

Endotelio

Célula generadora de radicales libres

Patricio López, Luz Angela Cubillos, Manuel Alexander Chinchilla,
Isabel Cristina Acevedo· Bucaramanga

Introducción

Todos los tejidos del organismo están equipados con una serie de sistemas protectores enzimáticos y no enzimáticos para protegerse de la acción de los oxidantes. Es decir, que un requisito fundamental para el buen funcionamiento orgánico es el mantenimiento de un adecuado balance oxidante-antioxidante. Cuando este balance se rompe se presenta el denominado estrés oxidativo, término utilizado para implicar una condición en la cual las células están expuestas a niveles excesivos de oxígeno molecular o de sus especies reactivas.

Varias evidencias recientes sustentan el concepto de que el aumento de estrés oxidativo en la pared vascular altera algunas importantes funciones como la regulación del flujo sanguíneo, la regulación de la adhesión y agregación plaquetarias, la migración de monocitos al interior de la pared vascular y el control del crecimiento del músculo liso, lo que en último término lleva a cambios en el diámetro del vaso y en el remodelamiento del mismo, que terminan en formación de lesiones vasculares. Las especies reactivas de oxígeno que tienen importancia en la biología vascular incluyen al radical libre de oxígeno, al peróxido de hidrógeno, al peroxinitrito, a los hidroperóxidos lípidos y a los radicales hidroperóxidos.

Recordemos que los peróxidos de hidrógeno y el peroxinitrito se generan a partir de una reacción del O_2 ; así, el primero emerge de la dismutación intracelular y extracelular del O_2 en presencia de la enzima superóxido dismutasa (SOD), mientras que el ONOO se forma por la rápida reacción del O_2 con el óxido nítrico (ON); en consecuencia, se estima que la generación de aniones superóxido realiza un papel central como la fuente de muchos otros radicales libres de oxígeno.

Generación endotelial de radicales libres

La producción de O_2 en la pared vascular se da a través de las vías enzimáticas de la NADH/NADPH oxidasa, de la xantina oxidasa y de la sintetasa del óxido nítrico (NOS), pero sin duda, la mayor fuente de O_2 en el endotelio, en el músculo liso y en la adventicia, es la producida por las oxidasas ligadas a las membranas y que utilizan NADH y NADPH como sustratos. Las NADH/NADPH oxidasas del endotelio tienen todos los componentes necesarios para ser activas, prefieren el NADH como sustrato y su actividad es regulada por una serie de factores como citoquinas

proinflamatorias, hipercolesterolemia, fuerzas físicas y hormonas tisulares, elementos involucrados en el proceso etiopatogénico de enfermedades vasculares relacionadas con un exceso de estrés oxidativo. Así, la angiotensina II (Ang II) por medio de su receptor AT-1 activa estas oxidasas aumentando en gran escala la producción vascular de O_2 e influyendo en los niveles de presión arterial.

Recientemente se demostró que el colesterol LDL es capaz de sensibilizar en la vasculatura la expresión del gen que regula al receptor AT-1 de Ang II, aumentando la disponibilidad de receptores y estimulando la producción de O_2 , tanto en células cultivadas como en conejos hipercolesterolémicos. Estos hallazgos implican el novedoso concepto de que la hipercolesterolemia a través de la *up-regulation* de los receptores AT-1, participaría en el desarrollo y el progreso de enfermedades cardiovasculares crónicas. De hecho se sabe que pacientes hipercolesterolémicos presentan una respuesta incrementada al estímulo vasoconstrictor de la Ang II infundida y recientemente se demostró que la respuesta vascular a la Ang II es dependiente de colesterol LDL, inclusive en hombres jóvenes sanos con niveles normales de colesterol. Estos resultados pueden explicar por qué la hipertensión y la hipercolesterolemia se presentan frecuentemente juntas y por qué la terapia hipolipemiente es capaz de disminuir los niveles de presión arterial.

Reacción del superóxido con ON en la pared vascular

Tanto el ON como el O_2 son radicales inestables y altamente reactivos, por lo que no es sorprendente que estas especies reactivas promiscuas, que se unen con casi todas las moléculas orgánicas, tengan entre ellas una gran afinidad que se evidencia por su rápida velocidad de reacción, estimada en 6.7×10.9 m/seg y que da como producto la formación de peroxinitrito. La reacción del O_2 con el ON es tres veces más rápida que la dismutación del superóxido por la SOD, lo que significa que si existe un incremento en la generación de O_2 en el endotelio vascular o en el músculo

Dr. Patricio López Jaramillo: Director Científico Instituto Colombiano de Investigaciones Biomédicas, Profesor Asociado Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Fundación Cardiovascular del Oriente Colombiano; Luz Ángela Cubillos: Instituto Colombiano de Investigaciones Biomédicas, Fundación Cardiovascular del Oriente Colombiano; Manuel Alexander Chinchilla y Isabel Cristina Acevedo: BBS Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga

lo liso, el radical libre de oxígeno puede inhibir las funciones biológicas del ON y dar lugar a la formación de ONOO, fuerte oxidante más estable que los dos radicales que dan lugar a su formación. El peroxinitrito puede producir vasodilatación, pero este efecto probablemente no tiene implicaciones fisiológicas pues ocurre a concentraciones farmacológicas. Son de mayor significación biológica las reacciones de oxidación que induce el peroxinitrito y que llevan a modificaciones de segmentos proteicos hierro-sulfuro, de dedos proteicos de zinc, de tioles proteicos y de los lípidos de membrana, modificaciones que participan de numerosos procesos fisiopatológicos.

Patologías relacionadas con el estrés oxidativo

Cuando las tasas de formación de los radicales libres de oxígeno superan los mecanismos antioxidantes normales ocurre una oxidación molecular desmedida, de consecuencias letales para las células y a la larga para todo el organismo.

Establecer con seguridad la magnitud de la participación de los radicales libres de oxígeno en la patogenia de las enfermedades es todavía extremadamente difícil, en virtud de la cortísima vida media y de su naturaleza fugaz casi intangible. Resulta casi imposible medirlos *in vivo*, particularmente para fines clínicos, por lo que se recurre a procedimientos indirectos, centrados principalmente en la medición de productos terminales de las reacciones de los radicales libres con lípidos, proteínas y ácido desoxirribonucleico, determinaciones que sólo pueden realizarse en sangre, orina y aire espirado.

Estas determinaciones permiten relacionar la acción de los radicales libres de oxígeno y el estrés oxidativo con varias enfermedades como la aterosclerosis, la hipertensión, la preeclampsia, los estados de isquemia-reperfusión, la diabetes mellitus, las lesiones inflamatorias articulares, renales o neurológicas de orden autoinmune o tóxico.

Hipercolesterolemia y aterosclerosis

Existe una serie de evidencias experimentales y clínicas que sugieren que el ON producido por el endotelio de vasos ateroscleróticos sufre destrucción oxidativa por una excesiva producción de O_2 en la vasculatura y específicamente en el endotelio. Su denudación elimina la producción del radical libre de oxígeno especialmente en las etapas tempranas del proceso aterogénico pues más tarde participan también otras fuentes de O_2 como la proveniente de macrófagos activados en la íntima y de las células vasculares lisas. Componentes de la LDL oxidada tales como la lisofosfatidilcolina estimulan la proteínasa C con la consecuente producción de O_2 en toda la pared vascular.

En realidad las evidencias existentes sugieren fuertemente que la hipercolesterolemia y la enfermedad arterial coronaria se asocian con una alteración en el balance ON/ O_2 , que al favorecer la generación de O_2 , permite un incremento en la

formación de ONOO y radicales hidroxilo, que son las especies reactivas que promueven la lesión tisular que lleva al desarrollo de enfermedad.

Hipertensión arterial

Desde muy temprano en la caracterización de los diferentes papeles de los radicales libres se demostró una participación importante del estrés oxidativo en la génesis de ciertas formas de hipertensión arterial. Recientemente se demostró que la administración de SOD es capaz de disminuir la presión arterial en ciertos modelos de hipertensión arterial pero no en todos, lo que implica que una excesiva generación de O_2 , por su capacidad de inactivar el ON, es críticamente importante en el desarrollo de algunos modelos experimentales de hipertensión arterial y en algunas formas y etapas de la hipertensión arterial en humanos.

Falla cardíaca

Es bien conocido que la falla cardíaca crónica se acompaña de alteraciones en la reactividad vascular sistémica y coronaria, caracterizada por una alteración en la vasodilatación dependiente del endotelio que se asocia con un incremento en la formación de O_2 , o por una reducción de la reserva tisular antioxidante. Es interesante que las especies reactivas de oxígeno son *per se* capaces de alterar la función miocárdica por diferentes mecanismos, que llevan a una marcada depresión del trabajo cardíaco.

Diabetes mellitus

Varios trabajos han demostrado que la generación excesiva de O_2 en la vasculatura de pacientes y animales diabéticos contribuye a la alteración de la vasodilatación dependiente de endotelio la cual se previene con la administración de SOD y antioxidantes. La fuente de producción de O_2 en la diabetes mellitus probablemente depende de la activación de las oxidasas vasculares por acción de la angiotensina II, o por la acción de la glicosilación de diferentes proteínas.

Conclusión

Las evidencias disponibles sustentan la visión de que una alteración en la producción endotelial y vascular de ON y O_2 a favor del radical libre de oxígeno, lleva a una alteración en el delicado balance de estas sustancias, lo que permite la mayor formación de ONOO, radical que produce por sí mismo, o por la generación de otros radicales, lesión tisular. Esta alteración parece ser el mecanismo final común de las enfermedades cardiovasculares y la causa por la cual los factores de riesgo ejercen sus efectos deletéreos.

Bibliografía

1. Accini JL, Sotomayor A, Trujillo F, Barrera JG, Bautista L, López-Jaramillo P. Colombian Study to Assess the Use of Noninvasive Determination of Endothelium-Mediated Vasodilation (CANDEV). Set of Normal Values. *Endothelium* 2001 ;8:332-341.

2. **Bautista L, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI.** Is C-Reactive Protein an Independent Risk Factor for Essential Hypertension? *J Hypertens* 2001 ;**19**:857-861.
3. **Darley-Usmar V, Radomski, M.** Free Radicals in the Vasculature: The Good, The Bad and The Ugly. *Biochemist* 1994;**16**:15-18.
4. **Darley-Usmar V, Wiseman H, Halliwell B.** Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Letters* 1995;**369**:131-135.
5. **López-Jaramillo P.** Bioquímica del endotelio vascular: Implicaciones fisiológicas y clínicas. Quinta Edición. Bogotá: Horizonte Impresores Ltda; 2001.
6. **López-Jaramillo P.** Calcium, Nitric Oxide, and Preeclampsia. *Seminars in Perinatology* 2000; **24**:36.
7. **Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al.** Angiotensin II mediated hypertension, in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;**97**:1916-1923.
8. **Rojda G, Harrison D.** Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;**43**:562-571.