

## ***RESUM I CONCLUSIONS***



A la present tesi doctoral s'han estudiat els efectes del fum del tabac envers el funcionalisme mitocondrial, així com el possible paper que hi tindria el CO. Diversos autors havien demostrat que el fum del tabac contenia radicals lliures i que també augmentaven la producció endògena d'aquestes substàncies. En conseqüència, existia un increment del dany oxidatiu, cosa que era considerada de gran importància per a entendre la fisiopatologia de diverses malalties relacionades amb el tabaquisme. De totes formes, no es coneixia el paper que una possible disfunció mitocondrial podia jugar en tots aquests fenòmens, doncs tot i que la idea havia estat suggerida per alguns estudis *in vitro* i *in vivo* en animals, els estudis en humans eren escassos i no conclouents.

A més, alguns autors suggerien que el CO, un important component del fum del tabac, podia ser un dels responsables de les alteracions en el funcionalisme mitocondrial. En efecte, la troballa d'una alteració de la COX en fumadors, juntament amb les dades de diversos estudis relacionant CO amb disfunció mitocondrial i dany oxidatiu secundari, feien plantejar aquesta atractiva hipòtesi.

Per tal d'aprofundir en aquests temes, es van seleccionar grups homogenis de fumadors, no fumadors, intoxicats per monòxid de carboni, i es va elaborar un model experimental d'intoxicació mitocondrial per monòxid de carboni.

Resumint els resultats obtinguts en aquesta investigació, i en base als objectius plantejats, podem concloure:

1.- Els fumadors presenten una alteració del funcionalisme mitocondrial. La més consistent és la disminució de l'activitat de la citocrom *c* oxidasa, complex IV de la CRM. Aquesta alteració mitocondrial s'acompanya d'un augment del dany oxidatiu respecte a les persones

no fumadores, expressat com a un augment en la peroxidació lipídica de membranes cel·lulars.

2.- Les alteracions en el funcionalisme mitocondrial són en principi reversibles en abandonar el consum de tabac. Es desconeix, però, les conseqüències de que tals alteracions es mantinguin en el temps durant el període de consum d'aquest tòxic.

3.- Les alteracions en el funcionalisme mitocondrial són un efecte propi del fet de fumar i per tant atribuïbles directament al fum del tabac, doncs poden ser reproduïdes en persones no fumadores en inhalar fum de tabac.

4.- El CO és capaç d'alterar el funcionalisme mitocondrial *in vivo*, principalment a través d'una inhibició de la COX, complex IV de la CRM. A més es troba augmentat el dany oxidatiu dels lípids de membranes cel·lulars.

5.- Les alteracions mitocondrials pel CO romanen en el temps més enllà de la normalització de la carboxihemoglobina, recuperant-se progressivament en dues setmanes.

6.- El CO *per se* és un tòxic per al mitocondri humà, inhibint la COX (complex IV de la CRM) amb una correlació positiva d'aquesta inhibició amb la concentració del gas tòxic a la qual siguin sotmesos els mitocondris.