

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

García, E., Rodríguez, R. H., Goldberg, M., & Ibarra, A. (2017). *The role of reactive oxygen species and lipid peroxidation in the neurodegenerative process after spinal cord injury*. In Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects (pp. 173-212). Nova Science Publishers, Inc.

Resumen. El descubrimiento de los radicales libres en materiales biológicos tuvo lugar por primera vez hace 50 años. Los radicales libres se clasifican como especies reactivas de nitrógeno (RNS) o especies reactivas de oxígeno (ROS). Se sabe que estos últimos son responsables de la oxidación de lípidos, proteínas y ADN. Por lo general, los antioxidantes aseguran el mantenimiento de una apropiada homeostasis redox. El problema ocurre cuando estos mecanismos de protección son superados por la presencia excesiva de ROS. Por lo tanto, la presencia de este último tiene consecuencias funcionales importantes en una variedad de enfermedades.

El sistema nervioso central (SNC) es un objetivo fácil para las ROS debido a su bajo nivel de antioxidantes y alta concentración de Fe^{2+} , oxígeno y ácidos grasos poliinsaturados. En consecuencia, la activación de mecanismos autodestructivos después de la lesión de la médula espinal (LME), como la respuesta inflamatoria, inducen una elevada presencia de ROS y la lipoperoxidación (LP) de ácidos grasos poliinsaturados, que conducen a la desmielinización axonal y la muerte celular. La LP es quizás uno de los fenómenos más importantes que dañan los tejidos después de la LME. LP es un proceso que se propaga por la superficie de la membrana celular y altera los ácidos grasos poliinsaturados, lo que a su vez causa un deterioro de las enzimas dependientes de fosfolípidos, la alteración de los gradientes iónicos e incluso la lisis de la membrana. Estas alteraciones reducen la generación y transmisión de potenciales eléctricos y causan disfunción de la membrana. Se observa un incremento significativo en los productos LP desde los primeros 15 minutos

después de la LME. Dos productos bien caracterizados y altamente tóxicos de LP en LME son 4-hydroxynonenal (4-HNE) y acroleína.

La LP después de LME es causada por concentraciones elevadas de radicales libres que se liberan principalmente por las células inflamatorias. De hecho, la evidencia muestra que la presencia de células inflamatorias infiltrantes se correlaciona significativamente con la cantidad de daño tisular después de la lesión. Cuando se activa la respuesta inflamatoria, se producen altas concentraciones de radicales libres, principalmente anión superóxido y óxido nítrico. Juntas, estas moléculas tienen la capacidad de generar compuestos neurotóxicos como el peroxinitrito que inicia el proceso de LP.

El descubrimiento de estrategias terapéuticas que promueven la neuroprotección ha sido el objetivo de varios proyectos de investigación. Por el momento, el uso de compuestos farmacológicos es quizás la estrategia experimental más recurrente para contrarrestar la LP. Estas intervenciones farmacológicas incluyen: compuestos que inhiben la formación de ROS y RNS antes del inicio de la LP, compuestos que inhiben la propagación de reacciones de LP, o el uso de neutralizadores para los radicales lipídicos ($LOO \bullet$) y el radical alcoxil ($LO \bullet$) posterior al inicio de la LP.

La autorreactividad protectora es una estrategia innovadora basada en la modulación de mecanismos autorreactivos para promover la neuroprotección. La evidencia ha demostrado que la inmunización con antígenos neurales modificados modula esta respuesta autorreactiva e inhibe la LP después de una LME. Se han propuesto varias estrategias neuroprotectoras, para disminuir la cantidad de ROS, óxido nítrico y peroxidación lipídica después de LME. El primer objetivo de este capítulo es describir la relación entre ROS, peroxidación lipídica y la respuesta inflamatoria después de LME. El segundo objetivo de este capítulo es describir los efectos de diversas estrategias terapéuticas en los mecanismos antes mencionados.

Abstract. The discovery of free radicals in biological materials first took place 50 years ago. Free radicals are classified as reactive nitrogen species (RNS) or reactive oxygen species (ROS). The latter are known to be responsible for the oxidation of lipids, proteins and DNA. Ordinarily, antioxidants ensure the maintenance of the appropriate redox homeostasis. The problem occurs when these protective mechanisms are overtaken by the excessive presence of ROS. Therefore, the presence of the latter results in significant functional consequences in a variety of diseases.

The central nervous system (CNS) is an easy target for ROS due to its low antioxidant level and high concentration of Fe²⁺, oxygen, and polyunsaturated fatty acids. Consequently, the activation of auto-destructive mechanisms after spinal cord injury (SCI), such as the inflammatory response, induce an elevated presence of ROS and lipid peroxidation (LP) of polyunsaturated fatty acids, which lead to axonal demyelination and cell death. LP is perhaps one of the most important tissue-damaging phenomena that develops after SCI. LP is a process that spreads over the surface of the cell membrane altering polyunsaturated fatty acids, which in turn causes an impairment of phospholipid-dependent enzymes, disruption of ionic gradients, and even membrane lysis. These alterations reduce the generation and transmission of electrical potentials, and causes membrane and motor dysfunction. A significant increase in LP-products is observed after SCI as early as 15 min after injury. Two well-characterized and highly toxic products of LP in SCI are 4-hydroxynonenal (4-HNE) and acrolein.

LP after SCI is caused by elevated free radical concentrations that are released primarily by inflammatory cells. In fact, evidence shows that the presence of infiltrating inflammatory cells is significantly correlated with the amount of tissue damage after injury. When the inflammatory response is activated, high concentrations of free radicals, principally superoxide anion and nitric oxide, are produced. Together, these molecules have the capacity to generate neurotoxic compounds such as peroxynitrite that initiates the LP process.

The discovery of therapeutic strategies that promote neuroprotection has been the aim of several research projects. At the moment, the use of pharmacological compounds is perhaps the most experimentally recurred strategy to counteract LP. These pharmacological interventions include: compounds that either inhibit the formation of ROS and RNS prior to the initiation of LP, compounds that inhibit the propagation of LP reactions, or the use of scavengers for lipid radicals (LOO•) and the alkoxy radical (LO•) posterior to the initiation of LP.

Protective autoimmunity is an innovative strategy based on the modulation of autoreactive mechanisms in order to promote neuroprotection. Evidence has demonstrated that immunization with neural-derived antigens modulates this autoreactive response and inhibits LP after SCI. Several neuroprotective strategies have been proposed, in order to decrease the amount of ROS, nitric oxide and lipid peroxidation after SCI. The first objective of this chapter is to describe the relationship between ROS, lipid peroxidation, and the inflammatory response after SCI. The second objective of this chapter is to describe the effects of diverse therapeutic strategies in the before-mentioned mechanisms.