

Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia



“Curso Intensivo Teórico Práctico Ozonoterapia en Medicina Interna e Infiltraciones del Aparato Músculo Esquelético”

Estrés oxidativo y las Enfermedades

11-12 Noviembre, 2016. Madrid.



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

gregorcuba @ yahoo.it



Dr. Gregorio Martínez Sánchez, Ph.D.

The background of the slide features a faint, light-colored illustration of Leonardo da Vinci's 'Vitruvian Man' and a portrait of him. The 'Vitruvian Man' is shown in two superimposed positions, with arms and legs extended to touch the boundaries of a square and a circle. The portrait of Leonardo da Vinci is positioned in the upper left quadrant of the slide.

Especies Reactivas de Oxígeno y las enfermedades

Introducción

ERO historia y conceptos generales.

ERO fundamentales y su formación.

EO en enfermedades cardiovasculares

EO y Diabetes



Gregorio Martínez Sánchez

AMBIENTE ANTI-OXIDANTE / PRO-OXIDANTE

SU IMPACTO MEDICO

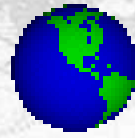


BIBLIOGRAFIA

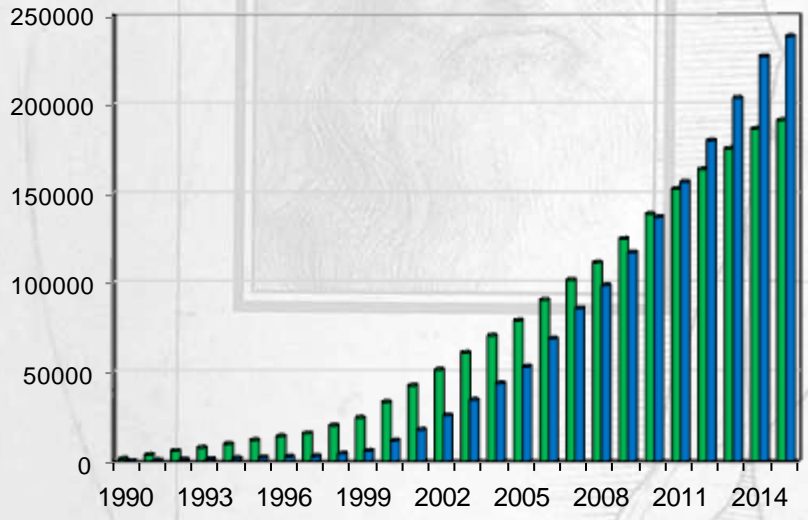
Gregorio Martínez Sánchez, Eduardo Candelario Jalil, Isabel García García, Olga Sonia León Fernández, Tania Bilbao Reboredo, Luis Ledesma Rivero. Ambiente Antioxidante/Pro-oxidante. Su impacto medico. Ed Aracne. ISBN 978-88-548-4636-4, 2012, pp 680.

Cómo obtenerlo?

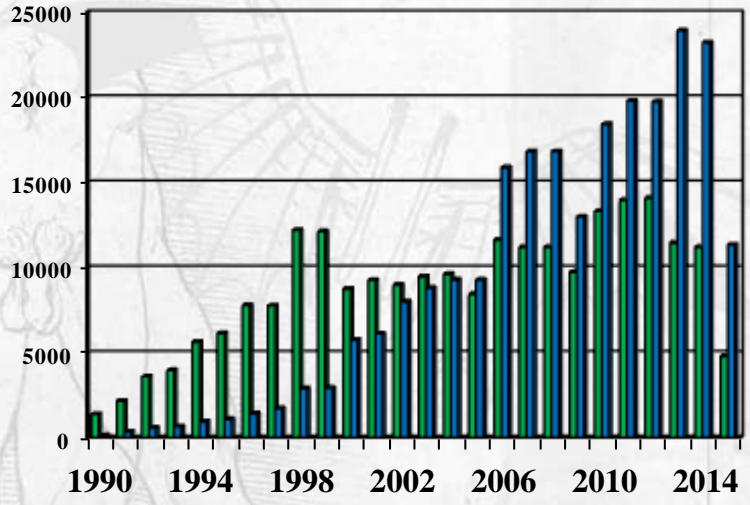
1) AMAZON BOOK



Accumulativo



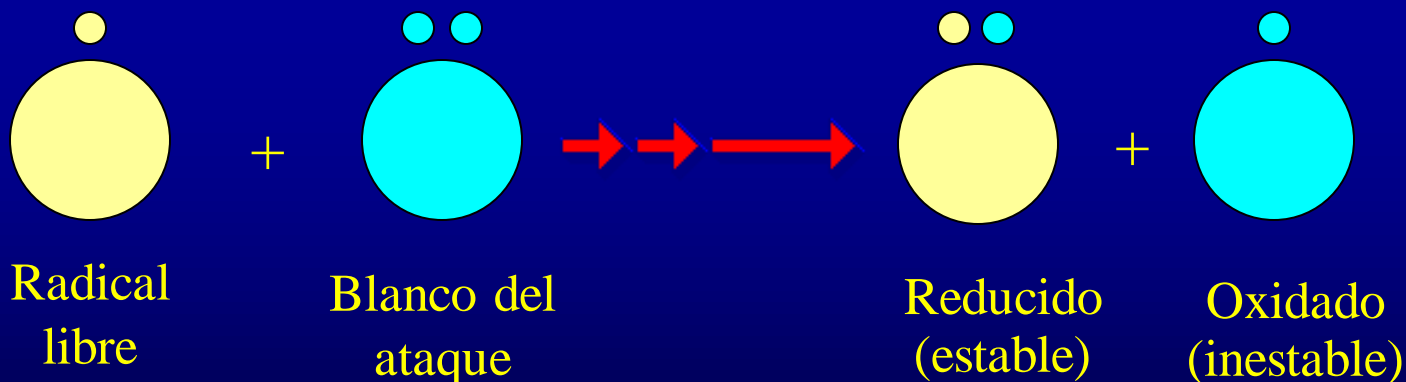
No. artículos por año



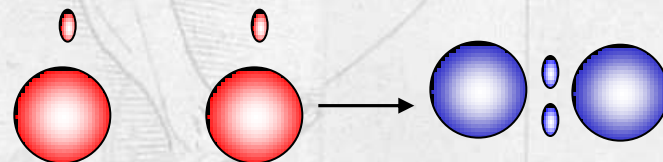
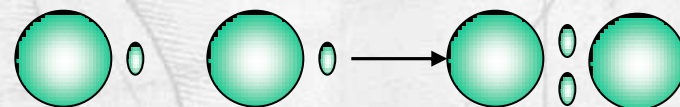
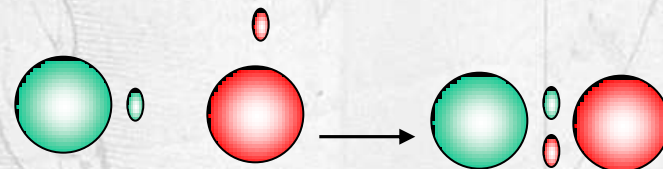
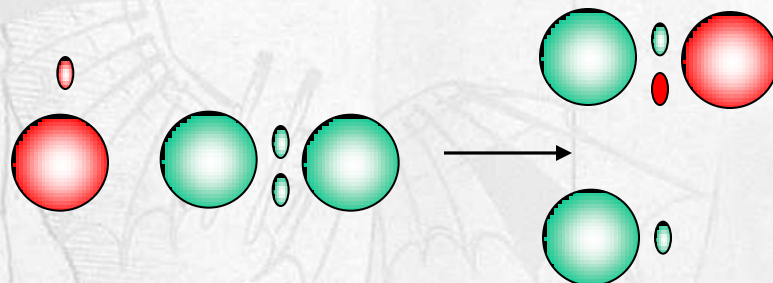
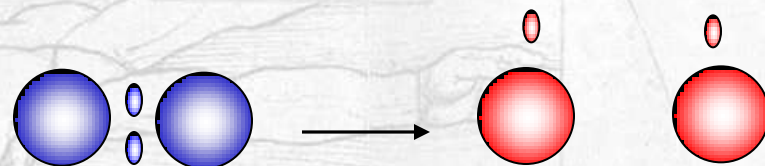
Fuente PubMed – MedLine 2015

¿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



¿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

$t \frac{1}{2}$

Anión radical superóxido



Enzimática= 10^{-9}
Espontánea= 10^{-5}
 10^{-9} s (10^{-7} - 10^{-10})

Radical hidroxilo



Radical lipídico



10^{-8} s

Óxido nítrico



3-5 s

Radical alcóxil



10^{-6} s

Radical Alquil peroxil



7 s

ERO

$t \frac{1}{2}$

Peróxido de hidrógeno



Depende de Enzima

Peroxinitrito



0,05-1 s

Ácido hipocloroso



10^{-6} s

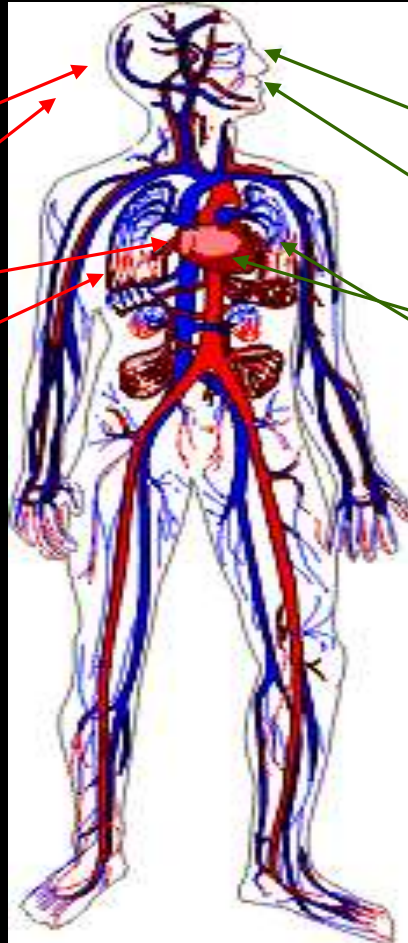
ESTRÉS OXIDATIVO

Desbalance a corto o largo plazo del equilibrio antioxidantes/pro-oxidantes que provoca **disrupción de los sistemas de señalización y control a consecuencia de favorecer los procesos de pro-oxidación u obstaculizar los mecanismos antioxidantes.**

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



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

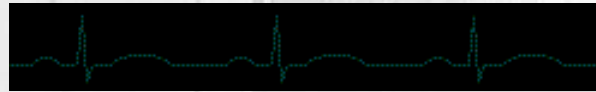
Nuevo concepto de estrés oxidativo

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.....

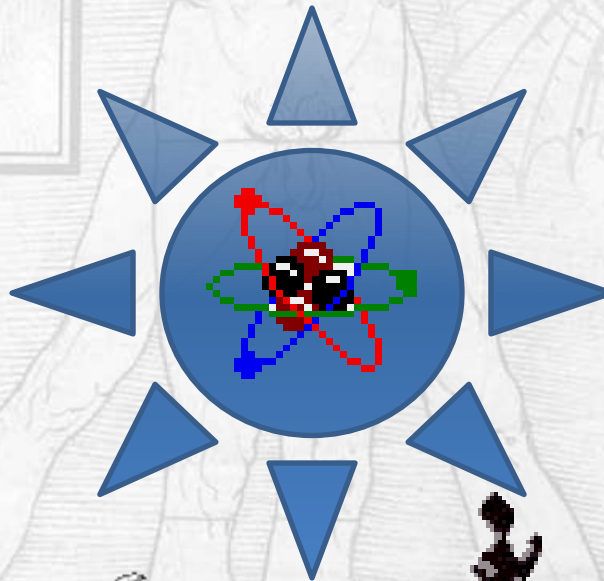
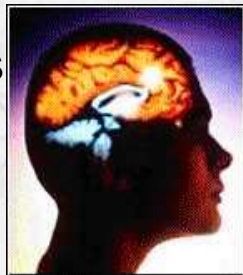


Cardiovasculares

Cancer



Enfermedades Del SNC



Inflamación

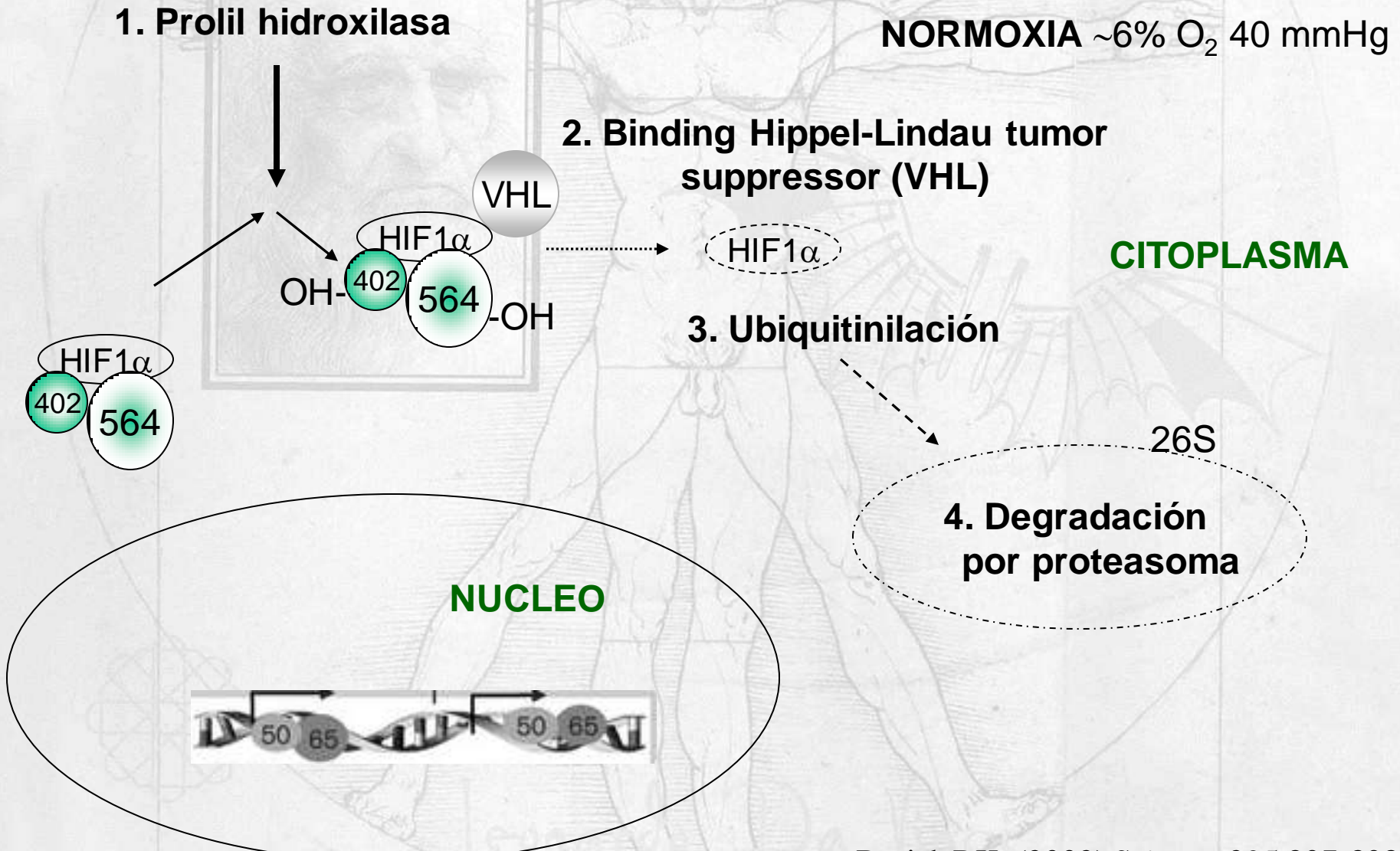


Activ. Fisica

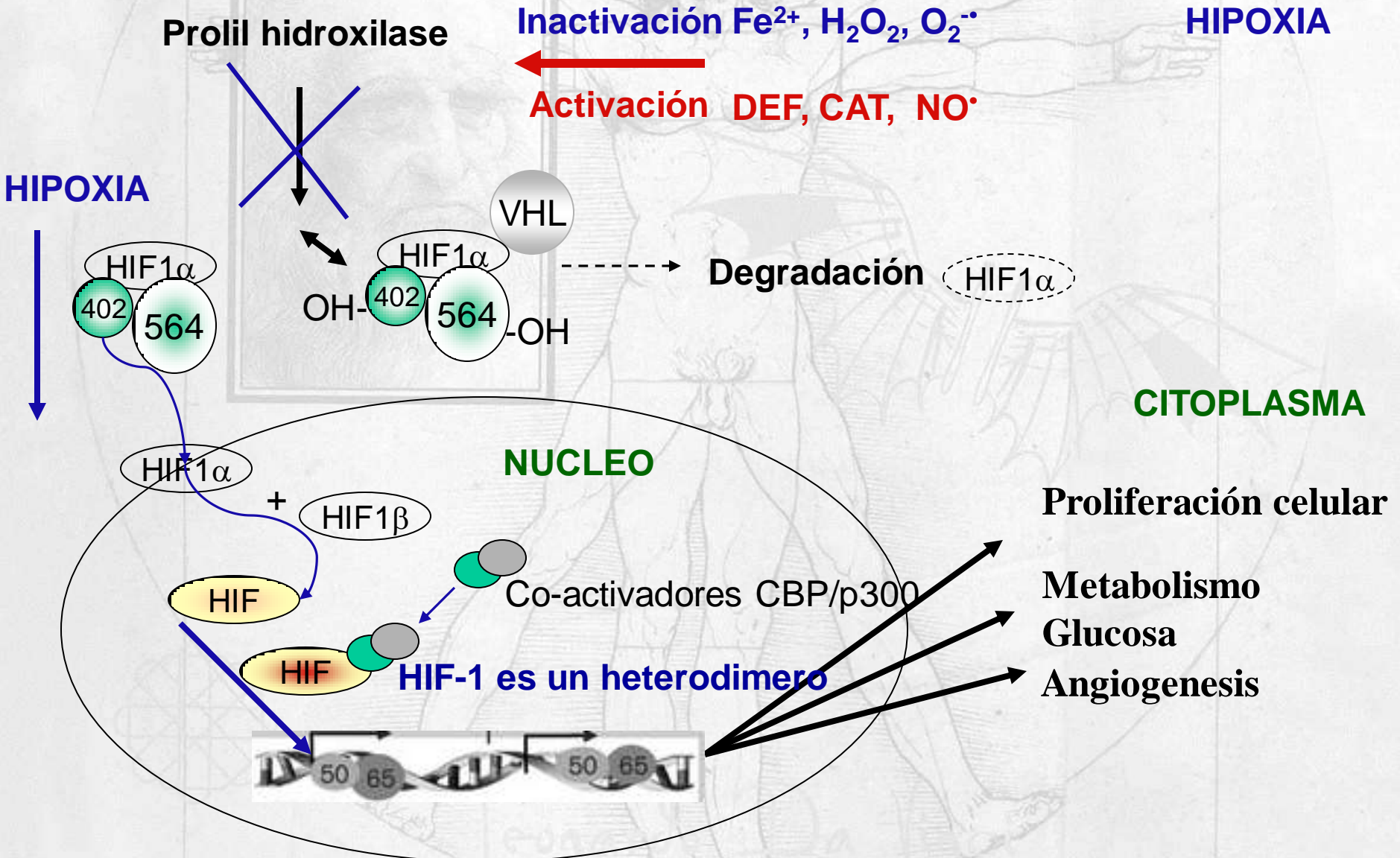


Dr. Gregorio Martínez Sánchez, Ph.D.

HIF-1 α se produce y degrada de manera constitutiva *via* VHL.

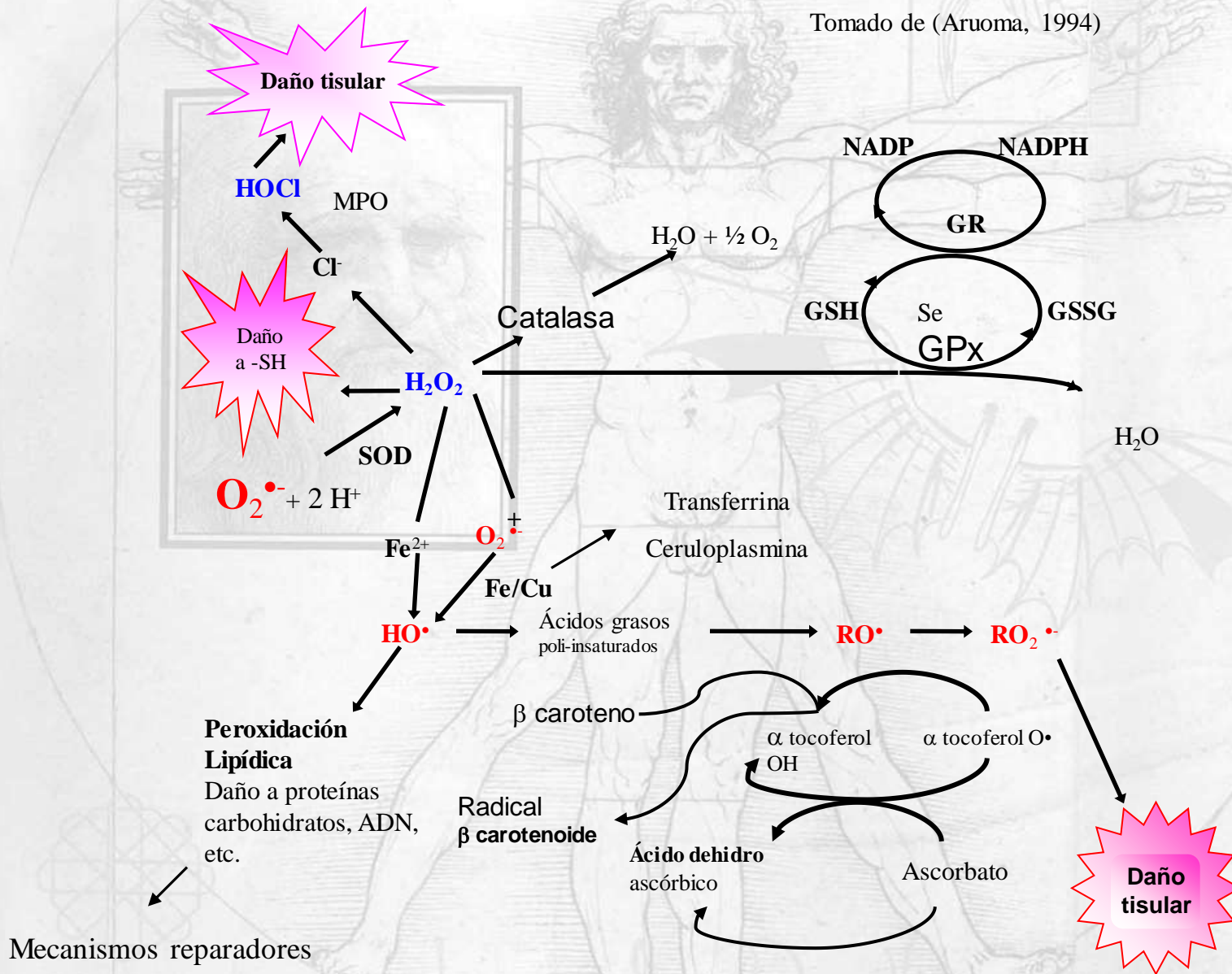


La Prolil hidroxilasa es O₂-dependiente



Interacción entre los sistemas antioxidantes

Tomado de (Aruoma, 1994)



PRINCIPALES FUENTES INDUCTORAS DEL DESBALANCE REDOX

INEVITABLES

Transporte electrónico mitocondrial

Iones Metálicos de transición

Inflamación

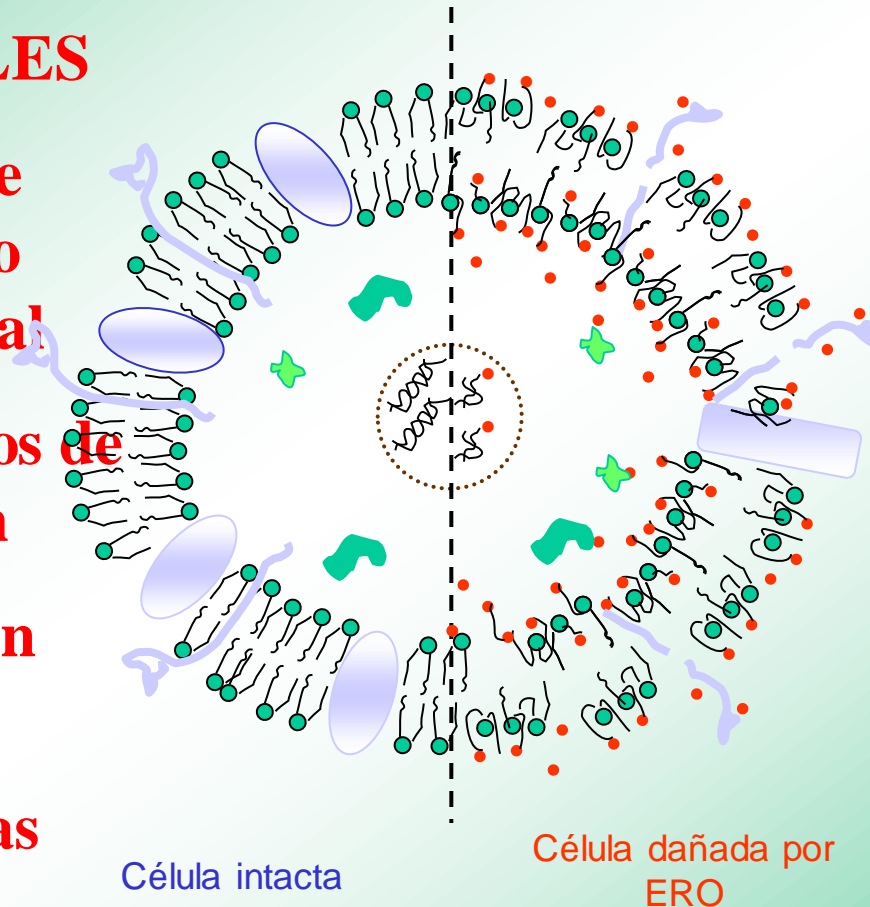
Enzimas generadoras

EVITABLES

Metabolismo de fármacos y xenobióticos

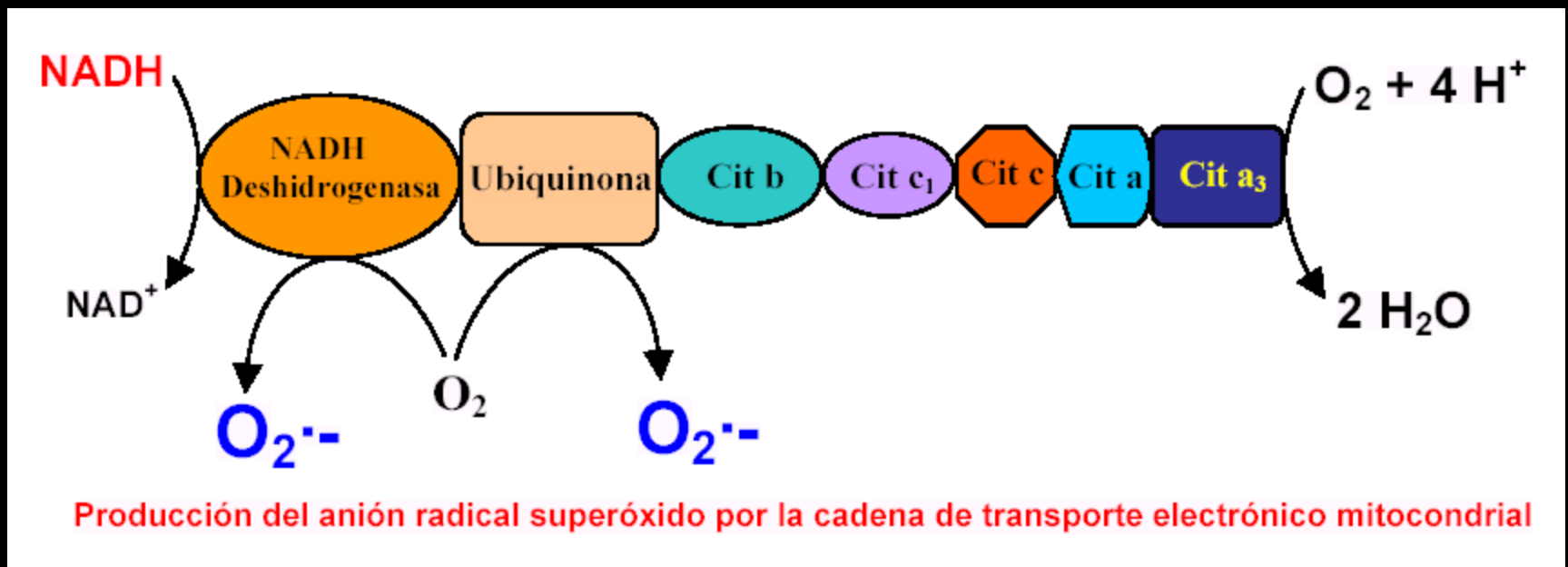
Humo del cigarro y contaminantes ambientales

Radiaciones



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

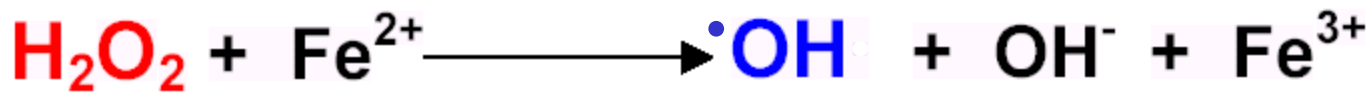
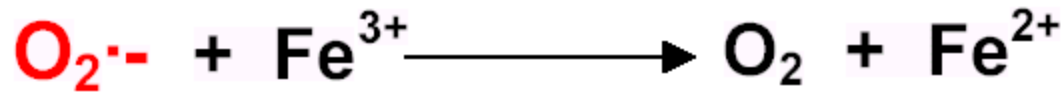
- El otro mecanismo de producción de $O_2^{\cdot-}$ en la mitocondria es la flavoproteína NADH deshidrogenasa
- El grupo flavina de esta enzima es reducido durante el transporte electrónico al radical flavina semiquinona que al reaccionar con el O_2 produce $O_2^{\cdot-}$ en una reacción similar a la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



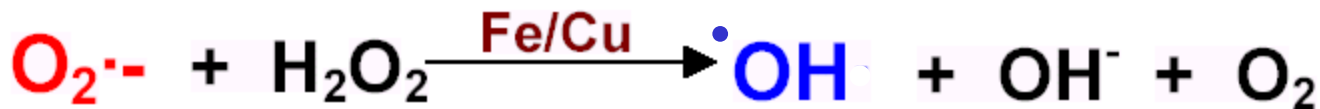
FUENTES O MECANISMOS GENERADORES DE ERO

Iones de metales de transición

Reacciones de Haber-Weiss y Fenton

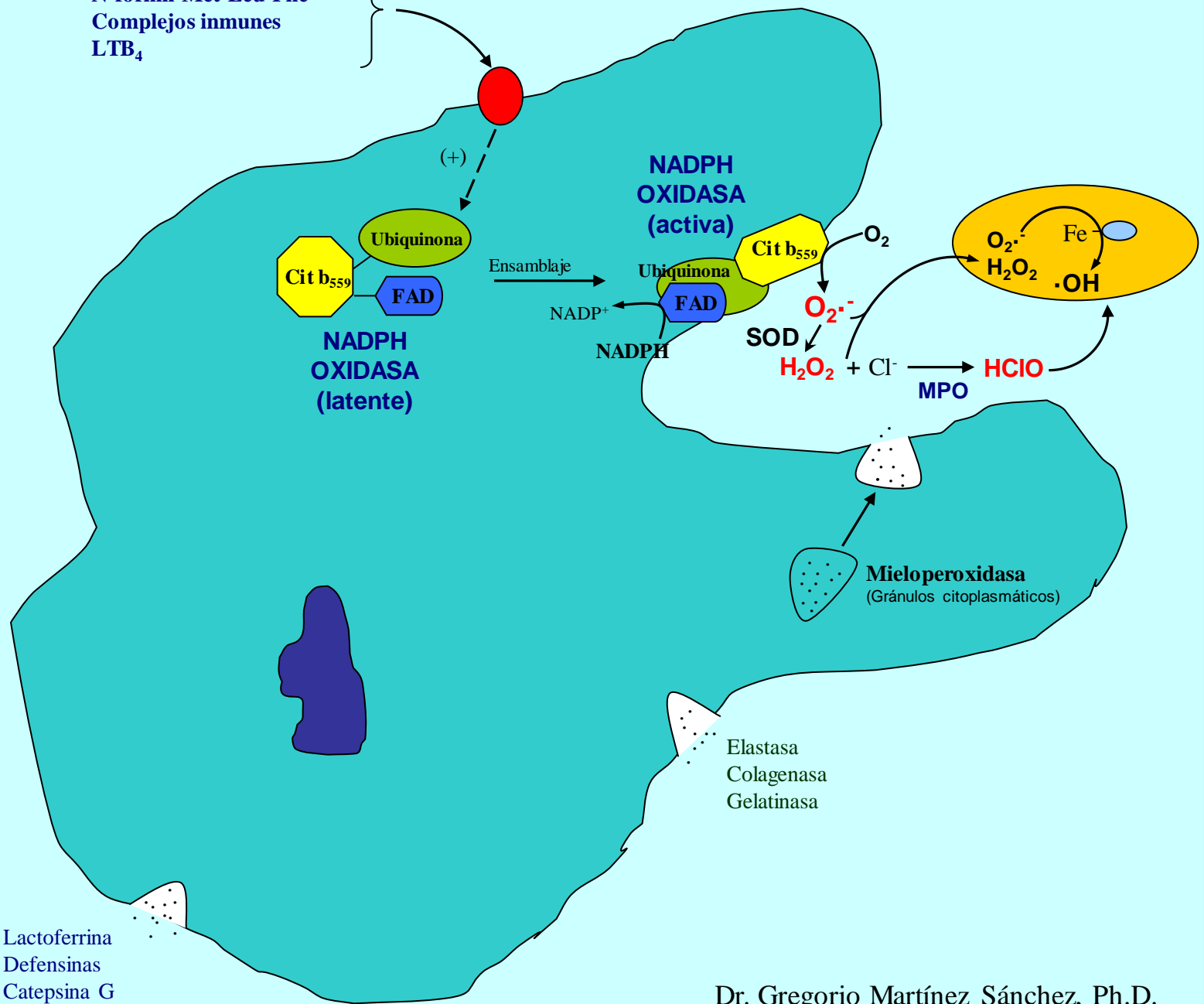


Reacción de Fenton

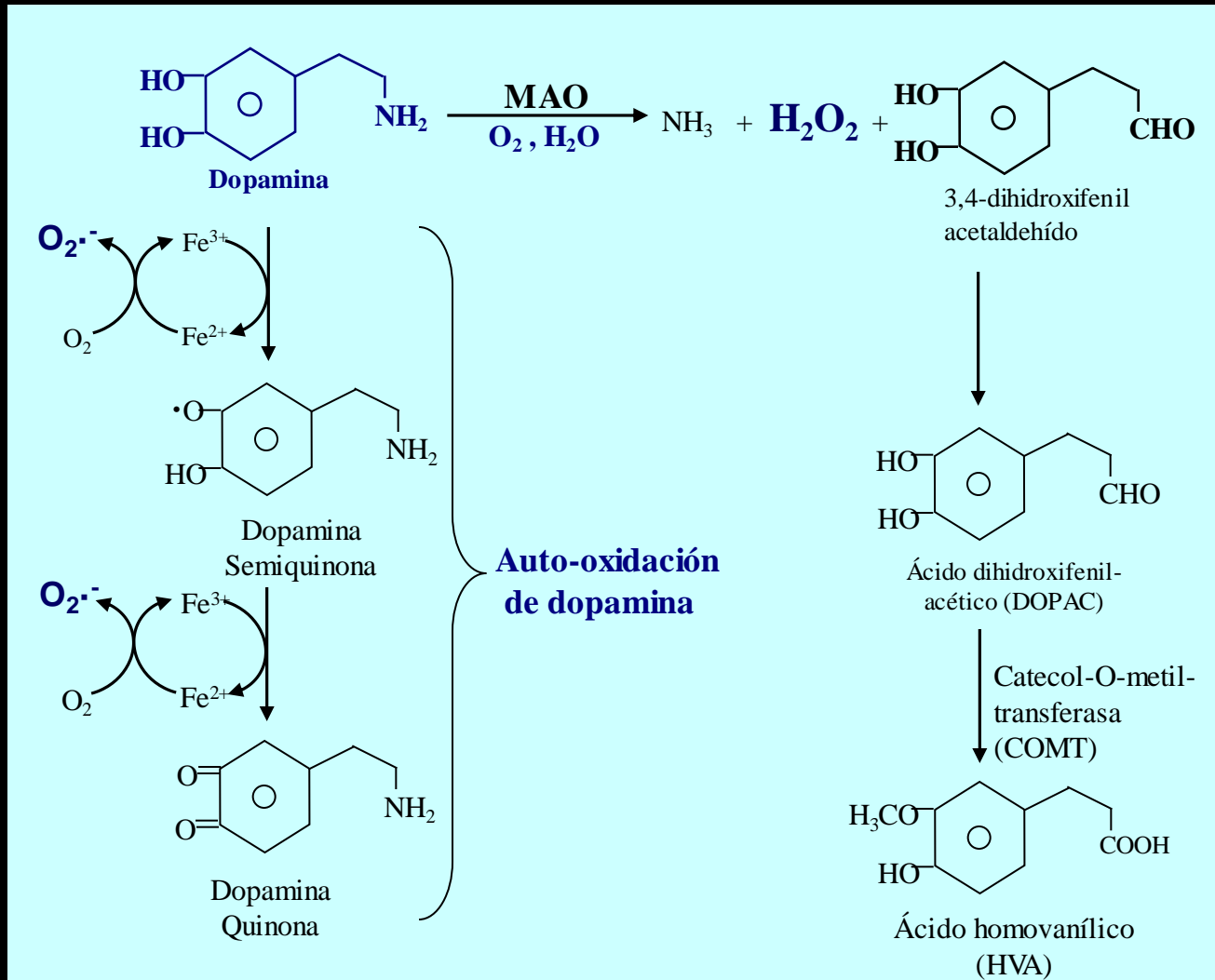


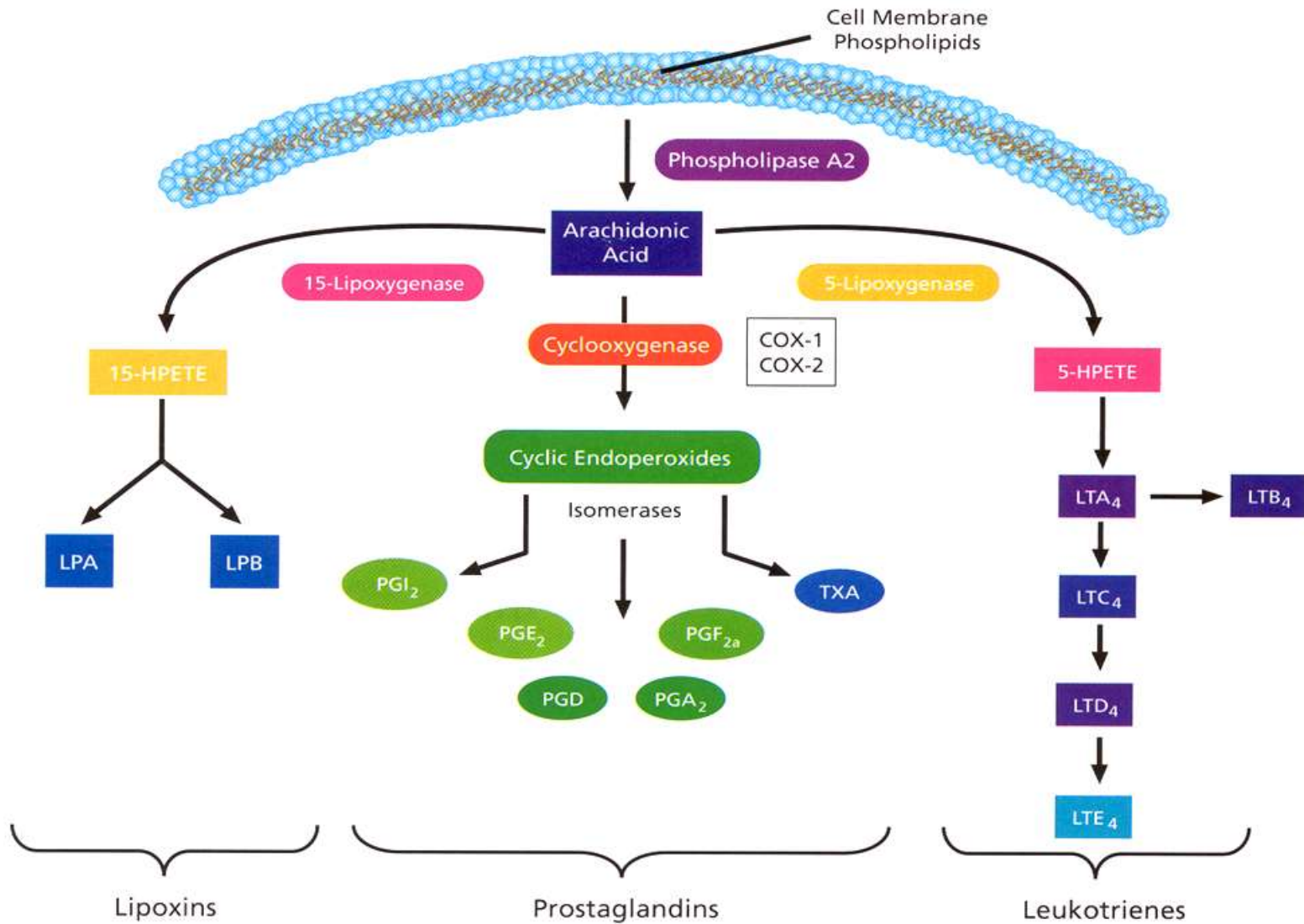
Reacción de Haber-Weiss

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



Producción de ERO por la Monoamino-oxidasa (MAO)



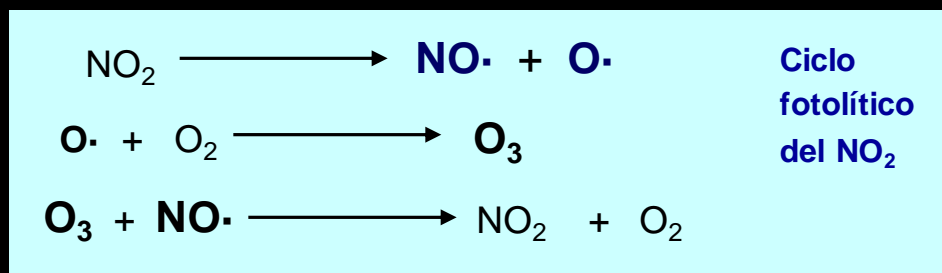


FUENTES O MECANISMOS GENERADORES DE ERO

CONTAMINANTES AMBIENTALES

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

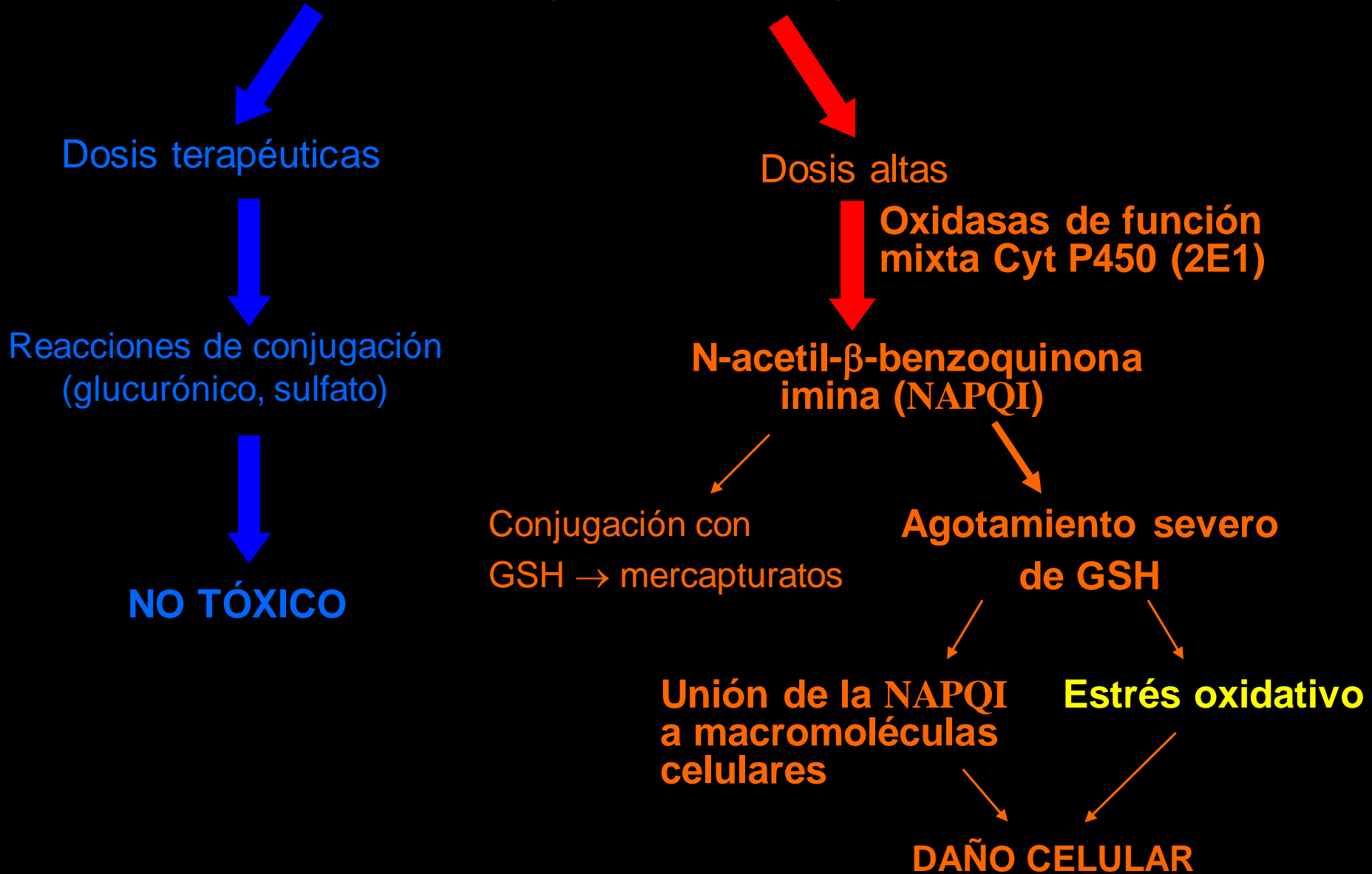
Otro de los contaminantes atmosféricos de gran importancia es el dióxido de nitrógeno (NO_2), el cual absorbe la luz UV generando otros compuestos con elevada reactividad:



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.

Paracetamol (Acetaminofeno)



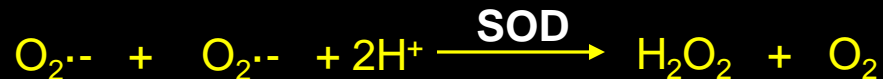
MECANISMOS ANTIOXIDANTES

Mecanismos antioxidantes endógenos

a) Enzimas antioxidantes

SUPERÓXIDO DISMUTASA

Cataliza la dismutación del anión superóxido en H_2O_2 y O_2 .



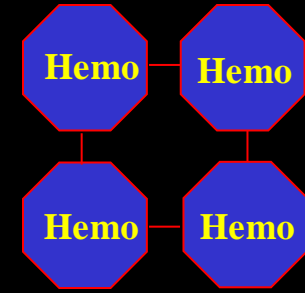
Humanos	{ Cu/ZnSOD MnSOD EC-SOD (Cu/Zn)	Todas las isoformas catalizan la dismutación del $O_2^{\cdot-}$ con similar eficiencia
---------	--	--

Única enzima que se conoce actúa sobre un radical !!!

MECANISMOS ANTIOXIDANTES

Mecanismos antioxidantes endógenos

a) Enzimas antioxidantes



CATALASA

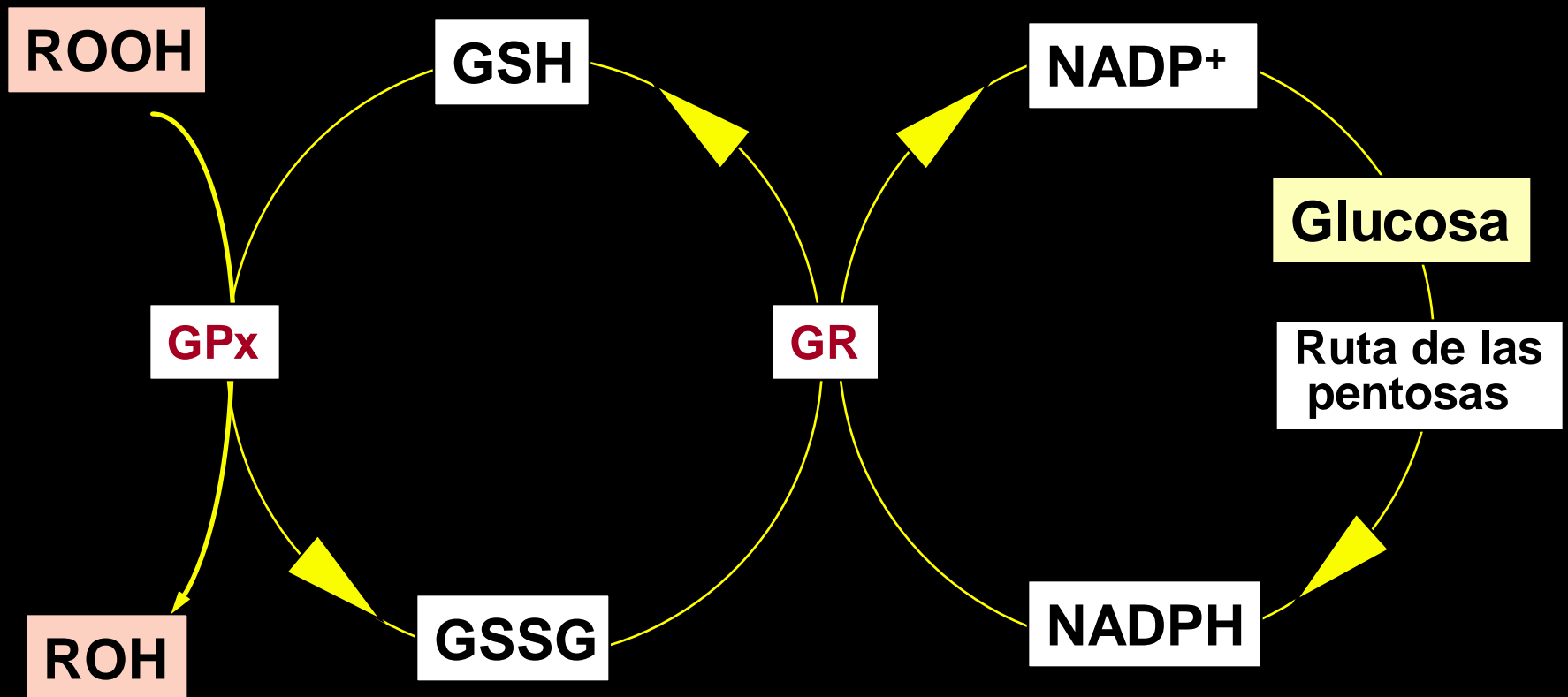
Es un tetrámero que contiene 4 subunidades de 60 kDa cada una con un grupo hemo.

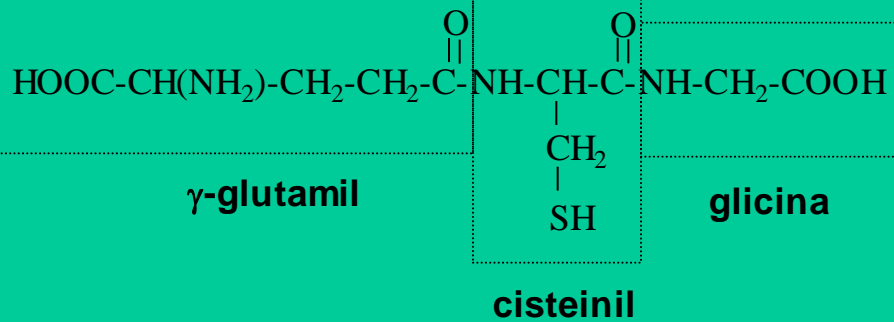
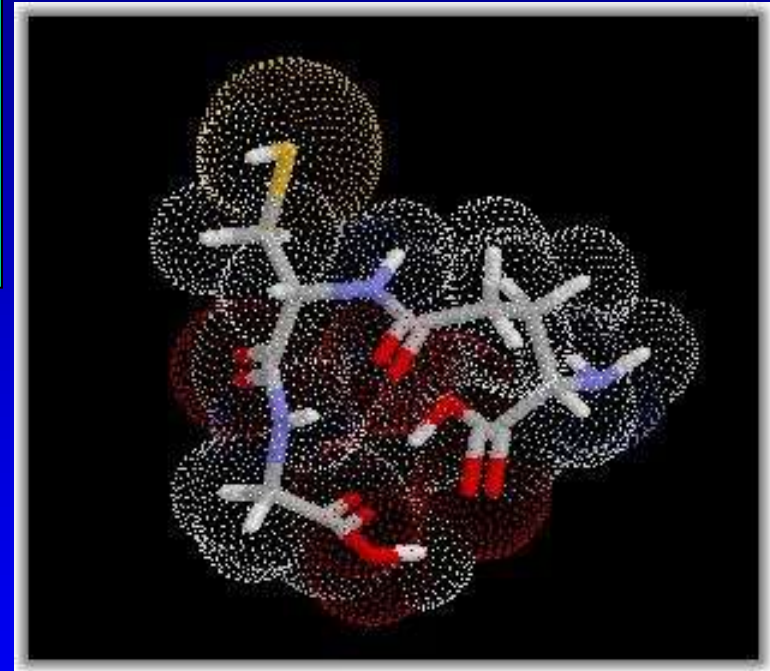
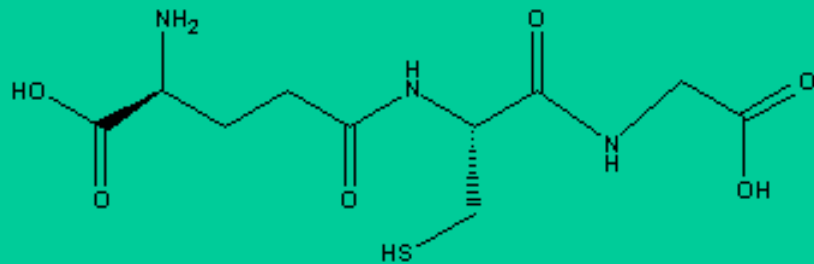
Existen muchas formas de catalasa, la mayoría presenta Fe (grupo hemo), pero algunas poseen Mn

La mayoría de las bacterias anaerobias NO presentan catalasa

- ☞ Es una de las enzimas más eficientes que se conoce y de las más abundantes
- ☞ Reacciona con el H_2O_2 para generar agua y oxígeno
- ☞ Se localiza en la matriz de los peroxisomas y en la mitocondria (tejido cardíaco, solamente), mientras que en eritrocitos se encuentra en citosol

Para que pueda mantenerse la actividad de la GPx es necesaria la actividad de la Glutación reductasa (GR), una enzima que emplea el NADPH como cofactor. La GR tiene una distribución celular muy similar a la GPx.





MECANISMOS ANTIOXIDANTES

ANTIOXIDANTES OBTENIDOS DE LA DIETA

Selenio

Es un elemento esencial

1817 Jons Jakob Berzelius y G Hahn descubre y nombró este elemento en honor a la diosa de la luna Selene

1957 Dr. Klaus Schwarz. Establece el Se como nutriente esencial en la nutrición animal

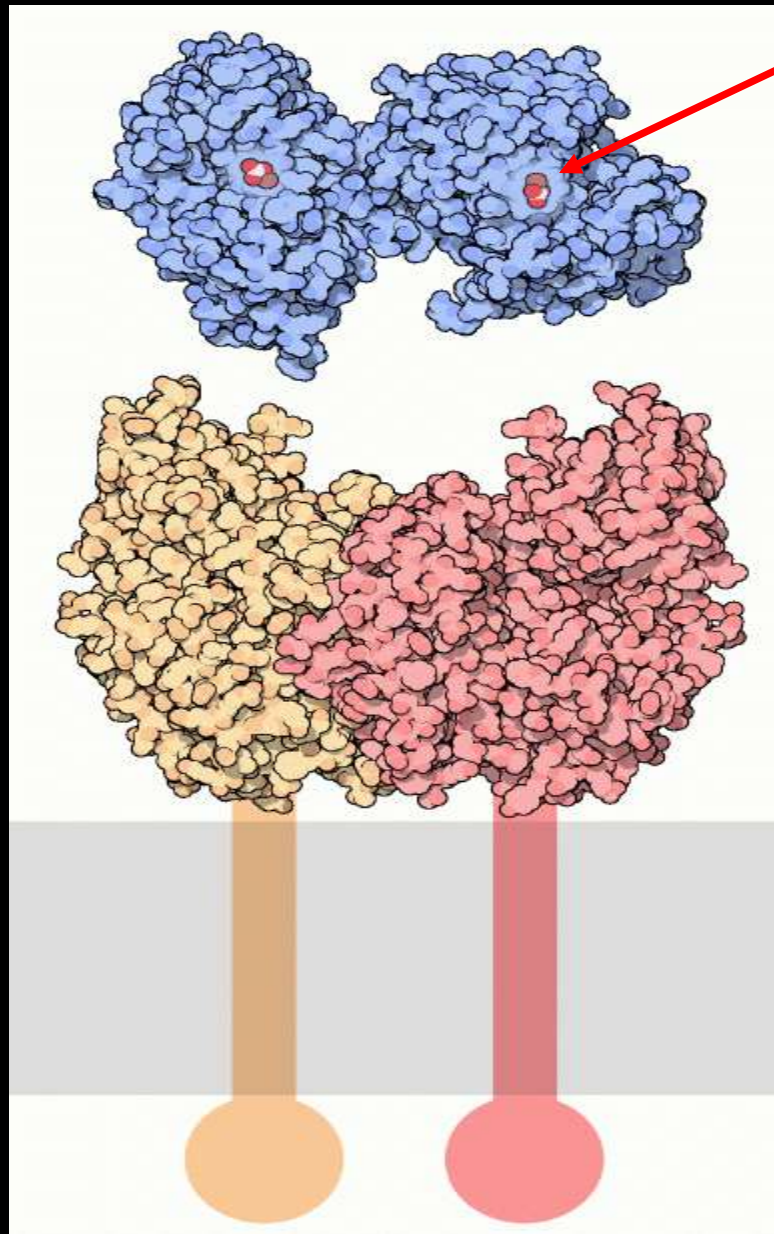
1973 Dr John Rotruck (Univ. Wisconsin) Demostró la incorporación de Se a GPx

1980 Requerimientos diarios 50-200 μg (Nat. Acad Sci. EEUU)

1989 Requerimientos diarios 75-55 μg

Transferrina

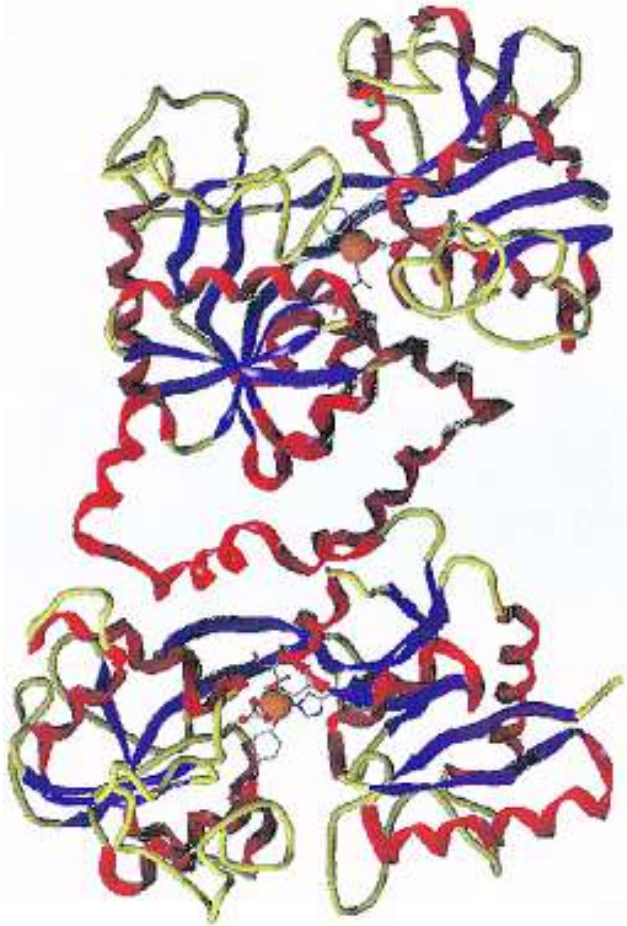
Receptor de la transferrina anclado en la membrana



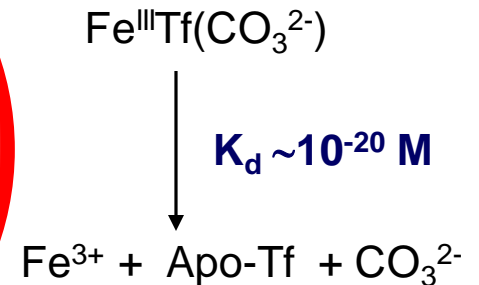
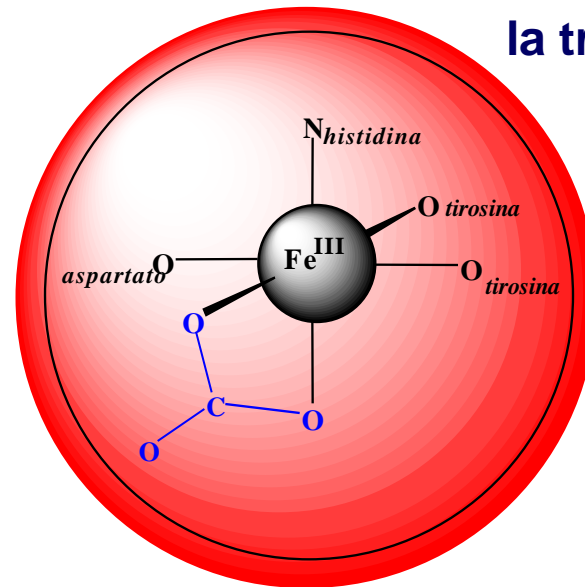
Sitio de unión del Fe

Secuestro de Fe por la transferrina

En el humano, la proteína transferrina mantiene secuestrado prácticamente todo el Fe extracelular debido a su extremadamente alta afinidad por este ion



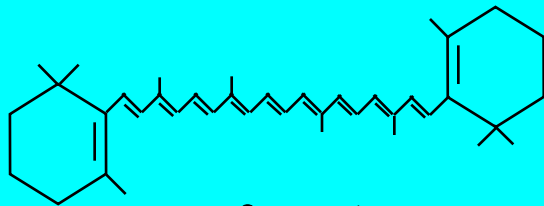
Sitio de unión del Fe^{3+} a la transferrina humana



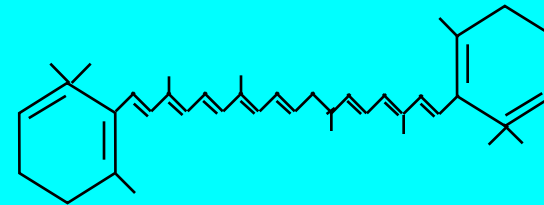
MECANISMOS ANTIOXIDANTES

CAROTENOIDES

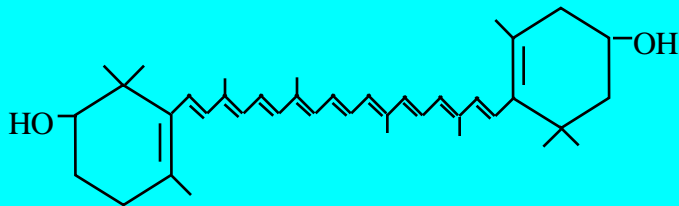
ANTIOXIDANTES OBTENIDOS DE LA DIETA



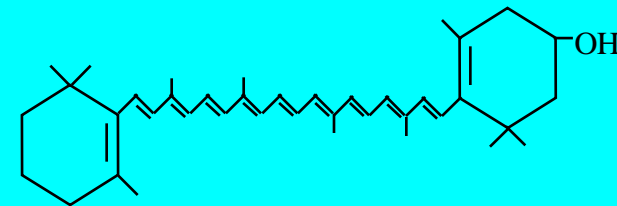
β -caroteno



Licopeno



Luteína



Criptoxantina

Estructura química de los carotenoides más comunes obtenidos de la dieta

Dr. Gregorio Martínez Sánchez, Ph.D.

MECANISMOS ANTIOXIDANTES

ANTIOXIDANTES OBTENIDOS DE LA DIETA

Vitamina E

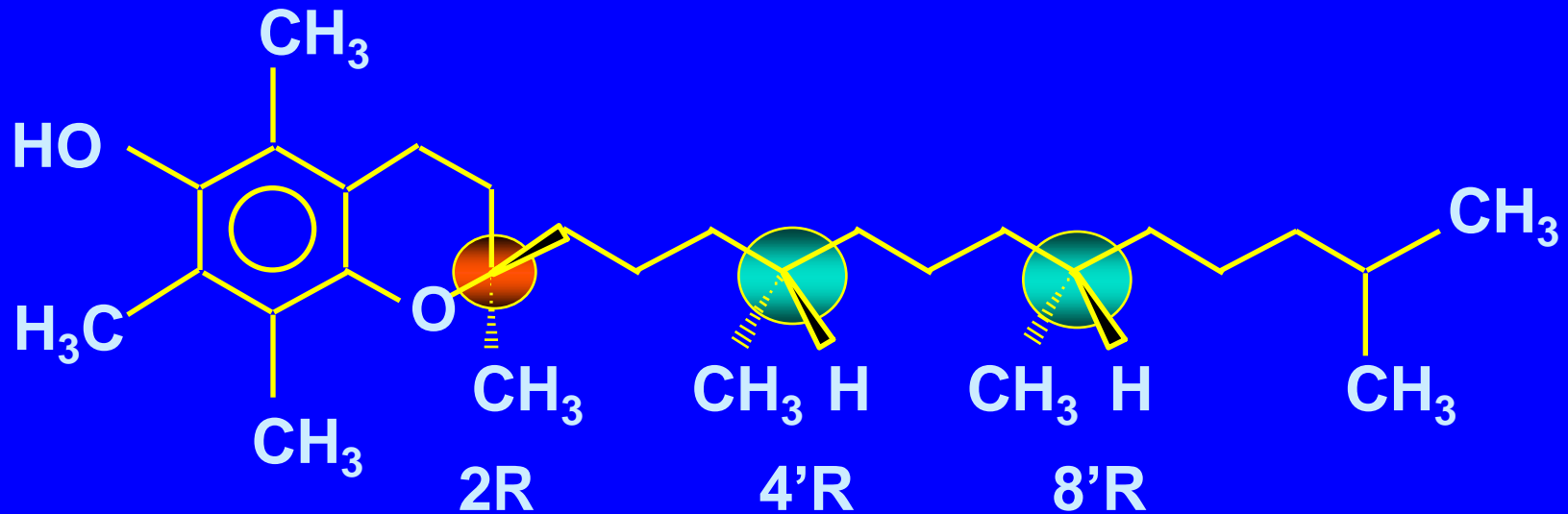
Descubierta en 1922 por Evans y Bishop al observarse que las ratas sometidas a una dieta que contenía solamente grasas purificadas, proteínas, carbohidratos y minerales presentaban problemas en la reproducción

En 1936 Evans et al. aislaron la vitamina pura y sugirieron el nombre de tocoferol, el cual se deriva del griego *tocos* (nacimiento) y *phero* (portar). En el 1938 ya se había hecho la caracterización de su estructura

La actividad biológica de la Vitamina E no se limita a un solo compuesto sino que es compartida por varios derivados del 2-metil-2-(4',8',12' trimetiltridecil)-6-cromanol, conocido como tocol. Estos compuestos pertenecen a dos series que difieren en el grado de insaturaciones en la cadena lateral fitil.

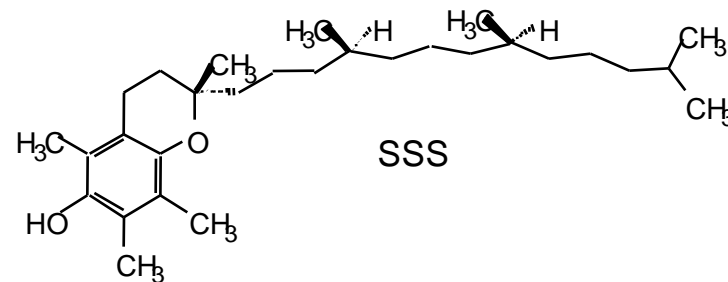
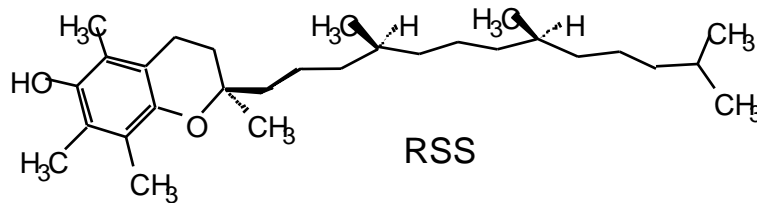
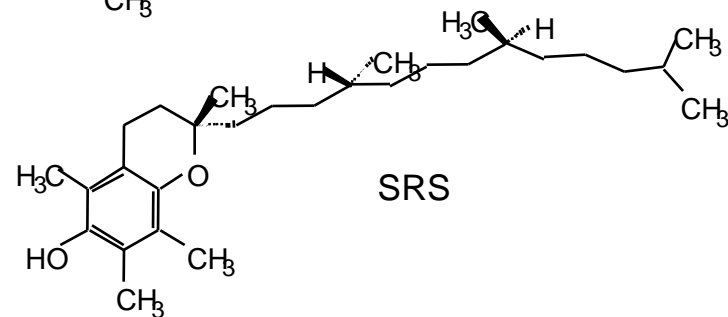
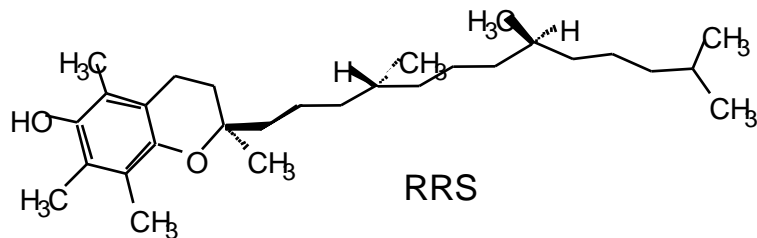
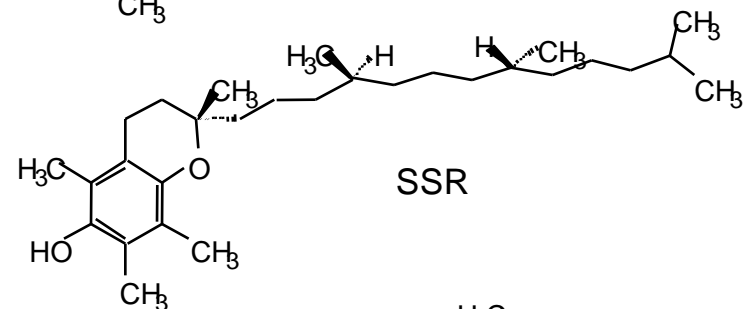
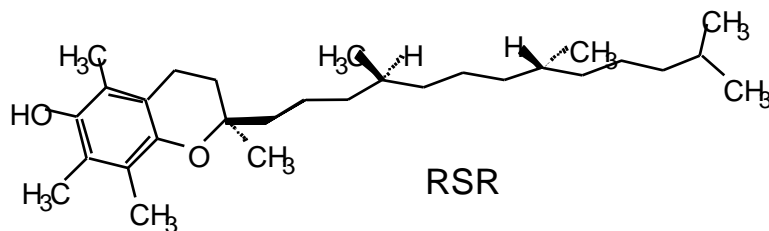
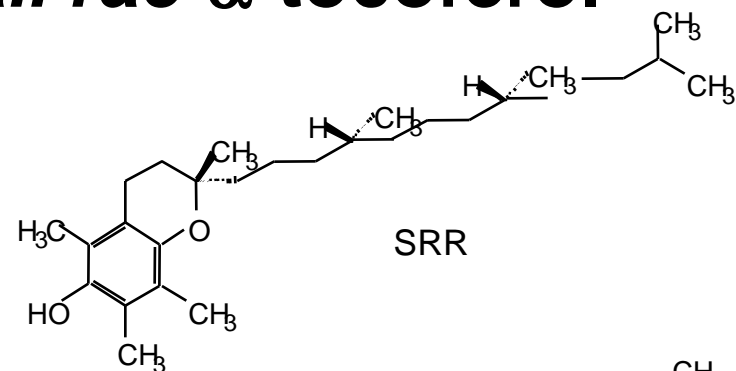
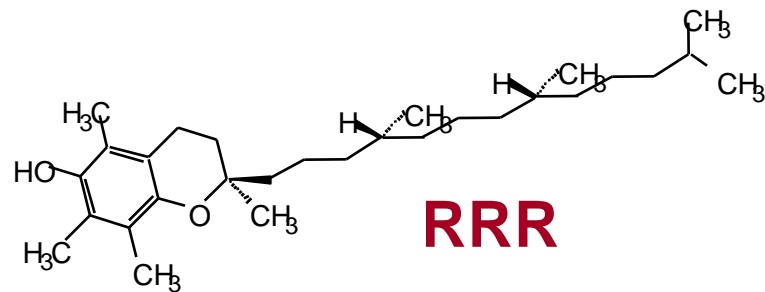
El α -**tocoferol** es el que presenta mayor actividad biológica y representa aproximadamente el 90% de todos los tocoferoles presentes en los tejidos de los mamíferos.

RRR- α -Tocopherol



d- α -Tocopherol

Vitamina E sintética: all rac- α -tocoferol

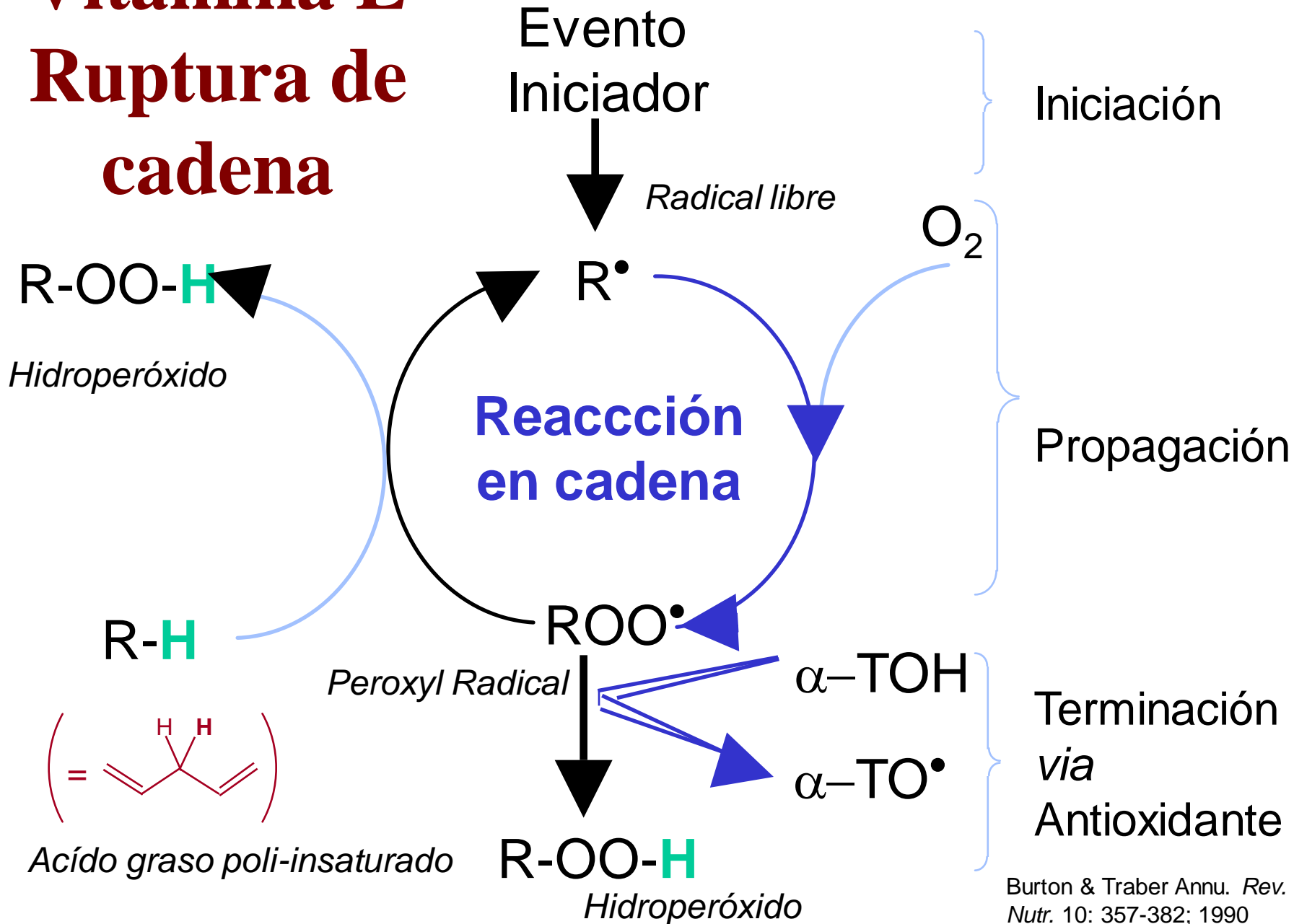


Actividad de la vitamina E

- Antioxidante *scavenger*
- Protege membrana lipídica
- Incrementa la respuesta inmune
- Regula la agregación plaquetaria
- Regula la activación de la proteína cinasa C

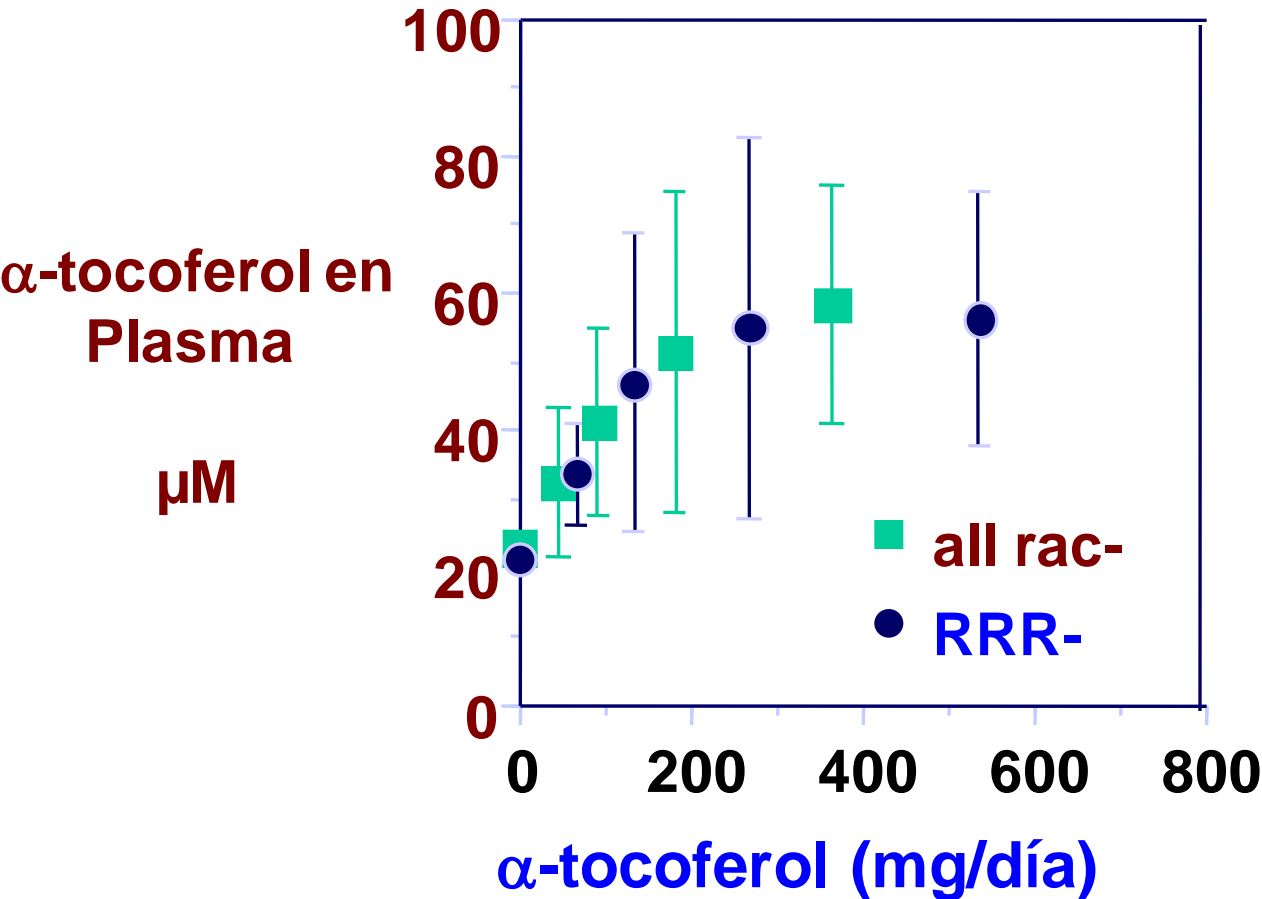
Vitamina E

Ruptura de cadena



Burton & Traber Annu. Rev. Nutr. 10: 357-382; 1990

α -Tocoferol en plasma en respuesta a la suplementación



α -tocoferol (α -T) y α -tocoferil acetato (α -TAC):

1 IU *RRR*- α -TAC entre 1,36 = mg *RRR*- α -TAC

1 IU *all rac* α -TAC entre 2 = mg *2R*- α -TAC

400 IU Vitamin E =
294 mg *RRR*- α -TAC
ó 268 mg *RRR*- α -T

200 mg *2R*- α -TAC
ó 182 mg *2R*- α -T

Devaraj *et al. Arterio Thromb Vasc Biol* 17:2273, 1997

MECANISMOS ANTIOXIDANTES

ANTIOXIDANTES OBTENIDOS DE LA DIETA

Citrus, Collagen, Cold

Vitamina C

1500 a.n.e se describen **estados carenciales**

(fatiga, inflamación bucal, caída de los dientes = escorbuto)

1700s Se descubre que **el jugo de cítricos previene** en los marinos el escorbuto

1932 Fue **crystalizada** y obtenida en forma pura a partir del jugo de limón por los bioquímicos norteamericanos C.G. King y W.A. Waugh

- Es el más potente antioxidante de fase acuosa presente en mamíferos
- Cumple una función muy importante en la regeneración del α -tocoferol.
- La ingestión de vitamina C se ha asociado a una disminución del riesgo de cáncer
- Los efectos a escala sistémica están relacionados con su actividad antioxidante e inmunoestimulante.



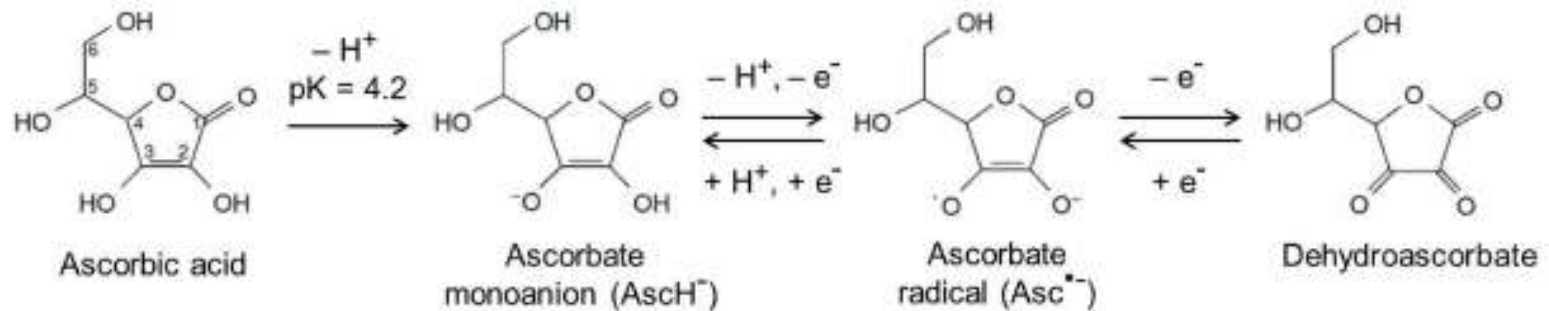
Vitamina C en los alimentos



Alimento	mg/ 100 g
Acerola / Cereza	1 300
Ají maturo	369
Brócoli	300
Guayaba	300
Fruta bomba / Papaya	168
Ají verde	130
Kiwi	100
Naranja	70
Freza	59
Limón	50
Toronja	40
Lima	37



El ácido ascórbico es un Di-ácido



A pH 7,4; 99,95% de la vitamina C estará presente como AsCH^- ; 0,05% como AsCH_2 y 0,004% como Asc^{2-} . Así, las propiedades antioxidantes de la vitamina C se deben al AsCH^-

Ingesta de Vitamina C

DOSIS

0-10 mg

10-20 mg

35-50 mg

60 mg

80 mg

100-150 mg

Elevación de los Requerimientos

600-1200 mg

5 g

2-9 g

> 10 g

1 – 30 g (Oral) 3 -100 g (I.V.) Cáncer

OBSERVACIONES:

Riesgo de escorbuto, baja resistencia a las infecciones. Pequeñas hemorragias y hematomas. Disminuye la velocidad de cicatrización.

Previene el escorbuto.

Dosis en niños de hasta 14 años.

Dosis RDA

Embarazo

Lactancia ~ **200 mg** → **niveles plasmáticos óptimos ~70-80 µM**

Fiebre, Enfermedades Virales, Alcoholismo, Estrés emocional, Estrés ambiental (Pb, Hg, Cd, CO, Derivados del petróleo). Fumadores, Uso de corticoides, aspirina, sulfas, estrógenos en la menopausia, anticonceptivos orales.

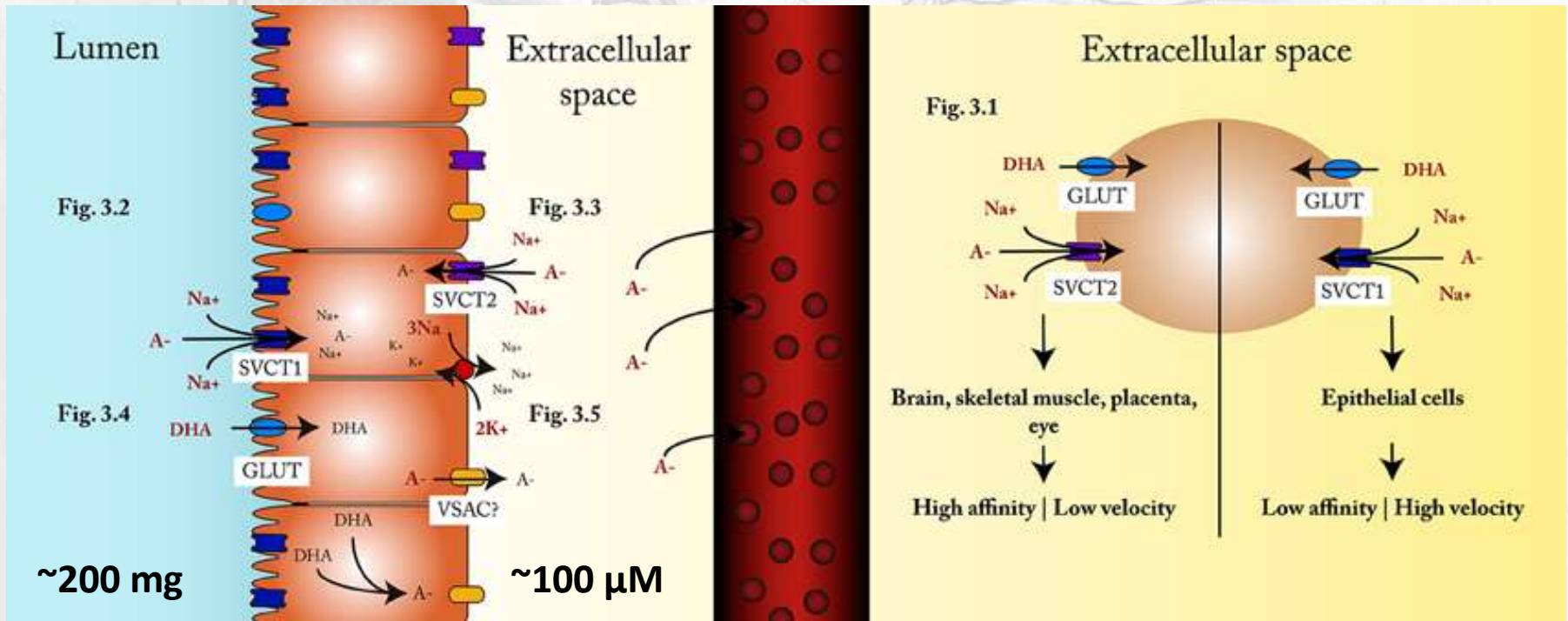
Estimado basado en la extrapolación de dietas vegetarianas

Elevación de la producción de interferón, acción antiviral

Dosis recomendada por Linus Pauling (Resfriados y Cáncer)

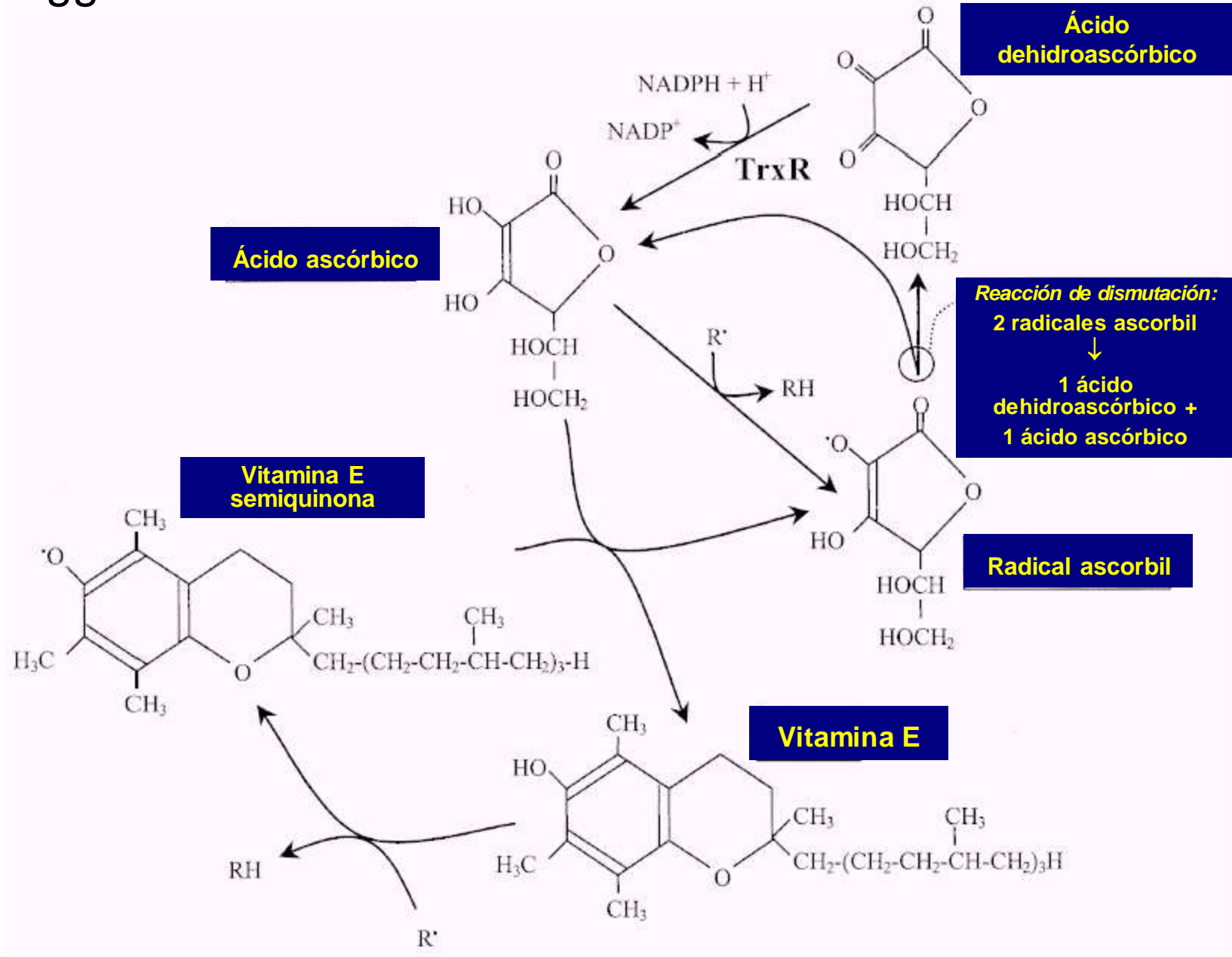
Signos tóxicos: Diarreas, Nauseas, Disuria, Sensibilización cutánea, hemólisis, Acumulación de cálculos de oxalato de Ca en los riñones, Pérdida de Cu.

Vitamin C Pharmacokinetic



SVCTs. Sodium Vitamin C Transporters

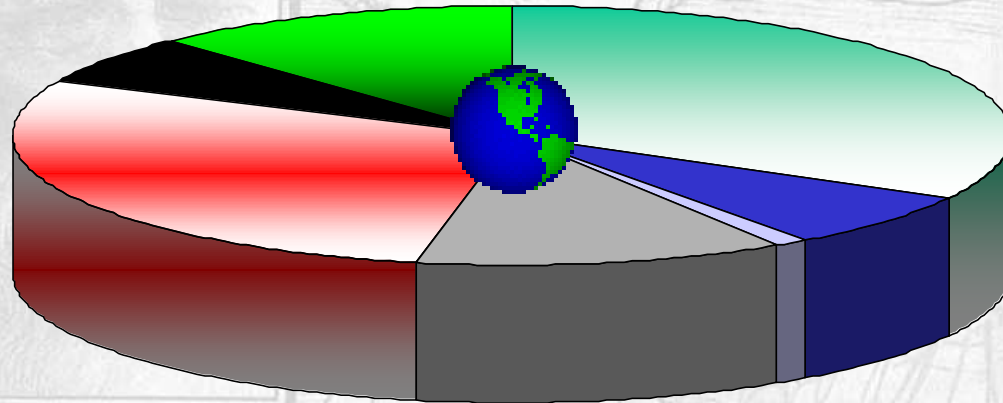
Riciclaggio della vitamina E




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



HIPOTESIS Aterosclerosis

1989
(Steinberg *et al.*)

- Modificaciones oxidativas de las LDL

1995
(Williams and Tabas)

- Respuesta a la retención de las LDL

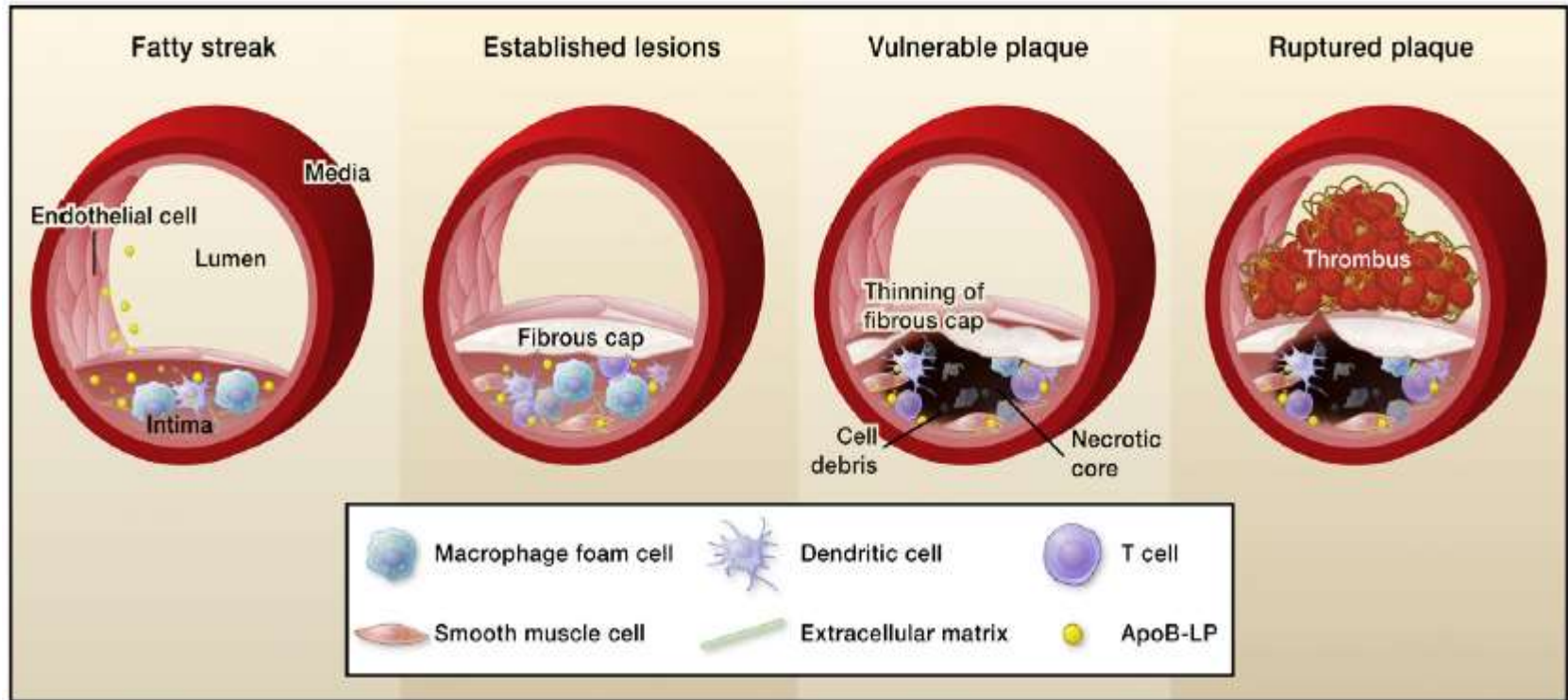
1999
(Ross)

- Respuesta a un daño (hipótesis inflamatoria)

2001
(Wick *et al.*)

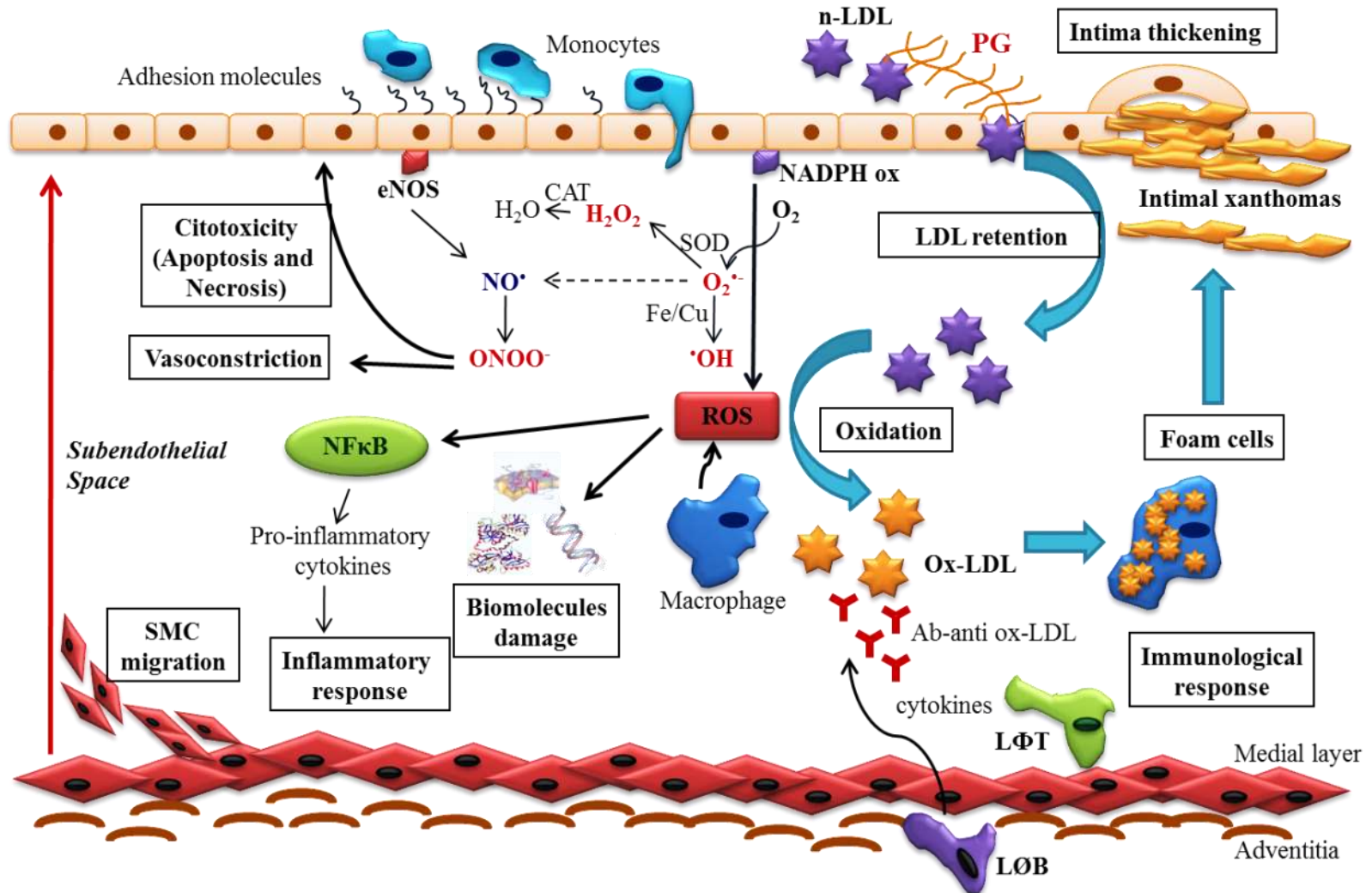
- Autoinmune

PROGRESIÓN DE LA LESIÓN ATEROSCLEROTICA



Dr. Gregorio Martínez Sánchez,
Ph.D.

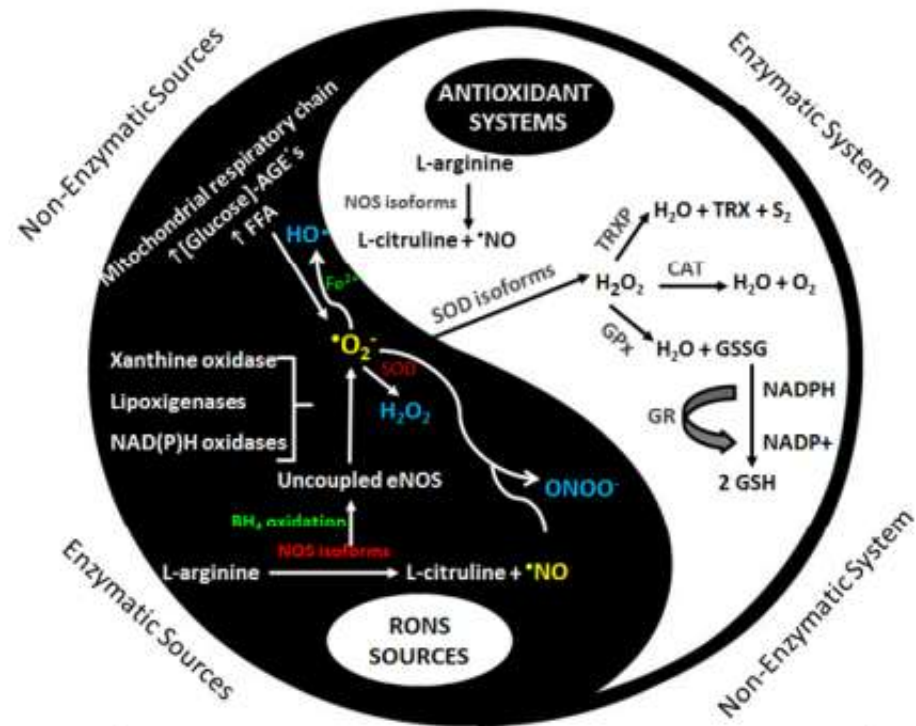
EFFECTOS DE LAS ERO EN LA ATEROGENESIS



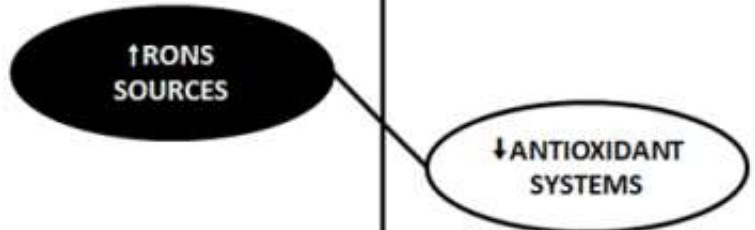
Dr. Gregorio Martínez Sánchez,
Ph.D.

In 2014, there were 387 million diagnosed cases of diabetes and 4.9 million deaths worldwide.

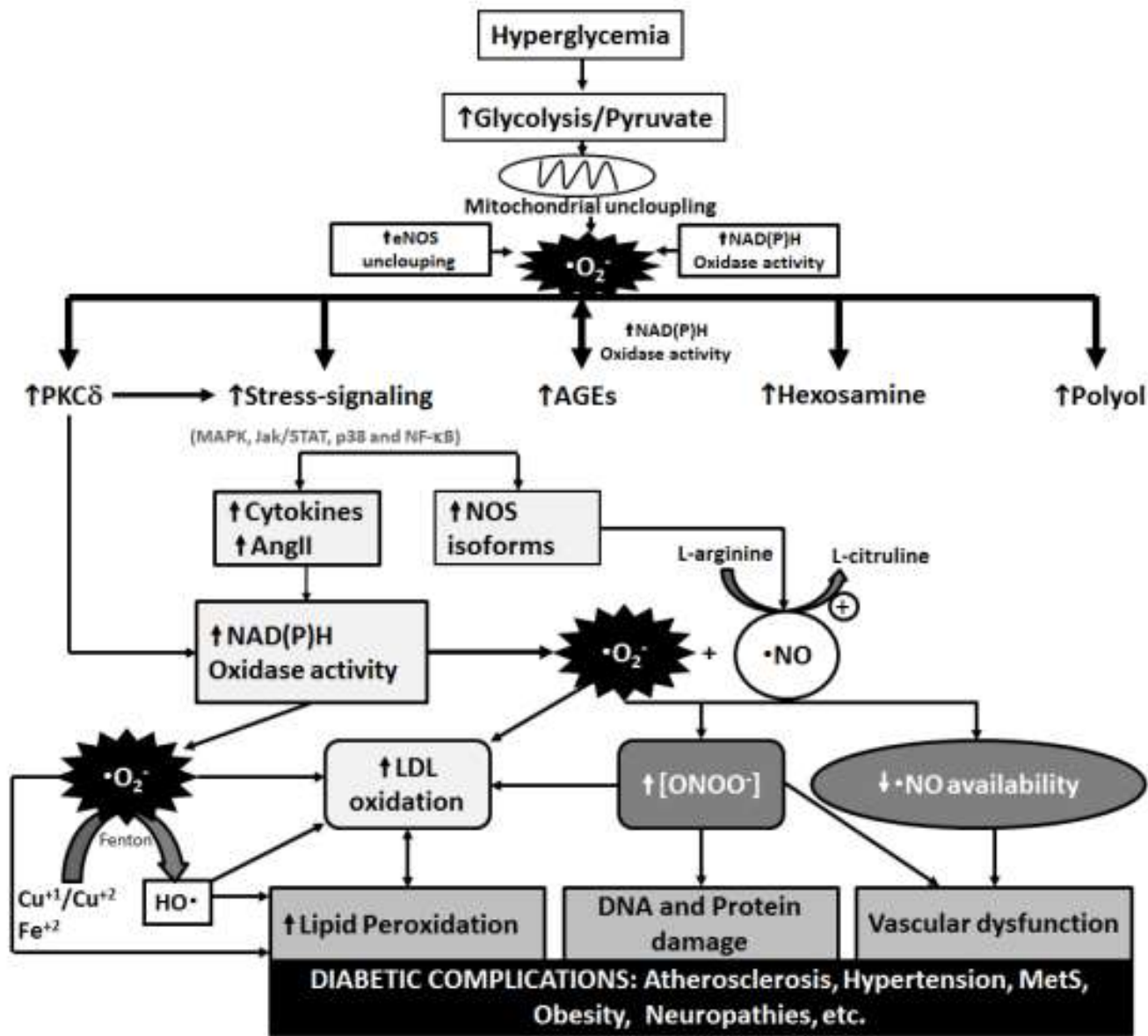
De Macedo GM *et al.* Diabetol Metab Syndr. 2016 Aug 30;8(1):63.



ENDOGENOUS REDOX SENSITIVE SIGNALING



Endothelial Dysfunction	Insulin Resistance and Hyperglycemia	Alterations of pancreatic β-cells
DEVELOPMENT OF DIABETIC COMPLICATIONS		



Preguntas



Contacte a:

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

Investigador Titular

Director científico



gregorcuba @ yahoo.it



Pere Borrell del Caso (1874)
Escapando del la Crítica