

Evolución y radicales libres.

Importancia del estrés oxidativo en la patología humana

**Daniel
Hernández-
Saavedra,¹
Joe M. McCord²**

¹Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

²Department of Medicine Pulmonary Sciences, Critical Care Medicine, University of Colorado, Health Sciences Center

Comunicación con:
Daniel
Hernández-Saavedra.
Tel.: 5627 6900,
extensiones 21477 y
21914
Correo electrónico:
dhernandezs@cis.sob.mx
dherww@msn.com

RESUMEN

La evolución y desarrollo de los organismos que conocemos actualmente fueron posibles gracias al cambio y la adaptación de una atmósfera reductora hacia un ambiente oxidante. Los cambios adaptativos que han ocurrido nos muestran que se desarrollaron algunos procesos para aprovechar de manera más eficiente el ambiente oxidante. El más importante, sin duda, fue la eficiencia en la producción de energía en organismos aeróbicos. Algunos productos tóxicos de este proceso, conocidos como especies reactivas del oxígeno, tienen funciones deletéreas al modificar y dañar constituyentes estructurales o metabólicos de las células. Por este motivo, paralelamente, los procesos de adaptación evolutiva incluyeron la formación de compuestos antioxidantes para proteger a las células del daño oxidativo. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, estas especies reactivas del oxígeno pueden tener funciones paradójicas como la inducción de la proliferación y la muerte celular, como en el caso del cáncer y la apoptosis.

SUMMARY

The evolution and development of currently known organisms, comprised their change and adaptation from the reducing atmosphere to an oxidizing one. The adaptive changes show that some processes were developed to take advantage of the oxidizing atmosphere efficiently. The most important adaptive change was the efficiency in the energy production of aerobic organisms. Some toxic wastes of this process, known as reactive oxygen species, have deleterious functions when modifying and damaging structural and metabolic components of the cells. For this reason, in a parallel way, the processes of evolutionary adaptation included the formation of antioxidant compounds to protect cells from oxidative damage. Nevertheless, under certain circumstances these reactive oxygen species can have paradoxical functions such as the induction of proliferation and cellular death, which occurs in cancer and apoptosis.

Introducción

Radicales libres, estrés oxidativo y antioxidantes se han convertido en términos comunes cuando se habla de los mecanismos involucrados en el origen de casi cualquier enfermedad. El propósito de este artículo es proporcionar elementos que ayuden a una mayor comprensión acerca de por qué el metabolismo de los radicales libres parece ocupar una posición central y notablemente común en los mecanismos causales de tantos tipos de enfermedades humanas aparentemente no relacionadas.

En general, el interés en el estudio de los radicales libres surge del reconocimiento de

algunas reacciones químicas que sustentan la vida en un medio aeróbico, además del conocimiento de la peculiar estructura molecular del oxígeno, que es fundamental en el metabolismo aeróbico. Se podrá tener una visión más extensa de estos procesos si se considera el curso de la evolución en un entorno oxidante y las adaptaciones que los seres vivos tuvieron que realizar para sobrevivir. Se identifican algunos pasos evolutivos que surgieron para contener, controlar o evitar especies tóxicas dañinas asociadas al ambiente aeróbico, además de otros procesos de cómo estas especies reactivas pueden ser utilizadas con propósitos constructivos que contribuyen a la defensa o a la

Palabras clave

- ✓ radicales libres
- ✓ antioxidantes
- ✓ estrés oxidativo

Key words

- ✓ free radicals
- ✓ antioxidants
- ✓ oxidative stress

regulación y comunicación interna en los seres vivos.

Evolución hacia el estilo de vida aeróbico

La vida en este planeta evolucionó primero en una atmósfera reductora. No fue sino hasta que las algas fotosintéticas aparecieron cuando el oxígeno empezó a ser introducido en la atmósfera en cantidades crecientes. Este cambio, de un ambiente reductor a uno oxidante, indudablemente produjo serias presiones evolutivas. Resulta sorprendente que al examinar las vías metabólicas modernas encontramos que muy pocas enzimas realmente se ocupan del oxígeno molecular, a pesar de que el esquema bioenergético es completamente dependiente de la transferencia de electrones a este aceptor. De hecho, aproximadamente 98 % del oxígeno que el humano metaboliza es manejado por una sola enzima, la citocromooxidasa mitocondrial, la cual transfiere cuatro electrones al oxígeno en una reacción conjunta para producir dos moléculas de agua como producto. Como los sistemas metabólicos primitivos fueron transformándose hacia el cambio de

las vías oxidativas ricas en energía, pudo haber muchos contendientes que fueron eliminados debido al hecho de que produjeron niveles inaceptables de productos reactivos derivados del oxígeno. Por lo tanto, una estrategia evolutiva para la supervivencia en un ambiente oxidante fue restringir aquellas vías de traslado de electrones al oxígeno que pudieran ser pobremente controladas. Aunque muchas enzimas involucradas en las reacciones de oxidación-reducción (redox) existen como intermediarios reducidos con gran potencial termodinámico para la transferencia de sus electrones al oxígeno, la presión evolutiva ha creado barreras cinéticas contra tal reactividad. En cambio, la mayoría de estos electrones de alta energía se transfieren al NADP^+ para producir NADPH , el cual por sí mismo es cinéticamente resistente a la reacción con oxígeno. Sin embargo, algunos de estos electrones se desprenden y reaccionan con moléculas de oxígeno, resultando así la formación del anión superóxido.¹ Estos sitios de desprendimiento son representados en la figura 1 como las fuentes primarias de la generación intracelular del radical superóxido. Se ha estimado que este desprendimiento corresponde de 1 a 2 % del flujo total de electrones a través de la mitocondria. Puesto que el miocardio en funcionamiento consume oxígeno a aproximadamente 8 mM/min, la producción de superóxido podría exceder 0.1 mM/min. La mitocondria es productora de una buena cantidad de radicales libres.

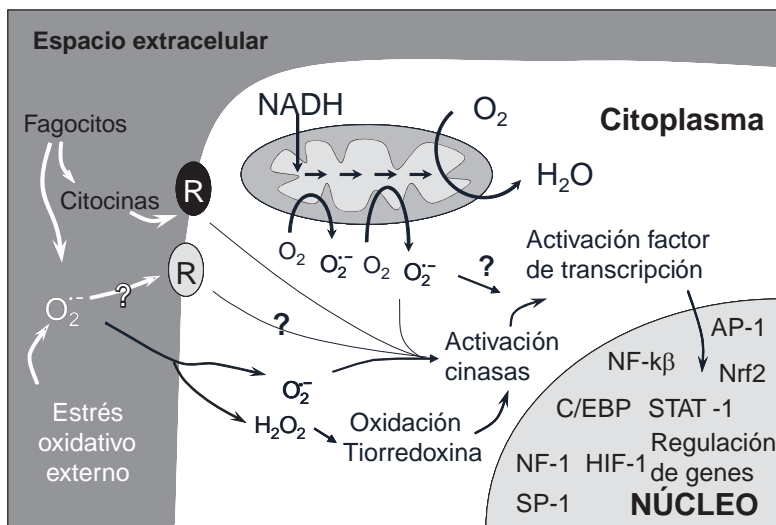


Figura 1. Fuentes de producción del anión superóxido ($\text{O}_2^{\cdot -}$) y su actividad en la modificación de proteínas, activación enzimática y de factores de transcripción (por ejemplo: $\text{NF-k}\beta$, Nrf2 , AP-1 , SP-1 , etc.) que pueden redundar en la regulación de genes

Oxidantes y radicales libres derivados del oxígeno

Bajo condiciones biológicas normales y dadas sus características de radical libre, el oxígeno puede tomar electrones de otras moléculas por autooxidaciones no enzimáticas. El producto de la reducción del oxígeno por la entrada de un electrón es el radical superóxido $\text{O}_2^{\cdot -}$. Si se transfieren dos electrones, entonces el producto es el ion peróxido (O_2^{2-}) que no es radical libre y que en presencia de dos protones forma peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Algunos metales como el hierro y el cobre en su forma reducida son capaces de transferir un tercer electrón al peróxido de hidrógeno, lo que ocasiona una ruptura de la unión O-O y da lugar al ion

hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) y al radical libre hidroxilo ($\text{HO}\cdot$). Este radical puede iniciar la peroxidación de lípidos y causar rompimientos en las cadenas de ADN, además de oxidar indiscriminadamente cualquier molécula orgánica. Así entonces, la familia de intermediarios reactivos que resultan de la reducción incompleta del oxígeno incluye al radical superóxido, peróxido de hidrógeno y al radical hidroxilo. No es correcto referirse a este grupo como radicales libres derivados del oxígeno, puesto que uno de sus miembros, el peróxido de hidrógeno, como ya se mencionó antes, no es un radical libre. La forma usual para designarlos es el de especies reactivas de oxígeno. Forman parte de este grupo compuestos oxigenados que no son radicales libres, tal es el caso del oxígeno electrónicamente-excitado (*singlet*), el ácido hipocloroso producido por las enzimas NADPH oxidasa y mieloperoxidasa en los neutrófilos, el peroxinitrito y el óxido nítrico. Todos ellos son oxidantes ya que derivan del oxígeno molecular.

Evolución y necesidad de antioxidantes y enzimas antioxidantes

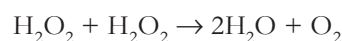
En adición a los procesos evolutivos dirigidos a evitar la producción de desechos reactivos derivados del metabolismo oxidativo, otro muy importante fue el desarrollo de la habilidad para sintetizar o acumular antioxidantes, moléculas que pueden reaccionar y aniquilar especies reactivas de oxígeno antes de que éstas puedan infligir daño oxidativo a componentes vitales tales como ADN o membranas de la célula. El resultado fue la creación de diferentes tipos de moléculas antioxidantes. Entre las más exitosas de estas moléculas en plantas se encuentran el ácido ascórbico (vitamina C) que es un antioxidante soluble en agua y el antioxidante tocoferol (vitamina E) que es soluble en lípidos.²

La manera más eficaz de eliminar especies tóxicas indeseables es por la vía catalítica. Las enzimas antioxidantes se han desarrollado con este propósito, incluyendo las superóxido dismutasas para la eliminación del radical superóxido, la catalasa y la glutatión peroxidasa para la eliminación del peróxido de hidrógeno y peróxidos orgánicos. En el humano hay tres

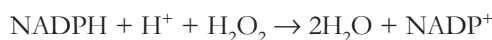
genes que codifican a las diferentes superóxido dismutasas (SODs), las cuales se localizan en la mitocondria, el citoplasma y en el espacio extracelular.³ Estos genes se derivan de dos ancestrales, de los cuales uno dio lugar a las enzimas que contienen cobre y zinc y el otro a las enzimas que contienen manganeso o hierro. Estos genes pueden encontrarse en los organismos más primitivos y contienen además un alto grado de homología alrededor de los sitios activos, indicando que dichos genes evolucionaron tempranamente, como una respuesta de las formas de vida para sobrevivir y crecer en la presencia de oxígeno. Las super-óxido dismutasas⁴ catalizan la reacción:



Esta reacción de dismutación o de desproporciónación utiliza el hecho de que el superóxido es un oxidante y un reductante ávido de librarse de su electrón extra o de tomar otro. La enzima usa un radical superóxido para oxidar otro. Las catalasas trabajan de la misma manera, puesto que el peróxido de hidrógeno puede ser un reductante débil, así como un fuerte oxidante:



En organismos superiores, las glutatión peroxidasas tienen un papel preponderante en adición a la catalasa. Estas enzimas utilizan NADPH como la especie reductora para el peróxido de hidrógeno:



Ellas pueden reducir peróxidos lipídicos así como peróxido de hidrógeno. De esta manera participan en la prevención de la peroxidación de lípidos para mantener la estructura y función de las membranas biológicas.

Adaptaciones ventajosas y uso del ambiente oxidativo

Uno de los aspectos más fascinantes de la evolución es la habilidad de hacer de una situación nueva, la más afortunada. Hay ejemplos claros

de cómo los productos activos del oxígeno realmente pueden ser utilizados de una manera constructiva. El mejor ejemplo es la evolución de la NADPH oxidasa de nuestras células fagocíticas. Cuando se descubrió primero como un metabolito biológico, el radical superóxido parecía simplemente un derivado citotóxico nocivo sin alguna buena utilidad. Ese punto de vista cambió cuando Babior y colaboradores⁵ encontraron que el radical juega un papel importante en nuestra defensa contra la invasión de microbios.

Ahora es aceptado universalmente que la producción del radical superóxido por leucocitos polimorfonucleares activados y otros fagocitos es un componente esencial de su *armamentarium* bactericida. Precisamente, puesto que el anión superóxido es citotóxico, el complejo enzimático de la NADPH oxidasa ha evolucionado para evitar la estabilidad cinética del NADPH y permitir su oxidación por oxígeno molecular con la producción del radical superóxido. Este complejo de la NADPH oxidasa equipa a los fagocitos (los cuales han desarrollado mecanismos para detectar y engullir microorganismos invasores) con una habilidad potencial de destruir químicamente a los microbios ingeridos. En efecto, el radical superóxido sirve como un antibiótico de espectro sumamente amplio. En el proceso, los neutrófilos también se destruyen. Es decir, el superóxido es un mediador de inflamación y las SODs despliegan una actividad antiinflamatoria.

Debe notarse que el sistema de defensa inmune tiende a responder de una manera excesivamente enérgica a cualquier desafío, pues una respuesta débil puede resultar letal. El daño asociado con el proceso inflamatorio es el precio que nosotros pagamos por un sistema vigilante de defensa. Desde un punto de vista terapéutico, nuestro ingenio ha evolucionado hasta una posición de inteligencia mayor que la de nuestro propio sistema inmune, de tal manera que hoy podemos tratarnos nosotros mismos con antibióticos sintéticos específicamente dirigidos (los cuales nuestros cuerpos no han aprendido a producir todavía), permitiéndonos atenuar selectivamente nuestra respuesta inflamatoria y ahorrarnos así el daño asociado con nuestra respuesta inmune innata.

Se cree que el radical superóxido juega papeles constructivos adicionales que pueden ser más

sutiles en la naturaleza. Uno de éstos es su participación en la modificación de moléculas en el señalamiento celular. Cuando los organismos evolucionaron de criaturas unicelulares a criaturas complejas, multicelulares, con órganos especializados, un enorme y paradigmático cambio tuvo lugar. Para un organismo unicelular el imperativo biológico simplemente es crecer y dividirse sin impedimentos cuando los nutrientes y condiciones medioambientales son óptimos. En organismos “superiores”, sólo las células epiteliales (que están desprendiéndose continuamente) tienen este modo de crecer y dividirse.

Así, casi todas las células en nuestros cuerpos están bajo un rígido control que nulifica el imperativo biológico de replicación del ADN en la división celular. Ciertos tipos de células pueden escapar de esta restricción bajo ciertas circunstancias. Por ejemplo, los fibroblastos pueden proliferar para formar tejido necesario para la cicatrización de una herida. Al parecer, el superóxido generado por los fagocitos sirve para estimular a los fibroblastos para que entren en un modo de proliferación celular,⁶ extendiendo fibras de colágeno y formando el tejido de la cicatriz para cerrar y sellar la herida y así evitar una nueva infección. Los linfocitos, que son capaces de producir los anticuerpos necesarios, pueden proliferar para crear un “clon” de tales células cuando éstas son estimuladas apropiadamente. Los linfocitos B, en particular, contienen una NADPH oxidasa estrechamente relacionada a la encontrada en neutrófilos y macrófagos. Cuando esta oxidasa es estimulada por mitógenos para producir superóxido, el resultado es la proliferación celular que da lugar a un clon de células productoras de anticuerpos. En ambos casos, parece que el radical superóxido puede servir como la señal para anular las restricciones o controles posmitóticos. Estos casos pueden haber evolucionado como respuestas secundarias a la naturaleza oxidativa de la maquinaria generadora de superóxido de nuestro sistema inmune primitivo.

Regulación de la expresión de genes por redox

Si el estado oxidativo puede servir como una señal celular en términos del control de la di-

visión y el crecimiento, entonces la pregunta es cómo estas señales son convertidas, interpretadas y ejecutadas, especialmente por la maquinaria genética de la célula. El estudio de la participación del balance redox en la expresión de genes se ha incrementado de manera sustancial en años recientes y claramente sugiere que los oxidantes son fundamentales en el control de la expresión de una variedad de genes. Aunque la información es abundante, sólo mencionaremos algunas de las evidencias más relevantes. De éstas, es conocido que algunos intermediarios reactivos del oxígeno están implicados en la activación de una variedad de cinasas, como la familia Src cinasa,⁷ la proteína C cinasa,⁸ la proteína mitógeno-activada MAPK cinasa⁹ y los receptores tirosina cinasas,¹⁰ así como los factores de transcripción AP-1 y NF- κ B.¹¹

Un nivel adicional de complejidad es ofrecido por la modificación por oxidación de proteínas redox sensitivas como la tioredoxina, la cual puede regular la actividad de ciertas cinasas que responden al estrés.¹² La figura 1 muestra una representación esquemática de cómo las especies reactivas del oxígeno pueden regular la expresión de genes.

Esta extensa interfase entre oxidantes y reductantes y la maquinaria genética de la célula, resulta en la sensibilidad a la exposición de oxidantes exógenos y en los notablemente eficientes mecanismos que gobiernan la homeostasis redox bajo condiciones normales. La complejidad del sistema sugiere que cuando el estado redox de una célula es perturbado los resultados pueden ser evidentes.

Estrés oxidativo y malignidad

La conexión entre estrés oxidativo moderado y el crecimiento celular puede datar de las etapas tempranas de la “sopa primigenia”. Cuando la ingesta es abundante, el metabolismo está realizándose a toda velocidad y hay energía suficiente para apoyar la división de la célula, la tasa de producción del radical superóxido es también alta (por lo menos en organismos aeróbicos) produciendo un estado de estrés oxidativo moderado. Al contrario, cuando el suministro de alimento se acerca al agotamiento

la tasa de producción de oxidantes dentro de la célula podría disminuir y posiblemente señalar así que hay insuficiente producción de energía para apoyar la entrada de la célula en un periodo vulnerable de replicación.

Para que una célula posmitótica normal se convierta en una célula transformada maligna se tienen que reunir varias condiciones. Por ejemplo, se puede necesitar la liberación de ciertos puntos de control evolutivos que regulan que la célula no entre en el ciclo celular y por lo tanto en la mitosis. También, puede ser necesario proveer un estrés oxidativo moderado que sirva como una fuerza directriz de la proliferación. Incluso puede necesitarse la evasión de otro mecanismo evolutivo diseñado para impedir a las células perder el control. Este mecanismo se refiere a la activación de la apoptosis.¹³ El proceso de apoptosis puede de hecho ser activado por el estrés oxidativo *per se*.¹⁴ Aunque la proliferación sin control en bacterias puede ser una señal de éxito, ésta es una situación muy peligrosa en células que son parte de un ser humano. Un organismo puede ser devastado completamente cuando por inicio una única célula errante se libera de los mecanismos de regulación que lo protegen. Así, la célula ha desarrollado un sistema a prueba de errores que puede detectar proliferación incontrolada y causar autodestrucción programada en cualquier célula que muestra este comportamiento.

¿Cómo es posible que una célula potencialmente cancerígena logre mantener la condición de estrés oxidativo moderado necesario para dirigir su proliferación incontrolable? Se ha mostrado que muchos tipos de células cancerígenas humanas tienen un reducido nivel de superóxido dismutasa mitocondrial (MnSOD).¹⁵ En la mayoría de los casos se ha asumido que esta reducción en actividad se debe a la expresión defectuosa del gen, es decir, por cambios en la región del promotor del gen.¹⁶ Oberley, St. Clair y colaboradores han observado en numerosos estudios que con la transfección con el gen *SOD2* humano pueden invertir el fenotipo maligno de células tumorales, sugiriendo que *SOD2* funciona como un supresor de tumores.^{17,18} Xu y colaboradores¹⁹ identificaron un grupo de tres mutaciones en la región del promotor del gen *SOD2* en las líneas celulares que

dan lugar al cáncer humano. Estas mutaciones causan una marcada disminución en la eficacia del promotor. Alternativamente, las mutaciones en la región codificadora del gen *SOD2* pueden afectar adversamente la eficacia catalizadora o la estabilidad de la proteína.²⁰

Estrés oxidativo y enfermedades humanas

Quizá la observación más notable acerca del papel del estrés oxidativo en los padecimientos humanos es que está presente casi siempre. El estrés oxidativo tiene una contribución significativa en las enfermedades inflamatorias (artritis, vasculitis, glomerulonefritis, lupus eritematoso y síndrome de distrés respiratorio de adultos), enfermedades isquémicas (padecimientos del corazón, embolia cerebral, isquemia intestinal), hemocromatosis, sida, enfisema, trasplante de órganos, úlceras gástricas, hipertensión y preeclampsia, enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular), alcoholismo, enfermedades relacionadas con el tabaquismo y muchas otras.

La sobreproducción de radicales libres en enfermedades humanas se debe al hecho de que el metabolismo oxidativo es una parte necesaria en el metabolismo de cada célula. Si la célula está enferma o sufre cualquier tipo de daño, como resultado se produce también una lesión mitocondrial (permeabilización de membranas, entrada del calcio, etcétera), lo cual probablemente puede resultar en un aumento de la producción del radical superóxido.

Un ejemplo claro de la importancia de los radicales libres en las enfermedades se relaciona de manera inmediata con la inflamación. El daño tisular causado por heridas o por la invasión de microorganismos patogénicos induce una serie de eventos conocidos colectivamente como respuesta inflamatoria. Los tres eventos más importantes de este proceso se identifican por:

- Vasodilatación.
- Incremento en la permeabilidad capilar.
- Influjos de células fagocíticas.

Tan pronto como las células fagocíticas se acumulan y se activan en el sitio se inicia la liberación de enzimas líticas y compuestos altamente oxidantes como el radical superóxido, el cual puede dañar el tejido sano adyacente.²¹ La producción de radical superóxido por los neutrófilos como un agente bactericida fue descrita desde 1973 por Babior.⁵ Así mismo, esta activación de neutrófilos está asociada con la amplificación de señales quimioattractantes en la respuesta inflamatoria.²² De hecho, se conoce que cualquier enfermedad que inicia con un traumatismo o un proceso de isquemia y reperfusión puede involucrar secundariamente un componente inflamatorio.²³

La producción de radicales libres después de un proceso de isquemia o hipoxia está bien establecido. Es conocido que el radical superóxido inactiva la creatin fosfocinasa durante un proceso de isquemia y reperfusión en el corazón.²⁴ Así mismo, se demostró que el radical superóxido está involucrado en la patogénesis de lesiones isquémicas en la mucosa del intestino y que la enzima xantina oxidasa es la fuente de producción de superóxido.²⁵

Se ha descrito una reducción en los mecanismos protectores contra la toxicidad del oxígeno luego de un proceso isquémico severo; en el corazón se demostró una reducción de 50 % en la enzima SOD mitocondrial, así como una disminución del glutatión reducido en los tejidos.²⁶

Algunos órganos y tejidos producen radicales libres bajo condiciones patológicas, como en el caso de los pulmones, en donde se demostró que la infiltración de leucocitos y el incremento en la permeabilidad en la microvasculatura, son los causantes del daño oxidativo mediado por superóxido luego de reperfusión.²⁷

En el caso de necrosis hepática severa producida por *Corynebacterium parvum* en un modelo de rata se encontraron evidencias bioquímicas e histológicas del papel protector de la enzima SOD.²⁸ Se demostró así mismo que el radical superóxido es responsable de la peroxidación de lípidos en un modelo de isquemia renal por lo que superóxido dismutasa y no catalasa tienen un efecto protector contra el daño por reperfusión o durante isquemia renal.²⁹

En el sistema digestivo se ha sugerido un mecanismo de toxicidad distinto al proceso de inflamación mediado por neutrófilos. En éste

se involucran xantina oxidasa, hipoxantina y oxígeno molecular para producir radicales libres luego de la reperfusión de un estómago isquémico.³⁰

La generación de radicales libres en el cerebro isquémico e hipóxico fue demostrada con técnicas de quimioluminiscencia y de ESR (*erythrocyte sedimentation rate*), así como también disminución del daño oxidativo utilizando vitamina E y manitol como protectores.³¹

La reoxigenación al miocardio durante la reperfusión, luego de un evento isquémico, demostró el daño localizado a ciertas áreas del tejido; sin embargo, estas áreas de riesgo fueron protegidas por inhibidores de la xantina oxidasa como es el alopurinol y por supresores de la función de neutrófilos como prostaciclina, además de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa y catalasa.³²

La enzima antioxidante SOD2 es inducible por estrés oxidativo. La inducción de esta enzima por el factor TNF-alfa ha mostrado efecto protector en el daño al miocardio luego de un proceso de isquemia y reperfusión.³³ De la misma manera, TNF-alfa y el factor LIF-beta inducen la expresión de SOD2, protegiendo del daño por reperfusión al miocardio en un modelo en corazón de conejos.³⁴ Recientemente, una enzima antioxidante genéticamente modificada (SOD2/3) ha mostrado una alta eficiencia protectora en modelos de isquemia y reperfusión,³⁵ incluyendo hígado, pulmón y estómago.

En el caso de enfermedades como la diabetes, existen evidencias de la asociación del estrés oxidativo con las complicaciones secundarias. De hecho, el aumento en glucosa y ácidos grasos libres *per se*, está asociado con el incremento de especies reactivas del oxígeno.³⁶ De éstas, el radical superóxido juega un papel primordial en las complicaciones de la diabetes cuando la enfermedad no es controlada. En general, es aceptado el hecho de que las células β del páncreas son muy sensibles a radicales libres dado que poseen una baja capacidad antioxidante.³⁷ También, en este tipo de padecimiento tan complejo se ha demostrado que la sobreexpresión de enzimas antioxidantes en páncreas protegen al tejido de los efectos deletéreos del estrés oxidativo.³⁸ Se sabe que las células β pancreáticas son el sensor que detecta y controla la secreción de insulina en respuesta a

cambios en la concentración de glucosa porque la integridad de las mitocondrias es muy importante en la coordinación estímulo-secreción.³⁹ Además, esta integridad posiblemente se debe asociar no solamente a la capacidad de producir energía, sino a la necesidad de mantener compartamentalizado y bajo control la producción del radical superóxido.

De esta manera se observa que la evolución hacia la vida aeróbica trajo riesgos asociados a la eficiencia energética, ya que si bien las mitocondrias realizan su función en el proceso respiratorio generando energía, producen también residuos tóxicos que si no son eliminados correctamente podrán asociarse a diversas patologías tan devastadoras como la diabetes y el cáncer.

Referencias

1. McCord JM, Turrens JF. Mitochondrial injury by ischemia and reperfusion. *Curr Topics Bioenerg* 1994;17:173-195.
2. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996;16:33-50.
3. McCord JM, Marecki JC. Superoxide dismutases. En: Sipes IG, McQueen CA, Gandolfi AJ, Guengerich FP, editors. *Comprehensive toxicology, biotransformation*. New York, USA: Elsevier Science; 1997. p. 199-216.
4. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969;244:6049-6055.
5. Babior BM, Kipnes RS, Curnutte JT. Biological defense mechanisms. The production by leukocytes of superoxide, a potential bactericidal agent. *J Clin Invest* 1973;52:741-744.
6. Murrell GAC, Francis MJO, Bromley L. Oxygen free radicals stimulate fibroblast proliferation. *Biochem Soc Trans* 1989;17:484.
7. Abe J, Okuda M, Huang Q, Yoshizumi M, Berk BC. Reactive oxygen species activate p90 ribosomal S6 kinase via Fyn and Ras. *J Biol Chem* 2000;275:1739-1748.
8. Klann E, Roberson ED, Knapp LT, Sweatt JD. A role for superoxide in protein kinase C activation and induction of long-term potentiation. *J Biol Chem* 1998;273:4516-4522.
9. Janssen-Heininger YM, Macara I, Mossman BT. Cooperativity between oxidants and tumor necrosis factor in the activation of nuclear factor (NF)-kappaB: requirement of Ras/mitogen-activated protein kinases in the activation of NF-kappaB by oxidants. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:942-952.

10. Herrlich P, Bohmer FD. Redox regulation of signal transduction in mammalian cells. *Biochem Pharmacol* 2000;59:35-41.
11. Schulze-Osthoff K, Los M, Baeuerle PA. Redox signalling by transcription factors NF-kappa B and AP-1 in lymphocytes. *Biochem Pharmacol* 1995; 50:735-741.
12. Saitoh M, Nishitoh H, Fujii M, Takeda K, Tobiume K, Sawada Y, Kawabata M, Miyazono K, Ichijo H. Mammalian thioredoxin is a direct inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 1. *EMBO J* 1998;17:2596-2606.
13. McCord JM, Flores SC. The human immunodeficiency virus and oxidative balance. En: Paoletti R, editor. *Oxidative processes and antioxidants*. New York, USA: Raven Press; 1996.
14. Rothstein JD, Bristol LA, Hosler B, Brown RH, Kuncl RW. Chronic inhibition of superoxide dismutase produces apoptotic death of spinal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4155-4159.
15. Oberley LW, Buettner GR. Role of superoxide dismutase in cancer: a review. *Cancer Res* 1979; 39:1141-114.
16. St Clair DK, Holland JC. Complementary DNA encoding human colon cancer manganese superoxide dismutase and the expression of its gene in human cells. *Cancer Res* 1991;51:939-943.
17. Safford SE, Oberley TD, Urano M, St. Clair DK. Suppression of fibrosarcoma metastasis by elevated expression of manganese superoxide dismutase. *Cancer Res* 1994;54:4261-4265.
18. Li JJ, Oberley LW, St. Clair DK, Ridnour LA, Oberley TD. Phenotypic changes induced in human breast cancer cells by overexpression of manganese-containing superoxide dismutase. *Oncogene* 1995;10:1989-2000.
19. Xu Y, Krishnan A, Wan XS, Majima H, Yeh CC, Ludewig G, Kasarskis EJ, St. Clair DK. Mutations in the promoter reveal a cause for the reduced expression of the human manganese superoxide dismutase gene in cancer cells. *Oncogene* 1999; 18:93-102.
20. Hernández-Saavedra D, McCord JM. Paradoxical effects of thiol reagents on Jurkat cells and a new thiol-sensitive form of human mitochondrial superoxide dismutase. *Cancer Res* 2003;63:159-163.
21. Kuby J. *Immunology*. New York, USA: WH Freeman and Company; 1994.
22. Petrone WF, English DK, Wong K, McCord JM. Free radicals and inflammation: Superoxide-dependent activation of a neutrophil chemotactic factor in plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:1159-1163.
23. McCord JM. Oxygen-derived radicals: a link between reperfusion injury and inflammation. *Fed Proc* 1987;46:2402-2408.
24. McCord JM, Russell WJ. Superoxide inactivates creatine phosphokinase during reperfusion of ischemic heart. En: Cerutti PA, Fridovich I, McCord JM, editors. *Oxy-radicals in molecular biology and pathology*. New York, USA: Alan R Liss; 1988. p. 27-35.
25. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM. Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology* 1982;82:9-15.
26. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Guarnieri C, Caldarera CM, Albertini A, Visioli O. Oxygen-mediated myocardial damage during ischemia and reperfusion: role of the cellular defenses against oxygen toxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17(10): 937-945.
27. Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Oxygen free radicals mediate ischemia-induced lung injury. *Surgery* 1989;105:192-199.
28. Arthur MJ, Bentley IS, Tanner AR, Saunders PK, Millward SGH, Wright R. Oxygen-derived free radicals promote hepatic injury in the rat. *Gastroenterology* 1985;89:1114-1122.
29. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 1984;74:1156-1164.
30. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen-derived free radicals in digestive tract diseases. *Surgery* 1983;94:415-422.
31. Mizoi K, Suzuki J, Imaizumi S, Yoshimoto T. Development of new cerebral protective agents: the free radical scavengers. *Neurol Res* 1986;8:75-80.
32. Simpson PJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Lab Clin Med* 1987;110:13-30.
33. Eddy LJ, Goeddel DV, Wong GHW. Tumor necrosis factor-alpha pretreatment is protective in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;184:1056-1059.
34. Nelson SK, Wong GHW, McCord JM. Leukemia inhibitory factor and tumor necrosis factor induce manganese superoxide dismutase and protect rabbit hearts from reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:223-229.
35. Hernández-Saavedra D, Zhou H, McCord J. Anti-inflammatory properties of a chimeric recombinant superoxide dismutase: sod2/3. *Biomed Pharm* 2005;59:204-208.
36. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000;49:1939-1945.
37. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes* 1997;46:1733-1742.
38. Kubisch HM, Wang J, Bray TM, Phillips JP. Targeted overexpression of Cu/Zn superoxide dismutase protects pancreatic beta-cells against oxidative stress. *Diabetes* 1997;46:1563-1566.
39. Rudich A, Kozlovsky N, Potashnik R, Bashan N. Oxidant stress reduces insulin responsiveness in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol* 1997;272:E935-E940. 