



Curso Aepromo Infiltraciones en aparato locomotor
6-7 Mayo 2016

Bases Bioquímicas de los Efectos del Ozono



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

gregorcuba @ yahoo.it



Dr. Gregorio Martínez Sánchez, Ph.D.

“Experto Universitario en Ozonoterapia y Factores de Crecimiento Ozonizados”

Bases Bioquímicas de los Efectos del Ozono

Soluciones ozonizadas

Mecanismos Generales de Acción del Ozono

Ozono en el Dolor y la Respuesta Inmune

**Relación Dosis Efecto. Dosis y Vías
Recomendadas**

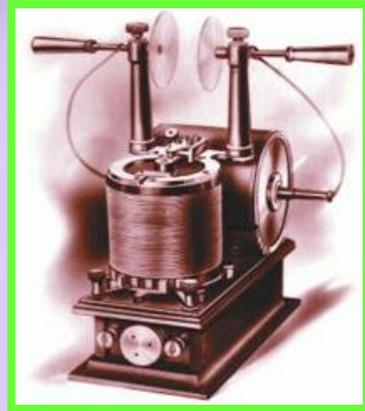
Diagnóstico del Estrés Oxidativo

Efectos del O₃ sobre el genoma



Ozono, desde su descubrimiento a las aplicaciones clínicas

Christian Friedrich Schönbein (1799 -1868)



1915

Tratamientos tópicos

1968

Auto hemo mayor
Medicina General



1981

Ortopedia

2014...

GENOMICA Evidencias Nrf2/EpER

2000....

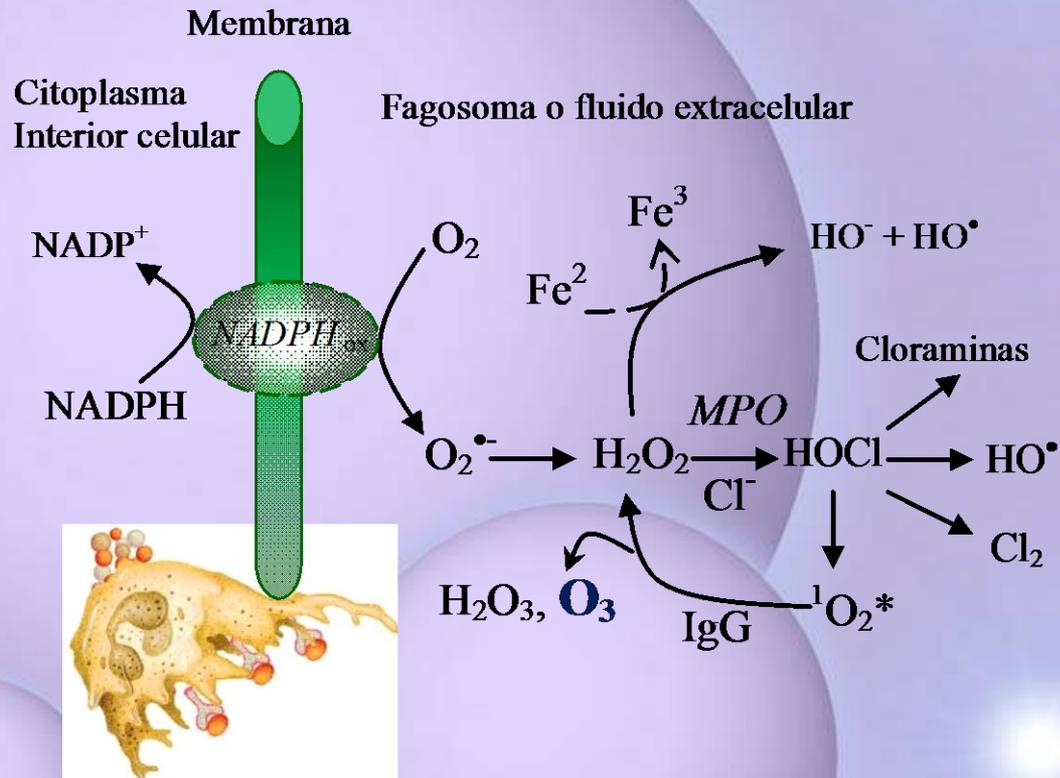
Ensayos clínicos. Guías internacionales. Revistas especializadas, Congresos. Sociedades científicas ...

PROTEOMICA

León OS, Menéndez S, Merino N, Castillo R, Sam S, Pérez L, Cruz E, Bocci V. Ozone

oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals. Mediators of Inflammation **1998**; 7:289-294.

Representación esquemática de los procesos que conducen *in vivo* a la formación de O_3 por parte de neutrófilos activados.



Babior BM, Takeuchi C, Ruedi J, Gutierrez A, Wentworth P, Jr. Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Mar 18;100(6):3031-4.

Retos actuales de la O3 Terapia

Uso de generadores no aptos

Falta de homogeneización

Toxicidad del Ozono

Falta de datos científicos clínicos sólidos

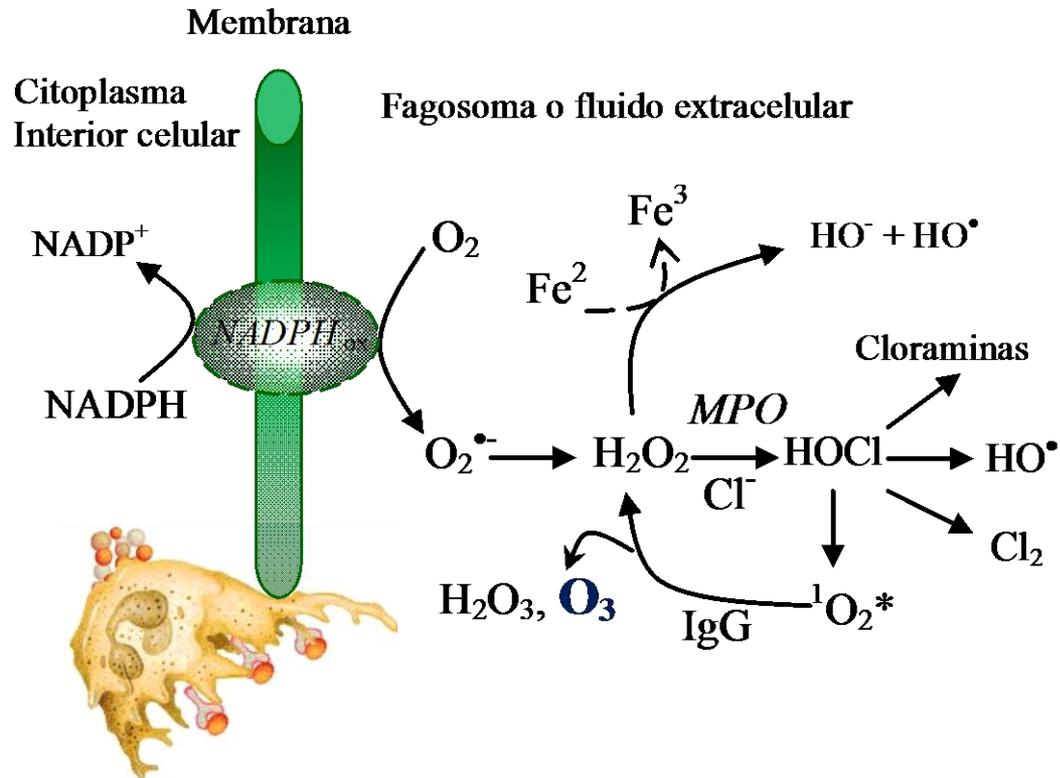
Los charlatanes

Falta de regulaciones y desinterés de las autoridades

Falta de financiamiento

Médicos escépticos o poco informados

Representación esquemática de los procesos que conducen *in vivo* a la formación de O_3 por parte de neutrófilos activados.



Babior BM, Takeuchi C, Ruedi J, Gutierrez A, Wentworth P, Jr. Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Mar 18;100(6):3031-4.

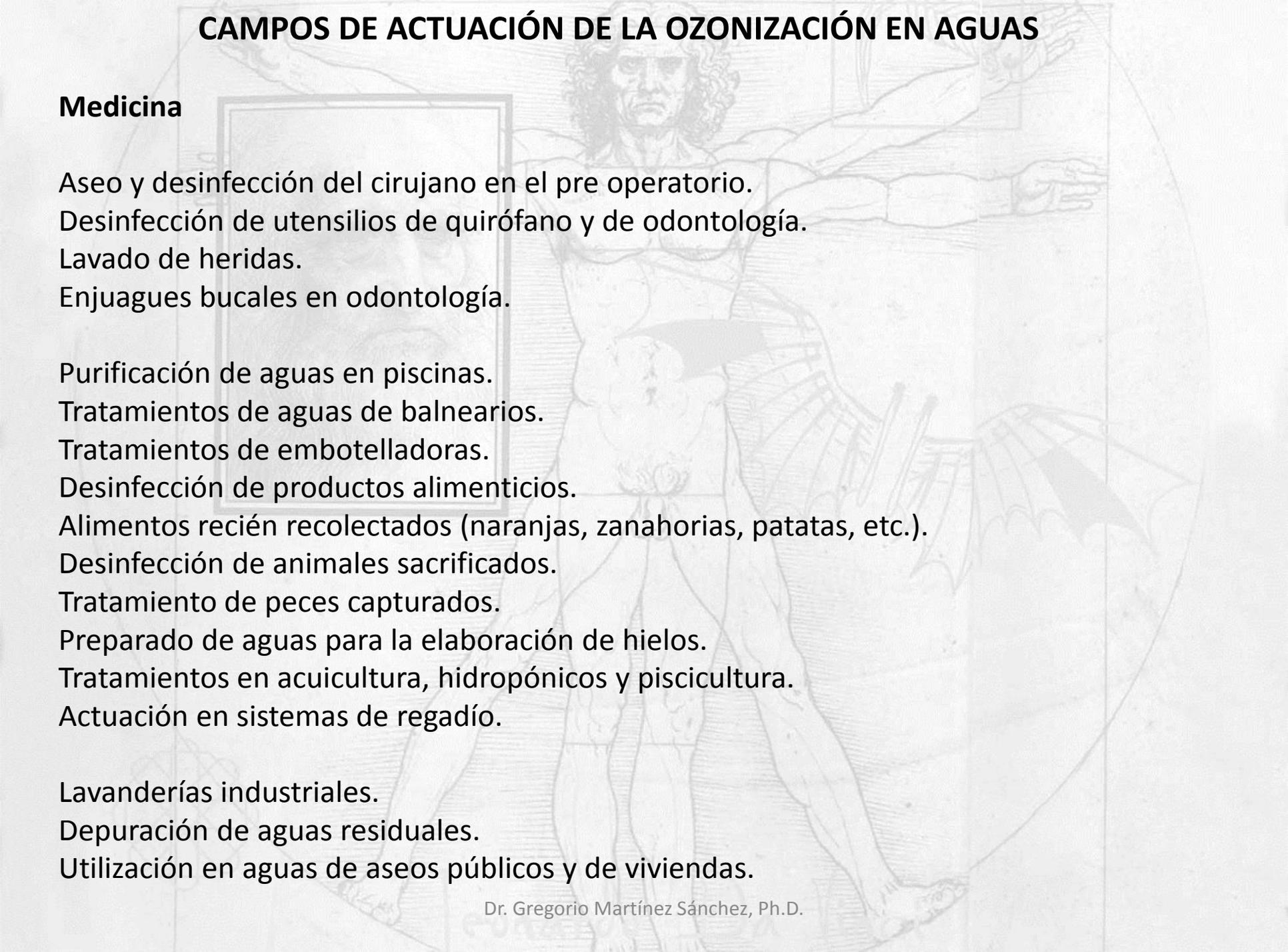
Propiedades químico físicas del ozono

Peso Molecular	48 g / mol
Densidad (0 °C/101,3 KPa)	2,154 g/L
Punto de Ebullición (101,3 KPa)	-111,9 °C
Punto de Fusión	-192,5 °C
Umbral olfativo	0,02 ppm
Potencial Redox	2,07 V
Solubilidad en Agua 20/30°C	20 / 1,5 mg/L

Potencial Redox de algunos agentes oxidantes

	Potencial Redox (v)
Fluor	2,85
Ozono	2,07
H ₂ O ₂	1,76
MnO ₄ ⁻	1,68
Cloro	1,36
ClO ₂	0,95

CAMPOS DE ACTUACIÓN DE LA OZONIZACIÓN EN AGUAS



Medicina

Aseo y desinfección del cirujano en el pre operatorio.
Desinfección de utensilios de quirófano y de odontología.
Lavado de heridas.
Enjuagues bucales en odontología.

Purificación de aguas en piscinas.
Tratamientos de aguas de balnearios.
Tratamientos de embotelladoras.
Desinfección de productos alimenticios.
Alimentos recién recolectados (naranjas, zanahorias, patatas, etc.).
Desinfección de animales sacrificados.
Tratamiento de peces capturados.
Preparado de aguas para la elaboración de hielos.
Tratamientos en acuicultura, hidropónicos y piscicultura.
Actuación en sistemas de regadío.

Lavanderías industriales.
Depuración de aguas residuales.
Utilización en aguas de aseos públicos y de viviendas.

Eficacia de la desinfección con ozono en aguas contaminadas con *Clostridium perfringens*

	O3	O3 + H2O2
Agua Natural	3,6	2,7
NaCl 0,9%	0,42	0,06

Notas:

Cantidad de ozono en mg/L necesaria para reducir la concentración microbiana en 4 unidades logarítmicas

Concentración inicial de *Clostridium perfringens* $10^6 - 10^8$ UFC/100 mL
Concentración de H₂O₂ 0,04 mM

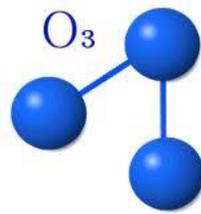
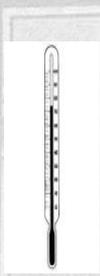
Ref. Lanao M. *et al.* (2007) La eficacia del ozono en la desinfección por *Clostridium perfringens*. Cosemar Ozono.

Agua ozonizada

Agua pH 7,00
Temperatura °C

Tiempo de vida del
ozono (min)

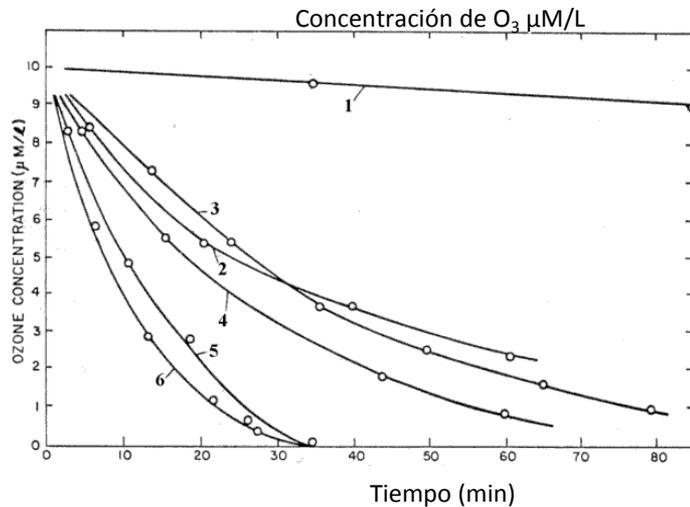
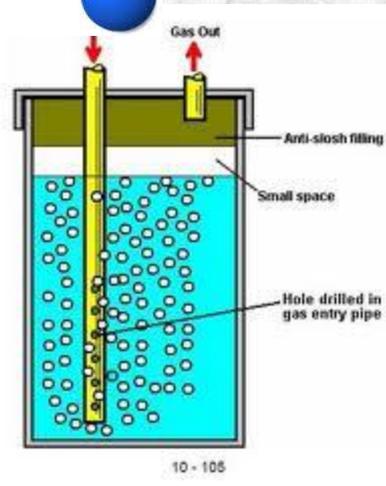
15	30
20	20
25	15
30	12
35	8



Agua 15 °C
pH

Tiempo de vida del
ozono (min)

7,6	30
8,5	10
9,2	5
10,19	2
10,4	1

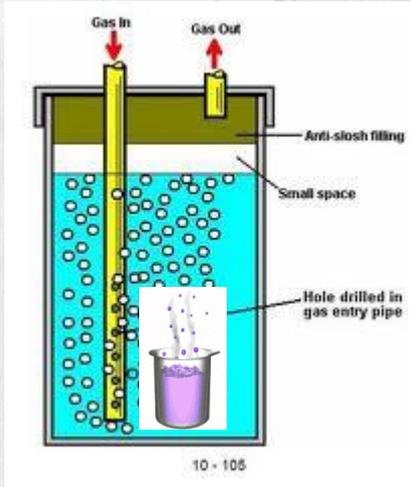
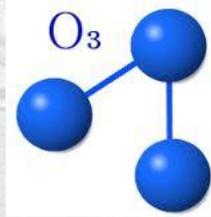


Aplicaciones Médicas:

- Tratamiento y desinfección de heridas
- Para eliminar el pus y limpiar áreas necróticas
- Eliminar gérmenes en general
- Lavado de cavidades quirúrgicas
- Gastritis



Agua ozonizada



- Obtención

1 vol. de agua + = volumen de O₃

5 min de burbujeo

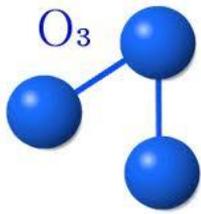
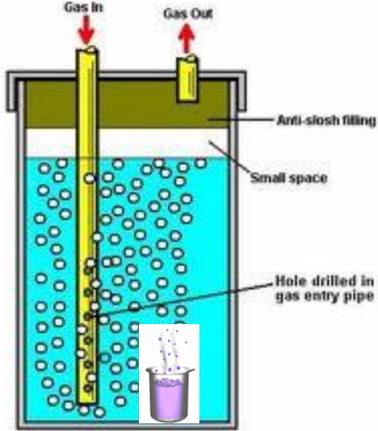
Concentración en H₂O se reduce $\frac{1}{4}$

- Estabilidad

5 oC el tiempo de vida media es de 110 h

A 20 oC el tiempo de vida media es de 9 h

Agua ozonizada



Patología	Concentración Final	Modo de Aplicación
Escaras / Heridas	25 µg/mL	Rociar o por inmersión
Hongos / Candidiasis Vaginal	25 µg/mL	Rociar / inmersión / Lavados
Psoriasis	25 µg/mL	Rociar o por inmersión
Parodontitis / Prevención de Caries	10 µg/mL	Enjuagues
<i>Helicobacter Pylori</i>	2,5 µg/mL	Ingerir
Gastritis	2,5 µg/mL	Ingerir
Úlcera gástrica	2,5 µg/mL	Ingerir

Aceites Ozonizados. Historia

OBSERVATIONS
ON THE
MEDICAL ADMINISTRATION
OF
OZONIZED OILS.

BY
THEOPHILUS THOMPSON, M.D., F.R.S.,
PHYSICIAN TO THE HOSPITAL FOR CONSUMPTION, ETC.

Received May 23d.—Read June 28th, 1859.

28 de Junio de 1859

Burbujeo con O₂ + Exposición al SOL (U.V)



Aceite de Girasol
Aceite de Cacao
Aceite de Hígado de peces



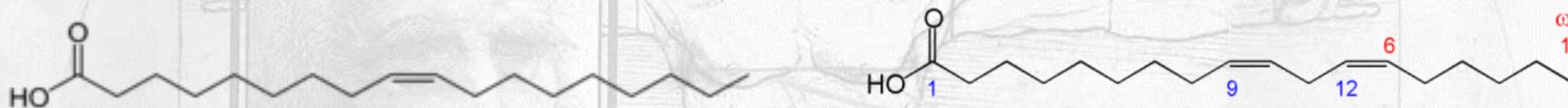
Tuberculosis



Mejorías

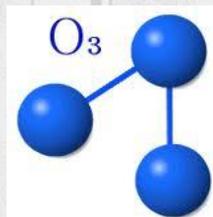
1904 Se inician las ventas en Farmacia en los EE.UU. Del aceite de oliva ozonizado, con el nombre de "Glycozone."

Composición porcentual de ácidos grasos insaturados (oleico y linoleico) de aceites vegetales seleccionados.



Aceite vegetal	Oleico	Linoleico
Oliva	65-85	4-15
Girasol	28-35	60-70
Soja	20-30	50-65
Coco	5-8	0,9-2
Teobroma	37-38	1-2
Palma	39-46	7-11

Aceites Ozonizados. ¿Cómo se hacen?



Generador de ozono

Entrada: O₂

O₂ pureza, temperatura

O₂ humedad



Reactor Farmaceutico

Control: Calidad de la materia prima

Temperatura de reacción

Tiempo de Reacción

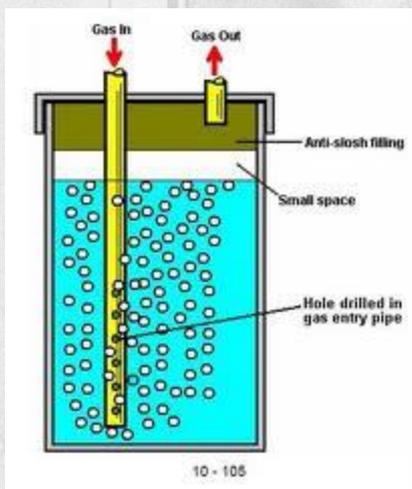
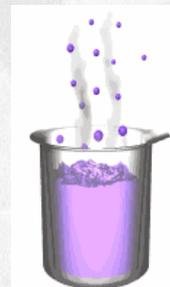
O₃ flujo

O₃ concentración

Agitación

Viscosidad

Neutralización de gases residuales



Pasos Principales:

Reacción

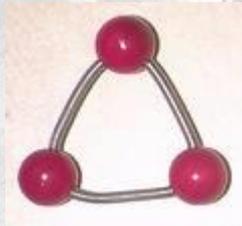
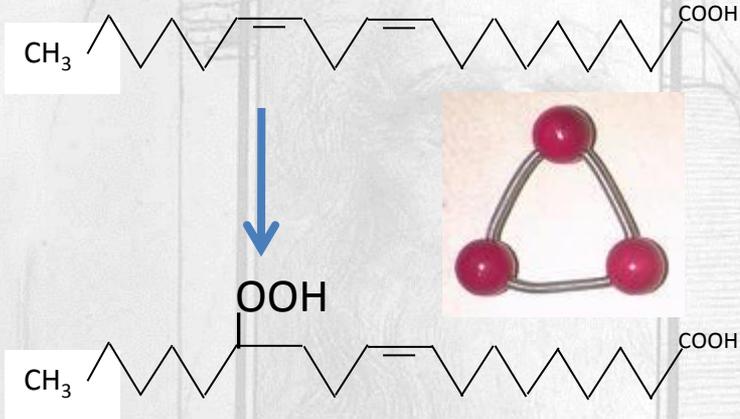
Parada

Control de calidad

Standard Operation Procedures according Good Manufacturing Practices. Ozonia 3000® Production Cycle 2014. Innovares, Italy.

Iacopo Zanardi, Valter Travagli, Alessandro Gabbrielli, Luisa Chiasserini, Velio Bocci. Characterisation of sesame oil derivatives as dermatological preparations. Lipids. 2008, 43(9): 877-886

Aceites ozonizados. Aplicaciones Clínicas



Germicida General

Analgésicos

Antinflamatorio

Vs. Celulitis

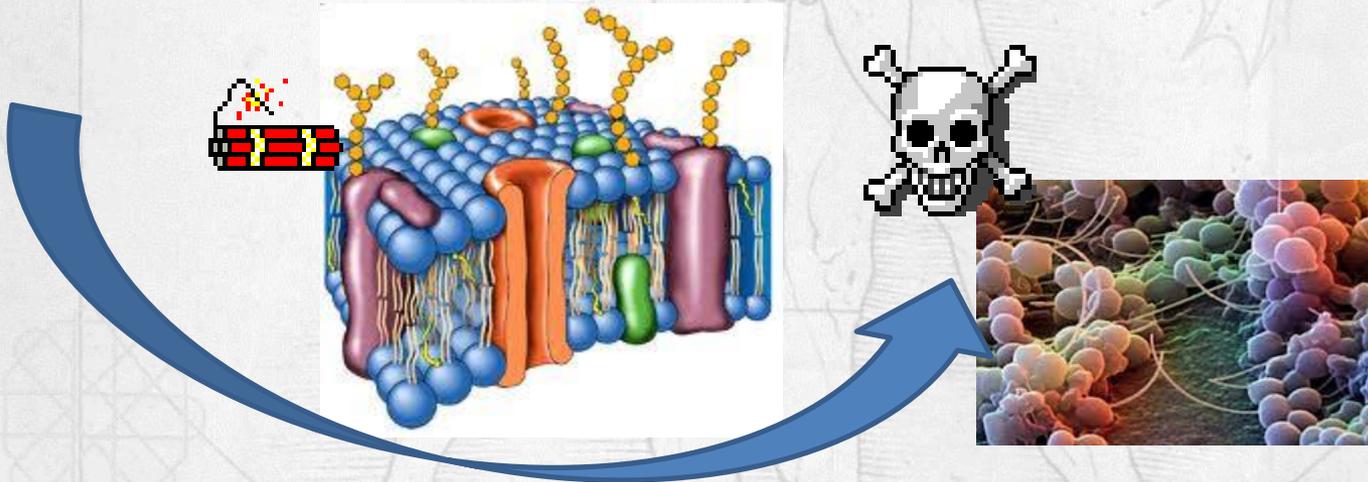
Anti envejecimiento



Aceites Ozonizados. Mecanismo

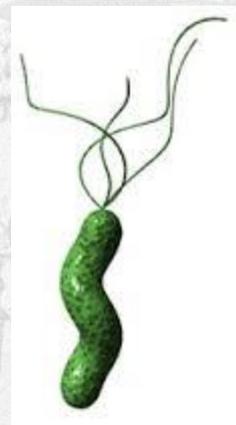
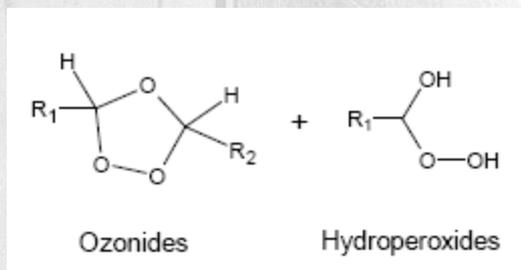
Oxidación directa: la liberación de ozono, trioxolanos y lipoperóxidos pudiera destruir directamente los microorganismos mediante su oxidación.

O₃, formaldehído, trioxolane y lipoperóxidos



Aceites Ozonizados. Mecanismo

Citotoxicidad: compuestos como trioxolanos, lipoperóxidos y aldehídos, son citotóxicos para los microorganismos y pueden inactivar rutas enzimáticas claves para su supervivencia.

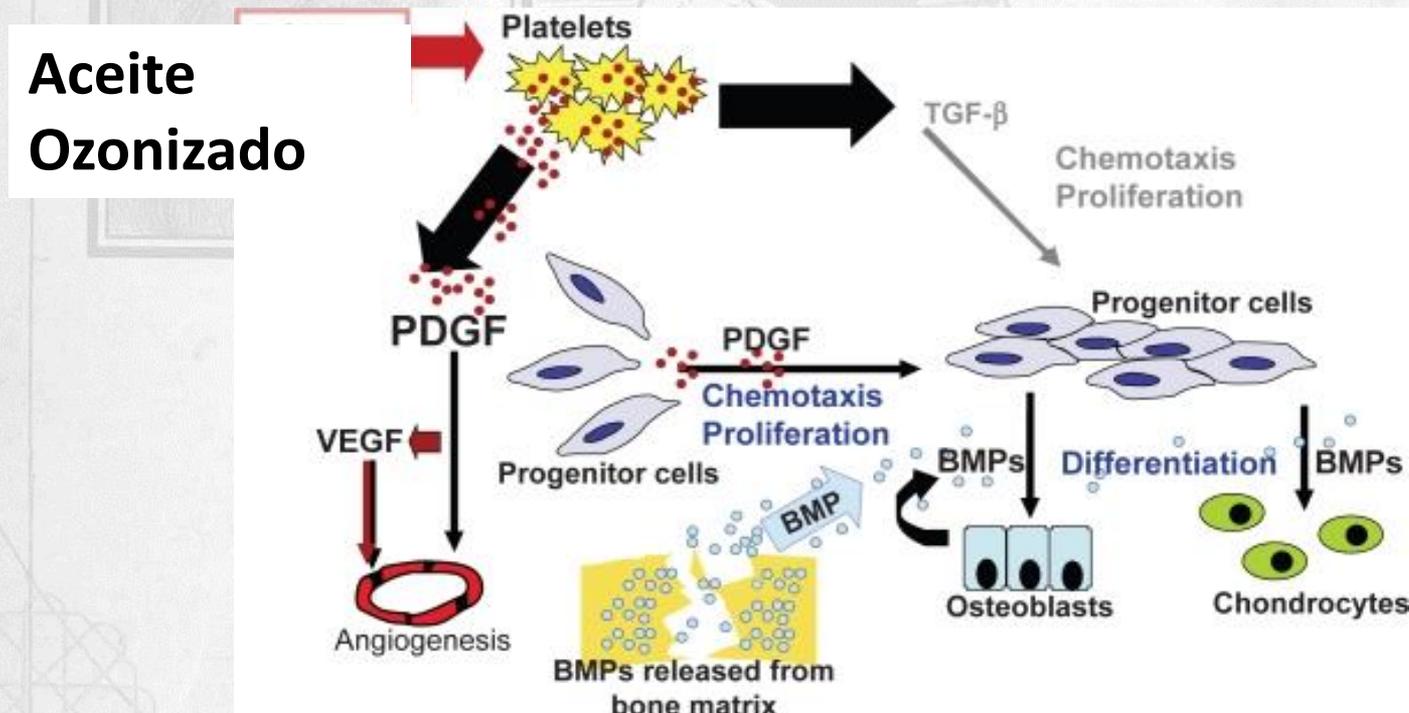


Inactivación de proteínas,
lípidos insaturados,
peptidoglicanos, ADN, ARN,
enzimas respiratorias

**Lisis /
muerte**

Aceites Ozonizados. Mecanismo

Liberación de factores de crecimiento: Diversos componentes de los aceites ozonizados pueden liberar factores de crecimiento como PDGF, TGF- β y VEGF que pueden incidir en la remodelación tisular.



G. Valacchi, Y. Lim, G. Belmonte et al., "Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice," *Wound Repair and Regeneration*, vol. 19, no. 1, pp. 107–115, 2011.

Hee et al. Therapeutic Effects of Topical Application of Ozone on Acute Cutaneous Wound Healing. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 368-74

Aceites Ozonizados. Mecanismo

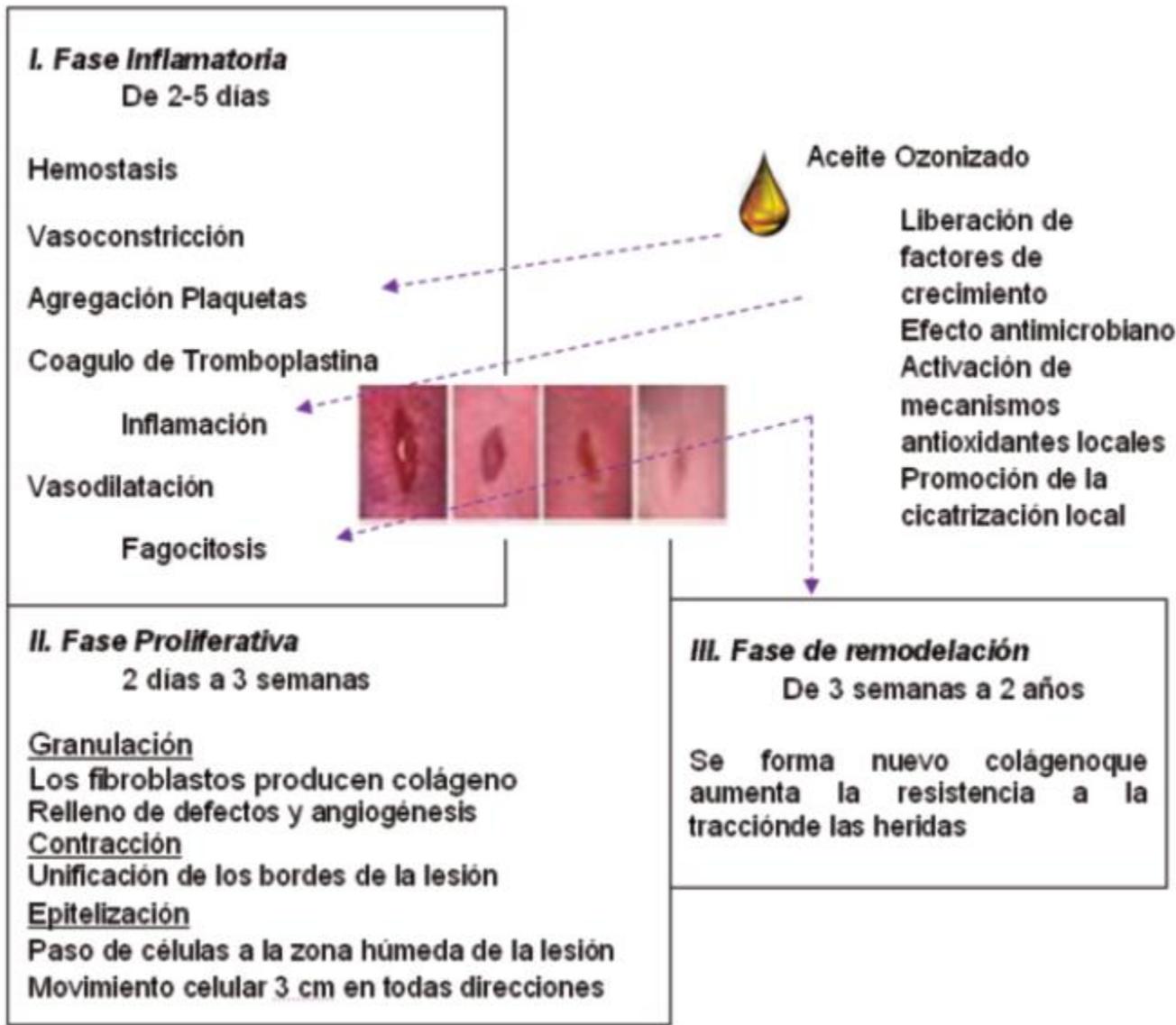
Pre-condicionamiento oxidativo: la oxidación local de los tejidos por los componentes de los aceites ozonizados pueden estimular mecanismos antioxidantes endógenos y promover la reparación de los tejidos.

Abu-Gharbieh E, Bayoumi FA, Ahmed NG. Alleviation of Antioxidant Defense System by Ozonized Olive Oil in DNBS-Induced Colitis in Rats. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:967205.

Zamora Z, González R, Guanche D, Merino N, Menéndez S, Hernández F, Alonso Y, Schulz S. Ozonized sunflower oil reduces oxidative damage induced by indomethacin in rat gastric mucosa. *Inflamm Res.* 2008 Jan;57(1):39-43.

Zamora Rodríguez ZB, González Alvarez R, Guanche D, Merino N, Hernández Rosales F, Menéndez Cepero S, Alonso González Y, Schulz S. Antioxidant mechanism is involved in the gastroprotective effects of ozonized sunflower oil in ethanol-induced ulcers in rats. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:65873.

Mecanismo probable mediante el cual los aceites ozonizados participan en el proceso de cicatrización



Aceites ozonizados. Indicadores de Calidad

Análisis	Método	Límite
Aspecto / Color	Organoléptico	Líquido transparente amarillo claro
Olor	Organoléptico	Característico, acre, no rancio
Solubilidad	Farmacopea Europea	Insoluble en agua, muy soluble en cloroformo, éter, éter de petróleo y parafina líquida
Densidad	Farmacopea Europea	0.98 ± 0.02 g/mL
Índice de ácidos	Farmacopea Europea	< 30 mg KOH / 1 g
Índice de peróxido	Farmacopea Europea Modificado	3500±300 mEq O₂ / kg
Índice de yodo	Farmacopea Europea	60.00 ± 20.00 g / 100 g
Viscosidad	Farmacopea Europea	625.00±40 .00 mPa·s

Council of Europe (2010). *European Pharmacopoeia 7th Edition*, Druckerei C. H. Beck, ISBN 978-92-871-9700-2, Nördlingen, Germany. Metodo: 2.2.5. Relative Density. 2.2.10 Viscosity-Rotating Viscosimeter Method, 2.5.1. Acid Values, 2.5.4. Iodine Value, 2.5.5. Peroxide Value.

Especificaciones Aceites Ozonizados

Method	Especificaciones	Intervalos de IP		
		Altos	Medio	Bajos
Aceites Tratamientos Locales	IP (mEq/kg)	800-1200	600-400	400-200

- 400 IP: Para administración oral en post-cirugía y tratamiento de infecciones del TGI como *Helicobacter pylori*. Revitalización facial, rosacea, acné y estimulación de la granulación.
- 600 IP: mucosa vaginal (bulbo vaginitis) y rectal (hemorroides), nasal, úlceras tópicas, fase de epitelización, tratamiento de escaras
- 400-600 IP: heridas, úlceras tópicas, quemaduras en proceso de granulación
- 800-1200 IP: En heridas y úlceras severamente infectadas, gingivitis, alveolitis, *herpes simplex*, *herpes zoster*.

Aceites Ozonizados en patologías humanas

Bacterias, hongos, virus, protozoo, ácaros ..

Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis, Helicobacter pylori, Staphylococcus aureus

Candida albicans, Trichophyton mentagrophytes, Microsporum canis, Trichophyton rubrum

Human papilloma virus, Herpes simplex

Giardia lamblia

Aceites Ozonizados en patologías humanas

Infecciones, Remodelación tisular, Inflamación..

Periodontitis, Alveolitis, Gingivitis aguda necrosante, Tratamiento de canales infectados, gingivo-estomatitis, gingivo-estomatitis herpética aguda.

Tonsilitis Aguda

Virus del Papilloma Humano

Conjuntivitis hemorrágica epidémica

Escaras, fístulas, heridas quirúrgicas

Úlceras de miembros inferiores, pié diabético

Tynea Pedis

Comparación de la actividad antibacteriana de aceite ozonizado con clorhexidina y yodo povidona

Disk	Dilution	O3-Oil	CHX	PVP-I	F-ratio
0	Undiluted	30,67±0,58	27,00	28,00	97*
1	1:2	29,00±1,00	24,00	25,00±1,00	31,5*
2	1:4	27,33±0,58	21,00±1,00	25,00	69,25*
3	1:8	25,00	18,33±0,58	23,33±0,58	162,50*
4	1:16	25,33±1,15	10,00±1,00	21,00	241*
5	1:32	24,00	0	19,00	65535*
6	1:64	20,33±0,58	0	17,00±1,00	802,75*
7	1:128	19,00	0	13,67±0,58	2593*
8	Neg. control	0	0	0	/

Diámetro de halo de inhibición en mm. *Porphyromonas gingivalis*

O3-Oil Aceite de oliva ozonizado IP. 580

CHX Clorhexidina 0,2%

PVP Polivinil pirrolidona 10 %

O3 y la síntesis de mediadores hormonales

Saunas de ozono: hormonas del crecimiento y beta endorfinas

En pacientes hipertensos disminuye la presión arterial debido a que reajusta el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Autohemoterapia: produce una regulación y estabilización del ciclo menstrual.

O3 y la regulación metabólica

Ozono rectal: T3/T4, creatinina, glicemia.

Autohemoterapia: colesterol y LDL.

Hemoglobina, hematocrito, proteínas totales, lactato deshidrogenasa, triglicéridos, lipoproteínas, enzimas hepáticas, bilirrubina, ácido úrico, ácido láctico y calcio, entre otras

Efectos Biológicos del Ozono

Sustrato

Blanco

Efectos



Lípidos

Proteínas

Carbohidratos

Ácidos
nucléicos

Eritrocito

Leucocito

Plaqueta

Endotelio

Médula

Otros

Más disponibilidad de O₂ a los tejidos

Modula el sistema inmunitario
(liberación de citocinas)

Libera factores de crecimiento

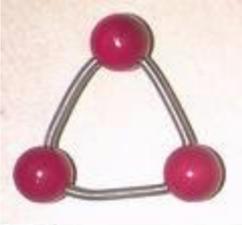
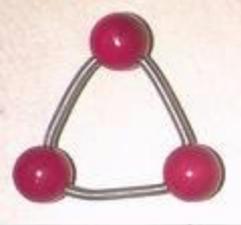
Libera eritrocitos *superdotados*

Libera células madres

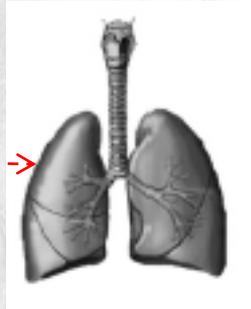
Modula las enzimas antioxidantes

El O₃ es tóxico ????????

“La dosis marca la diferencia entre el veneno y el remedio”
Paracelsus (1493–1541)



Ozono **Exposición crónica**
(0.7-0.77 mg / d)



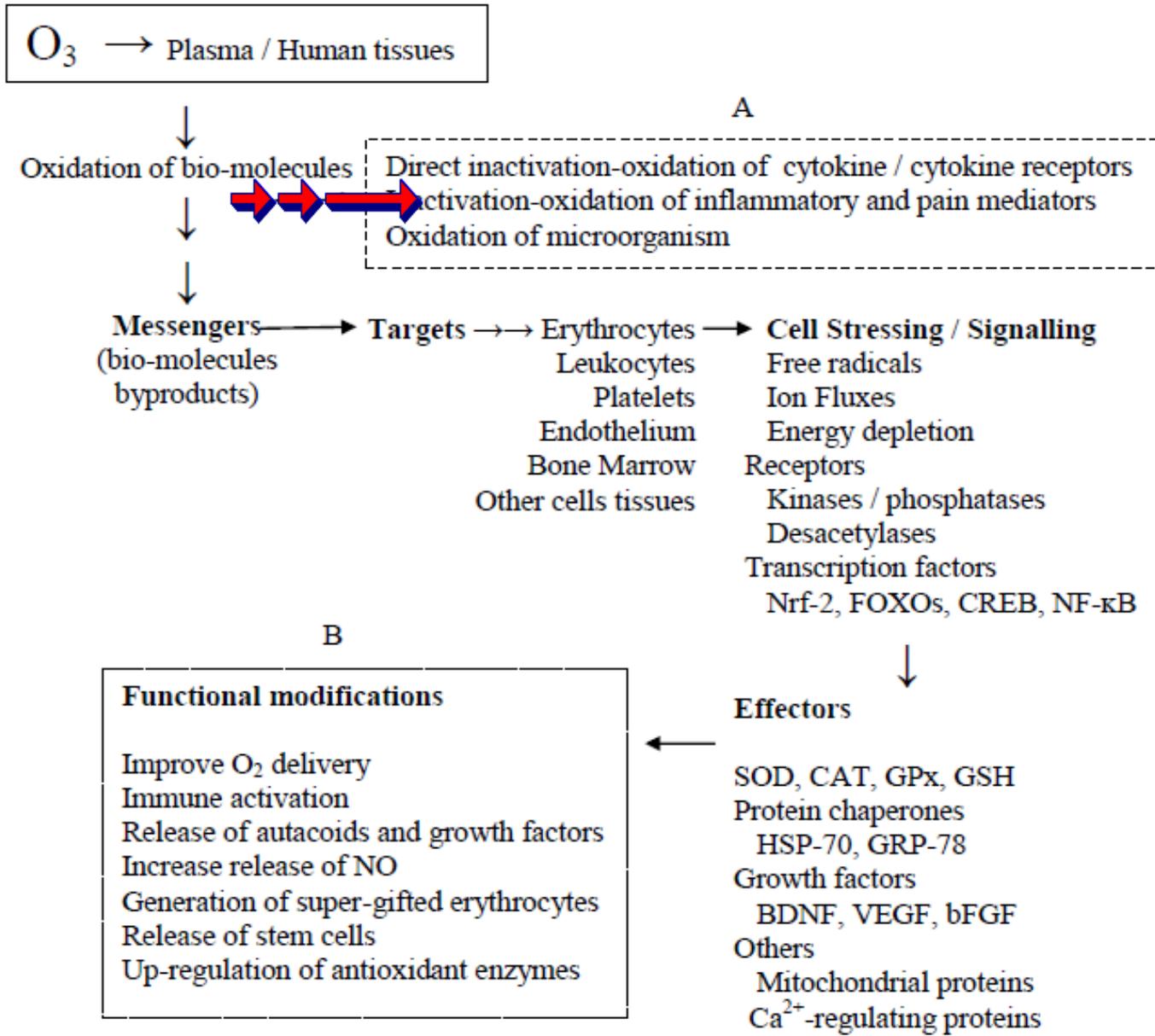
-----> **Toxicidad**

Ozono **Exposición aguda**
(1-10 mg / d)

Sangre
Órganos
blanco



Dosis + **Blanco** + **Métodos** = **Eficacia terapéutica**



Peroxidación lipídica (PL) y mecanismos de transducción de señales

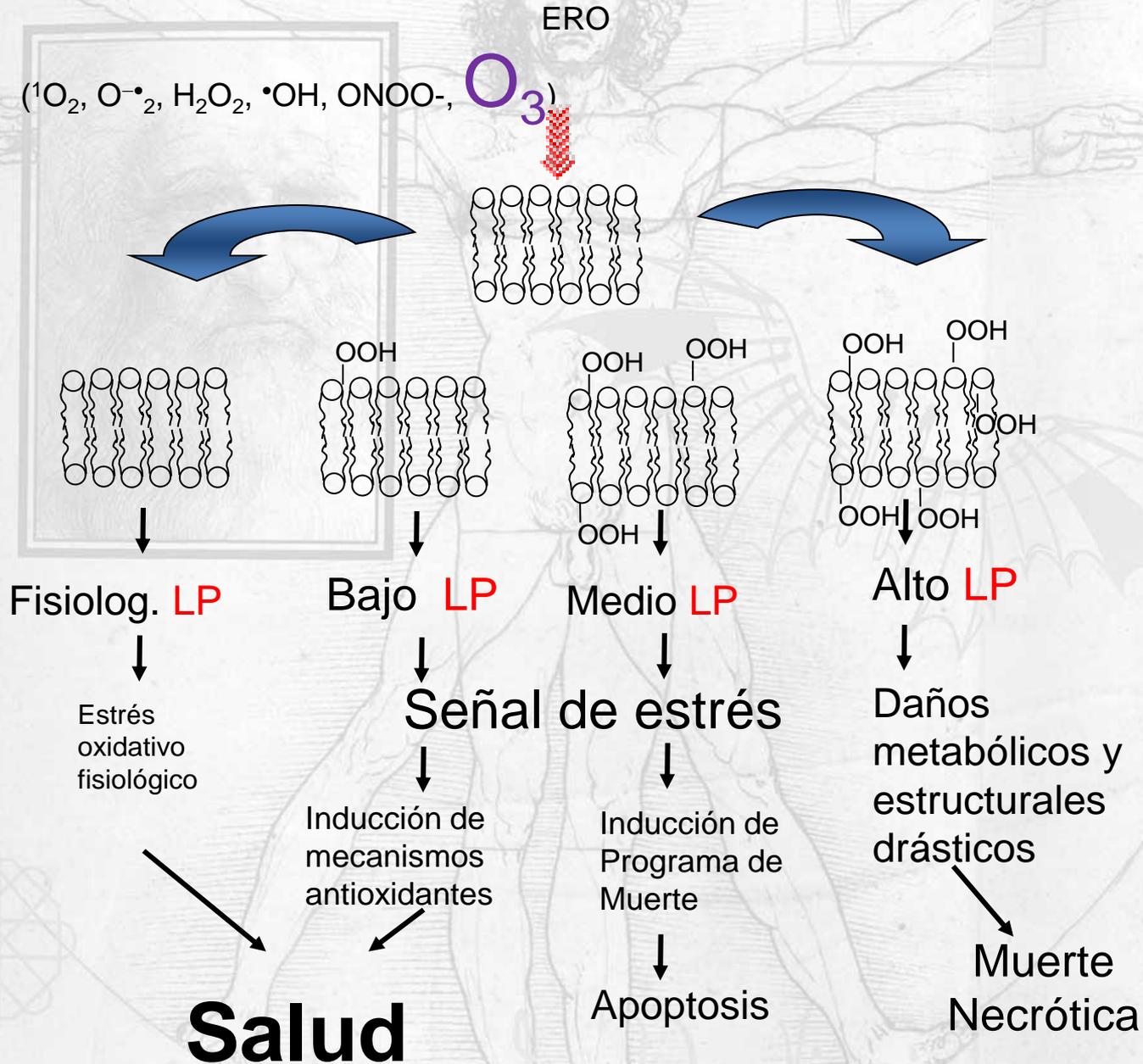
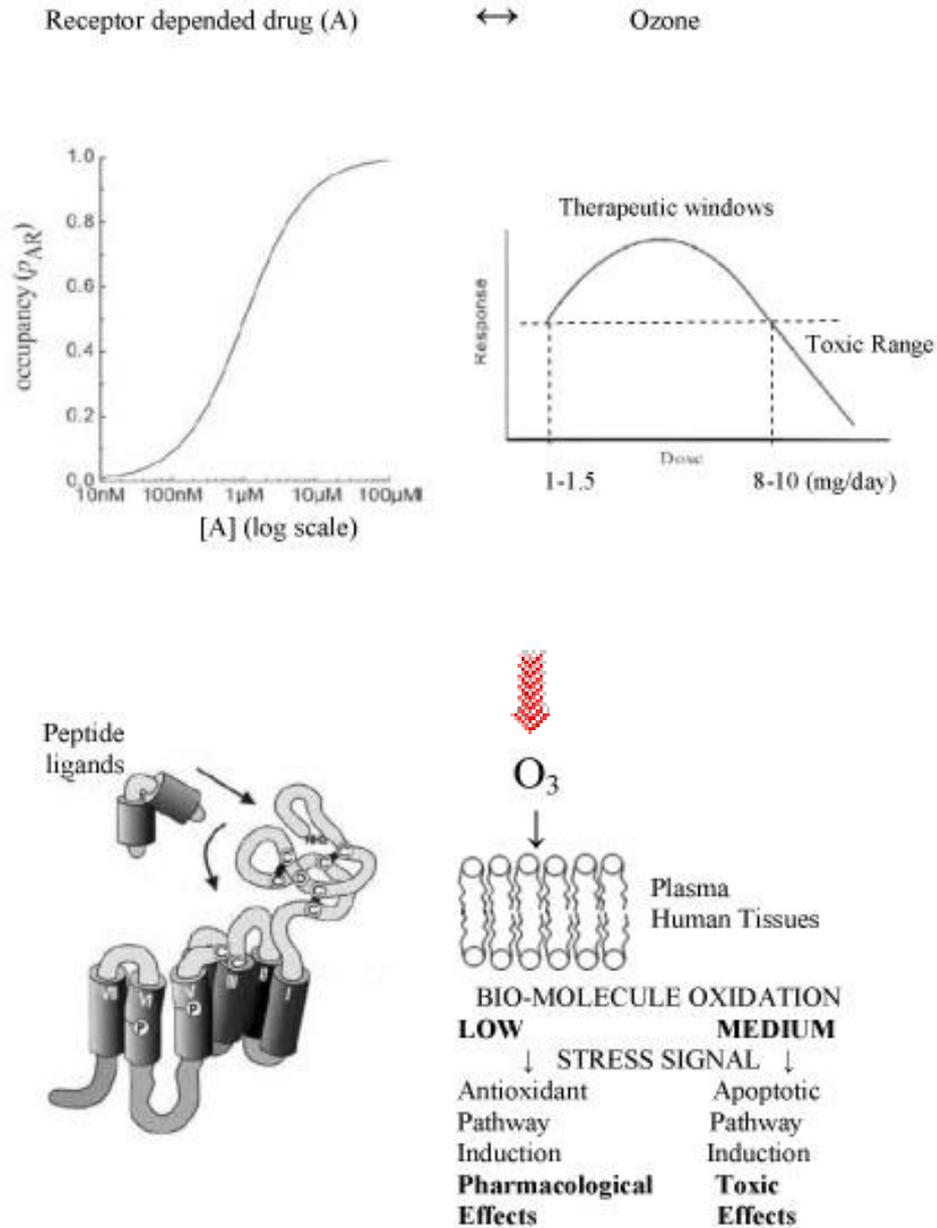




Fig 1.



nature

Febrero 13, 2003

Bajas concentraciones de toxinas pasadas por alto

Contaminantes potenciales y sus efectos beneficiosos
a bajas dosis.

Science

Octubre 17, 2003

HORMESIS: Bebiendo de un cáliz envenenado



Edward Calabrese,
Profesor de la Escuela de Salud Pública y
Ciencias de la Salud, Univ. de Massachusetts

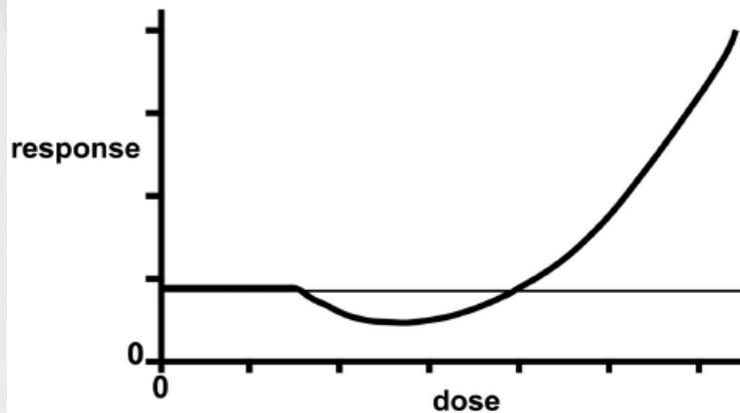
Mayo 1, 2009

Recibió el Premio Marie Curie por el trabajo:

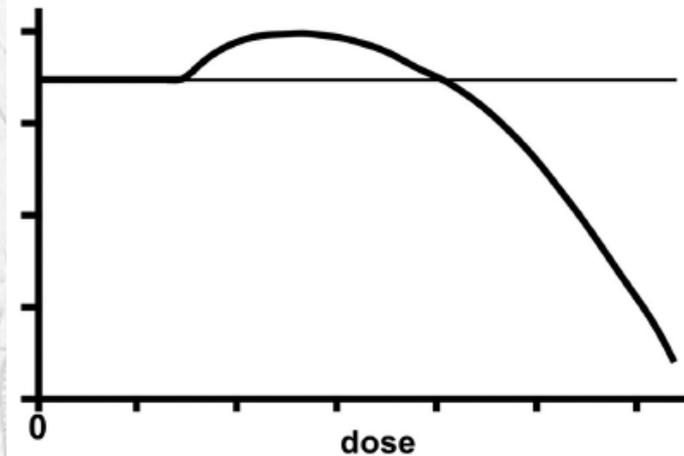
Hormesis: Dosis bajas, Radiación y salud

Hormesis relación dosis / respuesta en la cual la respuesta a una dosis baja es opuesta al de una dosis alta. Como consecuencia, una respuesta hormética refleja curvas bifásicas y no monotónicas.

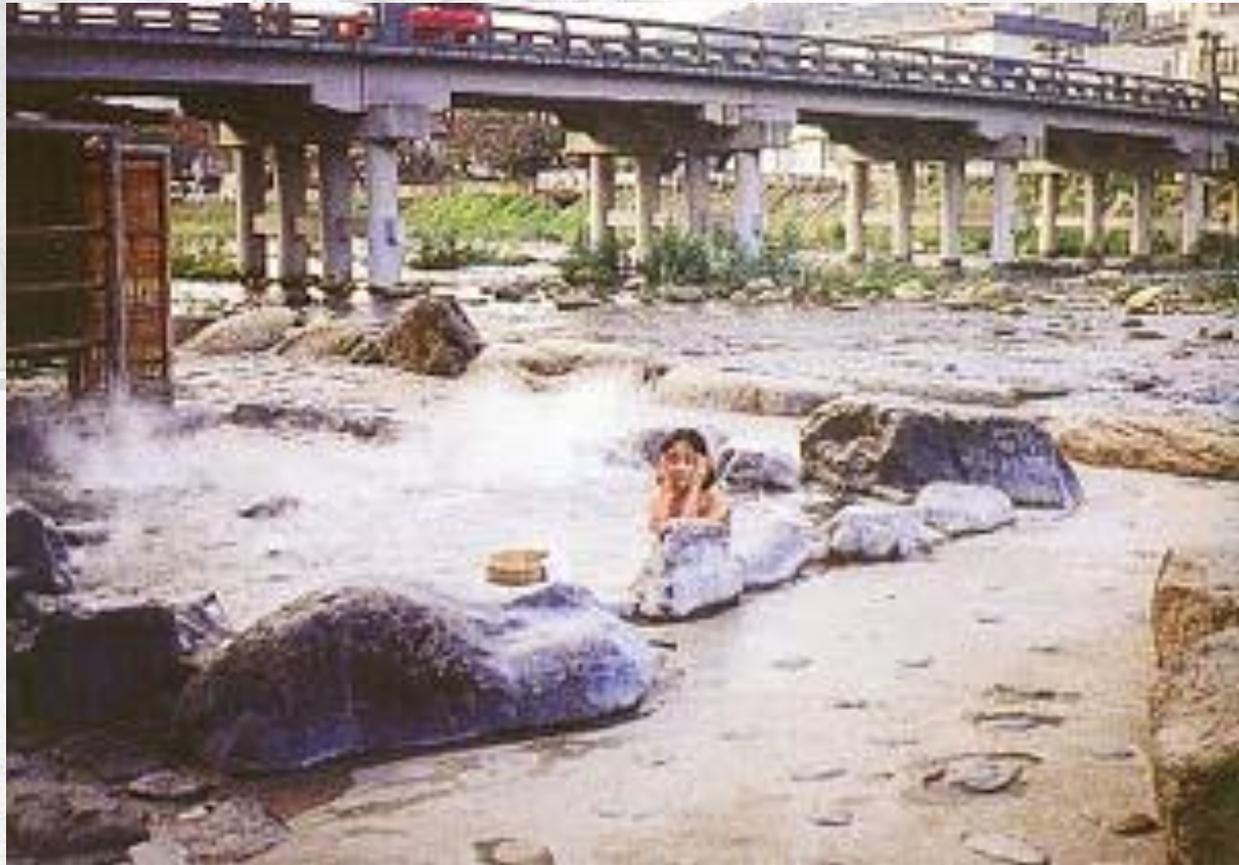
"J-shaped curve"



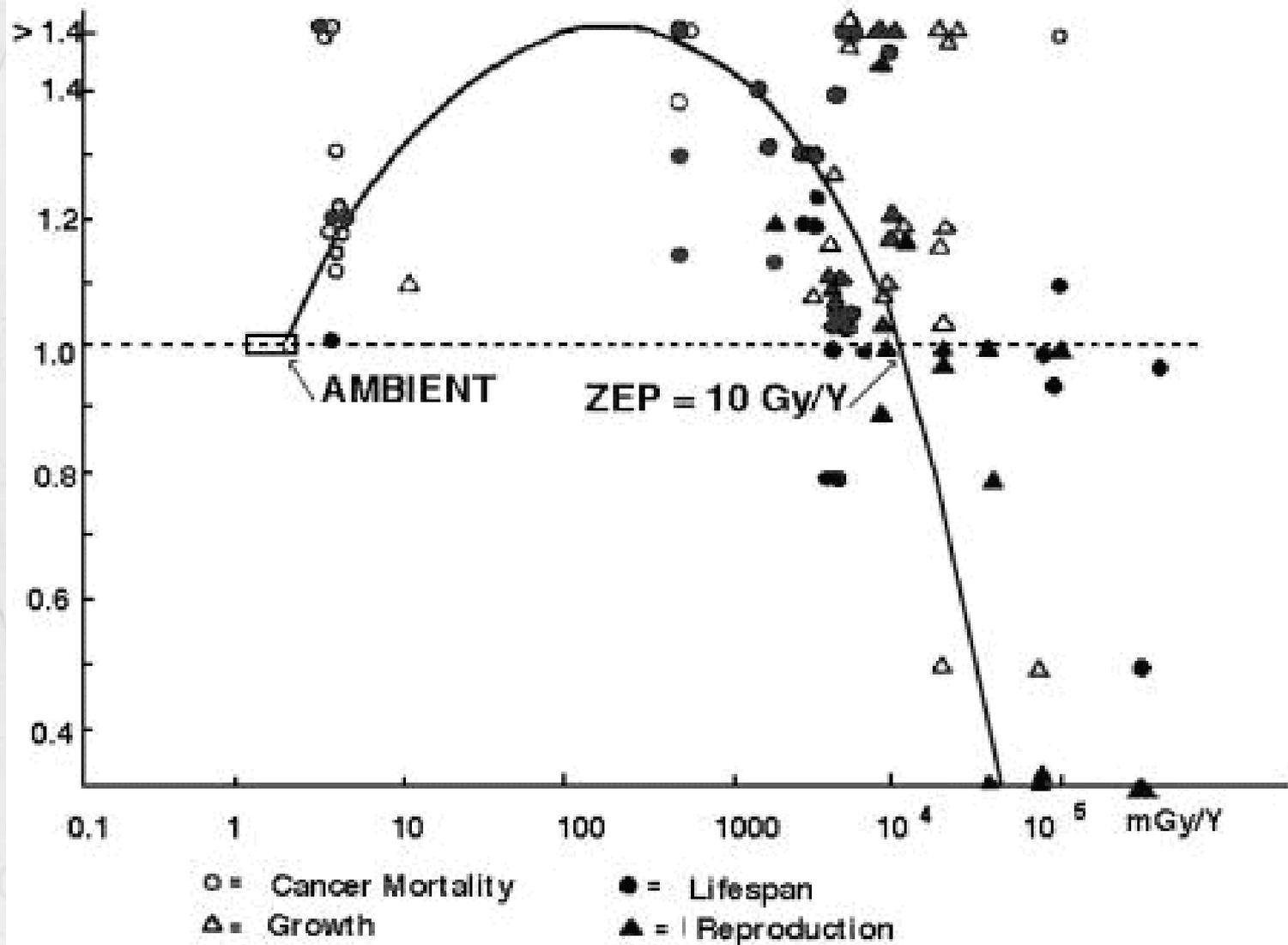
"inverted-U curve"



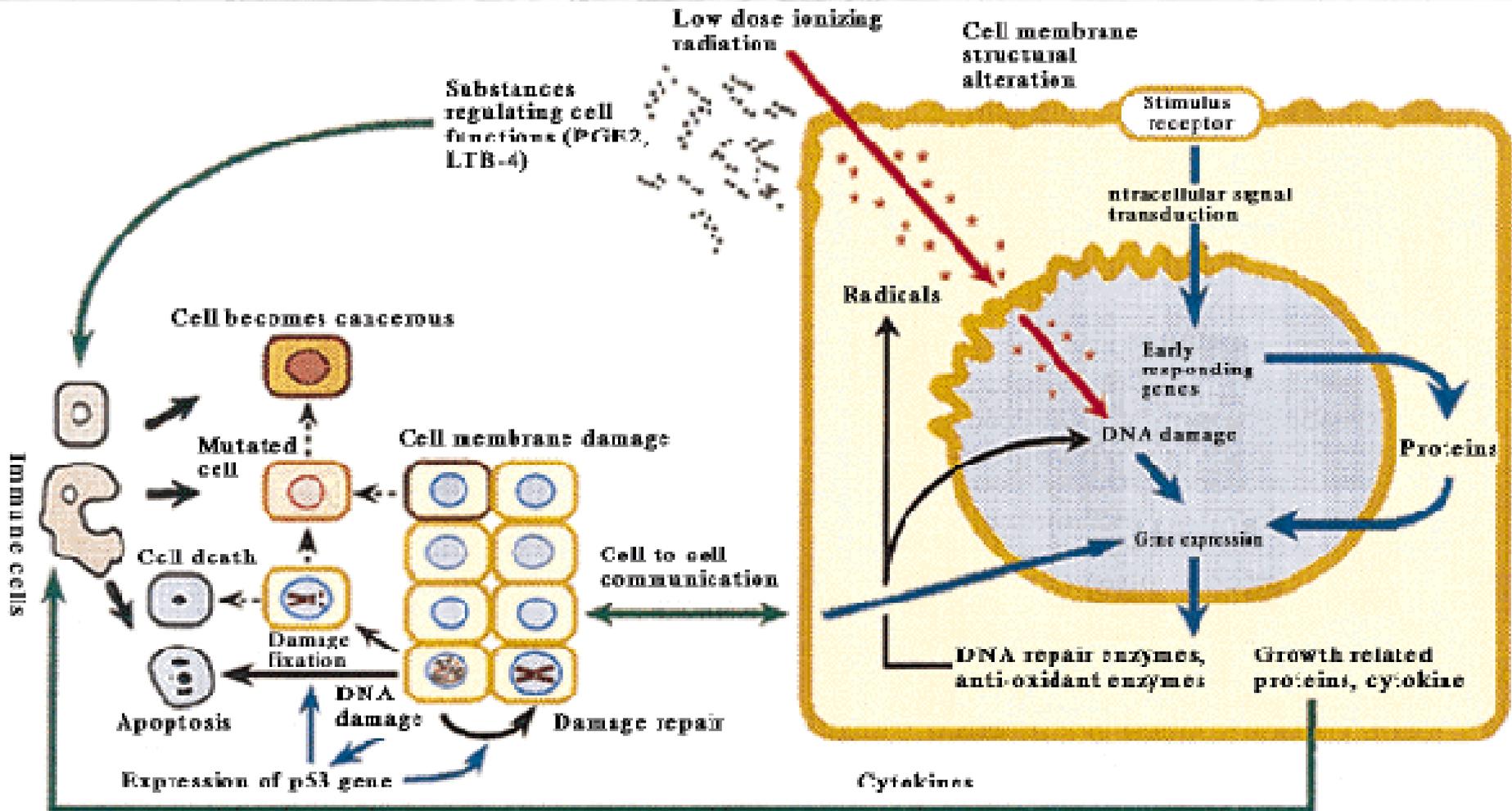
HORMESIS y RADIACIÓN

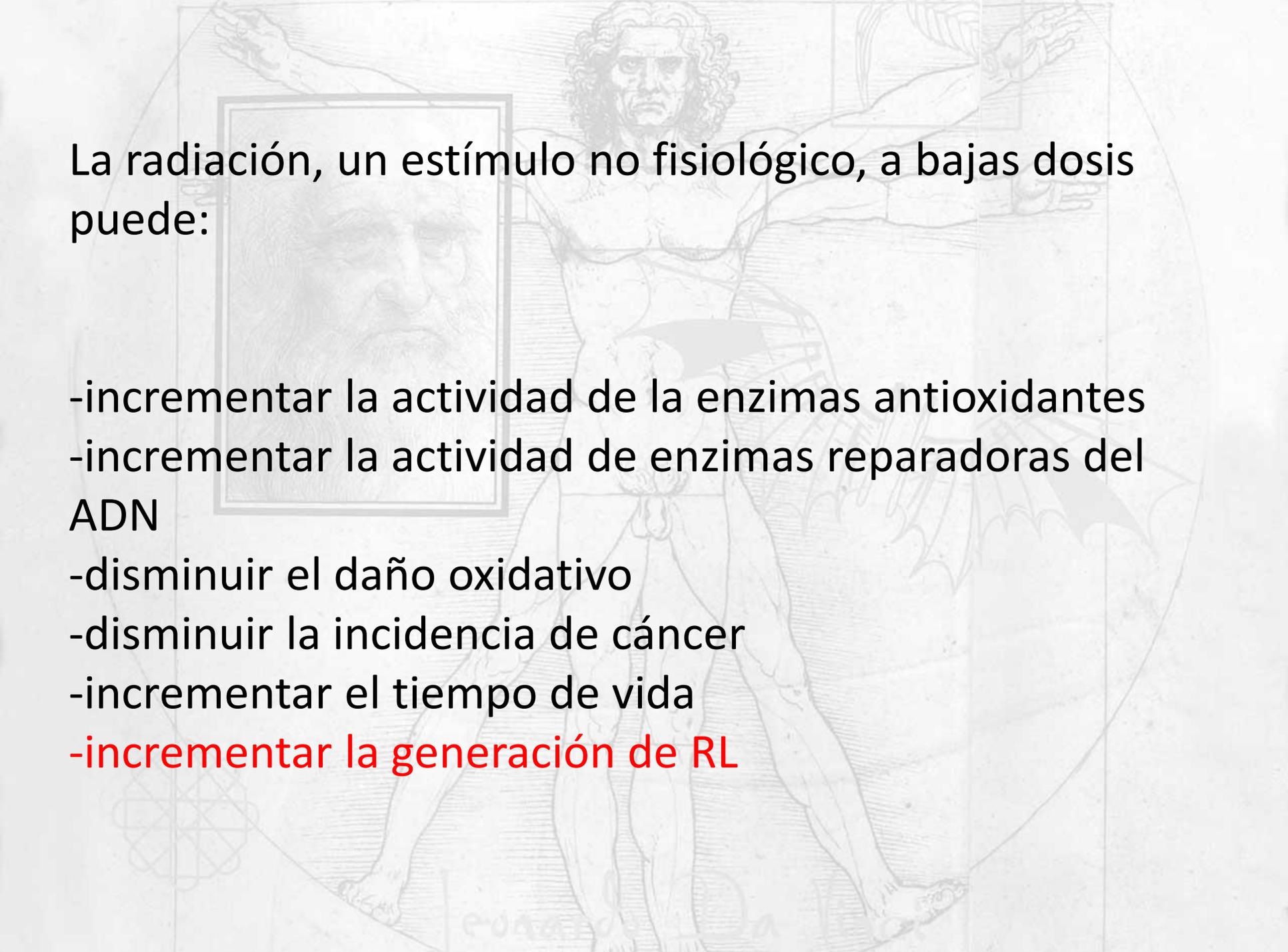


Misasa primavera caliente, Japan



Mecanismos propuesto para explicar la Hormesis durante las exposición a radiaciones





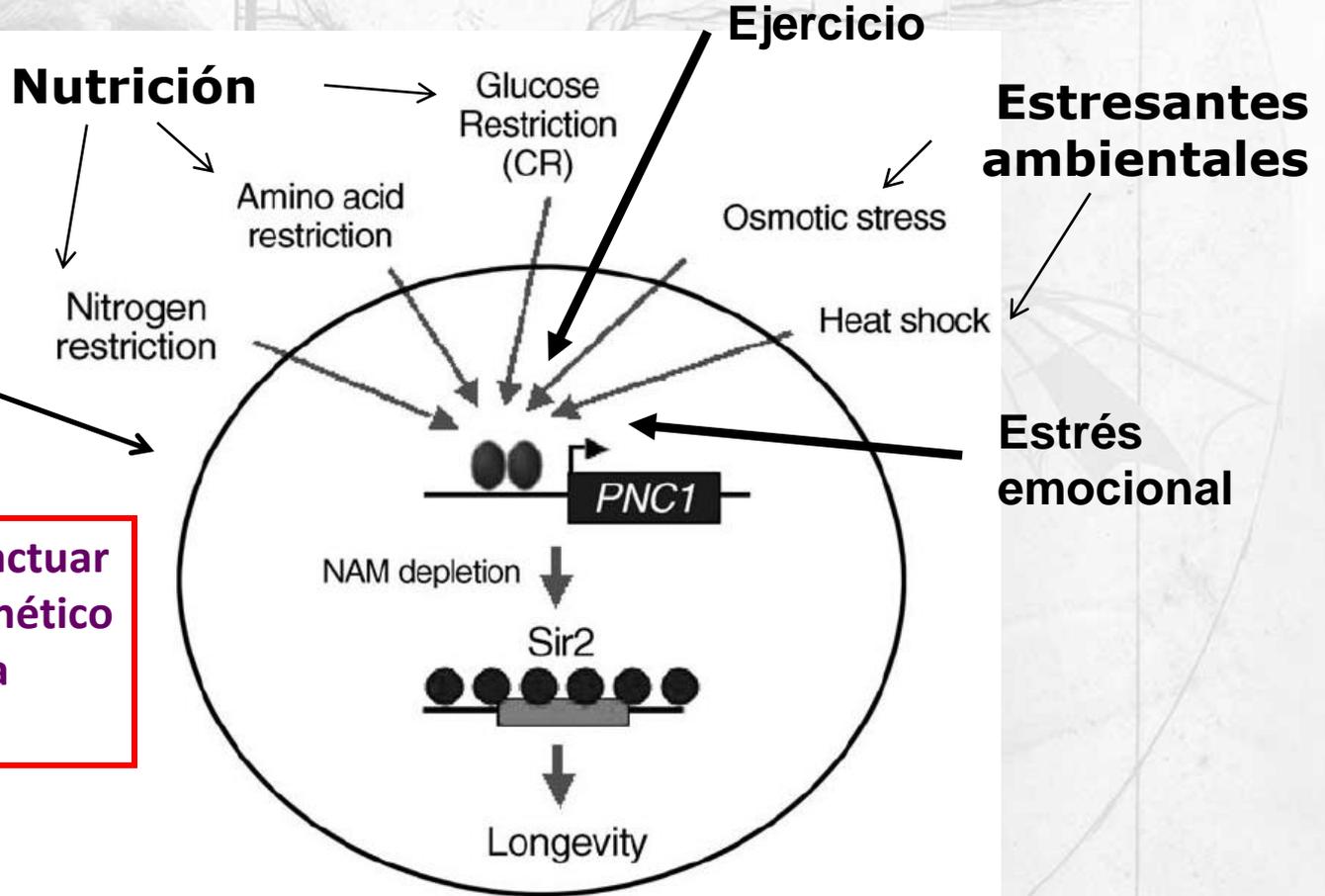
La radiación, un estímulo no fisiológico, a bajas dosis puede:

- incrementar la actividad de la enzimas antioxidantes
- incrementar la actividad de enzimas reparadoras del ADN
- disminuir el daño oxidativo
- disminuir la incidencia de cáncer
- incrementar el tiempo de vida
- incrementar la generación de RL**

Estresantes pueden alterar la función genética



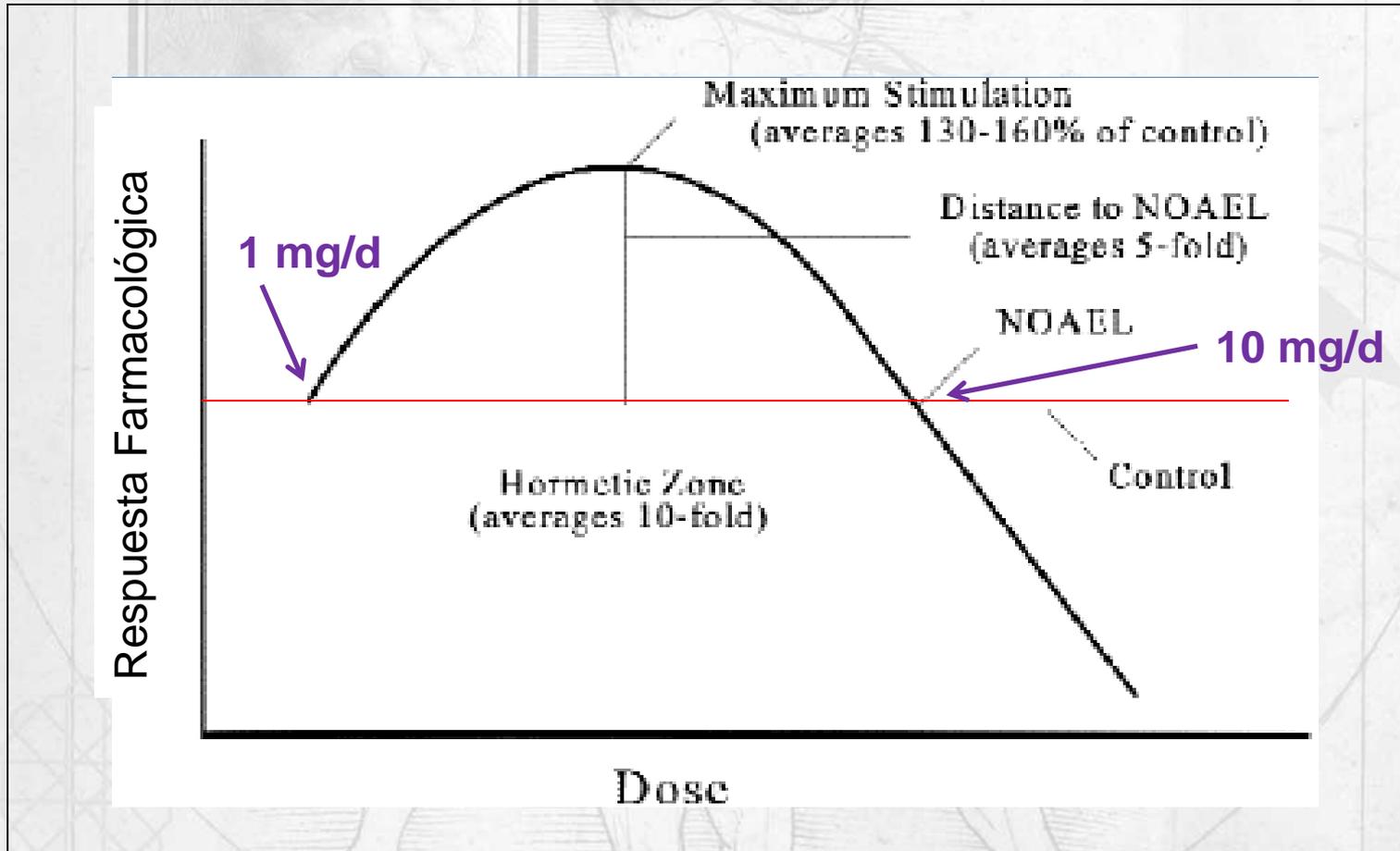
Estrés oxidativo



Estresantes pueden actuar en a célula a nivel genético e incrementar la longevidad.

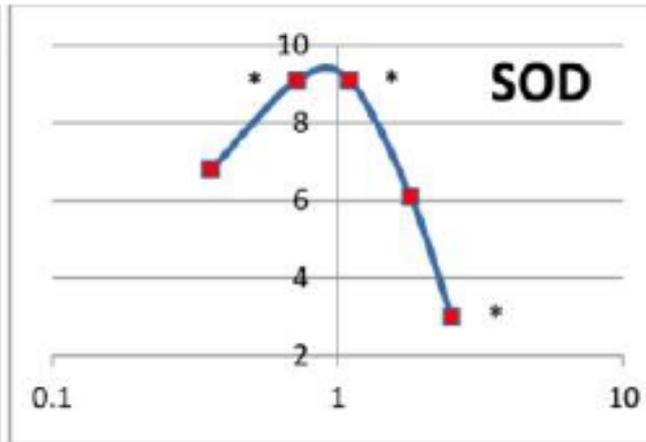
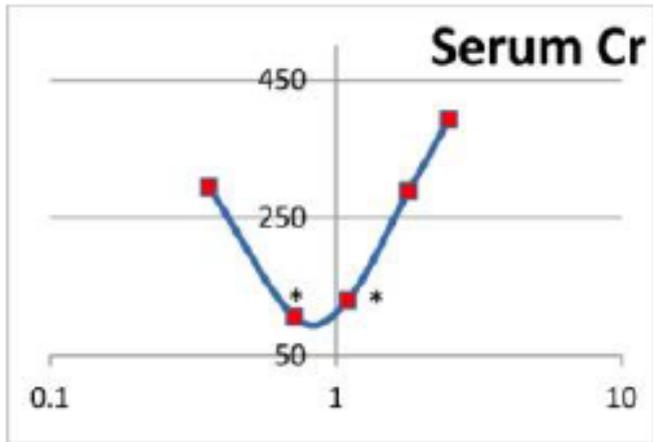
David A. Sinclair, Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation *Mechanisms of Ageing and Development* 2005, 126(9):987-1002

Respuesta Hormetica del O_3



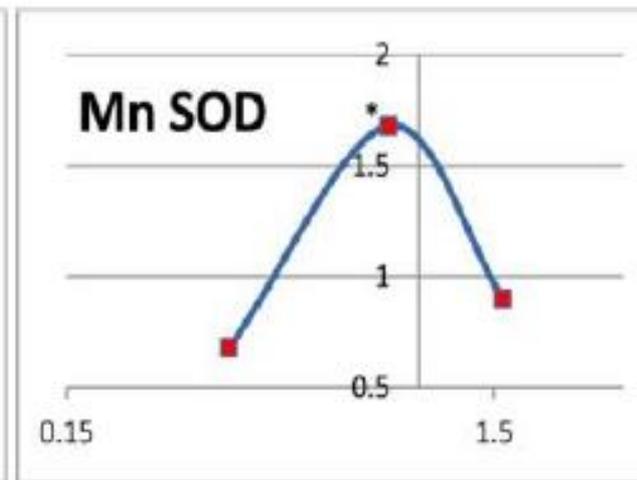
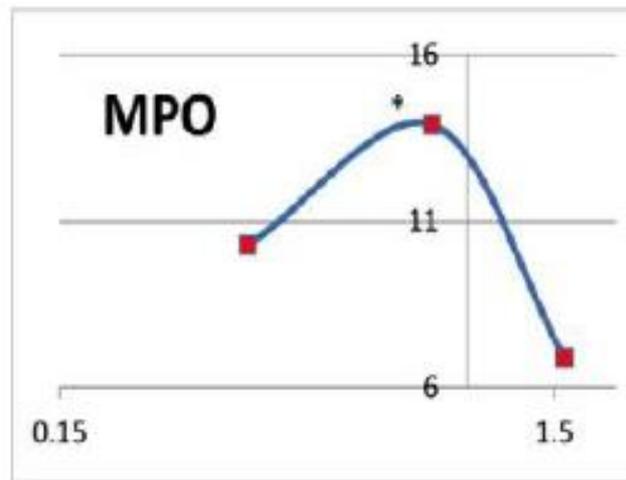
Excepto para la vía inhatoria

Respuesta hormética del ozono



Creatinina (Cr) y superosido dismutasa (SOD) después de un tratamiento por 15 con O₃ en un modelo de nefrotoxicidad por cisplatino.

Enzimas antioxidantes, después de 90 días de tratamiento con O₃, dosis log. (0.36, 0.85 y 1.57 mg/kg) vs. En un modelo en conejos





Éxito Terapéutico del Ozono

$$= \sum A(B + C/D + E + F) + G + H$$

A. Buenas Prácticas Clínicas

B. Calidad del O₂/O₃

C. Dosis

D. Diagnóstico Redox

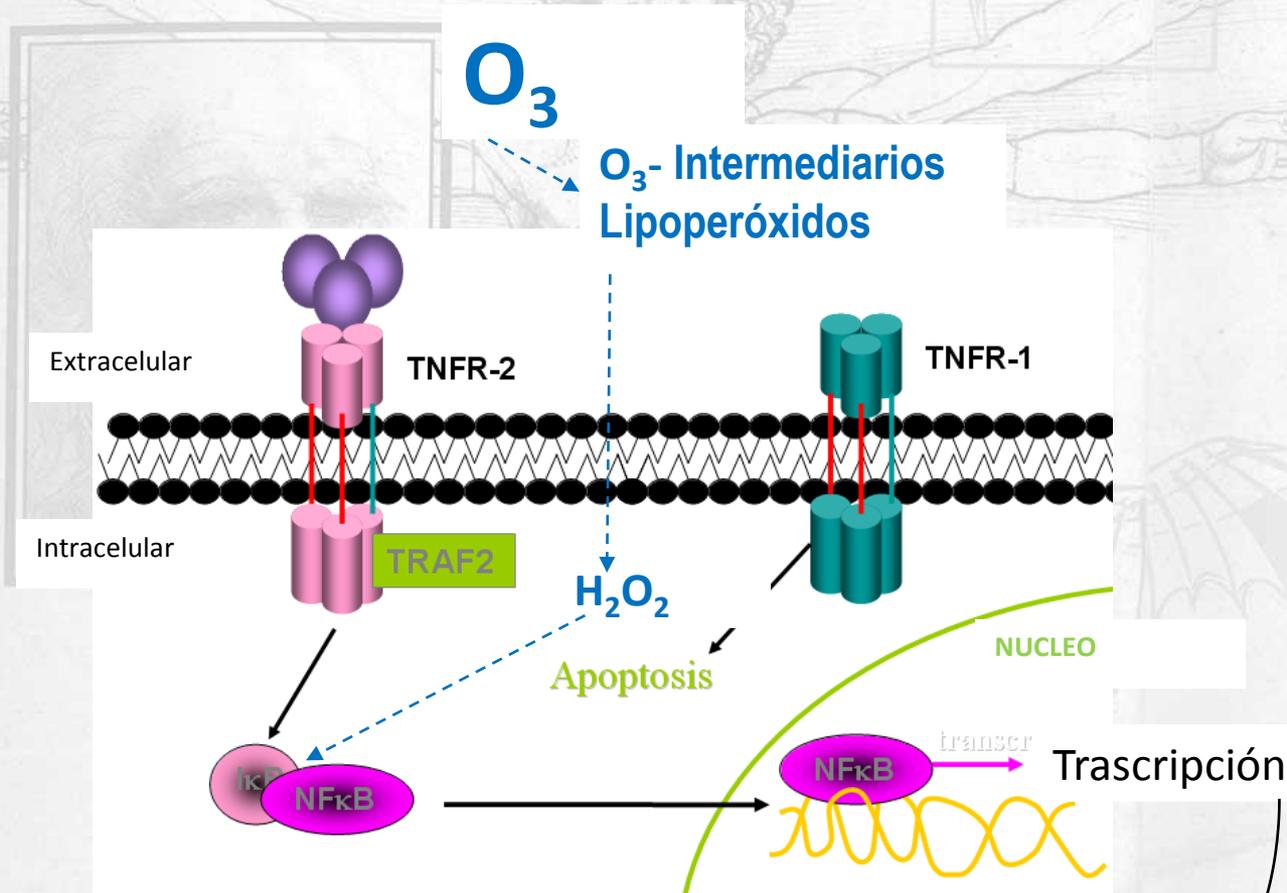
E. Experiencia del médico

F. Selección de la vía de administración

G. Factores Externos (controlables) e.j. estado nutricional

H. Factores Internos (no controlables) e.j. factores genéticos

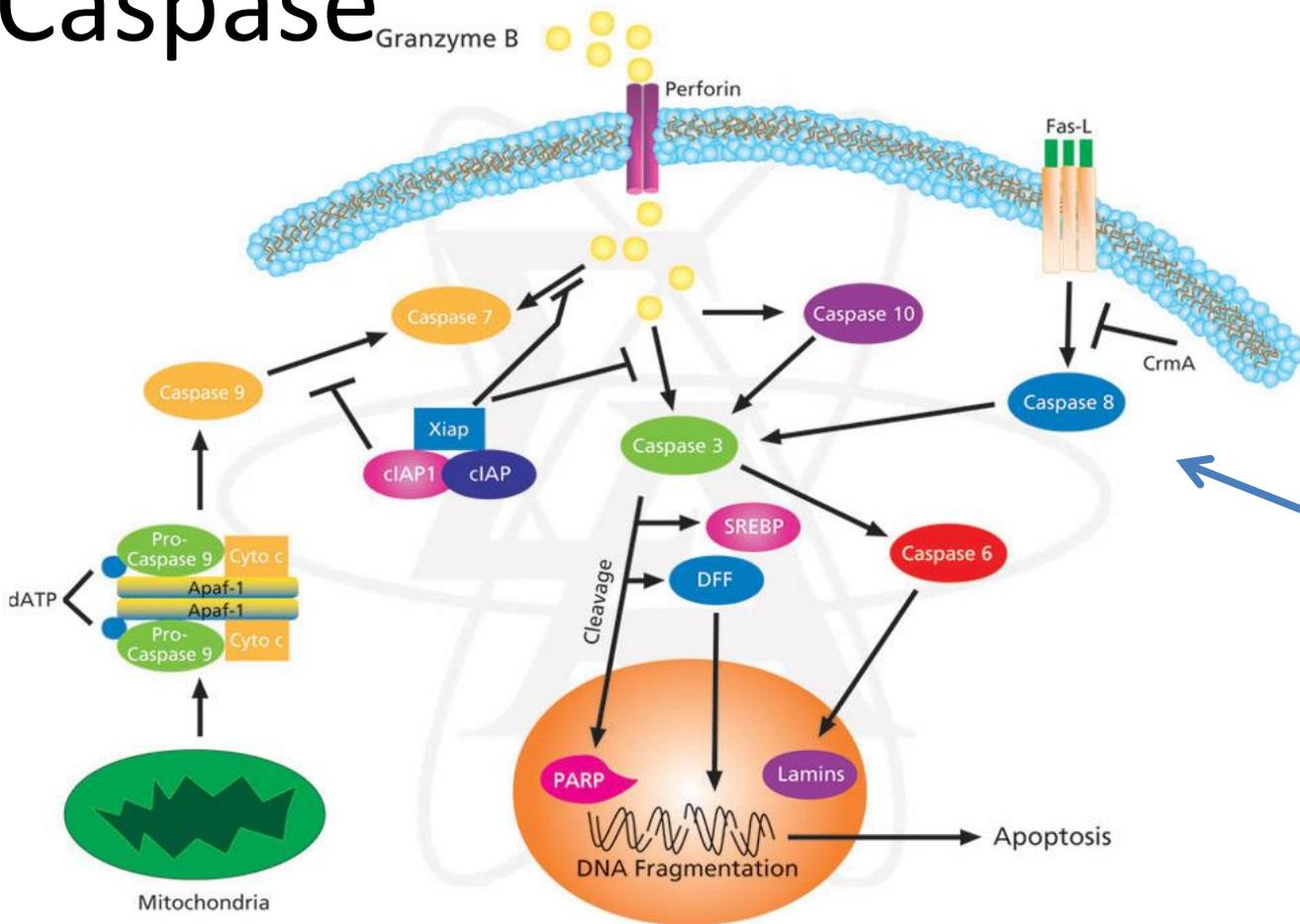
Ozono. Modulación del sistema inmune.



TNF α , IL-1 β , Otras citocinas,
Moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1
Proteína de shock térmico HSP-70, Proteínas de fase aguda,
Óxido nítrico sintasa inducible (ONSi), SOD dependiente de Mn
Hematopoyetinas, Otras proteínas

Cascada de las Caspase

Esos resultados indican que el ozono puede ser efectivo en la **prevención del dolor neuropático**, actuando a través de un mecanismo antes no explorado, la modulación de caspasas cerebrales con efectos pro-inflamatorios y pro-apoptóticos



Ozono bloquea la síntesis de las caspasas 1, 8, 12

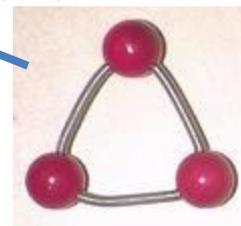
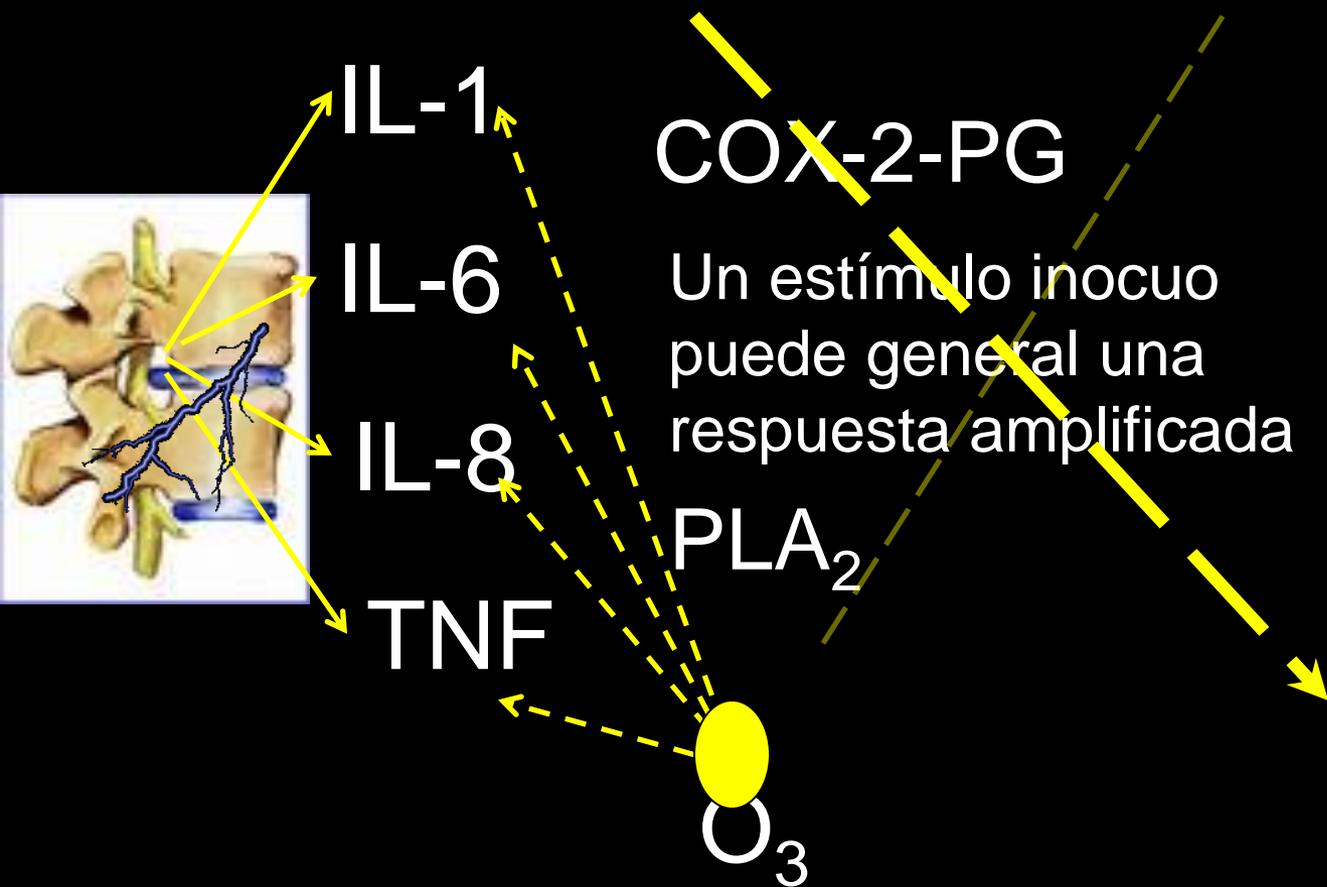


Foto de una paciente con dolor sub-escapular 1 min después de la inyección (puntos de inyección marcados con una X) con O₂/O₃ 8 µg/mL, 2-3 mL. Nótese que en la zona en la cual se refería el dolor (central y derecha en la foto) aparece una coloración rosada (eritema) mientras que en la zona donde no refería dolor (izquierda en la foto) el eritema no aparece.



Lamberto Re, Gregorio M. Sánchez, Nabil Mawsouf. Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators. Saudi Med J 2011; Vol. 32 (12) 1363:1367.

O₃ inhibe dolor periférico



Sensibilización al dolor periférico

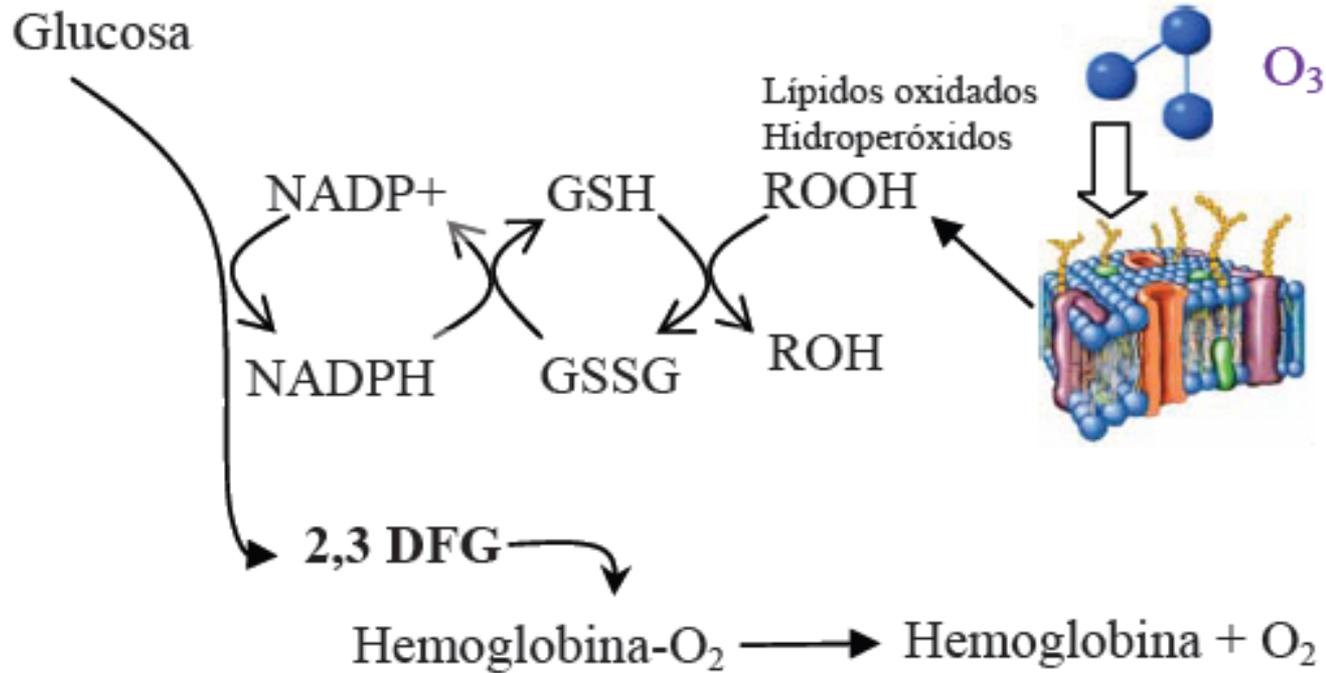


J Bone Joint Surg Am (2006)

Arterioscler Throm Vasc Biol 2006

11.12.2006 11:28

La reacción del Ozono usualmente se aprecia mejor en la zona dolorosa



Mecanismo teórico para explicar la estimulación de la síntesis de 2,3 difosfoglicerato (2,3 DFG) por el ozono. ROOH, lipo-peróxido; ROH, alcohol; GSH, glutatión reducido; GSSG, glutatión oxidado.

Dosis de Ozono recomendada según la modalidad de suministración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

LOCAL				
	Dosis			Observaciones
	Alta	Media	Baja	
Auricular	30	25	20	5 min
Agua ozonizada (lavados locales)	125-500	100-80	40-80	burbujear 10 min
Agua ozonizada (ingestión)	125	80	40	120 mL, burbujear 10 min
Vaginal	30-40	25	20	1-2 L/ 0,1-0,2 L/min
Vescico-uretral	20-25	15	10	1-2 L/ 0,1-0,2 L/min
Retal	30-40	20-30	5-10	100-150 mL
Bolsas	40-60	30	20	20-30 min
Sauna	10	8	5	20-30 min / Temp. 40-45 °C

Vías no recomendada: **inhalatoria**

Dosis de Ozono recomendada según la modalidad de suministración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

SISTEMICA				
	Dosis			Observaciones
	Alta	Media	Baja	
Gran Auto hemo- trasfusión	30-40	20-30	10-20	50-100 mL
Auto hemo Trasfusión menor	20-30	10-20	5-10	5 mL
Paravertebral	20	15	10	Aguja 22-27Gx1 ½, 5-20 mL
Subcutánea	10	8	5	1-2 mL máximo 100 mL/sesión
Intra-articular	20	10	5	1-2 mL (dedo), 5-20 mL otros
Acupuntura / reflexología	30	20	10	0,1 - 0,3 mL

Vías no recomendada: **itra venosa directa**

Racional para el control de la dieta

Antes, Durante y Después de la ozonoterapia

Antes: Valorar estado nutricional y restablecerlo a valores normales según los requerimientos

Durante: Mantener consumo basal de nutrientes aportados por la dieta

Después: Proceder a la suplementación con los nutrientes deficientes (Vit. E, C. Se, Mn, Cu, Zn)

Digánóstico integrado del ERO

Tipos de Estudios:

Actividad Antioxidante Tota,

Enzimas,

Indicadores de daño a Biomoléculas

Antioxidantes de bajo peso molecular

Utilidad:

Diagnóstico de grupos de pacientes

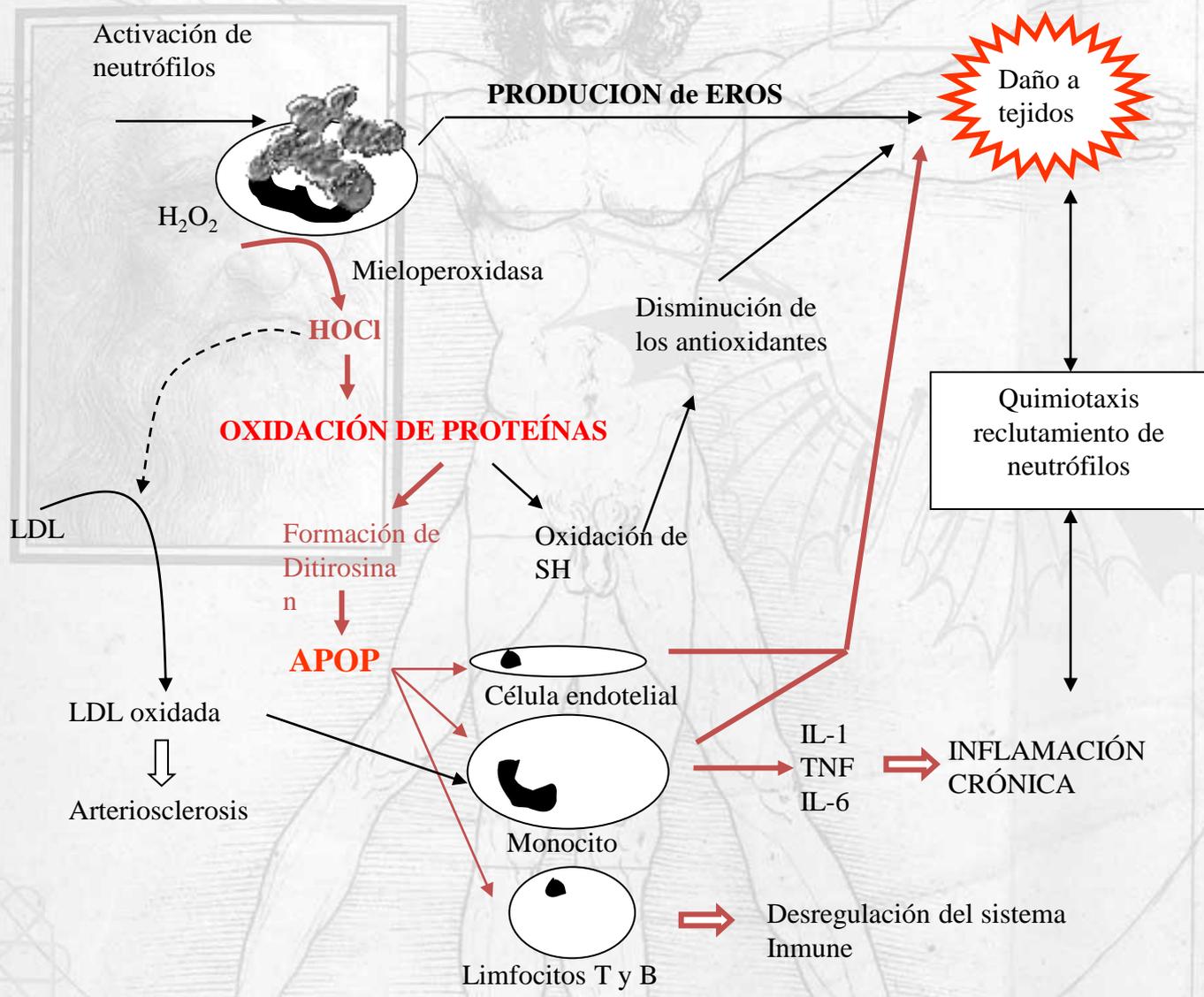
Diagnóstico de pacientes individuales

Monitoreo de una intervención nutricional

Monitoreo de una intervención farmacológica



Los sistemas Ultra micro analicos hacen posible un análisis rápido, con bajos costos y automatiación.



PRODUCTOS AVANADOS DE LA OXIDACION DE PROTEÍNAS

Valores	PAOP μM
Normal	12.13\pm0.93
Diabetes	19-21*
Colitis	29*
Bronchitis	95**
Ataxia	119**

Monitoreo de una intervención terapéutica



Available online at www.sciencedirect.com



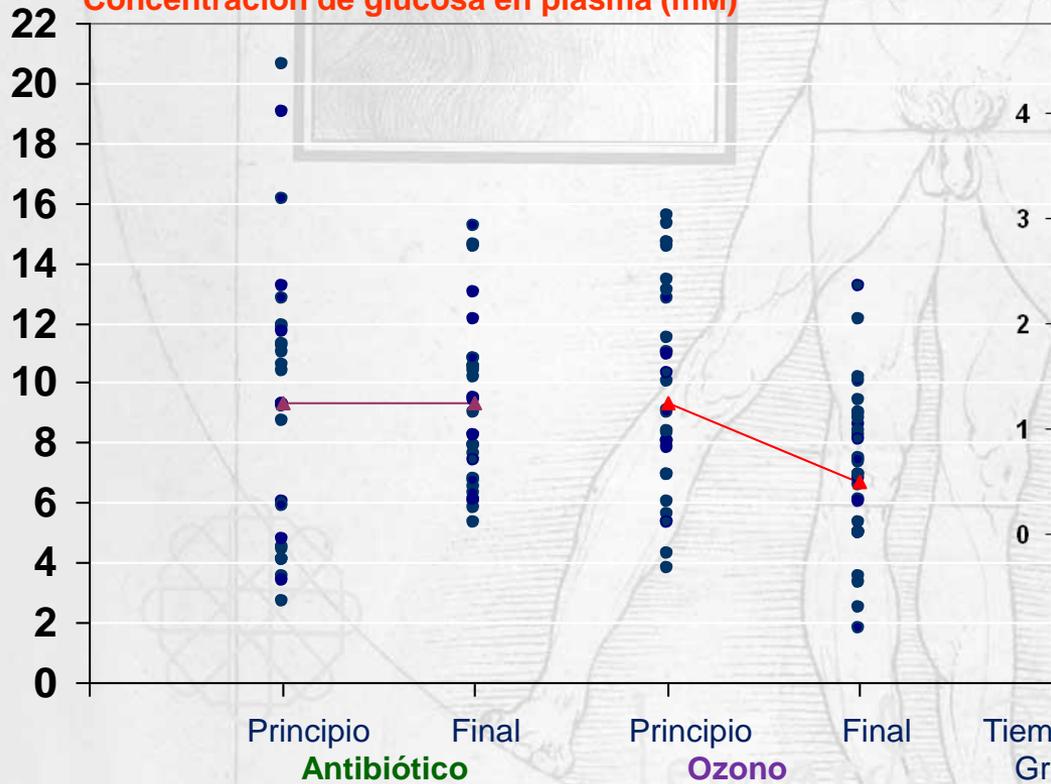
European Journal of Pharmacology 523 (2005) 151 – 161



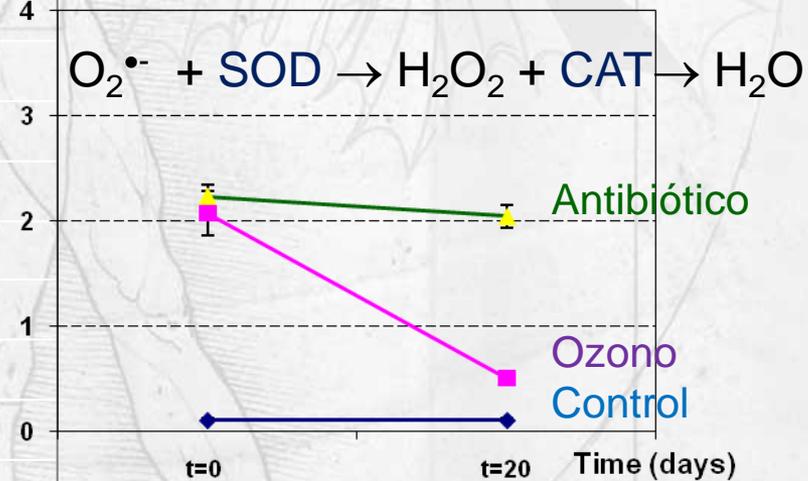
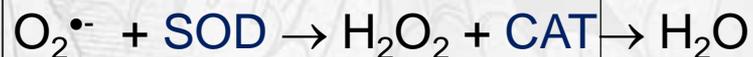
Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot

Gregorio Martínez-Sánchez ^a, Saied M. Al-Dalain ^a, Silvia Menéndez ^b, Lamberto Re ^c,

Concentración de glucosa en plasma (mM)

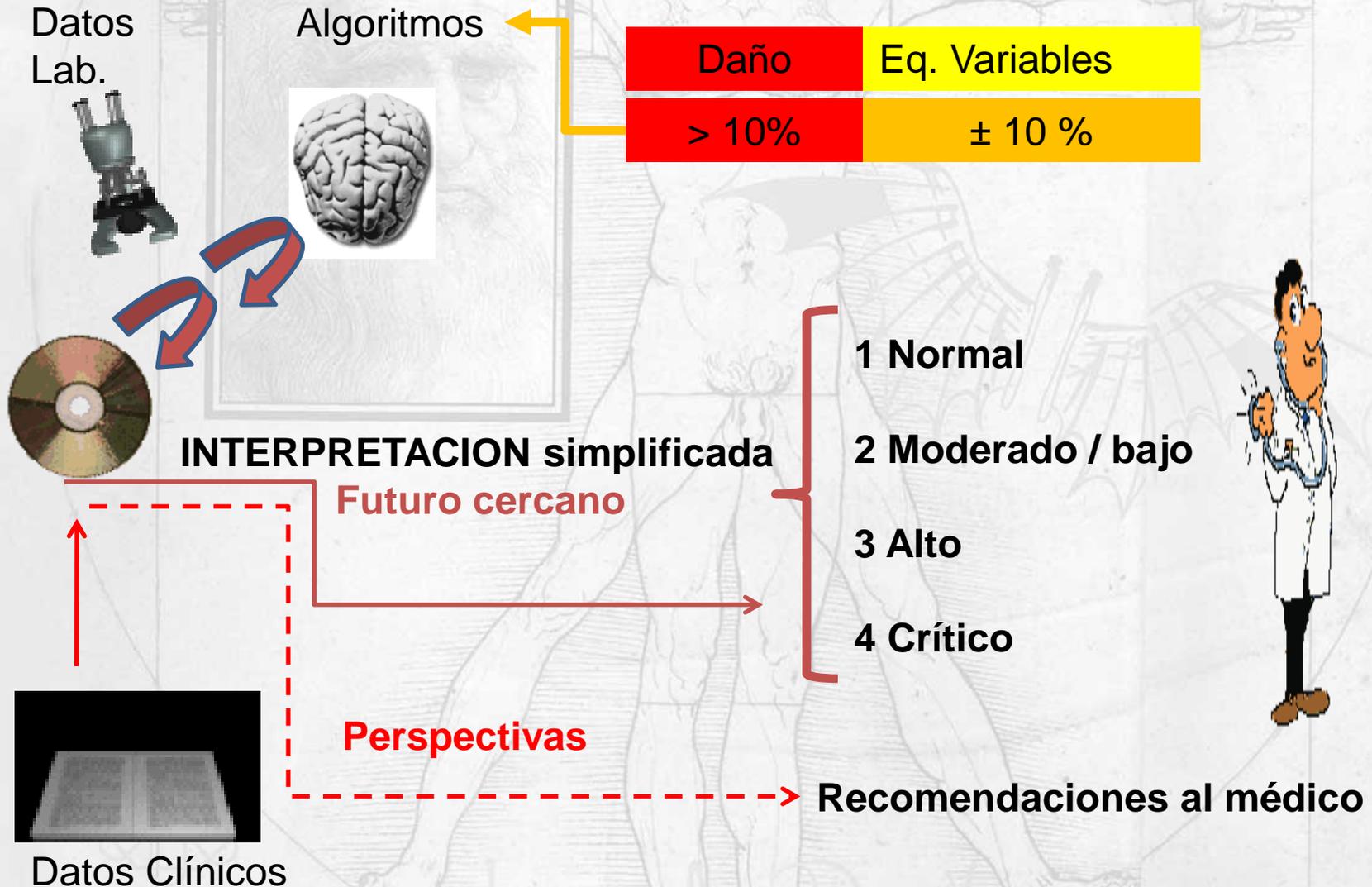


Razón CAT/SOD

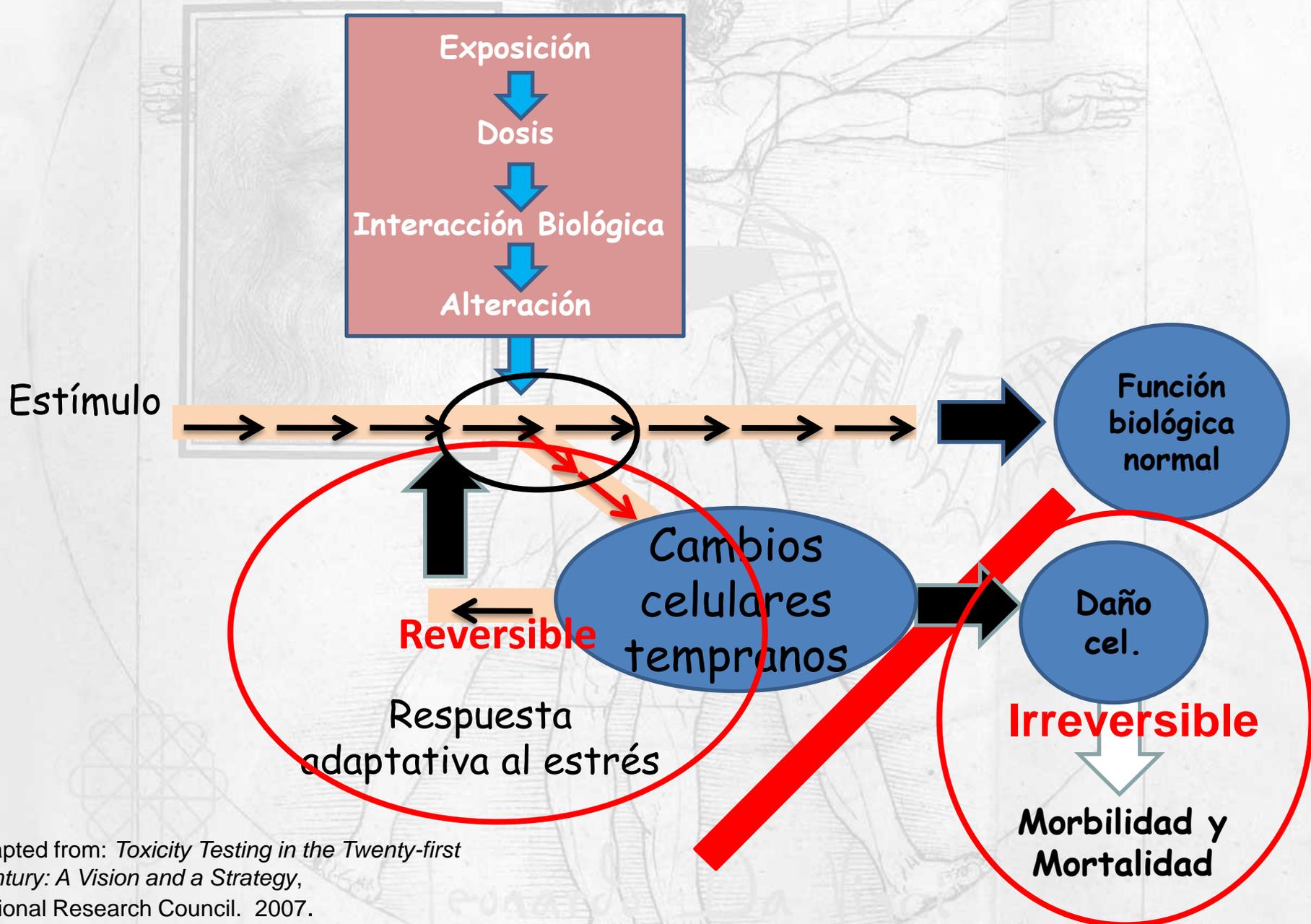


Tiempo de colecta de las muestras
Grupos

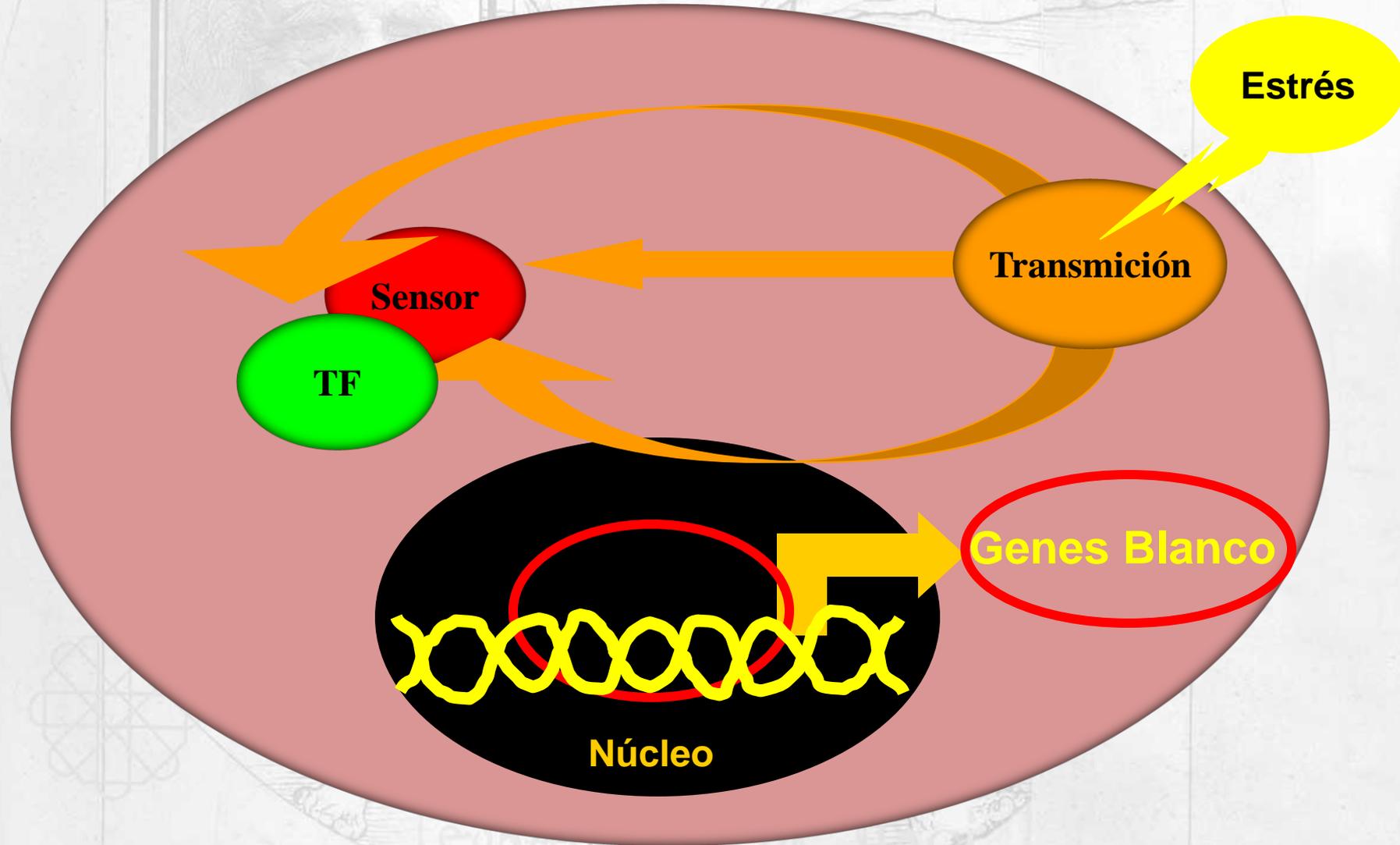
Futuro: Diagnóstico automatizado



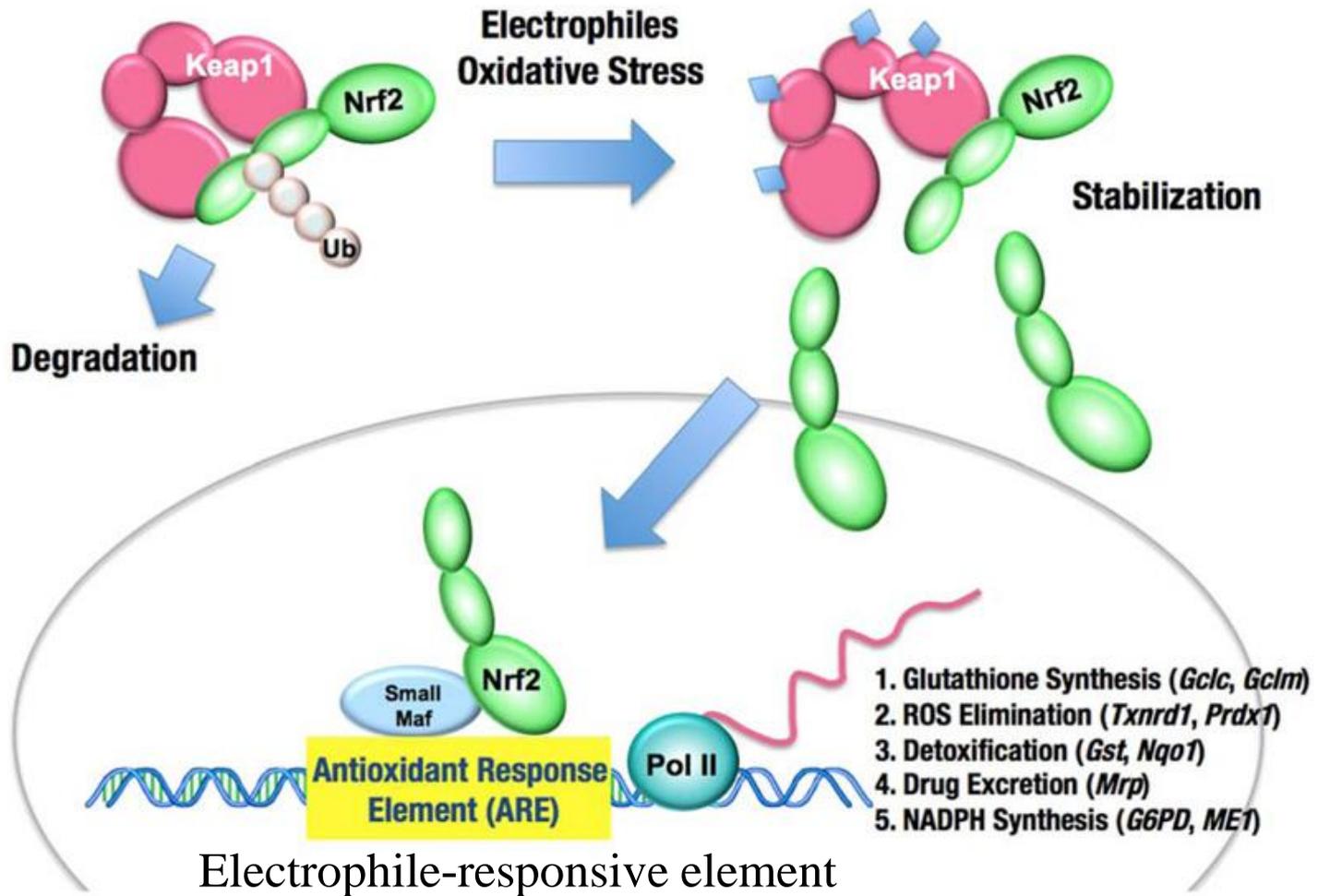
Respuesta general al estrés



Estructura de la respuesta al estrés



Nrf2-mediador de la respuesta al estrés

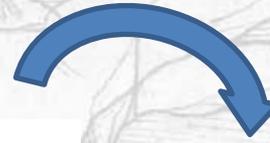


Ozone y Nrf2. Antecedentes.

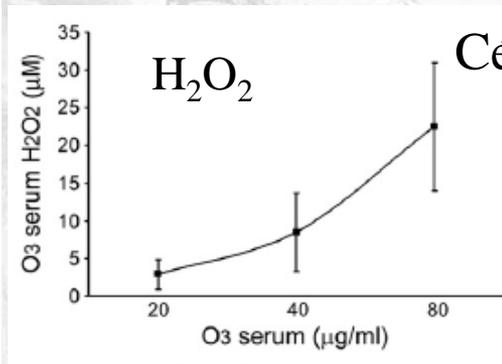
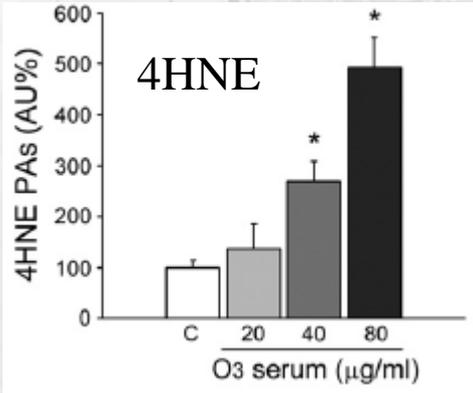
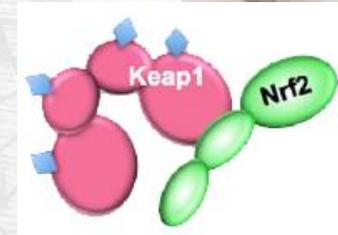
- Kim *et al.*, **2004**. Ozone induced \uparrow Nrf2 in lungs and livers of B6C3F1 mice.
- Qu *et al.*, 2011. ozonized saline activation of the Keap1-Nrf2- EpRE signaling pathway \downarrow rat's liver injury induced by CCl₄.
- Cho *et al.*, 2013. (Nrf2(-/-)) and wild-type (Nrf2(+/+)) mice. Nrf2 deficiency exacerbates oxidative stress and airway injury by O₃.

Demostración *Ex vivo* ↑Nrf2 /O₃

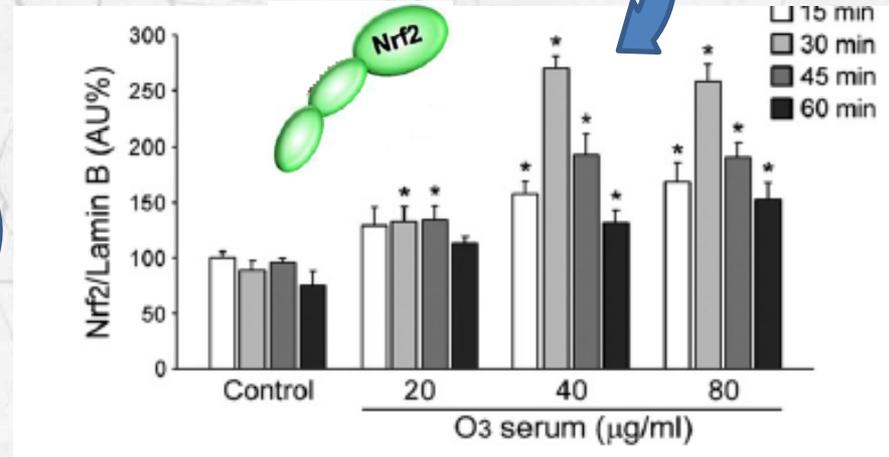
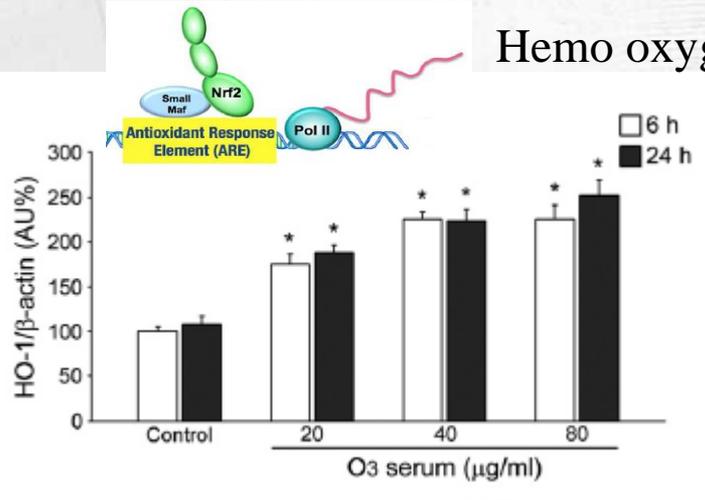
20 mL Suero humano + 20 mL O₃



Células de endotelio humanas EA.Hy926



Hemo oxygenasa 1



Pecorelli, A., Bocci, V., Acquaviva, A., Belmonte, G., Gardi, C., Virgili, F., Ciccoli, L., and Valacchi, G. (2013). NRF2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* **267**, 30-40.

Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway *in vivo*? A preliminary result. (2014)

European Journal of Pharmacology 742 (2014) 158–162



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejphar



Molecular and cellular pharmacology

Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway *in vivo*? A preliminary result



Lamberto Re ^{a,*}, Gregorio Martínez-Sánchez ^b, Marica Bordicchia ^c, Giuseppe Malcangi ^a, Antonella Pocognoli ^c, Miguel Angel Morales-Segura ^d, John Rothchild ^e, Armando Rojas ^f

^a Clinical Pharmacology & Toxicology Department, Medinat SAS, Via Razioli 22, 60021 Camerano, Ancona, Italy

^b Medical Center Beauty Benefit – San Biagio di Osimo, Via Mons. Oscar Romero, 31, 60027 Osimo, Ancona, Italy

^c Department of Internal Medicine, University of Ancona, Politecnica delle Marche, 60131 Ancona, Italy

^d Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago de Chile, Chile

^e Holistic Dentist Clinic, 175 Mercado Street, Suite 115, Durango, CO 81301, USA

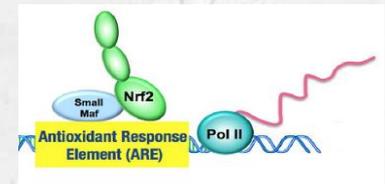
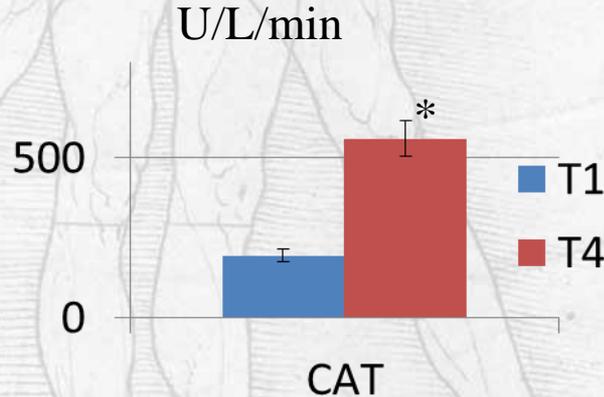
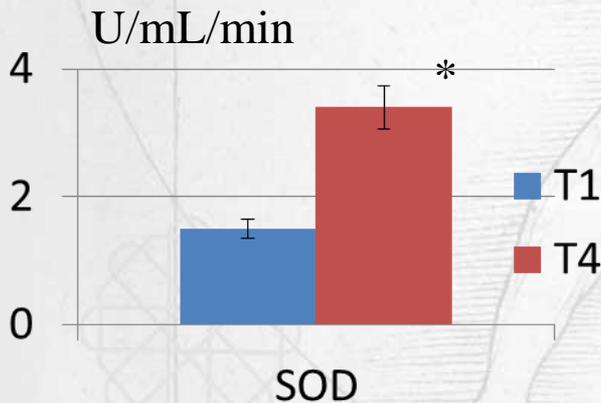
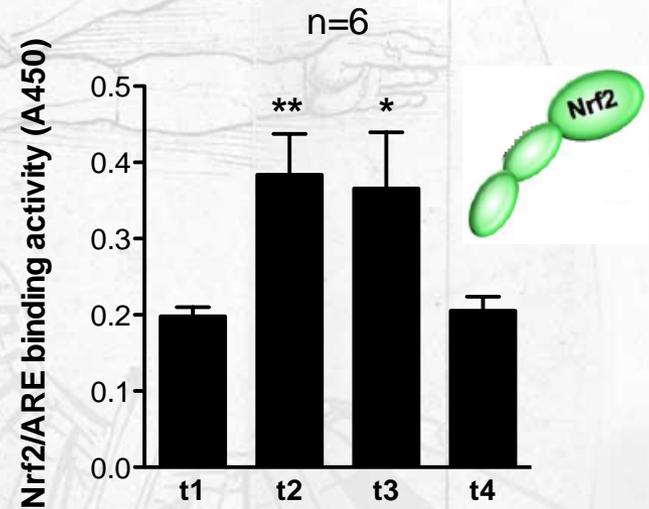
^f Biomedical Research Laboratories, Medicine Faculty, Catholic University of Maule, Talca, Chile

Demostración *In vivo* \uparrow Nrf2 / O₃

45 μ g/kg b.w O₃ 35 μ g/mL



1. Tiempo 0, Control (T1)
2. Sangre ozonizada en la botella (T2),
3. Sangre total 30 min después de la auto hemo(T3)
4. Un día después de la aplicación de 4 auto hemos (T4).



Conclusiones

El Ozono en contacto con la sangre (componentes del suero y membranas celulares) genera agentes oxidantes que oxidan residuos cisteínas de la molécula **Keap1**.

Algunos de los agentes oxidantes son **H₂O₂**, **4-hidroxinonenal** y otros aldehídos.

La oxidación de residuos cisteína en Keap1 evita su degradación por ubiquitinación.

La activación de la vía Nrf2, mediante su interacción con el sitio de reconocimiento EpRE, regula la expresión de proteínas de sobre vida.

Preguntas



Contacte a:

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

Investigador Titular

Director científico [Medical Center Beauty Benefit® srl](#)

gregorcuba@yahoo.it

E-MAIL

