

ENCUENTRO INTERNACIONAL DE ESCUELAS DE OZONOTERAPIA



Real academia Nacional de Medicina
Cursos post-encuentro de ozonoterapia
Madrid 5 Junio, 2010

ASPECTOS BÁSICOS Y CLÍNICOS DEL BALANCE REDOX



Gregorio Martínez Sánchez, Pharm.D, Ph.D.

gregorcuba @ yahoo.it



5 de junio de 2010

Tema 1. Introducción. Conceptos Básicos

Como se generan las Especies Reactivas del Oxígeno

Tema 2. Daño oxidativo

Antioxidantes

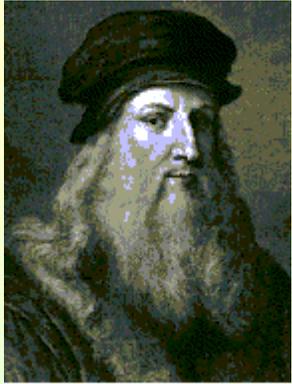
Tema 3. Biomarcadores

Diagnostico clínico

**Hotel Tryp Ambassador
Cuesta de Santo Domingo, Madrid**

ENCUENTRO INTERNACIONAL DE ESCUELAS DE OZONOTERAPIA

**Real academia Nacional de Medicina
Cursos post-encuentro de ozonoterapia**



Leonardo da Vinci
(1452-1519)

Artista:

Pintor

Escultor

Científico:

Ingeniería

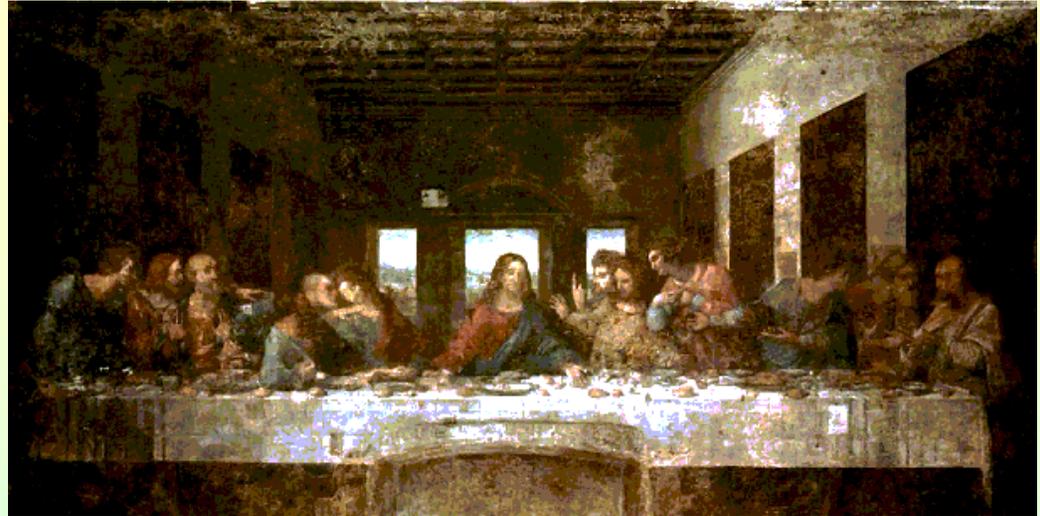
Arquitectura

Anatomía

Zoología

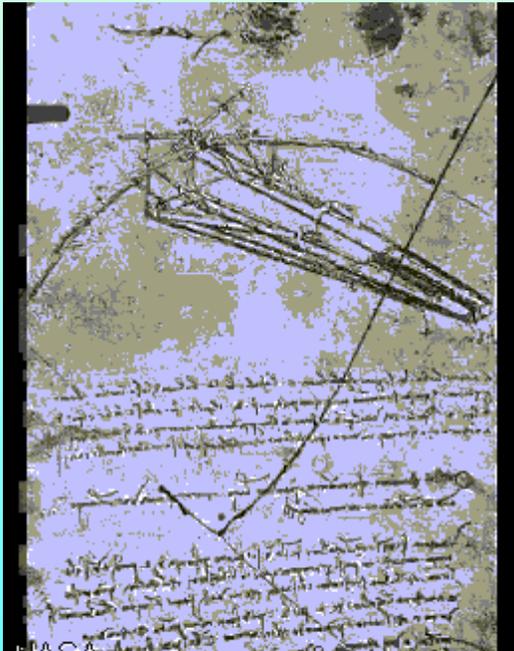
Astronomía

Geografía Geología



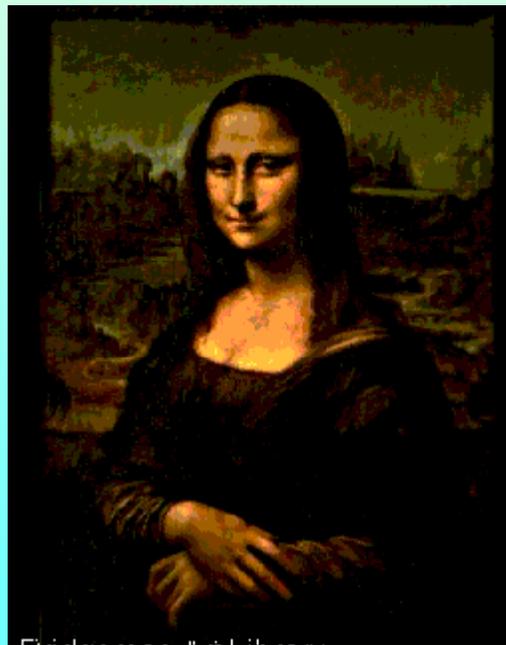
La última Cena

Una de las pinturas religiosas más famosas de todas las épocas (1495-1497) decora la iglesia de Santa Maria delle Grazie, Milán, Italia.



Ornitopter

Dibujo de un artefacto para volar



Mona Lisa

Mona Lisa (1503-1506)



La virgen de las Rocas

1485-1506 Louvre, Paris

REGLAS PARA LA DISCUSIÓN EFECTIVA EN GRUPO

- Oír y respetar los puntos de vista de todos los miembros del grupo
- Ayudar a que todos se sientan parte de la discusión del grupo
- Nunca diga que usted personalmente no está de acuerdo con alguien, mas bien diga que usted opina de manera diferente
- No se considere obligado a refutar a alguien que tenga una opinión diferente a la suya

REGLAS PARA LA DISCUSIÓN EFECTIVA EN GRUPO (Cont.)

- Ayude conscientemente a que otros participen
- Sea abierto y propicie que los demás digan lo que piensan
- Mantenga su participación en los niveles mínimos para que todos puedan participar
- Cada miembro es responsable del desarrollo exitoso de la discusión
- La única pregunta estúpida es la que no se hace
- Manténgase abierto y busque los méritos de las ideas de los demás
- Evite cualquier actitud que retrase el desarrollo de la actividad

REGLAS PARA LA DISCUSIÓN EFECTIVA EN GRUPO (Cont.)

- Evite los conflictos personales
- Evite ser crítico y sarcástico con otros miembros del grupo
- Nunca subestime las ideas, preguntas, etc. de los demás
- Evite las conversaciones que distraigan la atención del asunto que es tratado
- Mantenga una actitud amistosa y de apoyo
- Cuando sea apropiado resuma lo que se ha dicho

Oye y olvidarás
Ve y recordarás
Haz y entenderás

Proverbio Chino



¿Qué son los RL?

¿Quiénes son las ERO?

¿Cómo se forman las ERO?

¿Qué efectos producen las ERO?

¿Qué se conoce como balance redox?

¿Cuáles son los principales marcadores del estrés oxidativo?

¿Con qué mecanismos antioxidantes cuenta la célula para eliminar las ERO?

¿Qué evidencias demuestran la participación del estrés oxidativo en las enfermedades humanas?



ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

RECUENTO HISTÓRICO

1775 Joseph Priestley, Antoine Laurent Lavoisier y Carl Wilhelm Scheele, descubridores del oxígeno, sugirieron por primera vez que este gas podría ser tóxico a las células

1900 Moses Gomberg demostró la existencia del radical trifenilmetilo ($\text{Ph}_3\text{C}\cdot$)

1933 Linus Pauling (2 veces Premio Nobel) predijo la existencia del radical superóxido ($\text{O}_2\cdot^-$) basado en la teoría de la mecánica cuántica

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

RECUENTO HISTÓRICO (cont.)

1952 Conger & Fairchild (Proc Natl Acad Sci USA) **demonstraron** por primera vez que el **daño oxidativo** mediado por las Especies Reactivas de Oxígeno **ocurría en los organismos vivos** pues al aumentar la presión parcial de O_2 aumentaba la frecuencia de aberraciones cromosómicas en granos de polen

1954 Rebecca Gerschman *et al.* (Science) propusieron que **la toxicidad del oxígeno y el daño inducido por la radiación UV** tenían al menos un mecanismo común, posiblemente relacionado con la **formación de radicales libres**

RECuento HISTÓRICO (Cont.)

1954-1969

Críticas al trabajo de Gerscham *et al.* debido al hecho de que los radicales libres son extremadamente reactivos y poseen $t_{1/2}$ muy cortos como para poder tener algún impacto biológico.

1969

Joe McCord e Irwin Fridovich (Duke University, USA) demostraron que la **eritrocupreína** (una proteína que se encuentra en altas concentraciones en los eritrocitos) cataliza la descomposición del anión radical superóxido en H_2O_2 y O_2 . Esta enzima se llamó más tarde **Superóxido dismutasa**.

Descubrimiento de la Superóxido Dismutasa

Prof. Joe M. McCord, Ph.D.



- Constituyó uno de los avances más importantes en la biología debido a que sugirió por vez primera que los radicales libres de O_2 se producen *in vivo* en cantidades significativas
- Este hallazgo demostró que todos los organismos aerobios pueden sobrevivir gracias a que tienen mecanismos antioxidantes de defensa contra las ERO
- Representó un descubrimiento de gran importancia que revolucionó el pensamiento científico y contribuyó a comprender muchos fenómenos y procesos biológicos

Descubrimiento de la Superóxido Dismutasa

Prof. Joe M. McCord, Ph.D.



- Sobre la base de este descubrimiento se comenzaron a encontrar evidencias que demostraban la generación *in vivo* de ERO y la participación de las mismas en numerosas enfermedades humanas
- Millones de personas en el mundo están conscientes de la necesidad de consumir frutas, vegetales, suplementos vitamínicos antioxidantes para mantener una buena salud

RECuento HISTÓRICO (Cont.)

1973

Babior y colaboradores reportaron que una de las principales acciones bactericidas de los leucocitos era la **generación enzimática** de radical superóxido, peróxido de hidrógeno y otros **productos oxidantes** como el ácido hipocloroso. De esta forma se demostró que las células inflamatorias pueden mediar tanto **respuestas del huésped** al ataque de microorganismos (beneficiosas) como **reacciones inflamatorias adversas** (J Clin Invest)

1978

El grupo de McCord y Fridovich demuestra que la toxicidad biológica del anión radical superóxido se debe fundamentalmente a la **formación del radical hidroxilo** ($\cdot\text{OH}$)

RECUESTO HISTÓRICO (Cont.)

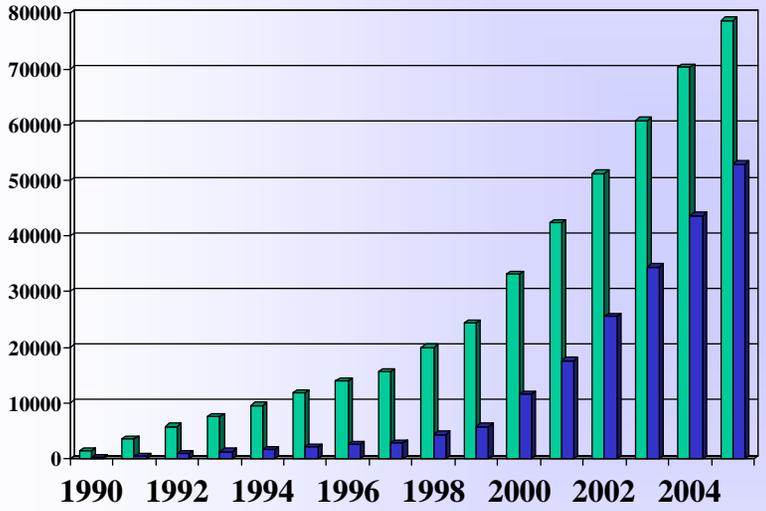
Finales de los años 1990

Robert Furchgott, Lou Ignarro and Ferid Murad describieron la naturaleza química y la vía biosintética de un mediador difusible de corto $t_{1/2}$ responsable de la relajación del músculo liso vascular, identificado como óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$)

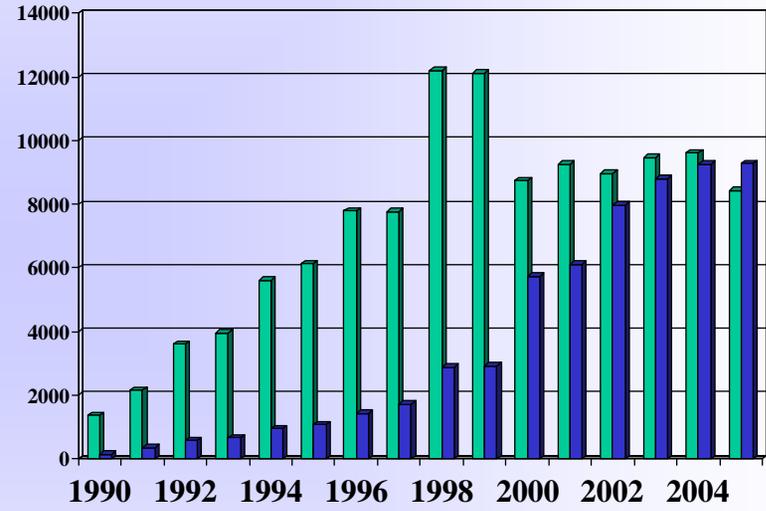
- Representó el descubrimiento de un nuevo radical libre reconocido como un mediador central del flujo sanguíneo y la entrega de O_2 a los tejidos
- Demostró que las ERO juegan un papel crítico no sólo en la respuesta inflamatoria y en el daño tisular sino que también regulan la transducción de señales intracelulares



Accumulative



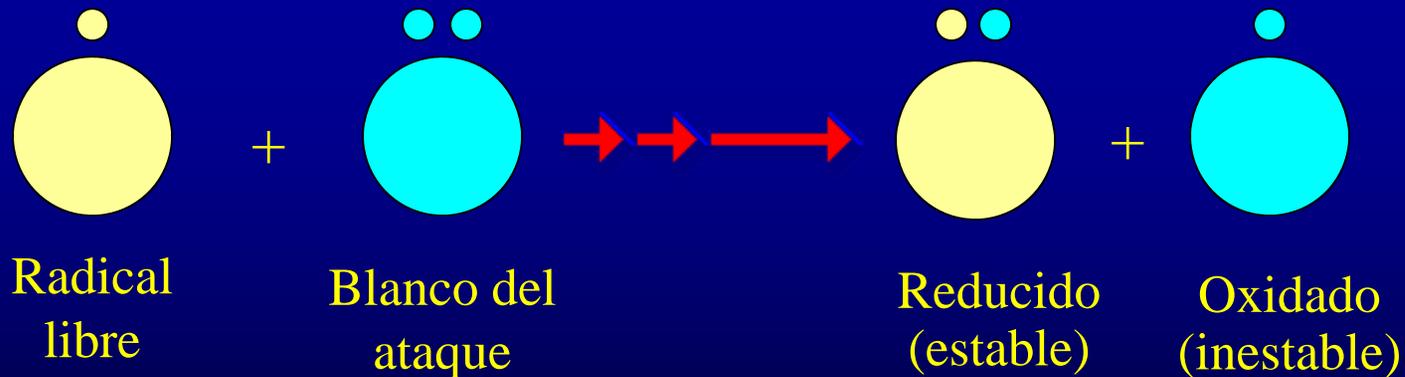
No. articles per year



Sources PubMed – MedLine 2007

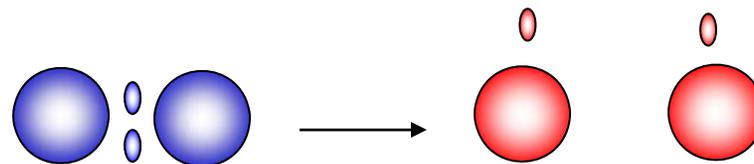
¿Qué son los radicales libres?

Los radicales libres son especies químicas capaces de una existencia independiente que contienen uno o más electrones no apareados en el orbital más externo. Sus tiempos de vida medio ($t^{1/2}$) son muy cortos (Halliwell & Aruoma, 1989).

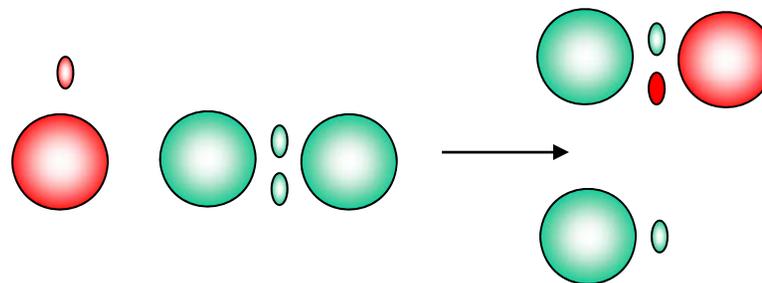


ETAPAS DE LAS REACCIONES RADICALARIAS

Iniciación: $R:R \rightarrow R\cdot + R\cdot$



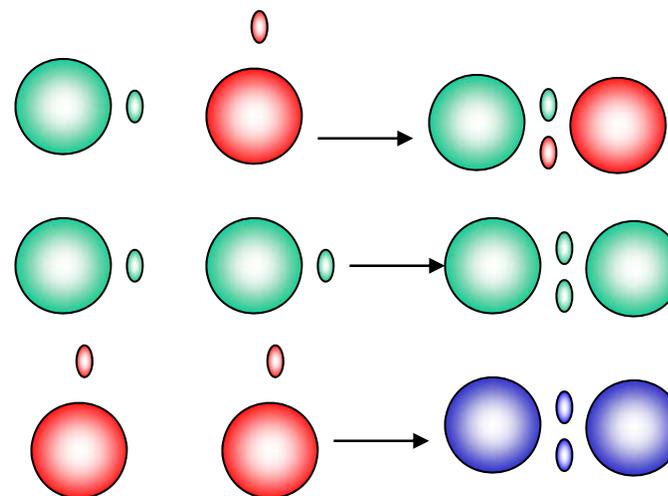
Propagación $R\cdot + H:H \rightarrow H\cdot + R:H$



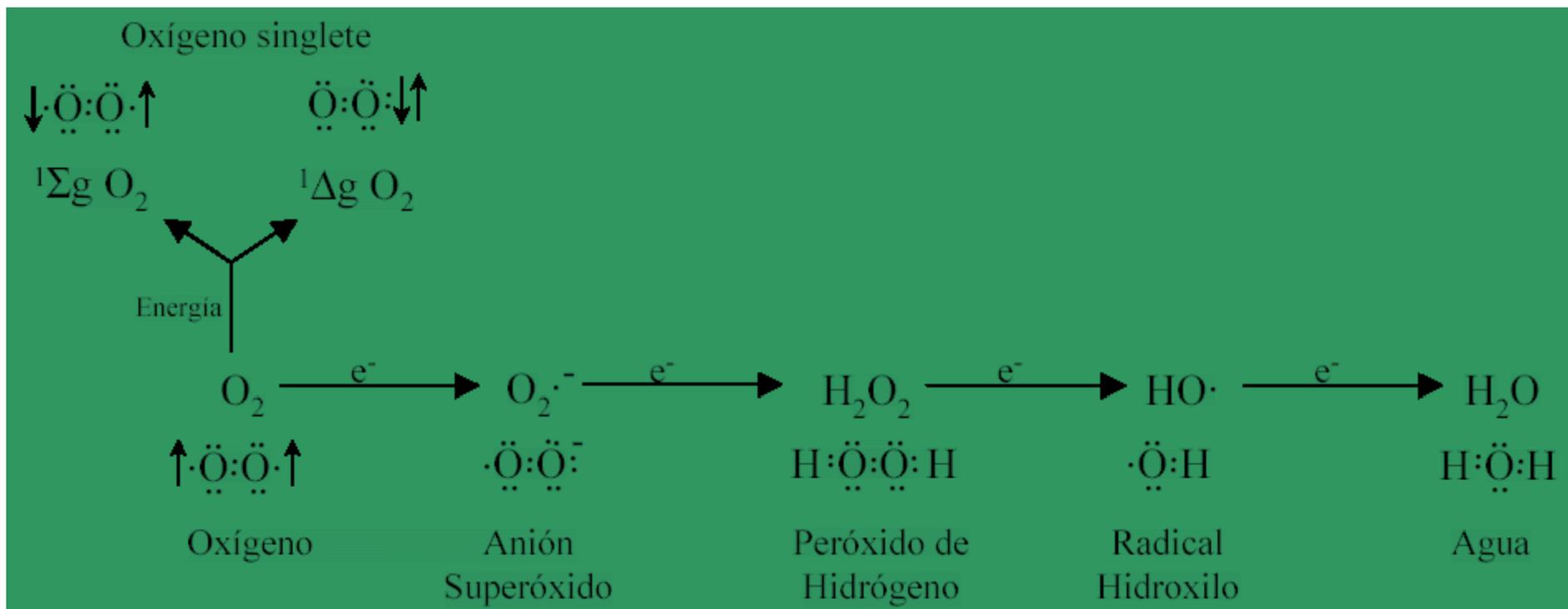
Terminación $H\cdot + R\cdot \rightarrow R:H$

$H\cdot + H\cdot \rightarrow H:H$

$R\cdot + R\cdot \rightarrow R:R$



Producción de Especies parcialmente reducidas de O₂



El O₂ molecular es un biradical, al tener 2 electrones sin aparear. Sin embargo, los 2 e⁻ sin aparear tienen el mismo spin, lo que impide que el O₂ reaccione directamente con otros compuestos. La reducción directa por otros 2 e⁻ (a la vez) del O₂ molecular está impedida por el hecho de que 2 e⁻ no pueden ocupar un mismo orbital con el mismo spin.



¿Quiénes son las Especies Reactivas del Oxígeno (ERO)?

Radicales libres: especie con existencia independiente que posee uno o más electrones no apareados.

No-radicales derivados del oxígeno con una potente acción oxidante.

Radical		$t \frac{1}{2}$	ERO		$t \frac{1}{2}$
Anión radical superóxido	$O_2^{\bullet -}$	Enzimática= 10^{-9} Espontánea= 10^{-5}	Peróxido de hidrógeno	H_2O_2	Depende de Enzima
Radical hidroxilo	$\bullet OH$	10^{-9} s (10^{-7} - 10^{-10})	Peroxinitrito	$ONOO^-$	
Radical lipídico	L^{\bullet}	10^{-8} s	Ácido hipocloroso	$HClO$	$0,05$ - 1 s
Óxido nítrico	NO^{\bullet}	3 - 5 s			10^{-6} s
Radical alcóxil	RO^{\bullet}	10^{-6} s			
Radical Alquil peróxil	ROO^{\bullet}	7 s			

Nomenclatura. Formula y Nombre recomendado por la IUPAC

Fórmula	Nombre trivial (común)
H_2O_2	Peróxido de Hidrógeno
$\text{HO}\cdot$	Radical hidroxilo
HOCl	Acido hipocloroso
HOONO	Acido peroxinitroso
$\text{NO}\cdot$	Oxido nítrico
$\text{O}_2^{\cdot-}$	Anión radical superóxido
OONO^-	Peroxinitrito
$\text{GS}\cdot$	Radical glutatil
$^1\text{O}_2$	Oxígeno singlete
$\text{RO}\cdot$	Radical alcóxido
$\text{ROO}\cdot$	Radical alquiperóxido
ROOH	Alquil hidroperóxido
GSH	Glutación reducido
GSSG	Glutación oxidado

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS ESPECIES RADICÁLCICAS DE INTERÉS BIOLÓGICO

RADICAL ANIÓN SUPERÓXIDO ($O_2^{\bullet-}$)

-Producido por enzimas, reacciones de autoxidación y por transferencia no enzimática de electrones provenientes de la reducción molecular univalente del oxígeno.

-El $O_2^{\bullet-}$ formado *in vivo*, con un $t_{1/2}$ del orden de los mili segundos, se dismuta por la SOD con una rápida constante de reacción, o por vía no enzimática, en H_2O_2 .

-Reactividad débil, pero puede penetrar las membranas biológicas y causar daños a blancos específicos

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS ESPECIES RADICÁLCAS DE INTERÉS BIOLÓGICO

RADICAL HIDROXILO ($\cdot\text{OH}$)

-**Radical más reactivo** encontrado en los sistemas biológicos y **NO** existen secuestradores específicos *in vivo* para esta especie radicalica

-Reacciona con casi todas las moléculas biológicas con constantes de velocidad del orden de 10^9 - $10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$

-Se forma esencialmente a partir de $\text{O}_2^{\cdot-}$ y H_2O_2 , a través de las reacciones de Haber-Weiss y Fenton, las que requieren trazas de metales de transición como catalizadores. En este caso el hierro juega el papel protagónico *in vivo*

-Puede formarse también a partir del HClO

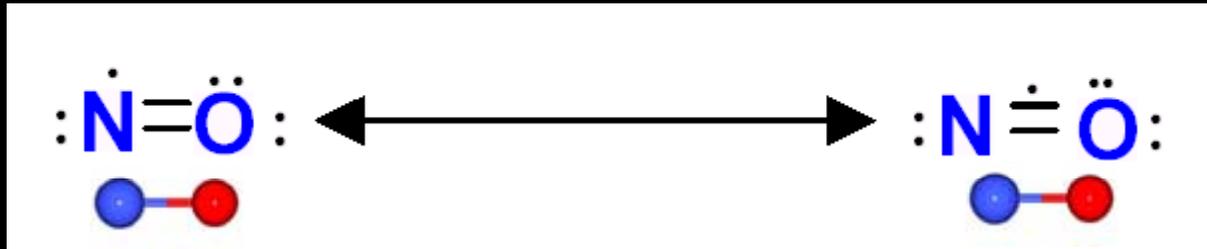


PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS ESPECIES RADICÁLCICAS DE INTERÉS BIOLÓGICO

ÓXIDO NÍTRICO (NO·)

- Gas incoloro

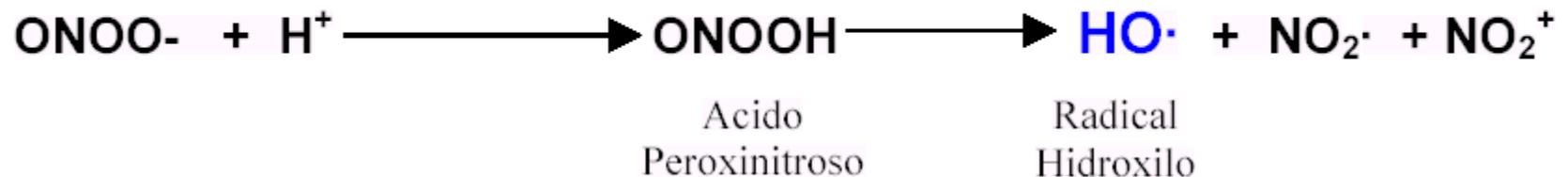
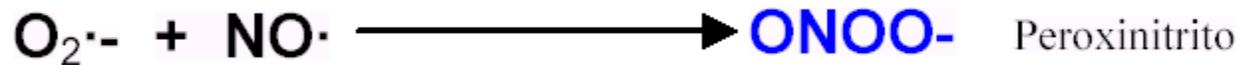
-Posee un electrón no pareado deslocalizado entre el átomo de nitrógeno y el de O₂



-El NO· es relativamente poco estable en presencia de O₂ molecular con un t_{1/2} de aproximadamente 3-5 segundos.

Reacción entre el NO· y el radical O₂·-

El NO· puede interactuar con el anión superóxido (O₂·-) en una reacción radical-radical para generar el anión peroxinitrito (ONOO-). La velocidad de la reacción es de $6,7 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.



PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS ESPECIES NO RADICÁLICAS DE INTERÉS BIOLÓGICO

PERÓXIDO DE HIDRÓGENO (H_2O_2)

- Se forma *in vivo* por dismutación del $O_2^{\bullet-}$ (espontánea o enzimática)
- A bajas concentraciones el H_2O_2 es poco reactivo, sin embargo, altas concentraciones pueden interactuar con los sistemas de generación de energía de las células e inactivarlas; por ejemplo la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa.
- Es capaz de oxidar grupos sulfidrilos (-SH) de proteínas y además causar ruptura de las hebras del ADN.
- Su efecto más nocivo es la formación de $\bullet OH$ catalizado por metales de transición
- Se elimina por las enzimas Catalasa y Glutación Peroxidasa

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS ESPECIES NO RADICÁLICAS DE INTERÉS BIOLÓGICO

ACIDO HIPOCLOROSO (HOCl)

- Es un potente agente oxidante formado por los neutrófilos activados en los sitios de inflamación, por la acción de la enzima Mieloperoxidasa (MPO)
- Este agente reacciona con los grupos sulfidrilos y aminos proteicos, y puede clorar las bases purínicas del ADN.
- Uno de los blancos más importantes del HOCl *in vivo* es la α_1 -antiproteinasa, proteína circulante inhibidora de proteasas de mayor relevancia, que protege a los tejidos de la acción de proteasas tales como la elastasa
- El ácido ascórbico y la albúmina, a concentraciones fisiológicas, son poderosos inactivadores del HOCl.

ESTRÉS OXIDATIVO



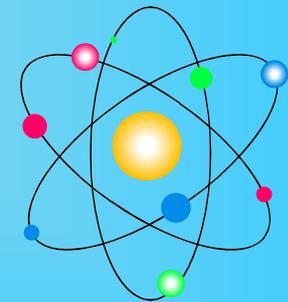
Desbalance a corto y/o largo plazo del equilibrio antioxidantes/pro-oxidantes que provoca efectos adversos a consecuencia de favorecer los procesos de pro-oxidación u obstaculizar los mecanismos antioxidantes.

H.K.Bieslaski. (1997) *Clinical Nutrition* 16: 151-155

ANTIOXIDANTE

CUALQUIER SUSTANCIA QUE PRESENTE A MUY BAJAS CONCENTRACIONES COMPARADAS CON LA SUSTANCIA OXIDABLE, PREVenga O RETARDE SU OXIDACIÓN

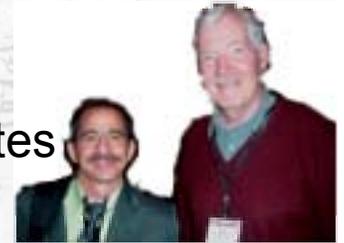
B. Halliwell 1990 *Free Rad. Res.Comms* 9



Nuevo concepto de estrés oxidativo

H Sies 1985

Estrés oxidativo: desequilibrio entre la generación de agentes oxidantes y los mecanismos oxidantes.....

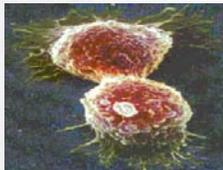


Jones 2006: .. Disrupción de los mecanismos de señalización y control que forman parte de los circuitos redox intercelulares.....

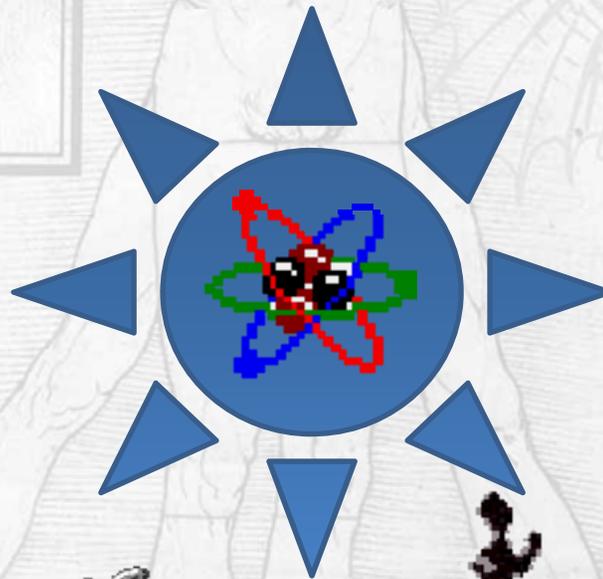
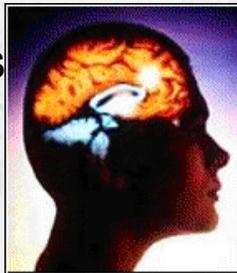


Cardiovasculares

Cancer



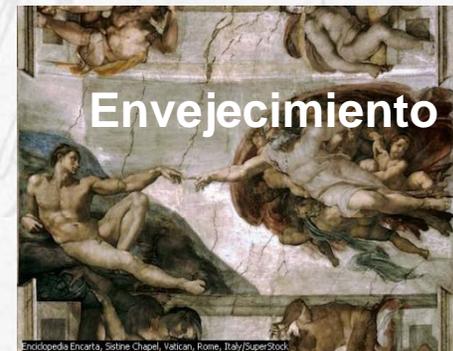
Enfermedades
Del SNC



Inflamación

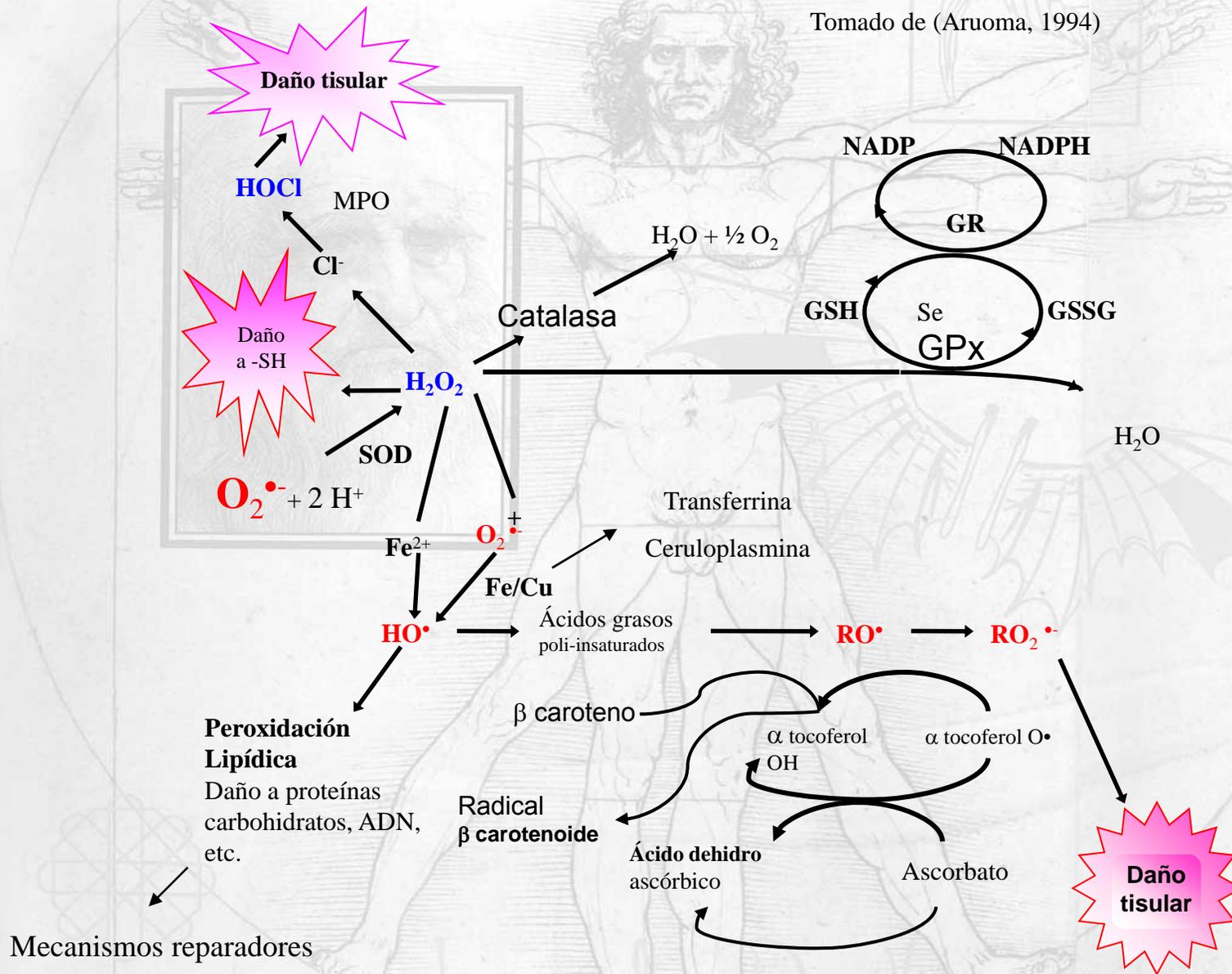


Activ. Fisica



Interacción entre los sistemas antioxidantes

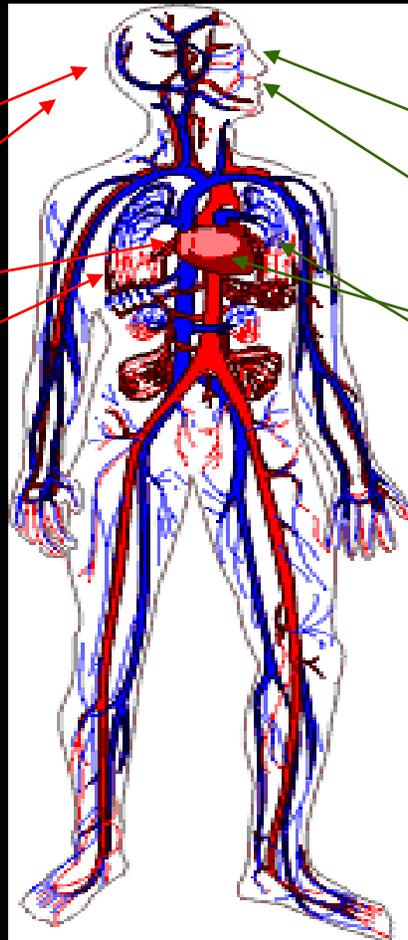
Tomado de (Aruoma, 1994)



ENFERMEDADES EN CUYA FISIOPATOLOGÍA ESTÁ INVOLUCRADO EL DESBALANCE REDOX

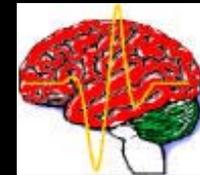
AGUDAS

Trauma
Apoplejía
Daño IR
Síndrome Distrés Resp.
Rechazo agudo (transplantes)
Inflamación Aguda
Paracetamol (sobre dosis)
Xenobióticos
Ejercicio agudo



CRÓNICAS

Parkinson
Alzheimer
Hipertensión, Aterosclerosis
Fibrosis cística
Rechazo crónico (transplantes)
Inflamación crónica
Cáncer
Envejecimiento
Entrenamiento sistemático



Condiciones clínicas en las que se involucran las ERO

Patología :

Enfermedad de Parkinson
Potenciación de traumatismos
Síndrome de Down
Encefalomiелitis alérgica
Esquizofrenia
Sobre concentraciones de aluminio
Maníaco depresión
Daños cerebro-vasculares por HTC
Oxigenación hiperbárica
Deficiencias de vitamina E
Acción de neurotoxinas

Hemorragia ocular
Cataratogénesis
Daños degenerativos de la retina
Retinopatía en prematuros

Aterosclerosis
Toxicidad por Adriamicina
Enfermedad de Keshan

Observaciones:

Cerebro



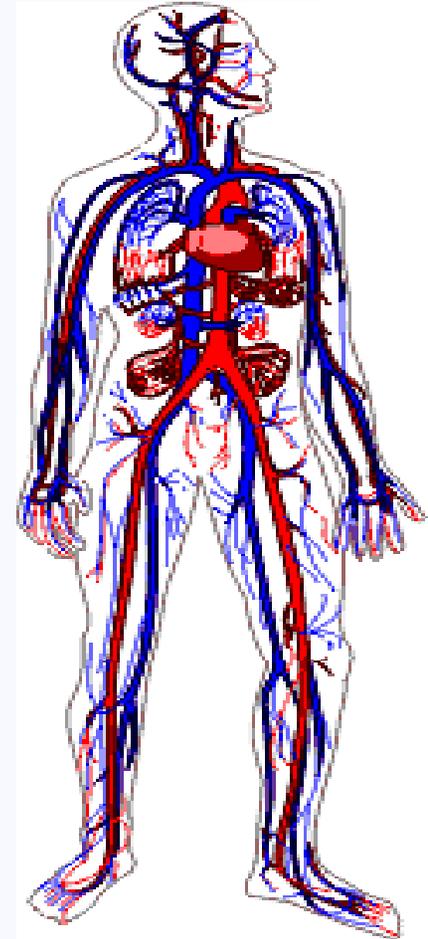
Desbalance redox
Elevada actividad de SOD
Desbalance redox
SOD alta, GPx baja en eritrocitos
Desbalance redox
SOD alta, GPx baja en eritrocitos
Desbalance redox
Desbalance redox
Desbalance redox
Desbalance redox

Ojos

Desbalance redox
SOD y GPx bajas en el área dañada
Desbalance redox
Baja concentración de antioxidantes totales

Corazón y sistema cardiovascular

Baja actividad de GPx y Se
Desbalance redox
Deficiencia de Se



Condiciones clínicas en las que se involucran las ERO (Cont.)

Riñón

Fallo renal	Actividad de la SOD aumentada
Nefrotoxicidad mediada por metales	Desbalance redox
Nefrotoxicidad por aminoglicósidos	Desbalance redox
Síndrome nefrótico autoinmune	Desbalance redox
Diálisis renal	Desbalance redox

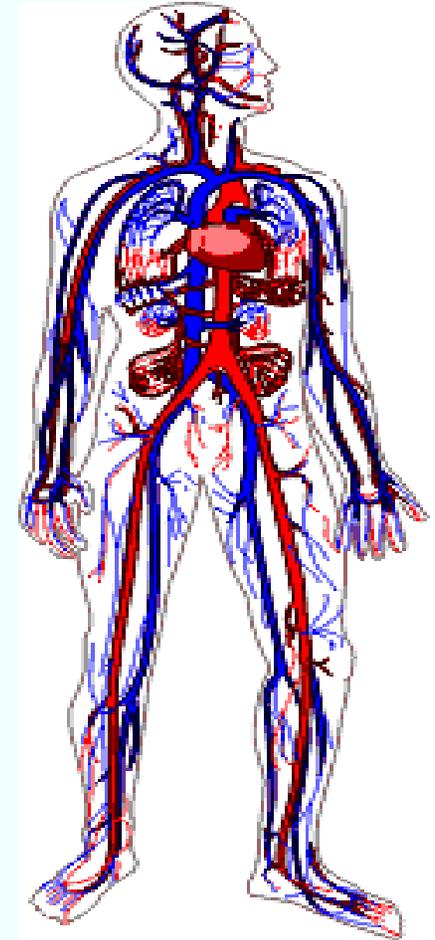
Tracto gastrointestinal

Lesiones gástricas por AINE	Desbalance redox
Toxicidad oral del hierro	Desbalance redox
Daño hepático por endotoxinas	Desbalance redox
Daño hepático por hidrocarburos halogenados	Desbalance redox
Enfermedad de Crohn	Malabsorción de Se
Pancreatitis inducida por ácidos grasos libres	Desbalance redox

Cáncer

Enfermedades inflamatorias o del sistema inmune

Artritis reumatoidea	Baja actividad de GPx, baja concentración de Se y SOD en eritrocitos
Glomerulonefritis	Desbalance redox
Enfermedades autoinmunes	Desbalance redox
Vasculitis	Desbalance redox



Condiciones clínicas en las que se involucran las ERO (Cont.)

Elevación de los niveles de hierro

Deficiencias nutricionales	Alta actividad de la SOD
Talasemia o anemias que requieren transfusiones (pacientes poltransfundidos)	Desbalance redox
Concentraciones elevadas de hierro en la dieta	Desbalance redox

Glóbulos rojos

Anemia de Falconi	Disminución de la actividad de SOD
Siclemia	Desbalance redox
Favismo	Desbalance redox
Malaria	Desbalance redox
Fotoxidación de protoporfirinas	Desbalance redox

Pulmones

Displasia broncopulmonar	Desbalance redox
Neumoconiosis mineral	Desbalance redox
Toxicidad por Bleomicina	Desbalance redox
Hipoxia	Disminuyen los antioxidantes totales
Efectos del humo del cigarro	Desbalance redox
Enfisema	Actividad elevada de SOD
Síndrome respiratorio del adulto	Desbalance redox
Contaminantes oxidantes (O_3 , SO_2 , NO_2)	Mala absorción de Se
Fibrosis cística	Desbalance redox

Hígado

Actividad elevada de SOD

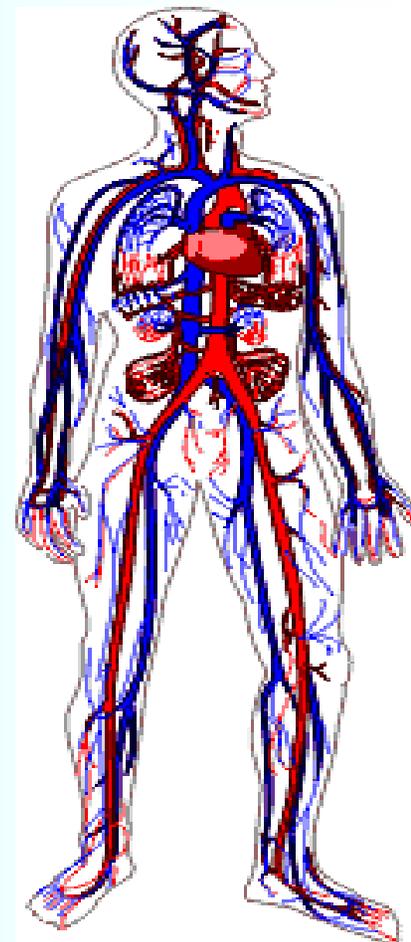
Isquemia- reperfusión

Actividad elevada de SOD

Desbalance redox

Otros

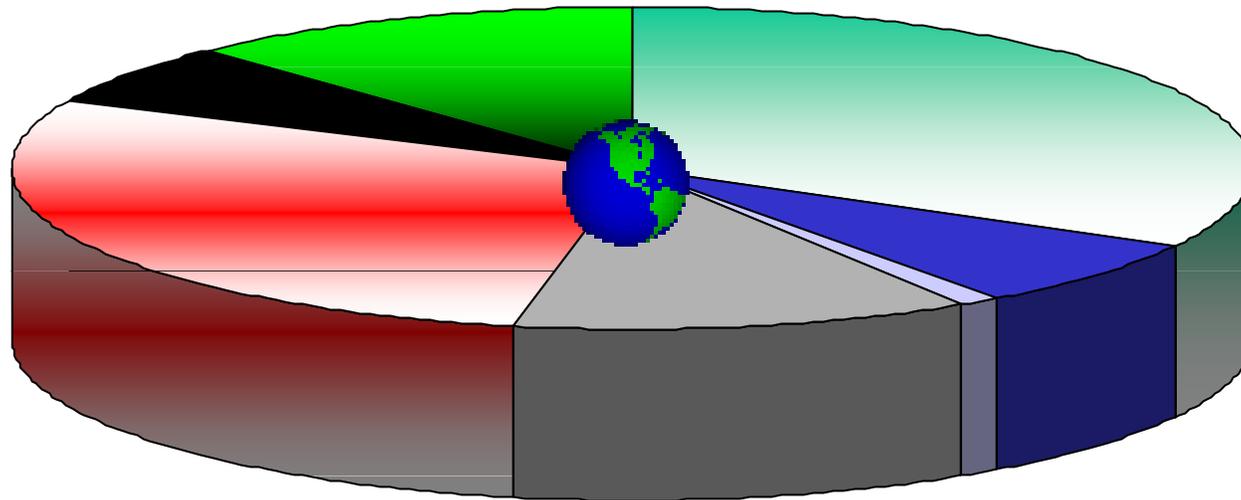
Distrofia muscular de Duchesne	Desbalance redox
Dermatitis por contacto	Desbalance redox
Diabetes	Desbalance redox
Porfiria	Desbalance redox
Daños por radiación solar	Desbalance redox
Alcoholismo	Bajos niveles de Se
Envejecimiento	Baja actividad de GPx
Daños por radiaciones	Desbalance redox
Esterilidad masculina	Desbalance redox



ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Causas de muerte en el mundo:

Reporte de la Salud en el Mundo, OMS



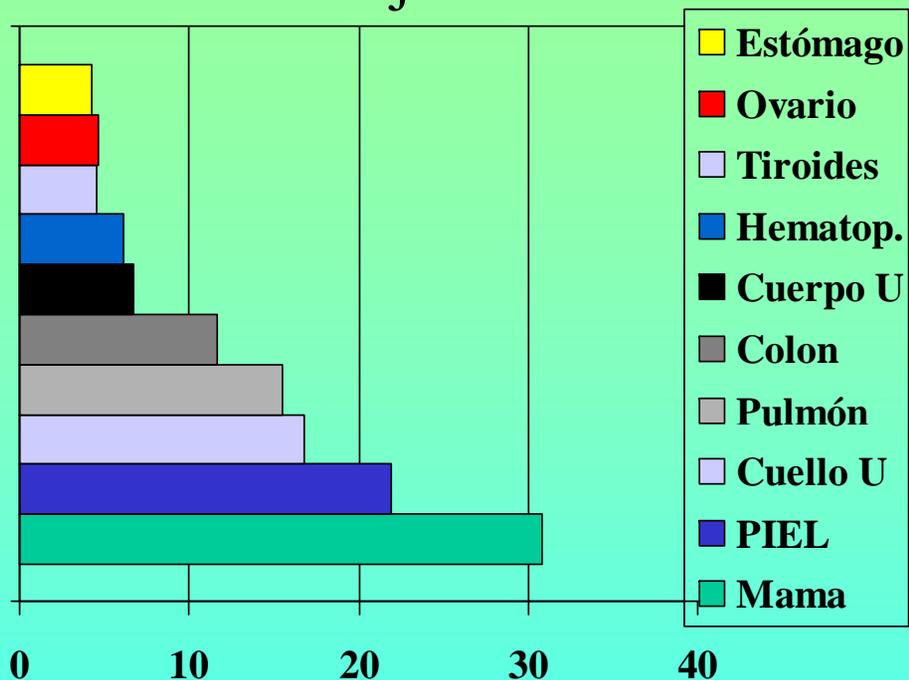
- Enfermedades infecciosas o Parasitarias (33%) 17 310 000
- Neo y Perinatales (7 %) 3 630 000
- Muertes Maternas (1 %) 585 000
- Cáncer (12 %) 6 235 000
- Enfermedades Cardiovasculares (29 %) 15 300 000**
- Enfermedades Respiratorias (6 %) 2 890 000
- Otras Causas (12 %) 6 250 000



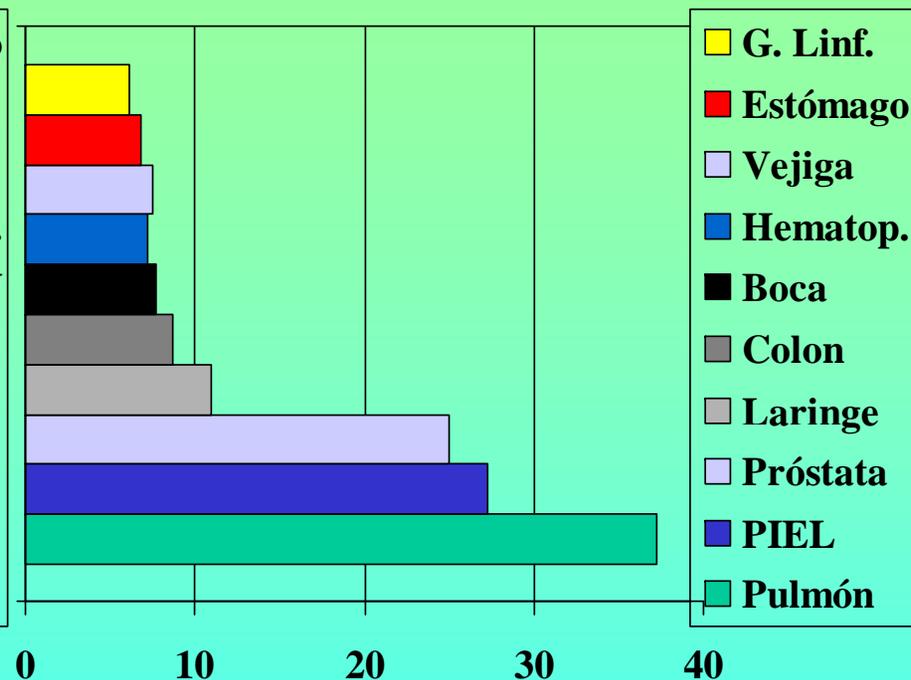
Principales localizaciones de cáncer en CUBA



Mujeres

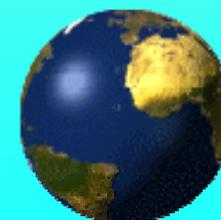
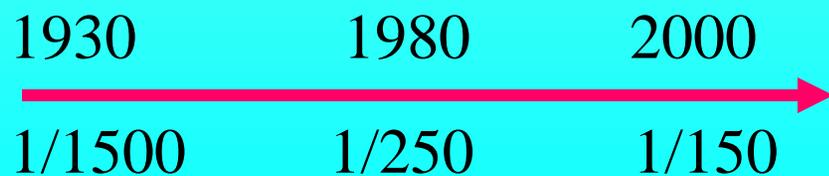


Hombres



Tasas ajustadas por 100 000 habitantes

Incidencia de Melanomas Malignos. Mundo



Según Registro Nacional del Cáncer. INOR, Cuba 2001

ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO



UVC



UVB

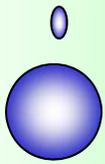


UVA

200---290---320---400nm

Carcinogénicas

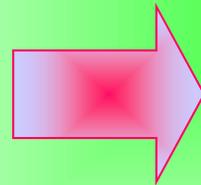
Quemaduras Fototóxicas
 Bronceado Fotoalergia
 Max.10am-2pm Constante



O_2^-



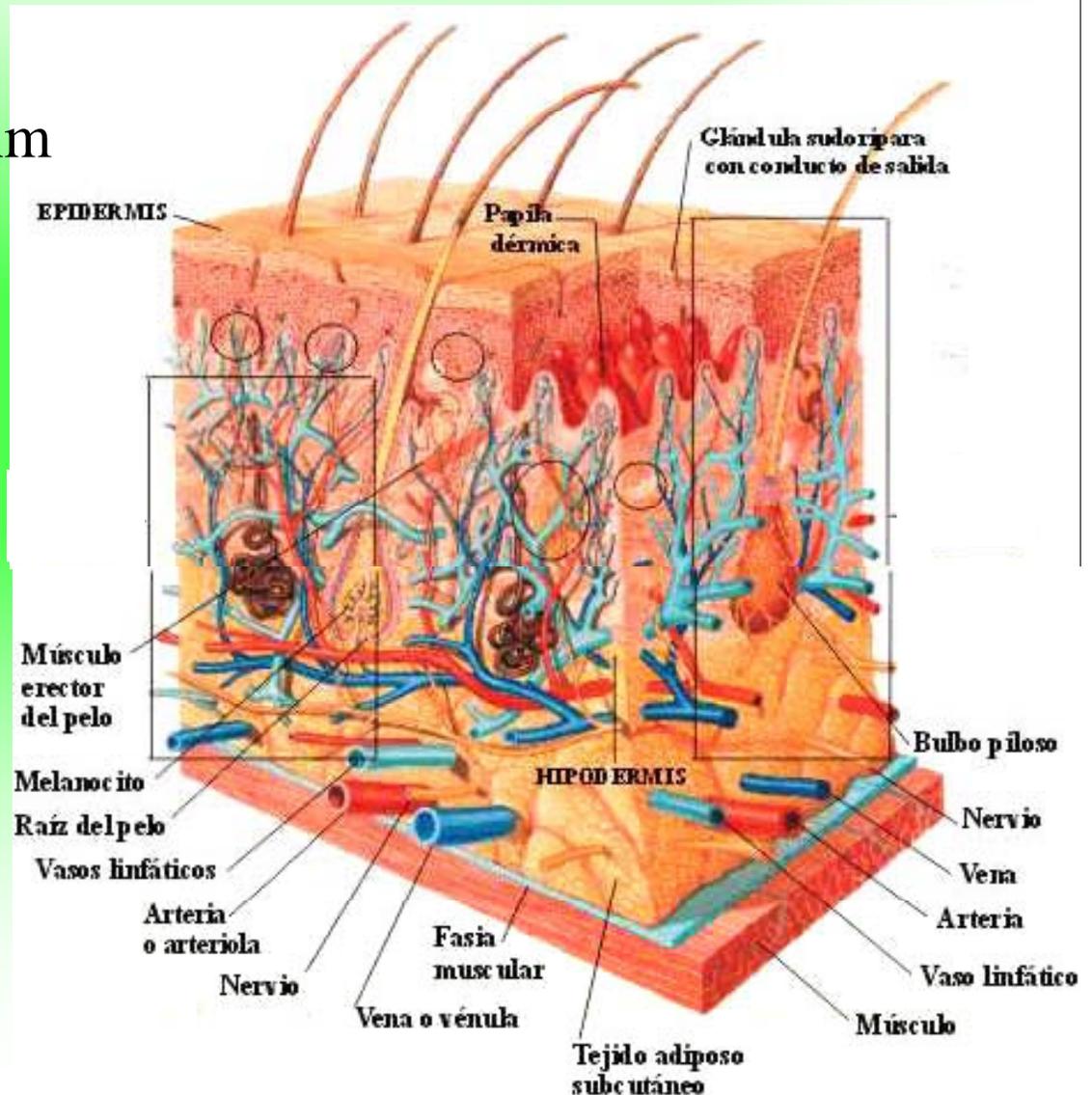
OH^\bullet

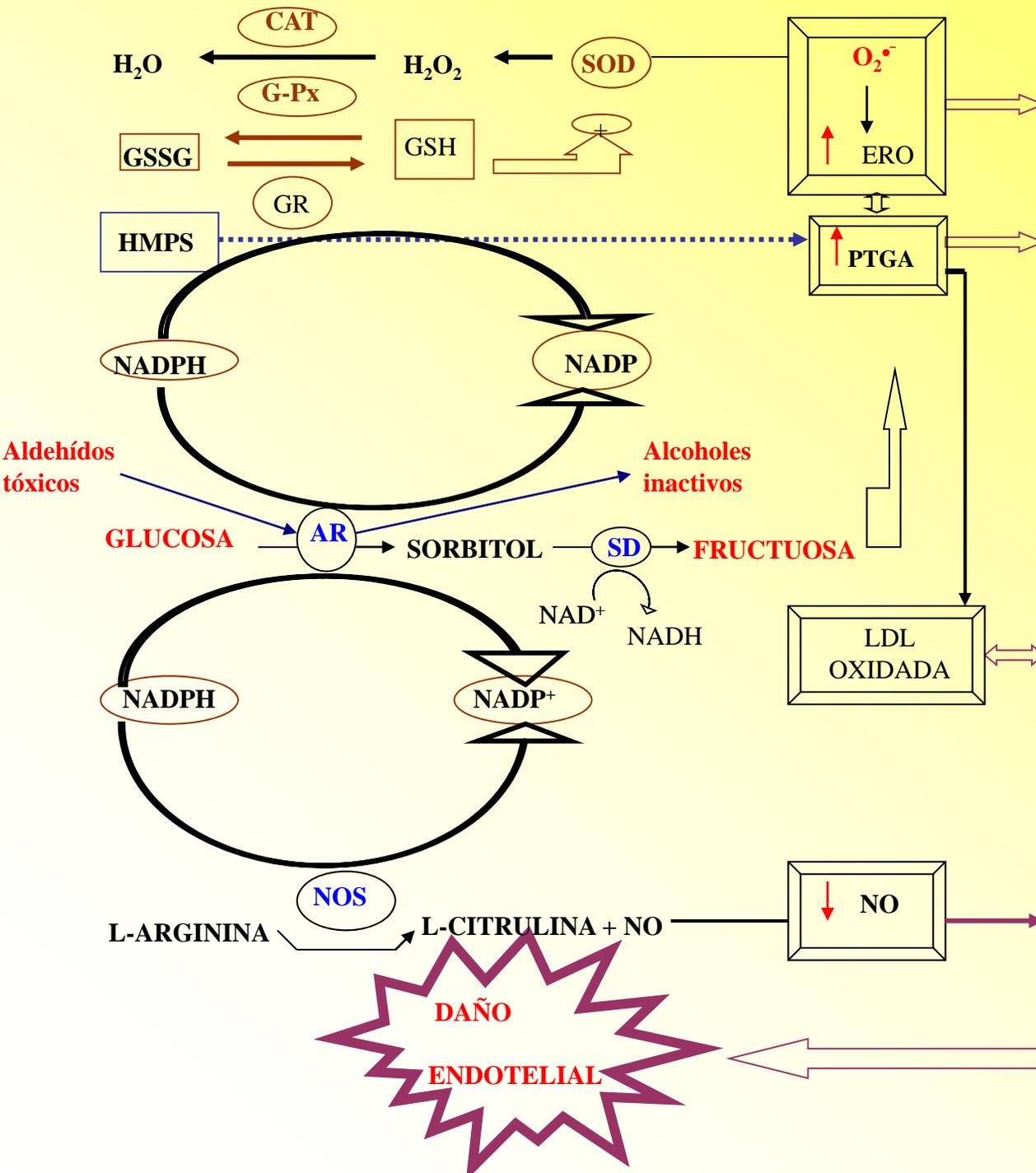


↑ Colágeno Tipo III / I

↑ Sint. Fibronectina

↓ Hidroxilación Colágeno





La ruta del poliol,
la glicosilación
avanzada y el
estrés oxidativo en
la **DIABETES**

**300 Millones
DIABÉTICOS
2010**



PRINCIPALES FUENTES INDUCTORAS DEL DESBALANCE REDOX

INEVITABLES

Transporte
electrónico
mitocondrial

Iones Metálicos de
transición

Inflamación

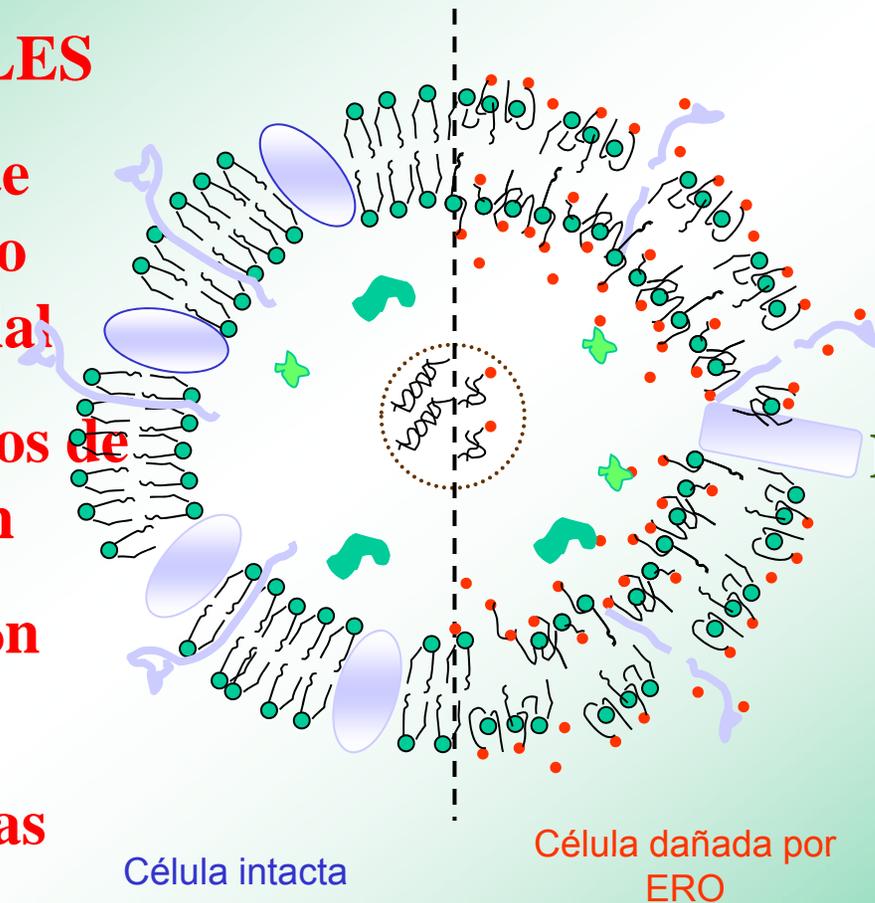
Enzimas
generadoras

EVITABLES

Metabolismo de
fármacos y
xenobióticos

Humo del cigarro y
contaminantes
ambientales

Radiaciones



Célula intacta

Célula dañada por
ERO

FUENTES O MECANISMOS GENERADORES DE ERO

Cadena de transporte electrónico mitocondrial

Más del 95% de todo el O₂ consumido por las células eucariotas es reducido por 4 e⁻ para rendir 2 moléculas de H₂O por la cadena de transporte electrónico mitocondrial, y así obtener ATP en un proceso conocido por fosforilación oxidativa

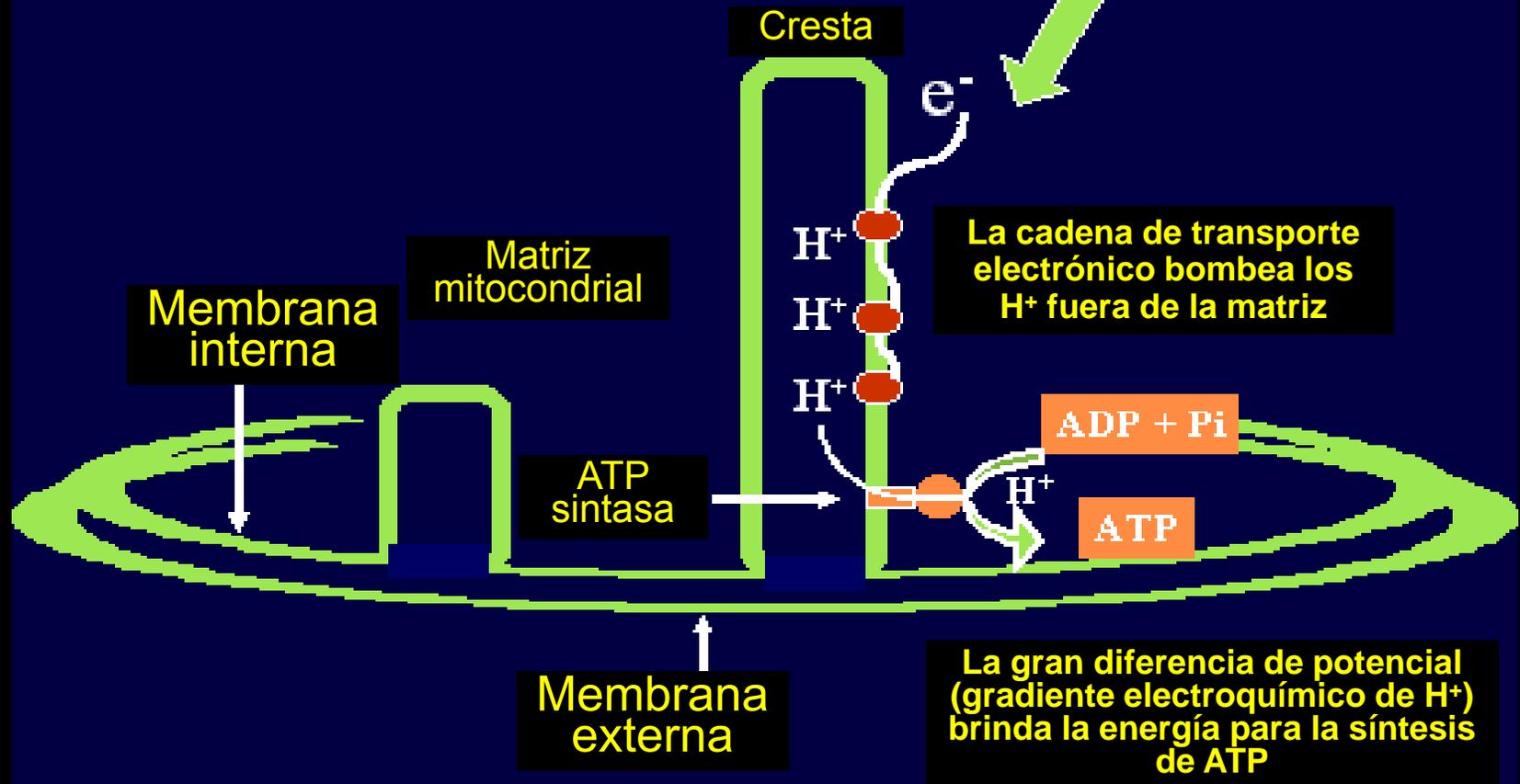


Microfotografía electrónica tomada de *Fawcett, A Textbook of Histology, Chapman and Hall, 12th Edition, 1994*



Cadena de transporte electrónico mitocondrial

NADH y FADH₂ del Ciclo de Krebs



FUENTES O MECANISMOS GENERADORES DE ERO

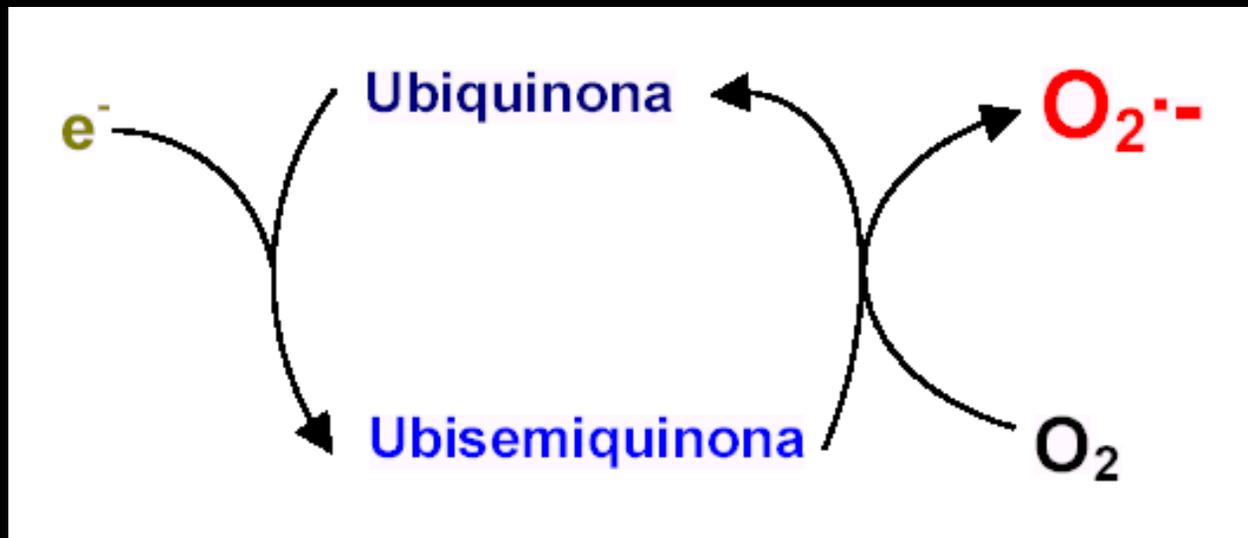
- ▶ La mitocondria es la fuente más importante de ERO en la célula
- ▶ Existen dos fuentes de $O_2\cdot^-$ en la cadena transportadora de e^- .

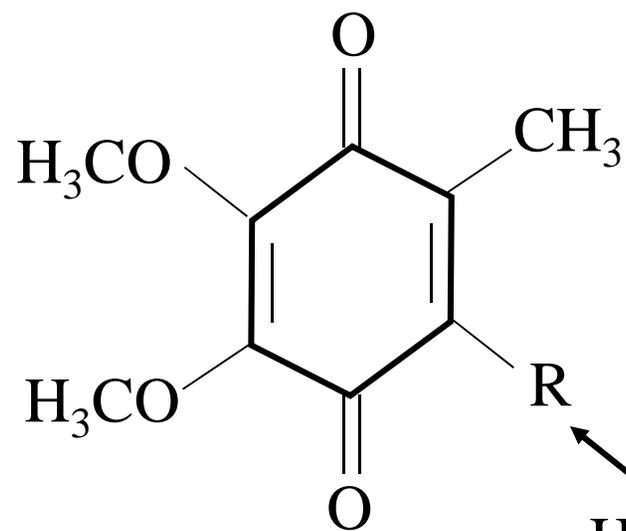
- 1) Ubiquinona-Ubisemiquinona
- 2) NADH deshidrogenasa



Producción de $O_2^{\bullet-}$ por el sistema Ubiquinona-Ubisemiquinona

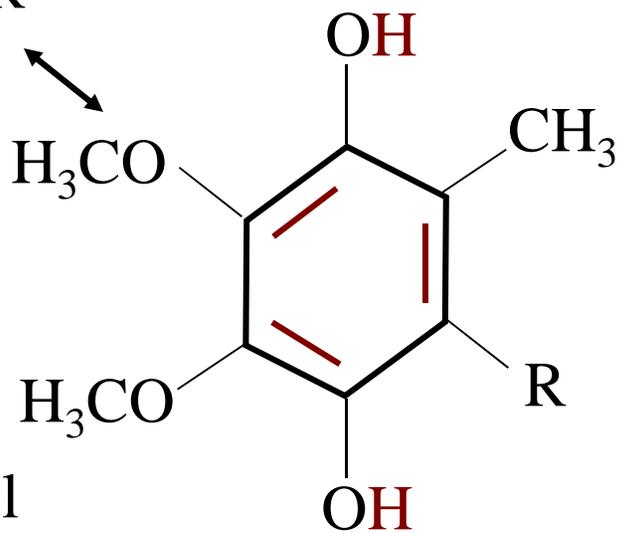
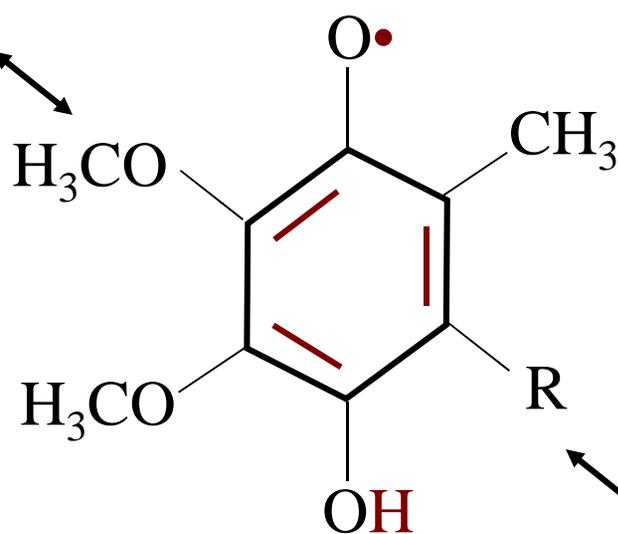
- El radical libre parcialmente reducido ubisemiquinona ($QH\cdot$) se forma por la reducción por un electrón de la ubiquinona





Coenzima Q o Ubiquinona

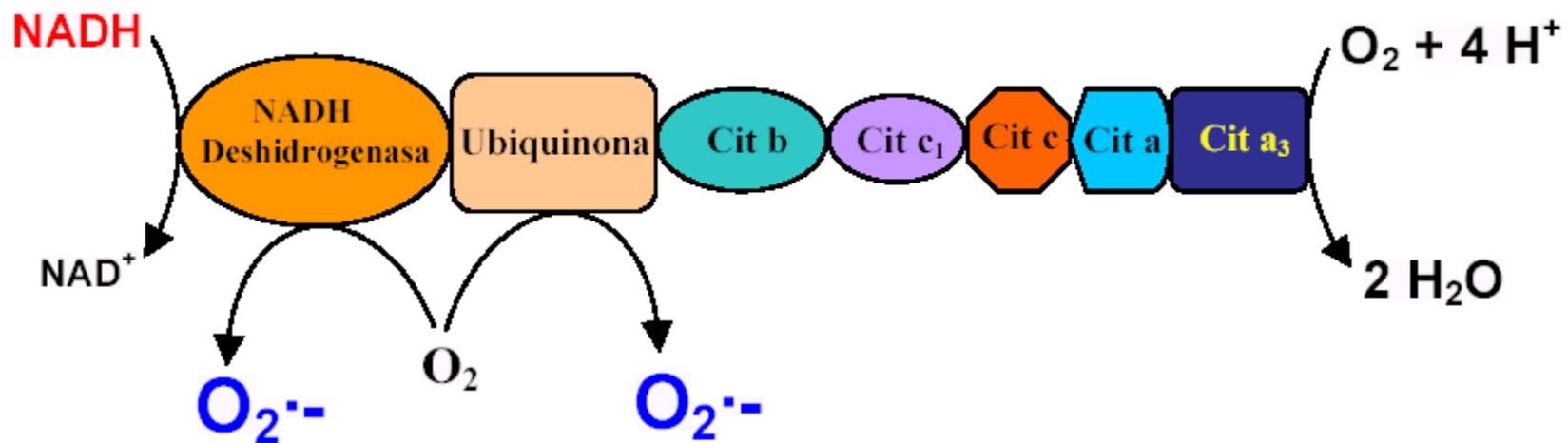
Coenzima QH o Ubisemiquinona



Coenzima QH₂ o Ubiquinol

Producción de $O_2^{\cdot-}$ por la NADH deshidrogenasa

- El otro mecanismo de producción de $O_2^{\cdot-}$ en la mitocondria es la flavoproteína NADH deshidrogenasa
- El grupo flavina de esta enzima es reducido durante el transporte electrónico al radical flavina semiquinona que al reaccionar con el O_2 produce $O_2^{\cdot-}$ en una reacción similar a la de la ubisemiquinona.

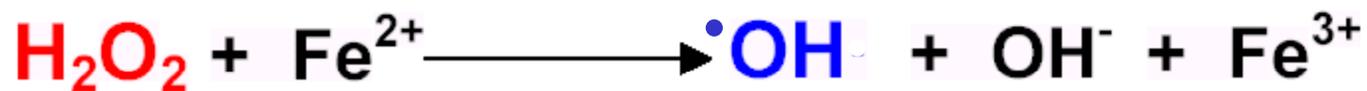
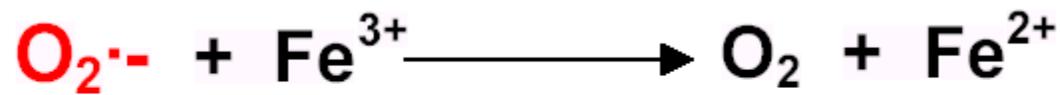


Producción del anión radical superóxido por la cadena de transporte electrónico mitocondrial

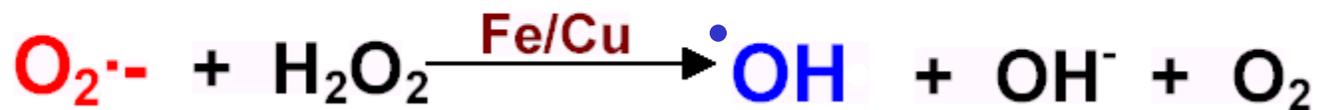
FUENTES O MECANISMOS GENERADORES DE ERO

Iones de metales de transición

Reacciones de Haber-Weiss y Fenton

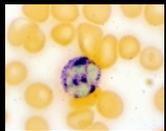


Reacción de Fenton

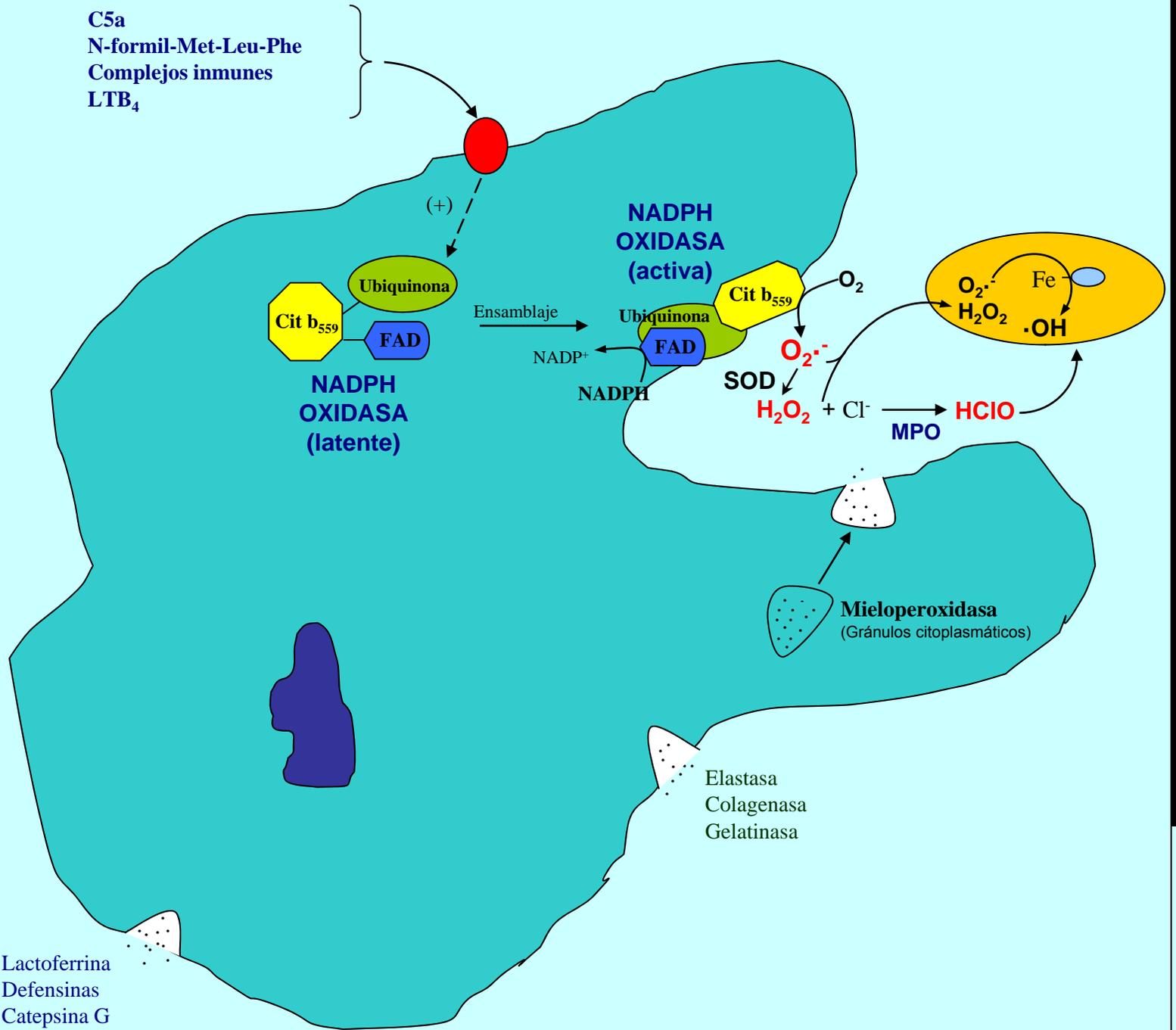


Reacción de Haber-Weiss

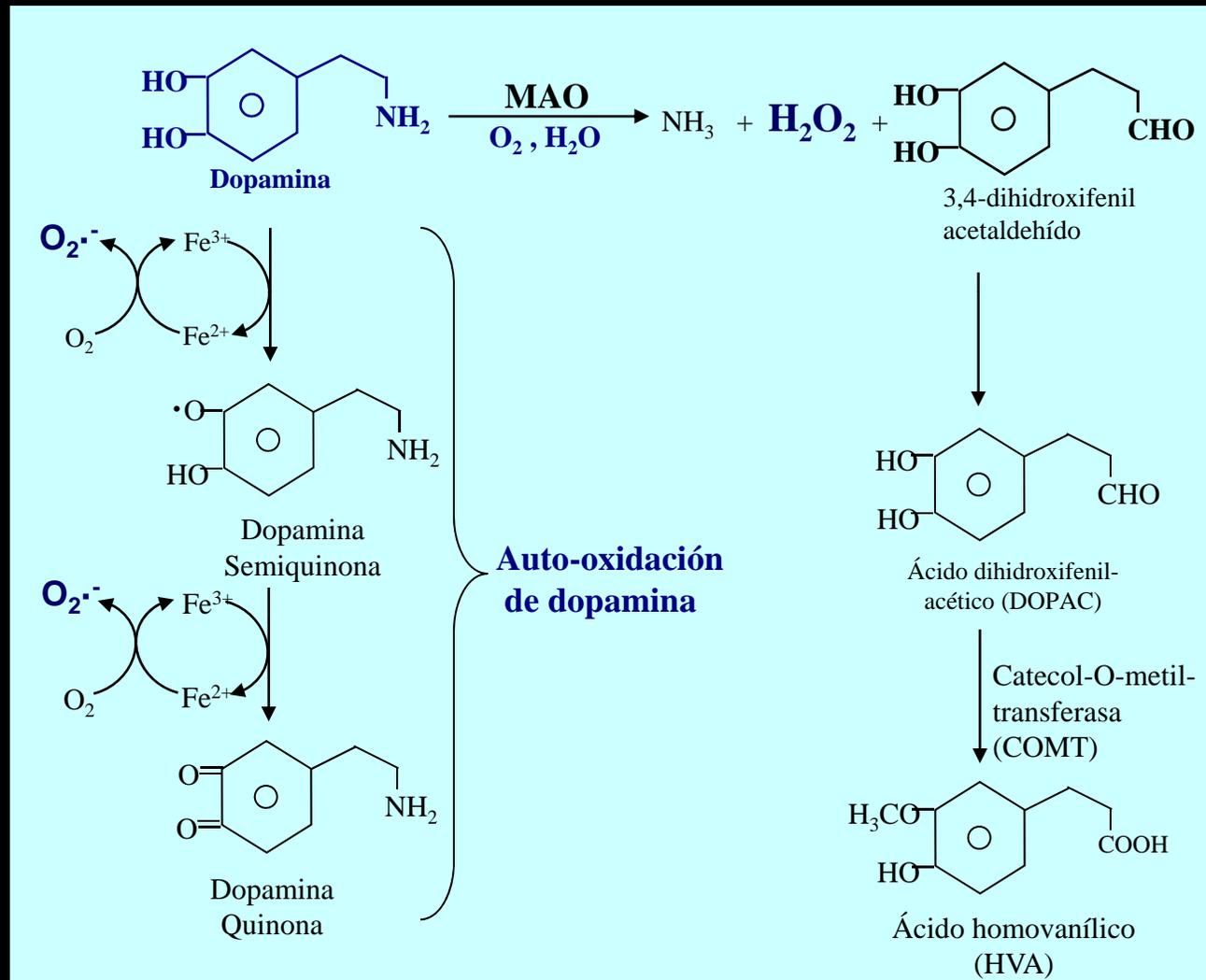
C5a
N-formil-Met-Leu-Phe
Complejos inmunes
LTB₄

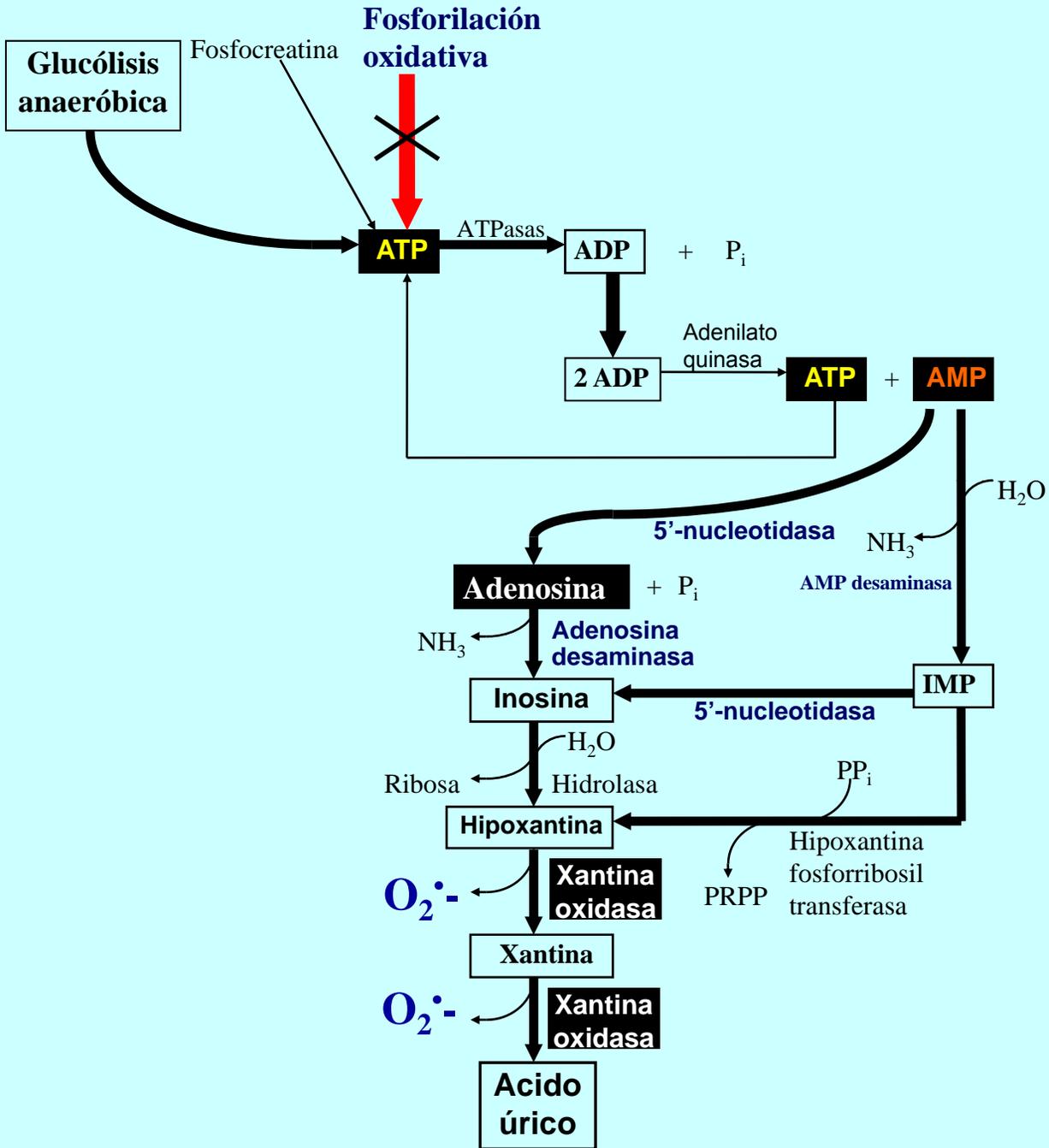


Lactoferrina
Defensinas
Catepsina G

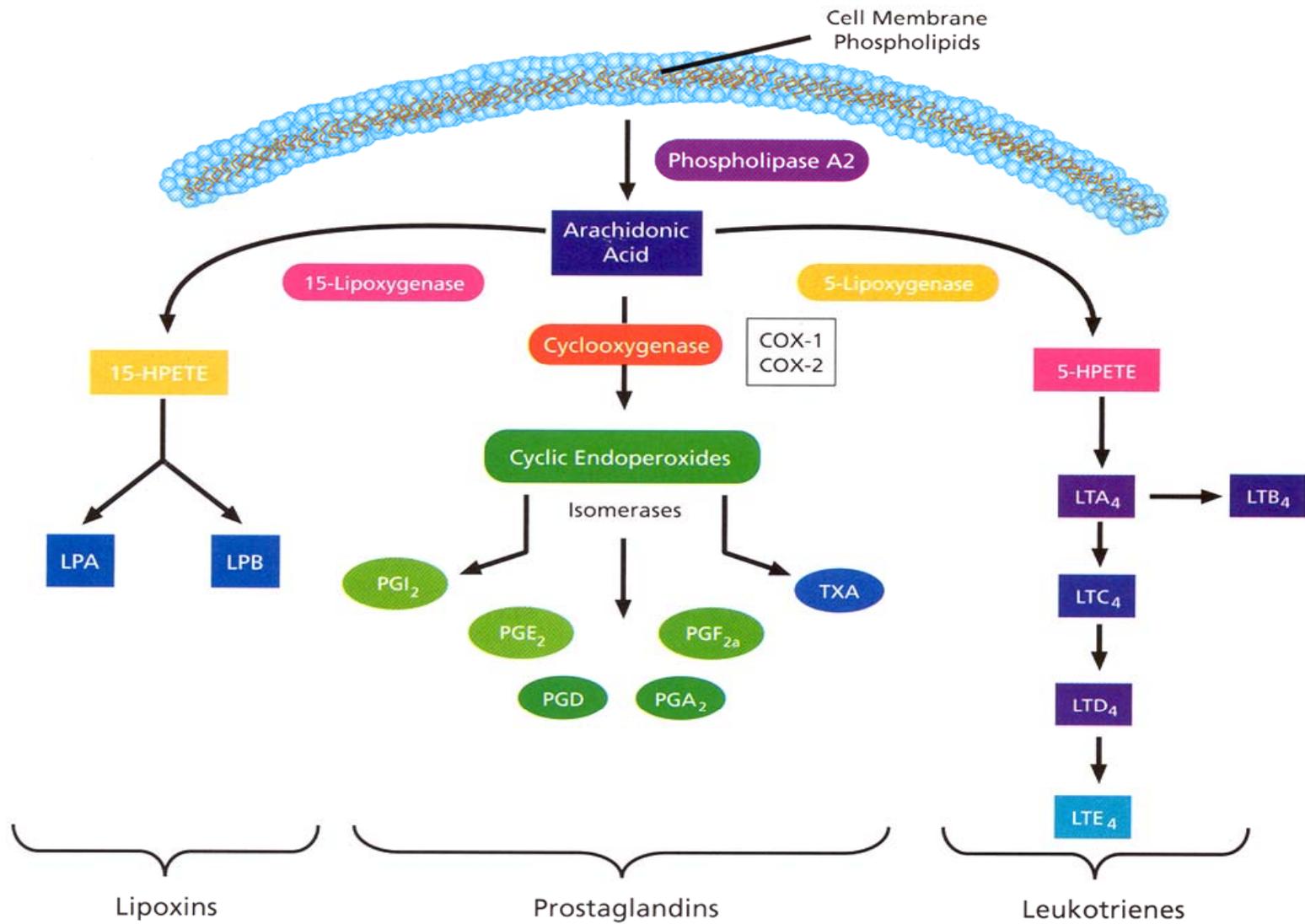


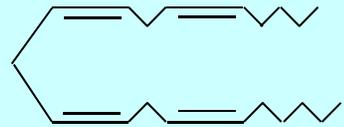
Producción de ERO por la Monoamino-oxidasa (MAO)





Producción de ERO por la Xantina Oxidasa

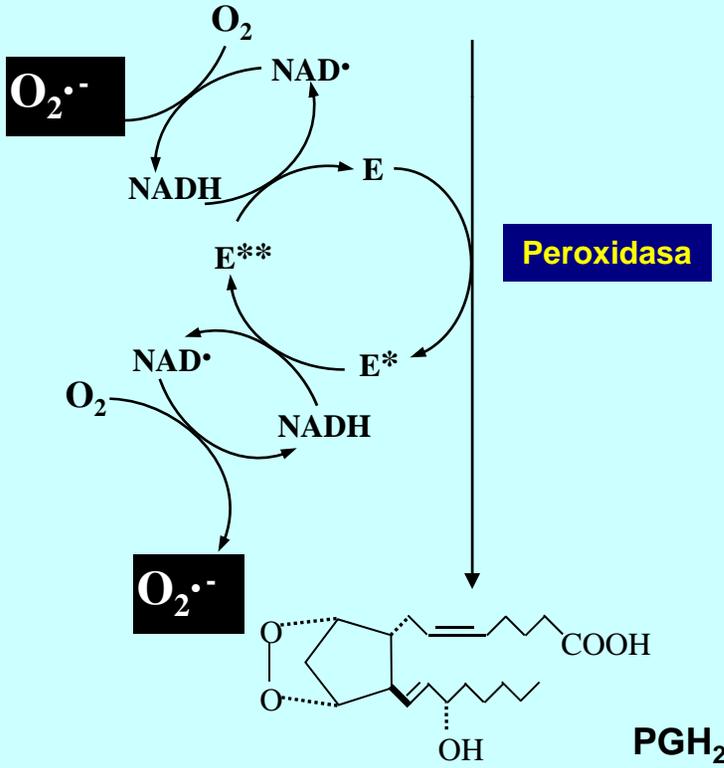
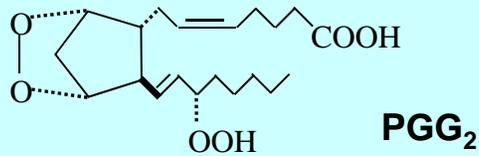




Ácido Araquidónico

2 O₂

Oxigenasa



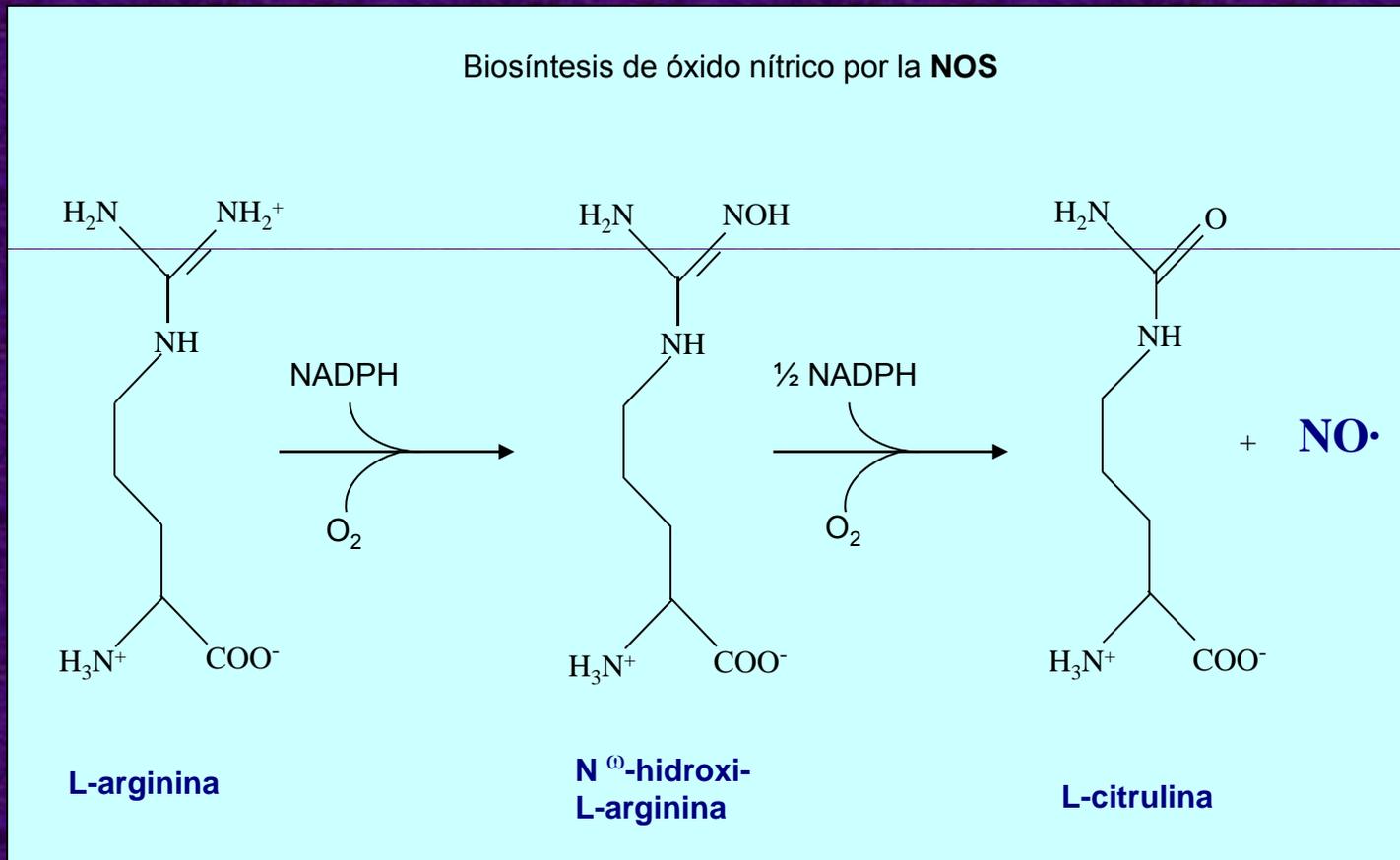
Otros Prostanoides

CICLOOXIGENASA

Producción de ERO por la Ciclooxygenasa

FUENTES O MECANISMOS GENERADORES DE ERO

Reacción catalizada por la óxido nítrico sintetasa (NOS)



NOS

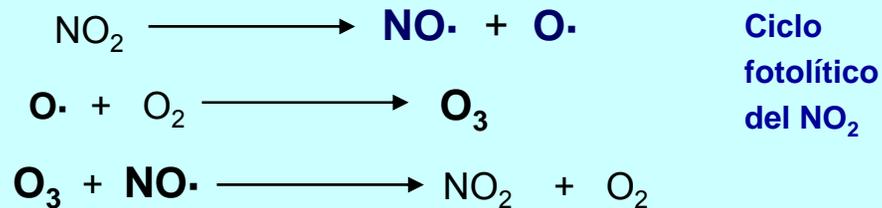


FUENTES O MECANISMOS GENERADORES DE ERO

CONTAMINANTES AMBIENTALES

El agente oxidante más importante en la atmósfera terrestre es el ozono (O_3).

Otro de los contaminantes atmosféricos de gran importancia es el dióxido de nitrógeno (NO_2), el cual absorbe la luz UV generando otros compuestos con elevada reactividad:



Los efectos tóxicos fundamentales del NO_2 y el O_3 ocurren fundamentalmente en las vías respiratorias.

El O_3 genera una cascada de ERO altamente reactivas e inestables (aldehídos, ozónidos, H_2O_2 , hidroperóxidos lipídicos) que casi instantáneamente reaccionan con componentes de las membranas y del citoplasma celular.

FUENTES O MECANISMOS GENERADORES DE ERO

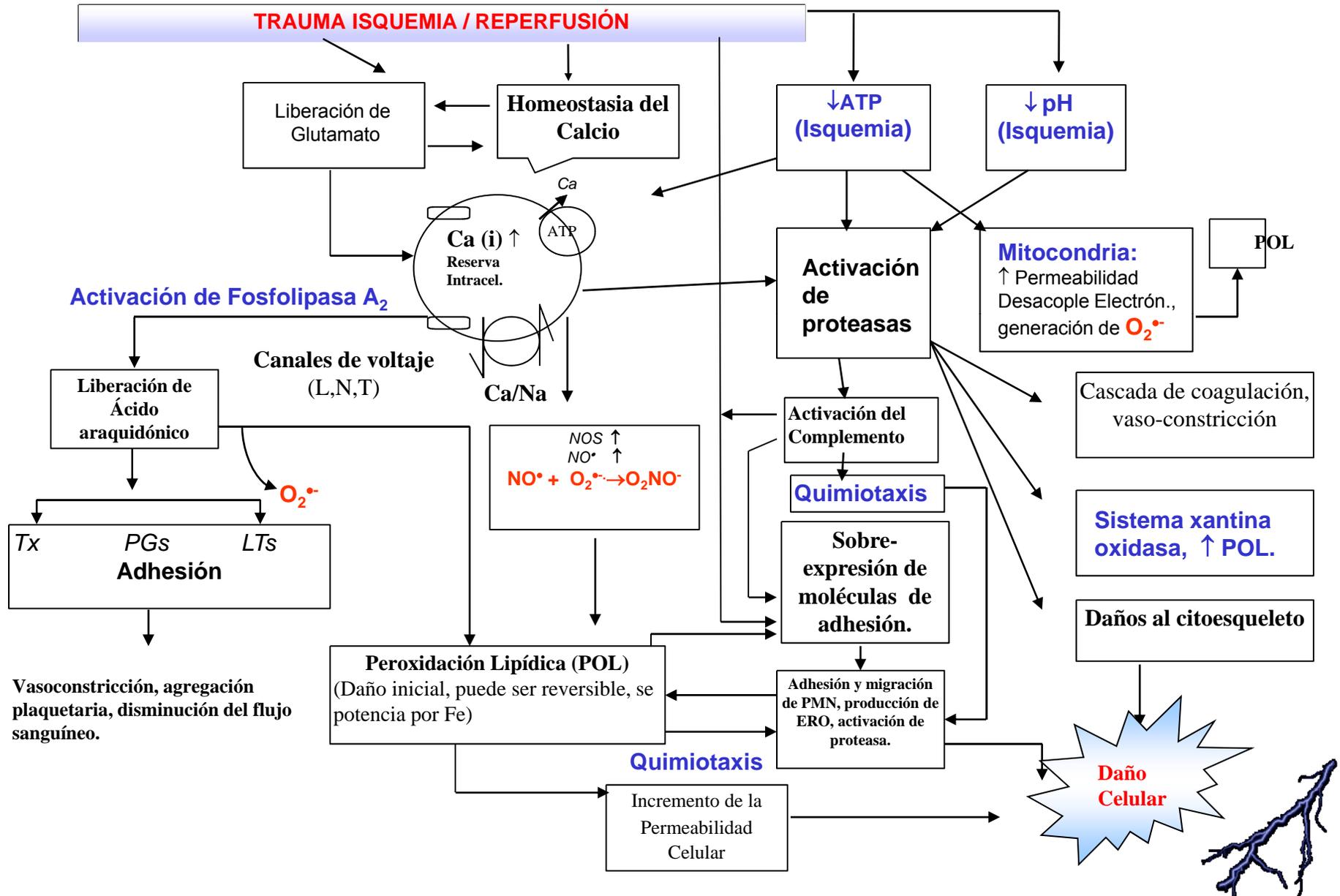
FENÓMENOS DE ISQUEMIA/REPERFUSIÓN

En condiciones de isquemia (baja pO_2 , pH bajo), la producción de radicales libres ocurre fundamentalmente por las siguientes vías:

- 1) **Disfunción mitocondrial**
- 2) **↑ Xantina oxidasa**
- 3) **↑ Metabolismo del ácido araquidónico**
- 4) **↑ Infiltración de PMN**
- 5) **↑ Oxido Nítrico Sintetasa**

Cascada de eventos tras el trauma por isquemia/reperfusión

(Tomado de Panetta y McCall, 1995)



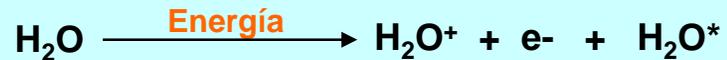
FUENTES O MECANISMOS GENERADORES DE ERO

RADIACIONES IONIZANTES

La radiación ionizante proveniente de la atmósfera o de la radioterapia es absorbida fundamentalmente por el H₂O (por su abundancia), produciéndose un gran número de compuestos en aproximadamente 10⁻⁹ segundos luego de la exposición.



En el primer paso, cuando se absorbe la energía, se produce el ion agua (H₂O⁺), e⁻ y agua excitada (H₂O*):



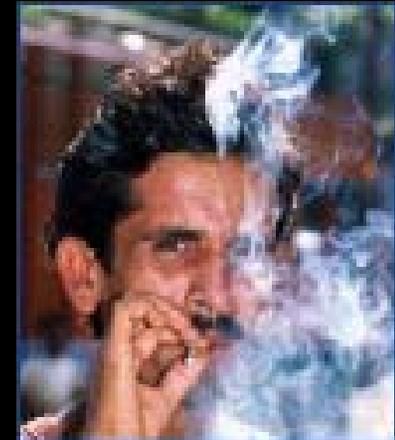
El electrón rápidamente se hidrata:



FUENTES O MECANISMOS GENERADORES DE ERO

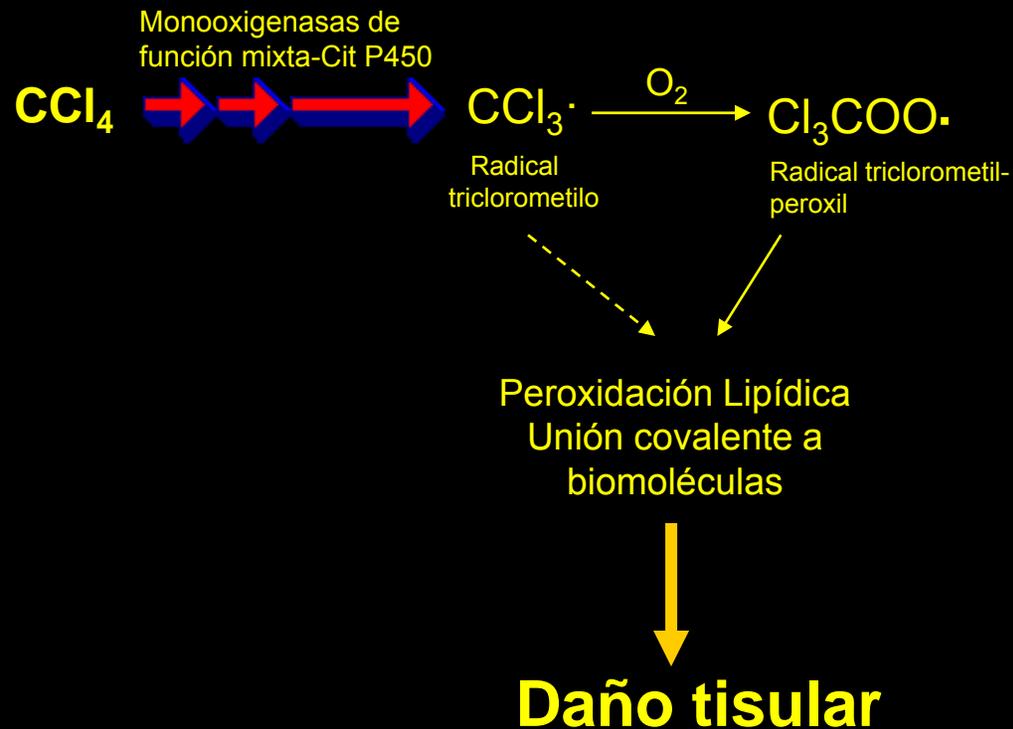
COMPONENTES DEL HUMO DEL TABACO

Se han identificado miles de sustancias químicas en el humo del tabaco, de los cuales varios cientos son potentes carcinógenos. Muchos de estos compuestos reaccionan directamente con biomoléculas. Dentro de los componentes altamente reactivos se encuentran nitrosaminas heterocíclicas, hidrocarburos policíclicos, quinonas que sufren ciclaje redox, ERO, NO_2 y aldehídos volátiles.

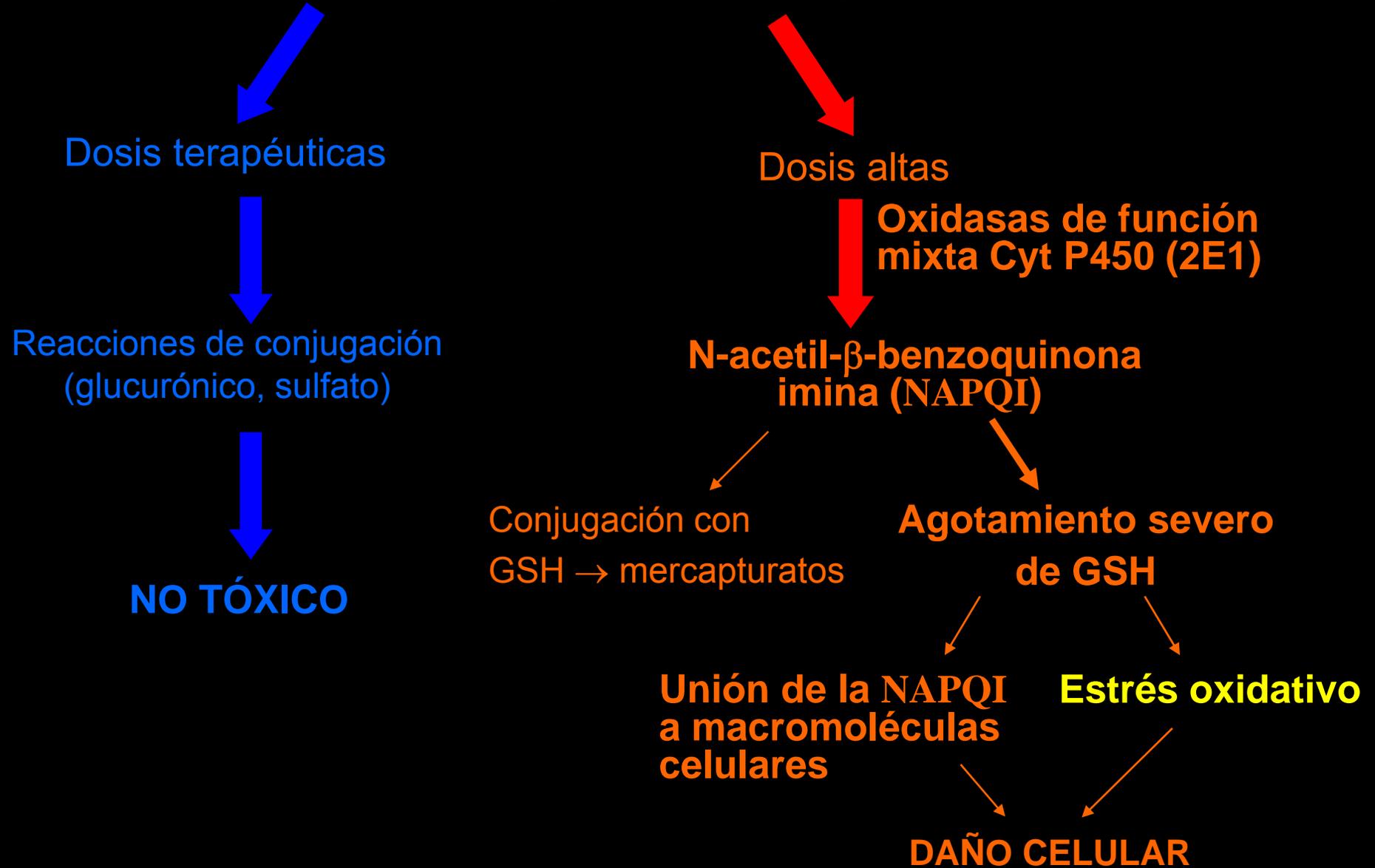


Además, el humo del tabaco estimula las células epiteliales del tracto respiratorio a expresar citocinas y moléculas de adhesión que aumentan el número de fagocitos capaces de producir grandes cantidades de ERO y otros oxidantes como el HClO .

Daño oxidativo inducido por el tetracloruro de carbono (Metabolismo hepático, CYT P450)



Paracetamol (Acetaminofeno)



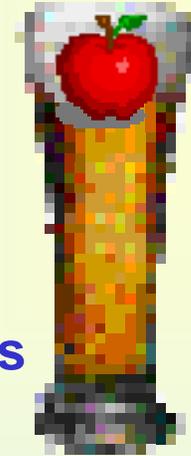
Alimentos Chatarra



Jugos Naturales →

vs.

← Refrescos sintéticos



Caramelo, Colorantes sintéticos derivados del alquitrán de hulla

Color

Antocianidinas, carotenoides, flavonoides

Ácido fosfórico, ácido cítrico, Ácido carbónico, CO₂

Acidulante

Ácido cítrico, tartárico, ascórbico

Azúcares simples, ciclamato, sacarina

Edulcorante

Azúcares simples, glucosa, fructosa, xilitol

Extracto de cola, extracto de coca, cafeína, sintéticos

Sabor / Aroma

Aceites esenciales, cumarinas

Descalcificación, fuente de carcinógenos

Consecuencias para la Salud

Fuente de vitaminas, minerales y antioxidantes

Dietas y Estilos de vida controlan la generalción de ERO

- ✓ **Ingerir dieta variada y equilibrada**
- ✓ **Limitar el consumo de tabaco**
- ✓ **↑ la ingesta de alimentos ricos en fibra**
- ✓ **Limitar el consumo de alimentos encurtidos**
- ✓ **Limitar el consumo de bebidas alcohólicas**
- ✓ **Incentivar la ingesta de pescado, pollo y pavo**
- ✓ **↑ consumo de frutas, verduras y leguminosas**
- ✓ **Alim. ricos en Vit. E, A, C, Carotenos, aa Ramificados**
- ✓ **Incentivar el consumo de fibra como producto adicional**

LA ALIMENTACIÓN ES UN FACTOR AMBIENTAL IMPORTANTE

ENCUENTRO INTERNACIONAL DE ESCUELAS DE OZONOTERAPIA



Real academia Nacional de Medicina
Cursos post-encuentro de ozonoterapia
Madrid 5 Junio, 2010

ASPECTOS BÁSICOS Y CLÍNICOS DEL BALANCE REDOX



Gregorio Martínez Sánchez, Pharm.D, Ph.D.

gregorcuba @ yahoo.it

