

Relaciones entre el Estrés Oxidativo y la Salud

Guadalupe Prado Flores¹

Resumen. La homeostasis óxido-reductora participa en el mantenimiento de la estructura y funcionalidad de los sistemas vivos. Las perturbaciones que exceden su capacidad regulatoria se conocen como estrés oxidativo, el cual genera alteraciones genéticas, bioquímicas y fisiológicas en los organismos. En esta revisión se aborda el significado biológico de la transferencia electrónica en moléculas participantes en el fenómeno, se analiza la acción de sistemas antioxidantes celulares en condiciones saludables y sus alteraciones en procesos disfuncionales. Se citan los principales agentes oxidantes, su naturaleza, su acción sobre el metabolismo celular y sus fuentes en la naturaleza. Se muestran evidencias de su efecto tóxico sobre ácidos nucleicos, proteínas y lípidos, y se dan ejemplos de patologías neurodegenerativas, cardiovasculares y metabólicas ligadas a desregulaciones redox. Igualmente, se muestran algunos avances de sustancias y mecanismos utilizados en tratamientos profilácticos o terapéuticos.

Palabras clave: estado redox, oxidantes, antioxidantes, regulación, patologías, salud.

Abstract. Redox status is linked with the health through a net that evolves cell structure, functionality and cell organization. The disturbance that exceeds the capacity to regulate the redox status is known as oxidative stress and when it happens, it modifies the genetic, biochemical and physiological dynamic of an organism. This injury on sensitive biomolecules modifies cell process and the disease is presented. In this paper, we explain the biological meaning of the electronic transference on the molecules that participate in the system and the antioxidant cell pathways in normal and abnormal conditions. We enumerate the oxidant agents and describe their nature, their action on

¹ Profesora-Investigadora, Departamento de Producción Agrícola y Animal, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, e-mail: gprado@correo.xoc.uam.mx

the cell metabolism and their presence in the nature. We show their toxic effects on nucleic acids, proteins and lipids related with genetics, neurodegenerative, metabolic and cardiovascular diseases. Finally, we show results about some actual advances in therapeutic or prophylactic treatments.

Keywords: *redox state, oxidant agents, antioxidant mechanism, regulation, disease, health.*

INTRODUCCIÓN

El estrés oxidativo (EO) se define como una situación de desbalance metabólico que conduce a alteraciones en la señalización redox y/o daño oxidativo, facilitando el desarrollo y progresión de patologías degenerativas e inflamatorias (Paparella *et al.*, 2015). Consiste en procesos bioquímicos con formación de especies reactivas, las cuales expresan efectos específicos en moléculas fundamentales de carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Los efectos de estas especies reactivas sobre moléculas funcionales en organelos específicos, los hace responsables de disfunciones (Nelson y Cox, 2000).

El EO se estudia bajo diferentes ángulos: i) naturaleza, ii) funciones, iii) mecanismos de generación y de acción, iv) implicaciones metabólicas y termodinámicas, v) en la generación de recursos idóneos para la identificación y medición de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno involucradas en el fenómeno, vi) en las metodologías para conocer sus acciones sobre componentes, estructuras y procesos celulares, vii) sus implicaciones en la salud y en la enfermedad, y viii) las aplicaciones de este conocimiento (Birben *et al.*, 2012; Said *et al.*, 2014; Saito *et al.*, 2019; Bahri *et al.*, 2019; Gamidov *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019a).

Se tienen evidencias sobre la necesaria y eficiente actividad oxidante de los radicales libres en procesos de diferenciación celular, desarrollo, transducción de señales, apoptosis y defensa, lo cual mantiene funciones básicas del organismo en el medio aerobio (Nelson y Cox, 2000; Christodoulou *et al.*, 2019). Paralelamente, se discute la relación entre el estado redox en los tejidos vivos con el alumbramiento, envejecimiento, alimentación, relaciones ambientales y el deporte (Birben *et al.*, 2012; Cortina y Arizmendi, 2012; Puntarulo y Gelpi, 2015; Powers *et al.*, 2016). Se han identificado grupos de componentes endógenos con función antioxidante y se ha configurado un menú de metabolitos secundarios con dicha actividad, los cuales están presentes principalmente en vegetales (Birben *et al.*, 2012; Saeidnia y Abdollahi 2013; Pisoschi y Pop 2015; Bahri *et al.*, 2019). De manera predominante se ha desarrollado investigación sobre patologías relacionadas con el EO, así como en aplicaciones terapéuticas para atender dichas

disfunciones (Nabavi *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2019; Olsvik *et al.*, 2019). Los avances en el diseño de fármacos y su elaboración por síntesis orgánica han contribuido en la producción de compuestos con actividad reguladora del EO (Saito *et al.*, 2019; Gvozdjakova *et al.*, 2019; Djuric *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2019; Cai *et al.*, 2019). Estos enfoques favorecen la vinculación interdisciplinaria de las ciencias de la salud con las ciencias ómicas, ambientales y humanísticas.

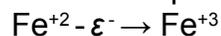
Con esta orientación, el presente trabajo analiza la relación entre el EO y el metabolismo celular y, en consecuencia, se exploran acciones promotoras de la salud.

Los fenómenos óxido-reductores

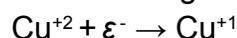
Los organismos vivos son sistemas abiertos que funcionan mediante flujos de energía y materia. Estas corrientes energéticas y materiales son condición obligada que permite a los seres vivos realizar sus múltiples y complejas funciones. Debido a que los electrones participan de manera activa e irremplazable en las reacciones y transformaciones químicas, es importante reconocer su capacidad de transferencia entre los átomos, los procesos en que están implicados y su significado en las respuestas biológicas (Nelson y Cox, 2000).

Cuando un átomo pierde un electrón de sus orbitales externos, se dice que se oxida y el ion resultante adquiere carga positiva neta; de manera inversa, cuando un átomo acepta un electrón en sus orbitales externos se reduce al adquirir carga negativa neta. Estos dos fenómenos son simultáneos: cuando un átomo se oxida, otro se reduce.

Oxidación: pérdida de electrones. Por ejemplo:

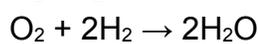
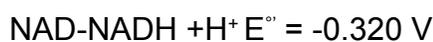


Reducción: ganancia de electrones. Por ejemplo:



A la capacidad que tiene un átomo de dar electrones se le llama “potencial de óxido-reducción” y se representa como E° . Se mide en voltios (V) y mientras el valor sea más negativo, indica mayor capacidad de donar electrones. Dado que no puede existir un fenómeno de oxidación sin la contraparte de una reducción, generalmente se describe mediante el par de entidades moleculares en las cuales se da el intercambio de elec-

trones y se muestra el valor del potencial correspondiente. Por ejemplo, el NADH tiene alta capacidad de donar electrones manifiesto en su valor de $E^{\circ} = -0.320$ V. Cuando dona electrones, la molécula original queda oxidada; es decir como NAD^+ . En el caso del agua se observa un potencial $E^{\circ} = +0.813$ V altamente positivo, lo cual indica que no tiene capacidad termodinámica para dar electrones. La formación del agua se da por reducción del oxígeno (Nelson y Cox, 2000).



El valor del cambio de potencial de óxido-reducción ΔE° permite conocer el cambio en la energía libre estándar de Gibbs ΔG° mediante la ecuación siguiente:

$$\Delta G^{\circ} = -nf\Delta E^{\circ}$$

n : número de electrones transferidos

f : Constante de Faraday: 96,480 J/V.mol

$\Delta E^{\circ} = E^{\circ}$ aceptor de electrones - E° donador de electrones

El trabajo de transferencia de electrones de un átomo a otro muestra si la reacción es espontánea termodinámicamente, y en qué proporción es exergónica o endergónica.

Los fenómenos de oxidación y reducción se realizan en los átomos. El átomo de oxígeno manifiesta alta electronegatividad, lo cual significa alta capacidad para atraer electrones en sus orbitales externos p_x y p_y . Los metales de transición como el hierro, cobre, cromo, manganeso, níquel y cobalto tienen electrones desapareados, y elementos como azufre, selenio, molibdeno y otros son sensibles a modificar su estado de oxidación. Las moléculas reactivas electrofílicas tienen gran tendencia a actuar sobre moléculas nucleofílicas. Dichos elementos que sufren oxidaciones y/o reducciones son constitutivos de proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos, biomoléculas que se ven modificadas por cualidades de carga y por transformaciones estructurales que significan cambios funcionales (Nelson y Cox, 2000).

La relación entre los fenómenos de oxidación y reducción en un medio celular particular genera un estado que se llama “Estado o Condición Redox”. Se puede mostrar que la condición óxido-reductora es una coordenada que interviene en el metabolismo celular, y los organelos de elevada sensibilidad al estado redox son las mitocondrias, cloroplastos, peroxisomas, retículo endoplásmico y membranas, ya sea la plasmática como la nuclear.

La relación entre sustancias oxidantes y reductoras que se inicia en una condición energética-molecular, se manifiesta en una función celular y ésta incide en la unidad de un organismo, ya sea bacteria, vegetal o animal (Nelson y Cox, 2000). Procesos celulares de respiración aeróbica, defensa, proliferación, viabilidad, reacciones con adrenalina, dopamina y citocromos se llevan a cabo mediante una capacidad oxidante necesaria que se regula por sistemas endógenos. Cuando esa regulación no se expresa o es insuficiente, el estado oxidante se mantiene. La intensa actividad metabólica de órganos como el cerebro, hígado, pulmón, riñón, gónadas, tanto masculinas como femeninas, y el ojo, los hace muy sensibles a la desregulación. Dicho desbalance crónico se hace evidente en patologías genéticas, cardiovasculares, desórdenes neurológicos, inmunológicos, endocrinos y metabólicos; por ejemplo, leucemia, embolia cerebral, isquemia, Alzheimer, lupus eritromatoso, aterosclerosis, esclerosis múltiple, alcoholismo, esterilidad, diabetes, fibrosis pulmonar y asma, entre otras (Nelson y Cox, 2000; Hernández y McCord, 2007; Cardoso *et al.*, 2019; Christodoulou *et al.*, 2019).

Sistemas Oxidantes

Hay diversos agentes oxidantes, entre los más importantes están los radicales libres. Se considera un radical a una especie química que tiene uno o varios electrones desapareados en su orbital externo. Tienen alta tendencia a donar su electrón desapareado o admitir otro electrón, de modo que si este átomo se reduce, forma otro radical. La configuración electrónica adquirida por el radical le confiere condiciones de inestabilidad, alta reactividad por la tendencia a satisfacer una organización estable y una vida media corta. Sólo al encontrarse dos radicales libres se detiene el proceso.

Los agentes oxidantes más importantes en el ambiente biológico son las especies reactivas de oxígeno (EROs) o de nitrógeno (ERNs). Se generan en respiración aerobia, fagocitosis y en la actividad física. En cantidades bajas son señales de procesos de expresión de genes, diferenciación, proliferación, transducción y apoptosis (Nelson y Cox, 2000).

Hay agentes oxidantes radicales y otros compuestos que no lo son. Los de mayor importancia son los siguientes:

Radical superóxido $O_2^{\cdot-}$

Radical hidroxilo $\cdot OH$

Radical peroxilo $ROO\cdot$

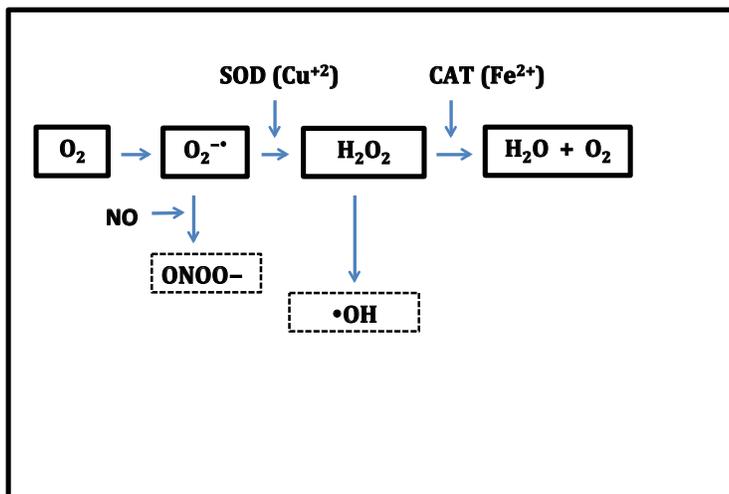
Radical hidroperoxilo $HOO\cdot$

Peróxido de hidrógeno H_2O_2

Ácido hipocloroso $HOCl$

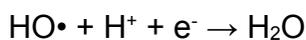
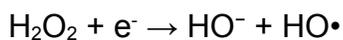
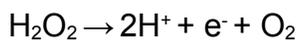
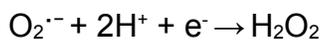
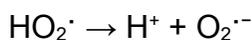
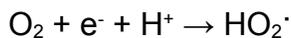
Las EROs tienen alta capacidad para transformarse en otros radicales y actuar sobre moléculas de naturaleza nucleofílica. La figura 1 pone de manifiesto que el oxígeno molecular es capaz de incorporar un electrón y generar el radical superóxido $O_2^{\cdot-}$. El superóxido puede generar el radical oxinitrito $ONOO\cdot$ al reaccionar con el NO. La acción de la superóxido dismutasa (SOD), dependiente de Cu^{2+} sobre el radical $O_2^{\cdot-}$ forma peróxido de hidrógeno H_2O_2 . A su vez, éste es capaz de producir el radical hidroxilo $\cdot OH$ de alta reactividad. El peróxido de hidrógeno por la acción de la catalasa dependiente de Fe^{2+} forma agua y libera oxígeno. Esta secuencia de oxidaciones sucesivas genera tres oxidantes: el oxígeno molecular acepta un electrón y forma el ion superóxido; éste acepta otro electrón y forma el peróxido de hidrógeno; un tercer electrón aceptado por el H_2O_2 forma el ion hidroxilo (Henle y Linn, 1997; Hernández y McCord, 2007).

Figura 1. Formación de cuatro especies reactivas de oxígeno por oxidaciones sucesivas



Fuente: Said *et al.*, 2014; Hatem y Azzi, 2016.

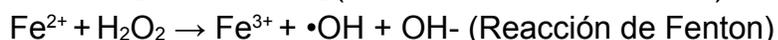
Se describen las siguientes reacciones en la formación de EROs:



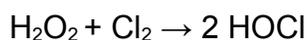
- El hidroperoxilo HO_2^\bullet es más fuerte que el superóxido, pero menos estable a pH 7.4
- El hidroperoxilo en su pKa de 4,80 se disocia y forma el superóxido.
- El radical superóxido puede dismutar y formar peróxido de hidrógeno.
- El peróxido de hidrógeno se reduce y forma radical hidroxilo y anión hidroxilo.
- Al reducirse el radical hidroxilo forma agua.

Radical superóxido. El $O_2^{\cdot-}$ se forma entre 1-3% en la fosforilación oxidativa, proceso mitocondrial de apropiación de energía en los organismos eucariotes. Dicha producción es favorecida por la actividad enzimática de la NAD/NADH oxidasa. También es un producto en la función bactericida de leucocitos polimorfonucleares, monocitos y macrófagos y de las actividades de la xantina oxidasa, la lipooxigenasa y la familia de las P450 monooxigenasas. El $O_2^{\cdot-}$ es altamente reactivo, ataca centros cargados positivamente y puede reaccionar con donadores de hidrógeno como ascorbato y tocoferol. Cuando dismuta forma peróxido de hidrógeno (Nelson y Cox, 2000). Los autores Hatem y Azzi (2016) midieron la concentración del radical superóxido en individuos de 60 kg de peso corporal y dieron datos entre 160 y 320 mmoles, mientras que si el peso de los individuos aumentaba a 80 kg, la concentración se incrementaba de 215 a 420 mmoles.

Peróxido de hidrógeno. El H_2O_2 se forma por acción catalítica de la xantina oxidasa, la aminoácido oxidasa, la NAD(P) oxidasa y por las monooxigenasas en los peroxisomas. Es muy importante la acción del peróxido de hidrógeno sobre el ion ferroso. La reacción consiste en oxidar al Fe^{2+} para dar el ion férrico Fe^{3+} , el radical hidroxilo $\cdot OH$ y el anión hidroxilo OH^- . Esta respuesta conocida como reacción de Fenton tiene el antecedente en la reacción de H-W donde el ion férrico es reducido por el superóxido con la producción de oxígeno molecular (Henle y Linn, 1997).



A su vez, el superóxido con el peróxido de hidrógeno dan lugar al anión hidroxilo, OH^- . El peróxido de hidrógeno se difunde por las membranas y es un fuerte oxidante de los lípidos que la integran, también ataca grupos hemo de proteínas y actúa tanto sobre ceoácidos como sobre grupos tiol-SH. La acción oxidante del H_2O_2 sobre el cloro es capaz de formar ácido hipocloroso (Henle y Linn, 1997).



Radical hidroxilo. El $\bullet\text{OH}$ es el más energético de los radicales que puede interaccionar con sustancias tanto orgánicas como inorgánicas. Tiene alta capacidad para reaccionar con el anión hidroxilo en la reacción de Fenton. Manifiesta una alta reactividad con un valor de $E^\circ = 2.8 \text{ V}$, es más oxidante que el cloro, el oxígeno y el peróxido de hidrógeno. Tiene una vida media de $1 \mu\text{s}$ y reacciona con alta velocidad. Su concentración en mitocondria es de $1 \times 10^{-16} \text{ M}$. Se forma por descomposición del peroxinitrito $\text{ONOO}\bullet$. Su acción involucra abstracción de hidrógeno, adición y transferencia de electrones. Peroxida lípidos, transforma al aminoácido fenilalanina en orto o m-tirosina y ataca bases de los ácidos nucleicos. Genera daños al reaccionar con metales que no están en estructuras acomplejadas: con el hierro desarrolla hemocromatosis, con el cobre la enfermedad de Wilson y con el manganeso el manganesismo (Zentella y Saldaña, 2000).

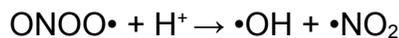
Radicales hidroperoxilo y peroxilo. Los radicales $\text{HOO}\bullet$ y $\text{ROO}\bullet$ producen peroxidación de lípidos al eliminar un hidrógeno del grupo metileno $-\text{CH}_2-$ de la cadena. De esta manera, el radical lipídico con el oxígeno forman radical peróxido en una reacción en cadena, aumentando la peroxidación a lo largo de la estructura carbonada. Los ácidos grasos poliinsaturados dan hidroperoxilos, los cuales son inestables y forman aldehídos como malondialdehído MDA y 4-hidroxi-2,3-nonenal. Los desarreglos en las estructuras de membrana modifican su composición y organización. La relación estructura-función de la membrana se manifiesta en su permeabilidad selectiva, la cual es un requerimiento esencial en los procesos de transporte, reconocimiento y transducciones energéticas, ya que demandan una vectorialidad específica y se ven perturbados al modificarse su naturaleza. Con estas modificaciones se altera la afinidad por factores de adhesión, señalización celular y eventos de fusión (Nelson y Cox, 2000).

Ácido hipocloroso. La interacción del HOCl sobre el DNA es responsable de modificar enzimas que tienen acción directa sobre la síntesis de proteínas, oxida lípidos, cetoácidos y tioles. Es conocida la acción del cloro sobre las bases pirimídicas timina y citosina.

Las especies reactivas de oxígeno generadas en el metabolismo normal existen en concentraciones de $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ a $1 \times 10^{-4} \text{ M}$. No viajan lejos de su sitio de producción porque su vida media es del orden de microsegundos (Zentella y Saldaña, 2000), o aún menores. Por su parte, los sistemas reguladores celulares muestran relaciones estrictas con los radicales en sus concentraciones, comportamientos y tiempos de acción. Cuando se sobrepasan los umbrales regulatorios permanece el estado oxidante.

Especies reactivas de nitrógeno ERNs. Entre los radicales nitrogenados o especies reactivas de nitrógeno está el NO• involucrado en la vasodilatación y la neurotransmisión, facilita la excitabilidad neuronal, la transmisión sináptica y regula la respiración mitocondrial al inhibir a la citocromo oxidasa. Se produce por el sistema inmune en la fagocitosis. Se ha calculado la concentración de NO en corazón de rata sana en 2.19 ± 0.1 nmoles/min. mg de proteína. Dicha concentración está dada por los estados metabólicos y el potencial de membrana mitocondrial, la presión parcial del oxígeno en el aire inspirado, la regulación autónoma del simpático, la insulina y la angiotensina. A su vez, Puntarulo y Gelpi (2015) mostraron que modificaciones en el metabolismo energético pueden preceder a la manifestación de cardiopatías y que la hiperglucemia puede disparar un aumento en la biogénesis mitocondrial con mayor producción de NO.

El NO reacciona con el superóxido para dar peroxinitrito ONOO• y al descomponerse el peroxinitrito forma radical hidroxilo:



Su forma protonada HONOO• es muy activa; rompe hebras de DNA, oxida proteínas, se une directamente a la hemoglobina, hace nitración en grupos aromáticos de proteínas, genera reacción de nitrosilación y con los grupos tiol -SH da S-nitrosotioles (Birben *et al.*, 2012).

Fuentes oxidantes exógenas

El EO se considera un mecanismo de toxicidad y es consecuencia tanto de condiciones endógenas de hiperoxia, como de condiciones exógenas dadas por la presencia excesiva de etanol, ozono, humo de tabaco, metales pesados, plaguicidas y radiaciones ionizantes.

Hiperoxia. Se induce la presencia de EROs y ERNs cuando en el pulmón se presentan niveles superiores a la presión normal de oxígeno (Saeidnia y Abdollahi, 2013). En el momento del nacimiento la presión parcial del oxígeno aumenta unas tres veces en relación con la condición fetal y alcanza 80-90 mm Hg, lo cual genera un estado de estrés oxidativo que favorece la adaptación posnatal normal. Si se superan estos parámetros hay riesgos que los radicales libres ocasionen daños como la retinopatía (Cortina y Ariz-

mendi, 2012). En la condición inversa de hipoxia se disminuye la capacidad mitocondrial, aumentan los EROs y se altera la homeostasis del calcio (Puntarulo y Golpi, 2015).

Emisiones A del espectro UV que corresponden a una longitud de onda entre 300 y 400 nm manifiestan formación de oxígeno singulete 1O_2 , inestabilidad genómica y radiólisis. Con oxígeno forman $OH\cdot$, $O_2\cdot^-$ y radicales orgánicos. Éstos con Cu y Fe por Reacción de Fenton producen EO. Excitan fotosensibilizadores, forman oxo-8 guanina en el DNA, tienen acción oxidante sobre el glutatión y el NADH. Las radiaciones ionizantes alfa activan expresión de genes específicos y generan daño en los sistemas de quinasas ERK1/2 y JNK, así como en los factores de transcripción p53, p38, AP-1 y NF- κ B.

Arjmandi *et al.* (2018) han analizado la actividad oxidante sobre el ojo y la piel con las emisiones por diodos (LEDs), que corresponden a longitudes de onda entre 400 y 490 nm en la zona azul del espectro visible. Con la sobreexposición a la luz emitida sobre el tejido dérmico y del ojo se presenta producción de EROs, apoptosis, necrosis, envejecimiento de la piel y daños oculares. El manejo de aparatos electrónicos, aun por periodos cortos, o las fotografías directas “*selfies*” significan serias exposiciones con daños importantes. Las exposiciones luminosas a tiempos largos aun no son suficientemente estudiadas, sin embargo, probabilísticamente tendrían daños adicionales.

Etanol. Tiene una capacidad pro-oxidante elevada. La hiperestimulación de su metabolismo se realiza principalmente en el sistema microsomal oxidativo (SMOE) del hepatocito, con la formación de superóxido, hidroxilo y peróxido de hidrógeno. Sus efectos son oxidación de proteínas, DNA y peroxidación de lípidos. Nakashima *et al.* (2019) asociaron la disfunción cardiaca por exceso de etanol con el aumento del receptor del factor de necrosis tumoral TNFR1, de NF κ B y p65 que fueron detectados en el ventrículo izquierdo. Además de las respuestas fisiológicas dieron información sobre el aumento de factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleucina (IL)-6, radical superóxido ($O_2\cdot^-$), ácido tiobarbitúrico, sustancias reactivas (TBARS) y nitrotirosina.

Ozono. En las exposiciones a ozono se presenta la peroxidación y la activación de macrófagos con el fenómeno de inflamación. En exposiciones cortas se liberan especies de deshidrogenasa láctica xLDH y de albúmina. La materia particulada reduce el oxígeno. Los radicales $\cdot OH$ y el peróxido de hidrógeno son responsables de los efectos inflamatorios en el pulmón por exposiciones de 0.08 ppm del oxidante durante 6.6 horas; en tanto que si la exposición es de 0.4 ppm durante dos horas, los efectos son agudos. Cuando el ozono se pone en contacto con el cloro forma hipoclorito y por combinaciones sucesivas forma el radical $\cdot OH$ (Said *et al.*, 2014).

Humo de tabaco. Provoca la formación de radicales superóxido, oxígeno singulete, hidroxilo, óxido nítrico, peroxitrito y peróxido de hidrógeno. Estas acciones peroxidan lípidos, modifican bases y rompen hebras de DNA. Asimismo inducen activación de neutrófilos y macrófagos, que son agentes de necrosis y apoptosis (Said *et al.*, 2014).

Metales. Hierro, cobre, cadmio, mercurio y níquel pueden inducir la generación de radicales libres y causar daño celular al disminuir o eliminar actividades enzimáticas, peroxidación de lípidos y alteraciones sobre proteínas y DNA. El EO también es generado por la oxidación de iones metálicos que participan como cofactores en determinadas reacciones. Fe^{2+} , Cu^{2+} y Ni^{2+} , y tienen efecto en cambiar las bases G/C, G/T y C/T en el DNA. La capacidad oxidante del plomo es elevada; reemplaza al Zn e inactiva enzimas, decrece la actividad de la glutatión peroxidasa, de la SOD e inhibe a la glutatión S-transferasa (GST) por reaccionar con el grupo tiol. Produce peroxidación lipídica. El metaloide arsénico (III) inhibe enzimas antioxidantes de la GST, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa. Produce radicales superóxido, oxígeno singulete, peroxilo, hidroxiperoxilo, peróxido de hidrógeno y óxido nítrico (Said *et al.*, 2014).

Plaguicidas. Paraquat, metil paratión, endosulfán, deltametrina, glifosato, clorpirifos, diazinón y 2,4-D, entre otros, expresan acciones oxidantes con la presencia de radicales superóxido, hidroxilo, peroxilo, hidroperoxilo y alcoxilo, así como el peróxido de hidrógeno (Dehn *et al.*, 2004; Prado *et al.*, 2009; Olsvik *et al.*, 2019).

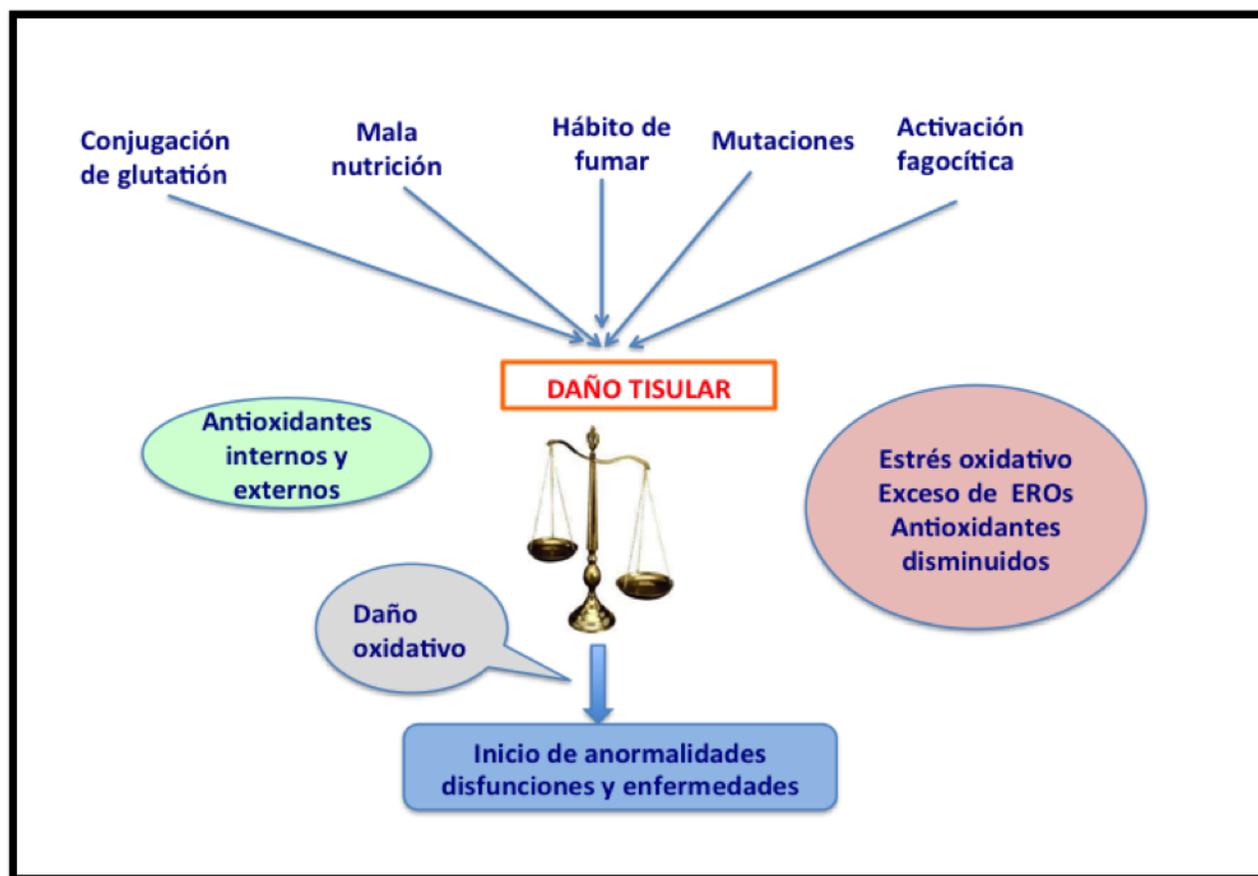
El plaguicida organofosforado malatión ha sido asociado con citotoxicidad y suspensión del ciclo celular. Se ven elevados los EROs, así como alteradas enzimas antioxidantes y el glutatión, daños que se manifiestan en disfunciones cerebrales. Shieh *et al.* (2019) valoraron el efecto antioxidante de la N-acetilcisteína y observaron una respuesta protectora frente a la toxicidad del malatión al revertir su acción oxidante y encontrar activas las ciclinas E1, A2, B1, las quinasas CDK1, CDK2, CDC2, las proteínas B-cl2, Bax y desagregadas las caspasas 3 y 9 implicadas en la apoptosis.

La Figura 2 ilustra agentes exógenos y endógenos que provocan un desequilibrio entre las especies reactivas y los reguladores que tienen los organismos. Una alimentación inadecuada, el hábito de fumar, funciones de defensa en fagocitosis, mutaciones y la conjugación del glutatión son causas directas de daño tisular. El EO se manifiesta con la presencia de radicales y/o disminución de los sistemas antioxidantes. Ese estado estacionario de desbalance es causa directa de anormalidades, disfunciones y enfermedades.

Sistemas antioxidantes

Los sistemas antioxidantes son compuestos que regulan el estado oxidante de la célula. Su naturaleza y mecanismos de acción son diversos. Los hay naturales y sintéticos, como también endógenos y exógenos. En atención al modo de operación, los hay hidrosolubles y liposolubles. De acuerdo con su función, son enzimáticos y no enzimáticos. Atendiendo a su mecanismo, se clasifican como primarios y secundarios, preventivos o reparadores (Pisoschi y Pop, 2015).

Figura 2. Agentes oxidantes y su vinculación con la salud



Fuente: Adaptado de Saeidnia y Abdollahi, 2013.

Entre las funciones de los sistemas antioxidantes están las actividades protectoras que realizan familias de enzimas y especies no enzimáticas, así como las que disminuyen la actividad oxidante. Se pueden citar las siguientes: i) evitan la ocurrencia de las especies reactivas; ii) bloquean o capturan las especies formadas; iii) reparan procesos de daño en el DNA, y iv) remueven las especies dañadas por mecanismos de degradación (Pisoschi y Pop, 2015).

Los antioxidantes primarios actúan rompiendo las cadenas oxidadas. También secuestran sistemas oxidantes por la donación de hidrógeno. Se llaman antioxidantes secundarios a los que secuestran oxígeno singulete, descomponen peróxidos, inhiben enzimas oxidativas, quelan metales o absorben radiaciones ultravioleta (Zentella y Saldaña, 2000).

De importancia fundamental son los antioxidantes endógenos. Entre ellos están las familias enzimáticas de las dismutasas, transferasas y la catalasa. Las proteínas ferritina, transferrina, ceruloplasmina y albúmina forman un grupo sin actividad catalítica, pero fuerte acción antioxidante. La lactoferrina en el hígado responde con una actividad antioxidante al EO originado por tetracloruro de carbono (Farid *et al.*, 2019). Las metalotioneínas secuestran metales pesados, mediante la p53 favorecen apoptosis en cáncer y atenúan anomalías del miocardio (Yang *et al.*, 2019). En menor cantidad actúan el ácido úrico, el ácido lipoico y la coenzima Q. Otras especies químicas también participan con una función antioxidante; entre ellas, están los ácidos benzoico, hidroxibenzoico, cinámico e hidroxicinámico, los flavonoides, las antocianilidas y otros compuestos de naturaleza variada como el resveratrol, licopeno, luteína, N-acetilcisteína y el elemento selenio.

Las enzimas secuestradoras de radicales tienen una función especialmente reguladora y defensiva del equilibrio redox. Ellas son las siguientes:

Superóxido dismutasa	SOD
Glutación-S-transferasa	GST
Glutación peroxidasa	GTPx
Tiorredoxina	TRX
Peroxirredoxina	PRX
Catalasa	CAT

Hay varias isoformas de la SOD. En la matriz mitocondrial se encuentra la especie dependiente de manganeso (Mn-SOD). En el citosol se halla la que secuestra EROs (Cu-Zn-SOD). La EC-SOD se localiza en la matriz extracelular y es abundante en los epitelios bronquiales. Tanto las SOD como las oxidasas tienen como producto de la reacción al H_2O_2 . Se llaman oxidasas a las enzimas que catalizan oxidaciones donde un átomo de carbono se une a un átomo de oxígeno, mientras que se llaman oxigenasas cuando el átomo de oxígeno proviene del oxígeno molecular. La acción de la dismutasa significa una acción oxidante y otra reductora sobre el sustrato, de modo que el superóxido se transforma en un compuesto menos energético que es el H_2O_2 (Henle y Linn, 1997).

Las GST (2.5.1.18) forman una familia de abundantes isoformas. Siete de ellas se localizan en estructuras microsomales, mitocondriales y citosólicas con intervención del glutatión. Actúan sobre el eicosanoico y sobre metabolitos secundarios de aldehídos insaturados, epóxidos e hidroperóxidos. En condiciones de estrés o no estrés, las GST se liberan o se unen selectivamente a las quinasas. Liu *et al.* (2019) han publicado la estrategia de las GST en la acumulación de flavonoides, antocianidas y proantocianilidas en cultivares de té.

La acción del glutatión es amplia. Mantiene los grupos sulfhidrilo de las proteínas en su forma reducida, y al hierro del grupo hemo en su forma ferrosa Fe^{2+} . En condiciones aeróbicas elimina los peróxidos tóxicos del metabolismo, especialmente en etapas de crecimiento. Cortina y Arizmendi (2012) muestran que a partir de la semana 33 de la gestación en humanos, se alcanza su máxima concentración en sangre.

De la glutatión peroxidasa GTPx hay 4 tipos: la GSH-PX1 es citosólica, la GSH-PX2 se localiza en el epitelio gástrico, la GSH-Px3 es extracelular y la otra se localiza en el epidídimo. La glutatión peroxidasa GSH-PX contiene selenocisteína. Las GTPx protegen de los hidroperóxidos formados y realizan la reducción del peróxido de hidrógeno por medio del glutatión (GSH) para formar agua. La forma oxidada del glutatión (GSSG) contiene dos moléculas de glutatión unidas por un enlace disulfuro. Esta reacción elimina al peróxido de hidrógeno del medio (Hattem y Azzi, 2016).



La tiorredoxina posee pares de grupos $-\text{SH}$ y transporta hidrógenos. La forma oxidada de la tiorredoxina se reduce con NADH y es catalizada por la tiorredoxina reductasa. Una segunda fuente de reducción es el glutatión. El glutatión actúa como reductor por

medio de otra proteína denominada glutarredoxina (Hattem y Azzi, 2016). La isoforma de tiorredoxina 1 participa como agente protector en infarto de miocardio, cuando se dan cambios en la galectina 3, distrofina y espectrina (Puntarulo y Gelpi, 2015).

Las peroxirredoxinas PRX controlan niveles de peróxido inducido por citoquinas y median señales de transducción. Contienen cisteína en su sitio activo, el cual se oxida por la actividad catalítica y se vuelve a reducir por glutatión o por ácido ascórbico. Estas enzimas se regulan por fosforilación o por la formación de determinados oligómeros. La PRX6 es de especial importancia en el pulmón, la cual protege los epitelios alveolar y bronquial (Hattem y Azzi, 2016).

La catalasa CAT (1.11.1.6) forma agua a partir del peróxido de hidrógeno. Puede actuar como una peroxidasa, especialmente con el etanol, con la donación de hidrógeno (Puntarulo y Gelpi, 2015). Su presencia es ubicua en las células, con predominio en eritrocito y en tejido hepático (Hattem y Azzi, 2016).

El mantenimiento del equilibrio redox también opera con moléculas que no tienen actividad enzimática y responden como agentes endógenos de defensa. Pisoschi y Pop (2015) han descrito los siguientes compuestos: proteínas unidas a metales, las cuales secuestran metales de transición. La ceruplasmina remueve ion ferroso y reduce al O_2 para formar agua; tanto ferritina como transferrina secuestran al hierro. Por la compartamentalización del hierro libre, se disminuye la reacción de Fenton sobre el DNA, la formación del superóxido y se impide que el hierro se una al DNA por medio de las histonas (Henle y Linn, 1997). La melatonina es un excelente protector del EO proveniente de la mitocondria, secuestra $OH\bullet$, superóxido y $NO\bullet$. La bilirrubina evita la peroxidación de las membranas lipídicas; su concentración es baja frente al glutatión pero es alta su efectividad. La coenzima Q reducida protege membranas y proteínas plasmáticas, atrapa radicales peroxilo y regenera el α -tocoferol. El ácido α -lipoico es capaz de secuestrar especies de O y N al mejorar la reactividad de los grupos tioles. El ácido úrico actúa como secuestrador de radicales peroxilo, hidroxilo y oxígeno singulete; se le considera un protector de membrana en los eritrocitos.

El selenio orgánico endógeno es cofactor de la glutatión peroxidasa, de la tiorredoxina reductasa y de algunas flavoenzimas. Kieliszek (2019) ha demostrado su actividad al secuestrar radicales y ha valorado que su deficiencia es un factor de riesgo en cáncer. En la dieta son más efectivas las formas orgánicas de selenometionina y selenocisteína que las inorgánicas de selenitos y seleniatos. De gran importancia son las vitaminas con eficiente actividad antioxidante. En el medio citosólico participa la vitamina C, mientras que la vitamina E es activa en la estructura membranal. El glutatión no es una vitamina sino un tripéptido y tiene un alto poder reductor (Cuadro 1).

La presencia de los carotenos, licopeno y fitoeno en el jugo de naranja de *Citrus sinensis* (L.) Osbeck ha sido motivo de estudio de Oliveira *et al.* (2019), quienes han encontrado que este conjunto de antioxidantes protege, frente a la toxicidad oxidativa, de los compuestos β -amiloides y favorece positivamente la expresión de genes de *gcs-1*, *gst-4*, *sod-3* y la chaperona *hsp-16.2*. Los autores explican estas funciones antioxidantes mediante el mecanismo secuestrador de radicales libres. La toxicidad crónica por el etanol con efecto negativo sobre la SOD, catalasa, glutatión peroxidasa y presencia de malondialdehído en eritrocito de rata fue tratada con las vitaminas C y E, solas y combinadas. La acción sinérgica de las vitaminas restituyó el balance óxido-reductor al disminuir la peroxidación y la actividad oxidante que secuestraba las enzimas (Hasanein *et al.*, 2019).

El ojo, y en especial la retina, son sensibles al EO, ya que los tejidos expuestos a la luz contienen retinoides, los cuales generan radicales por la fotoexcitación. Los retinoides semi-oxidados pueden oxidar aminoácidos o las mismas proteínas. Por otro lado, los tocoferoles son capaces de secuestrar dichos radicales con la protección de tejidos tan sensibles como los ya mencionados. Rozanowska *et al.* (2019) midieron la capacidad de la familia de tocoferoles en el secuestro de los radicales del retinoico, retinal y retinol. Mediante la medición del decaimiento en la formación de los radicales, los cuales oscilaron de 0.08 a $1.6 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ hasta 7 a $8 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$, dieron cuenta del mecanismo de acción de estas vitaminas. Fundamentaron y concluyeron que los tocoferoles protegen a las proteínas de la oxidación mediante el mecanismo de secuestro de los radicales.

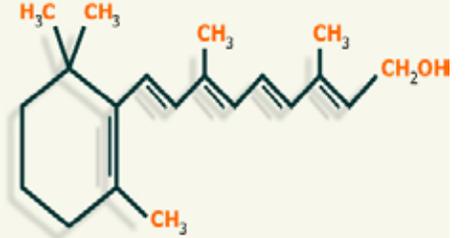
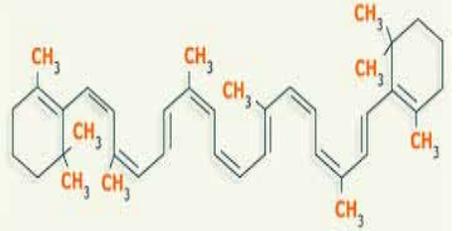
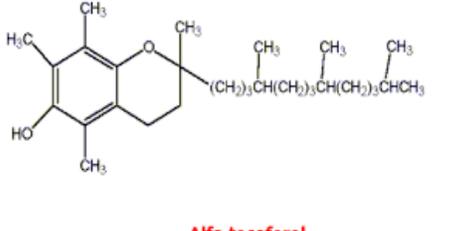
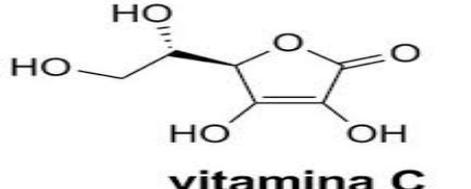
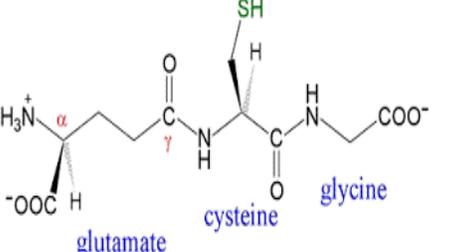
Los polifenoles son moléculas con capacidad antioxidante. Un grupo de ellos son las antocianinas y otro lo forman los flavonoides. Entre los últimos están las flavonas, flavononas e isoflavonas, los flavones y los flavonoles. La naturaleza nucleofílica de los grupos tiol $-\text{SH}$ que participa activamente en la homeostasis redox ha sido un motivo de su búsqueda en plantas. Los estudios de Betancur y Mosquera (2017) refieren especies de las familias de las Asteráceas y de las Piperáceas con alto potencial antioxidante.

Una molécula de elevado poder reductor es la coenzima reducida del NADPH, fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina, el cual se origina en la vía de las pentosas por la glucosa 6-P deshidrogenasa dependiente de NADP, mediante la reacción que se muestra en la ruta metabólica correspondiente de la figura 3.



La estequiometría de la reacción muestra una relación directa entre el NADPH con el glutatión: 2 GSH/GSSG. Como se ha analizado, a partir del glutatión se realizan numerosas reacciones de reducción.

Cuadro 1. Acción antioxidante de compuestos vitamínicos y del glutatión

<p>Vitamina A</p>	<p>Muestra efectos antiproliferativos. Actúa en diferentes tipos de células mediante receptores. En el carcinoma mamario arresta el ciclo celular mediante apoptosis.</p>	
<p>β-Caroteno</p>	<p>Reacciona con ROO•, OH• y O₂⁻. Junto con ácido retinoico regula factores de transcripción. Tiene efecto antioxidante a bajas presiones de O₂.</p>	
<p>Vitamina E</p>	<p>El α-tocoferol es activo en la protección de membranas y requiere zinc. Dona electrones a radicales peroxilo producidos en la lipoperoxidación. En células cancerosas dispara la apoptosis.</p>	 <p style="text-align: center;">Alfa tocoferol</p>
<p>Vitamina C</p>	<p>Soluble en matriz extracelular. Secuestra radicales de oxígeno. Reduce a los radicales de la Vit E.</p>	 <p style="text-align: center;">vitamina C</p>
<p>Glutatión</p>	<p>Antioxidante soluble en concentraciones entre 5-10 mM. Destoxifica el H₂O₂ y lipoperóxidos. Convierte a las Vit C y E a sus formas activas. Regula y activa factores de transcripción.</p>	

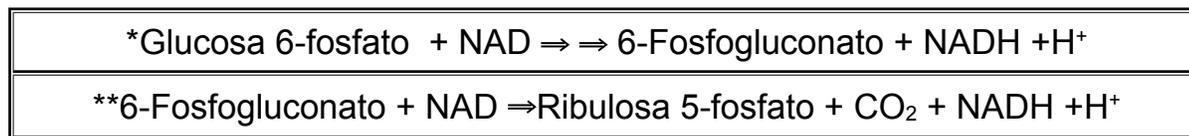
Fuentes: Nelson y Cox, 2000; Zentella y Saldaña, 2000; Bahri *et al.*, 2019.

En términos generales, las reducciones se realizan de diferentes maneras: i) por transferencia directa de electrones (ϵ^-); ii) por donación de un átomo de hidrógeno ($H^+ + \epsilon^-$); iii) por transferencia de un hidruro ($:H^-$). Cuando se calcula la energía libre estándar $\Delta G^{\circ'}$ en el transporte electrónico en el proceso de la fosforilación oxidativa desde el NADH hasta el oxígeno, se obtiene un valor de -220 kJ/mol , valor que fundamenta su fuerte capacidad de donar electrones (Nelson y Cox, 2000).



En los procesos antioxidantes se distinguen tres etapas llamadas: iniciación, propagación y terminación. La primera es promovida por factores externos; la propagación se caracteriza por ser lenta y por la adición de un oxígeno a centros carbonados; la última etapa registra una acción sinérgica entre antioxidantes primarios y secundarios (Pisoschi y Pop, 2015).

Figura 3. Producción de poder reductor en la Ruta de las pentosas.



*[Requiere de la enzima Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa dependiente de NAD y Mg^{++} . Los productos de la reacción son 6-Fosfo-glucono-d-lactona + NADH + H^+]. La 6-Fosfo-glucono-d-lactona se rearregla para formar 6-Fosfogluconato.

El NADH + H^+ por medio de la enzima Glutación reductasa transforma al GSSG oxidado en glutación reducido 2 GSH.

**[Requiere de la enzima 6-Fosfogluconato deshidrogenasa dependiente de NAD y Mg^{++} . Los productos de la reacción son D-Ribulosa 5-fosfato, $CO_2 + NADH + H^+$]. Por procesos de biosíntesis reductora se generan ácidos grasos y esteroides a partir de sus precursores.

Fuente: Nelson y Cox 2000.

Efectos del Estrés Oxidativo

El EO tiene efectos de naturaleza genética, bioquímica y fisiológica manifiestos sobre ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Las moléculas relacionadas con la información genética son especialmente afectadas en su estructura y en sus funciones.

- Las reacciones entre los centros Fe-S con el radical superóxido forman peróxido de hidrógeno y al ion ferroso. No solamente hay daño por la difusibilidad del peróxido de hidrógeno, sino por la reacción de Fenton y por la formación del ion superóxido (Henle y Linn, 1997).
- Los iones de metales activos o los hidroxil-radicales causan inestabilidad en la estructura de regiones de microsátélites del DNA. Las secuencias ricas en CG son especialmente sensibles a estos ataques (Birben *et al.*, 2012).
- Las radiaciones ionizantes rompen una o las dos hebras del DNA, lo cual puede disminuir la sobrevivencia celular.
- Tanto el humo de tabaco como el cadmio, hierro, arsénico y cromo atacan grupos -SH al generar EROs.
- Se presenta modificación o degradación de purinas y pirimidinas; una de ellas es la formación de 8-OH-G. Al estar oxidada esta guanina puede cambiar secuencias en genes de factores de transcripción AP-1 y Sp-1, y con ellos modificar respuestas de diferenciación, remodelación de la cromatina y apoptosis. La figura 4 de Birben *et al.* (2012) ilustra las modificaciones que se generan por el EO en las bases estructurales de los ácidos nucleicos.
- Los cambios en la metilación del DNA pueden desorganizar la cromatina. Cuando esta metilación se realiza en islas CpG puede significar silenciamiento de genes, factores de transcripción y/o las correspondientes proteínas. Los patrones de metilación aberrantes pueden inducir ataques que no permiten la reparación del DNA. Los estudios de Krauze *et al.* (2019) refieren cómo una metilación selectiva del DNA se vincula con disfunciones en el crecimiento fetal en cerdos.
- La oxidación de 5-metil citosina a 5-hidroximetil uracilo puede ocurrir por desaminación oxidativa de derivados de la citosina.
- Pueden activarse factores de transcripción sensibles al estrés y producir citoquinas pro y/o anti-inflamatorias.
- Las modificaciones en el DNA representan mutaciones, deleciones, translocaciones en las cadenas del material genético e interacciones con proteínas. Una alteración puede darse en la unión de proteínas a la caja TATA.

- Se presenta sobre-expresión de oncogenes que puede llegar hasta cáncer.
- Presentan acción sobre genes relacionados con enfermedades cardiovasculares como TNF- α y promueven la actividad aterogénica (Birben *et al.*, 2012).
- Tienen efecto sobre genes relacionados con procesos neurodegenerativos como en la enfermedad de Alzheimer en el cromosoma 17q.21.31, que se manifiesta en mayor formación de la placa senil (Butterfield, 2014).
- Manifiestan acciones sobre genes relacionados con enfermedades metabólicas como diabetes y trastornos renales.

Los EROs pueden inducir cambios en genes involucrados en transducción de señales. Birben *et al.*, (2012) han analizado las siguientes:

- Disrupción de la relación GSH/GSSG que afecta señales y se manifiesta como respuesta inflamatoria.
- Tienen efecto sobre NF- κ B, AP-1, factor nuclear de células T activas y factor 1 inducible de hipoxia. La sobre-estimulación del factor de transcripción nuclear NF- κ B ha sido asociada con el crecimiento celular incontrolado en padecimientos de asma, diabetes, gastritis asociadas a *Helicobacter pylori*, aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis y enfermedades inflamatorias intestinales. La proteína activadora AP-1 es un factor de transcripción implicado en la regulación de genes, y por ello se relaciona con procesos de diferenciación, proliferación y apoptosis. Se vincula con estímulos de citoquinas, factores de crecimiento, estrés e infecciones virales.
- Generan cascadas de respuesta desde afuera hacia el interior celular por la activación de factores de transcripción. Actúan sobre receptores de Tyr quinasas, quinasas de serina/ treonina, factores de crecimiento, receptor del factor de crecimiento epidérmico HER, factor del crecimiento derivado de plaquetas y el factor vascular endotelial.
- Las quinasas extracelulares, p38 y JNK relacionadas con proliferación, diferenciación y apoptosis son sensibles a la acción oxidante.
- La glutarredoxina y la tiorredoxina TRX protegen de los efectos oxidativos en los residuos de Cys unidos a sitios del DNA, pero pueden llegar a sufrir glutatiolación por excesiva oxidación (Birben *et al.*, 2012).

Las acciones del radical superóxido generado por la respiración aerobia en las mitocondrias de los organismos eucariotes y la acción de la NADP oxidasa en el citoplasma afectan y modifican factores de transcripción y otras moléculas implicadas en la regulación

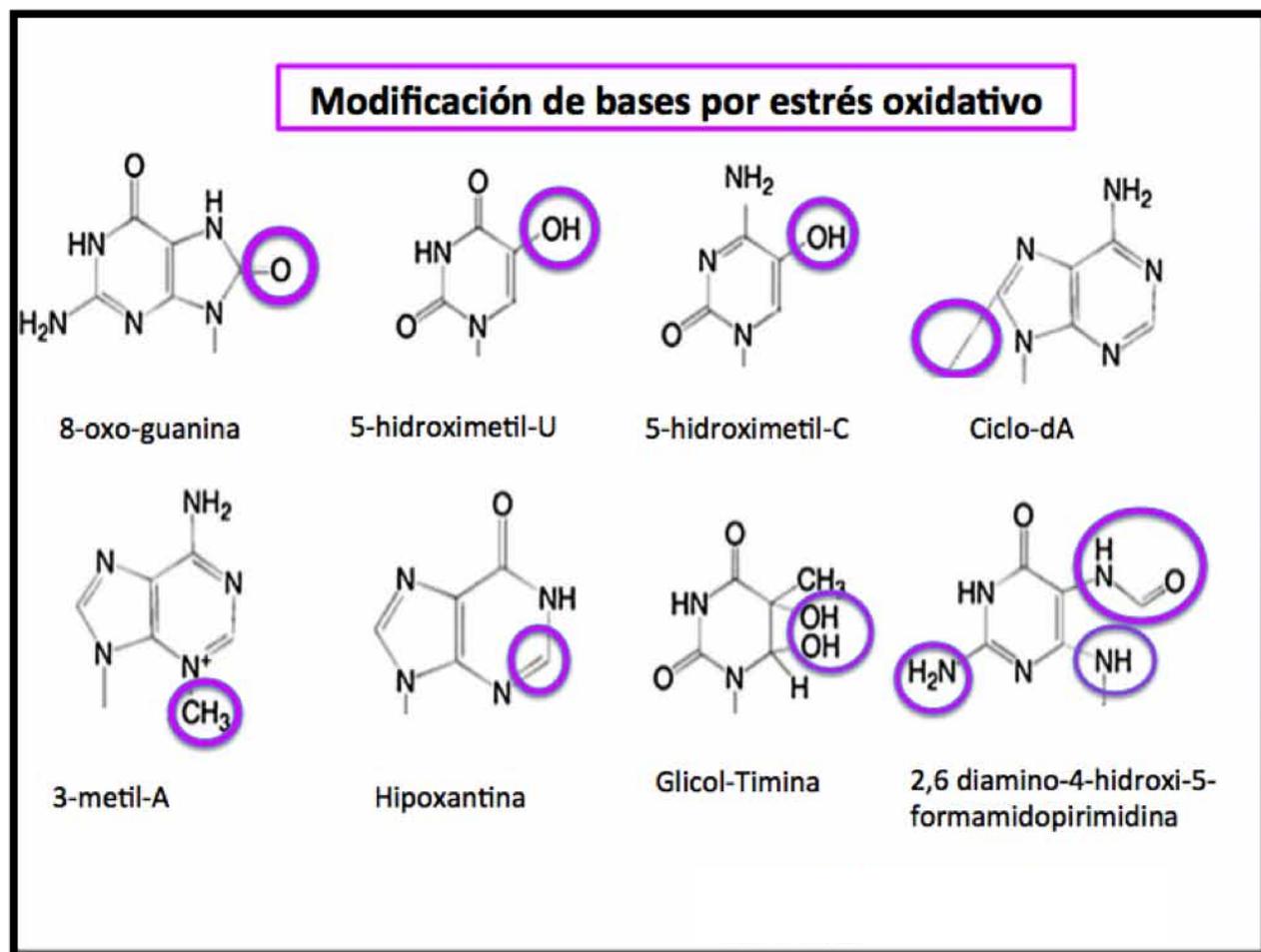
entre proliferación celular y apoptosis. El factor nuclear fosforilado de células T activadas (NFAT-P) se desfosforila por la acción oxidante de los EROs y entra al núcleo celular. También son sensibles a los EROs los sistemas de moléculas que actúan en cascadas de señalización como la familia de las proteinquinas activadas por mitógenos (MEK), grupo que se vincula con las respuestas de transcripción por medio de AP-1 (Birben *et al.*, 2012).

Hay estudios que analizan la elevada resistencia de las levaduras frente al EO. Rodrigues *et al.* (2019) han mostrado la capacidad de un conjunto de factores de transcripción sobre la reprogramación del genoma. Señalan la función de ocho de ellos llamados Yap1 a Yap8 presentes en *Saccharomyces cerevisiae*. Yap1 se activa bajo EO, Yap2/ Cad1 por cadmio, Yap4/ Cin5 y Yap6 por choque osmótico, Yap5 por una sobrecarga de hierro y Yap8/ Arr1 por compuestos de arsénico. Yap3 y Yap7 parecen estar involucrados con hidroquinona y estrés nitrosativo, respectivamente.

Se reconocen estos daños en proteínas:

- Sufren oxidaciones por radiaciones gamma (γ), ozono y metales de transición.
- Ocurre oxidación selectiva en los aminoácidos que integran las cadenas proteicas. Los grupos tiol -SH de la Cys dan grupos -SS-. La metionina forma metionina sulfóxido. También ocurre oxidación en cadenas laterales; la fenilalanina forma o-Tyr.
- La oxidación de los grupos tiol está implicada en modificación de la carga y ésta, a su vez, puede llegar a generar cambios conformacionales. Dichas respuestas pueden favorecer entrecruzamientos no funcionales.
- Las enzimas con metales en el sitio activo son muy sensibles a la oxidación.
- Se presenta pérdida de estructura secundaria, terciaria o cuaternaria, por tanto se pierde la funcionalidad.
- El ácido hipocloroso HClO puede generar grupos carbonilo.
- La proteólisis anula la funcionalidad proteica que puede ser catalítica, transportadora, receptora, inmunológica, estructural u hormonal (Saeidnia y Abdollahi, 2014).

Figura 4. Efectos de EROs sobre moléculas constitutivas de ácidos nucleicos



Fuente: Adaptado de Birben *et al.*, 2012.

Los lípidos que son componentes estructurales de membranas son afectados por los agentes oxidantes.

- Ácidos grasos poliinsaturados, fosfolípidos, triacilgliceroles, esfingolípidos, cerebrosidos, colesterol, así como hormonas y vitaminas de naturaleza lipídica son sensibles a modificar su estructura por lipoperoxidación.

- Al alterar las estructuras y la simetría de las bicapas lipídicas que forman las diversas membranas celulares se perturba la permeabilidad, y con ella el transporte, reconocimiento, señalización de receptores y funciones de transducción energética.
- Son especialmente sensibles las membranas plasmáticas, membranas internas y externas de mitocondrias y cloroplastos, membranas nucleares, Aparato de Golgi, microsomos, peroxisomas y lisosomas.
- Como producto de la peroxidación se forman aldehídos insaturados. El malondialdehído MDA provoca entrecruzamientos de proteínas.
- El 4-hidroxi-2-nonenal depleta de GSH, activa al factor de crecimiento epidérmico humano (HER) e induce formación de fibronectina, proteína implicada en la adhesión celular.
- La presencia de isoprostanos y ácido tiobarbitúrico se ha tomado como una prueba indirecta del EO. Estos compuestos se han registrado en la exhalación respiratoria de pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas donde hay evidencia de condiciones oxidantes.
- En plasma y condensados respiratorios de asmáticos se han identificado isoprostanos y derivados del ácido araquidónico como consecuencia de los fenómenos de oxidación (Saeidnia y Abdollahi, 2013).

Los fenómenos citados que ocurren en las células están relacionados irreversiblemente con la salud del tejido; por la misma razón con los órganos respectivos y, en su totalidad, con los organismos. Los estudios que han sido referidos por autores como Saeidnia y Abdollahi (2013) señalan claramente la influencia de los radicales superóxido, hidroxilo, oxinitrito y peróxido de hidrógeno con padecimientos que tienen causas genéticas o mitocondriales, presencia excesiva de oncogenes, muerte celular y crisis energéticas. De ellas derivan el cáncer, enfermedades neurodegenerativas, disfunciones inmunológicas y endocrinas, desórdenes vasculares y cardíacos, osteoporosis y diabetes.

Entre los desórdenes neurodegenerativos se cita la enfermedad de Parkinson, caracterizada por la muerte de neuronas dopaminérgicas en el sistema *nigra* del cerebro. Los EROs inician y propagan apoptosis en neuronas dopaminérgicas. Esa apoptosis o necrosis está vinculada con cambios conformacionales de la α -sinucleína, mediante los llamados Cuerpos de Lewy. La α -sinucleína posee tirosinas que están implicadas en la formación del conformero de fibrillas de mayor actividad oxidante. Dichas tirosinas de la α -sinucleína son nitrosiladas por el peroxinitrito. También se registra una oxidación de dopamina por semiquinonas tóxicas. Se manifiestan acciones sobre la mitocondria

que consisten en disminución de las concentraciones de glutatión, catalasa y SOD2 dismutasa. Se declara una neuroinflamación expresada por aumento de citoquinas pro-inflamatorias de ciclooxigenasa (Cox-2), óxido nítrico sintasa (iNO), interleucina 1 β (IL- β) e IL-6. Las investigaciones proponen que el H₂O₂ puede escapar al citosol neuronal por la acción de los agregados de la α -sinucleína (Fernández, 2013).

En el padecimiento de Alzheimer se ha dado evidencia sobre el factor de riesgo más significativo que corresponde al cromosoma 17q.21.31. Dicho loci se asocia con factores de inflamación y con lipoperoxidación, algunos de ellos unidos a carbohidratos de membrana. A partir de la oxidación del ácido araquidónico se forma 4-hidroxi 2-nonenal que se une a proteínas por medio de los aminoácidos Cys, Hist y Lys. Se evidencian las funciones de amiloidosis con entrecruzamiento de placas amiloides y oxidación de la metionina proveniente de proteínas. También se forma 3-nitrotirosina por la acción del peroxinitrito con la tirosina. La apolipoproteína A1 (ApoA1) oxidada conduce a elevados niveles del TNF- α , cruza la barrera cefálica e induce EO en el parénquima cerebral, especialmente en la corteza frontal. Dicha condición oxidante afecta las mitocondrias cerebrales y conduce a apoptosis. El TNF- α se caracteriza por desregular la respuesta inmunológica y favorecer los procesos inflamatorios crónicos (Butterfield, 2014).

En la enfermedad de Huntington se ha encontrado una proteína en altas proporciones en neuronas y otras células a la que se ha llamado huntingtina y también se registran altos niveles de EROs. A los últimos se atribuyen daños en el DNA con numerosos tripletes de CAG y presencia de 8OH-dG; a los lípidos con la formación de malondialdehído y 4-hidroxinonenal; fenómenos de nitración y carbonilación; disminución de glutatión y de las enzimas glutatión peroxidasa, catalasa y SOD; daños en la cadena respiratoria en los complejos II y III, en la piruvato deshidrogenasa y alteraciones en el metabolismo del hierro. Autores como Tasset *et al.* (2009) reconocieron la actividad modificada del factor de transcripción Nrf2, el cual modula la expresión de genes conservados en la evolución filogenética de la especie. Su función es regular la expresión de proteínas antioxidantes de fase II, como tiorredoxina, tiorredoxina reductasa, glutatión-S-transferasa, glutatión peroxidasa y SOD1. En la enfermedad, este factor se encuentra secuestrado por la proteína Keap1.

Muchos de los componentes patológicos de las enfermedades cardiovasculares están estrechamente relacionados con la producción del EO. Éste participa en todas las fases del proceso aterotrombótico: daño al ADN y a la membrana mitocondrial, peroxidación lipídica y proteica, proliferación celular, adhesión y agregación plaquetaria e inestabilización de la placa (Joffre, 2014; Puntarulo y Gelpi, 2015).

Las principales fuentes del EO son las productoras de EROs. Ellas son la NADPH oxidasa, xantino oxidasa, lipooxigenasa, ciclooxigenasa, la acción conjunta de las eosinófilo peroxidasa y mieloperoxidasa y la sintasa constitutiva de NO. La actividad de la NADPH oxidasa es estimulada por citoquinas proinflamatorias, TNF- α e interleuquina 1 (IL1), factores de crecimiento fibroblástico beta (FGF-B) y el factor de crecimiento tipo insulínico (IGF-1), ácidos grasos libres, productos avanzados de la glicación no enzimática, LDL oxidada y angiotensina II. Todos estos mediadores actúan estimulando sus respectivos receptores en la membrana celular. Entre los efectos fundamentales de los EROs en las células endoteliales, Joffe (2014) ha señalado los siguientes:

- Un evento fundamental es la severa disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), al reaccionar éste con el radical superóxido y formar peroxinitrito.
- La oxidación de la tetrahidrobiopterina (BH₄), cofactor de la eNOS, lleva al desacoplamiento de la enzima.
- Activan genes prooxidativos, como el factor 1- α , inducible por la hipoxia, lo cual conlleva a angiogénesis y proliferación celular.
- El superóxido induce un daño oxidativo directo mitocondrial a través de cambios en la membrana interna del organelo. Con la alteración de la cadena transportadora de electrones se potencializa la producción de EROs.
- Activan al factor de transcripción nuclear NF- κ B, el cual permite que se expresen genes proinflamatorios y se aumenta la producción de ARNs para la síntesis de citoquinas proinflamatorias y de quimoquinas.
- Aumentan la expresión de moléculas de adhesión a nivel de la superficie endotelial: la de adhesión intercelular (ICAM-1), la de adhesión de células vasculares (VCAM-1) y la E-selectina.
- Activan los procesos de fosforilación proteica, disminuyendo los de desfosforilación. Al inhibir a la tirosinofosfatasa se favorece la formación de proteinquinas activadas por mitógenos (MAPKs), las cuales activan al NF- κ B.
- Oxidan a las LDL. Se aumenta el potencial aterogénico y el tiempo de permanencia en la íntima vascular al quedar unidas a los proteoglicanos.
- Oxidan a las HDL. Se disminuye su capacidad antiinflamatoria y el transporte reverso de colesterol.
- Los EROs de los macrófagos de la íntima vascular promueven la activación de las metaloproteinasas, lo cual lleva a la degradación de la cápsula de colágeno y a la ruptura de la placa (Joffe, 2014).

La asociación entre la diabetes y una disfunción reproductiva ha sido estudiada mediante marcadores del EO como la expresión de enzimas antioxidantes, la translocación de NF- κ B al núcleo, la producción de citoquinas inflamatorias y la apoptosis en la mitocondria, además del análisis histológico testicular y la concentración sérica de testosterona. Ghosh *et al.* (2019) valoraron el efecto de la taurina con un modelo murino y encontraron como resultado que potencian su uso como un agente profiláctico. Ma *et al.* (2018) han generado un modelo bioluminiscente para estudiar la producción de EROs en el tracto reproductivo de rata afectada por diabetes, mediante un sustrato de luciferina que expresa a la luciferasa.

La actividad carcinogénica del benzo(a)pireno B(a)P ha sido ampliamente documentada. Sus efectos se han vinculado con daños reproductivos al inducir disfunciones esteroideogénicas en las células de Leydig. Su exposición induce EROS que activan la p38 MAPK, reprimen el nivel de testosterona y la expresión de enzimas y decrece la expresión de SF-1 que actúa como un inductor transcripcional en la expresión del gen StAR. Banarjee *et al.* (2019) analizaron el efecto protector del resveratrol al secuestrar los EROs, modular la regulación transcripcional de enzimas antioxidantes, prevenir la activación del estrés por la quinasa p38 MAPK, restaurar la producción de testosterona y modular la expresión del gen SF-1.

En las condiciones de hiperglucemia se incrementa el flujo de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial, condición que favorece la hiperpolarización de la membrana interna con la formación de radical superóxido y de “proteínas desacoplantes” UCP-2, con lo que disminuye la producción de ATP y la secreción de insulina. La respuesta a la glucosa, la energía celular y la propia membrana interna se regulan por las UCPs. Dichas UCPs de función transportadora controlan el acoplamiento de la respiración con el beneficio de la síntesis de ATP y coadyuvan en la defensa como antioxidantes. En el caso de la diabetes tipo 2 se tiene la hipótesis de que hay cambios en la expresión, regulación y función de las UCPs. El aumento de Ca^{2+} intracelular, necesario para la exocitosis de la insulina, también participa en la formación de EROs (Ortega y Ávalos, 2012). Frenkel *et al.* (2018) mostraron cómo la acción antioxidante de la N-acetilcisteína reduce la progresión de la Diabetes Tipo 1.

Los padecimientos renales por intoxicación con cadmio manifiestan un patrón oxidante. Jiao *et al.* (2019) han analizado la acción de un producto llamado wogonina de uso preventivo que inhibe el EO inducido por NF- κ B, los mediadores de inflamación, NTF- α , interleucina 6, e interleucina 1b. Estimula p65 y la fosforilación de la p38. La toxicidad del tetracloruro de carbono en el hígado se manifiesta con alteraciones en los marcadores de EO de la SOD, glutatión peroxidasa, malondialdehído, expresión de

paraoxonasa-1 (PON -1), interleucina-1 β e interleucina-10. En este campo de estudio, Farid *et al.* (2019) han encontrado la acción antioxidante de la lactoferrina que mitiga los mecanismos inmunológicos dañados por el EO.

Un steviósido extraído de *Stevia rebaudiana* está siendo probado para resolver daños en el hígado inducidos por exposiciones a la tioacetamida. Este tóxico desregula la expresión del factor nuclear NF- κ B, con el aumento de citoquinas inflamatorias y decrece la capacidad antioxidante a través de la desregulación del factor nuclear Nrf2. Dicho esteviósido evita la sobre-regulación de genes implicados en los procesos inflamatorios (Casas *et al.*, 2019).

La participación del EO en el cáncer ha sido estudiada por numerosos autores. Se ha hablado de las múltiples causas; unas genéticas, y por tanto hereditarias, y otras por respuestas al alcoholismo, hábitos de fumar, presencia en el medio ambiente de radiaciones ultravioleta, ozono, partículas suspendidas de diámetro aerodinámico 2.5 μ m, vapores de agroquímicos y metales pesados. Son abundantes los efectos en poblaciones expuestas por trabajos peligrosos, por dietas con exceso de grasas, por infecciones como *Helicobacter pylori*, virus de papiloma humano HPV, virus de hepatitis C HCV y por inflamación crónica, por ejemplo la colitis ulcerosa. Sin embargo, los estudios de Toyokuni (2016) han valorado en mayor proporción las causas del metabolismo del oxígeno, del Fe y del radical hidroxilo. Se ponen de manifiesto datos relevantes:

- Persistencia de un estado pro-oxidante.
- Los EROs activan las fases de iniciación, promoción y progresión del tumor.
- Los neutrofilos y macrofilos liberan O_2^- , H_2O_2 y $HO\cdot$ en la inflamación crónica.
- El aumento de EROs se manifiesta en la proporción de apoptosis y/o necrosis.
- Aún bajos niveles de EROs estimulan la tumorigénesis.
- Existe una relación entre el tamaño de tumor benigno y la presencia de 8-hidroxi-G.
- Se presentan frecuentes mutaciones, ruptura de hebras de DNA e intercambio de cromátidas.
- Se registra activación de oncogenes o inactivación de supresores de tumores.
- La alteración de procesos de reparación de DNA es causa de tumorigénesis.
- Hay daño en el DNA mitocondrial.
- Se manifiestan mecanismos intrínsecos y extrínsecos durante el desarrollo y progresión del tumor.
- Se hace presente una relación entre el estado metabólico y el daño carcinogénico.
- La p53 se manifiesta alterada (Toyokuni, 2016).

Hatem y Azzi (2016) muestran que la producción continua de EROs se debe a un ambiente oxidante y a la saturación de los sistemas intracelulares de destoxificación. Las autoras analizaron la participación de los EROs en la migración, invasión y metástasis en procesos carcinogénicos. Mientras que los antioxidantes regulan la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelio-vascular (VEGF), estabilizan la expresión de caderinas y evitan la fosforilación de cateninas, los EROs tienen estas respuestas:

- Participan en la iniciación, migración celular, transición mesenquimatoso-epitelial con el fenotipo *stem cell*.
- Promueven cambios que involucran dinámica en el citoesqueleto y modulan adhesión de moléculas.
- La activación de integrinas dirige cambios en el metabolismo mitocondrial y activa las oxidasas NOX y COX-2.
- Controlan unión célula-célula en VE-caderinas.
- Disparan señales de rutas que desmantelan interacciones célula-célula en endotelios.
- Entre las disfunciones vasculares se citan la elevada permeabilidad, migración endotelial y desregulación de la angiogénesis.
- Hay señales entre EROs y proteínas RAC-1 miembros de la familia de proteínas G involucradas en la invasión y metástasis que fosforilan cateninas por medio de quinasas (Hatem y Azzi, 2016).

Recientemente Cai *et al.* (2019) han presentado al brusatol, extraído de las semillas de *Brucea sumatrana*, como un potente supresor de tumores. Los autores han dado información experimental de su efecto terapéutico al relacionarlo con la inhibición del factor de transcripción nuclear eritroideo Nrf2 y con la síntesis *de novo* del glutatión. Los autores muestran su efecto en leucemia, cáncer pulmonar, pancreático y en tumores cerebrales.

Los datos presentados muestran que las fuentes de EO afectan las macromoléculas esenciales en la vida celular: i) enzimas y proteínas de función antioxidante son depletadas; ii) otras proteínas son alteradas por fenómenos de oxidación y entrecruzamiento entre ellas mismas; iii) los EROs y el ion ferroso Fe^{2+} tienen acción específica sobre los procesos de duplicación, transcripción, traducción y reparación del DNA; iv) los lípidos son afectados por peroxidación y se forman sustancias tóxicas como aldehídos e isoprostanos. Por otro lado, el dinamismo celular evidencia que los sistemas antioxidantes contienden con las acciones citadas y en la medida de lo posible resuelven los daños mencionados. En palabras de Boltzmann “la vida es la victoria sucesiva sobre las catástrofes energéticas”.

CONCLUSIONES

El EO se muestra multifactorial en sus causas, e igualmente se manifiesta como una red de respuestas en diversos niveles de la organización y la funcionalidad biológicas, de modo que se conecta con la salud de los organismos. Los estudios que analizan la desregulación crónica de las condiciones óxido-reductoras en enfermedades neurodegenerativas, vasculares, endocrinas, inmunológicas, metabólicas, así como en las variantes de carcinomas, apoyan las evidencias de su participación. Bajo estas consideraciones, el EO puede categorizarse como un fenómeno complejo. Con el objeto de participar en la solución de los correspondientes asuntos sanitarios, es fundamental avanzar en el conocimiento teórico de sus acciones; en las redes sistémicas entre las estructuras génicas, epigénicas y metabólicas, así como en los métodos idóneos para las determinaciones cualitativa y cuantitativa de los analitos a medir. Otro renglón importante es atender la salud ambiental, ya que la unidad planetaria redistribuye los recursos energéticos y materiales en los medios bióticos y abióticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed, F. *et al.*, 2019, "The effects of acute BPA exposure on skeletal muscle mitochondrial function and glucose metabolism", en *Mol Cell Endocrinol*, 499(1): 110580.
- Argaev, L. *et al.*, 2019, "N-Acetyl-L-Cysteine Supplement in Early Life or Adulthood Reduces Progression of Diabetes in Nonobese Diabetic Mice", en *Curr Dev Nutr*, 3(4): nzy097.
- Arjmandi, N. *et al.*, 2018, "Can light emitted from smartphone screens and taking selfies cause premature aging and wrinkles?", en *J Biomed Phys Eng* 8(4): 447-452.
- Bahri, S. *et al.*, 2019, "Protective role of vitamin E against cadmium induced oxidative stress into the rat liver", en *Tunis Med* 97(1): 100-105.
- Banerjee, B. *et al.*, 2019, "Protective Effect of Resveratrol on Benzo(a)Pyrene Induced Dysfunctions of Steroidogenesis and Steroidogenic Acute Regulatory Gene Expression in Leydig Cells", en *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10(1): 272-279.
- Betancur, L. y O. Mosquera, 2017, "Cuantificación de Tioles Libres y Superóxido Dismutasa (SOD) en Extractos Metanólicos de Plantas de las Familias Asteraceae, Euphorbiaceae y Piperaceae", en *Rev Fac Cienc Básicas*, 13(2): 117-122.
- Birben, E. *et al.*, 2012, "Oxidative stress and antioxidant defense", en *World Allergy Organ J*, 5(1): 9-19.

- Butterfield, A., 2014, "The 2013 SFRBM discovery award: selected discoveries from the butterfield laboratory of oxidative stress and its sequela in brain in cognitive disorders exemplified by Alzheimer disease and chemotherapy induced cognitive impairment", en *Free Radic Biol Med*, 74(1): 157-174.
- Cai, J. *et al.*, 2019, "Brusatol, an NRF2 inhibitor for future cancer therapeutic", en *Cell Biosci*, 9(1): 45-50.
- Cardoso, L. *et al.*, 2019, "Effects of salbutamol and phlorizin on acute pulmonary inflammation and disease severity in experimental sepsis", en *PLoS One*, 14(9): e0222575.
- Casas, S. *et al.*, 2019, "Antioxidant and immunomodulatory activity induced by stevioside in liver damage: In vivo, in vitro and in silico assays", en *Life Sci*, 224(1): 187-196.
- Christodoulou, D. *et al.*, 2019, "Reserve Flux Capacity in the Pentose Phosphate Pathway by NADPH Binding Is Conserved across Kingdoms", en *iScience*, 19(1): 1133-1144.
- Cortina, R. y Arizmendi, D. 2012, "Importancia del estrés oxidativo perinatal", en *Anales Médicos*, 57(3): 217-222.
- Dehn, F. *et al.*, 2005, "Organochlorine insecticides: impacts on human HepG2 cytochrome P4501A, 2B activities and glutathione levels", en *Toxicol in vitro*, 19(2): 261-273.
- Djuric, M. *et al.*, 2019, "The Effects of Gasotransmitters Inhibition on Biochemical and Haematological Parameters, and Oxidative Stress in Propofol-Anaesthetized Wistar Male Rats", en *Can J Physiol Pharmacol*, 1(2): 23-32.
- Farid, S. *et al.*, 2019, "Anti-inflammatory, anti-oxidant and hepatoprotective effects of lactoferrin in rats", en *Drug Chem Toxicol*, 4(1): 1-8.
- Fernández, E., 2013, "Agregación de alfa-sinucleína y degeneración Parkinsoniana", en *Fisiología: Boletín informativo de la SECF*, 2(1): 17-19.
- Gamidov, I. *et al.*, 2019, "[Double-blind, randomized placebo-controlled study of efficiency and safety of complex acetyl-L-carnitine, L-carnitine fumarate and alpha-lipoic acid (Spermactin Forte) for treatment of male infertility]", en *Urologia*, 1(4): 62-68.
- Ghosh, S. *et al.*, 2019, "Taurine ameliorates oxidative stress induced inflammation and ER stress mediated testicular damage in STZ-induced diabetic Wistar rats", en *Food Chem Toxicol*, 124(1): 64-80.
- Gvozdjakova, A. *et al.*, 2019, "A new insight into the molecular hydrogen effect on coenzyme Q and mitochondrial function of rats", en *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 1(2): 12-20.
- Hasanein, P. *et al.*, 2019, "Vitamins C and E alone and in combination partly protect against chronic ethanol-induced toxicity in rat erythrocytes", en *Int J Vitam Nutr Res*, 89(3-4): 152-160.

- Hatem, E. y S. Azzi, 2016, "Oxidative Stress in Carcinogenesis and Therapy", en *J Cell Signal*, 1(1): 1-10.
- Henle, S. y S. Linn, 1997, "Formation, prevention, and repair of DNA damage by iron/hydrogen peroxide", en *J Biol Chem*, 272(31): 19095-19098.
- Hernández, D. y J. McCord, 2007, "Evolución y radicales libres. Importancia del estrés oxidativo en la patología humana", en *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 45(5): 477-484.
- Jiao, D. *et al.*, 2019, "Nephroprotective effect of wogonin against cadmium-induced nephrotoxicity via inhibition of oxidative stress-induced MAPK and NF- κ B pathway in Sprague Dawley rats", en *Hum Exp Toxicol*, 38(9): 1082-1091.
- Joffre, T. 2014., "Estrés oxidativo, disfuncion endotelial y aterosclerosis", en *Anales de la Facultad de Medicina*, pp. 351-352, Vol. 75. UNMSM, Facultad de Medicina, México.
- Kieliszek, M., 2019, "Selenium—Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food", en *Molecules*, 24(7): 1298-1301.
- Krause, J. *et al.*, 2019, "Adult vascular dysfunction in fetal growth restricted guinea pigs is associated with a neonate-adult switching in Nos3 DNA methylation", en *Acta Physiol*, 1(2): e13328.
- Liu, Y. *et al.*, 2019, "Three *Camellia sinensis* glutathione S-transferases are involved in the storage of anthocyanins, flavonols, and proanthocyanidins", en *Planta*, 250(4): 1163-1175.
- Ma, Q. *et al.*, 2018, "A new bioluminescent imaging technology for studying oxidative stress in the testis and its impacts on fertility", en *Free Radic Biol Med*, 124(1): 51-60.
- Nabavi, M. *et al.*, 2019, "Phosphodiesterase inhibitors say NO to Alzheimer's disease", en *Food Chem Toxicol*, 1(2): 110822.
- Nakashima, A. *et al.*, 2019, "Chronic ethanol consumption increases reactive oxygen species generation and the synthesis of pro-inflammatory proteins in the heart through TNFR1-dependent mechanisms", en *Cytokine*, 121(1): 154734.
- Nelson, D. y M. Cox., 2000, "Effect of hydrogen bond cooperativity on the behavior of water", en W. Freeman (comp.) *Lehninger. Principles of Biochemistry*, pp. 673-701, 7^a ilustrada ed. Omega, Nueva York, USA.
- Oliveira, B. *et al.*, 2019, "Pasteurized Orange Juice Rich in Carotenoids Protects *Caenorhabditis elegans* against Oxidative Stress and beta-Amyloid Toxicity through Direct and Indirect Mechanisms", en *Oxid Med Cell Longev*, 2019(1): 5046280.
- Olsvik, A. *et al.*, 2019, "Chlorpyrifos-induced dysfunction of lipid metabolism is not restored by supplementation of polyunsaturated fatty acids EPA and ARA in Atlantic salmon liver cells", en *Toxicol in Vitro*, 1(2): 104655.

- Ortega, C. y R. Ávalos., 2012, "Desacoplamiento mitocondrial en diabetes tipo 2", en F. Fierro y O. Vergara (comp.), *Impacto de la biología molecular y las nuevas tecnologías en el conocimiento de la función celular y sus aplicaciones*, pp. 193-208, Vol. 15. 1ª. ed., Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, México.
- Paparella, C. et al., 2015, "Importancia de la evaluación del estrés oxidativo en el semen humano", en *Archivos de Medicina Interna*, 37(1): 07-14.
- Puntarulo, S. y R. Gelpi., 2015, *Avances y Perspectivas de los estudios realizados en el Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular*, en BIOMOL, Argentina.
- Pisoschi, M. y A. Pop, 2015, "The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review", en *Eur J Med Chem*, 97(1): 55-74.
- Powers, K. et al., 2016, "Exercise-induced oxidative stress: past, present and future", en *J Physiol*, 594(18): 5081-5092.
- Prado, G. et al., 2009, "Genotoxicity of heptachlor and heptachlor epoxide in human TK6 lymphoblastoid cells", en *Mutat Res*, 673(2): 87-91.
- Rodrigues, C. et al., 2019, "Yeast AP-1 like transcription factors (Yap) and stress response: a current overview", en *Microb Cell*, 6(6): 267-285.
- Rozanowska, M. et al., 2019, "Scavenging of Retinoid Cation Radicals by Urate, Trolox, and alpha, beta, gamma, and delta Tocopherols", en *Int J Mol Sci*, 20(11): 148-156.
- Saeidnia, S. y M. Abdollahi, 2013, "Toxicological and pharmacological concerns on oxidative stress and related diseases", en *Toxicol Appl Pharmacol*, 273(3): 442-455.
- Said, M. et al., 2014, "Oxidative Stress Versus Antioxidants", en *J Biosci Bioeng*, 2(5): 60-71.
- Saito, T. et al., 2019, "Early administration of galantamine from preplaque phase suppresses oxidative stress and improves cognitive behavior in APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease", en *Free Radic Biol Med*, 145: 20-32.
- Shieh, P. et al., 2019, "The protective effects of the antioxidant N-acetylcysteine (NAC) against oxidative stress-associated apoptosis evoked by the organophosphorus insecticide malathion in normal human astrocytes", en *Toxicology*, 417(1): 1-14.
- Tasset, I. et al., 2009, "Bases moleculares de la enfermedad de Huntington: papel del estrés oxidativo", en *Rev Neurol*, 49(1): 424-429.
- Toyokuni, S., 2016, "Oxidative stress as an iceberg in carcinogenesis and cancer biology", en *Arch Biochem Biophys*, 595(1): 46-49.
- Wang, S. et al., 2019a, "PRDX2 protects against oxidative stress induced by *H. pylori* and promotes resistance to cisplatin in gastric cancer", en *Redox Biol*, 28: 101319.
- Wang, Y. et al., 2019b, "P66Shc deletion ameliorates oxidative stress and cardiac dysfunction in pressure overload-induced heart failure", en *J Card Fail*, 1(2): 23-29.

- Yang, L. *et al.*, 2019, "Cardiac-specific overexpression of metallothionein attenuates L-NAME-induced myocardial contractile anomalies and apoptosis", en *J Cell Mol Med*, 23(7): 4640-4652.
- Zentella, M. y B. Saldaña, 2000, "Papel fisiológico de los radicales libres", en *Bol Edu Bioq.*, UNAM, 15(4): 152-161.