



Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico-degenerativas

Free radicals and their role in chronic-degenerative diseases

Octavio Maldonado Saavedra¹, Eric Nahúm Jiménez Vázquez²,
Mario Roberto Bernabé Guapillo Vargas⁴, Guillermo Manuel Ceballos Reyes³,
Enrique Méndez Bolaina^{1,4}

Recibido: 01/07/2010 - Aceptado: 08/10/2010

RESUMEN

Un radical libre es un átomo o molécula que contiene un electrón desapareado en su orbital exterior. En un organismo normal la combustión química del metabolismo aerobio produce sustancias oxidantes altamente reactivas, tales como: el anión superóxido, peróxido de hidrógeno, entre otras, que también se pueden generar por otros factores como la contaminación ambiental, el consumo de tabaco, alimentos procesados, medicamentos o por la exposición a pesticidas. En condiciones fisiológicas, el organismo neutraliza los radicales libres con enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, etc. Si la capacidad de control de las sustancias oxidantes por sistemas antioxidantes es superada cambia el balance a favor de la oxidación y se establece el estrés oxidante, que puede provocar grandes daños a células y biomoléculas, como ácidos nucleicos, proteínas, polisacáridos y lípidos. Actualmente se sabe que el estrés celular contribuye a procesos inflamatorios y disfunción endotelial, considerado este último como el factor de riesgo principal de enfermedades cardiovasculares. Por todo lo anterior, resulta de gran importancia entender el papel de los radicales libres en nuestro metabolismo para así comprender su relación con diversas enfermedades crónico-degenerativas en los seres humanos. En el presente artículo se hace una recopilación de la información relevante y actualizada de los radicales libres y se analiza su función en las cardiopatías, diabetes y cáncer. **Palabras clave:** radicales libres, estrés oxidante, cáncer, diabetes, cardiopatías.

ABSTRACT

A free radical is an atom or molecule that contains an unpaired electron in its outer orbital. In a normal body chemistry burning aerobic metabolism produces highly reactive oxidants such as superoxide anion, hydrogen peroxide, and others, which can also be generated by other factors such as environmental pollution, consumption of tobacco, processed foods, medications, or exposure to pesticides. Under physiological conditions, the body neutralizes free radicals with antioxidant enzymes like superoxide dismutase, glutathione peroxidase, among others. If the ability to control oxidative substances antioxidant systems is overcome by changing the balance in favor of establishing the oxidation and in consequence oxidative stress, which can cause extensive damage to cells and biomolecules such as nucleic acids, proteins, polysaccharides and lipids. We now know that oxidative stress contributes to inflammatory cell and endothelial dysfunction, this last one considered the major risk factor for cardiovascular disease. From the above, it's very important understand the role of free radicals in our metabolism in order to understand their relation with several chronic degenerative diseases in humans. In this article, a collection of relevant and updated information of free radicals is gathered and discusses its role in cardiopathies, diabetes and cancer.

Key words: free radicals, oxidative stress, cancer, diabetes, cardiopathies.

¹Centro de Investigaciones Biomédicas-Doctorado en Ciencias Biomédicas-UV,

²Departamento de Farmacobiología (Maestría en Neurofarmacobiología y Terapéutica Experimental)-CINVESTAV, Sede Sur.

³Sección de Estudios de Posgrado e Investigación-Escuela Superior de Medicina-Instituto Politécnico Nacional.

⁴Facultad de Ciencias Químicas-Universidad Veracruzana

Correspondencia:

Dr. Enrique Méndez Bolaina

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Veracruzana

Prolongación de Ote. 6 # 1009, Colonia Rafael Alvarado, Orizaba, Veracruz

C. P. 94340, A. P. 215, México

enmendez@uv.mx

Teléfono: (272) 7240120, Fax: 7241779

INTRODUCCIÓN

“Los radicales libres han revolucionado la química, los radicales libres son los manipuladores de la química”. Los radicales libres son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desapareado, por lo que son muy reactivos, ya que tienden a captar un electrón de otros átomos con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica. El término “radical libre” enfatiza una reactividad más alta comparada con moléculas cuyos átomos están ligados a otros por covalencia (enlace por compartición de electrones). Una vez que el radical libre ha conseguido sustraer el electrón (reducción) que necesita, la molécula estable que lo pierde (oxidación) se convierte a su vez en un radical libre por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una reacción en cadena. Debido a que estas especies reactivas no poseen receptores específicos, tienen una capacidad de agresión indiscriminada sobre células y tejidos vivientes. Como producto de nuestro metabolismo se generan distintos tipos de radicales libres, tales como: Especies Reactivas de Oxígeno (ERO: el anión superóxido, el anión peróxido, el radical perhidroxilo, el radical hidroxilo) y Especies Reactivas de Nitrógeno (ERN: óxido nítrico, radical peroxinitrito), entre otros, cuya principal fuente son las mitocondrias, los lisosomas, los peroxisomas, así como la membrana nuclear, citoplásmica y del retículo endoplásmico. Los radicales libres también son generados por factores como: la contaminación ambiental, la exposición a radiaciones ionizantes, el tabaco, los medicamentos, los aditivos químicos en alimentos procesados y algunos xenobióticos como pesticidas, herbicidas y fungicidas¹. En condiciones fisiológicas normales, el organismo neutraliza las ERO a través de varios mecanismos antioxidantes que involucran la producción de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y otras, para prevenir el daño oxidante. Cuando la capacidad de control de las sustancias oxidantes es superada, se establece una situación conocida como estrés oxidante. El estrés oxidante es una condición que se manifiesta en el organismo cuando la producción de sustancias altamente reactivas supera los mecanismos antioxidantes y está relacionada con numerosas enfermedades como cáncer, diabetes y alteraciones cardiovasculares². El objetivo de este artículo es proporcionar al lector información amplia, relevante y actualizada acerca del papel que juegan los radicales libres en nuestros organismos, así como un breve pasaje por su historia y cómo actualmente los estudios científicos los vinculan con las patologías degenerativas de mayor incidencia, como son las cardiopatías, la diabetes y el cáncer.

¿Desde cuándo?

Los radicales libres fueron descritos por primera vez por Gomberg en 1900, con la descomposición del hexa-feniletano

dentro de dos radicales trifenilmetil. En 1929, Paneth y Hofeditz describieron la descomposición del plomo-tetrametil en radicales libres. En 1954 Gerschman postuló que los radicales anión superóxido (O_2^-) y el radical hidroxilo ($\cdot OH$) eran responsables del mecanismo molecular de la toxicidad del oxígeno y la radiación. Después de esto, en 1956 Denham Harman hipotetizó que los radicales del oxígeno podían ser formados como productos de reacciones enzimáticas *in vivo*; Harman describió también a los radicales libres como “la caja de los males de Pandora”. Postuló la teoría de los radicales libres en el envejecimiento, basada en la premisa de que un proceso único y común (toxicidad de los radicales libres) modificable por factores genéticos y ambientales era responsable del envejecimiento y muerte de todos los seres vivos³.

La ciencia de los radicales libres en los organismos vivientes registró una segunda era después de que en 1969 McCord y Fridovich descubrieran la enzima superóxido dismutasa (SOD), hecho que convenció a más colegas de que los radicales libres eran importantes en la biología. Actualmente, numerosos investigadores están trabajando en el efecto oxidante (fisiológico y fisiopatológico) ocasionado por los radicales sobre el ADN, proteínas, lípidos y otros componentes de la célula. Una tercer era comenzó con los primeros reportes que describieron efectos biológicos útiles de los radicales libres. En 1977 Mittal y Murard proporcionaron evidencia que sugirió que el anión superóxido (O_2^-) a través de su derivado, el radical hidroxilo ($\cdot OH$), estimulaba la activación de la enzima guanilato ciclasa (GC) y, como resultado, la formación del “segundo mensajero” guanosina monofosfato cíclico (GMPc)⁴. Se reportaron efectos similares para el anión O_2^- , derivado del peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Los primeros estudios del óxido nítrico ($\cdot NO$) realizados en 1980 por Furchgott y Zawadzki demostraron que existía un sinnúmero de acciones fisiológicas, bioquímicas y patológicas en las que estaba involucrado directa e indirectamente el $\cdot NO$; ellos lo denominaron Factor Relajante Derivado del Endotelio (EDRF). En 1985 H. Sies acuñó el concepto de “estrés oxidante” como un desbalance en el que hay un aumento de especies oxidantes o una disminución de sistemas antioxidantes, en comparación con la situación definida como normal. En 1987 Ignarro Kadowitz Moncada y colaboradores descubrieron el importante papel del $\cdot NO$ como una molécula reguladora en el control de la relajación del músculo liso y de la inhibición de la adhesión plaquetaria. Otros acontecimientos que marcaron la pauta en los avances de la investigación sobre radicales libres en la era actual fueron los estudios en células T inactivadas, donde el anión superóxido o concentraciones micromolares (μM) de H_2O_2 incrementaron la producción del factor de crecimiento a interleucina-2, una proteína inmunológicamente importante de la célula T. A principios del siglo XXI aparecieron importantes evidencias que

mostraron que los organismos vivos no están adaptados solamente a una coexistencia perjudicial con los radicales libres, sino que poseen mecanismos desarrollados para el uso benéfico de éstos⁵.

Biomecanismos de formación de radicales libres

Los radicales libres se producen generalmente en la célula a través de reacciones de transferencia de electrones, con o sin participación enzimática, pero mediada por iones metálicos de transición; tal es el caso del radical $\cdot\text{OH}$ que es generado siempre que el H_2O_2 entra en contacto con iones cobre (Cu^{+2}) o iones hierro (Fe^{+2}); ya que el H_2O_2 y los complejos metálicos están presentes en humanos, es lógico asumir que el $\cdot\text{OH}$ puede ser formado *in vivo*^{6,7}. Los mecanismos de formación de los radicales libres son tres:

1. Transferencia electrónica, en la que se produce la cesión de un electrón a una molécula.
2. Pérdida de un protón de una molécula.
3. Ruptura homolítica de un enlace covalente de cualquier molécula, de manera que cada fragmento obtenido conserva uno de los electrones apareados del enlace.

Si más del 95% del O_2 consumido por las células de nuestro organismo es reducido vía acuosa, citocromo oxidasa mitocondrial, completamente a H_2O durante la respiración mitocondrial, un pequeño porcentaje (<5%) es convertido a ERO. Una vez que se ha formado el radical libre en la reacción de iniciación, éste tiene la capacidad de ceder el electrón a cualquier otro compuesto, originándose nuevos radicales, lo cual constituye la reacción de propagación en cadena que puede amplificarse tanto, que llegue a afectar a los tejidos corporales^{8,9}.

Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) y nitrógeno (ERN)

El oxígeno es indispensable para los organismos aeróbicos, pero a su vez es potencialmente tóxico para todos los seres vivos. El oxígeno molecular (O_2) tiene dos electrones no apareados en su orbital externo, su reactividad resulta de esta propiedad biradical. Debido a su labilidad química, puede dar origen a ERO, que engloban radicales libres como el anión superóxido (O_2^-), el anión peróxido (O_2^{2-}), el radical perhidroxilo ($\text{HO}_2\cdot$) y el radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) y compuestos no radicales, tales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el oxígeno singulete ($^1\text{O}_2$), el ozono (O_3) y el ácido hipocloroso (ClOH). La capacidad prooxidante de cada radical libre está determinada por factores como: reactividad, especificidad, selectividad y difusibilidad. De este modo, el radical hidroxilo reaccionará con cualquier molécula cercana, dada su elevada reactividad y baja especificidad y su peligro dependerá del compartimento celular en el que se origine o las moléculas a las que ataque. Especies menos reactivas, como el

O_2^- , reaccionan con menor eficacia pero de forma mucho más específica y selectiva, afectando a enzimas como la xantina oxidasa y la aldehído oxidasa. Se ha observado su participación en numerosos procesos citotóxicos, a pesar de ser una especie menos reactiva que otros radicales. Tal parece que es un agente que no actúa directamente, sino que, al metabolizarse por la SOD a H_2O_2 puede actuar por sí mismo como fuente de otros radicales libres y como reductor de iones metálicos de transición^{10,11,12}. Por otra parte, el representante más sobresaliente de las ERN es el óxido nítrico ($\cdot\text{NO}$), ya que interviene en diversas funciones biológicas, participa como constituyente del factor relajante derivado del endotelio, el cual puede relajar la musculatura lisa vascular, inhibir la agregación plaquetaria y disminuir/inhibir la transmisión del mensaje neuronal; también es importante en la repuesta inmune, pues los macrófagos producen óxido nítrico como parte de sus mecanismos citotóxicos. El $\cdot\text{NO}$ es producido en organismos superiores por la oxidación de una de las terminales de los átomos de nitrógeno-guanidino de la L-arginina, proceso catalizado por la enzima Sintasa de Óxido Nítrico (SON). Bajo ciertas condiciones el $\cdot\text{NO}$ puede ser convertido a otras ERN, tales como: el catión nitrosonium (NO^+), anión nitroxilo (NO^-), peroxinitrito (ONOO^-) y el dióxido de nitrógeno (NO_2). Algunos de los efectos fisiológicos son mediados a través de la formación intermediada de S-nitroso-cisteína o S-nitroso-glutatión^{13,14}. En la Figura 1 se muestra el mecanismo de la cadena transportadora de electrones en la membrana mitocondrial, que constituye la vía de formación de radicales libres derivados del oxígeno.

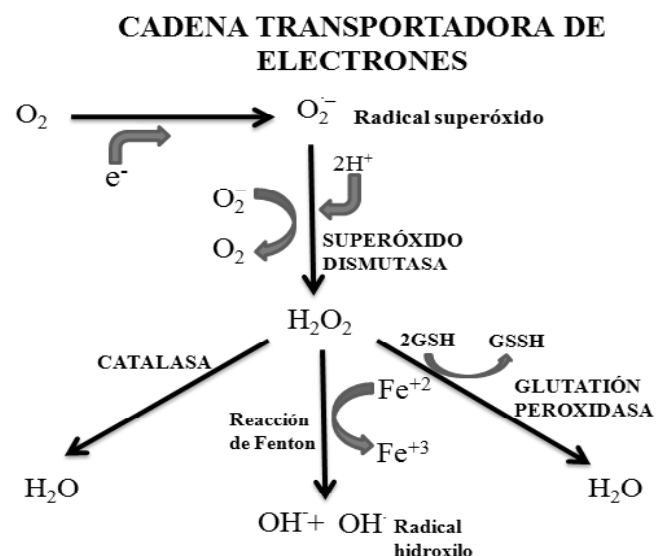


Figura 1. La cadena de transporte de electrones mitocondrial es considerada la mayor fuente de formación de radicales libres. Del total del oxígeno que llega a la mitocondria, del 5 al 10% se reduce por la acción de los electrones procedentes de los transportadores de la cadena respiratoria que escapan de ésta, la cual es responsable de la formación del anión O_2^- , que por acción de la SOD se convierte en H_2O_2 y éste a $\cdot\text{OH}$ mediante la reacción de Fenton.

Respuestas fisiológicas ¿Cuál es la función de los radicales libres como mediadores?

Existen numerosas funciones fisiológicas que se controlan por vías de señalización que obedecen a reacciones de tipo redox, las cuales involucran la producción controlada de $\cdot\text{NO}$ o ROS por SON o NAD(P)H oxidasa, respectivamente. Estos compuestos tienen efectos sobre vías de señalización específicas, sin embargo se desconoce cuáles son las moléculas sobre las que actúan y su modificación química por estos agentes oxidantes aún no son del todo claras.

Se sabe que la acción de los radicales libres o sus derivados como mediadores fisiológicos incluye: regulación del tono vascular, percepción de la presión de oxígeno, regulación de funciones que son controladas por concentración de oxígeno, así como potenciar la transducción de señales intracelulares de varios receptores de la membrana, incluyendo el receptor de antígeno de linfocitos y respuestas de estrés oxidante que aseguran el mantenimiento del sistema redox (reacciones de oxidación-reducción). El radical $\cdot\text{NO}$ es una molécula única, con las características propias de un neurotransmisor; tiene actividad vasodilatadora, es estimulante de la síntesis de músculo liso vascular y antiagregante plaquetario¹⁵. En el sistema inmune los radicales libres fungen como mediadores fisiológicos en contra de infecciones bacterianas. La presencia de oxígeno es un requisito vital para la destrucción y digestión de los agentes patógenos por los fagocitos. La fracción más abundante de las células de la sangre que pueden fagocitar son los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. El O_2 es el mediador del inicio del proceso fagocítico; los fagocitos captan el oxígeno en forma acelerada, aproximadamente cien veces más rápido que en su estado no activado, por lo que a este fenómeno se le conoce como estallido respiratorio (Figura 2), que es empleado para eliminar patógenos, y al mismo tiempo se producen algunos radicales libres, con enorme poder destructor, gracias a su poder oxidante, tales como $\text{O}_2\cdot^-$, H_2O_2 , $\cdot\text{OH}$ y el ácido hipocloroso (ClOH)¹⁶.

Otra de las funciones de los radicales libres es ser mediadores en la síntesis de prostaglandinas, colesterol y hormonas esteroideas. La hidroxilación de los aminoácidos lisina y prolina a hidroxilisina e hidroxiprolina, necesarios para la biosíntesis del colágeno, requiere de la participación del radical libre $\cdot\text{OH}$. Cada día se van conociendo nuevas funciones mediadas por radicales libres¹⁷.

Daño a biomoléculas por radicales libres

Si bien es cierto que los radicales libres son elementos fundamentales en el metabolismo, también constituyen un riesgo, especialmente para las células y las biomoléculas, como los ácidos nucleicos, las proteínas, polisacáridos y lípidos (Figura

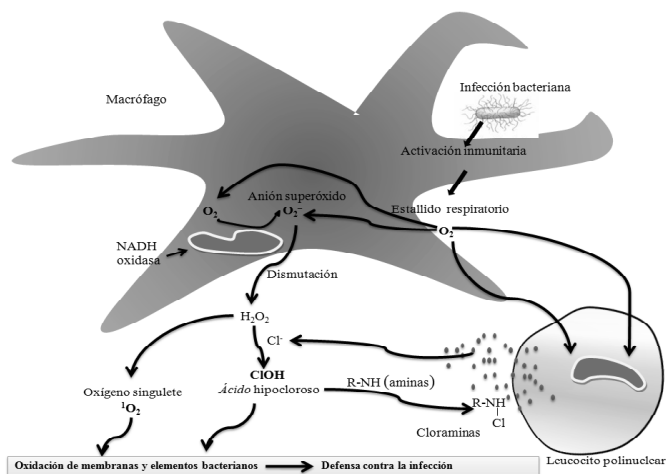


Figura 2. Representación esquemática del estallido respiratorio. Los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares tienen capacidad bactericida mediante el estallido respiratorio. Las enzimas presentes en estos fagocitos reducen el oxígeno a radical anión $\text{O}_2\cdot^-$ como respuesta a una señal inmunitaria provocada por la infección bacteriana. Otras moléculas como son: oxígeno, oxígeno singlete, cloraminas y ácido hipocloroso o anión hipoclorito (ClO^-), producidas durante el estallido respiratorio tienen poder antiséptico.

3). El oxígeno es capaz de adicionarse a las bases nitrogenadas o a las pentosas que constituyen el ADN, formándose el radical peróxido, lo que resulta en daños estructurales y diversas mutaciones. A su vez, todos los aminoácidos presentes en las proteínas tienen residuos susceptibles de ser atacados por los radicales libres, sobre todo por el radical hidroxilo. Dentro de los aminoácidos fisiológicos, la tirosina, la fenilalanina, el triptófano, la histidina, la metionina y la cisteína son los más propensos a sufrir procesos oxidantes¹⁸. Esta oxidación puede generar un cambio conformacional de la proteína y como consecuencia la pérdida o modificación de su función biológica. El daño oxidante suele ser irreversible y puede conducir a la desnaturalización de la proteína¹⁹. En las enzimas, puede impedir su actividad catalizadora y en los polisacáridos, cuya función es estructural, ocasiona su despolimerización, lo que da lugar a procesos degenerativos²⁰. Un caso especial es el del ácido hialurónico, polisacárido, cuya función reside en mantener la viscosidad del fluido sinovial. La exposición a agentes oxidantes, sobre todo al radical superóxido, provoca su fragmentación, lo que conduce a la desestabilización del tejido conectivo y a la pérdida de viscosidad del fluido sinovial, alteración que ocurre en la artritis reumatoide^{21,22}. Los lípidos, especialmente aquellos que contienen ácidos grasos poli-insaturados son especialmente susceptibles a desarrollar procesos de oxidación no controlados. El resultado es la pérdida de la flexibilidad y de las funciones secretoras, así como la pérdida de los gradientes iónicos a ambos lados de la membrana²³.

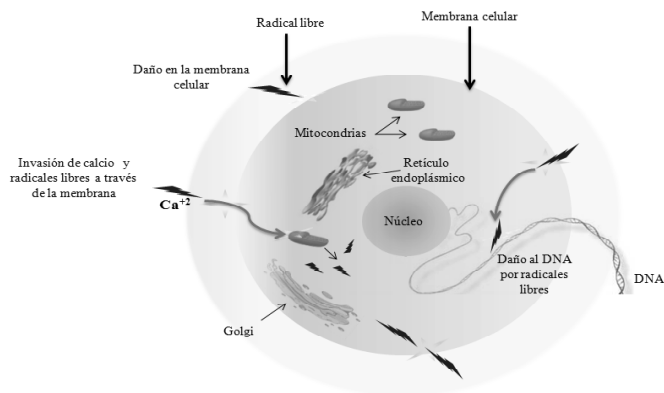


Figura 3. El daño celular es provocado principalmente por la peroxidación de lípidos de la membrana, permitiendo el paso de radicales libres y calcio, el cual provoca daño mitocondrial, liberando al medio intracelular más radicales libres, los cuales provocan una reacción en cadena, oxidando a su paso proteínas, carbohidratos, lípidos de membrana (mitocondrial, nuclear y de retículo) incluso el propio DNA.

Esencialmente, las defensas antioxidantes se dividen en dos grandes grupos: enzimáticos y no enzimáticos; el primer grupo se refiere a enzimas que constituyen la primera línea de defensa celular frente al daño oxidante y éstas proporcionan una función protectora frente a los oxidantes biológicos, disminuyendo la concentración intracelular de radicales libres. Entre ellas destacan la catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, NADPH-quinona oxidorreductasa y la epóxido hidrolasa, entre otras. El grupo no enzimático, como segunda línea de defensa, está constituida por secuestradores de radicales libres residuales que no hayan podido ser neutralizados por las enzimas antioxidantes. Entre ellos podemos citar: glutatión reducida, ácido úrico, transferrina, lactoferrina, taurina, ceruloplasmina, ubiquinol, bilirrubina, carotenoides como la vitamina A, vitamina E, vitamina C, butilhidroxitolueno (BHT), melatonina, entre otros²⁵. Una vez superados los mecanismos antioxidantes del organismo es imposible inactivar la reactividad química de las ERO o ERN, presentándose el estado metabólico de estrés oxidante, que se caracteriza por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad antioxidante de las células²⁶.

Las especies reactivas, generadas en situación de estrés oxidante, pueden iniciar procesos patológicos graves y favorecer su progresión debido al impacto que tienen las ERO o ERN en las proteínas; pueden afectar a proteínas de señalización de gran importancia biológica al inducir un aumento o disminución de su función, o la pérdida de esta^{27,28}. Conforme se ha ido profundizando en el conocimiento de los radicales libres, se ha descubierto que están asociados a muchas patologías en el ser humano, como son: procesos reumáticos, patologías de tipo gastroentéricas, renales, neurológicas, endócrinas,

broncopulmonares, entre muchas otras; las más destacadas son las cardiopatías, cáncer y diabetes^{29,30}.

Radicales libres y cardiopatías

La cardiopatía isquémica y el infarto agudo del miocardio es la manifestación de un proceso que comienza con un exceso de radicales libres, los cuales inician el evento aterosclerótico cuando un radical libre sustrae en el lumen vascular un electrón a la grasa poli-insaturada del colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad); éste se oxida y da comienzo a la formación de la placa aterosclerótica y la disfunción del endotelio vascular, el cual permite el paso del LDL oxidado al espacio subendotelial. La disfunción endotelial representa la pérdida de la capacidad del endotelio para modular el comportamiento fisiológico del lecho vascular, esto es, no modula el tono vascular ni inhibe los procesos de agregación plaquetaria, adherencia de neutrófilos y proliferación celular. El endotelio dañado origina fácilmente nuevos radicales libres que van acumulando las llamadas moléculas de adhesión. Seguido a este suceso el monocito se adhiere al endotelio, se transforma en monocito macrófago que reesterifica las LDL por medio del enzima colesterol aciltransferasa, para así transformarse en célula espumosa cargada de grasa; estas células estallan y con ello se inicia el núcleo lipídico de la placa. Ésta se complementará con la formación fibrosa que tiene lugar a expensas de migración y proliferación de células de músculo liso en el área afectada³¹. Factores humorales y hemodinámicos llevan a la fractura de la placa aterogénica; si la placa se desprende puede formar un trombo. Si el trombo causa una completa obstrucción de alguna arteria del corazón, cerebro, riñón, u otra parte del organismo, se puede desarrollar isquemia --disminución del aporte de oxígeno y nutrientes a un tejido biológico, causado por la disminución transitoria o permanente del flujo sanguíneo. La falta completa de oxígeno (hipoxia) causa necrosis y daño al tejido. Este daño involucra a una cascada de eventos, como desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, alteración de la homeostasis iónica y generación de radicales libres derivados del oxígeno. Si la obstrucción ocurre en el corazón, se genera un infarto de miocardio³². El daño producido por los radicales libres derivados del oxígeno se asocia con la lipoperoxidación de las membranas; así se produce la fragmentación de los fosfolípidos, con pérdida de su integración³³. En estudios realizados sobre el efecto de la peroxidación lipídica y el estado antioxidante en la arterosclerosis, se encontró que los niveles bajos de antioxidantes y la peroxidación lipídica están involucrados en las fases tempranas del proceso aterosclerótico, que finalmente concluye en infarto de miocardio. El estrés oxidante que resulta de un desbalance antioxidante-prooxidante parece ser crucial en la aterogénesis³⁴.

Radicales libres y diabetes

La diabetes *mellitus* es una enfermedad metabólica de origen endócrino, cuya principal característica bioquímica es la hiperglucemia crónica asociada a fallas en la acción o producción de la insulina, con alteraciones del metabolismo intermedio de lípidos y proteínas. En la década de los ochenta se empezó estudiar el posible papel de los radicales libres en la fisiopatología de la diabetes. Así pues, Oberley en 1988³⁵ ya correlacionaba el estrés oxidante con la hiperglucemia en la diabetes. La mayoría de los autores postulan el papel del estrés oxidante en el desarrollo de las complicaciones diabéticas debido al daño tisular que producen los radicales libres³⁶. Diversos estudios muestran que el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes se ve alterado en los sujetos diabéticos, ya que se observa una disminución en la actividad de los antioxidantes y, por ende, el aumento de especies reactivas³⁷. Los radicales libres presentes en los sujetos diabéticos se asocia con la hiperglucemia crónica que caracteriza a esta enfermedad, pues ante un exceso de glucosa circulante se activan varias vías metabólicas no muy usuales en el organismo, lo que conduce a la generación de otros metabolitos, entre los cuales se encuentran radicales libres del oxígeno³⁸. En la hiperglucemia, la glucosa puede reaccionar con los grupos amino de las cadenas laterales de las proteínas para formar productos más estables como son los cuerpos de Amadori --glicación no enzimática de las proteínas séricas. Estos compuestos pueden reducir al oxígeno para formar inicialmente radical superóxido³⁹.

En la hiperglucemia se favorece la formación de radicales libres debido a la autooxidación de la glucosa. La glucosa, como todos los α -hidroxialdehídos, se encuentra en equilibrio con la forma enediol. El enediol, en presencia de metales pesados como el Cu^{+2} , puede dar lugar a la formación del radical enediolil, el cual, en presencia de oxígeno, forma el radical superóxido y un cetoaldehído. El radical superóxido, como ya se mencionó anteriormente, puede formar peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo. El cetoaldehído también puede ser tóxico, ya que puede reaccionar con los grupos amino de las cadenas laterales de las proteínas y, en un proceso auto-oxidante, generar radical superóxido^{40,41}.

Por otro lado, se ha vinculado a los radicales libres con los niveles bajos de insulina en los pacientes diabéticos, pues se ha demostrado que las células beta del páncreas no son inmunes al daño por los radicales libres. Así que, ya instalada la enfermedad, es posible que empeore la situación del sujeto diabético, dado que disminuye la secreción de insulina en el páncreas por interferencia de los radicales libres sobre el proceso normal de producción y secreción de insulina. Todas estas características de daño molecular pueden contribuir a las complicaciones del diabético, incluyendo la aterosclerosis

asociada, la disfunción endotelial, vascular y neurovascular, respectivamente⁴².

Radicales libres y cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades de origen multifactorial. Se caracteriza principalmente por un crecimiento anormal, una proliferación acelerada y no controlada de las células, con capacidad de formar un tumor y metástasis en diferentes tejidos. El estrés oxidante y el proceso tumoral se encuentran estrechamente relacionados a través de la oxidación del material genético. Desde 1990 distintos estudios apuntan a que una pequeña cantidad de oxidantes, tales como el peróxido de hidrógeno, juegan un papel crucial como segundos mensajeros en la transducción de señales para la activación, diferenciación y proliferación celular. Parece ser que la inducción o inhibición de la proliferación celular depende de los niveles de oxidantes y antioxidantes en la célula. En un ambiente con un nivel reducido de estos agentes se estimula la proliferación; sin embargo, un ligero cambio hacia un ambiente oxidado induce la apoptosis o necrosis celular. Por lo que se puede decir que la apoptosis es inducida por un estímulo moderado de oxidantes y la necrosis por un efecto oxidante intenso^{43,44,45}.

En la actualidad diversos estudios experimentales han tratado de dilucidar el mecanismo de acción implicado en la transformación maligna de la célula inducida por los radicales libres. Algunos estados deficientes en sistemas antioxidantes cursan con alteraciones neoplásicas importantes. En el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi o en la Ataxia-Telangiectasia, consideradas como enfermedades con una alta incidencia tumoral, se observan alteraciones de los mecanismos de defensa antioxidante en sangre y tejidos de las personas afectadas. Distintos estudios epidemiológicos señalan una menor incidencia tumoral en las poblaciones que consumen alimentos ricos en antioxidantes^{46,47}. El estrés oxidante y el proceso tumoral se encuentran estrechamente relacionados a través de la oxidación del material genético. Kuchino, Nishimura⁴⁸ y el grupo de Grollman⁴⁹ fueron pioneros en este tipo de estudios. Ellos demostraron que la oxidación de la guanina a 8-oxo-desoxiguanosina inducía errores en la replicación del ADN por parte de la polimerasa dependiente de ADN. Los cambios conformacionales inducidos por la guanina oxidada parecen ser los responsables del apareamiento de bases nucleotídicas no complementarias, al permitir el establecimiento de puentes de hidrógeno con adenina (A) y timina (T)⁵⁰. Posiblemente, la transición mutagénica G-C a A-T sea la lesión más frecuente en términos oxidantes. Estos errores, que persisten a pesar de los mecanismos de reparación, se producen tanto de forma espontánea como inducidos por agentes oxidantes^{51,52}. Entre los cambios metabólicos observados en las células tumorales, destaca el aumento de la producción de

peróxido de hidrógeno, además de que estas células presentan una disminución significativa de sistemas antioxidantes, lo que las hace susceptibles a presentar una o más alteraciones moleculares en genes supresores de tumores, lo cual conlleva a la proliferación y diseminación de células malignas^{53,54}.

DISCUSIÓN

Si bien es cierto que el oxígeno es el elemento del que depende la vida de los organismos aerobios, es también sin duda, el responsable de la degeneración progresiva de las células de nuestro organismo, y por lo tanto, de las alteraciones orgánicas y funcionales que acontecen en los seres vivos⁵⁵. Como hemos apuntado previamente y de acuerdo con los artículos revisados en este trabajo, la disminución en la actividad de las enzimas de las defensas antioxidantes es causada por el incremento de las ERO y ERN, pues numerosos reportes señalan que cuando estas especies reactivas se acumulan, se establece el estrés oxidante en nuestro organismo^{13,56}, y es precisamente éste, el coadyuvante de la progresión y evolución de las enfermedades degenerativas ya descritas^{42,44,57}.

En conclusión, podemos afirmar que en condiciones normales los radicales libres no son dañinos para nuestro organismo y que, además, están involucrados en diversos procesos fisiológicos que son benéficos para el medio celular. Sin embargo, cuando las defensas antioxidantes se ven superadas por especies oxidantes, nuestras células se ven comprometidas por el estrés oxidante que se establece, situación que afecta indiscriminadamente a diversas biomoléculas, ocasionando, por ejemplo, diversas mutaciones en el DNA, oxidación de moléculas de glucosa, peroxidación de lípidos, que respectivamente o en adición, están relacionadas con enfermedades crónico-degenerativas como cáncer, diabetes y diversas patologías cardiovasculares (cardiopatías).

Finalmente, el devenir histórico y conforme se avance en la investigación y se profundicen los conocimientos de los mecanismos que median el equilibrio de óxido-reducción en nuestro organismo, se comprenderán con mayor claridad los riesgos y beneficios que se asocian a los radicales libres, pues permitirán en un futuro próximo que se pueda restaurar el desequilibrio presente en el estrés oxidante, para prevenir y/o modificar la evolución de las enfermedades crónico-degenerativas antes mencionadas. La aplicación de terapias antioxidantes y otros principios activos están marcando la pauta en la prevención y atenuación de los efectos negativos del estrés oxidante, puesto que la administración de suplementos vitamínicos y ciertos alimentos con poder antioxidante disminuirían la capacidad oxidante de los radicales libres y, con ello, repercutir benéficamente en nuestra salud.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada a Octavio Maldonado Saavedra (CVU 273217), estudiante del Centro de Investigaciones Biomédicas-Doctorado en Ciencias Biomédicas-UV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-247.
2. Beckman J y cols. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implication for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 1620-1624.
3. Hernández D, McCord J. Evolución y radicales libres. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45: 477-484.
4. Bergendi L, Benes L, Durackova Z, Ferencik M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci* 1999; 65: 1857-2017.
5. Mittal CK, Murad F. Activation of guanylate cyclase by superoxide dismutase and hydroxyl radical: a physiological regulator of guanosine 3',5'-monophosphate formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 4360-64.
6. Drögue W. Free Radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
7. Pryor W y cols. Free radical biology and medicine: it's a gas, man!. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291: 491-511.
8. Emina Čolak. New markers of oxidative damage to macromolecules. *JMB* 2008; 27: 1-16.
9. Venereo G, Justo R. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cub Med Mil* 2002; 311: 26-133.
10. Howes RM. The free radical fantasy: a panoply of paradoxes. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1067: 22-26.
11. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003; 189: 41-54.
12. Dall-Donne I y cols. Proteins as biomarkers of oxidative/nitrosative stress in diseases: The contribution of redox proteomics. *Mass Spectrom Rev* 2005; 24: 55-99.
13. Devasagayam T y cols. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J. Assoc. Physicians India* 2004; 52: 794-804.
14. Gow AJ, Stamler JS. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature* 1998; 391: 169-173.
15. Sen CK, y col. Oxygen, oxidants, and antioxidants in wound healing: an emerging paradigm. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 239-249.
16. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood* 1998; 92(9): 3007-17.
17. McCord JM. Evolution of Free Radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108: 652-659.
18. Céspedes T, Sanchez D. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. *Rev Cubana Cardiol* 2000; 14 (1): 55-60.
19. Stadtman E, Levine R. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids* 2003; 25: 207-218.
20. Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Rad Biol Med* 2000; 29: 222-230.
21. Z. Zhang CS y cols. Vanadate-induced cell growth regulation and the role of reactive oxygen species. *Arch Biochem Biophys* 2001; 392: 311-320.
22. Heistad DD. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 689-695.
23. Kim HJ y cols. Modulation of redox-sensitive transcription factors by

- calorie restriction during aging. *Mech Aging and Develp* 2002; 123: 1589-1595.
24. Marcus SC, Mark DE, Miral D, Joseph L. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003; 17: 1195-214.
25. Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med* 2000; 28(3): 463-499.
26. Krinski BS, Yu BP. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 2000: 248-254.
27. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?. *Br J Pharmacol* 2004; 142(2): 231-255.
28. Levine RL, Stadtman ER. Oxidative modification of proteins during aging. *Exp Gerontol* 2001; 36(9): 1495-1502.
29. Valko M, y col. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(1): 44-84.
30. Moskovitz J, Yim BM, Chock BP. Free radicals and disease. *Arch Biochem Biophys* 2002; 397: 354-359.
31. Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 9-17.
32. Klipstein K y cols. Serum carotinoids and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2000; 148: 49-56.
33. Holmberg S y cols. Reactive oxygen species modify the structure and function of the cardiac sarcoplasmic reticulum calcium-release channel. *Cardiosci* 1991; 2: 19-25.
34. Bonithon-Kopp C y cols. Combined effect of lipid peroxidation and antioxidant status on carotid atherosclerosis in a population aged 59-71. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(1): 121-7.
35. Bonomini F y cols. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol* 2008; 23: 381-390.
36. Olivares-Corichi y cols. Reactive oxygen species (ROS) induce chemical and structural changes on human insulin invitro, including alterations in its immunoreactivity. *Frontiers in Bioscience* 2005; 10: 838-843.
37. Villa-Caballero L, Nava-Ocampo A, Ponce-Monter H, Frati- Munari A. El estrés oxidativo. ¿Es necesario medirlo en el paciente diabético?. *Gac Med Mex* 2000; 136: 249-255.
38. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 216: 1589-1596.
39. Pennathur S y cols. A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease. *J Clin Invest* 2001; 107(7): 853-860.
40. Prakash M, Upadhy S, Prabhu R. Protein thiol oxidation and lipid peroxidation in patients with uraemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64(6): 599-604.
41. Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res* 2007; 100: 460-473.
42. Robertson PR, Harmon J, Tran OP, Poitout V. B-cell glucose toxicity, lipotoxicity and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 119-124.
43. Kodjikian L y cols. Survival after proton-beam irradiation of uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 1002-1010.
44. Valko M y cols. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interactions* 2006; 160: 1-40.
45. Cavia M y cols. Estado redox celular y cáncer. Influencia sobre el tratamiento con citostáticos. *Electron J Biomed* 2007; 2: 51-45.
46. Loh KP y cols. Oxidative stress: apoptosis in neuronal injury. *Curr Alzheimer Res* 2006; 3: 327-337.
47. Migliori L, Coppédé F. Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases. *Mut Res* 2002; 512: 135-153.
48. Kuchino Y y cols. Misreading of DNA templates containing 8-hydroxydeoxyguanosine at the modified base and at adjacent residues. *Nature* 1991; 327: 77-79.
49. Migliori L, Coppédé F. Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases. *Mut Res* 2002; 512: 135-153.
50. Yasumari K, Maeda K, Nakamura M, Yoshikawa M. Oxidative stress in leukocytes is a posible link between blood pressure, blood glucose, and C-reactive protein. *Hypertension* 2002; 39: 777-780.
51. Bogdan C, Rollighoff M, Diefenbach A. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity. *Curr Opin Immunol* 2000; 12(1): 64-76.
52. Pryor WA. Forum on oxidative stress status (OSS) and its measurement. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 387.
53. Szatrowski T, Nathan C. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. *Cancer Res* 1991; 51: 794-798.
54. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Rad. Biol. Med.* 1990; 8: 583-599.
55. Mingliori T, Holbrook. N. "Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing". *Nature* 2000; 408: 239-247.
56. Block G y cols. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 274-285.
57. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 135-59.