

Daño oxidativo. Facetas de este complejo proceso biológico

Federico V. Pallardó Calatayud

Catedrático de Fisiología. Facultad de Medicina y Odontología
Universidad de Valencia

INTRODUCCIÓN

Como dijo Heráclito de Éfeso «τα πάντα ῥεει» (ta pánta réei) “todo fluye, nada se detiene”. De la misma forma el oxígeno molecular, clave de la vida en nuestro planeta, fluye a través de nuestro organismo y sus múltiples organelas generando un elevado número de reacciones químicas, constituyéndose en la piedra de bóveda de los procesos de óxido-reducción en distintas estructuras biológicas. En las siguientes páginas y de la mano de tres autores pioneros en el estudio del daño oxidativo se intentará responder a sendas preguntas aparentemente simples pero de las que se pueden extraer interesantes enseñanzas. Cada autor analizará desde la visión que posee en su campo de estudio las distintas facetas de este complejo proceso biológico de múltiples connotaciones fisiopatológicas.

En las últimas décadas hemos pasado de los momentos iniciales en los que entendíamos al estrés oxidativo como un proceso puramente patológico a, como veremos en el capítulo escrito por el profesor José Viña, una concepción en la que este es un proceso que puede ser necesario y habitual (y por tanto fisiológico).

Por eso ¿es bueno o malo que los órganos se oxiden? El cerebro, uno de nuestros órganos favoritos, ¿se oxida? y es eso ¿bueno o malo?. El profesor Bolaños nos responderá a la pregunta y abrirá el debate a nuevos retos. Por último, el profesor Ángelo Azzì, pionero en el campo de los estudios con vitaminas antioxidantes se atreverá con la pregunta más incómoda: “Antioxidantes: ¿fármacos milagrosos o pócimas de charlatanes? ¿Son útiles los antioxidantes? Es más ¿pueden llegar a ser perjudiciales? Es evidente que si el estrés oxidativo ya no puede ser considerado un proceso deletéreo en sí mismo, incluso es necesario y fisiológico, su abolición puede ser por tanto dañina para la salud.

Quizá al final, como tantas veces nos ha ocurrido en la vida y pese a que simplificar entraña innegables riesgos, el saber popular atesora un conocimiento ances-

tral e intuitivo nada despreciable. Y todo, como en el refranero, tenga que ser tenido en su justa medida y en el momento adecuado y que tanto un exceso como una carencia pueden ser gravosos para el organismo. La existencia de estrés oxidativo no es intrínsecamente beneficioso o perjudicial. Depende de en qué célula o incluso en qué compartimentos subcelulares o en qué momento del ciclo celular el estrés oxidativo podría ser beneficioso o incluso absolutamente esencial para la fisiología celular. Es conocido que la falta de estrés oxidativo durante el proceso de hipertrofia celular bloquea señales celulares necesarias. La administración de antioxidantes bloquea la hipertrofia de la musculatura esquelética durante el proceso de entrenamiento evitando la adaptación necesaria.

Os animo a que disfrutéis de las siguientes líneas en las que de forma muy amena y sin entrar en excesivos detalles moleculares veremos lo poliédrico que puede llegar a ser un simple proceso químico y las importantes consecuencias y enseñanzas que entraña y que pueden ser extrapolables a los distintos campos de la investigación biológica.

OXIDACIÓN Y ENFERMEDAD: CONEXIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

La visión clásica del daño oxidativo como proceso deletéreo.

¿Quién no se ha puesto un poco de “agua oxigenada” cuando tenía una herida?. De la misma forma nuestro organismo responde ante las infecciones, entre otros mecanismos de defensa, con la liberación de H₂O₂ al medio extracelular o a las propios patógenos para intentar destruirlos y acabar con la infección como cuando nos limpiamos una herida. Sin embargo y salvo este mecanismo “inmunitario” y en principio “bueno” para el organismo, se consideraba que la generación de especies oxidantes del oxígeno o del nitrógeno era la consecuencia o el subproducto del metabolismo >>>



>>> oxidativo celular y al igual que un coche o cualquier sistema de combustión interna genera además de energía subproductos “tóxicos” como el monóxido de carbono del escape de un coche, nuestras células producen radicales libres y otros agentes oxidantes como un subproducto del metabolismo celular, en especial en las mitocondrias. Pero también en otras organelas en menor medida. De esta forma, e imbuidos de una visión teleológica de la biología, se pensaba que las células habían desarrollado unos sistemas antioxidantes que nos “defendían” de las sustancias oxidantes. Una visión maniquea de la biología celular donde había “buenos y malos” como en las viejas películas del oeste americano con indios y vaqueros...

Evidentemente, ahora sabemos que el proceso es mucho más complejo y que como también ocurre en la vida diaria la frontera entre lo “bueno” y lo “malo” es muy difusa

UN BUEN MECANISMO DE REPARACIÓN, del ADN, la existencia de la adecuada inducción de las enzimas de reparación del ADN como OGG1, Rad 51, etcetera, pueden hacer que el daño oxidativo pueda ser completamente revertido; de la misma forma enfermedades son en última instancia terreno abonado para el daño oxidativo del ADN.

(si la hay). Y lo que en unos momentos puede ser beneficioso otras veces es perjudicial.

Dicho esto y advertido el sufrido lector de la situación, es obvio que existen una serie de situaciones donde el daño oxidativo es intrínsecamente lesivo para la integridad celular, tisular, orgánica o incluso del organismo en su conjunto. Es en esta situación cuando hablamos específicamente del estrés oxidativo como “DAÑO”. En la mayoría de los casos este se asocia directamente con procesos patológicos o al menos con mecanismos fisiopatológicos asociados con la enfermedad, con destrucción de moléculas, estructuras subcelulares, células, tejido e incluso órganos completos. Es posible que la respuesta inicial no “pretenda” generar un daño sino reparar un proceso alterado aunque la situación final resultante produzca un daño superior, incluso una destrucción completa y en última instancia la muerte del organismo.

Quizá el mejor exponente de este “daño oxidativo” sean los procesos inflamatorios y muy especialmente los procesos inflamatorios crónicos donde se establecen sistemas de daño oxidativo que producen mecanismos de retroalimentación positiva (círculos viciosos)

muy lesivos para los tejidos y donde los mecanismos de “defensa antioxidante” se encuentran claramente sobrepasados. Uno de los grupos de enfermedades donde estos mecanismos de proceso inflamatorio crónico son especialmente graves, incluso mortales en ocasiones, es en las enfermedades autoinmunes, donde pese a que el origen es de causa posiblemente multigénica e incluso epigenética, al final el ejecutor final es en la mayoría de los casos un proceso inflamatorio donde el daño oxidativo juega un papel clave.

Otro ejemplo bien estudiado de daño oxidativo son los procesos neoplásicos mediados por las lesiones del ADN de base oxidativa. Como, por ejemplo, las radiaciones ionizantes. Evidentemente, un buen mecanismo de reparación del ADN, la existencia de la adecuada inducción de las enzimas de reparación del ADN como OGG1, Rad 51, etc. pueden hacer que el daño oxidativo pueda ser completamente revertido. De la misma forma, enfermedades y, en sentido contrario, defectos en los sistemas de reparación del ADN (habituales en muchas enfermedades raras), son en última instancia terreno abonado para el daño oxidativo del ADN. En este grupo de enfermedades por defecto en la reparación del ADN y fenómenos de daño oxidativo también podrían encontrarse las telomeropatías. Este grupo de enfermedades genera procesos de estrés oxidativo en su mayor parte con mecanismos asociados prooxidativos en retroalimentación positiva que subsiguientemente darán lugar a daño oxidativo más inestabilidad genómica, envejecimiento acelerado, etcétera.

Por supuesto, todos aquellos procesos que desarrollen situaciones celulares prooxidantes como el incremento en los acúmulos tisulares de metales, en especial hierro, o una disminución en las formas fisiológicas de las proteínas encargadas de su transporte o almacenamiento, debido a un incremento en las reacciones de Fenton pueden dar lugar a un incremento del estrés oxidativo y fenómenos asociados de daño. Se postula que esto podría ocurrir en la Ataxia de Friedreich y en otras enfermedades neuromusculares, sin embargo el cuadro fisiopatológico completo de este grupo de enfermedades todavía dista de ser conocido en su totalidad.

Cualquier médico avezado nos responderá que si esos mecanismos de daño oxidativo fueran tan importantes la administración de fármacos antioxidantes debería mitigar o eliminar el problema. Sin embargo, y como leemos en los próximos capítulos, esta deducción tan simplista se aleja de la compleja realidad de los organismos pluricelulares. Los investigadores del campo estamos aburridos de leer (y revisar) artículos sobre las bondades

del antioxidante tal o cual, como el famoso resveratrol, en estudios in vitro o en modelos en cultivo celular. Sin embargo, cuando se aplican en ensayos clínicos, ofrecen resultados decepcionantes en la mayoría de los casos. Aunque esto también será abordado después, me gustaría recordar que modificar el estado redox sistémico en un ser humano, dentro de los rangos fisiológicos, es casi imposible en la clínica y más por un tiempo prolongado. Las variaciones suelen ser muy leves y las consecuencias poco conocidas. De la misma forma, modificar específicamente el estado redox de un tipo celular e incluso de un tejido (salvo la epidermis y quizá la dermis) es muy difícil con la metodología actual.

Por ello el hecho de que no exista un tratamiento eficaz para modificar el estado redox sistémico dentro del rango de valores compatibles con la vida no quiere decir que el papel del daño oxidativo no sea importante en los mecanismos asociados a la enfermedad.

Un nuevo campo casi inexplorado en la actualidad es la influencia del estado redox celular y por ende del daño oxidativo, en los sistemas de regulación epigenética. La epigenética es posiblemente el sistema de regulación biológica más versátil, potente y complejo que existe. Está modulado por los cambios del ambiente que nos rodea y al mismo tiempo el metabolismo celular lo puede también modificar. Incluso las modificaciones epigenéticas pueden ser en algunos casos heredables.

Recientemente se ha visto que el daño oxidativo afecta a los sistemas de control epigenético y que las

enzimas de regulación epigenética también puede regular el estrés oxidativo. El fisiológico y el patológico (daño oxidativo). Un número importante de enfermedades, como leucemias, diabetes tipo II y gran número de enfermedades consideradas como raras, como el síndrome del X frágil o el síndrome de Rett entre otras muchas, son debidas a alteraciones epigenéticas.

Así pues, nos esperan años moviditos en cuanto al estudio del daño oxidativo, su mecanismo fisiopatológico y el intento de modularlo. Muy posiblemente los sistemas de regulación epigenética, como los enzimas que modulan la metilación del ADN, o los sistemas enzimáticos que controlan las modificaciones de las histonas o los procesos de maduración de los miARNs puedan en muchos casos ser mediatisados por el estado redox celular. Por todo ello el daño oxidativo podría alcanzar un escalón regulador especialmente complejo. ■

PARA SABER MÁS

Fouquerel E, et al. "Oxidative guanine base damage regulates human telomerase activity" *Nat Struct Mol Biol.* 23(2016)1092-100.

García-Giménez JL. "Epigenetic Biomarkers and Diagnostics". Elsevier Science & Technology Books. 2015.

Peiris-Pagès M, et al. "Metastasis and Oxidative Stress: Are Antioxidants a Metabolic Driver of Progression?" 22 (2015) 956-58.

Roy J, Galano JM, Durand T, Le Guennec JY, Lee JC. "Physiological role of reactive oxygen species as promoters of natural defenses". *FASEB J* (2017) Jun 7. pii: fj.201700170R.