

LA PEROXIDACIÓN LIPÍDICA Y ENFERMEDADES CRÓNICAS DEGENERATIVAS

MARÍA ISABEL GIACOPINI DE ZAMBRANO

Resumen

En los últimos 50 años, la peroxidación lipídica ha sido objeto de amplios estudios no sólo para elucidar los mecanismos patológicos sino también para aplicaciones clínicas prácticas como biomarcadores. La participación de los radicales libres como iniciador de esta reacción, hace que merezcan un tratamiento diferenciado. Aquí se presentan los aspectos conceptuales vinculados con los radicales libres, sus mecanismos de generación, así como el sistema de defensa antioxidante de que dispone el organismo para su protección. Se define el estrés oxidativo y se realiza una breve exposición del complejo mecanismo de la reacción de peroxidación *in vivo* de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) que, actualmente, los estudios científicos la vinculan con las patologías crónicas degenerativas como el cáncer, diabetes, enfermedades del sistema nervioso central y enfermedades cardio-cerebro vasculares, entre otras.

Sección de Lipidología. Instituto de Medicina Experimental. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. giacopim@gmail.com

Palabras clave: Peroxidación; estrés oxidativo; especies reactivas de oxígeno; enfermedades degenerativas.

LIPID PEROXIDATION AND DEGENERATIVE DISEASES

Abstract

In the past 50 years, lipid peroxidation has been studied extensively not only to elucidate the pathological mechanisms but also for practical clinical applications as biomarkers. The involvement of free radicals as an initiator of this reaction does that merit a differentiated treatment. Here the conceptual aspects related to free radical generating mechanisms and the antioxidant defense systems available to the body for protection are presented. Oxidative stress is defined and a brief description of the complex reaction mechanism peroxidation *in vivo* of polyunsaturated fatty acids (PUFAs), which currently scientific studies linked to chronic degenerative diseases such as cancer, diabetes, diseases is performed central, and cardio-vascular diseases brain nervous system, among others.

Keywords: peroxidation, oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidant.

Introducción

El aumento masivo de las expectativas de vida, ha originado un incremento relativo de las enfermedades crónicas y degenerativas asociadas a este; tales como la aterosclerosis, diabetes, cáncer, la degeneración de la mácula, enfermedades inflamatorias crónicas y enfermedades neurodegenerativas. Son diversos los factores que conducen a desencadenar y acelerar estas patologías, considerándose por lo tanto multifactoriales. Sin embargo, en los últimos años se han realizado numerosos estudios en individuos con enfermedades degenerativas, que sugieren una relación entre el metabolismo oxidativo celular con el deterioro funcional que implica el envejecimiento y numerosas alteraciones fisiopatológicas (Halliwell *et al.* 2006). Siendo el objetivo del presente trabajo, hacer una breve exposición de los conceptos básicos y antecedentes bibliográficos que resultan más importantes para el buen entendimiento

del estrés oxidativo, la reacción de peroxidación lipídica y sus biomarcadores, que ofrecen una oportunidad única para investigar las diferentes enfermedades crónicas – degenerativas en la que podría estar involucrada dicha reacción

Fuentes de Radicales Libres

La formación de radicales libres es un proceso normal e inevitable (Slater, 1984), ya que son producto de infinidad de reacciones químicas imprescindibles para la vida celular. Un radical libre (RL), se define como cualquier especie química, ya sea atómica o molecular, que posea uno o más electrones no apareados en sus orbitales más externos. Esta condición, los hace extremadamente reactivos y, tienen un tiempo de vida media muy corto, ya que tienden a estabilizarse cediendo o capturando electrones de otras moléculas del entorno, por lo que actúan como agentes reductores en el primer caso y oxidantes en el segundo (Slater, 1972).

In vivo, existe una amplia variedad de componentes de las células que producen reacciones de oxidación-reducción, en un medio acuoso, contribuyendo a la producción intracelular de las denominadas especies reactivas de oxígeno (EROs). La mayoría de las EROs que normalmente se producen en los sistemas biológicos provienen del metabolismo oxidativo mitocondrial, de la actividad de la enzima xantina oxidasa y en menor proporción de las autooxidaciones de catecolamina y hemoproteínas que ocurren en el citoplasma, membrana nuclear, retículo endoplásmico y peroxisomas (Freeman *et al.*, 1982). Además, diariamente estamos expuestos a numerosas fuentes exógenas de RL; sustancias que son RL o que por procesos intracelulares de detoxificación generan RL. Estas sustancias provienen principalmente del humo del cigarrillo, contaminantes del aire, solventes orgánicos, pesticidas, herbicidas, y otras. La exposición de radiaciones electromagnéticas (rayos X y γ) y de partículas (electrones, protones,

fotones, y otras) también generan RL por transferencia de energía a componentes celulares como el agua (Machlin *et al.*, 1987).

Especies reactivas del Oxígeno y Nitrógeno

La reducción del oxígeno conduce a la formación del radical superóxido ($O_2\cdot$) (Freeman *et al.*, 1982). La adición de un electrón al ión superóxido, resultará el ión peróxido, el cual se protona rápidamente en el ambiente celular para producir el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (1). Por lo tanto el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es un producto secundario de la autooxidación del superóxido, de forma espontánea o catalizada por la enzima superóxido dismutasa manganeso dependiente (Mn-SOD) específica de la matriz mitocondrial (ecuación 1). También puede formarse directamente por la acción de varias oxidasas presentes en los lisosomas (Diplock, 1991).



Es importante señalar, que el peróxido de hidrógeno no es un radical libre, pero en presencia de $O_2\cdot$ y cationes de metales divalentes (hierro, o cobre), estos dos metabolitos pueden interaccionar y formar el radical hidroxil ($\cdot OH$), uno de los oxidantes más fuertes de la naturaleza, e iniciador entre otras de la reacción de peroxidación de los lípidos en el organismo (Gutteridge *et al.*, 1982).



Figura 1. Mecanismo de formación del radical hidroxil

De forma análoga existen las especies reactivas derivadas del nitrógeno (ERN), que pueden ser o no RL (Figura 2). Entre estas, podemos citar los radicales libres óxido nítrico ($NO\cdot$) y el dióxido de nitrógeno ($NO_2\cdot$), y entre las no radicales tenemos el catión nitronio (NO_2^+) y el peroxinitrito ($ONOO^-$), con alto poder oxidante (Radi, 2000).

El $NO\cdot$ se forma endógenamente y tiene funciones fisiológicas importantes, pero su producción en exceso puede contribuir a la inflamación crónica y enfermedades cardiovasculares (Beckman *et al.*, 1996). Además es un constituyente tóxico del humo del cigarrillo y polución del aire, y puede reaccionar con el oxígeno y generar una serie de compuestos de nitrógeno perjudiciales. Así tenemos el peroxinitrito ($ONOO^-$), que se forma por la reacción del óxido nítrico ($NO\cdot$) con el radical superóxido ($O_2\cdot$). Además el peroxinitrito ($ONOO^-$), puede protonarse en condiciones fisiológicas, para formar el ácido peroxinitroso ($ONOOH$), poderoso agente oxidante y nitrante que puede dañar directamente proteínas, AN, lípidos. El $ONOO^-$ puede reaccionar con el CO_2 formando el nitrosoperoxocarboxilato ($ONONO_2CO_2$), ruta principal de reacción del peroxinitrito in vivo. Este aducto se descompone rápidamente a los radicales secundarios dióxido de nitrógeno ($NO_2\cdot$) y carbonato (CO_3^{2-}) ambos poderosos agentes oxidantes (Wink *et al.* 1996; Beckman *et al.* 1994). Finalmente, una pequeña fracción del peroxinitrito se homoliza, dando lugar a la formación del radical hidroxil ($\cdot OH$).

Es importante resaltar, que tanto la forma aniónica como la protonada del peroxinitrito son capaces de atravesar, por diferentes mecanismos, biomembranas e iniciar la peroxidación de lípidos como la oxidación de proteínas de membranas (Alvarez *et al.*, 2003; Radi, 2000).

Sin embargo, no todas las ERO o ERN presentan la misma capacidad de reacción

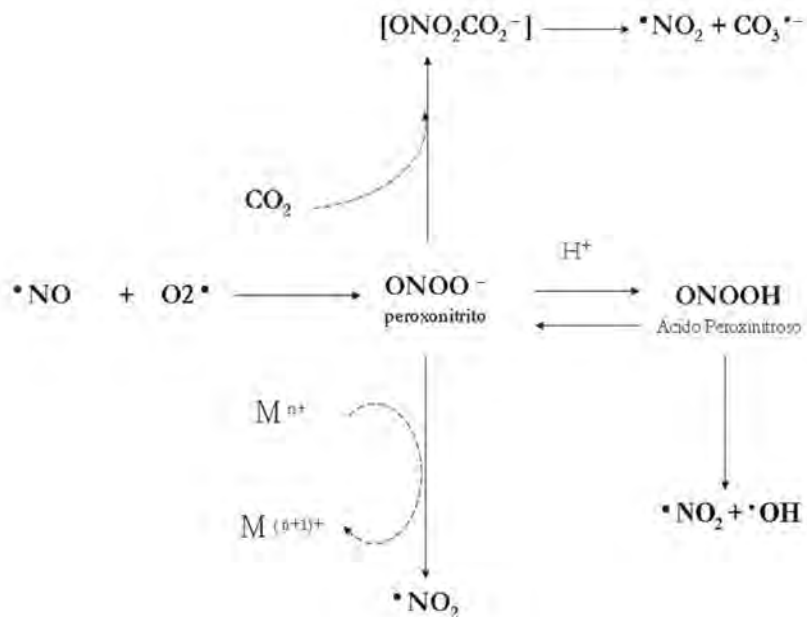


Figura 2. Mecanismo de formación de las especies reactivas de nitrógeno.

o son igual de reactivas. Ciertos compuestos como el peróxido de hidrógeno, el radical superóxido y el óxido nítrico, reaccionan de forma relativamente selectiva con sólo ciertas moléculas biológicas in vivo, mientras que el radical hidroxil es altamente reactivo, y reacciona instantáneamente con cualquier molécula próxima ocasionando daño oxidativo (Beckman *et al.*, 1994).

Sistema antioxidante

La producción de ERO en condiciones fisiológicas se vuelve esencial para la vida manteniéndose un nivel basal, y están involucradas en numerosos mecanismos como la actividad bactericida de los fagocitos o la transducción de señales, la regulación del crecimiento celular o el estado redox de la células, entre otros; pero una concentración elevada puede ocasionar daño oxidativo.

En este sentido, los seres aeróbicos, han desarrollado un mecanismo de defensa denominado sistema de defensa antioxidante que controla las concentraciones basales de ERO, que se generan continuamente como

consecuencia del metabolismo aeróbico.

Moléculas antioxidantes endógenas y exógenas minimizan el daño oxidativo en los sistemas biológicos, previniendo la formación de EROs por la captura de estas especies antes que formen especies más reactivas y puedan reaccionar con las biomoléculas (Papas, 1996; Kohen, 2002) El mecanismo de inactivación de EROs incluye etapas sucesivas.

El proceso se inicia con la dismutación del radical superóxido a peróxido de hidrógeno bajo la acción de la superóxido dismutasa (SOD). Esta enzima está presente en el citosol (dependiente de Cu-Zn) y en la mitocondria (dependiente de Mn). Posteriormente la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPX) catalizan la reacción de reducción del peróxido de hidrógeno en agua, siendo el equilibrio entre la catalasa y la SOD fundamental para lograr el equilibrio redox (Gutteridge, 1995; Céspedes *et al.*, 1996).

La GPx es una proteína tetramérica que

posee 4 átomos de selenio y necesita como sustrato esencial al glutatión. La GPx es un complejo enzimático, que se encarga de la reducción del peróxido de hidrógeno, generado por la SOD en agua, transformando el glutatión reducido (GSH) en glutatión disulfuro oxidado (GSSG). La glutatión reductasa regenera el GSH a partir del GSSG, transfiriendo los equivalentes reductores de la NADPH. (Cisneros *et al.*, 1997).

Muchos antioxidantes extracelulares tales como proteínas (transferrina, lactoferrina, albúmina, ceruloplasmina) y urato previenen las reacciones de radicales libres secuestrando iones metálicos divalentes como el hierro (Fe^{+2} , Fe^{+3}) y el cobre (Cu^{+1} , Cu^{+2}). Otros compuestos con capacidad antioxidante presentes en el organismo son la albúmina, el ácido úrico, la bilirrubina los cuales pueden secuestrar radicales libres directamente (Gutteridge, 1995), los estrógenos y la melatonina (Halliwell *et al.*, 1986). El efecto antioxidante de la melatonina y los estrógenos depende tanto de su acción directa sobre las ERO y ERN, como de su capacidad para inducir la síntesis de enzimas antioxidantes. (Sirin *et al.*, 2015).

Dentro de los antioxidantes exógenos, los cuales se incorporan al organismo a través de la dieta, se encuentran los tocoferoles, carotenoides, ácido ascórbico (vitamina C) (Machlin, 1987), flavonoides, polifenoles, tioles y otros (Davies, 1995).

Estrés oxidativo

Cuando en la célula ocurre un desequilibrio entre los agentes prooxidantes y sistemas antioxidantes, se genera un proceso conocido como estrés oxidativo, que es el producto combinado de una excesiva formación de ERO, una disminución en la eficacia de los sistemas antioxidantes endógenos, y una insuficiente incorporación dietaria de antioxidantes (Valko *et al.*, 2007). En esta condición de estrés oxidativo, los radicales

libres reaccionan con las principales macromoléculas de la célula, como son las proteínas, los lípidos, los carbohidratos y los ácidos nucleicos (ADN y ARN) dañando su estructura y su función biológica. De esta manera, el estrés oxidativo afecta considerablemente la célula, alterando diversos procesos bioquímicos que derivan en la activación del mecanismo de muerte celular programada, conocida también como apoptosis (Freeman.1982).

Mecanismo de peroxidación lipídica

Los lípidos de las membranas biológicas y las lipoproteínas se encuentran entre los compuestos más vulnerables frente al ataque de las especies reactivas de oxígeno (EROs), reacción denominada peroxidación lipídica. (Wilhelm.1990; Gutteridge *et al.* 1990, 1995; Machlin *et al.* 1987). Los AGPI, constituyentes de los lípidos, son más susceptibles a peroxidarse,

debido a que sus hidrógenos bis-alílicos son fácilmente “extraíbles” comparados con los hidrógenos alifáticos, una vez iniciado éste proceso prosigue como una reacción en cadena, involucrando las etapas de propagación, ramificación y terminación. (Halliwell. 1994).

Etapas de iniciación

Esta reacción es iniciada por el ataque del (OH•) un RL con suficiente reactividad para sustraer un átomo de hidrógeno del grupo metileno (-CH₂-) unido a un carbono flanqueado por dobles enlaces de un AGPI en la posición S2 del fosfolípido.

Dado que un átomo de hidrógeno es un radical libre, ya que posee un electrón desapareado, su salida deja un electrón desapareado en el átomo de carbono del AGPI al cual estaba originalmente unido, formándose un radical del lípido (L•).

El radical libre del lípido formado en este paso de la reacción, es estabilizado por una reorganización de los enlaces (resonancia) que da lugar a la formación de un dieno conjugado del lípido.

Etapas de propagación

En este paso del mecanismo de la reacción, el dieno conjugado del lípido, reacciona con el oxígeno y forma un radical peroxil del lípido (LOO•), el cual puede extraer un átomo de hidrogeno de otro AGPI adyacentes y originar un hidroperóxido del lípido (LOOH) y un nuevo radical libre de lípido (L•). Este nuevo RL de lípido puede reaccionar con oxígeno para formar otro radical peroxil del lípido (LOO•), constituyendo una propagación de la reacción de peroxidación, y el daño a un número creciente de lípidos. La extensión de esta etapa de propagación de la reacción, antes de la terminación depende de varios factores, entre ellos la concentración de RL, y la concentración de antioxidantes presentes.

Etapas de terminación

La terminación de la peroxidación lipídica puede darse entonces por combinación de especies reactivas entre sí para formar productos no radicales o por reacción de estas especies con antioxidantes (Halliwell. 1990,1994).

Los hidroperóxidos (LOOH) productos primarios de la peroxidación, son moléculas bastante estables, pero su descomposición puede ser estimulada por metales divalentes (hierro y cobre). La descomposición de los hidroperóxidos genera una mezcla compleja de productos secundarios de peroxidación lipídica como hidrocarburos gaseosos (etano, pentano) y aldehídos como 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), 4-hidroxi-2-hexenal (HHE) y malondialdehído (MDA) (Halliwell.1994). Los aldehídos más intensamente estudiados hasta ahora son el MDA, un dialdehído de tres carbonos altamente reactivo, generado como uno de los

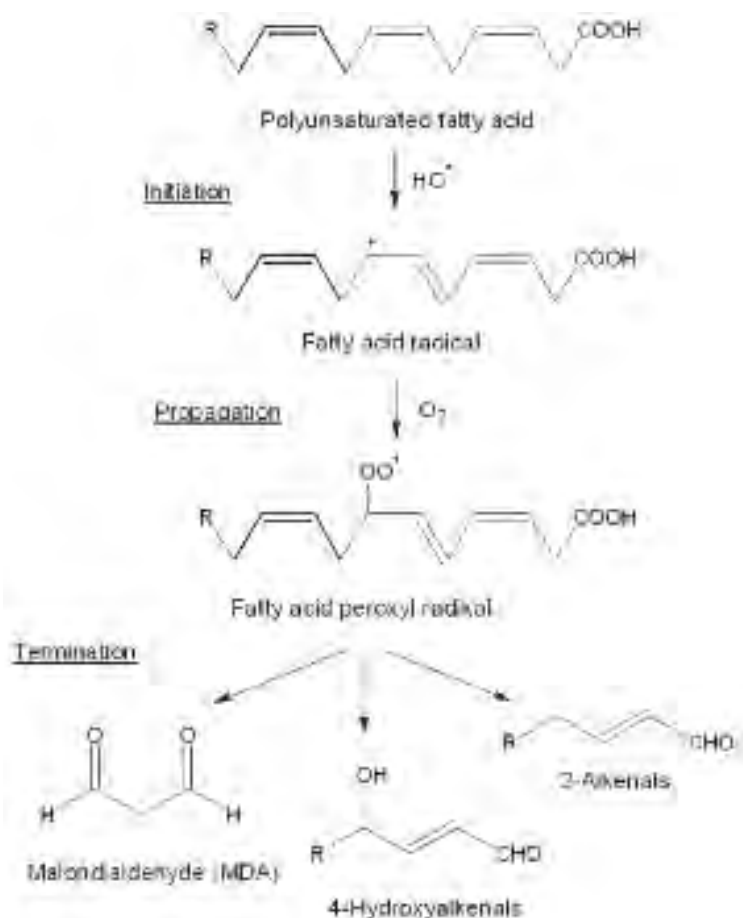


Figura 3. Mecanismo de peroxidación no enzimática de un AGPI (Mímica et al; 2012).

principales bioproductos de la peroxidación de AGPIs; y el HNE el principal aldehído formado durante la peroxidación de lípidos conteniendo AGPI n-6, tales como el ácido linoleico y ácido araquidónico. Estos aldehídos, pueden reaccionar con proteínas y ácidos nucleicos, lo que determina efectos citotóxicos, genotóxicos y mutagénicos, así como un papel patogénico en varias enfermedades (Sánchez, 2013).

Peroxidación del ácido araquidónico

La complejidad del proceso de la peroxidación lipídica aumenta con el número de insaturaciones que posee el AGPI. Así, cuando los radicales libres atacan al ácido araquidónico (con cuatro insaturaciones) (AA, C20: 4 ω -6) unido a un fosfolípido, la abstracción inicial de un átomo de hidrógeno puede ocurrir en tres puntos de la cadena carbonada del AA, debido a que presenta tres grupos metileno (-CH₂-) unidos a un carbono flanqueado por dobles enlaces, aumentando así la complejidad de la reacción de peroxidación. Figura Y:

La peroxidación del AA, genera tres radicales araquidonilo que forman a su vez cuatro endoperóxidos bicíclicos, los cuales se reducen a formas químicamente estables denominadas F₂-isoprostanos (IsoPs) (Morrow *et al.* 1987).

Cada molécula de IsoPs consta de ocho diastereoisómeros racémicos esterificados a fosfolípidos, que adquieren su forma libre por la acción de fosfolipasa A₂, circulan en la sangre y eventualmente son excretados por la orina como compuestos metabolizados o no (Lynch *et al.* 1994). Las diferentes clases de diastereoisómeros se designan por el número del carbono en el que está situado el hidroxilo de la cadena lateral con respecto al carbono carboxilo designado como C-1. De esta manera tenemos que la oxidación del ácido araquidónico (AA, C20: 4 ω -6) produce cuatro series 5-, 8-, 12-, 15 - F₂-IsoPs dependiendo de la localización de su

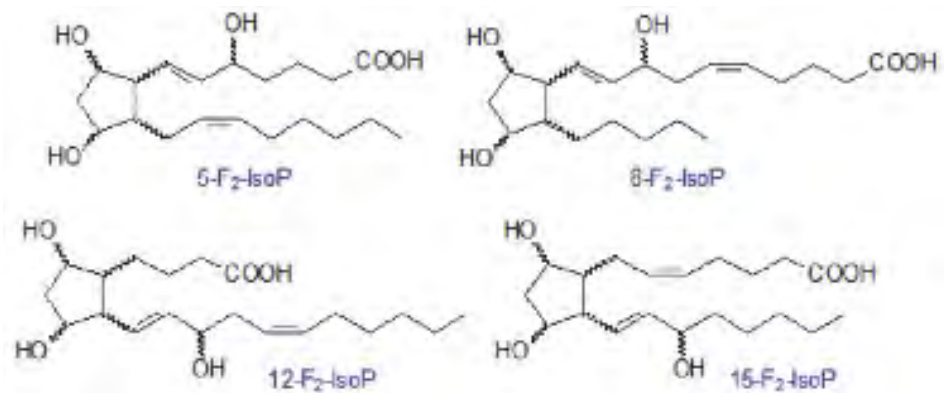


Figura 4. Productos de la peroxidación del AA. Fuente Morrow *et al.* 1987.

grupo hidroxilo (Morrow *et al.* 1987).

El destino metabólico de los F₂-IsoPs es en su mayoría desconocido, excepto para 15 F₂-isoprostano (Practico, 1996). El 2,3 Dinor-5,6-dihidro-15-F₂-IsoPs es el principal metabolito en la orina del 15 F₂-IsoPs en los seres humanos.

Peroxidación de los AGPI n-3

Los ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3 (AGPI n-3) más importantes en la nutrición humana son el ácido graso eicosapentanoico (EPA, C20: 5 ω -3) y el docosahexanoico (DHA, C22: 6 ω -3), abundantes en las grasas y los aceites procedentes del pescado y otros animales marinos. Los efectos de los AGPI n-3 son muy amplios y abarcan el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas, acciones sobre la tensión arterial, la función cardíaca y el endotelio vascular, y propiedades antiagregantes y antiaterogénica, entre otras. (Katan *et al.* 1994, Giacopini *et al.* 2013).

Los AGPI n-3 forman parte estructural de las membranas celulares y tienen una función esencial en el desarrollo del tejido nervioso y en la retina (Hernández .2003).

EPA es un ácido graso altamente susceptible a peroxidarse, por presentar cinco dobles enlaces, y cuatro carbonos bisalílicos 7, 10, 13,16 donde puede ocurrir la abstracción de un átomo de hidrógeno por un RL. Se ha

determinado que EPA genera seis clases de compuestos estructuralmente análogos a F₂-IsoPs, pero con tres dobles enlaces (F₃-IsoPs) Figura 5. Dependiendo de la posición donde ocurre la abstracción del átomo de hidrógeno y la unión del oxígeno, se forman ocho hidroperóxidos, que posteriormente generan seis regioisómeros, que se designan como 5-, 8-, 11-, 12-, 15- y 18-F₃-IsoPs. (Figura 5). Teóricamente cada uno presenta ocho diastereómeros racémicos dando un total de 96 compuestos. Gao *et al.* 2006; proporcionó la primera evidencia de que los F₃-IsoPs se generan *in vitro* e *in vivo*.

La peroxidación DHA n-3, conduce a la formación de compuestos similares a los IsoPs. Pero considerando que tales compuestos presentan una cadena carbonada con dos carbonos más que los IsoPs, no es posible denominarlos IsoPs.

Por lo tanto, considerando que las neuronas poseen una elevada concentración de DHA, estos compuestos se han denominado neuroprostanos (NSp), los cuales son considerados marcadores únicos de la lesión neuronal oxidativa. Al igual que los IsoPs, los intermediarios de los NSp son endoperóxidos bicíclicos, y se reducen a los F- anillos (F₄-NSp). El DHA produce ocho clases de D₄ isoprostanos, y ocho clases de E₄ isoprostanos. Cada una de estas clases comprende una mezcla racémica de hasta ocho isómeros dando lugar a un gran número de compuestos. (Roberts *et al.* 1998).

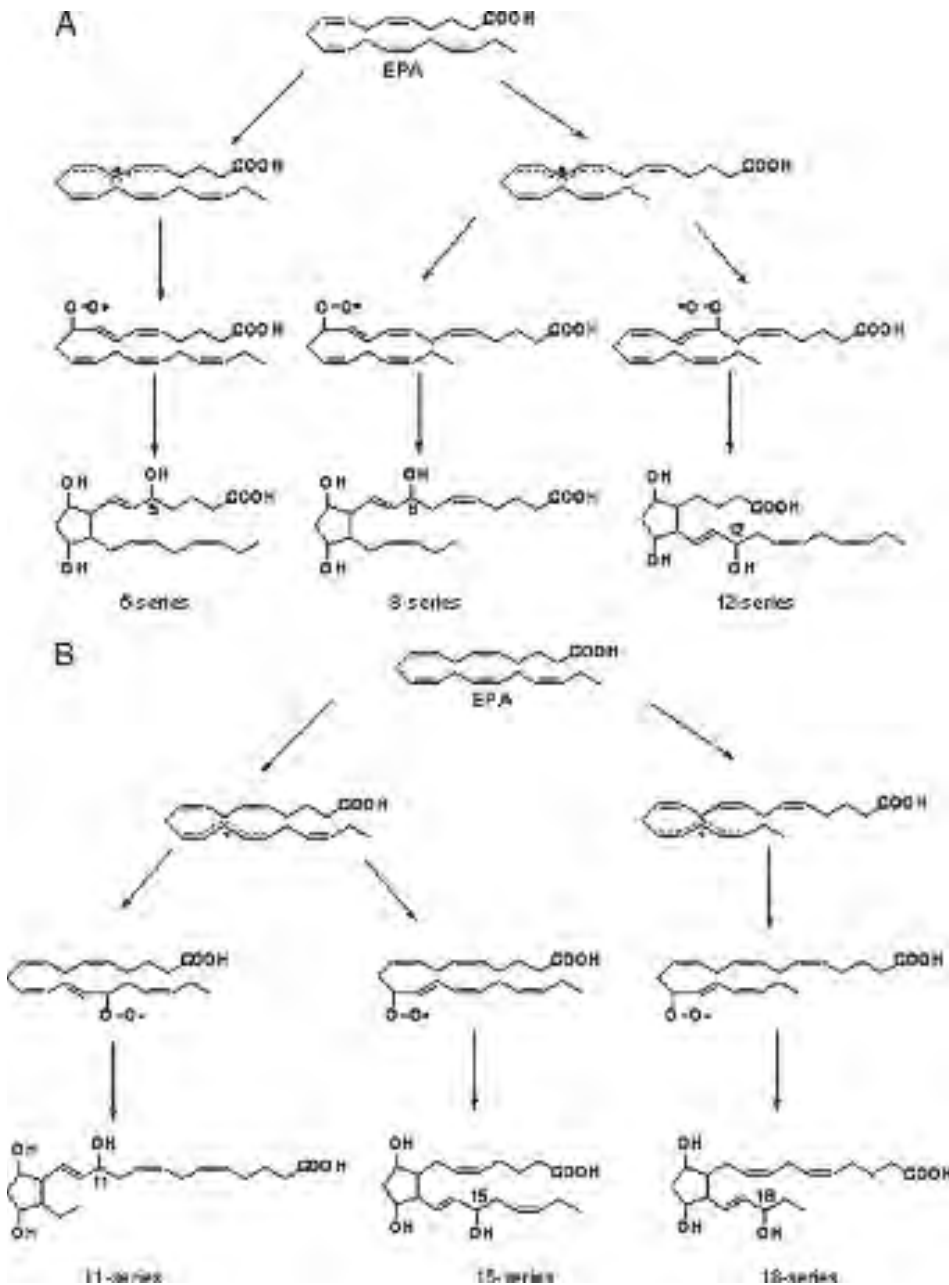


Figura 5. Mecanismo de formación de los F3- IsoPs por peroxidación no enzimática de EPA. Fuente Gao *et al.* J. Biol. Chem. 2006.

La formación in vivo de NSp se ha demostrado gracias a la utilización de la cromatografía de gases (C G) acoplada a la espectrometría de masas (SM), la cromatografía líquida (CL) y la técnica de ionización por electroespray (Electrospray ionization o ESI) utilizada en espectrometría de masas para producir iones (ESI-MS). Esta última técnica resultó ser particularmente importante para la caracterización y la cuantificación de las distintas series de NSp (Roberts *et al.* 1998). Concentraciones post mortem (98 ± 26 ng / g de tejido cerebral)

de A4 / J4-NPs se han determinado en la corteza parietal de cinco individuos sin daños neurológicos. Esta cantidad es cinco veces mayor en comparación con la detectada para neuroprostanes D4 / E4. Esto sugiere que la formación de neuroprostanes ciclopentanona representa la ruta preferida de la oxidación de los radicales de DHA. También se ha observado que un alto porcentaje de A4 / J4-NPs está esterificada a los fosfolípidos de membrana, lo cual podría esperarse que tengan efectos significativos en las propiedades biofísicas

de las membranas neuronales, lo que podría alterar la función neuronal normal. Esto puede ser particularmente relevante, ya que se ha sugerido que una de las funciones fisiológicas de DHA puede ser mantener un cierto estado de fluidez de la membrana y promover las interacciones con proteínas de membrana que son óptimas para la función neuronal (Wilhelm, 1990).

Isoprostanos biomarcadores de la peroxidación lipídica

Se han desarrollado numerosos métodos para hacer el seguimiento de la reacción de peroxidación lipídica o estrés oxidativo in vivo. En la actualidad es posible a través de la detección de biomarcadores como son los subproductos de la peroxidación lipídica: sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico (TBARS), 4- hidroxinonenal, peróxidos lipídicos, etano, LDL oxidada, isoprostanos, neuroprostanes, o por la determinación de antioxidantes endógenos y la capacidad antioxidante.

Sin embargo, se ha establecido que la medición de F2-isoprostanos es el método más fiable para evaluar in vivo el estado de estrés oxidativo, proporcionando una herramienta importante para explorar el papel del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en la patogénesis de enfermedades (Lynch *et al.* 1994, Montuschi *et al.* 2004, 2007).

Los F2-isoprostanos se forman inicialmente in situ esterificados en los fosfolípidos, y luego son liberados por la acción de la fosfolipasa (Morrow *et al.* 1991). Por consiguiente los F2-isoprostanos pueden ser detectados en su forma esterificada en muestras de biopsias y de lipoproteínas del plasma, y en forma libre no metabolizada en fluidos tales como plasma y la orina. La medición del principal metabolito urinario del F2-isoprostano, 15 F_{2T}-isoprostano, 2,3-dinor-5,6-dihidro-15-F_{2T}-isoprostano, puede proporcionar una evaluación precisa de la producción endógena total de F2-isoprostano (Mothushi *et al.* 2004). La

medición de F2-isoprostanos en los tejidos y/o fluidos biológicos proporciona un valioso nuevo enfoque para la cuantificación de estrés oxidativo, así como una base bioquímica para evaluar la intervención terapéutica.

La medición de los F2-isoprostanos presenta entre sus ventajas: que son químicamente estables, son productos específicos de la peroxidación lipídica que se forman *in vivo* y están presentes en cantidades detectables en todos los tejidos y fluidos biológicos normales, permitiendo así la definición de un rango normal. (Robert *et al.* 2000). Se ha determinado que la concentración de estos compuestos en el plasma y la orina de individuos normales se encuentran en un rango de 5 a 40 pg/mL y 500 a 4000 pg/mg de creatinina, respectivamente (Robert *et al.* 1998).

Igualmente se ha propuesto la cuantificación de los F4- NSP como un marcador único de la lesión oxidativa en el cerebro que podría ser utilizado como un método para investigar el papel de los radicales libres en la patogénesis de las enfermedades neurológicas (Miller *et al.* 2014).

Peroxidación lipídica (estrés oxidativo) y enfermedades crónicas degenerativas

La Teoría del Estrés Oxidativo trata del origen o causa de enfermedades crónicas -degenerativas. Son muchos los procesos patológicos donde está implicado el EO, así como múltiples los descubrimientos llevados a cabo por diferentes grupos de investigación, por ello sólo se harán unos breves comentarios de algunos de estos procesos patológicos más significativos relacionados específicamente con la peroxidación lipídica.

La aterosclerosis

En las tres últimas décadas, gran cantidad de evidencias experimentales se han acumulado atribuyendo a los radicales libres y especialmente, a la peroxidación

lipídica, un papel preponderante en la patogénesis de la aterosclerosis, debido a que las modificaciones estructurales que experimentan las LDL tras la acción oxidante de los radicales libres, pueden incrementar marcadamente sus características aterogénicas (Aviram.1993).

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) presentes en las LDL son especialmente sensibles a la oxidación (Giacomini *et al.* 2002). Su peroxidación lipídica presenta las mismas características generales descritas en los procesos oxidantes que ocurren en los lípidos de las membranas. La magnitud de estas reacciones puede estar limitada por diferentes factores, entre los que se encuentra el contenido de antioxidantes de las LDL (Esterbauer *et al.*1991).

Se ha demostrado que la peroxidación de los lípidos de las lipoproteínas de baja densidad provoca modificaciones en sus propiedades fisicoquímicas y biológicas. Las modificaciones detectadas son, aumento en la densidad, aumento de la movilidad electrofóretica, fragmentación de la apolipoproteína B 100, disminución en el contenido de fosfatidilcolina, aumento de lisofosfatidilcolina y otros. (Steinbrecher *et al.*1990). Entre los cambios fisicoquímicos de la LDL tenemos alteración de la composición de lípidos, así como cambio en la conformación de la lipoproteína. (Aviram, 1993).

Entre las evidencias de la contribución de la peroxidación de los lípidos en la patogénesis de la aterosclerosis tenemos el hallazgo de LDLs oxidadas, peróxidos de lípidos y cantidades elevadas de sustancias provenientes de la descomposición de los hidroperóxidos, detectadas por el método del ácido tiobarbitúrico (TBARS) en áreas de la placa ateromatosa (Wilhelm. 1990) (Steinbrecher *et al.*1990); e inhibición de la oxidación de la LDL y retardo del progreso de la placa ateromatosa por terapias antioxidantes (Mao *et al.*1991; Esterbauer *et al.*1991; Céspedes *et al.* 2000).

Según la teoría oxidativa de la aterosclerosis, un elevado número de partículas de LDL en circulación conduce a un aumento de velocidad de entrada de las LDL a la pared arterial, donde queda atrapada (Cromwell *et al.*, 2004) (Osterud. 2003).

Aquí, en el espacio subendotelial, las LDL son modificadas por la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados esterificados en la posición 2 de los fosfolípidos de la LDL). Las LDL oxidadas no constituyen un grupo simple y homogéneo de partículas, sino que este está formado por las diferentes partículas de LDL oxidada que se forman en el proceso. En términos bioquímicos, tenemos la partícula de LDL minimamente oxidada, una partícula en la cual la peroxidación lipídica está en una fase inicial y no afecta a la apo B, que está intacta, mientras que en las LDL completamente oxidadas la peroxidación lipídica se ha extendido a toda la partícula y se acompaña de modificaciones en la apo B. Las LDL minimamente modificadas inducen la expresión de la proteína- 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), y el factor de estimulación de colonias de monocitos (M-CSF) de células endoteliales, (Gerrity *et al.*, 1990) e inician el reclutamiento de los monocitos y promueven la diferenciación de los monocitos en macrófagos residentes (Cushing, 1990.),

Además, durante la peroxidación de los AGPI de la LDL, se generan hidroperóxidos del lípido, los que se descomponen en cetonas y aldehídos como el malondialdehído o el 4- hidroxinonenal. Estos productos interactúan con la apolipoproteína B, en la superficie de la LDL, modificando específicamente el residuo lisina y disminuyendo la carga positiva de apo B, decreciendo su afinidad por el receptor LDL y aumentando su afinidad por el receptor recolector LDL_{ox} o acetil receptor de los macrófagos (Jessup.1986; Brown, 1983). Las LDL oxi son reconocidas por el receptor recolector en los macrófagos y son internalizadas. Este receptor a diferencia

del receptor LDL, no es controlado por el colesterol celular, ocurriendo una captación incontrolada de la LDLox., acumulación de colesterol en los macrófagos, y la formación de células espumosas, paso inicial de la formación de la placa ateromatosa (Figura 2).

La peroxidación lipídica de los AGPI se asocia con efectos patogénicos, sin embargo estudios recientes señalan que EPA oxidado, inhibe significativamente la adhesión de monocitos a las células endoteliales (Sethi *et al.*, 2002). Igualmente, se demostró que varios aldehídos, productos de oxidación no enzimática de EPA y DHA disminuye la expresión del receptor de CD36 en macrófagos humanos (Yamada *et al.*, 2008). Esta regulación de CD36 por los productos de peroxidación de los AGPI n-3 en las células implicadas en la iniciación y progresión de la aterogénesis y la inflamación, abre nuevas líneas de investigación sobre los posibles efectos beneficiosos de la peroxidación lipídica de los AGPI n-3 (Vallve *et al.*, 2002).

Cáncer

Las células cancerosas generan ERO que resultan de la disfunción mitocondrial, la estimulación de oncogenes, metabolismo anormal, y las actividades inflamatorias agravados. La evidencia disponible sugiere también que las células cancerosas dependen del nivel de ROS intrínseca para la proliferación y la supervivencia. Ambas funciones fisiológicas y fisiopatológicas se han atribuido a las ERO que provocan la peroxidación de lípidos.

Omotayo *et al.* 2013, realizó recientemente una extensa revisión sobre las evidencias, que asocian el estrés oxidativo y la peroxidación de lípidos con la progresión del cáncer, y los resultados indican claramente que la concentración plasmática de biomarcadores de peroxidación lipídica como el MDA e IsoPs se encuentra elevada en la mayoría de los individuos con cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de

colon, cáncer de próstata, gástrico y otros. Estos trabajos indican claramente de que ERO y la peroxidación de lípidos está implicada en la progresión del cáncer. Igualmente se muestra que productos de peroxidación de lípidos ejercen efecto antitumoral y también potencian la citotoxicidad de los medicamentos contra el cáncer y la radioterapia (Stoll, 2002; Chajès *et al.* 1995). Este efecto sinérgico fue marcadamente inhibido por antioxidantes o inhibidores de la peroxidación de lípidos, corroborándose así la acción de los productos de peroxidación de lípido. Esto sugiere que los biomarcadores de la peroxidación lipídica pueden ser una herramienta de diagnóstico para predecir la probabilidad de recurrencia del cáncer y ser usado para monitorear el progreso o la eficacia de terapias en pacientes con esta patología.

Diabetes Mellitus

Numerosos estudios han demostrado la abundante presencia de productos derivados de la peroxidación lipídica en la sangre y tejidos de los sujetos diabéticos (Clapes *et al.* 2001). En la diabetes se produce aumento de la producción de ERO y ERN, como consecuencia de la hiperglucemia crónica que manifiestan los individuos afectados por esta enfermedad metabólica. Así, las ERO y ERN producen peroxidación lipídica que afectan a diferentes tejidos y órganos del organismo del diabético y contribuyen a la aparición de la retinopatía (Hernández *et al.* 2011), la nefropatía (Ejalde. 2001) y la neuropatía diabéticas, entre otras (Brownlee *et al.* 2001).

El aumento de la peroxidación lipídica observado en los diabéticos, no solo está únicamente relacionado con la aceleración en la producción de ERO, sino también con un incremento ERN, y con la disminución de la defensa antioxidante, entre las que se incluyen el GSH, y todas las enzimas antioxidantes, (Giugliano *et al.* 1995; Diaz. 2006).

La hiperglucemia estimula la producción de ERO en la mitocondria, con activación del factor de necrosis Kappa beta (NF-Kappabeta), alterándose el cociente de óxido-reducción de la célula, con caída del NADPH oxidasa (Ramos, 2006). Las enzimas antioxidantes catalasa y glutatión reductasa que controlan la concentración de ERO, tienen como cofactor enzimático al NADPH, H⁺, por lo que la disminución de este último provocaría también una inhibición de la actividad de estas enzimas. (Céspedes. 1996; Cisneros. 1995). Esto a su vez produciría la caída en las concentraciones intracelulares de GSH y un aumento en los niveles de H₂O₂ y sus productos de oxidación.

Estudio de las causas implicadas en la aparición de enfermedades que cursan con la diabetes, demuestran que altos niveles de glucosa característicos de esta patología, inducen la glicosilación no enzimática de proteínas, la cual puede generar directamente la producción de anión superóxido (O₂⁻), en cantidades suficientes como para desencadenar *in vitro* la peroxidación lipídica (Mullakay *et al.*, 1990; Diaz D. 2006).

Enfermedades neurodegenerativas

Son muy extensos los trabajos que relacionan la importancia del estrés oxidativo / nitro-oxidativo en el inicio y progresión de las enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer (EA), Parkinson (EP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), Huntington (HD) entre otras (Halliwell. 2006; Chisten, 2000).

El sistema nervioso central por sus características bioquímicas y citológicos lo convierten en un tejido vulnerable a la acción de numerosos agentes citotóxicos. El cerebro es el órgano más susceptible al daño oxidativo debido al alto consumo de oxígeno, los bajos niveles de enzimas antioxidantes (catalasa y glutatión peroxidasa), altas concentraciones de hierro, que actúa como

catalizador para la formación del radical hidroxil, y su capacidad como oxidante. El incremento excesivo de especies reactivas produce una respuesta inflamatoria crónica, excitotoxicidad por los metabolitos generados, y disfunción mitocondrial (López *et al.* 2014).

Las neuronas son particularmente vulnerables al ataque de los RL y la peroxidación lipídica por su alta concentración de AGPI n-3 y AGPI n-6 y producen como señalamos una serie de productos secundarios responsables de grandes daños celulares. La peroxidación de los lípidos de membrana afecta la homeostasis neuronal que produce un aumento en la rigidez de la membrana, disminución de la actividad de las enzimas unidas a la membrana, la destrucción de los receptores de membrana, y el cambio de permeabilidad (Wong-Ekkabut *et al.* 2007; Olanow, 1993)

Se ha observado que las neuronas dopaminérgicas son especialmente sensibles al estrés oxidativo, debido a su alta tasa metabólica de O₂ y también a la oxidación de la dopamina (DA), ya sea por autooxidación o por la ruta metabólica de la mono amina oxidasa MAO. Muchos de los procesos implicados en el estrés oxidativo y el daño oxidativo en la EP, son las acciones de la monoamino oxidasa B (MAO-B), esencial para la conversión enzimática de la dopamina a peróxido de hidrógeno (López. 2008).

El papel del daño oxidativo inducido por radicales libres en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas ha sido definitivamente establecida (Galbusera *et al.* 2004). Entre las evidencias de la implicación de la peroxidación lipídica en las enfermedades neurodegenerativas tenemos estudios *post mortem* y experimentales donde se observó que existe un aumento de los marcadores de peroxidación lipídica, incluidas las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), malonil-dialdehído (MDA),

4-hidroxi-2-nonenal (HNE) y algunos isoprostanos en muestras postmortem de *substancia nigra* procedentes de cerebros de individuos con EP (Butterfield *et al.* 2010) y con EA. (Jeanner, 1995; Lovell. 1995; Jiménez.2006).

Se han encontrado altas concentraciones de F₂-IsoPs, los indicadores más precisos de estrés y específico para la peroxidación lipídica, en los tejidos del cerebro y fluidos corporales en numerosas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la Enfermedad de Alzheimer (Sultana *et al.* 2010), la Enfermedad de Parkinson (Farooqui *et al.* 2011), la Enfermedad de Huntington (HD) (Sultana *et al.* 2013); (Montine *et al.* 1999), y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) (Mitsumoto *et al.* 2008) Recientemente se ha descrito un incremento de los isoprostanos, biomarcador de peroxidación del AA por RL, en el Líquido Céfalo Raquídeo (LCR), en el plasma y la orina de pacientes con un deterioro cognitivo leve; se piensa que estas alteraciones están presentes antes del comienzo sintomático de la demencia (Practico *et al.* 2002).

El aumento de ERO obedecen en parte a que las enzimas antioxidantes, catalasa, glutatión peroxidasa, muestran actividad reducida en cerebros de individuos con EP y EA. Además, se ha observado en individuos con EP que el glutatión reducido (GSH) la molécula intracelular más importante en cuanto a la eliminación de hidroperóxidos en el cerebro, se encuentra disminuido en la *substancia nigra*, lo que ocasiona que disminuya la inactivación del peróxido de hidrogeno y aumente la formación de radicales hidroxilo (Dorado *et al.* 2004). Se considera que la disminución en los niveles de GSH puede ser un indicador temprano del proceso de la EP, ya que esto también se produce en la enfermedad presintomática de Parkinson. El GSH se pierde sólo de la *substancia nigra* en la enfermedad de Parkinson y esta disminución no se observa en otras áreas del cerebro o en otras enfermedades neurodegenerativas que

afectan a esta región. (Owen *et al.* 1996). Otra patología neurodegenerativa asociada al EO es la esclerosis lateral amiotrófica, en la cual se ha observado que individuos con esa patología presentan mutaciones en el gen de la CuZnSOD, mutación que ocasiona la acumulación de ERO, estrés oxidativo y peroxidación lipídica (Peterson. 2007).

El estudio del EO y la peroxidación lipídica en las enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, y la neurodegenerativas entre otras, ha proporcionado datos muy importantes sobre su mecanismo patogénico. Además, los biomarcadores de la peroxidación lipídica como los isoprostanos y neuroprostanos, a pesar de su costo y complejidad, representan actualmente una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y monitoreo del progreso o la eficacia de terapias en pacientes con patologías posiblemente asociadas al EO y peroxidación lipídica.

Referencias

- ALVAREZ, B., RADI, R., (2003). *Peroxynitrite reactivity with amino acids and proteins*. Amino Acids. 25: 295–311.
- AVIRAM, M., (1993). *Modified forms of low density lipoprotein and atherosclerosis*. Atherosclerosis 98: 1-3
- BECKMAN, J. S., CHEN, J., CROW, J. D. (1994). *Oxidative chemistry of peroxynitrite*. Methods Enzymology. 333: 229 – 240.
- BECKMAN, J. S., KOPPENOL, W. H. (1996). *Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly*. Am J Physiol. 271: C1424 –C1437.
- BROWN, M. S., Goldstein, J. L. (1983) *Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for*

- cholesteroldepositioninatherosclerosis.* Annu Rev Biochem 52:223– 630).
- BROWNLIE, M. (2001). *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications.* Nature; 414:813-20.
- BUTTERFIELD, D. A., BADER LANGE M. L, SULTANA, R. “*Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer’s disease,*” Biochimica et Biophysica Acta: Molecular and Cell Biology of Lipids. 1801: 924–929, 2010.
- CÉSPEDES EM, HERNÁNDEZI, LLÓPIZ N. (1996) *Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar radicales libres:II Catalasa.* Rev Cubana Invest Bioméd 15:23-28.
- CÉSPEDES, T., SÁNCHEZ, D. (2000) *Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación.* Rev. Cubana Cardiol; 14(1):55-60.
- CHISTEN, Y. (2000). *Oxidative stress and Alzheimer disease.* Am J Clin Nutr. 71(2): 621S-629S.
- CISNEROS, E., PUPO, J, CÉSPEDES, E., (1997).*Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar los radicales libres: III. Glutación peroxidasa* Rev Cubana Invest Biomed. 16: 10-15.
- CAI F;DUPERTUIS Y; PICHARD C. 2012. *Role of polyunsaturated fatty acids and lipid peroxidation on colorectal cancer risk and treatments.* Article (PDF Available) • DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834feab4 •
- CLAPES S, TORRES O, COMPANIONI M, VILLARIÑO U, BROCHE F, CÉSPEDES E (2001). *Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos.* Rev Cubana Invest Biomed. 20: 93-98.
- CUSCHING SD, BERLINER JA, VALENTE AJ, TERRITO MC, NAVARB M, PARHAMI F, GERRITY C, SCHWARTZ J, FOGELMAM AM. (1990) *Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells .* Proc Natl Acad Sci .87(13):5134-5138.
- DAVIES, K. J. (1995). *Oxidative stress: the paradox of aerobic life.* Biochem Soc Symp; 61:1-31.
- DIAZ, D. (2006) *Hiperglicemia y estrés oxidativo en el paciente diabético.* Rev Cubana Invest Bioméd 25(3) Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002006000300009&lng=es&nm=iso>. ISSN 1561-3011.
- Díaz M, Baiza LA, Ibáñez MA, Pascoe D, Guzmán AM, Kumate(2004)J. *Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica.* Gac Med Mex 140(4):437-47.
- DIPLOCK, A. T., (1991). *Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview.* Am. J. Clin. Nutr. 53: 189S – 194S.
- DORADO, C, RUGERIO C, RIVAS S. (2003).*Estrés oxidativo y neurodegeneración.* Rev Fac Med UNAM 46:229-235
- ELEJALDE JI. (2001). *Estres oxidativo, enfermedades y tratamiento antioxidante.* An Med. Interna. 18:326-335
- ESTERBAUER H., ROTHENEDER M.D., STRIEGL G., WAEG G.,(1991) Role of vitamin E in preventing the oxidation of low density lipoprotein. Am. J. Clin. Nutr. 53: 314S – 321S.
- FAROOQUI, T., FAROOQUI, A. (2011) “Lipid-mediated oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of Parkinson’s disease,” Parkinson’s Disease, vol. 2011, Article ID 247467, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/247467>
- FREEMAN, B. A., CRAPO, J. D., (1982). *Biology of disease free radicals and tissue injury.* Lab Invest;47: 412- 426
- GALBUSERA C, FACHERIS M, MAGNI F, GALINBERTI G, SALA G TREMOLADA L, ISELLA V, GUERINI FR, APPOLLONIO I, GALLI-KIENLE M, FERRARESE C. (2004) *Increased susceptibility to plasma lipid peroxidation in Alzheimer disease patients.* Curr Alzheimer Res. 1(2): 103-109
- GAO L, YIN H, MILNE GL, PORTER NA, MOROWW JD. (2006) *Formation of F- ring isoprostane- like compounds (F3-isoprostano) in vivo from eicosapentanoico acid.* J Biol Quim. 281 (20):14092-14099
- GIACOPINI DE Z, M. I., ALONSO VILLAMIZAR H, RUIZN, OCANTO A, MARTÍNEZ B, BOSCH V. (2013). *Valores de referencia de grasas para la población venezolana.* Arch Latinoamer Nutr 63(4): 293-300.
- GIACOPINI, M; ORTIZ, H; BOSCH, V.(2002) *Oxidación de las lipoproteínas de alta y baja densidad del plasma humano y su correlación con la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos.* Rev Fac Med (Caracas); 25(1):17-19
- GIUGLIANO D, CERIELLO A, PAOLISSO G. (1995)*Diabetes*

- mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? *Metabolism*; 44: 363-368.
- GUTTERIDGE J. (1995) *Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage* *Clin Chem*. 41(12):1819-1828,
- GUTTERIDGE J, ROWLEY D, HALLIWELL B., (1982). *Superoxide dependent formation of hydroxyl radicals and lipid peroxidation in the presence of iron salts*. *Biochem. J*. 206: 605-609
- HALLIWELL B., (1994). *Free radicals, antioxidants and human disease: Curiosity, cause or consequence?* *Lancet*; 344:721-724.
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J., (1990). *Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease*. *Methods in Enzymology*. 186:190.
- HALLIWELL, B., (2006) *Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now?* *J Neurochem*. 97(6): 1634-1658
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, M. C. (1986). *Iron and free radical reactions: two aspects of antioxidant protection*. *Tibs*. 11: 372-375.
- HARMAN, D. (1956) *A theory based on free radical and radiation chemistry*. *J Gerontol*. 11: 298-300.
- HERNÁNDEZ, J, LICEA, M, HERNÁNDEZ, P, ABRAHAM, E, YANES, M. (2011). *Estrés oxidativo y diabetes mellitus*. *Rev Mex Patol Clin*, 58 (1):4-15.
- JENNER, P, OLANOW, C. W., (1996). *Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease*. *Neurology*. 47(6 Suppl 3):S161- 170
- JENNER P, DEXTER DT, SIAN J, SCHAPIRA A, MARSDEN C. (1992) *Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease*. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol*. 32Suppl: S82-87
- JESSUP, W., JÜRGENS G., LANG, J., ESTERBAUER, H., DEAN, R.T. (1986). *The interaction of 4-hydroxynonenal- modified low density lipoproteins with the fibroblast apo B/E receptor*. *J. Biochem*. 234: 245 – 248.
- JIMÉNEZ FJ, ALONSO H, AYUSO L, JABBOURT. (2006) *Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer* *Rev Neurol*; 42: 419-27
- KATAN, M., ZOCK, P., MENSINK, R., (1994). *Effects of fats and fatty acids on blood lipids in humans: an overview*. *Am J Clin Nutr*. 60(Suppl):1017 S-1022 S
- KOHEN, R., NYSKA, A., (2002) *Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification*. *Toxicol Pathol* 30:620-50.
- LÓPEZ GONZÁLEZ, G.V., PORCAL QUINTA, W., (2014). *Estrés oxidativo /nitro-oxidativo como blanco terapéutico en enfermedades neurodegenerativas*. En García Rodríguez, J.C. (Ed.). *Neuroprotección en enfermedades Neuro y Heredo degenerativas*. Barcelona, España: OmniaScience; 157-190. <http://dx.doi.org/10.3926/oms.43>
- LÓPEZ, S. D., RIVAS, A. (2008). *Estrés oxidativo, metabolitos oxidados de dopamina y enfermedad de Parkinson* *Rev Fac Med UNAM*. 51 (3):104-107
- LOVELL MA, EHMANN WD, BUTLER SM, MARKESBERY WR. (1995) *Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease*. *Neurology*. 45(8): 1594-1601.
- LYNCH SM, MORROW JD, ROBERTS LJ, FREI B., (1994). *Formation of non cyclooxygenase derived prostanoids (F2-isoprostanes) in plasma and low density lipoprotein exposed to oxidative stress in vitro*. *J Clin Invest*, 93:998-1004.
- MACHLIN L., BENDICH A., (1987). *Free radicals tissue damage: Protective role of antioxidant nutrients* *FASEB J*. 1: 441 – 445
- MAO S.J.T., YATES M.T, PARKER R.A., CHI E.M., JACKSON R.I., (1991) *Attenuation of atherosclerosis in a modified strain of hypercholesterolemic Watanabe rabbits with use of probucol analogue that does not lower serum cholesterol*. *Atherosclerosis*. 1991; 11: 1266 – 1275.
- MILLER E, MOREL A, SASO L, SALUK J. (2014) *Isoprostanes and Neuroprostanes as Biomarkers of Oxidative Stress in Neurodegenerative Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2014 (2014), Article ID 572491, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/572491>
- MIMICA-DUKIĆ, N., NATAŠA SIMIN, EMILIJASVIRČEV, DEJAN ORČIĆ, IVANA BEARA, MARIJA LESJAK AND BILJANA BOŽIN. *The Effect of Plant Secondary Metabolites on Lipid Peroxidation and Eicosanoid Pathway, cap 9. In:*

- Biochemistry, Genetics and Molecular Biology* » "Lipid Peroxidation", book Angel Catala Ed. ISBN 978-953-51-0716-3, August 29, 2012. DOI: 10.5772/48193.
- MILNE GL, MORROW, J. D. (2006) *Isoprostanes and related compounds: update 2006*. Antioxid Redox Signal 8:1379-1384.
- MITSUMOTO H., SANTELLA R., LIU X. ET AL., (2008). *Oxidative stress biomarkers in sporadic ALS*. Amyotrophic Lateral Sclerosis. 9: 177–183
- MONTINE, T., J., BEAL, M. F, ROBERTSON, D. (1999). *Cerebrospinal fluid F2-isoprostanes are elevated in Huntington's disease*. Neurology . 52: 1104–1105, 1999.
- MONTUSCHI, P., BARNES, P., ROBERTS, L. J. (2007) *Insights into oxidative stress: the isoprostanes*. Curr Med Chem 14:703-717.
- MONTUSCHI, P., BARNES, P. J, ROBERTS, L. J. (2004) *Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress*. FASEB J.18:1791-1800
- MORROW, J. D, HILL, K. E, BURK RF, NAMMOUR TM, BADR KF, ROBERTS LJ. (1987). *A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism*. Proc Natl Acad Sci 87(23):9383-9387.
- MORROW, J. D, ROBERTS, L. J., (1997). *The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation*. Lipid Res. 36(1):1-21.
- MULLAKAY, C. J, EDELSTEIN, D., BROWNLEE, M. (1990). *Free Radical generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes*. Biochem Biophys Res Commun. 173(3):932-9.
- OLANOW CA. (1993) *A Radical Hypothesis for neurodegeneration*. TINS16: 439-44413in.
- OMOTAYO O, SITI A, WAHAB M. (2013). *Evidence in support of potential applications of lipid peroxidation products in cancer treatment*. Oxid Med Cell Longev. doi10.1155/2013/931251
- OSTERUD, B., BJORKLID, E. (2003) *Role of monocytes in atherogenesis*. Physiol Rev; 83:1069– 1120.
- OWEN AD, SCHAPIRA AH, JENNER P, MARSDEN CD.(1996) *Oxidative stress and Parkinson's disease*. Ann NY Acad Sci. 15:217-223
- PAPAS AM. (1996). *Determinants of antioxidant status in humans*. Lipids.; Suppl 1: 77-82
- PETERSON, L., FUJINAMI, R. S. (2007). "Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis," J Neuroimmunology, 184: 37–44.
- PRACTICO D, MY LEE V, TROJANOWSKI JQ, ROKACH J, FITZGERALD GA (1998) *Increased F2-isoprostanes in Alzheimer's disease: evidence for enhanced lipid peroxidation in vivo*. FASEB J, 12(15):1777-1783
- PRACTICO, D., MY LEE V, TROJANOWSKI JQ, ROKACH J, FITZGERALD GA. INCREASED
- ROBERTS, L. J, MOORE K, ZACKERT W, OATES J, MORROW J. (1996) *identification of the major urinary metabolite of the f2-isoprostane 8-iso-prostaglandin f2α in humans* The Journal of Biological Chemistry;271: 20617-20620.
- PRATICO D, CLARK CM, LIUN F, ROKACH J, LEE VY, TROJANOWSKI JQ.(2002) *Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease*. Arch Neurol; 59: 972-76.
- RADI, R. (2000). *Peroxinitrito: una década de investigación sobre bioquímica y biología celular de un intermediario citotóxico*. Acta de Fisiología. 6:123-130
- RAMOS, M., BATISTA, C., Gómez B, (2006) *Zamora A Diabetes, estrés oxidativo y antioxidantes*. Invest Salud 8:7-15
- ROBERTS, L. J., II, MONTINE, T. J., MARKESBERY, W. R., TAPPER, A. R., HARDY, P., CHEMTOB, S., DETBARN, W. D., AND MORROW, J. D. (1998) *Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) in vivo from docosahexaenoic acid*. J. Biol. Chem. 273, 13605–13612
- RODRÍGUEZ K, CÉSPEDES M. (1999). *Estrés oxidativo y envejecimiento* Rev Cubana Invest Biomed; 18(2):67-76
- SÁNCHEZ V, MÉNDEZ N., (2013) *Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad*. Rev Invest Med Sur Mex. 20 (3): 161-168.
- SETHI S. (2002). *Inhibition of leukocyte-endothelial interactions by oxidized omega-3 fatty acids: a novel mechanism for the anti-inflammatory effects of omega-3 fatty acids in fish oil*. Redox Report.7(6): 369–378,
- SIRIN FB, KUMBUL D, VURAL H, EREN I, INANLI I, SÜTCÜ R, DELIBAS

- N. (2015) *Plasma 8-isoPGF2 α and serum melatonin levels in patients with minimal cognitive impairment and Alzheimer disease*. Turk J Med Sci. 45(5): 1073-1077
- SLATER, T. F. (1972). *Free radical mechanisms in tissue injury*. Pion limited. London P. 30.
- STEINBRECHER, U. P., ZHANG, H., AND LOGHEED, M., (1990) *Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis*. Free Radical Biology Medicine; 155 – 168
- STOLL BA. 2002; *N-3 fatty acids and lipid peroxidation in breast cancer inhibition*. Br J Nutr. 87(3):193-198.
- SULTANA R, BUTTERFIELD D.,(2010). *Role of oxidative stress in the progression of Alzheimer's disease*. J of Alzheimer's Disease, 19: 341–353
- SULTANA, R., PERLUIGI, M., BUTTERFIELD, A., (2013). *Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: aredoxproteomics view into the Alzheimer disease brain*. Free Radical Biology & Medicine, 62:157–169
- VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, CONIN MT, MAZUR M, TELSER J. (2007) *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. Int. J Biochem Cell Biol. 39:44-84
- VALLVÉ JC, ULIAQUE K, GIRONA J, CABRÉ A, RIBALTA J, HERAS M, MASANA L. (1995). *N-3 but not N-6 fatty acids reduce the expression of the combined adhesion and scavenger receptor CD36 in human monocytic cells*. Cell. Biochem. Funct. 13(3):211-216.
- WILHELM, J., (1990). *Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation*. Acta Univ. Carol. Med.
- WINK, D. A., GRISHAM, M. B., MITCHELL, J. B., Y FORD, P. C.; (1996) *Direct and indirect effects of nitric oxide in chemical reactions relevant to biology*. Methods Enzymology. 268:12-30
- WONG-EKKABUTJ,Z.XU,W.TRIAMPO, I. M. TANG, D. P. TIELEMAN, AND L. MONTICELLI, (2007) *Effect of lipid peroxidation on the properties of lipid bilayers: a molecular dynamics study*. Biophysical Journal, 93(12):4225–4236
- YAMADA H, YOSHIDA M, NAKANO Y, SUGANAMI T, SATOH N, MITA T, AZUMA K, ITOH M, YAMAMOTO Y, KAMEI Y, HORIE M .(2008) *In Vivo and In Vitro Inhibition of Monocyte Adhesion to Endothelial Cells and Endothelial Adhesion Molecules by Eicosapentaenoic Acid*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 28:2173-2179
- YOSHIDA, Y., AMENO, A., SHICHIRI, M. (2013). *Lipid peroxidation biomarkers for evaluating oxidative stress and assessing antioxidant capacity in vivo*. J Clin Biochem Nutr. 52(1): 9–16.