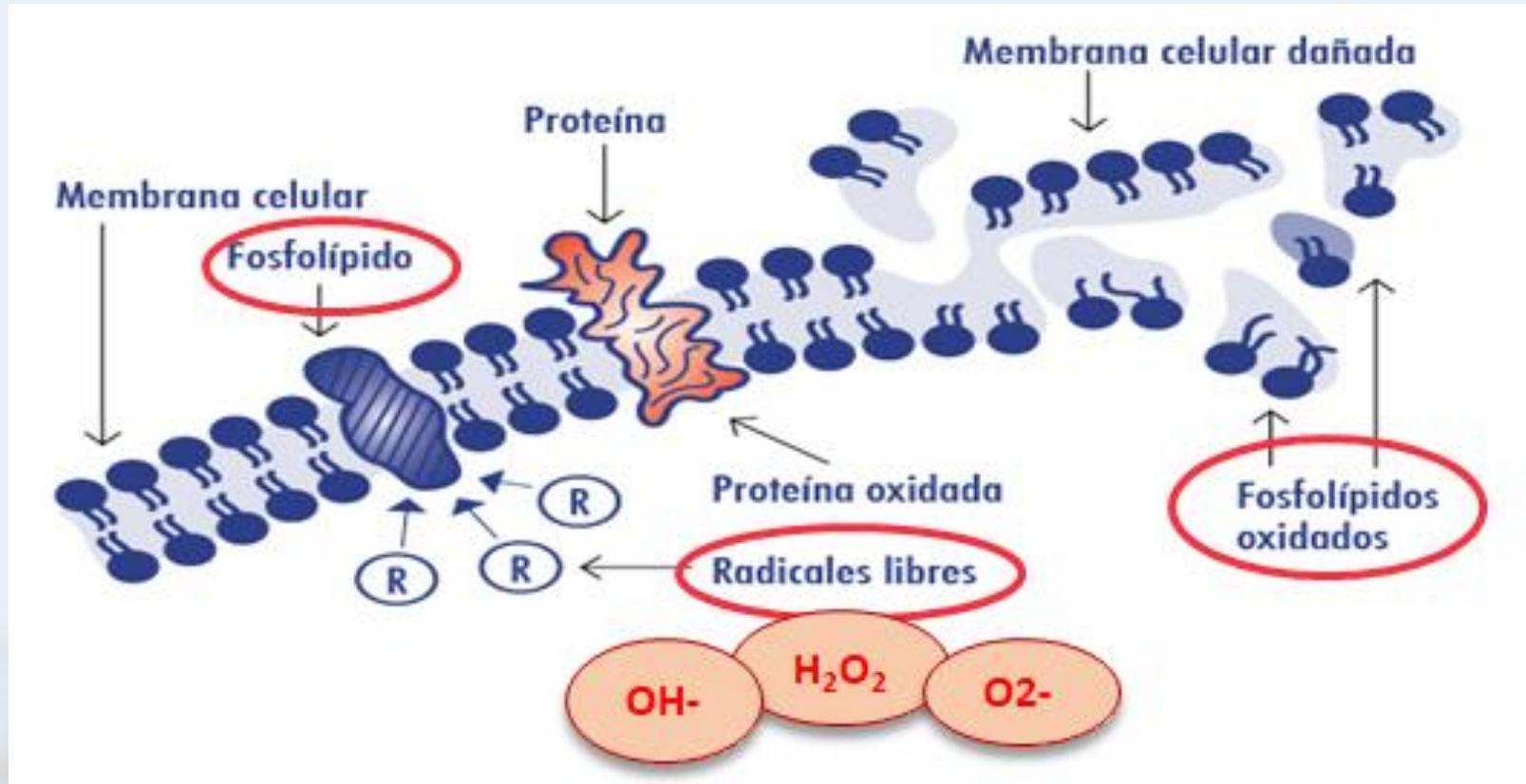
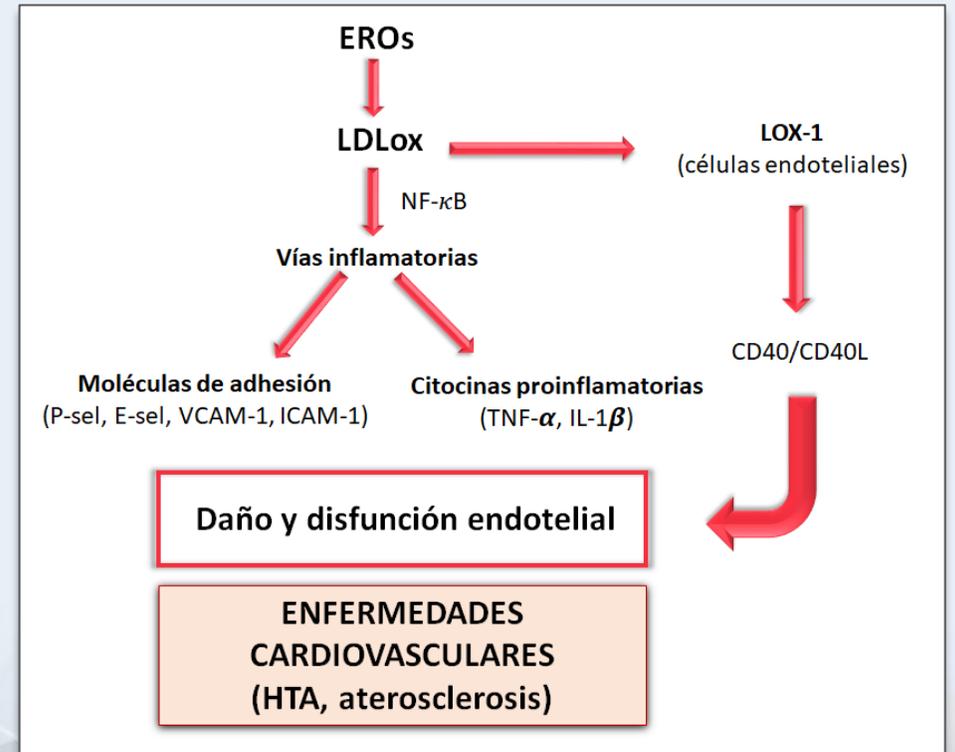
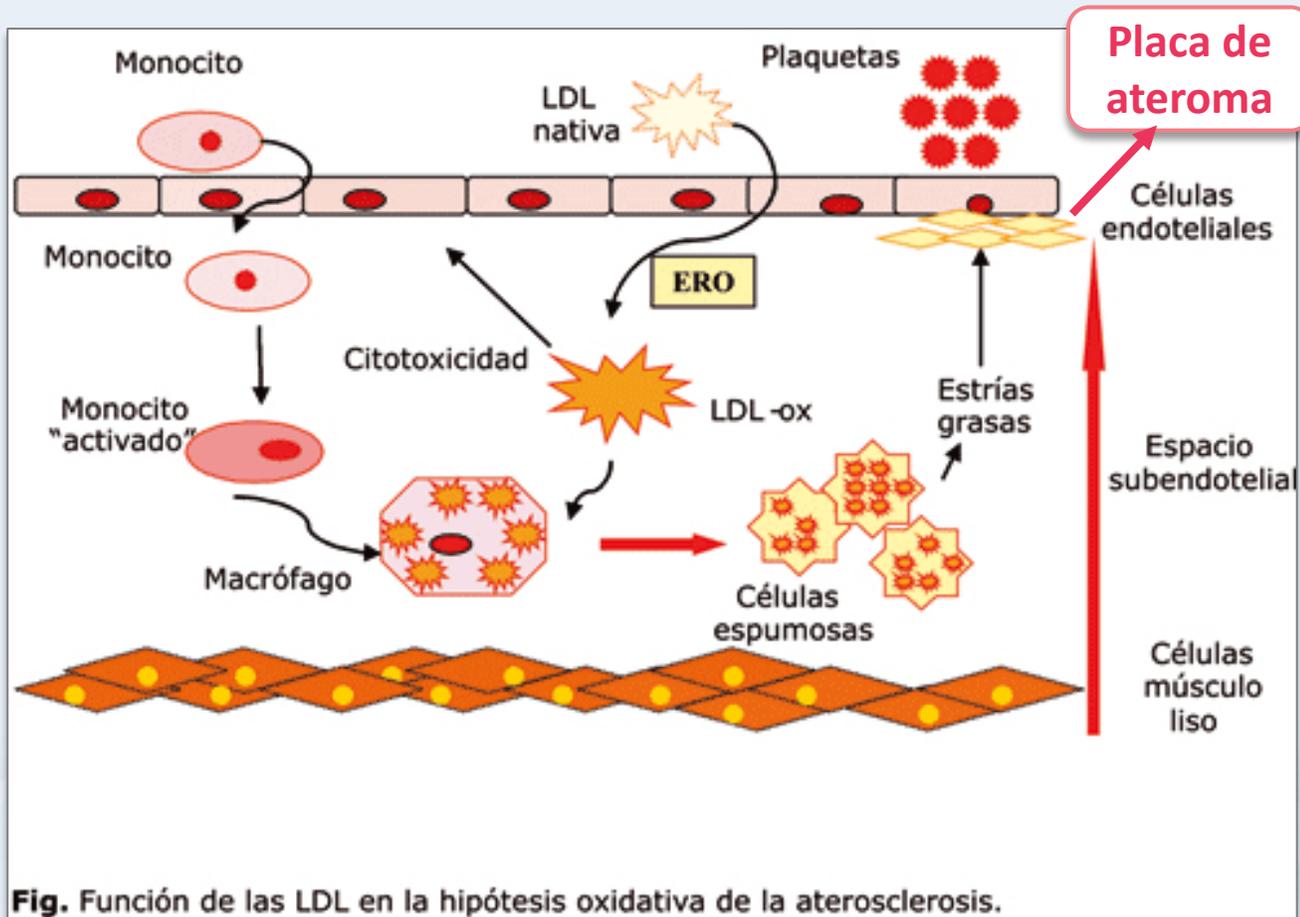


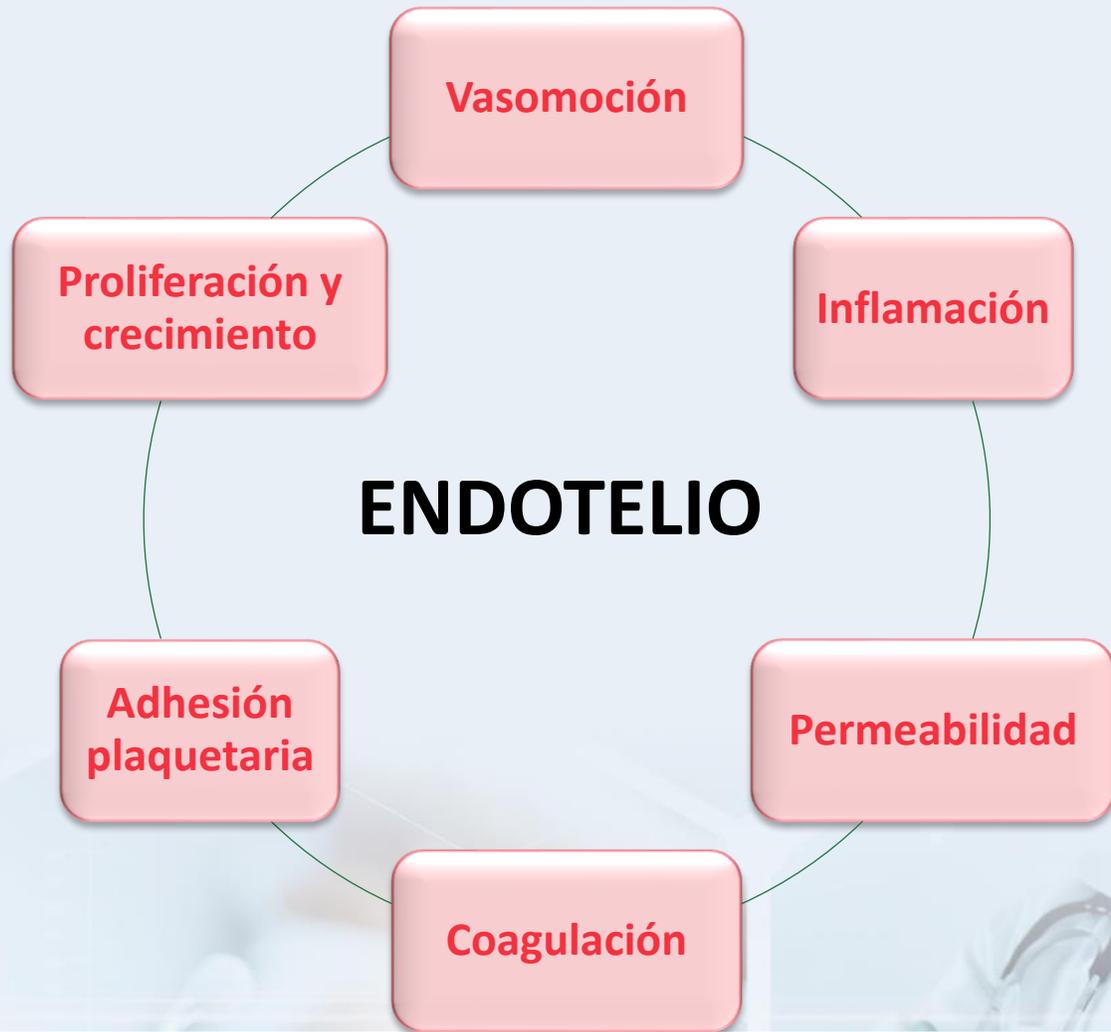
Imagen adaptada de: <https://med-cmc.com/los-antioxidantes-en-la-dieta-y-su-relacion-con-las-enfermedades-cronicas-no-transmisibles/>

PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

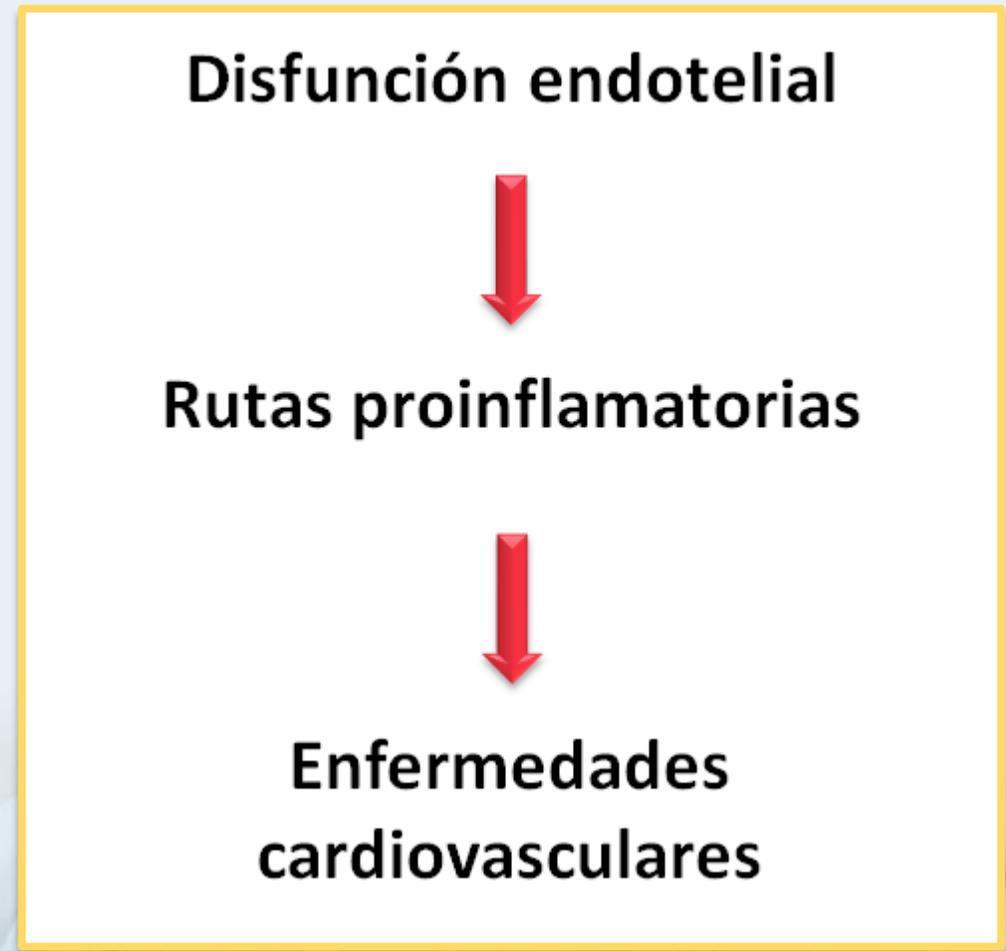


Delgado et al. (2009). El estrés oxidativo en la enfermedad cardiovascular: evidencias para un tratamiento más. *Revista Cubana de Farmacia*, 43(1)

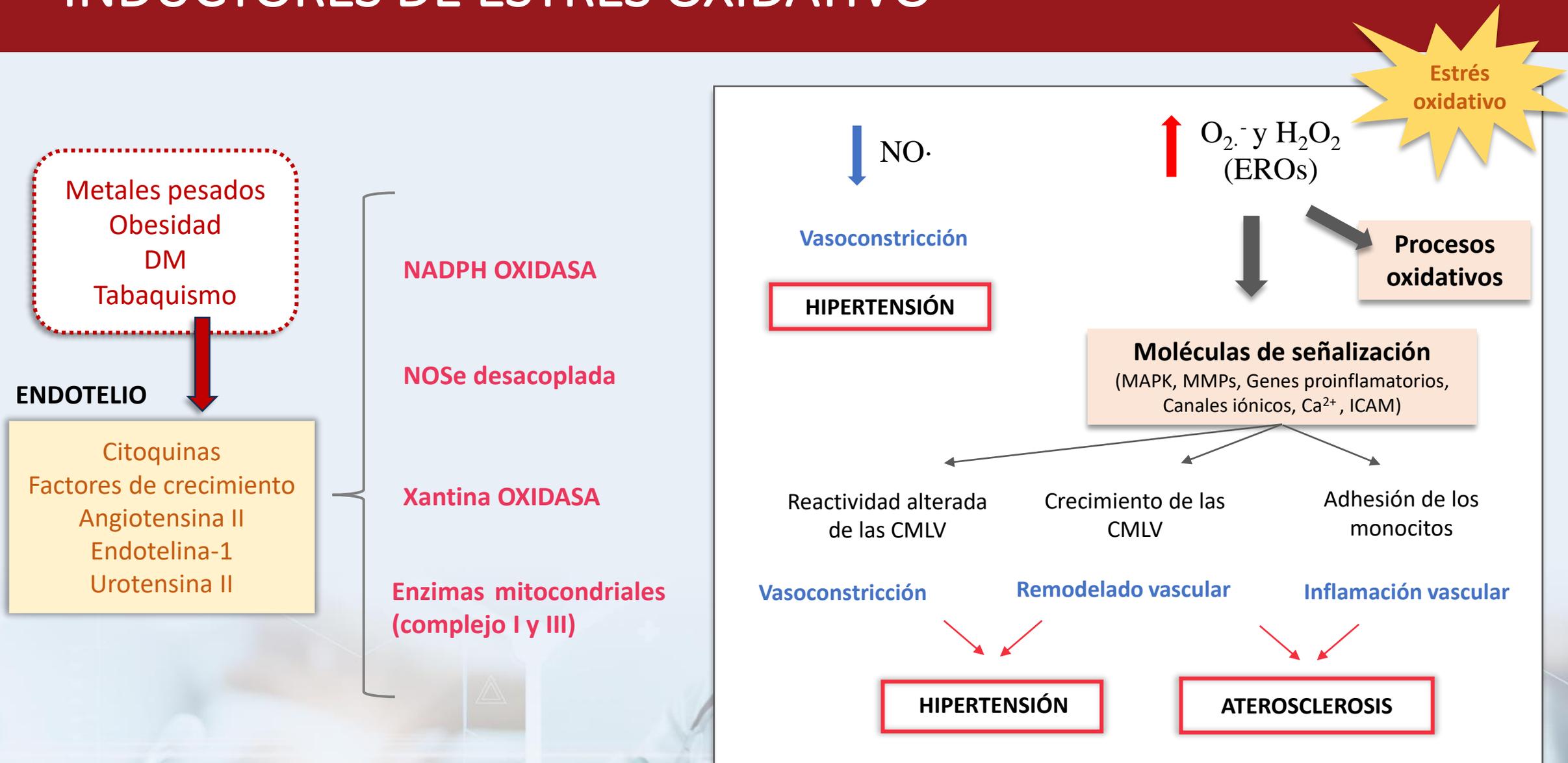
EROs Y FUNCIÓN ENDOTELIAL



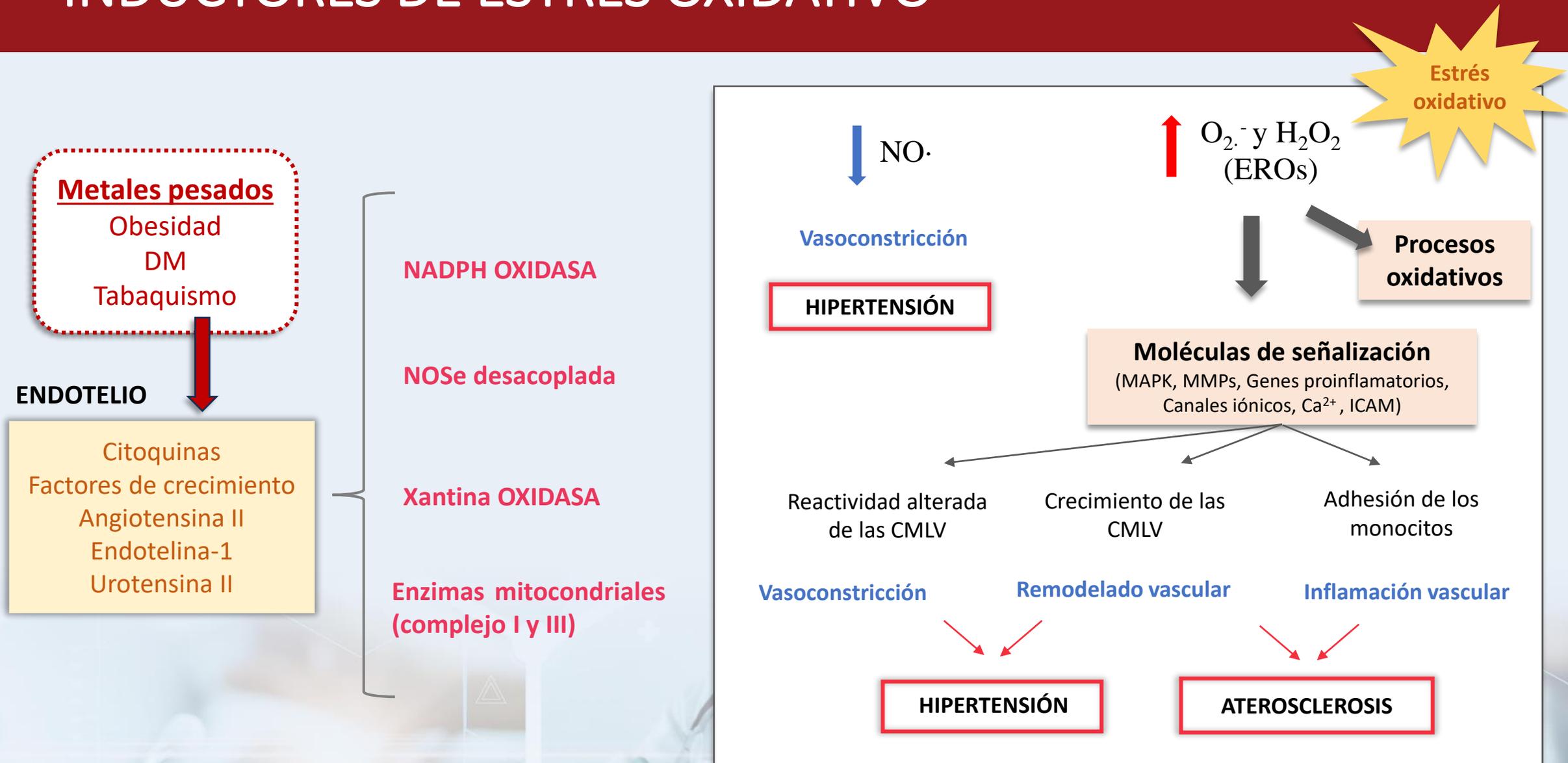
EROs Y FUNCIÓN ENDOTELIAL



INDUCTORES DE ESTRÉS OXIDATIVO



INDUCTORES DE ESTRÉS OXIDATIVO



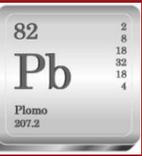
METALES PESADOS: INDUCTORES EXÓGENOS DE EO Y DAÑO VASCULAR



- Elevado peso atómico y densidad.
- No son biodegradables.
- Grado de toxicidad variado (tipo de metal, dosis, vía de administración, tiempo de exposición).
- Sistema vascular: edema, aterosclerosis e hipertensión.
- El estrés oxidativo (EO).
- Cadmio (Cd), plomo (Pb)

Relación entre la exposición de estos METALES y el DAÑO VASCULAR mediante mecanismos de ESTRÉS OXIDATIVO.

METALES PESADOS: PLOMO

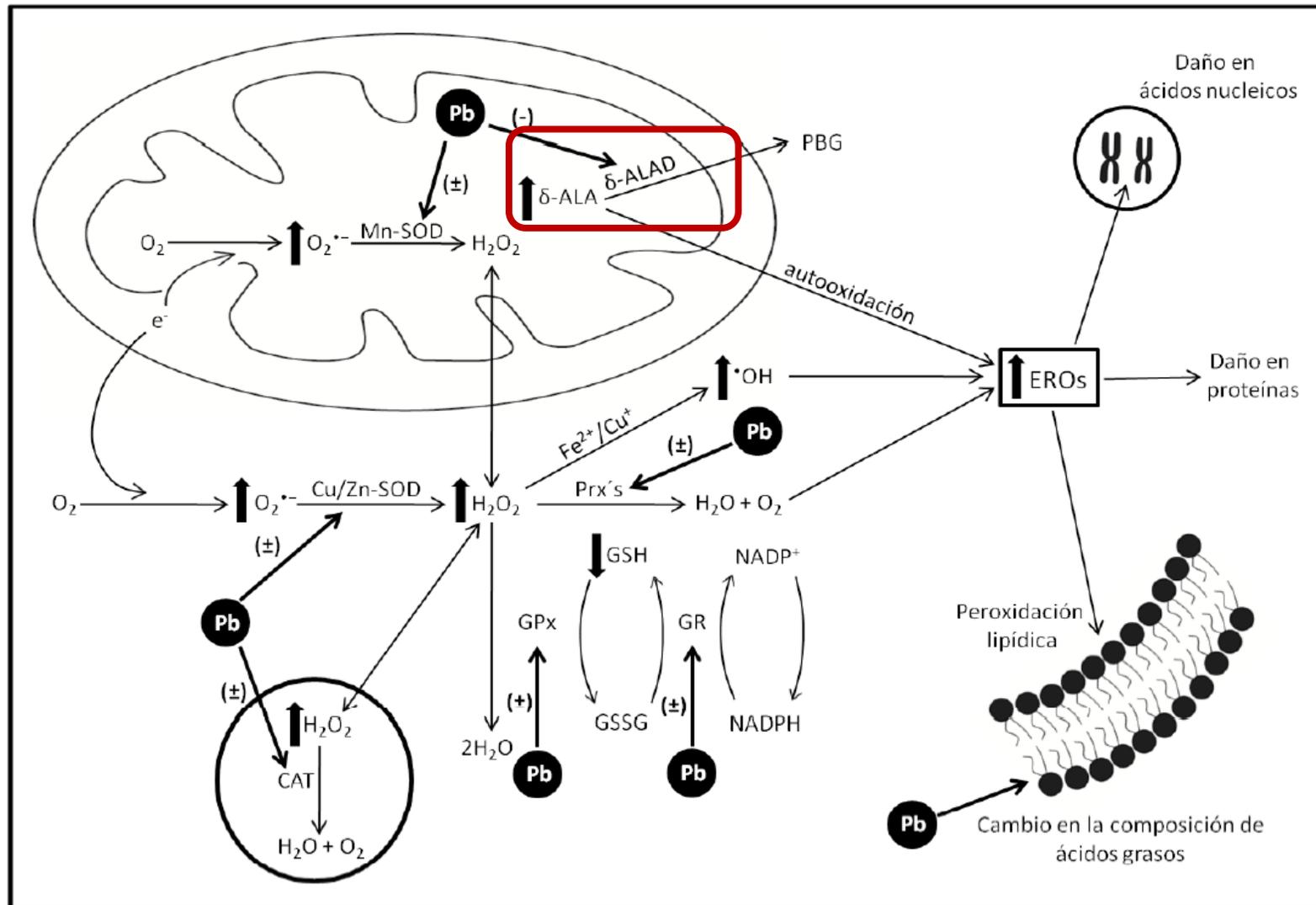
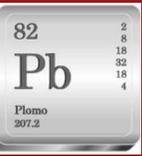


MECANISMOS DE ESTRÉS OXIDATIVO INDUCIDOS POR PLOMO

Generación de ácido delta-aminolevulínico (δ -ALA)

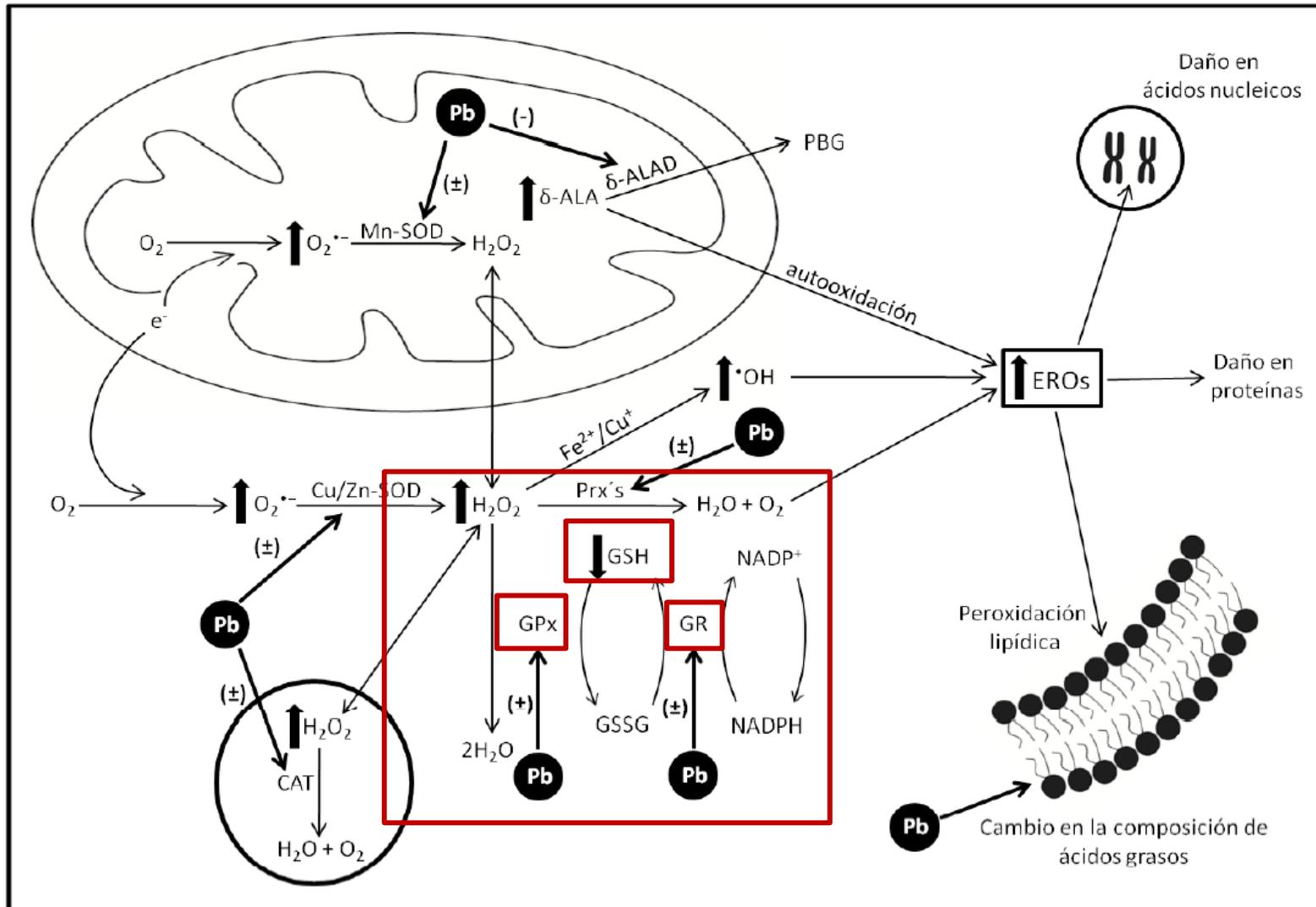
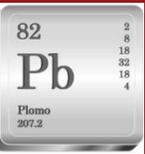
Alteración de los sistemas de defensa antioxidante

Generación de ácido delta-aminolevulínico (δ -ALA)

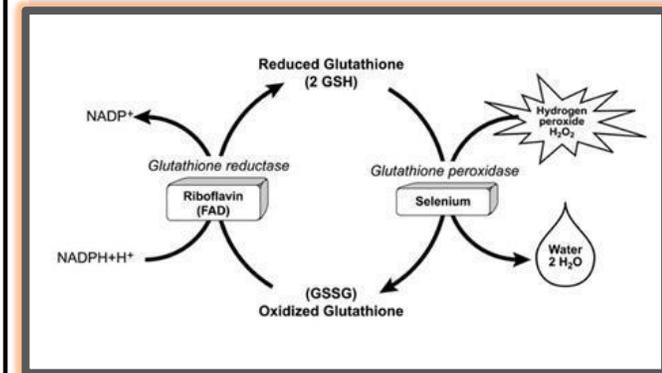


GRUPOS -SH (tiol)

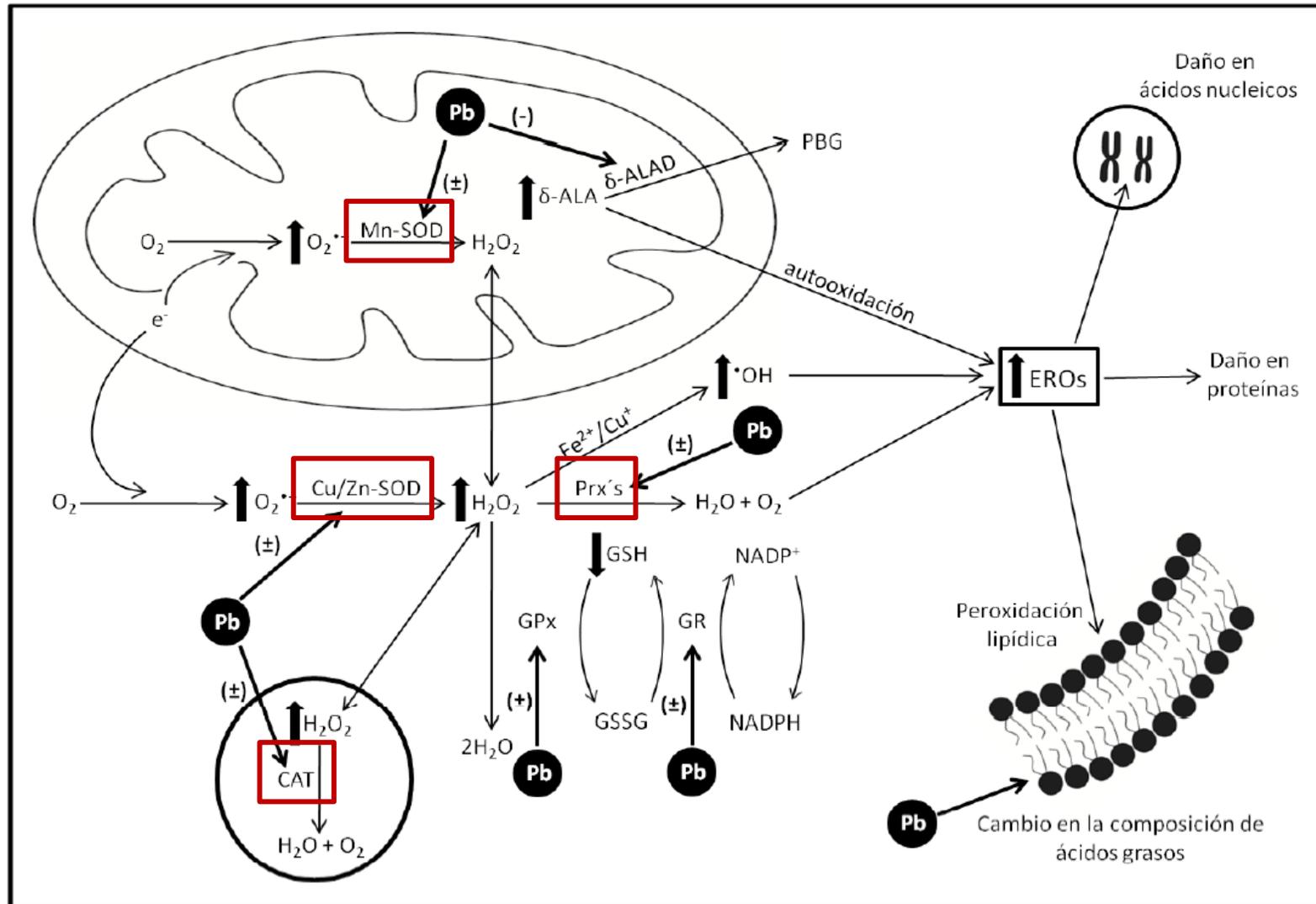
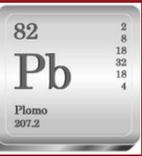
Alteración de los sistemas de defensa antioxidante



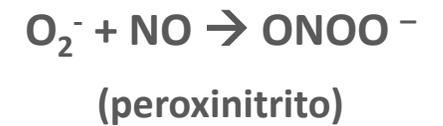
GRUPOS -SH (tiol)



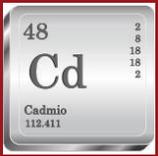
Alteración de los sistemas de defensa antioxidante



**GRUPOS -SH
(tiol)**



METALES PESADOS: CADMIO



MECANISMOS DE ESTRÉS OXIDATIVO INDUCIDOS POR CADMIO

Interacción con otros metales

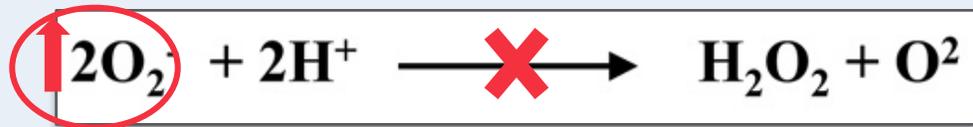
Daño mitocondrial

Inducción de la expresión de la NADPH oxidasa (NOX)

Inhibición de enzimas antioxidantes

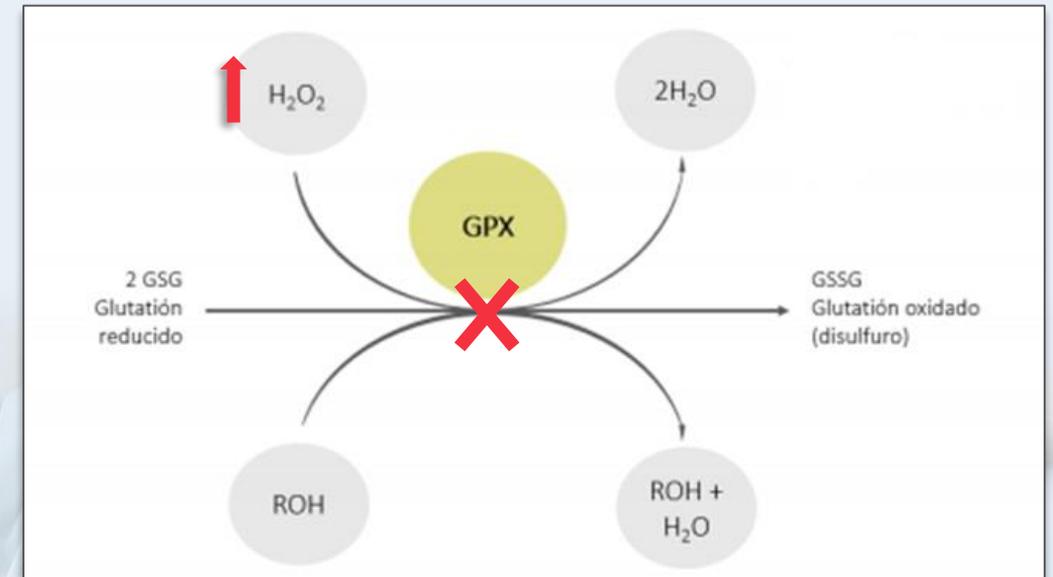
➤ Zinc (Zn)

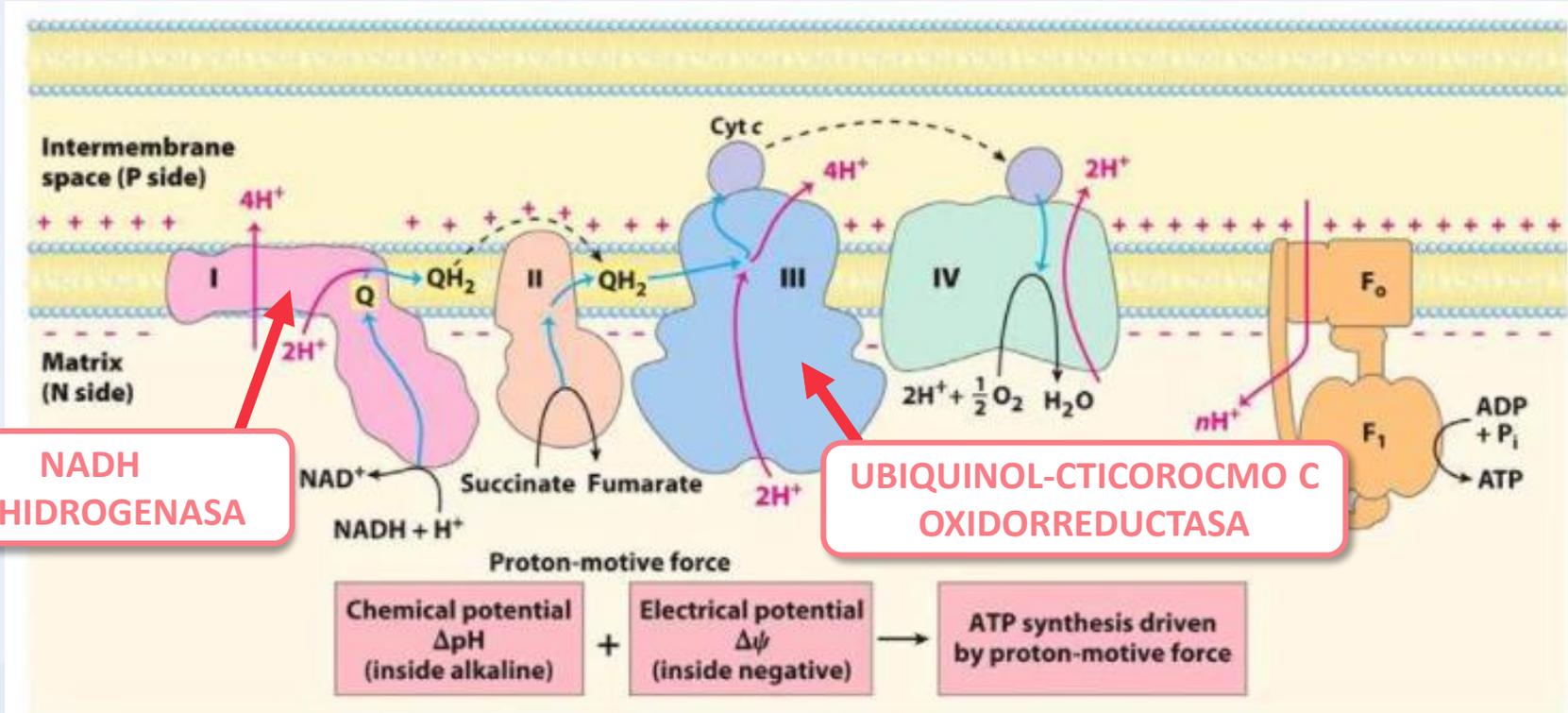
SUPERÓXIDO
DISMUTASA
(SOD-Zn)



➤ Selenio (Se)

GLUTATION
PEROXIDASA
(GPX)

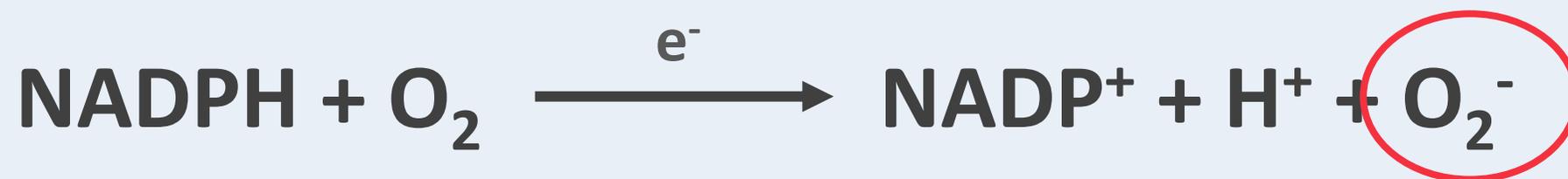




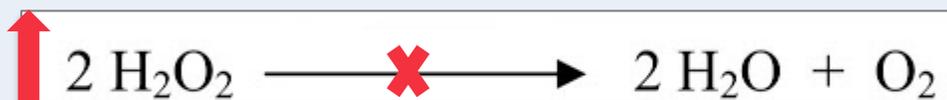
GRUPOS -SH (tiol)

Figure 19-19
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

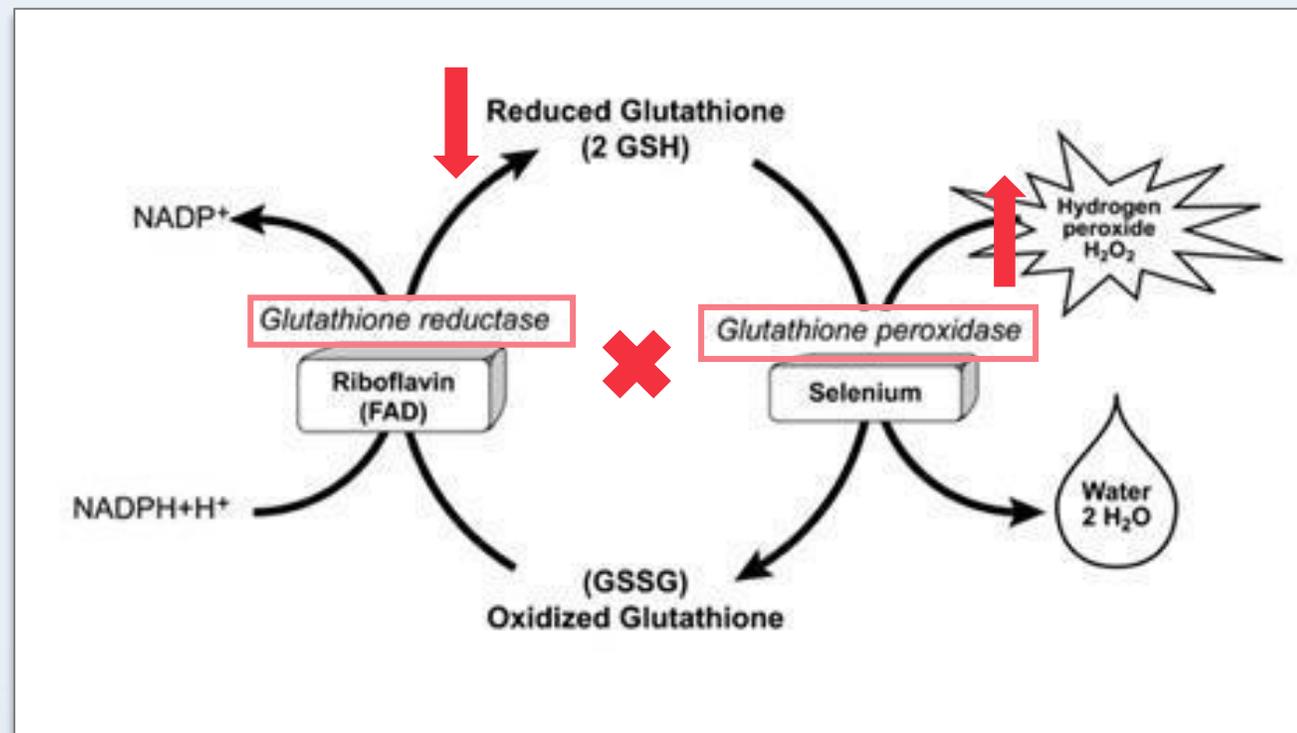
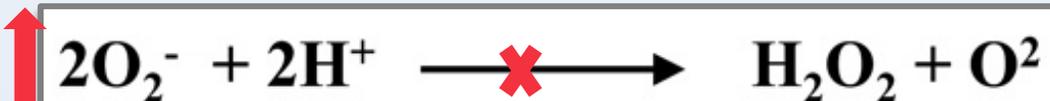
NADPH oxidasa



CATALASA



SUPERÓXIDO DISMUTASA



PLOMO

CADMIO

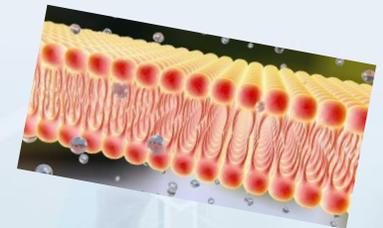
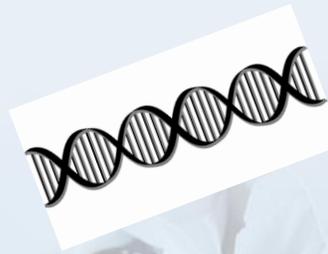
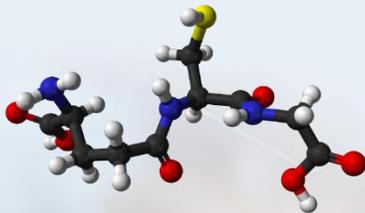
EROs

**ESTRÉS
OXIDATIVO**

Oxidación de proteínas

Oxidación de ADN

Peroxidación lipídica

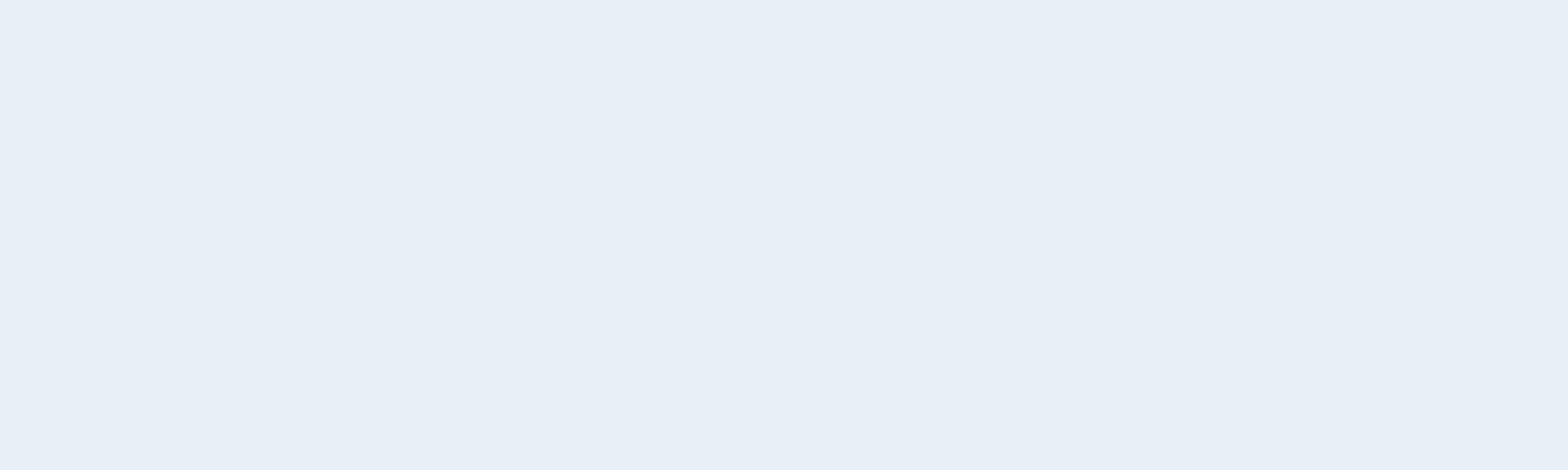


DAÑO VASCULAR

CONCLUSIONES



- El estrés oxidativo condiciona un ambiente de estrés celular donde se ven afectadas múltiples estructuras y mecanismos → **disfunción endotelial** y, por tanto, el desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares.
- Existen numerosas fuentes de EROs y factores de riesgo que pueden favorecer al desarrollo del Estrés oxidativo → **metales pesados (Pb, Cd, Hg y As)** → incremento de la producción de **radicales libres** y disminución de la disponibilidad de reservas de antioxidantes → **daño vascular** (trombosis, hipertensión, enfermedad arterial periférica, aterosclerosis, enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular, entre otros).
- Desde el punto de vista clínico, es necesario ampliar el conocimiento con más **datos experimentales** detallados sobre los mecanismos de acción y el papel de las EROs en las patologías cardiovasculares que permitan establecer una conducta más integral ante estas enfermedades y contribuir a la mejora de la calidad de vida de los pacientes
- La identificación de **biomarcadores** podría ser beneficioso para ayudar al diagnóstico precoz y al tratamiento de estas patologías, pero es necesaria una mayor investigación en relación a su utilidad clínica.



28º Reunión Nacional SEHLELHA