



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific Committee

Normas para los
autores Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact: ✉

ESTRÉS OXIDATIVO Y DAÑO VASCULAR EN PROCESOS DE HIPOXIA. MALONDIALDEHIDO (MDA) COMO BIOMARCADOR DE DAÑO OXIDATIVO

Pilar Muñiz¹, María Jesús Coma², Joaquín Terán³

¹Área de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad de Burgos. ² Unidad de Investigación, ³ Unidad de sueño. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2014;2:46-49.

[mjcoma @ hubu.es](mailto:mjcoma@hubu.es)

[Comentario de la revisora Prof. Dra. Victoria Valls Belles.](#) Titular de Fisiología, Facultad de Medicina. Universidad Jaime I. Valencia

[Comentario del revisor Prof. Dr. Juan Vicente Sánchez Andrés.](#) Catedrático de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Jaime I. Valencia. España.

SUMMARY

Changes in the levels oxidative stress biomarkers are related with different diseases such as ischemia/reperfusion, cardiovascular, renal, aging, etc. One of these biomarkers is the malondialdehyde (MDA) generated as resulted of the process of lipid peroxidation.

This biomarker is increased under conditions of the oxidative stress. Their levels, have been frequently used to measure plasma oxidative damage to lipids by their atherogenic potential. Its half-life high and their reactivity allows it to act both inside and outside of cells and interaction with proteins and DNA involve their role in different pathophysiological processes.

This paper presents an analysis of the use of MDA as a biomarker of oxidative stress and its implications associated pathologies such as cardiovascular diseases ago.

Keywords: Oxidative stress. Biomarker. Malondialdehyde. Ischemia

RESUMEN:

Cambios en los niveles de biomarcadores de estrés oxidativo, moléculas que se forman resultado de la interacción de ROS, están asociados a diferentes enfermedades como procesos de isquemia/reperfusión, enfermedades cardiovasculares, renales, envejecimiento, etc.

Uno de estos biomarcadores es el malondialdehído (MDA) que se genera resultado de la peroxidación lipídica. Este biomarcador de peroxidación lipídica, generado en situaciones de estrés oxidativo, ha sido utilizado frecuentemente para medir en plasma el daño oxidativo a lípidos por su potencial aterogénico. Su vida media y alta reactividad le permite actuar tanto en el interior como en el exterior de las células interactuando con proteínas y DNA implicado en diferentes procesos fisiopatológicos.

En este trabajo se hace un análisis del uso del MDA como biomarcador de estrés oxidativo y sus implicaciones en patologías como las asociadas a las enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: estrés oxidativo. Biomarcadore. Malondialdehido. Isquemia

INTRODUCCION

La hipoxia está caracterizada por profundos episodios de ausencia de oxígeno seguido de una rápida oxigenación, proceso que puede ser considerado análogo a los procesos de isquemia y reperfusión, durante los cuales se promueve la producción de ROS (especies reactivas del oxígeno) y estrés oxidativo. En respuesta a los procesos de hipoxia intermitente se produce una activación de la respuesta inflamatoria la cual participa en el incremento de ROS. En este sentido existen un elevado número de factores de transcripción y de vías que son modulados por ROS y que están implicados en la hipoxia. Son el HIF-1alfa (hipoxia inducible factor 1 alfa), el nFkB API (activador de la proteína 1) y factor nuclear Nrf2¹⁻³.

La implicación del estrés oxidativo y de la inflamación y su potencial papel en la generación de la disfunción endotelial y de la enfermedad cardiovascular ha sido revisado por diferentes autores⁴⁻⁷. Es sabido que una excesiva producción de ROS está implicada en un incremento del daño endotelial, la invasión de monocitos, la peroxidación lipídica, la inflamación, etc; factores todos ellos implicados en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

Los biomarcadores del estrés oxidativo pueden ser clasificados como moléculas que son modificadas por interacción con ROS y moléculas antioxidantes que cambian en respuesta a un incremento en el estado oxidativo. Lípidos, proteínas, DNA y carbohidratos son ejemplos de moléculas que pueden ser modificados por un exceso de ROS.

Incrementos en la peroxidación lipídica se producen como consecuencia de incrementos del estrés oxidativo, durante los procesos de hipoxia debido a una mayor producción de radicales como el superóxido los cuales pueden estimular la reacción de Haber-Weiss iniciando así el proceso de peroxidación lipídica. El índice de peroxidación lipídica generado en situaciones de estrés oxidativo ha sido utilizado frecuentemente para medir en plasma el daño oxidativo a lípidos. Además los peróxidos generados in vivo vía peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados interactúan con proteínas y son potencialmente aterogénicos⁶.

PEROXIDACION LIPIDICA

Los lípidos son moléculas susceptibles de la oxidación por su estructura molecular con abundante cantidad de doble puentes de hidrógenos. Los radicales libres inician y causan la peroxidación de lípidos particularmente aquellos que componen la membrana celular y están asociados con distintas alteraciones fisiopatológicas principalmente con el daño vascular.

La peroxidación es un proceso radicalario autocatalítico⁸ que consta de tres etapas: la primera de iniciación, seguida de una de propagación y por último la terminación de la peroxidación que es el resultado de la interacción de los radicales lipídicos y/o formación de especies no radicales por acción del radical peroxilo. La peroxidación lipídica es iniciada principalmente por radicales hidroxilo, generados mediante reacciones catalizadas por metales de transición, como la reacción de Fenton.

En la etapa de iniciación, los radicales libres captan un átomo de hidrógeno de un carbono metileno de los ácidos grasos dejando un electrón no apareado en el carbono convirtiéndose así en un radical lipídico. El radical generado sobre el carbono sufre un reajuste molecular para formar un dieno conjugado que es capaz de combinarse con el oxígeno para formar un radical peroxilo (ROO[•]) que puede sustraer un nuevo átomo de hidrógeno y empezar una reacción en cadena que continúa hasta el agotamiento del sustrato o la interrupción del proceso por antioxidantes.

Los peróxidos lipídicos resultantes son compuestos bastante estables pero su descomposición puede ser catalizada por metales de transición y complejos de metales dando lugar a nuevos radicales capaces de estimular más la peroxidación lipídica o a la formación de productos terminales de oxidación de toxicidad diversa como el malondialdehído (MDA), hidroxinonenal y hexanal⁹⁻¹⁰.

La peroxidación lipídica puede tener diversos efectos sobre las funciones celulares ya sea directamente, al reaccionar con proteínas, ácidos nucleicos o indirectamente a través de receptores de las vías de señalización. Así, la peroxidación lipídica de las membranas resulta en cambios de fluidez, aumento de permeabilidad, disminución del potencial de membrana² que puede conllevar a la muerte celular.

Uno de los marcadores de peroxidación lipídica más utilizado es el malondialdehído (MDA). El malondialdehído es generado in vivo vía peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados y es el principal y más estudio de los productos de peroxidación lipídica. Se basa que durante la peroxidación los peróxidos se descomponen en aldehídos como el MDA que es altamente tóxico. Su vida media y alta reactividad le permite actuar tanto en el interior como en el exterior de las células interactuando con proteínas y DNA¹¹ implicado en diferentes procesos fisiopatológicos.

La interacción del MDA con proteínas como los residuos de lisina en la apolipoproteína B-100 resulta en la oxidación de las LDL donde se ha postulado que su interacción con los macrófagos promueve la aterosclerosis¹²⁻¹⁴. Este fenómeno es la base de la aterogenicidad y está implicado en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Así mismo, en procesos repetitivos de hipoxia y reoxigenación la peroxidación lipídica en respuesta al estrés oxidativo es un precursor de la lesión de aterosclerosis debido a un incremento en la inflamación vascular y la aterogénesis¹⁵⁻¹⁶. En este sentido hemos realizado estudios sobre biomarcadores de daño oxidativo a lípidos y proteínas en pacientes con OSA y comparado con grupos control (resultados sin publicar).

Por otro lado su interacción con el DNA muestra un potencial genotóxico ¹¹, al generar aductos de ADN que originan mutaciones y alteran la expresión génica¹⁷⁻¹⁸.

Entre la metodología más empleada está el método del malondialdehído (MDA), se basa que durante la peroxidación los peróxidos se descomponen a aldehídos como el MDA el cual puede ser detectado por la reacción con el ácido tiobarbitúrico en condiciones ácidas que lleva a la formación de un producto coloreado que se puede medir por espectrofotometría o HPLC. A pesar de ser un método poco específico y que pueden producirse artefactos durante los procesos analíticos es el método más utilizado como biomarcador de peroxidación lipídico debido a su simplicidad y bajo coste. De los métodos utilizados el método de HPLC está demostrado dar buenos resultados y aporta especificidad¹⁹⁻²⁰.

REFERENCIAS

- 1.- Toffoli S, Feron O, Raes M, Michiels C. Intermittent hypoxia changes HIF-1alpha phosphorylation pattern in endothelial cells: unravelling of a new PKA-dependent regulation of HIF-1alpha. *BBA* 2007;1773:1558-1571.
- 2.- Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, and Liu SF. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor- κ B in cardiovascular tissues in vivo. *BBRC* 2006; 343(2): 591-596.
- 3.- Jelic S, Jemtel TH. Inflammation, oxidative stress and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18(7):253-260.
- 4.- Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei MJ. Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants. *Res Med Sci*. 2014;19(4):358-367
- 5.- Manng H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2014; 26 (6):462-477.
- 6.- Ho E, Galougahi KK, Liu C, Bhindi R. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol*. 2013; 1: 483-491.
- 7.- Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome- an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7(1):35-51.
- 8.- Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*. 1991; 11(1):81-128
- 9.- Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(5):469-484.
- 10.- Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Bioch Biop Acta*. 2014; 1840: 809-817
- 11.- DelRio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Card Dis*. 2005; 15: 316-328.
- 12.- Slatter DA, Bolton CH, Bailey AJ. The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000; 43: 550-557.
- 13.- Poliakov E, Shen Z, Zhang R, Deng Y, Sun M, Finton PJ, Shan L, Gugiu B, Fox PL, Hoff HF, Salomon RG, Hazen SL. Identification of a novel family of oxidized phospholipids that serve as ligands for the macrophage scavenger receptor CD36. *J Biol Chem*. 2002; 277 (41): 38503-38516.
- 14.- Stocker R, Kearney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004; 84 (4): 1381-1478
- 15.- Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004; 27(1): 123-128.
- 16.- Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*. 2011;140(2):534-542
- 17.- Gonenc A, Ozkan Y, Torun M, Simsek B. Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26:141-144.
- 18.- Akbulut H, Akbulut KG, Icli F, Buyukcelik A. Daily variations of plasma malondialdehyde levels in patients with early breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 2003; 27:122-6.
- 19.- Bevan RJ, Durand MF, Hickenbotham, PT, Kitas GD, Patel PR, Podmore ID, Griffiths HR, Waller HL, Lunec J. Validation of a novel ELISA for measurement of MDA-LDL in human plasma. *Free Radic Biol Med*. 2003; 35: 517-527.
- 20.- Mateos R, Lecumberri R, Ramos S, Goya L, Bravo L. Determination of malondialdehyde by high-performance liquid chromatography in serum and liver as a biomarker for oxidative stress. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005;827(1):76-82.

AGRADECIMIENTOS

A la Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León, por la ayuda nº GRS 389A09 y al Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad) por la ayuda PI10/00334

CORRESPONDENCIA:

Dra María Jesús Coma
Unidad de Investigación
Hospital Universitario de Burgos
Avda. de las Islas Baleares 3
09006 Burgos.
España
Mail: mjcoma@hubu.es

Comentario de la revisora Prof. Dra. Victoria Valls Belles. Titular de Fisiología, Facultad de Medicina. Universidad Jaime I. Valencia

Se trata de un interesante trabajo de revisión sobre el uso del MDA como biomarcador de estrés oxidativo en la hipoxia vascular. Se enumera el mecanismo de acción a través de los cuales se induce la peroxidación lipídica así como algunos de los mecanismos moleculares implicados en el daño oxidativo en procesos de hipoxia y su relación con la enfermedad cardiovascular.

Dentro de la revisión, destacar la referencia a la metodología utilizada para su cuantificación, siendo el más preciso el que utiliza la técnica de HPLC.

Comentario del revisor Prof. Dr. Juan Vicente Sánchez Andrés. Catedrático de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Jaime I. Valencia. España.

El trabajo sintetiza el proceso que conduce del estrés hipóxico al daño vascular con énfasis especial en la metodología de análisis. Se detalla con rigor los efectos de la peroxidación lipídica destacando la actualización bibliográfica y, por tanto, la vigencia de los datos presentados.

Hay que destacar la vigencia de los marcadores seleccionados por su valor de utilidad práctica y experimental. En resumen, se trata de un artículo valioso con un balance apropiado de vigencia y síntesis que hace recomendable su publicación.
