

El estrés oxidativo y la salud humana



Wanda Smoragiewicz, PhD
Profesora titular

Este trabajo tiene por objeto :

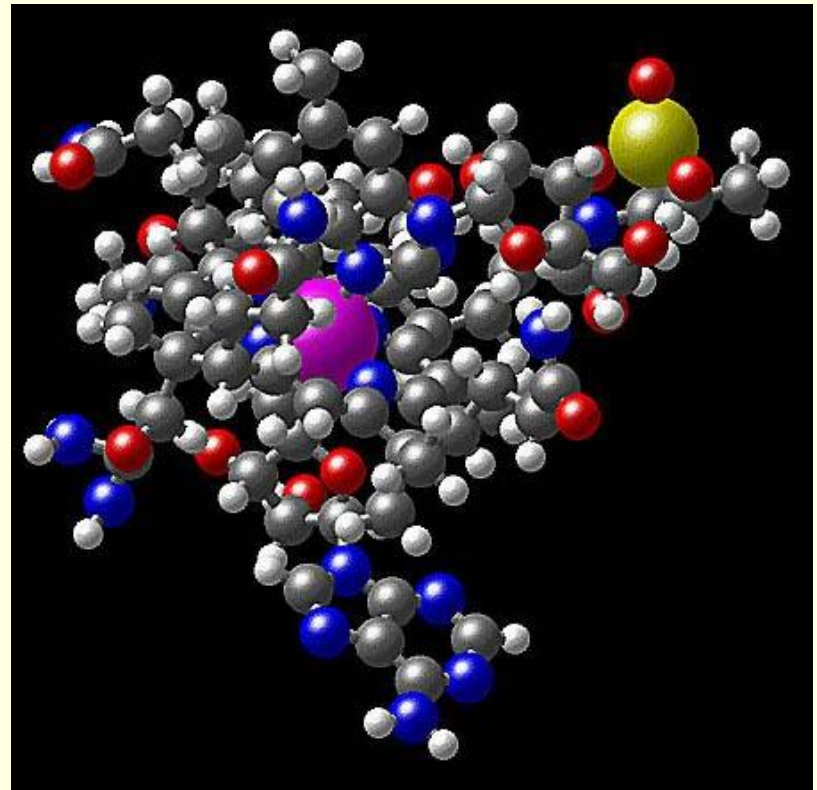
- Explicar el fenómeno de los radicales libres
- Explicar estas consecuencias en la salud humana
- Presentar diversas fuentes de agentes antioxidantes

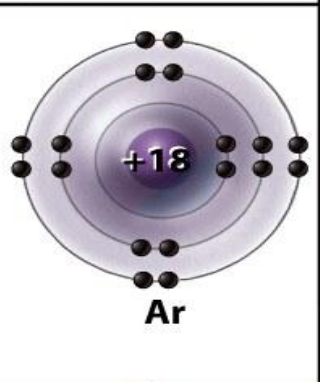
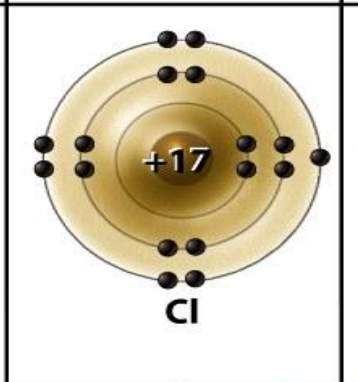
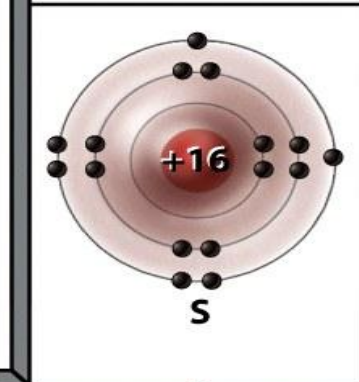
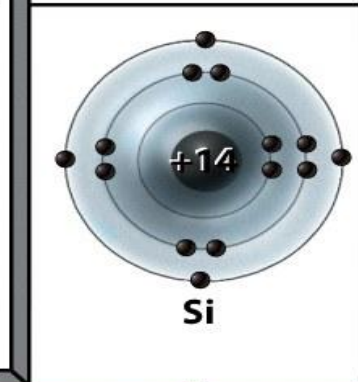
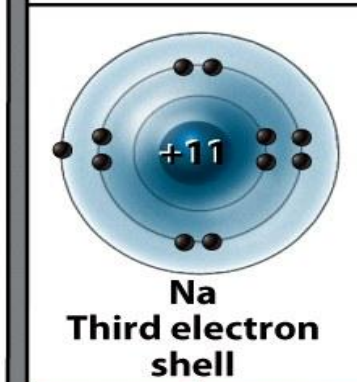
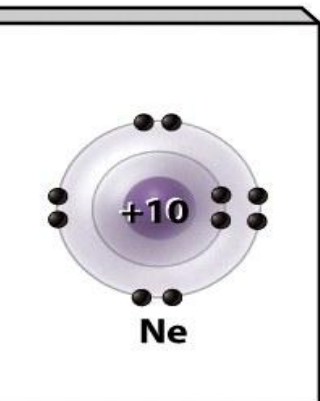
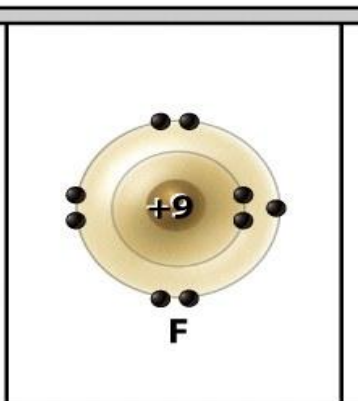
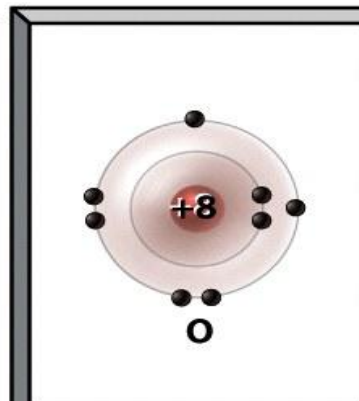
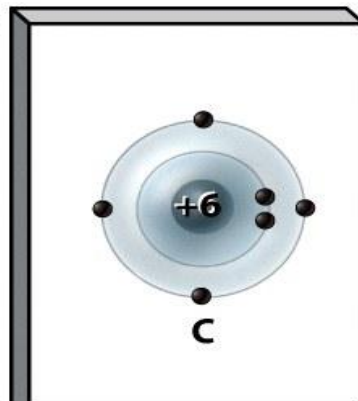
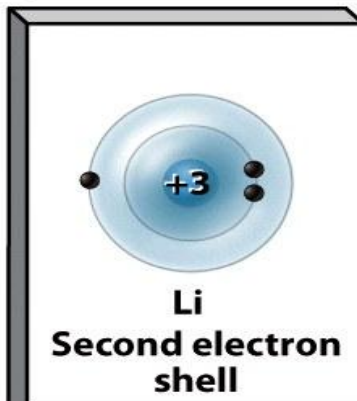
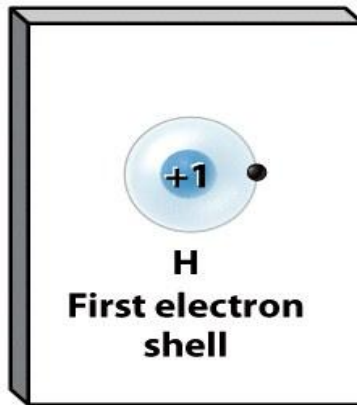
Estrategia del cuerpo para defenderse

- El ser humano contiene más de 60 000 millardos de células
- Cada célula posee su propia red de defensa:
 - ❖ contra la enfermedad
 - ❖ contra los daños causados por el medio ambiente y el envejecimiento
- Esta red combate también los fragmentos químicos destructores llamados **radicales libres**

Las células están constituidas por moléculas

- ❖ Las moléculas están formadas por átomos
- ❖ Estos átomos están rodeados de electrones
- ❖ Los electrones mantienen la estabilidad de la órbita desplazándose **por pares**





-1 +4 +2 +1 0
 (Inert elements)

ELECTRONS NEEDED FOR ATOMS IN EACH COLUMN TO ACHIEVE STABILITY

Radical libre: una molécula con un electrón no emparejado

- A veces un electrón es proyectado fuera de su órbita
 - ❖ deja a su pareja desequilibrada
- El electrón que queda corrige espontáneamente este desequilibrio:
 - ❖ se roba un electrón vecino
 - ❖ este vecino hace exactamente lo mismo
 - ❖una reacción en cadena
- Radicales libres – átomos inestables
 - O_2 ---muy reactivo con sus moléculas

Una variedad de radicales libres

Se les llama ERO (Especies Reactivas Oxigenadas)

Los derivados reactivos del oxígeno:

- El oxígeno singlete $\bullet\text{O}-\text{O}\bullet$
- El radical (anión) superóxido $\text{O}_2\bullet^-$
- El radical hidroxilo $\text{HO}\bullet$
- Los radicales: (R es una cadena carbonada)
 - peróxido $\text{ROO}\bullet$
 - grupo alcoxi $\text{RO}\bullet$

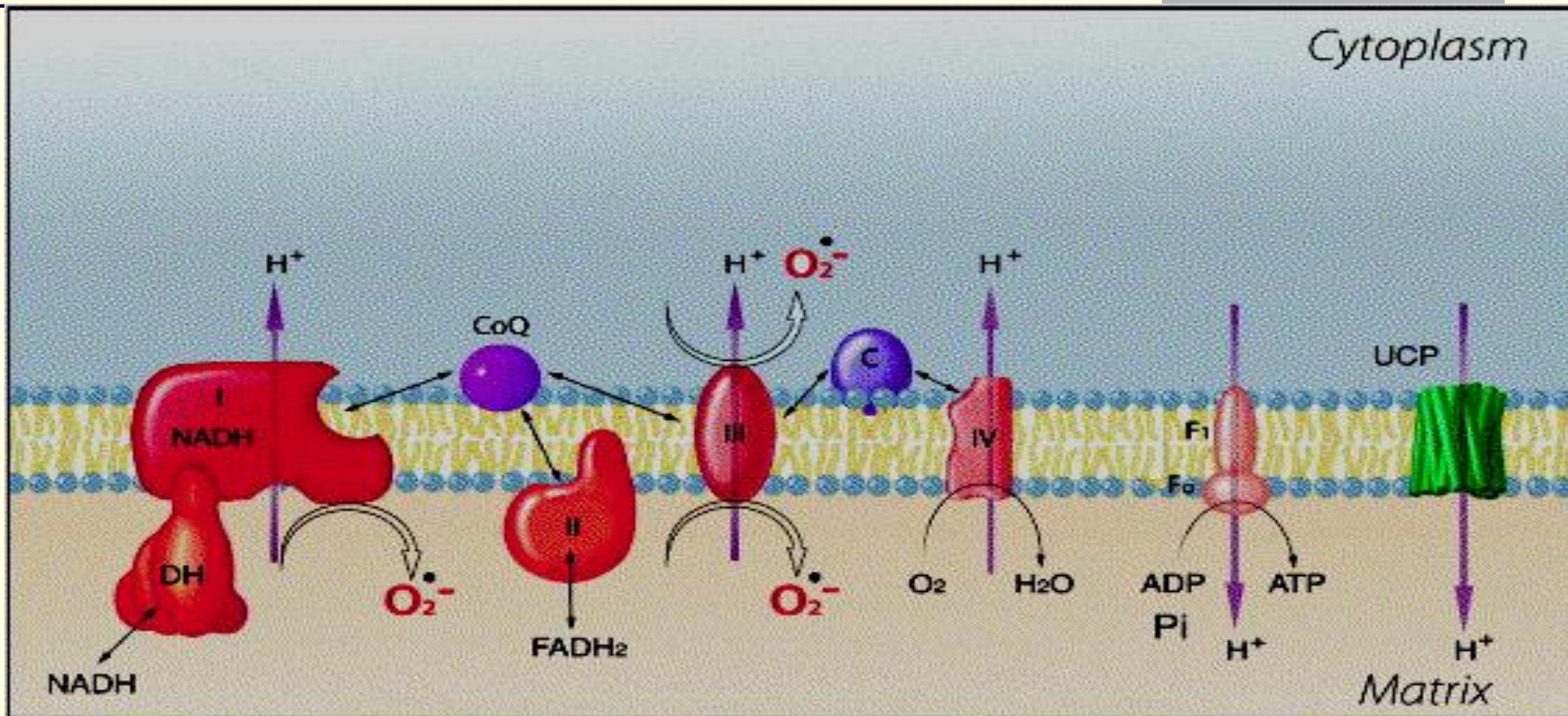
Los radicales derivados de un ácido graso insaturado:

- El peroxinitrito $\text{ONOO}\bullet$;
- El monóxido de azufre $\text{NO}\bullet$.

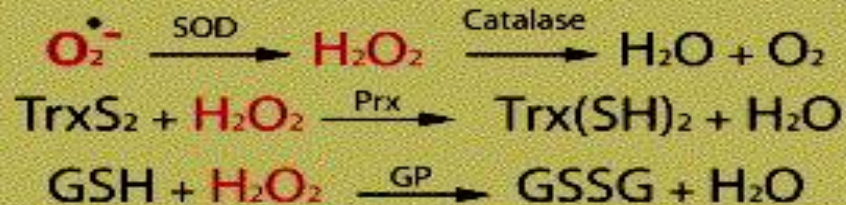
Especies reactivas del oxígeno - ERO

- Son generadas por diferentes vías metabólicas
- El SOD (superóxido dismutasa) convierte O_2 en H_2O_2
 - Este último es degradado en H_2O por la glutatión (GSH) peroxidasa y la catalasa
- H_2O_2 acarrea un producto muy reactivo y nocivo, el radical hidróxilo OH

Generación de oxidantes por la cadena respiratoria mitocondrial: NADH deshidrogenasa y citocromo oxidasa



Antioxidant Scavenger Reactions:



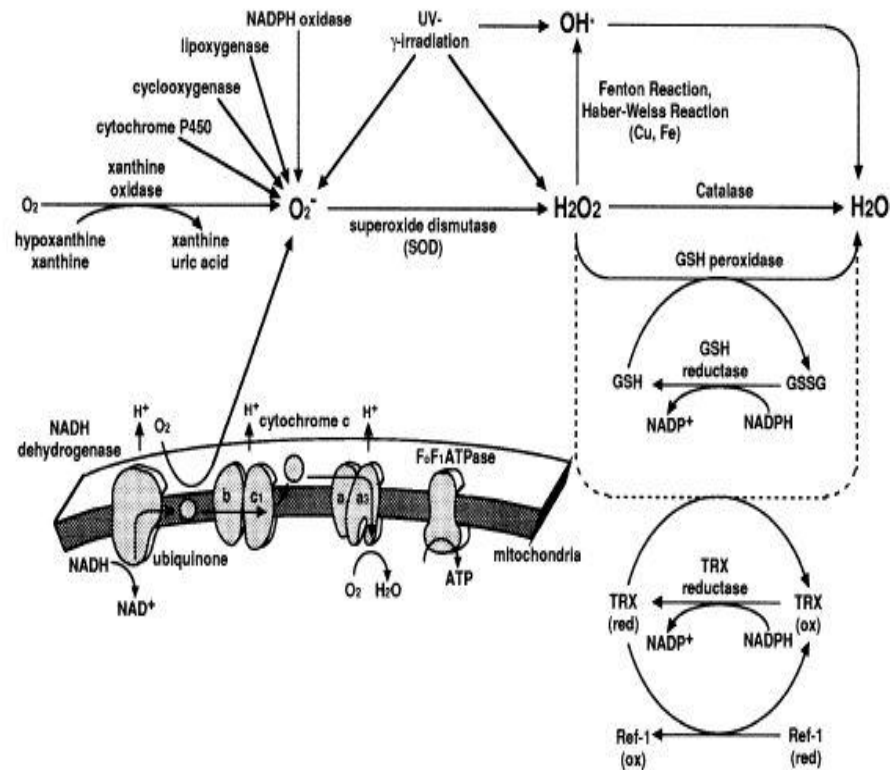
Especies reactivas del oxígeno obtenidas por diferentes sistemas

- **Membrana plasmática:**
 - **Lipooxigenasa**
 - **Ciclooxigenasa**
- **Mitocondria:**
 - **Sistema de transporte de electrones**
- **Citosol:**
 - **Xantina oxidasa**
 - **Hemoglobina**
 - **Catecolaminas**
 - **Metales de transición Fe 2+3+ Cu 1+2+**
- **Peroxisoma:**
 - **Oxidasas**
 - **Flavoproteínas**
- **Retículo endoplasmático:**
 - **Citocromo P-450**

Organismos productos de los radicales libres de manera continúa

Son producidos en el curso de procesos fisiológicos:

- ❖ durante la respiración mitocondrial
- ❖ dentro de los mecanismos patológicos

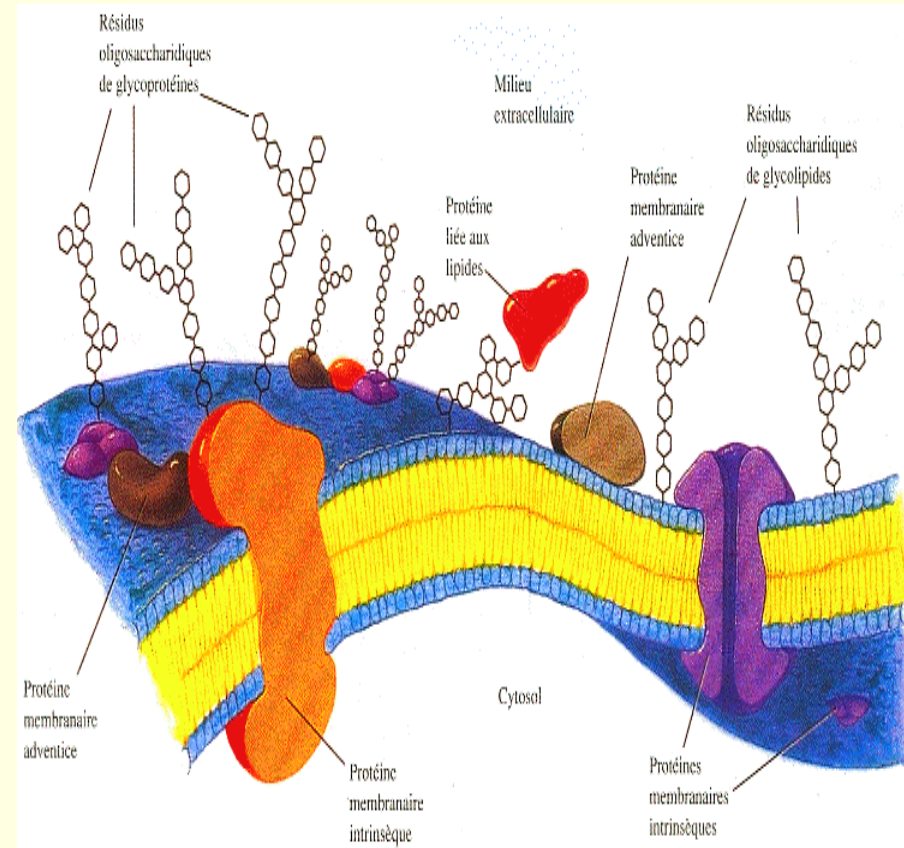


Oxidación – fuente de contaminantes

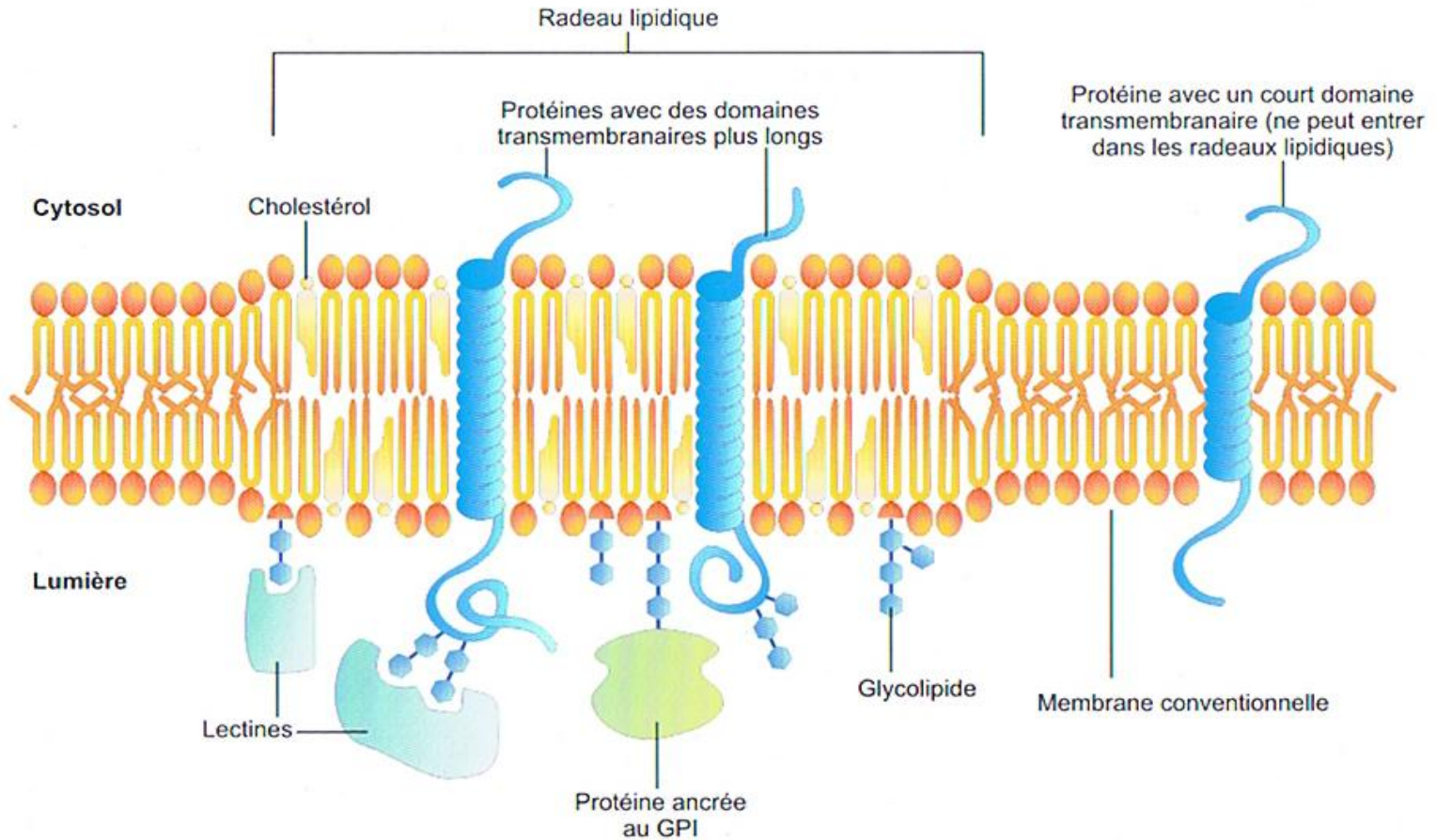
- Efectos nocivos de la oxidación:
 - ❖ produce la oxidación de los metales
 - ❖ las manzanas se pudren
 - ❖ la mantequilla se pone rancia
- Un automóvil consume carburante y genera contaminación
- Las células del cuerpo utilizan oxígeno y dejan contaminantes – los radicales libres

Los radicales libres son nocivos:

- ❖ Dañan las paredes de las células
- ❖ Destruyen fosfolípidos de las membranas celulares
- ❖ Causan la apoptosis celular
- ❖ Trastocan la estructura del ADN
- ❖ Son causa probable de cáncer



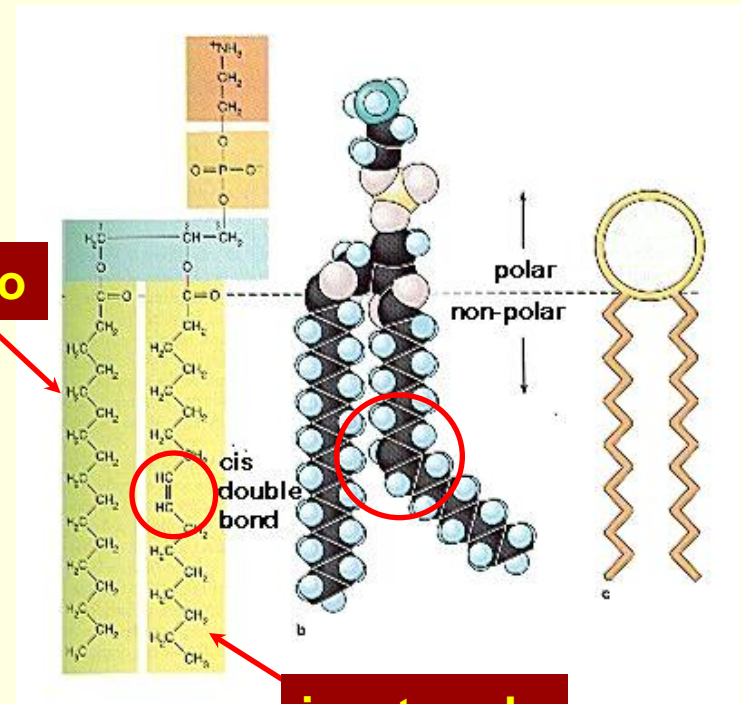
Asymétrie longitudinale des membranes



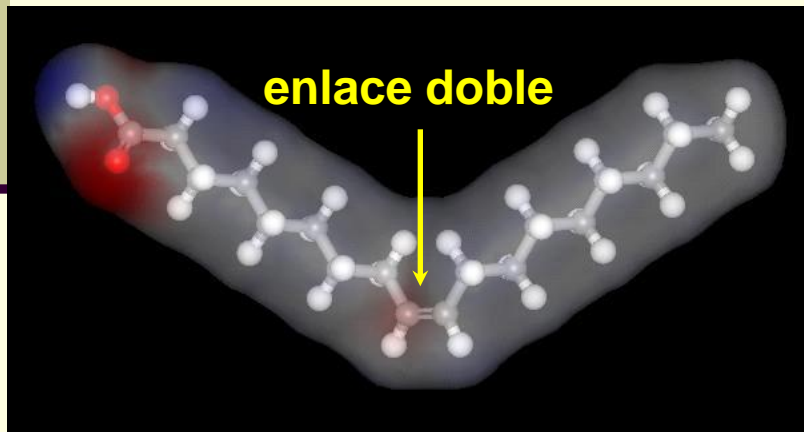
La fluidez de la membrana depende de su contenido en ácidos grasos insaturados.

Los ácidos grasos insaturados son curvos (los saturados son rectilíneos).

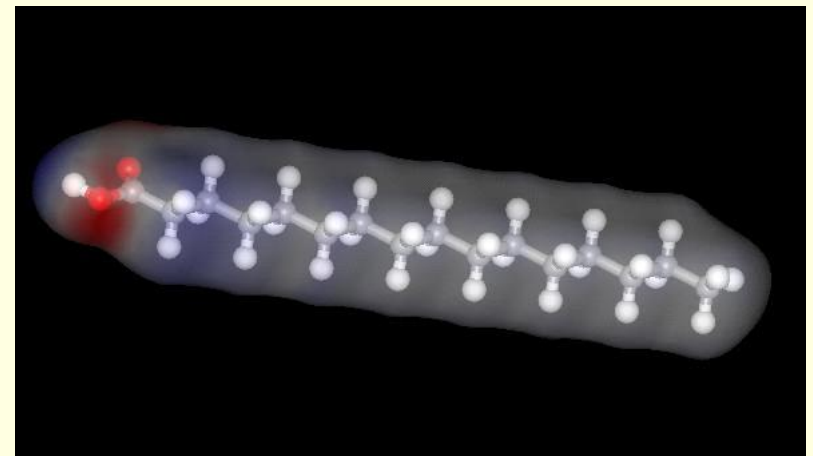
saturado



insaturado



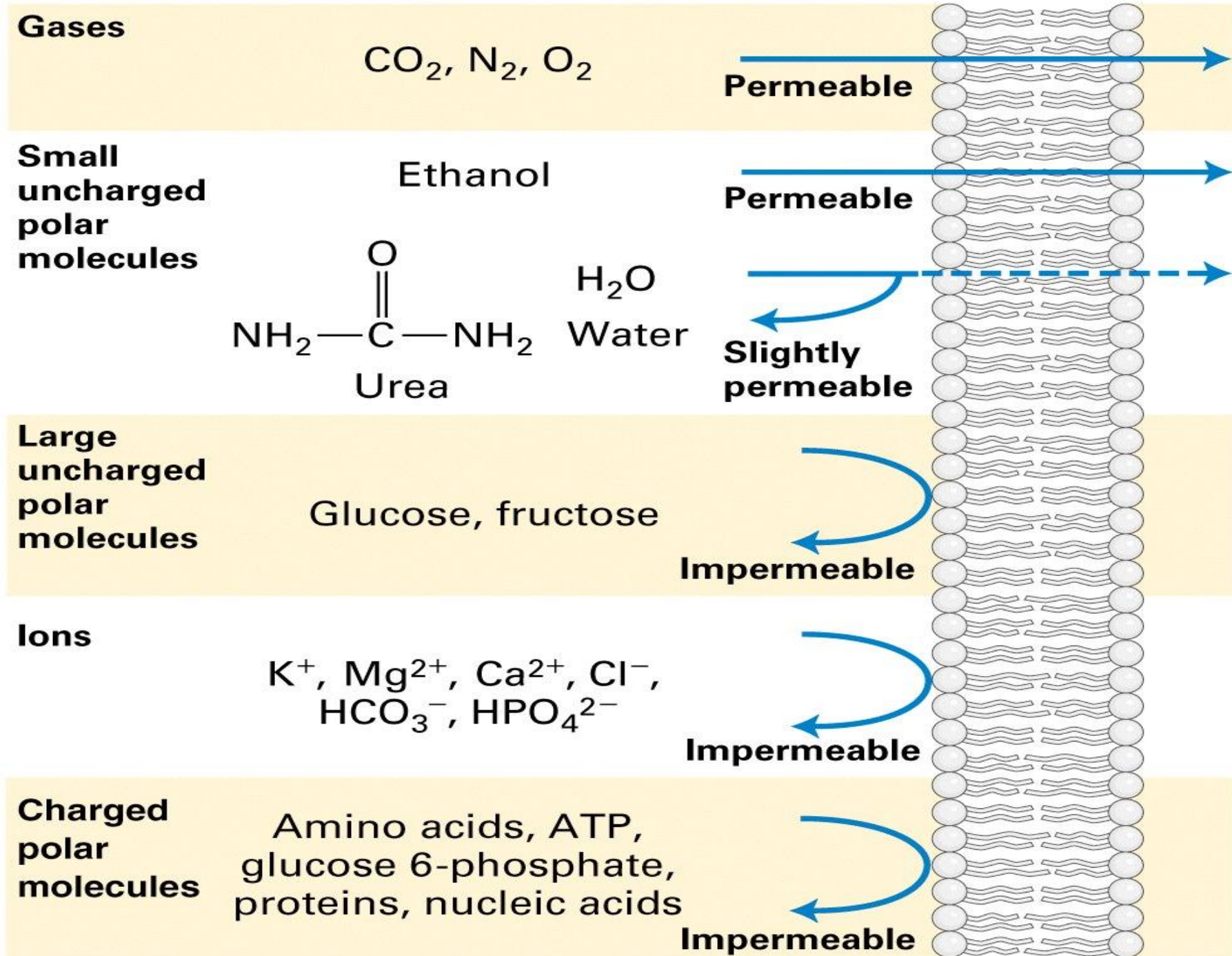
Ácido oleico (insaturado)



Ácido palmítico (saturado)

Consecuencias de la peroxidación lipídica

- Doble capa fosfolipídica de la membrana plasmática
 - disminución de la fluidez
 - augmentation de la charge négative de surface aumento de la carga negativa de la superficie
- Membranas de los orgánulos
 - desactivación de las enzimas membranosas
 - oxidación de grupos tioles, aumento de la permeabilidad
 - inflamación de mitocondrias e inhibición de la cadena respiratoria
 - Pérdida del citocromo c



Aplicación directa de los oxidantes sobre el ADN

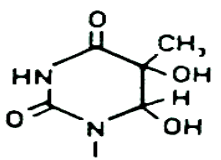
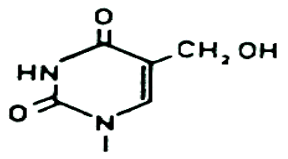
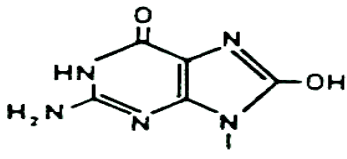
Base modifiée	Mécanisme de réparation	Paramètres biologiques connus influencés par la modification
 <p>Thymine-glycol</p>	N-glycosylase	Cause une inhibition du fragment Klenow de Pol I
 <p>5-hydroxyméthyl-uracile</p>	N-glycosylase	Provoque des mutations
 <p>8-hydroxyguanine</p>	Inconnu	<p>Cause une mauvaise incorporation de base adéquate si elle est présente dans l'ADN parent</p> <p>Est trouvée dans l'ADN de tissus cibles en voie de cancérisation</p>

Tableau II. BASES DE L'ADN MODIFIÉES (d'après Floyd, 1990).

Algunas causas de los radicales libres

<u>Toxinas</u>	<u>Medicamentos</u>	<u>Contaminantes del aire</u>	<u>Radiación solar y sustancias ingeridas</u>
tetraclorito de carbono	adriamicina	monóxido de carbono	alcohol
paraquat	bleomicina	óxido nítrico	alimentos ahumados
benzo-a-piureno	mitomicina C	aldehídos	alimentos al BBQ
anilina (colorantes)	nitrofurantoína	nitrato	frituras
tolueno	clorpromazina	alquilos	

Agentes oxidantes

- Tabaco
- Alcohol
- Ultravioletas
- Envejecimiento
- Certains médicaments
- Alimentación desequilibrada
- Estrés
- Contaminación
- ...



Oxidación – anti-oxidación

- El proceso de oxidación y de anti-oxidación es continuo, normalmente en equilibrio
- Nuestras células contienen anti-oxidantes
 - ❖ agentes que neutralizan los radicales libres aportándoles un electrón
- A veces se rompe el equilibrio
 - ❖ un desarreglo en la destrucción de estos radicales

Estrés oxidativo

- El equilibrio es la clave del éxito
- Puede romperse cuando:
 - ❖ los sistemas de defensa enzimáticos no son eficaces
 - ❖ la producción de radicales libres es anormalmente elevada
 - ❖ la alimentación no contiene suficientes anti-oxidantes
- En ese caso, nuestro cuerpo es desbordado:
 - ❖ Es lo que se llama *estrés oxidativo*

Estrés oxidativo

- La lista de males causados por los radicales libres es cada día más larga
- Ha aparecido una nueva rama de la medicina:
 - ❖ la biología de los radicales libres
 - ❖ estudia las enfermedades y los efectos nocivos del estrés oxidativo

Sobre el proceso de oxidación

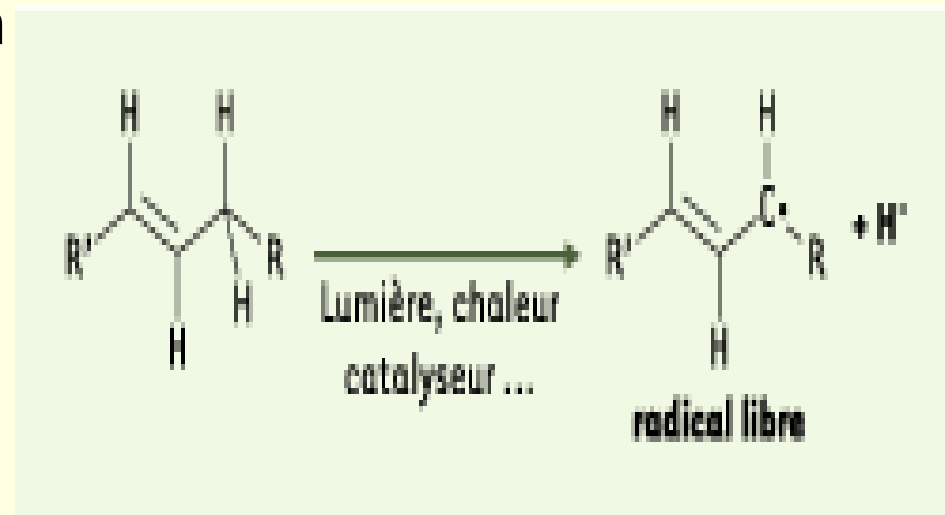
Los mecanismos de oxidación de los compuestos insaturados biológicos

- ácidos grasos
- carotenoides
- polifenoles

son a menudo reacciones radicalarias con el oxígeno molecular y presentan tres fases principales.

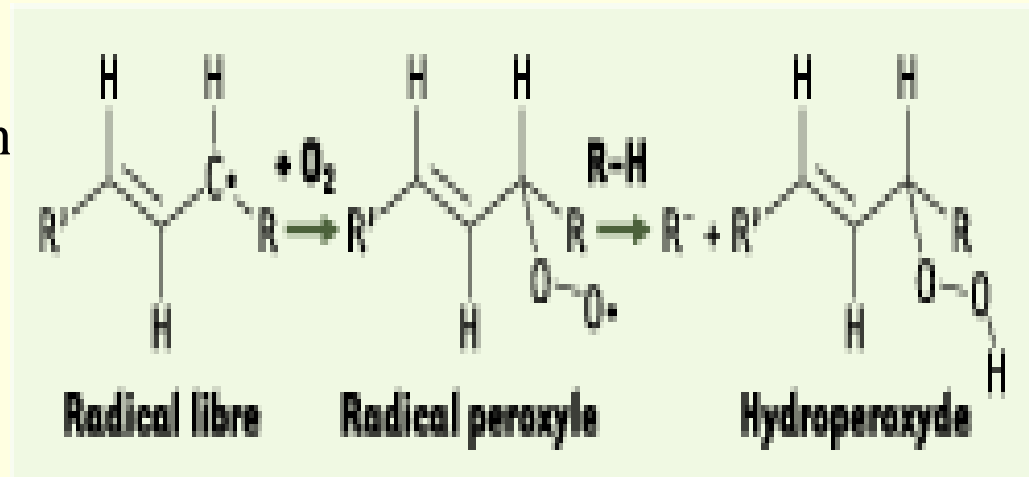
La fase de desencadenamiento

- Se forma un primer radical libre
- La extracción del protón es facilitada por:
 - El calor (agitación molecular)
 - las radiaciones
 - Los catalizadores (metales: Cu, Fe, Co, Mn, Ni...).

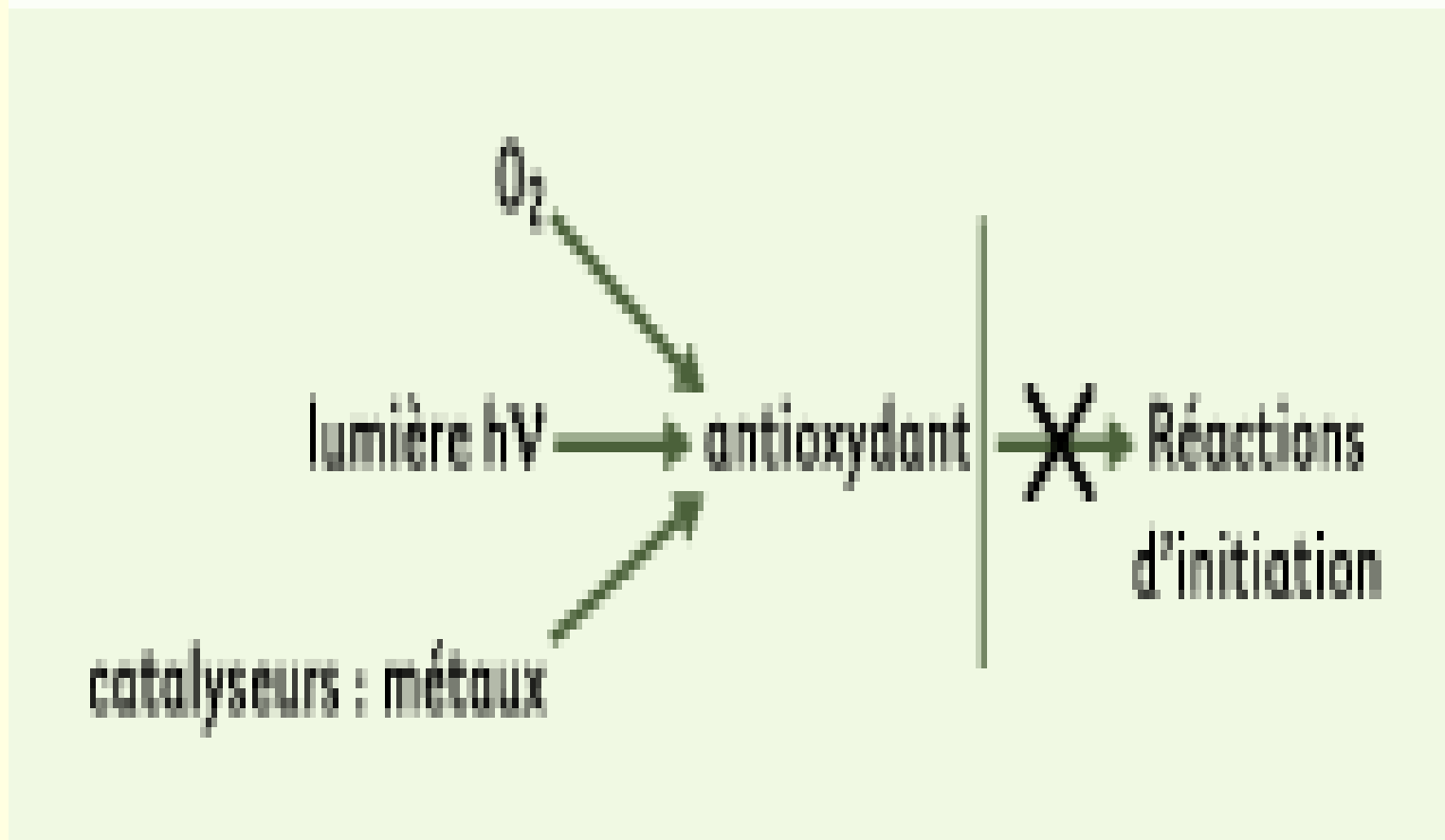


La fase de propagación y de terminación

- El oxígeno forma un radical peroxilo
 - Reacciona con otra molécula y conduce a un nuevo radical libre y a un hidroperóxido
- Los hidroperóxidos inestables se escinden en compuestos más cortos
- La fase de terminación
 - se recombinan diferentes radicales formados



Foncción de los anti-oxidantes



Protectores químicos endógenos

- Moléculas que se oponen al fenómeno del estrés oxidativo al reaccionar contra los radicales libres
 - Actúan substituyendo las metas biológicas del ataque radicalario
- Son generalmente reductores químicos: donantes de electrones o de hidrógeno
 - los alcoholes
 - los tioles
 - los fenoles



A - H : antioxydant, donneur de H⁺

LE STRESS OXYDATIF ET SES CONSEQUENCES

RADICAL HYDROXYLE

PEROXYNITRITE

ION SUPEROXYDE OXYGENE SINGULET

RADICAUX LIBRES

VIEILLISSEMENT
des GENES

ATHEROSCLEROSE

détérioration
des ACIDES GRAS

oxydation
des PROTEINES

altération
cellulaires

MALADIES
NEURODEGENERATIVES
IMMUNITAIRES

dégradation des
MEMBRANES
CELLULAIRES

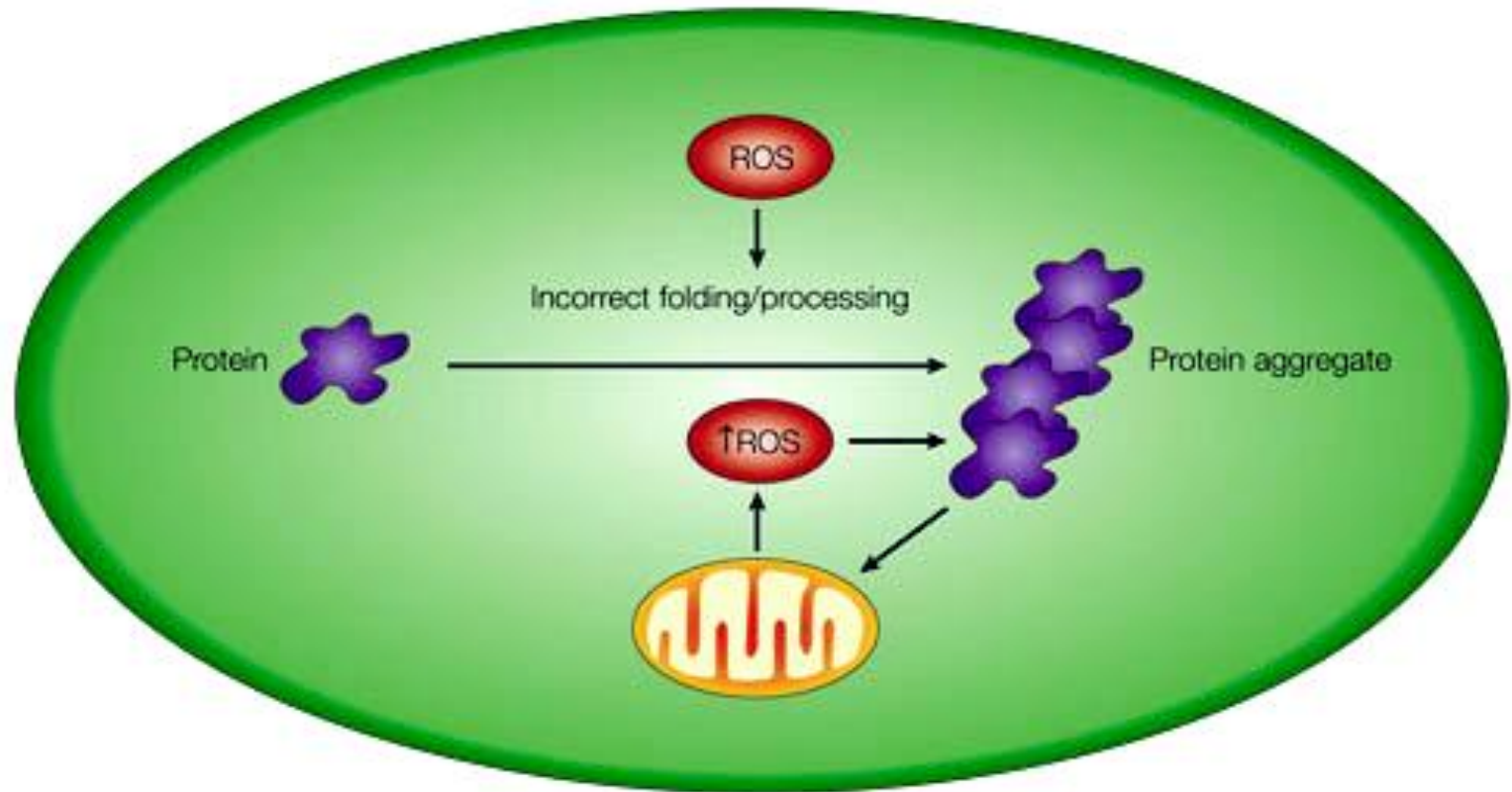
diminution des
DEFENSES

maladies

Enfermedades asociadas con el estrés oxidativo:

- Problemas cardíacos
- Arteriosclerosis
- Cáncer
- Poliartritis reumatoide
- Osteoporosis
- Envejecimiento prematuro
- Cataratas
- Enfermedad de Parkinson
- Enfermedad de Alzheimer

Papel de la oxidación de las proteínas en el envejecimiento



Diseases Caused by Free Radical Damage

Alzheimer's Disease
Hangover
Memory Loss
Senile dementia
Stroke

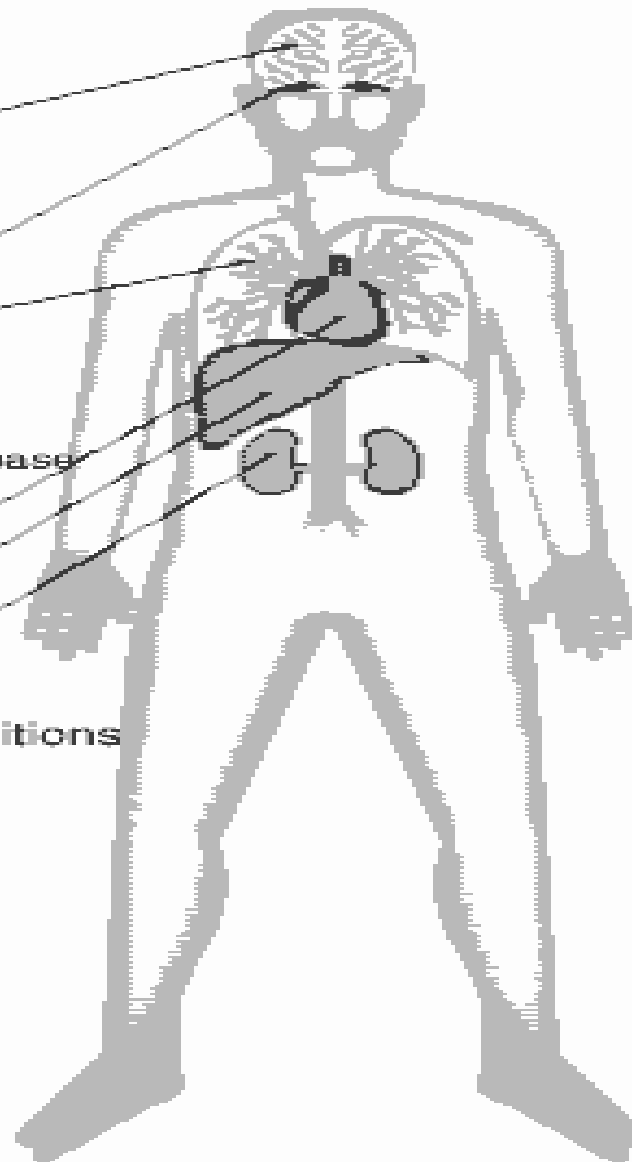
Cataracts
Glaucoma
Macular
degeneration

Emphysema
Alcohol-induced
heart and gastroin-
testinal disease
Atherosclerosis
Coronary artery disease
Heart attack
Heart disease

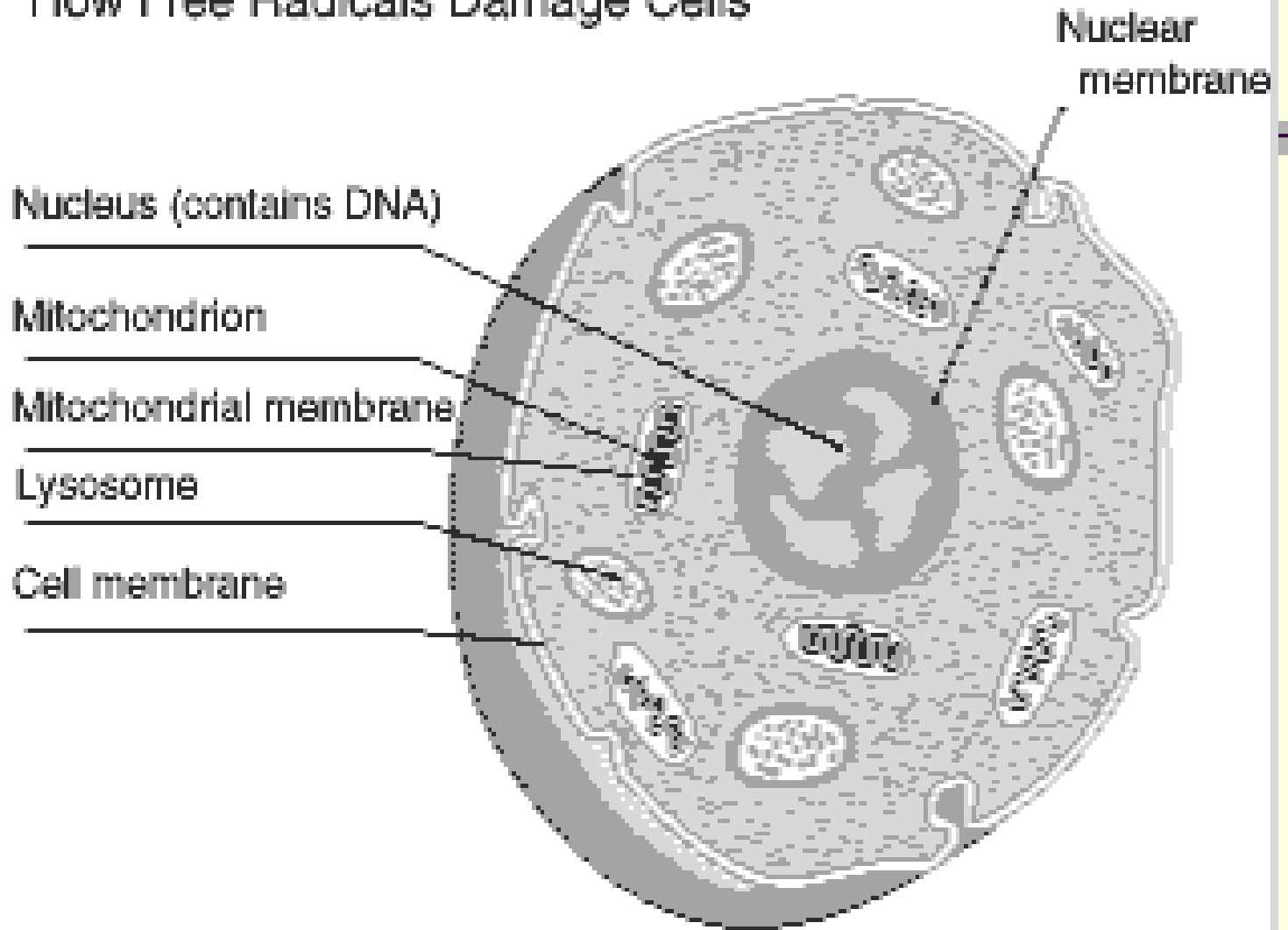
Cirrhosis of the Liver
Kidney Failure

Whole Body Conditions

Autoimmune disease
Cancer
Circulatory problems
High blood pressure
Lupus
Multiple sclerosis
Muscular dystrophy
Parkinson's disease
Rheumatoid arthritis
Side effects of
medication

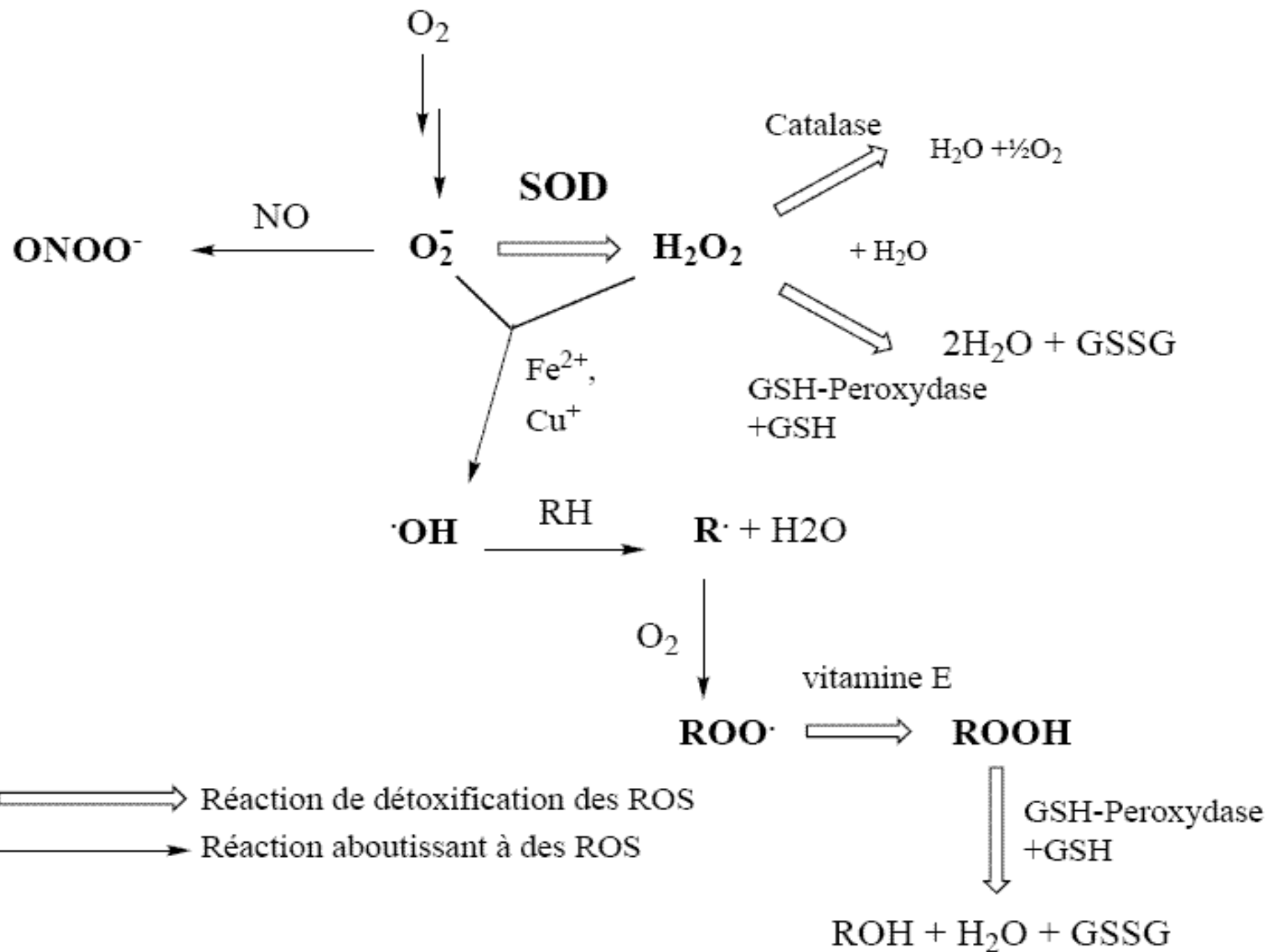


How Free Radicals Damage Cells



Tres categorías de protección contra los radicales oxigenados

1. Ciertas proteínas que quelatan los iones hierro, cobre
 - limitación de la disponibilidad de metales por enlace a proteínas
2. Enzimas que transforman esos radicales en moléculas inofensivas
 - ❖ el superóxido dismutasa (SOD)
 - ❖ el glutatión peroxidasa (GPx)
3. Los antioxidantes de origen nutricional



El glutatión peroxidasa (GPx)

- La enzima citosólica constituida por 4 sub-unidades
 - cada una contiene un átomo de selenio
- Transforma los hidroperóxidos orgánicos y peróxidos en alcoholes inofensivos:



- El glutatión reducido (GSH) es transformado en glutatión oxidado GSSG que será regenerado por otra enzima, el glutatión reductasa

La importancia del glutatión para el GPx

- El glutatión (GHS) - un actor central en el proceso de neutralización de las ERO
- Un tripéptido fabricado al interior de la célula formado por 3 aminoácidos:
 - el ácido glutámico
 - la glicina
 - la cistina
 - importancia de su grupo tiol (SH)

La cantidad de GSH varía con la edad

■ La importancia de la cisteína

- presente en las verduras crucíferas
 - col
 - col de Bruselas
 - brócoli
 - coliflor

■ La pérdida de glutatión según la edad:

- 0 a 20 años pérdida de 10%
- 21 a 30 años pérdida de 15%
- 31 a 40 años pérdida de 25%
- 41 a 50 años pérdida de 34%
- 51 años... pérdida de 40%...!

Utilidad del GSH para la salud

- Ese tripéptido es el antioxidante más importante de nuestro cuerpo
 - se sitúa al interior de la célula
- Libera el hígado de agentes químicos
 - los medicamentos
 - los contaminantes

Condiciones necesarias para la actividad del GPx

- Cantidad indispensable de selenio
 - un cofactor alimentario
- Cantidad sistémica del GSH
 - un cofactor alimentario
- Ejercicio físico regular de 30 min

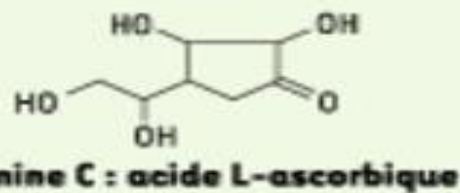
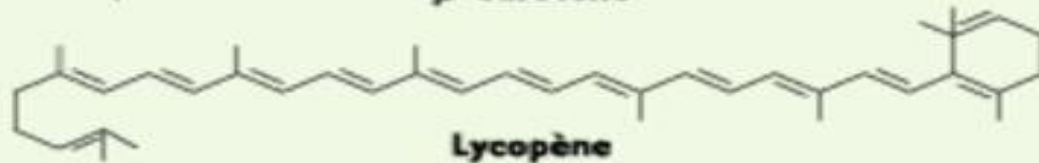
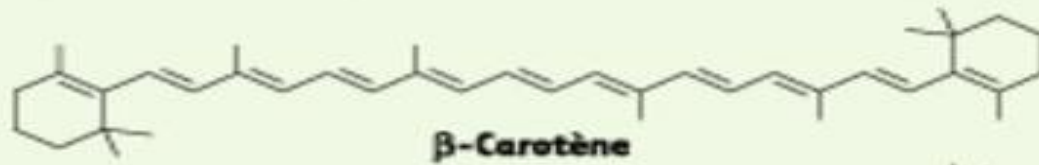
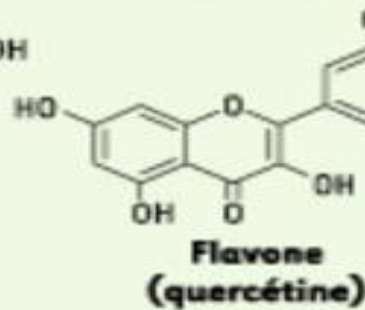
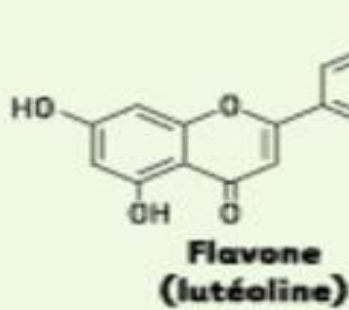
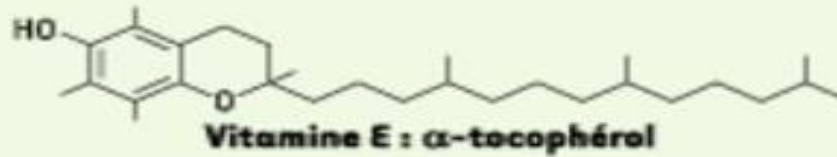
Los antioxidantes de origen alimentario

- Alimentación rica en frutas y verduras protege contra el estrés oxidativo
- Ciertos antioxidantes puede ser regenerados *in vivo*:
 - la posibilidad de cumplir repetidas veces su función de antioxidante
 - ese fenómeno requiere la presencia de otros reductores que pueden “reparar” el antioxidante desnaturalizado
 - el ascorbato

Antioxidantes

- Los antioxidantes cortocircuitan el mecanismo de oxidación – se oxidan en su lugar
 - ❖ la vitamina E
 - ❖ la vitamina C
 - ❖ el caroteno (precursor de la vitamina A)
 - ❖ el selenio – elemento del glutatión peroxidasa
 - ❖ el zinc
 - ❖ los polifenoles

Los compuestos con propiedades antioxidantes

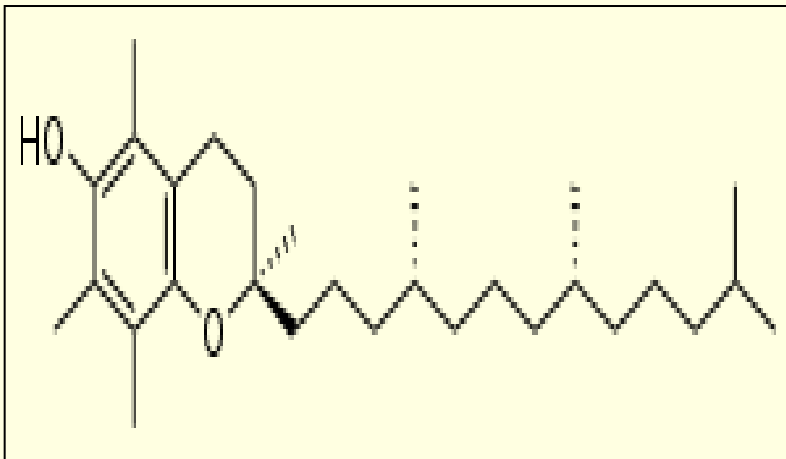


La vitamina E

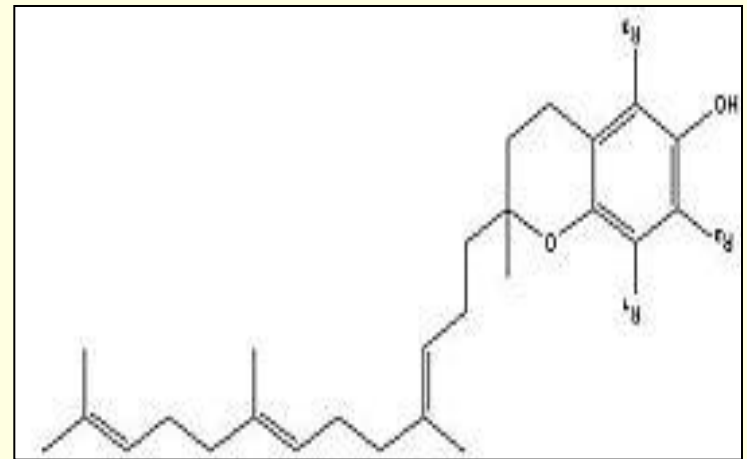
- El término de vitamina E designa la familia constituida por los:
 - tocoferoles
 - tocotrienoles
- La forma más activa: el α -tocoferol
 - principal antioxidante liposoluble en el plasma
 - capaz de captar el oxígeno singlete y de reaccionar con el radical hidroxilo
 - su principal función es la de reaccionar con el radical peróxilo para formar un radical tocoferol

Vitamina E

■ Tocoferol



■ Tocotrienol



La diferencia: los enlaces dobles al final de la cadena lateral isoprenoide

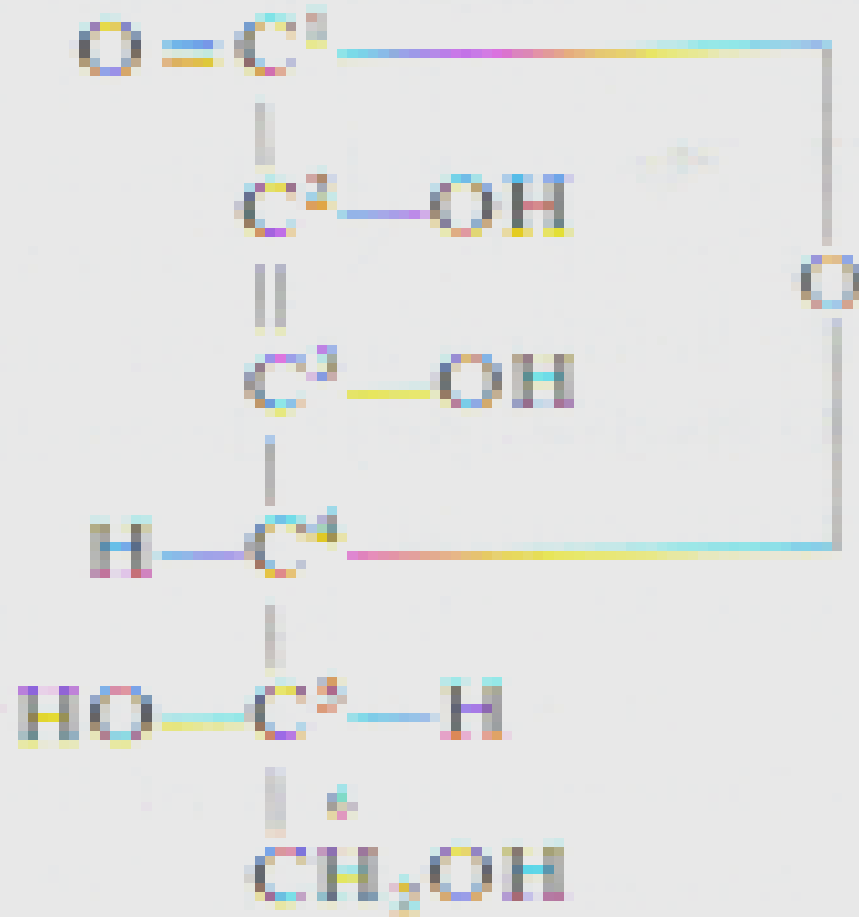
....continuación

- La vitamina E actúa en sinergia con otros sistemas de defensa antioxidantes
 - el selenio o el glutatión
 - la vitamina C – reduce el radical tocoferol para regenerar el α -tocoferol
- Una dosis de 12mg/día cubre las necesidades de vitamina E de un adulto
 - en los aceites vegetales, el germen de trigo, las nueces y ciertas verduras de hoja verde

La vitamina C - ácido ascórbico

- Capta los aniones superóxidos, del peróxido, del peróxido de hidrógeno, del hipoclorito, de los radicales hidroxilos, peróxidos y del oxígeno singlete
 - el más importante antioxidante de fluidos extracelulares
- La vitamina C protege las biomembranas
 - capta los radicales peróxilos antes que inicien la peroxidación lipídica
- Las recomendaciones: una dosis de 110mg/día para los adultos, con aportes suplementarios de 20 a 40mg para los fumadores
 - cerca de 20% de los adultos no consumen suficiente vitamina C
 - las principales fuentes de vitamina C son los cítricos et las verduras

Vitamina C

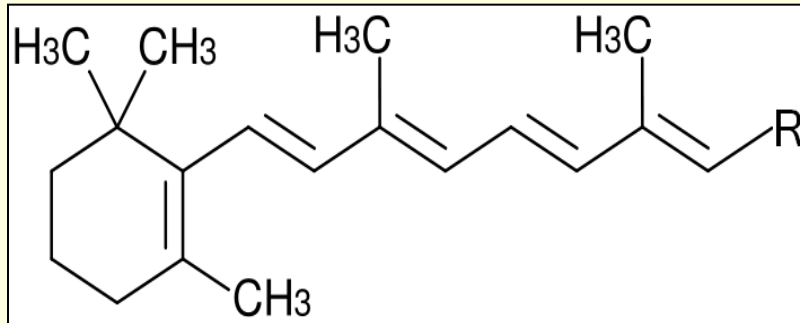


Los carotenoides

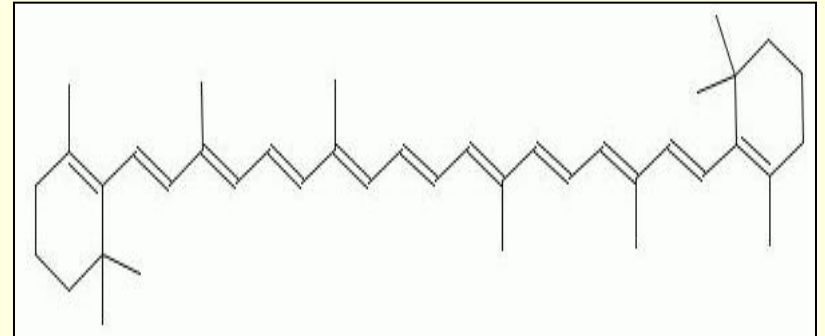
- Pigmentos de muchas frutas y verduras rojas y anaranjadas
 - actúan como provitaminas A
 - sobre 600 carotenoides, una cincuentena, entre los cuales el β -caroteno, son precursores de la vitamina A
- Son potentes agentes antiradicalarios
- Los aportes diarios recomendados
 - entre 1,5 y 2,5 mg/día
- En las zanahorias, los tomates, los melones, las espinacas, los porotos verdes y el maíz.

Los carotenoides

■ La vitamina A



■ El beta-caroteno



- Su estructura química está compuesta por dos retinoles unidos
- La molécula se divide en dos por hidrólisis para convertirse en retinol

El zinc - propiedades antioxidantes

- Su mecanismo sigue siendo algo desconocido
 - inhibe la producción de especies radicalarias al entrar en competencia con ellas
 - entra en competencia con el hierro y el cobre disminuyendo
 - su absorción intestinal
 - la quelación de estos últimos por la cisteína
 - protege los grupos tiol de las proteínas contra la oxidación del hierro, lo que impide la formación de puentes disulfúricos intramoleculares
 - inhibe la peroxidación lipídica y tiene un papel importante como estabilizador a nivel membranario.

El zinc

- Las necesidades en zinc dependen del régimen alimentario que hace variar su absorción intestinal
 - Aportes de más o menos 7mg/día para la mujer y 9mg/día para el hombre
- Una carencia de zinc puede ser debida a:
 - aportes insuficientes
 - el alcoholismo
 - una insuficiencia hepática o renal
 - una malabsorción

El selenio - una defensa contra el estrés oxidativo

- Protege las células contra los ataques radicalarios:
 - mantiene la integridad de la membrana celular
 - disminuye el riesgo de lesiones oxidativas de las biomoléculas
- Ese papel de protector es completado por otras funciones:
 - la detoxificación de los metales pesados (cadmio, mercurio o plomo)
 - la activación de la metabolización de los xenobióticos orgánicos
- Presente en:
 - las proteínas animales: la carne, los huevos, el pescado, la leche
 - los cereales
 - ciertos frutos secos
- La cantidad diaria recomendada: 70 $\mu\text{g}/\text{día}$
 - una carencia: el consumo promedio es más cerca a 40 $\mu\text{g}/\text{día}$

Piense en el selenio : radicalmente protector

Alimento	Microgramao (µg)	Porcentage del valor diario (VD)
Nueces de Brasil, secas, no blanqueadas, 1 onza	544	780
Atún, magro, enlatado en aceite, escurrido, 3 onzas	63	95
Carne de vacuno, cocida, 3½ onzas	35	50
Espagueti con salsa de carne, congelado, plato, 1 porción	34	50
Bacalao, cocido, 3 onzas	32	45
Pavo, carne magra, asado, 3½ onzas	32	45
Asado de ternera, carne magra, 3 onzas	23	35
Pechuga de pollo, carne solamente, asada, 3½ onzas	20	30
Fideos, enriquecidos, hervidos, 1/2 taza	17	25
Macarrones, codos, enriquecidos, hervidos, 1/2 taza	15	20
Huevo, entero, 1 mediano	14	20
Queso cottage, magro 2%, 1/2 taza	12	15
Avena, instantánea, enriquecida, cocida, 1 taza	12	15
Arroz, blanco, enricquecido, grano largo, cocido, 1/2 taza	12	15
Arroz, integral, grano largo, cocido, 1/2 taza	10	15
Pan, enriquecido, trigo integral, industrial, 1 rebanada	10	15
Nueces, secas, 1 onza	5	8

Los polifenoles

- Derivados glucosídicos:
 - muchas frutas y verduras
 - ciertas especies: la canela, el tomillo, el romero...
 - bebidas: el té, el vino tinto, la cerveza
 - el chocolate
- Esos constituyentes se reparten en:
 - flavonoides
 - ácidos fenólicos
 - lignanos y estilbenos
- Su contenido en polifenoles así como su biodisponibilidad varía de una fuente a otra

Los polifenoles

- Tienen una gran actividad antioxidante
 - Una ingestión de 80 g de chocolate disminuye la peroxidación lipídica
- No hay dosis cotidiana recomendada
- Ciertas fuentes consideran que el papel protector está asegurado por el consumo de:
 - un vaso de vino (más o menos 10mg de polifenoles)
 - 3 a 6 tazas de té verde por día.

Los suplementos

- A pesar de la relación bien establecida entre el estrés oxidativo y los riesgos de varias enfermedades
 - los suplementos de antioxidantes permanecen decepcionantes
 - no habría evidencia relativa a sus beneficios
- Varios estudios distintos han logrado resultados:
 - no concluyentes
 - contradictorios
 - ninguno a podido demostrar el efecto protector del consumo de suplementos de antioxidantes para prevenir el cáncer
 - una excepción, el licopeno para el cáncer de mama en las mujeres menopáusicas

Los suplementos – ¡prudencia!

- Los estudios han demostrado:
 - la necesidad de ser prudentes en lo relativo a la dosis utilizada
 - la inutilidad aparente de los suplementos en fuertes dosis
- Las necesidades en sustancias antioxidantes son muy distintas de un individuo a otro
 - varían según el sexo, la edad, el régimen, así como una multitud de otros factores
- Es importante conocer bien los efectos secundarios de un cierto captor
 - las consecuencias dañinas son a veces inherentes a su aplicación

Conclusiones

- El poder antioxidante de los alimentos contribuye a disminuir el riesgo de patologías relacionadas con el estrés oxidativo
 - los aportes cotidianos recomendados de aquellos sigue siendo un objeto de debate en el mundo científico
 - para la mayoría de la gente, las cantidades ingeridas no son suficientes
- Una política de prevención nutricional sería deseable para establecer:
 - el aporte eficaz
 - las concentraciones sanguíneas suficientes en agentes antioxidantes para proteger mejor el organismo contra los ataques radicalarios

