

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Volumen
Volume** **18**

**Número
Number** **1**

**Enero-Marzo
January-March** **2005**

Artículo:

Estrés oxidante en asma

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Estrés oxidante en asma*

JUAN JOSÉ HICKS-GÓMEZ,[†]
 MARTHA PATRICIA SIERRA-VARGAS[§]
 IVONNE MARÍA OLIVARES-CORICHI^{II}
 YESSICA DORIN TORRES-RAMOS[§]
 ALBERTO MARTÍN GUZMAN-GRENfell[§]

* Revisión y estudio en progreso, apoyado parcialmente por el proyecto: FOSEMARNAT-2004-01-27.

† Depto. de Investigación en Contaminación del Aire y Salud Respiratoria, INER.

§ Laboratorio de Bioquímica Inorgánica. Unidad de Investigación, INER.
 II Unidad de Investigación. Hospital Juárez de México.

Trabajo recibido: 08-II-2005; aceptado: 03-III-2005

RESUMEN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto respiratorio de etiología aún desconocida; sin embargo, nuevas evidencias han involucrado al estrés oxidante, en el que la participación e

70
Palabras clave: Estrés oxidante, especies reactivas del oxígeno por diferentes sistemas bioquímicos, superan a los mecanismos antioxidantes en el ambiente de las vías respiratorias del asmático, lo cual es a-

incremento en la generación de especies reactivas del oxígeno por diferentes sistemas bioquímicos, superan a los mecanismos antioxidantes en el ambiente de las vías

respiratorias del asmático, lo cual es a-

compañado de alteraciones inducidas por radicales libres que involucran daño estructural y modificaciones metabólicas presentes, a nivel sistémico y en el tracto respiratorio.

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways: its precise etiology is still unknown. New evidence points to oxydative stress, in which the participation and increment of reactive species of oxygen by several biochemical systems overwhelms the anti oxidant mechanisms of the airways; this, in conjunction with changes induced by free radicals involving systemic and local respiratory structural damage and metabolic changes.

INTRODUCCIÓN

El asma es un padecimiento inflamatorio crónico de las vías respiratorias. Uno de sus componentes es la generación y participación de las especies reactivas del oxígeno (ERO) y del nitrógeno (ERON), que constituye en la actualidad un motivo de preocupación debido a que estos radicales libres son generados durante el proceso asmático por diferentes células del aparato respiratorio, por leucocitos y plaquetas, ocasionando gran parte de los daños estructurales y funcionales del asma¹. La generación de

ERO y ERON forma parte del proceso inflamatorio contribuyendo a las alteraciones que se presentan durante el asma, aunque la generación de estos radicales también puede llevarse en forma independiente del proceso inflamatorio, dado que forman parte de respuestas fisiológicas autorregulatorias del organismo. En ocasiones la generación de estos radicales es mayor, tanto a nivel sistémico como en las secreciones respiratorias durante las crisis asmáticas, como respuesta a varios estímulos incluyendo, probablemente², a contaminantes de la atmósfera ($PM_{2.5}$).

Cuando la generación de especies reactivas supera a los mecanismos antioxidantes de regulación, se presenta el estado metabólico de estrés oxidante³.

LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

El aumento en la inflamación de las vías aéreas se correlaciona con la exposición a ciertos inducidores como alergenos, virus, ejercicio o inhalación de contaminantes del aire intramuros (industriales, humo de leña y veladoras), mixtos (humo del cigarrillo) o exteriores representados por la contaminación atmosférica en general². La inflamación crónica en el asma involucra a una compleja interacción de células y mediadores que conducen a la formación de lesiones histopatológicas que incluyen: edema, descamación de células epiteliales e infiltración de las vías aéreas por células inflamatorias (eosinófilos, lin-

citos, monocitos activados, macrófagos, neutrófilos y células cebadas). Simultáneamente se presentan lesiones debidas a los procesos de reparación, como hiperplasia de células caliciformes y de miofibroblastos asociada con la remodelación de las vías aéreas. El incremento en la inflamación conduce a exacerbaciones caracterizadas por disnea, sibilancias, tos y opresión torácica.

La naturaleza de la patogénesis del asma aún no ha sido bien establecida, aunque existen estudios que sugieren la asociación de un componente genético con la hiperreactividad, incluyendo la participación de los cromosomas 5q y 11q; sin embargo, se considera que el asma no sea visto sólo como anomalía genética, pues diversos estudios han enfatizado su naturaleza multifactorial, con interacciones entre mecanismos neurológicos, células inflamatorias, diversos mediadores (Tabla I), anormalidades intrínsecas del metabolismo del ácido araquidónico

Tabla I. Efectos de mediadores inflamatorios implicados en el asma.

71

Mediador	Broncoconstricción	Secreción de vías aéreas	Exudado plasmático	Efectos neurales	Quimiotaxis	Hiperreactividad de vías aéreas
Histamina	++	+	+	+	+	-
Serotonina	-	?	+	+	-	-
Adenosina	(+)	?	(+)	+	±	-
PGD ₂ y PGF _{2α}	++	+	?	+	?	+
PGE ₂	-	+	-	+	+	-
Tromboxano	++	?	+	+	±	+
LTB ₄	-	-	±	-	+++	±
LTC ₄ , LTD ₄ y LTE ₄	+++	++	++	±	+	±
PAF	++	+	++	+	+++	++
Bradicinina	+	+	++	-	-	-
Sustancia P	++	++	++	+++	±	-
Neurocinina A	++	+	+	-	-	-
CGRP	±	+	(+)	?	+	-
Endotelina	+++	+	+	+	?	?
Fragmentos de complemento	+	+	+	?	++	-
ERO	(+)	+	+	-	?	-
Óxido nítrico	-	+	(+)	+	+	-
Triptasa	(+)	++	+	-	+	+

Abreviaturas= PGD₂: Prostaglandina D₂; PGF₂: Prostaglandina F₂; PGE₂: Prostaglandina E₂; LTB₄: Leucotrieno B₄; LTC₄: Leucotrieno C₄; LTD₄: Leucotrieno D₄; LTE₄: Leucotrieno E₄; PAF: Factor de activación plaquetaria; SP: Sustancia P; NKA: Neurocinina A; CGRP: Peptido relacionado con el gene de calcitonina; ERO: Especies reactivas del oxígeno; NO: Óxido nítrico. -No se encontró respuesta; ± posible efecto; + efecto mínimo; ++ efecto moderado; +++ efecto intenso; ? no estudiado; los paréntesis indican efecto indirecto.

y músculo liso e incluso participación de la respuesta inmune, basada en estudios experimentales en los que se ha demostrado que el proceso asmático se caracteriza por la proliferación y activación de células T del subtipo Th2 CD4+. Los diversos mediadores modulan la liberación de distintas sustancias y oxidantes por las células inflamatorias durante el asma. En este contexto, el asma se caracteriza por la presencia de biomarcadores específicos en el aire expirado, que reflejan una alteración de la química redox en las vías respiratorias, incluyen una disminución del pH, y un incremento en las ERO y del ERON durante las exacerbaciones.

MEDIADORES INFLAMATORIOS

El complejo proceso inflamatorio crónico de las vías respiratorias que se presenta durante el asma conlleva la activación de diversas células estructurales e inflamatorias, que interactúan por medio de la liberación de mediadores químicos involucrados en la respuesta inflamatoria, que da como resultado la expresión de los típicos cam-

bios fisiopatológicos del asma⁴ (Tabla I). Consideramos como mediadores inflamatorios a los productos celulares que son secretados y ejercen efectos funcionales, entre ellas proteasas como triptasa y quimasa de las células cebadas y metaloproteinasas de matriz extracelular, que son secretadas durante este proceso. En estas condiciones, se ha considerado como un importante objetivo farmacológico lograr modificar y atenuar el efecto inflamatorio dirigiendo el diseño de fármacos hacia alguna de las diferentes fases del metabolismo y función de los mediadores del proceso inflamatorio.

Síntesis y metabolismo. Se han clonado las enzimas más importantes que participan en la biosíntesis de los diversos mediadores; incluso, en algunos casos, se ha desarrollado el diseño de varios agentes inhibidores con fines terapéuticos, como es el caso de los inhibidores de la 5-lipoxigenasa, que impiden la síntesis de leucotrienos (LT) y en los que se han demostrando efectos benéficos en el control clínico del asma⁵.

Receptores de los mediadores. También se han clonado muchos de los receptores, el factor

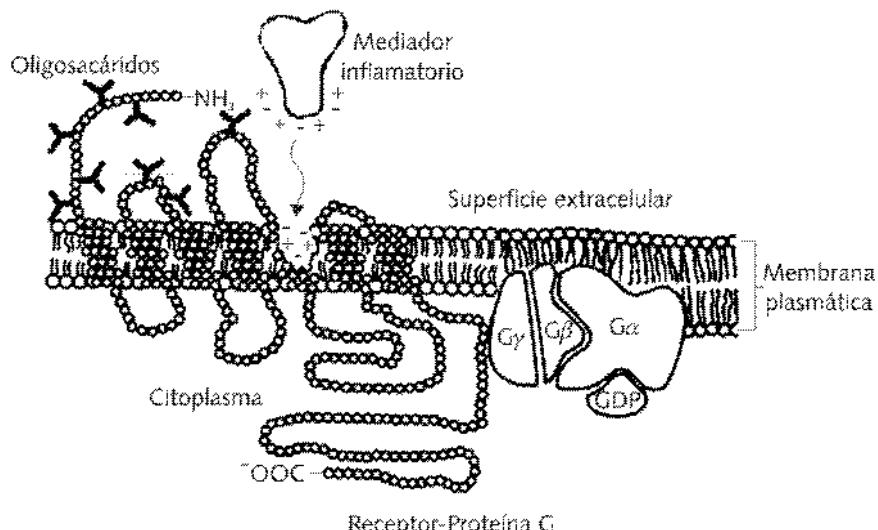


Figura 1. Las características de la familia de receptores acoplados con las proteínas G, incluyen a la disposición transmembranal de la glicoproteína que forma un "bucle" en que la cadena peptídica presenta a partir de su extremo NH₂ (extracelular) rico en carbohidratos siete asas, que al cruzar la membrana celular (20-28 aminoácidos hidrófobos transmembranales) permiten la presencia de una corta secuencia peptídica intracitosólica, para volver a cruzar la membrana formando otra asa volviendo a salir. Este proceso se repite hasta que el extremo carboxilo queda finalmente en el citosol de la célula. La interacción de la molécula efectora con el receptor modifica la disposición espacial transmembranal permitiendo la interacción con las unidades G γ y G β desplazado a la unidad catalítica G α que activa diversos procesos intracelulares.

activador plaquetario (PAF) fue el primero⁶. En su mayoría, estos receptores presentan la típica estructura en la que la cadena peptídica establece en la membrana una secuencia con los siete dominios transmembranales (Figura 1)⁷; los carbohidratos que generalmente representan los sitios de reconocimiento quedan expuestos a la parte extracelular del receptor.

Estos receptores están frecuentemente acoplados a través de las proteínas G (G_q y G_i) y al ciclo del fosfatidil inositol con la participación de fosfatos de inositol, y calcio en el mensaje intracelular; en otros casos, participa en el proceso de transducción el complejo de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK, del inglés *Mitogen Activated Protein Kinase*) que está involucrada en efectos inflamatorios crónicos y en consecuencia tiene una importante participación en los cambios fisiopatológicos asociados al asma crónico. Por esta razón, se consideran a las funciones reguladas por la MAPK como objetivos evidentes para el diseño de reguladores de sus funciones con fines terapéuticos⁸.

Los receptores para las citocinas y factores de crecimiento son estructuralmente muy diferentes y generalmente participan dos o más subunidades⁹. La clonación de receptores ha permitido un mejor entendimiento de la función de los receptores, dado que los receptores pueden ser expresados en líneas celulares, permitiendo el estudio de efectos farmacológicos "puros" facilitando el análisis y diseño de drogas que interactúen específicamente con el receptor.

Factores de transcripción. Tomando en consideración al proceso inflamatorio, estos efectores pueden considerarse como proteínas que se unen e interaccionan con el DNA ejerciendo una regulación de la expresión de los genes relacionados con este evento, incluyendo a las enzimas involucradas en la síntesis de los mediadores inflamatorios. Los factores de transcripción tienen una función fundamental en la expresión de las proteínas inflamatorias durante el asma, dado que son reguladas a nivel transcripcional¹⁰. Estos factores de transcripción incluyen al nuclear- κ B (NF- κ B) y al activador de la proteína-1 (AP-1), que son factores universales que están involucrados en la expresión de múltiples genes relacionados con las respuestas inmune e inflamatoria.

Otros factores de transcripción, como es el factor nuclear de activación de las células T (NF-AT) son más específicos y regulan la expresión de un grupo restringido de genes en células específicas; NF-AT regula la expresión de las interleucinas IL-2 e IL-5 en linfocitos T.

Interacción de mediadores. Los mediadores inflamatorios que son liberados durante el asma son generados en diversas proporciones y ante diferentes eventos; pero aún así, se ha demostrado que unos mediadores interaccionan entre sí en algunos eventos. Los mediadores pueden actuar de manera sinérgica incrementando el efecto de otros o mediando su liberación; sin embargo, estas interacciones entre mediadores son poco conocidas y el desarrollo de antagonistas pudiera ser muy útil para este fin.

Aun considerando la participación de los diversos mediadores químicos y su interacción con los tejidos blancos, la etiología precisa del asma, así como las razones que expliquen la severidad tan variable en el padecimiento, sigue siendo desconocida; sin embargo, existen múltiples evidencias que destacan la participación de las ERO y del ERON provenientes de las células pulmonares, endoteliales, leucocitos (eosinófilos, neutrófilos y monocitos), entre otras (Figura 2) y que acompañan a la enfermedad inflamatoria crónica. El daño estructural y las modificaciones metabólicas mediadas por los radicales libres permite explicar, en parte, el mecanismo etiopatológico de algunas de las manifestaciones clínicas que se presentan durante la enfermedad, como es el caso de las alteraciones en la contracción del músculo liso bronquiolar, que abarca a casi toda la vía aérea, significando la primera causa de la hiperreactividad y de la limitación en el flujo de aire que se presenta en el asma.

ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO

Casi todos los padecimientos pulmonares están relacionados con procesos inflamatorios, presentando niveles tóxicos de ERO y ERON. En condiciones fisiológicas, la mitocondria es la fuente más importante de generación de anión superóxido (O_2^-). Otra fuente para la generación de este radical se realiza como parte del estallido respiratorio de los leucocitos a través de la acti-

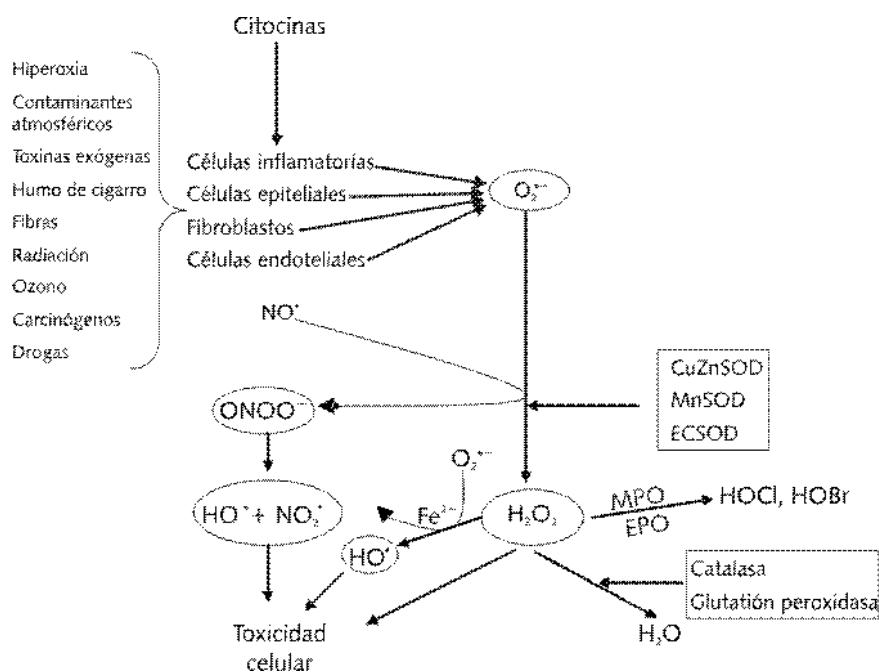


Figura 2. En el extremo superior izquierdo se presentan algunos factores externos que, igual a otras citocinas, inducen en las diversas estirpes celulares del aparato respiratorio la generación de anión superóxido (O_2^-) que ante la presencia de óxido nítrico (NO^\bullet) forma peroxinitrito ($ONOO^-$), dando lugar a procesos de daño y nitración de proteínas. Cuando el anión superóxido es inactivado por las SOD da lugar a la formación de peróxido de hidrógeno que es catabolizado para formar agua. El peróxido de hidrógeno es utilizado por el leucocito para formar especies reactivas halogenadas. (Ver texto).

vación de la enzima membranal NADPH oxidasa; en este caso, el radical representa un potente agente microbicida generado por neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos. La mayor parte del O_2^- generado *in vivo* es dismutado lentamente en un proceso no enzimático o rápidamente en un proceso catalizado por las enzimas superóxido dismutasas (SOD) dando lugar a la formación de H_2O_2 (Figura 2). El peróxido de hidrógeno también puede ser generado por la xantina oxidasa o por la amino oxidasa. Una vez formado el H_2O_2 , su capacidad oxidante puede ser amplificada por la peroxidasa de los eosinófilos (EPO) y la mieloperoxidasa (MPO) de los neutrófilos. Las ERO (peróxido de hidrógeno, anión superóxido e hidroxilo; HO^\bullet) y las ERON (óxido nítrico; NO^\bullet y peroxinitrito; $ONOO^-$) contribuyen a los cambios inflamatorios en las vías respiratorias de los pacientes asmáticos. En apoyo a esta observación se ha demostrado que los niveles altos de las ERO inducen modificacio-

nes estructurales por oxidación en las proteínas de las vías aéreas de los asmáticos¹¹.

EOSINÓFILO-PEROXIDASA

En el humano, esta proteína se almacena en gránulos que son secretados por los eosinófilos como una respuesta leucocitaria similar a la de los neutrófilos que secretan mieloperoxidasa. Por su catálisis, estas enzimas generan, respectivamente, ácido hipobromoso y ácido hipocloroso (Figura 3) que son potentes agentes oxidantes y halogenantes con propiedades viricidas, bactericidas y citotóxicas. La EPO tiene un peso de 81,045 Da, y su locus genético se ha establecido en el cromosoma 17q23.1, forma parte de la superfamilia de hemoperoxidases del mamífero¹², que ejerce su acción catalítica debida a la presencia de hierro en el grupo hemo asociado a la enzima, dando lugar a varios compuestos o intermediarios de la reacción en el sitio activo de la enzima (Figura 4),

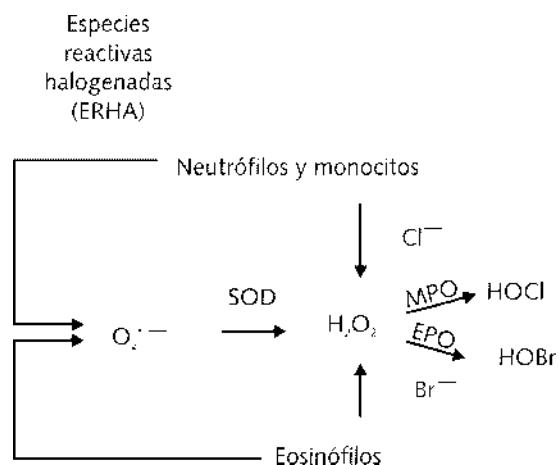
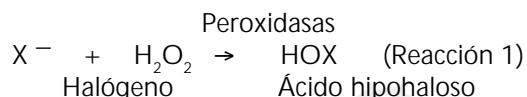


Figura 3. Neutrófilos y monocitos de la catálisis realizada por la mieloperoxidasa en presencia de cloruro y peróxido de hidrógeno que, proviene de la transmutación del anión superóxido para formar ácido hipocloroso. Los eosinófilos por una reacción similar utilizando la EPO dan lugar a ácido hipobromoso.

dependiendo de la reacción involucrada y de los diversos estadios de oxidorreducción del hierro, que van desde el ferroso (Fe^{2+}) y férrico (Fe^{3+}) hasta el ferrilo (Fe^{4+}). La superfamilia de hemoperoxidasas está constituida por la eosinófilo-peroxidasa (EPO), mieloperoxidasa (MPO, neutrófilo), tiroidoperoxidasa (TPO, folículo tiroideo) y la lactoperoxidasa (LPO, leche y moco del tracto respiratorio de la oveja)¹³. Las diferentes peroxidases difieren fundamentalmente en la afinidad que tienen para el halógeno que utilizan como co-sustrato durante la catálisis del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para dar lugar al ácido correspondiente (Reacción 1). La EPO utiliza bromo, MPO cloro, TPO yodo y la LPO tiocianato (SCN^-) que es un seudohalógeno.



La afinidad para los distintos halógenos por las peroxidases no es absoluta. La MPO puede funcionar en presencia de cualquiera de ellos; sin embargo, utiliza 20 veces mejor el Cl^- (concentración plasmática 100 mM) que el Br^- (concentración 20-120 μM) y presenta una mínima afi-

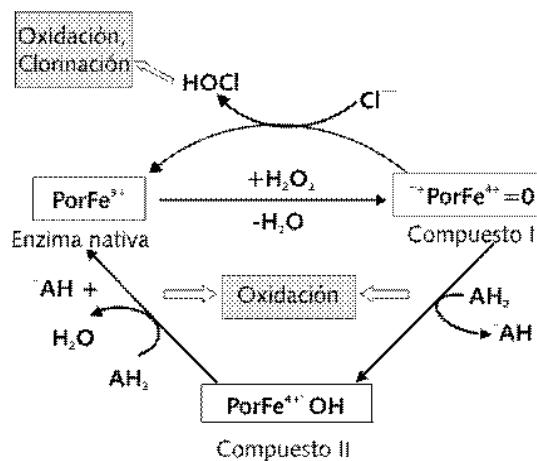
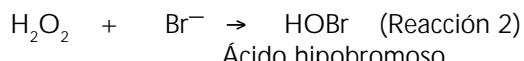


Figura 4. Reacciones de oxidorreducción del Fe-hemo que se presentan en el sitio activo de la familia de enzimas de las hemoperoxidasas. La enzima nativa, en presencia de peróxido de hidrógeno, oxida su grupo férrico formando el radical (ferrilo (Fe^{4+})) en una reacción concertada en la que el Cl^- se oxida formando el ácido hipocloroso que es el producto oxidante o halogenante de la reacción enzimática. La formación de los compuestos intermedios I y II representan reacciones de óxido reducción con transporte de electrones que terminan por regenerar la forma activa de la enzima.

75

nidad por el I^- , incluso bajo condiciones experimentales la enzima es regulada e inhibida a concentraciones fisiológicas (20-100 μM) del tiocianato (SCN^-)¹⁴. La MPO genera fundamentalmente ácido hipocloroso ($HClO$), potente agente bactericida que incluso en casos de generación excesiva puede causar daño tisular y hemólisis; este último efecto, es inducido por una concentración 10 veces menor de $HOBr$ ¹⁵ que es generado por los eosinófilos, cuya enzima es la EPO¹⁶. Reacción que cataliza a EPO (Reacción 2):



Los efectos inducidos por las peroxidases son mediados por dos mecanismos: el daño oxidante por un lado, y la halogenación de biomoléculas por otro. La reacción oxidante de la EPO sobre las proteínas depende de las características particulares de cada residuo de aminoácido, disminuyendo la sus-

ceptibilidad en el siguiente orden: cisteína > triptófano, metionina, histidina y el grupo α amino de estos aminoácidos > disulfuro > lisina y tirosina > arginina > amidas de la cadena proteica > glutamina/asparagina. Para todos estos residuos el ácido hipobromoso reacciona de 30 a 100 veces más rápido que el HOCl; sin embargo, con la cisteína y la metionina el HOBr reacciona 10 veces menos que el hipocloroso.

La halogenación del anillo aromático de tirosina es 5,000 veces más rápida con HOBr. En el humano también se presenta la formación de cloraminas y bromoaminas en los grupos amino libres de las proteínas (lisinas), dando lugar a uno de los grupos de moléculas formados por oxidación de proteínas debidas a la exposición constante de especies reactivas y que son consideradas como *productos de oxidación avanzada de proteínas* POAP (AOPP, del inglés *advanced oxidation protein products*)¹⁷ formadas en procesos oxidantes asociados a padecimientos crónicos.

Los procesos de halogenación de biomoléculas incluyen a los ácidos nucleicos; la exposición de uracilo, uridina o desoxiuridina al ácido hipobromoso generado por la EPO humana da lugar a la formación de 5-bromouracilo, este intermedio en las células es utilizado como sustrato por la enzima timidina pirofosforilasa dando lugar a 5-bromodesoxiuridina que es un agente mutagénico análogo de la timidina¹⁸. Estas evidencias sugieren la posibilidad de que las bases de los ácidos nucleicos halogenadas que pueden ser generadas por la EPO, ejerzan efectos citotóxicos y mutagénicos en los sitios de inflamación ricos en eosinófilos.

El bromo (Br). Tomando en consideración que la enzima EPO utiliza como co-sustrato al halógeno Br, es de interés considerar las fuentes de ingesta de este elemento ya que su aporte podría influir en los mecanismos enzimáticos de daño inducido por los eosinófilos durante el asma. Este elemento, que es ubicuo, se encuentra en concentraciones bajas en forma de sales con la siguiente distribución:

1. La corteza terrestre contiene de 10^{15} a 10^{16} toneladas de Br
2. El agua de mar contiene en promedio 65 ppm de Br

3. La exposición al Br orgánico es a través de la piel, la comida y la respiración
4. Se encuentra en muy diversos alimentos: manzana, uva, fresa, melón, ajo, espárrago, zanahoria, apio, col, cebolla, poro, rábano, tomate, leche, cereales, destacando nueces (26 mg/kg), pescado (6.7 mg/kg), productos cárnicos (5.6 mg/kg) y vegetales verdes (5.5 mg/kg)¹⁹.

Aunque no se le conoce alguna otra función biológica, el Br es un elemento esencial en las algas rojas y parece ser importante en el humano. La función de los eosinófilos generando HOBr en su función como célula viricida, bactericida y parasiticida parece ser esencial. La generación de HOBr es una respuesta incrementada en el paciente asmático.

ÓXIDO NÍTRICO Y ERON

El óxido nítrico (NO[•]) es un radical relativamente estable que se incrementa en el aire exhalado por individuos asmáticos. Su síntesis excesiva se ha implicado en la patogénesis de la inflamación en el asmático. El NO[•] producido en los pulmones es un importante regulador de diversos eventos en el tracto respiratorio como modificaciones del tono de las vías aéreas, regulación del tono vascular pulmonar, estimulación de la secreción de mucina, modulación de la depuración mucociliar a través del efecto en la frecuencia de la ondulación ciliar y vigilancia inmunológica, incluyendo los efectos tumoricida y bactericida. Los individuos con asma tienen tres veces más NO[•] en las vías aéreas inferiores y en el aire exhalado.

Las óxido nítrico sintetasas (NOS) son un grupo de proteínas que catalizan la reacción enzimática que convierte a la L-arginina en NO y L-citrulina; representan un sistema de tres isoenzimas en el que la NOS1 (neuronal), y la NOS3 (endotelial) son constitutivas (están siempre presentes en los organismos a una concentración definida). La NOS2 es inducible (enzimas que incrementan su síntesis de novo ante diversos estímulos) por diversas citocinas, todas están presentes en el pulmón. Anormalidades en los genotipos y expresión de NOS1 y NOS2 han

sido asociadas con el asma, y el incremento en la generación de NO[•] durante el asma ha sido atribuido a una activación del gene de NOS2. Desde el punto de vista enzimático, la NOS2 representa la fuente más importante de NO[•] en el pulmón sano.

El efecto biológico del NO[•] ha sido atribuido a la activación de la guanilil ciclase y la concomitante generación de GMPc; sin embargo, la molécula de NO[•] posee la capacidad de establecer otro tipo de reacciones que originan diversos efectos biológicos, la reacción con ERO permite la formación de nitritos, nitratos y ERON como el peroxinitrito. La adición covalente de ERON con ciertos aminoácidos como es el caso de los grupos SH se denomina *nitrosación* y puede promover una actividad alterada o funcional de enzimas y moléculas de señalización. La modificación covalente de tirosilos proteicos a través de la *nitración* promovida por ERON induce alteraciones estructurales y funcionales.

La nitrosación (grupos SH y aminas) y la nitración (anillos aromáticos) de proteínas se realiza en las células normales e incluso se le ha atribuido una función biológica²⁰; sin embargo, la nitración biológica de tirosina proteica es asociado con cerca de 50 enfermedades incluyendo el rechazo a trasplantes, infección pulmonar, inflamación ocular y del sistema nervioso central, choque, cáncer, desórdenes neurológicos (enfermedades de Alzheimer y Parkinson), y asma²¹.

NO[•] y ERON EN LAS CRISIS ASMÁTICAS

En comparación con grupos controles sanos, los pacientes controlados con asma atópica tienden a tener aumentadas las concentraciones de NO[•], NO₃⁻, y nitrotirosina en las vías aéreas inferiores. Los S-nitrosotioles (SNO) son indetectables. Después de pocos minutos del reto con el Ag, la respuesta asmática se caracteriza por un incremento marcado de NO₃⁻, mientras que el NO₂⁻ y SNO no cambian, y el NO[•] disminuye. El incremento de NO₃⁻ concomitante a la disminución de NO[•] sugiere que este último puede reaccionar con O₂^{•-} formando peroxinitrito ONOO⁻ que, posteriormente, da lugar a NO₃⁻ o forma nitrotirosina. El NO₃⁻ puede ser formado también como un producto de las ERON generadas

por las peroxidásas²². A las 48 horas de la respuesta asmática inducida por antígeno, las concentraciones de NO[•], SNO y NO₃⁻ aún permanecen aumentadas; en general, durante la crisis aguda, los nitrosotioles permanecen en concentraciones muy bajas como en los sanos. La acidificación de las vías aéreas inferiores en los asmáticos puede permitir que el NO[•] sea liberado de los nitrosotioles lo que explica su depleción. Durante la respuesta asmática tardía puede ocurrir nitración de tioles a partir de carboxiperoxinitrito (ONOOCO₂⁻) mediando la oxidación y nitración de tioles por radicales libres en eventos como la formación de tiilos (S[•]) que son los radicales libres formados a partir de grupos SH.

Recientemente se ha demostrado que, tanto la EPO como la MPO pueden utilizar nitrito que es el principal producto final del óxido nítrico en presencia de peróxido de hidrógeno para formar intermediarios reactivos de nitración²³ (Reacción 3).



77

CONCLUSIONES

Existen evidencias definitivas de la presencia de un estado metabólico de estrés oxidante durante el asma, lo cual no es sorprendente considerando la naturaleza inflamatoria del proceso. Sin embargo, se desconoce el papel que desempeñan las ERO en la cascada de eventos inflamatorios e inmunológicos característicos del asma.

REFERENCIAS

- Dworski R. *Oxidant stress in asthma*. Thorax 2000; Suppl 2:51-53.
- Sierra-Vargas MP, Guzmán-Grenfell AM, Torres-Ramos YD, et al. *Implementación y evaluación de un sistema de marcadores bioquímicos en el humano para determinar de manera directa en sangre el daño oxidante ocasionado por exposición a partículas suspendidas PM_{2.5}*. Estudio comparativo en pacientes con asma o EPOC. 2005, Protocolo en progreso. INER.
- Sierra Vargas MP, Guzmán-Grenfell AM, Olivares-Corichi IM, Torres-Ramos YD, Hicks JJ. *Participación de las especies reactivas del oxígeno en las enfermedades pulmonares*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2004;17: 135-148.

4. Barnes PJ. *Pathophysiology of asthma*. Br J Clin Pharmacol 1996;42:3-10.
5. Israel E, Cohn J, Dube L, Drazen JM. *Effect of treatment with zileuton a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma. A randomized controlled trial: Zileuton Clinical Trial Group*. JAMA 1996;275:931-936.
6. Honda Z, Nakamura M, Miki I, et al. *Cloning by functional expression of guinea pig lung platelet activating factor (PAF) receptor*. Nature 1991;349:342-346.
7. Hicks JJ, Medina-Santillán R. *Hormonas, mecanismo de acción (transducción membranal)*. En: Hicks JJ, editor. Bioquímica. México, DF: Mc Graw-Hill, Interamericana; 2002.p.718-742.
8. Drazen JM, Arm JP, Austen KP. *Sorting out the cytokines of asthma (comment)*. J Exp Med 1996;183:1-5.
9. Kishimoto T, Taga T, Ankira S. *Cytokine signal transduction*. Cell 1994;76:253-262.
10. Barnes PJ, Adcock IM. *Transcription factors and asthma*. Eur Respir J 1998;12:221-234.
11. Aruoma OI, Kaur H, Halliwell B. *Oxygen free radicals and human diseases*. J R Soc Health 1991;111:172-177.
12. Furtmüller PG, Jantschko W, Zederbauer M, Jakopitsch C, Arnhold J, Obinger C. *Kinetics of interconversion of redox intermediates of lactoperoxidase, eosinophil peroxidase and myeloperoxidase*. Jpn J Infect Dis 2000;457:S30-S31.
13. Gerson C, Sabater J, Scuri M, et al. *The lactoperoxidase system functions in bacterial clearance of airways*. Am J Respir Cell Mol Biol 2000;22:665-671.
14. Wagner BA, Reszka KJ, McCormick ML, Britigan BE, Evig CB, Burns CP. *Role of thiocyanate, bromide and hypobromous acid in hydrogen peroxide-induced apoptosis*. Free Radic Res 2004;38:167-175.
15. Hawkins CL, Brown BE, Davies MJ. *Hypochlorite and hypobromite-mediated radical formation and its role in cell lysis*. Arch Biochem Biophys 2001;395:137-145.
16. Van Dalen CJ, Kettle AJ. *Substrates and products of eosinophil peroxidase*. Biochem J 2001;358(Pt 1):233-239.
17. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Khoa TN, et al. *Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure*. J Immunol 1998;161:2524-2532.
18. Henderson JP, Byun J, Mueller DM, Heinecke JW. *The eosinophil peroxidase-hydrogen peroxide-bromide system of human eosinophils generates 5-bromouracil. A mutagenic thymidine analogue*. Biochemistry 2001;40:2052-2059.
19. Food Standards Agency UK-1997. *Total diet study-fluorine, bromine and Iodine (number 05/00)*. Friday, 01 September, 2000.
20. Castro L, Rodriguez M, Radi R. *Aconitase is inactivated by peroxynitrite, but not its precursor, nitric oxide*. J Biol Chem 1994;269:29409-29415.
21. Ischiropoulos H. *Biological tyrosine nitration: a pathophysiological function of nitric oxide and reactive oxygen species*. Arch Biochem Biophys 1998;356:1-11.
22. Brennan ML, Wu W, Fu X, et al. *A tale of two controversies: defining both role of peroxidase in nitrotyrosine formation in vivo using eosinophil peroxidase and myeloperoxidase-deficient mice, and the nature of peroxidase-generated reactive nitrogen species*. J Biol Chem 2002;277:17415-17427.
23. Wu W, Chen Y, Hazen SL. *Eosinophil peroxidase nitrates protein tyrosyl residues. Implications for oxidative damage by nitrating intermediates in eosinophilic inflammatory disorders*. J Biol Chem 1999;274:25933-25944.

Correspondencia:

Juan José Hicks Gómez.

Departamento de Investigación en Contaminación del Aire y Salud Respiratoria,
Unidad de Investigación. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, DF., 14080.
e-mail: jhicks@iner.gob.mx