



NeoClinics Journal Club

Mitochondrial Oxidative Stress - A causative factor and Therapeutic Target in Many Diseases

Key Insights into Its Role in Disease
Development and Treatment
Strategies

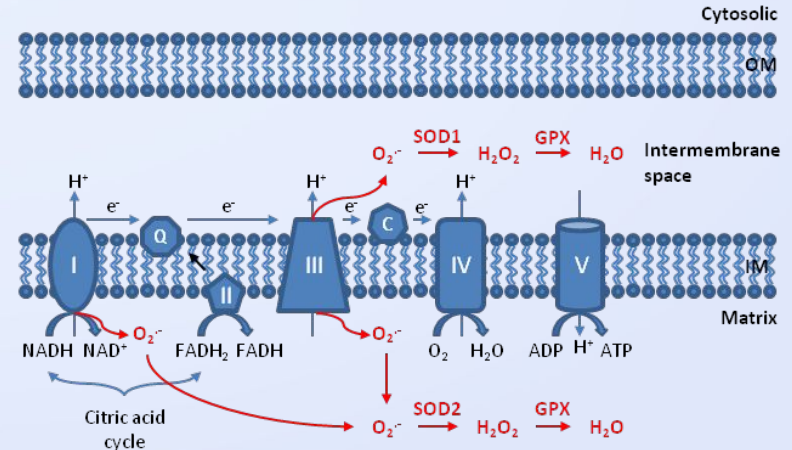
Mitochondriën en Reactieve zuurstofspecies (ROS)

De mitochondriën zijn de plaats van **cellulaire ademhaling**, een proces dat energie genereert in de vorm van **adenosinetriposfaat (ATP)**.

De **elektronentransportketen (ETC)** is de laatste fase van de cellulaire ademhaling, waar het een centrale rol speelt in de productie van ATP via oxidatieve fosforylering. Het is een reeks eiwitcomplexen in het mitochondriale membraan die elektronen overdragen en uiteindelijk de synthese van ATP aandrijven door middel van oxidatieve fosforylering.

Reactieve zuurstofspecies (ROS) zijn chemisch reactieve moleculen die zuurstof bevatten, zoals superoxide ($O_2^{\bullet-}$), waterstofperoxide (H_2O_2) en hydroxylradicalen (OH^{\bullet}). In mitochondriën zijn ROS voornamelijk bijproducten van oxidatieve fosforylering.

ROS kunnen schade toebrengen aan mitochondriaal DNA (mtDNA), lipiden en eiwitten, waardoor de mitochondriale functie wordt aangetast.



Mechanismen van ROS-schade

01

ROS beschadigt mitochondriaal DNA (mtDNA) door de nabijheid van de elektronentransportketen

02

mtDNA-mutaties verstoren de energieproductie, met gevolgen voor veeleisende weefsels zoals hersenen, hart en spieren

03

Chronische ROS-blootstelling leidt tot celdood en ontsteking



Mitochondriale Verdedigingsmechanismen Tegen ROS



Enzymatische Antioxidanten

1. Superoxide Dismutase (SOD): Zet superoxide ($O_2^{\bullet-}$) om in waterstofperoxide (H_2O_2).
2. Catalase: Zet waterstofperoxide (H_2O_2) om in water (H_2O) en zuurstof (O_2).
3. Glutathionperoxidase (GPX): Reduceert H_2O_2 en lipidperoxiden tot water en lipidealcoholen met behulp van gereduceerd glutathion (GSH) als cofactor.
4. Peroxiredoxinen (PRXs): Enzymen die H_2O_2 in de mitochondriën opruimen en omzetten in water.

Niet-Enzymatische Antioxidanten

1. Glutathion (GSH): peptide die direct vrije radicalen opruimt.
2. Co-enzym Q10 (Ubiquinon): dient als elektronendrager in de ETC en ruimt vrije radicalen op in zijn gereduceerde vorm (ubiquinol).
3. Vitamines E en C:
 - Vitamine E beschermt lipiden in membranen tegen peroxidatie.
 - Vitamine C regeneert geoxideerde vitamine E en ruimt vrije radicalen op.

ROS-signalering en homeostase

Terwijl een teveel aan ROS schadelijk is, spelen lage niveaus een essentiële rol in cellulaire signalering:



Activering van pathways

ROS moduleert pathways zoals hypoxia-inducible factors (HIF's), nuclear factor kappa B (NF- κ B) en mitogen-activated protein kinases (MAPK's)



Inductie van mitofagie

Mitochondriale disfunctie en ROS-niveaus kunnen mitofagie in gang zetten, een selectieve afbraak van beschadigde mitochondriën, om de cellulaire gezondheid te behouden.

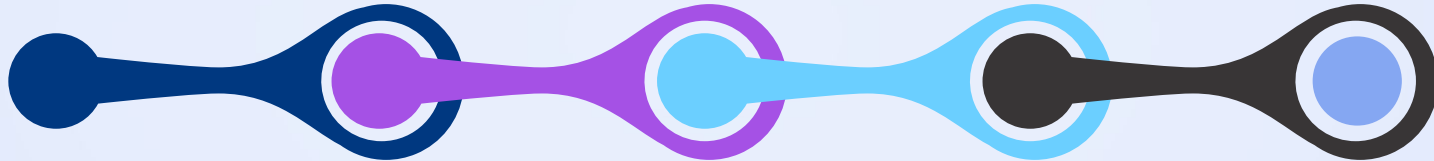
Ziekten in verband met oxidatieve stress

Autoimmune Ziekten

Type 1 diabetes, reumatoïde artritis, lupus.
Als gevolg van ROS-gemedieerde
ontsteking

Kanker

Stimuleert mutaties en tumor
progressie, maar kan ook
celdood veroorzaken



Neurologische Aandoeningen

Alzheimer's, Parkinson's, ALS,
schizophrenia, autism.
Beschadigt neuronale cellen

Hart en Vaatziekten

Atherosclerose, hypertensie, hartfalen.
Door ROS-geïnduceerde schade aan
het endotheel.

Chronische Aandoeningen

Nierziekten, COPD.
Als gevolg van weefsel schade
en ontsteking

Mogelijke therapeutische doelen



Antioxidant Enzymen

Superoxide Dismutase (SOD), GPx verminderen ROS, maar hebben beperkingen zoals een korte halfwaardetijd



Niet-Enzymatische Antioxidanten

Glutathion, melatonine en vitamines bestrijden oxidatieve schade.



Synthetische Antioxidanten

SOD- mimetics tonen veelbelovende resultaten in ROS-reductie

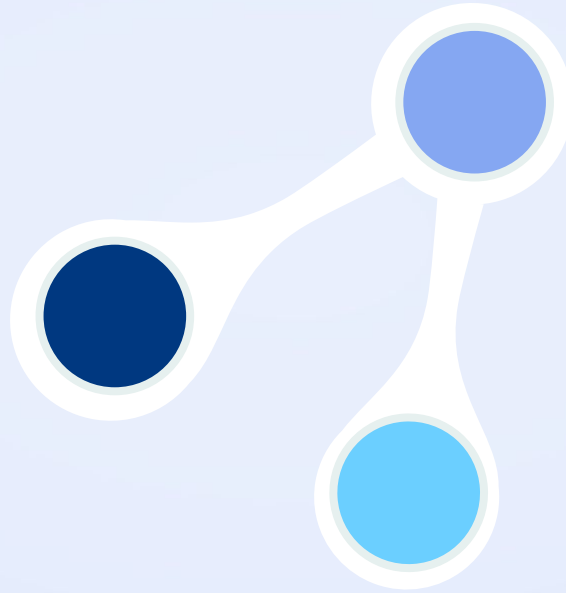


Voedingssupplementen

Selenium, zink en vitamines versterken de antioxidante verdediging

Uitdagingen in therapie

ROS heeft een dubbele rol: essentieel voor normale functies maar schadelijk bij overmaat



Kankercellen gebruiken ROS voor groei, maar kunnen sterven onder ernstige oxidatieve stress

Therapie moet ROS-niveaus in balans brengen om specifieke ziekten effectief te behandelen

Conclusie



Antioxidanttherapie biedt potentieel, maar vereist nauwkeurige, ziekte-specifieke benaderingen

Mitochondriale oxidatieve stress is een veelvoorkomende factor bij vele ziekten, waaronder neurodegeneratie, auto-immuniteit, kanker en chronische aandoeningen



Toekomstig onderzoek is nodig om behandelingen gericht op oxidatieve stress te optimaliseren





Dank u wel