Artículo de revisión
Rev Esp Méd Quir 2014;19:446-454.

ISSSTE

Breve descripción de los mecanismos moleculares de daño celular provocado por los radicales libres derivados de oxígeno y nitrógeno

José Gutiérrez-Salinas[1]
Paul Mondragón-Terán[2]
Liliana García-Ortíz[3]
Sergio Hernández-Rodríguez[1]
Sotero Ramírez-García[4]
Norma R. Núñez-Ramos[4]

[1,4] Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental.
[2] Laboratorio de Medicina Regenerativa e Ingeniería de Tejidos, División de Investigación Biomédica.
[3] División de Medicina Genómica.
[5,6] Uromédica O.S.F.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México D.F.

RESUMEN

Los radicales libres son especies químicas que contienen un electrón desapareado en su orbital externo confiriéndoles inestabilidad con un alto poder oxidante o reductor, haciéndolos reaccionar con otras moléculas para lograr estabilidad química; como consecuencia, dichas moléculas sufren alteración en su composición, estructura o función. Los radicales libres se clasifican de acuerdo con el tipo de átomo del cuál provienen, de esta forma tenemos radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno. Ambos participan en reacciones de oxidación-reducción como parte de un sistema fisiológico celular. Un desequilibrio en el estatus prooxidante/antioxidante da como resultado estrés oxidativo/nitrosativo provocando citotoxicidad. Un ejemplo es la peroxidación de lípidos de membranas biológicas conocido como lipoperoxidación que tiene como producto final al malondialdehido. La toxicidad de este producto se debe a su alta reactividad con proteínas y ADN para formar productos modificados de bases nitrogenadas como la pirimidopurinona, que es altamente mutagénica y carcinogénica. Las investigaciones encaminadas a conocer la capacidad de los antioxidantes en la dieta diaria para prevenir/revertir el estrés oxidativo/nitrosativo son de gran importancia ya que tal información puede ser usada con fines terapéuticos para el desarrollo de medicamentos efectivos y selectos, capaces de bloquear la acción de dichos radicales.

Palabras clave: daño oxidativo, estrés oxidativo, estrés nitrosativo, radicales libres derivados del oxígeno, radicales libres derivados del nitrógeno.

Recibido: 30 septiembre 2014

Aceptado: 14 de octubre 2014

Brief description of the molecular mechanisms of cellular damage caused by free radicals derived from oxygen and nitrogen

ABSTRACT

Free radicals are molecules that contain an unpaired valence electron at its external orbital; this characteristic confers instability with a high oxidant or reduction potential; they react with other molecules in order to gain chemical stability; hence free radicals experience a change in its composition, structure and/or function. Free radicals are classified

Correspondencia: Dr. José Gutiérrez-Salinas
Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental
División de Investigación Biomédica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Sn. Lorenzo No. 502, 2º piso
CP. 03100, México D.F.
quauhtlicutli@yahoo.com

Este artículo debe citarse como
Gutiérrez-Salinas J, Mondragón-Terán P, García-Ortíz L, Hernández-Rodríguez S, Ramírez-García S, Núñez-Ramos NR. Breve descripción de los mecanismos moleculares de daño celular provocado por los radicales libres derivados de oxígeno y nitrógeno. Rev Esp Med Quir 2014;19:446-454.

according to the type of atom from which they are derived; thus we can find free radicals derived from oxygen and nitrogen. Both take part in oxidation-reduction reactions in the cell as part of a physiological system. An imbalance in the pro-oxidant/antioxidant mechanism results in oxidative/nitrosative stress triggering cytotoxicity. An example is the peroxidation of biological membrane lipids giving rise to a final product known as malondialdehyde (MDA). The toxicity of MDA is due to its high reactivity with proteins and DNA, forming modified products of nitrogenous bases such as pyrimidopurinone as it is highly mutagenic and carcinogenic. Scientific research is necessary in order to generate knowledge regards the capacity of antioxidants included in the daily food intake to prevent/revert the presence of oxidative/nitrosative stress. Such information could be used to develop new effective drugs capable to block the action of free radicals in a therapeutic approach.

Keywords: Oxidative damage; Oxidative stress; Nitrosative stress, Free radicals derived from oxygen, Free radicals derived from nitrogen.

INTRODUCCIÓN

Los radicales libres son especies químicas que poseen un electrón desapareado en su orbital más externo (último orbital), lo que los hace altamente reactivos a las moléculas vecinas. En los seres vivos, los radicales libres provienen principalmente del oxígeno y del nitrógeno. Estos radicales libres pueden reaccionar químicamente con lípidos, proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos.[1-3] Por su parte, la célula posee varios tipos de mecanismos antioxidantes que evitan o minimizan el daño provocado por los radicales libres y de ellos, los más importantes son las enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa que actúan en conjunto para minimizar o contener el daño que los radicales libres podrían causar a las macromoléculas.[1-4]

Cuando en la célula ocurre un desbalance entre agentes prooxidantes y los sistemas antioxidantes se genera un proceso conocido como estrés oxidativo que se caracteriza por un exceso en la producción de radicales libres, principalmente derivados del oxígeno y del nitrógeno, o por una disminución en los mecanismos de control/eliminación de los radicales libres (llamados antioxidantes). Durante el estrés oxidativo los radicales libres reaccionan con las principales macromoléculas de la célula como son proteínas, ácidos grasos, carbohidratos y ácidos nucleicos como el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN), generando un daño en su estructura y a sus funciones metabólicas/biológicas. De esta manera, el estrés oxidativo daña importantemente a la célula alterando diversos procesos bioquímicos que derivan en la activación del mecanismo de muerte celular programada, conocida también como apoptosis.[1-8]

Generalidades sobre los radicales libres

El electrón desapareado que presenta un radical libre le confiere alto poder oxidante o reductor y hace que reaccionen de inmediato para lograr mayor estabilidad química. Esta estabilidad química se logra por alguno de los siguientes mecanismos: a) robar un átomo de hidrógeno

de otra molécula; b) ligarse químicamente a otra molécula; c) combinarse en reciprocidad con otro radical libre y lograr ambos estabilidad química.[2,5-8]

Puesto que los radicales libres son compuestos químicos muy inestables, intentan lograr un equilibrio reaccionando con otros átomos o moléculas cercanos. Dentro de la célula, las biomoléculas (proteínas, carbohidratos, lípidos, ácidos nucleicos, etc.) son los principales compuestos químicos que reaccionan con los radicales libres, lo que resulta en alteraciones en la composición, estructura o función de dichas biomoléculas. Se ha descrito que existen al menos cuatro formas principales de reacciones químicas que puede llevar a cabo un radical libre y, de esa forma, alterar una biomolécula:[2,9-11]

1) Robo de hidrógeno. En este mecanismo, el radical libre interactúa con otra molécula que sirve como un donadora de hidrógeno. Como resultado, el radical libre se une a un átomo de hidrógeno y se hace más estable mientras que la donante del hidrógeno se convierte en un radical libre. *2) Adición*. En este caso, el radical libre se une a una molécula más estable, lo que convierte a la molécula receptora en un radical libre. *3) Terminación*. En donde dos radicales libres reaccionan entre sí para formar un compuesto más estable. *4) Desproporción*. Consiste en que dos radicales libres idénticos reaccionan entre ellos mismos: uno actúa como donador y el otro como receptor de electrones, de esta manera se forman dos moléculas más estables.

Los procesos involucrados en las reacciones químicas de los radicales libres son principalmente del tipo oxidación o reducción de moléculas vecinas. En estos términos la oxidación involucra la pérdida de uno o más electrones por parte de un átomo o molécula, mientras que la reducción significa que gana electrones. De esa forma, un oxidante o agente reductor actúa como "vigilante" previniendo la oxidación de átomos o moléculas vecinas al actuar como un "donante" o "receptor" de electrones. Cuando ocurre una reacción en donde los radicales libres están involucrados se dice que existe una reacción de oxidación-reducción o redox; en donde el radical libre "pierde" o "gana" electrones de un átomo o molécula que a su vez "gana" o "pierde" electrones.[2,3,5,6]

Los radicales libres de importancia para los seres vivos se clasifican de acuerdo con el tipo de átomo del cual provienen (Cuadro 1). De esta forma, tenemos a los radicales libres derivados del oxígeno (también llamados especies reactivas derivadas del oxígeno o ROS por sus siglas del inglés: *Reactive Oxigen Species*); y a los radicales libres derivados del nitrógeno (también llamados especies reactivas derivadas del nitrógeno o RNS por sus siglas del inglés: *Reactive Nitrogen Species*). A su vez, los radicales del oxígeno y los radicales del nitrógeno presentan varios tipos

Cuadro 1. Especies reactivas derivadas del oxígeno y del nitrógeno con efecto biológico comprobado

Tipo	Especie reactiva	Vida media (segundos)	Símbolo
Derivados del oxígeno	Superóxido	10^{-4}	$O_2^{\bullet -}$
	Radical hidroxilo	10^{-9}	$^{\bullet}OH$
	Peróxido de hidrógeno	estable	H_2O_2
	Radical peroxilo	~ 1	$ROO^{\bullet}$
	Hidroperóxido orgánico	estable	ROOH
	Oxígeno singulete	10^{-6}	$^1O_2$
	Ozono	~ 1	O_3
Derivados del nitrógeno	Óxido nítrico	~ 1	$NO^{\bullet}$
	Peroxinitrito	10^{-3}	$ONOO^{\bullet}$
	Ácido peroxinitroso	Moderadamente estable	ONOOH
	Dióxido de nitrógeno	~ 1	NO_2

Adaptado de Gutiérrez[2] y Devasagayam[8].

de prorradicales, moléculas que bajo ciertas circunstancias pueden convertirse en radicales libres.[2,3,9,10,11]

Tanto los radicales del oxígeno como los del nitrógeno son producidos normalmente por el metabolismo celular. Ambos tipos de radical no sólo son reconocidos por su acción deletérea dentro de la célula sino también por ser partícipes de reacciones de oxidación-reducción muy importantes para los seres vivos. Estas reacciones ocurren con bajas o moderadas concentraciones de radicales libres y generalmente son parte de un sistema fisiológico general de la célula, tal como los sistemas de señalización celular durante la respuesta celular a la anoxia/hipoxia, como parte del sistema de defensa contra agentes infecciosos y en la inducción de una respuesta mitogénica. El efecto dañino para la célula más importante que pueden provocar los radicales libres es la generación del llamado estrés oxidativo o nitrosativo que ocurren en los sistemas biológicos cuando existe una sobreproducción de radicales del oxígeno/nitrógeno o por deficiencia en los mecanismos antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos de la célula. El desequilibrio en el estatus prooxidante/antioxidante da como resultado el estrés oxidativo/nitrosativo en donde el exceso de radicales del oxígeno y del nitrógeno pueden dañar permanentemente a las macromoléculas de la célula e inhibir su función normal. Por lo anterior, el equilibrio entre los efectos benéficos y dañinos de los radicales del oxígeno y del nitrógeno es muy importante para los seres vivos y se refleja en el denominado "balance redox", un mecanismo general que tiene la célula para protegerse del estrés oxidativo/nitrosativo y mantener una homeóstasis redox al controlar el estado oxido-reductor del organismo.[1-3,6,9-15]

Radicales libres derivados del oxígeno

Un elemento químico frecuentemente involucrado en la formación de radicales libres es el oxígeno. El oxígeno molecular (O_2) es esencial para la función de la célula porque juega un papel crucial en la cadena respiratoria, que es responsable de la producción de ATP (trifosfato de adenosina) requerido para todas las funciones celulares. En la cadena respiratoria, la molécula de oxígeno puede aceptar un total de cuatro electrones y sus correspondientes protones, uno a la vez; lo cual genera dos moléculas de agua. Durante este proceso los radicales del oxígeno se forman consecutivamente como productos intermedios en la cadena respiratoria. Sin embargo, puesto que son compuestos muy inestables y rápidamente pueden reaccionar agregando electrones o protones, los radicales del oxígeno son convertidos en agua antes de que puedan dañar a la célula. Se ha reportado que de todo el oxígeno molecular que pasa por la cadena respiratoria sólo 2-3% se convierten en radicales del oxígeno.[12-19]

La cadena respiratoria en las mitocondrias es la principal fuente de radicales del oxígeno en el organismo; sin embargo, existen otras reacciones de oxidación-reducción localizadas en distintos compartimentos intracelulares y que son catalizadas por las enzimas NADPH reductasa, la xantino-oxidasa, la citocromo C-reductasa y otras deshidrogenasas, que también generan radicales del oxígeno. Las principales especies de radicales del oxígeno que se generan son el superóxido ($O_2\bullet^-$); el radical hidroxilo (OH•) y el radical peróxido ($O_2^=$) que normalmente existe como prorradical peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que proviene del $O_2\bullet^-$ y tiene la capacidad de formar radicales de oxígeno cuando las condiciones le son favorables. Se ha demostrado que el $O_2\bullet^-$ y el H_2O_2 son tóxicos para las células, siendo el radical más reactivo y potencialmente más dañino el radical OH• que puede generarse espontáneamente por dos reacciones catalizadas por un metal de transición en una reacción llamada de tipo Fenton o a partir del H_2O_2 y del $O_2\bullet^-$ en una reacción llamada de tipo Haber-Weiss.[1-3,18,19]

En condiciones extremas del metabolismo intermedio, la función y la integridad de las membranas mitocondriales se ven comprometidas por el "ataque" a los lípidos de la membrana causado por los radicales del oxígeno, lo que puede ocasionar un escape de estas especies reactivas desde la mitocondria hacia el medio citoplasmático acrecentando progresivamente el daño a la célula que puede expresarse como inactivación de enzimas que son críticas en las rutas metabólicas; inducir mutaciones en el ADN o cualquier otra alteración en los procesos biológicos de las células.[9,12,18-21]

Radicales libres derivados del nitrógeno

El radical libre derivado del nitrógeno que más atención ha tenido en los últimos tiempos es el óxido nítrico (NO•). El óxido nítrico es un gas altamente difusible, soluble en lípidos y de vida corta; es generado a partir de la conversión de la L-arginina en L-citrulina a través de la enzima oxido-nítrico-sintetasa (NOS) de la cual se conocen tres isoformas: neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) e inducible (iNOS). La nNOS y la eNOS son enzimas constitutivas y son reguladas en relación con su actividad mientras que la iNOS es regulada transcripcionalmente de acuerdo con las condiciones del ambiente.[6,11,14] Todas las NOS que se encuentran en los mamíferos son hemoproteínas que requieren NADPH y O_2 para producir óxido nítrico y usan FAD y FMN como cofactores. El óxido nítrico media efectos fisiológicos cuando es producido en bajas cantidades. Sin embargo, también está involucrado en actividades de citotoxicidad cuando es generado en grandes cantidades.[6,11,14,15,22-24]

La naturaleza gaseosa del óxido nítrico hace que no pueda ser almacenado en el organismo por lo que, cuando la célula lo produce, escapa a través de la membrana celular difundiéndose a las proximidades. Esa misma propiedad de atravesar las membranas permite al óxido nítrico afectar a otras células sin necesidad de receptores de superficie. Se trata por tanto de una molécula-señal que puede ser liberada desde cualquier parte de la célula y actuar sobre la misma célula que la produce o sobre cualquier célula en las proximidades.[14,21-25] Esta molécula es altamente reactiva para los centros hemo de las proteínas que controlan el tono vascular, por lo que tiene un papel muy importante en la regulación del calibre vascular controlado por este tipo de mecanismos.[21-25]

Para lograr tal diversidad de efectos el óxido nítrico puede unirse covalentemente a metales de transición o a los grupos tiol de los aminoácidos de las proteínas y producir moléculas "activadas" a las cuales la célula puede ser sensible. Este tipo de moléculas "activadas" pueden participar directamente modificando la actividad de enzimas o receptores membranales que pueden, bajo ciertas circunstancias, producir alteraciones en la trascripción de una proteína determinada.[14,15,21-27]

Por otro lado, tanto en el medio intracelular como del medio extracelular, si la producción de óxido nítrico es mayor a lo normal o se produce en forma continua, puede existir un "acercamiento" molecular entre el óxido nítrico y el oxígeno para formar nitrito y nitrato; este último reaccionaría rápidamente con el anión superóxido (O_2•$^-$) para formar al peroxinitrito (ONOO-), una molécula altamente reactiva capaz de hidroxilar o nitrosilar los grupos sulfhidrilos y tioéster de las proteínas y lípidos lo que produce un daño a la célula induciendo oxidación de lipoproteínas; puede producir fragmentación de moléculas de ADN, disminuir los sistemas antioxidantes de la célula y producir nitración de proteínas clave en los sistemas de señalización inter- e intracelular, entre otras cosas. Por otro lado, el ONOO- forma un conjugado en equilibrio con su forma ácida (ONOOH) la cual se descompone en OH• y dióxido de nitrógeno (NO_2•); este último es mucho más reactivo que el óxido nítrico y tiende a alterar

rápidamente los grupos tiol de las proteínas por lo que, junto con el OH•, forman una pareja de radicales libres muy tóxica para la célula.[14-16,21-27] Una vez que se forman los radicales libres "atacan" a las principales macromoléculas de la célula y modifican su estructura o su actividad, esto resulta en una alteración general de la célula. De esta forma, los radicales del oxígeno producen la peroxidación de los ácidos grasos de las membranas biológicas con daño a la fluidez y permeabilidad de las mismas; además de que pueden alterar la unión de enzimas y receptores a la membrana. Los radicales del nitrógeno pueden nitrosilar diversas macromoléculas y alterar su estructura, como en las moléculas de ADN donde puede provocar, junto con los radicales del oxígeno, ruptura en la cadena de nucleótidos y, si el daño es extenso, la célula puede ser incapaz de funcionar y morir ya sea por necrosis o apoptosis, en donde la membrana celular y otros organelos son "atacados" por los radicales del oxígeno y del nitrógeno poniendo en riesgo la integridad del tejido y, en su caso, el órgano afectado.[21-27]

Estrés oxidativo y nitrosativo

En los seres vivos la concentración de radicales del oxígeno y del nitrógeno es normalmente muy baja, raramente adquiere valores lo suficientemente altos como para provocar una reacción que altere a una molécula vecina. El balance oxidativo de la célula es fundamental para la regulación metabólica por lo que, si este balance entre los sistemas oxidantes y los antioxidantes se desequilibra a favor de los primeros, ya sea por la producción excesiva de radicales del oxígeno o del nitrógeno, o por la disminución de los sistemas antioxidantes, se induce una situación conocida como estrés oxidativo o nitrosativo.[1-3,6,9,13,14,28]

El estrés oxidativo es un término que está asociado tanto con el incremento en la producción de radicales del oxígeno como a una reducida protección antioxidante provocada por una disminución en las enzimas antioxidantes o una disminución en los antioxidantes de bajo peso molecular. El estrés oxidativo puede ser detectado en la célula mediante la medición de los productos de las reacciones oxidativas que tienen los radicales, con las macromoléculas (peroxidación lipídica, oxidación del ADN, oxidación de proteínas, etc.), o mediante la detección de la disminución de moléculas antioxidantes o la modificación en la actividad de las enzimas antioxidantes.[6,9-18]

Por otro lado, una vez que fue conocida la acción oxidativa del óxido nítrico y que éste puede formar un oxidante altamente poderoso como es el peroxinitrito (ONOO-), el cual se forma al unirse el óxido nítrico con el radical superóxido (O_2•⁻), el estrés oxidativo ha sido invariablemente unido al "estrés nitrosativo", que es un término para denotar la existencia de un exceso de radicales del nitrógeno.[6,9,14,21-25]

Los principales efectos citotóxicos provocados por el estrés oxidativo/nitrosativo son consecuencia de la interacción de los radicales del oxígeno y del nitrógeno con los lípidos de las membranas celulares, las proteínas y los ácidos nucleicos. Uno de los daños más representativos es la peroxidación de los lípidos de las membranas biológicas (por ejemplo membrana celular, membranas mitocondriales, membrana del retículo endoplásmico, etc.).[6,10,13,14,27,28] Los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en las membranas biológicas son especialmente vulnerables a la oxidación debido a que tienen en su estructura dobles enlaces de carbono (C=C) extremadamente sensibles a la agresión por los radicales del oxígeno y las especies reactivas no radicales. El proceso que resulta del ataque a los lípidos de membrana por los radicales del oxígeno se conoce como peroxidación lipídica o lipoperoxidación, tiene como producto final al malondialdehido (MDA).[1-3,6,9] La toxicidad del

malondialdehido se debe a su alta reactividad con las proteínas y con el ADN en donde forma productos modificados de las bases nitrogenadas como la pirimidopurinona, que es altamente mutagénica y carcinogénica. Cuando se establece un estrés oxidativo/nitrosativo el daño inicial es a las macromoléculas y posteriormente a la función de los distintos compartimientos intracelulares que pueden culminar en que se inicie el proceso de muerte celular también llamada *apoptosis*.[5,13,25]

Sistemas antioxidantes

Puesto que los radicales del oxígeno y los del nitrógeno se forman naturalmente durante los procesos metabólicos de la célula, ésta ha desarrollado diversos mecanismos de protección que previenen la formación o promueven la destoxificación de los radicales del oxígeno y del nitrógeno. Un antioxidante es una estructura molecular capaz de prevenir o evitar la oxidación de otra molécula, ya sea por interacción y estabilización de especies reactivas o por la transformación de éstas en configuraciones más estables y de reactividad reducida. Los antioxidantes representan un grupo variado de elementos que tienen una función homeostática de gran importancia, como lo es el control de las concentraciones fisiológicas de especies reactivas, manteniéndolas por debajo de sus umbrales citotóxicos.[7,20,29,30]

Los antioxidantes biológicos pueden dividirse en dos grandes grupos de moléculas: a) aquellas que tienen una estructura compleja y elevado peso molecular que constituye el grupo de las enzimas antioxidantes y b) antioxidantes de menor tamaño y peso molecular entre los que se encuentran las vitaminas E, C, el glutatión reducido (GSH), el ácido úrico, los carotenos, los compuestos fenólicos, etc. A cada uno de ellos corresponde la estabilización de una o más especies reactivas en el compartimento celular adecuado.[7,20,29,30]

Las enzimas conforman el grupo de compuestos más importante con propiedades antioxidantes; y de ellas la enzima superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa (GPX) son la más estudiadas ya que actúan en sincronización para tratar de reducir o eliminar en forma eficiente a la especies reactivas $O_2\bullet^-$ y al H_2O_2 para transformarlas en agua y oxígeno. Al mismo tiempo, estas enzimas evitan la interacción entre las anteriores especies reactivas en presencia o ausencia de metales de transición; así inhiben la formación de la especie oxigenada más reactiva que es el OH• que puede formarse a través de las reacciones tipo Haber-Weiss y Fenton. Por otro lado, al inhibir la formación de $O_2\bullet^-$ se disminuye la probabilidad de la interacción entre esta molécula y el óxido nítrico, evitando formación de ONOO- y otras especies reactivas.[27-32]

La superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa son las enzimas antioxidantes más importantes y juegan un papel muy destacado como sistemas de desintoxicación dentro de las células. La superóxido dismutasa (SOD) se encarga de la dismutación de radicales $O_2\bullet^-$ a H_2O_2; esta última molécula, aunque más estable, sigue teniendo una alta reactividad. Existen dos variantes moleculares de esta enzima: la Cu/Zn-SOD que se localiza en el citosol y la Mn-SOD que se localiza en la mitocondria. Una vez producido el H_2O_2, por acción de la superóxido dismutasa, entra en juego la enzima catalasa que se encarga de la dismutación y peroxidación de dos moléculas de H_2O_2 para producir oxígeno y agua. Por su parte, la glutatión peroxidasa (GPx) elimina hidroperóxidos y peróxidos orgánicos (ROOH) al mismo tiempo que oxida su sustrato fisiológico, el glutatión reducido (GSH) a glutatión oxidado (GSSG). Esta enzima presenta una afinidad reducida para el H_2O_2 encargándose de la degradación del H_2O_2 a concentraciones bajas y actuando como mecanismo complementario de la catalasa. Por su parte, las pequeñas moléculas antioxidantes, tales como son las

vitaminas C y E; el ácido úrico y el glutatión, entre otros, juegan un rol muy importante como antioxidantes celulares ya que el mecanismo de acción de algunos de ellos (por ejemplo vitaminas C, vitamina E y β-carotenos) es actuar como "atrapadores", lo que significa que interactúan directamente con ellos para neutralizarlos o disminuir su reactividad.[7,20,28-32] Cuando los mecanismos antioxidantes son insuficientes para contener a los radicales del oxígeno y del nitrógeno se produce una condición conocida como estrés oxidativo o nitrosativo que puede ser de tal magnitud que termine por afectar las funciones principales de la célula e inducir su muerte, ya sea por necrosis o por apoptosis.[7-10,20,21,29-32]

CONCLUSIONES

El proceso de inducción del estrés oxidativo/nitrosativo generado en la célula por cualquier causa, ya sea interna o externa; implica la conjugación de varios factores que influyen en el desequilibrio entre los factores prooxidantes y los antioxidantes de la célula. El estudio de los factores que determinan el aumento en la generación de los radicales del oxígeno y del nitrógeno, originados por afecciones específicas, es de gran importancia ya que permitirá disminuir los daños que estas especies reactivas producen a la célula. Por otro lado, aunque en la actualidad se conoce mucho acerca de los mecanismos fisiopatológicos de daño celular, provocado por el estrés oxidativo/nitrosativo, y el papel que la producción de los radicales del oxígeno y del nitrógeno juegan en dichos procesos, aún no se sabe con exactitud el alcance de estos daños ni cómo prevenirlos. Investigaciones encaminadas a conocer la capacidad de los antioxidantes en la dieta diaria para prevenir/revertir la presencia de un estrés oxidativo/nitrosativo y el papel que juegan los radicales del oxígeno y del nitrógeno en el daño celular, es de gran importancia ya que tal información puede ser usada con fines terapéuticos, para el desarrollo de medicamentos efectivos y selectos capaces de bloquear la acción de los radicales del oxígeno y del nitrógeno.

El uso de nuevos procedimientos experimentales, así como la identificación de posibles biomarcadores de daño celular provocado por los radicales del oxígeno y del nitrógeno, que sean confiables y sensibles, puede representar un gran avance en el conocimiento para un adecuado sistema de prevención y diagnóstico; detectar, en lo posible, daño temprano a la célula y prevenir cambios permanentes en las macromoléculas de la célula que podrían desembocar en procesos patológicos como la apoptosis temprana o el cáncer.

Agradecimientos

El Dr. José Gutiérrez Salinas y el Dr. Paul Mondragón Terán agradecen el apoyo del "Programa de Investigación Científica y Tecnológica del ISSSTE" (Clave E015). La Dra. Liliana García Ortiz agradece el apoyo del CONACyT (Fondo Sectorial en Salud; Salud 2012-01-181582). Los autores agradecen al Ingeniero en Alimentos Jorge E. López Ochoa (División de Investigación Biomédica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE) por su ayuda en la recuperación de la información bibliográfica.

REFERENCIAS

1. Gutiérrez-Salinas J, Morales-González JA. Producción de radicales libres derivados del oxígeno y el daño al hepatocito. Med Int Mex 2004;20:287-95.
2. Gutiérrez-Salinas J. ¿Qué sabe usted acerca de radicales libres?. Rev Mex Cien Farm 2006;37:69-73.
3. Gutiérrez-Salinas J. Función de los complementos antioxidantes durante el ejercicio. Med Int Mex 2007;23:217-22.
4. Andersen HR, Nielsen JB, Nielsen F, Grandjean P. Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. Clin Chem 1997;43:562-8.
5. Narang S, Yadav A, Vaidya M. Free radicals vs Antioxidants: The deadly demons vs the friendly scavengers: A review. Asian J Pharmacy Life Sci, 2011;1(1):95-100.
6. Saltman P. Oxidative stress: a radical view. Semm Hematol 1989;26:249-256.

7. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease:an overview. Methods Enzimol 1990;186:1-85.
8. Devasagayam TPA, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospects. J Assoc Physicians India 2004,52:794-804.
9. Valko M, Leibfritz D, Moncola J, Cronin MTD, Mazura M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J BiochemCell Biol 2007;39:44-84.
10. Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. Inter J Pharma Sci Res 2010;1:185-192.
11. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 2002;82:47-95.
12. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. Curr Med Chem 2005;12:1161-1208.
13. Kovacic P, Jacintho JD. Mechanisms of carcinogenesis: Focus on oxidative stress and electron transfer. Curr. Med. Chem 2001;8:773-796.
14. Ridnour LA, Thomas DD, Mancardi D, Espey MG, Miranda KM, Paolocci N. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. Biol Chem 2004;385:1-10.
15. Radi R. Nitric oxide, oxidants and protein tyrosine nitration. Proc Nat Acad Sci USA 2004;101:4003-4008.
16. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. Ann Rev Biochem 1989;58:79-110.
17. Brigelius-Flohé R. Commentary: oxidative stress reconsidered. Genes Nutr 2009;4(3):161-163.
18. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals and antioxidants on oxidative stress. J Dent Allied Sci 2012;1(2):63-66.
19. Tandon V. Gupta BM, Tandon R. Free radicals/Reactive oxygen species. JK- Practioner 2005; 12:143-148.
20. Halliwell B. Biochemistry of Oxidative Stress. Biochem Soc Trans 2007;35:1147-1150.
21. Bergendi L, Benes L, Durackova Z, Ferencik M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals, Life Sci. 1999;65:1865-1874.
22. Porasuphatanaa S, Tsaib P, Rosenb GM. The generation of free radicals by nitric oxide synthase. Com Biochem Physiol Part C 2003;134:281-289.
23. Benz D, Cadet P, Mantione K, Zhu W, Stefano GB. Tonal nitric oxide and health – a free radical and a scavenger of free radicals. Med Sci Monit 2002;8(1):RA1-RA4.
24. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition, Biochem. J. 2001;357:593-615.
25. Omer N, Rohilla A,Rohilla S, Kushnoor A. Nitric Oxide: Role in Human Biology. Int J Pharm Sci Drug Res 2012;4(2):105-109.
26. Yang D, Felétou M, Boulanger CM, Wu HF, Levens N, Zhang JN, Vanhoutte PM. Oxygen-derived free radicals mediate endothelium-dependent. British J Pharm 2002;136:104-110.
27. Bloodsworth A, O'Donnell VB, Freeman BA. Nitric oxide regulation of free radical- and enzyme-mediated lipid and lipoprotein oxidation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1707-1715.
28. Sisein EA. Biochemistry of free fadicals and antioxidants. Sch Acad J Biosci, 2014;2(2):110-118.
29. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nut Rev 2012;70(5):257-265.
30. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: A personal view. Nutr Rev 2004;52:253-265.
31. Niki E. Assessment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. Free Radic Biol Med 2010;49:503-515.
32. Halliwell B. Free radicals and antioxidants– quo vadis? Trends Pharmacol Sci 2011;32:125-130.