



Curso transevento “Actualización sobre estrés oxidativo”

M. Sc. Lic. Elio Cruz Manzano
Profesor e Investigador Auxiliar.

Tema 3. Participación de las reacciones oxidativas en la evolución de diferentes enfermedades. Evaluación del estrés oxidativo.

Sumario:

- ❖ Daño a biomoléculas durante el estrés oxidativo intenso.**
- ❖ Evaluación del estrés oxidativo.**
- ❖ El estrés oxidativo y la diabetes mellitus.**
- ❖ El estrés oxidativo y el cáncer.**
- ❖ Desórdenes neurológicos relacionados con el estrés oxidativo.**

Bibliografía recomendada

Aldecoa Bedoya, F. El factor de transcripción nuclear NF-κB en cáncer. Horiz Med (Lima). 2023; 23(1): e1987. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2023.v23n1.12>

BEŠIĆ, EMIR, et al. "Avances en la espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica (EPR): Una herramienta integral para la investigación farmacéutica". Acta Pharmaceutica , vol. 74, n.º 4 (Número especial), 2024, pp. 551-594. <https://doi.org/10.2478/acph-2024-0037>

Caturano, A., D'Angelo, M., Mormone, A., Russo, V., Mollica, M., Salvatore, M., . . . Marfella, R. Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. Curr. Issues Mol. Biol. 2023., 45, 6651–6666. <https://doi.org/10.3390/cimb45080420>

Cecerska-Heryć, E., Engwert, w., Michałow, J., Marciniak, J., Birger, R., Serwin, N., . . . Dołęgowska, B. (2025). Oxidative stress markers and inflammation in type 1 and 2 diabetes are affected by BMI, treatment type, and complications. *Scientific Reports*. 2025.15, 23605. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-05818-z>

Chen, X., Xie, N., Feng, L., Huang, Y., Wu, Y., Zhu, H., . . . Zhang, Y. (2024). Oxidative stress in diabetes mellitus and its complications: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Chinese Medical Journal*. 2024.138(1). <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003230>

Bibliografía recomendada

Cunningham, A., Stephens, J., & Harris, D. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathogens*. 2021:1-13. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00446-0>

Dawi, J., Misakyan, Y., Affa, S., Kades, S., Narasimhan, A., Hajjar, F., . . . Venketaraman, V.. Oxidative Stress, Glutathione Insufficiency, and Inflammatory Pathways in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Therapeutic Interventions. *Biomedicines*. 2025. 18. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13010018>

Gil del Valle, I.; Gravier Hernández, R.; Acosta Suárez, M.; Pérez Avila, J.; Garrido, G. El distrés oxidativo y sus implicaciones moleculares en algunas enfermedades infecciosas: una revisión. *Revista Cubana de Medicina Tropical* 2022; 74(3):e899. <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v74n3/1561-3054-mtr-74-03-e899.pdf>

Iqbal, M. K. (2024). Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. *Cell Communication and Signaling*. 2024: 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01398-5>

Ma, N., Wang, Y., Li, X., Xu, M., & Tan, D. Reactive oxygen species in cancer: Mechanistic insights and therapeutic innovations. *Cell Stress and Chaperones*. 2025. 30: 100108. <https://doi.org/10.1016/j.cstres.2025.100108>

Bibliografía recomendada

Panieri Emiliano, Pelin Telkoparan-Akillilar, Sibel Suzen and Luciano Saso. The NRF2/KEAP1 Axis in the Regulation of Tumor Metabolism: Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Biomolecules* 2020, 10, 791.

https://www.researchgate.net/publication/341534829_The_NRF2KEAP1_Axis_in_the_Regulation_of_Tumor_Metabolism_Mechanisms_and_Therapeutic_Perspectives

Rana S, Chawla R, Kumar R, Singh S, Zheleva A, Dimitrova Y, Gadjeva V, Arora R, Sultana S, Sharma RK. Electron paramagnetic resonance spectroscopy in radiation research: Current status and perspectives. *J Pharm Bioallied Sci.* 2010 Apr;2(2):80-7. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.67006>

Ulloa, M.; Macías, F.; Martínez de la Escalera, G.; Arnold, E. Acciones del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) como señalizador redox y como agente de estrés oxidante en la diabetes mellitus. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas.* 2023. 26: 1-14. <https://www.scielo.org.mx/pdf/tip/v26/1405-888X-tip-26-e597.pdf>

Sorriento, D. (2024). Oxidative Stress and Inflammation in Cancer. *Antioxidants*, 1-5. <https://doi.org/10.3390/antiox13111403>

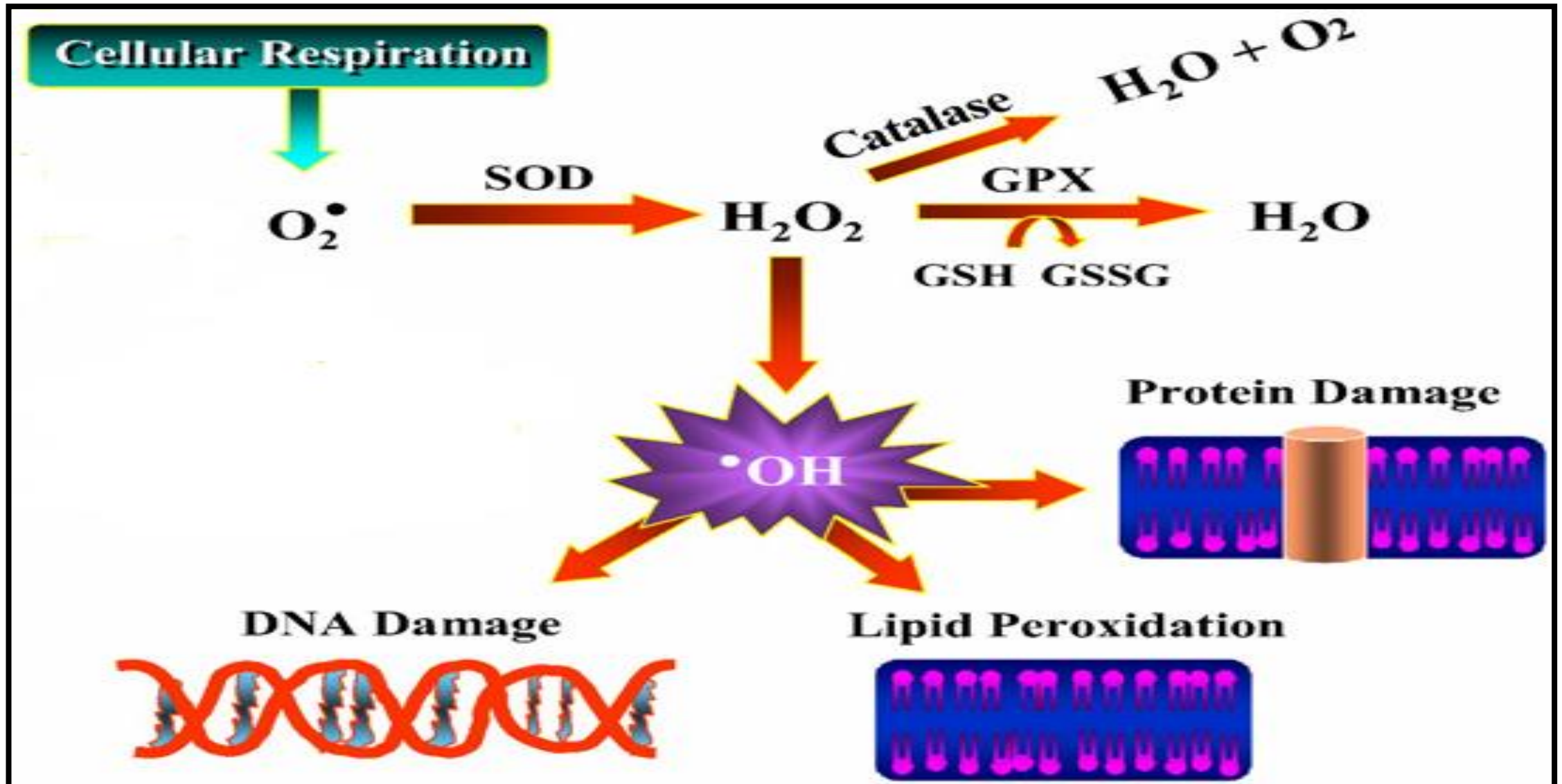
Objetivos:

DESCRIBIR el daño a biomoléculas producto del estrés oxidativo intenso.

ANALIZAR los métodos y técnicas de evaluación del estrés oxidativo.

EXPLICAR la participación de la especies reactivas del oxígeno en la evolución de diferentes enfermedades.

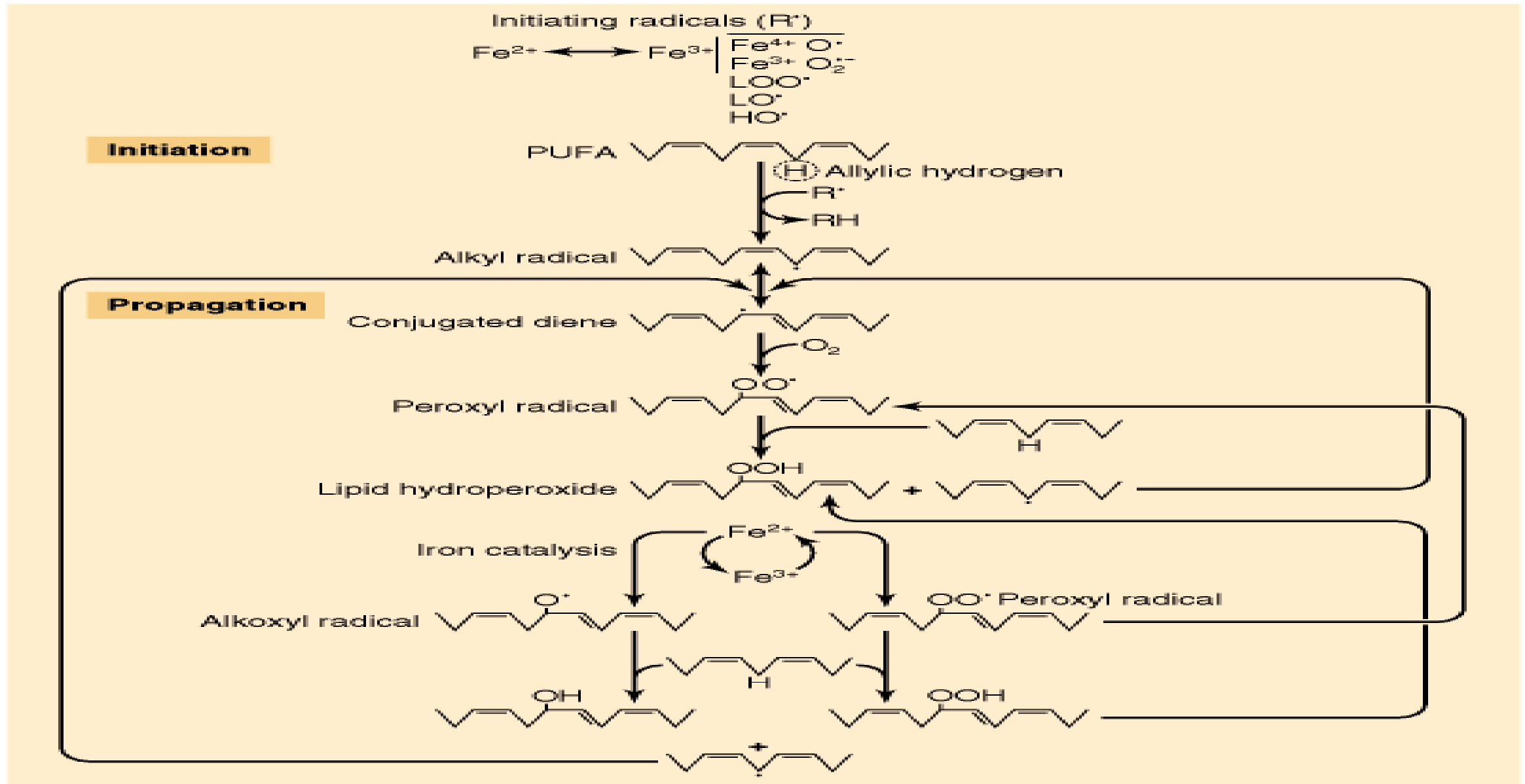
Daño a biomoléculas durante el estrés oxidativo intenso



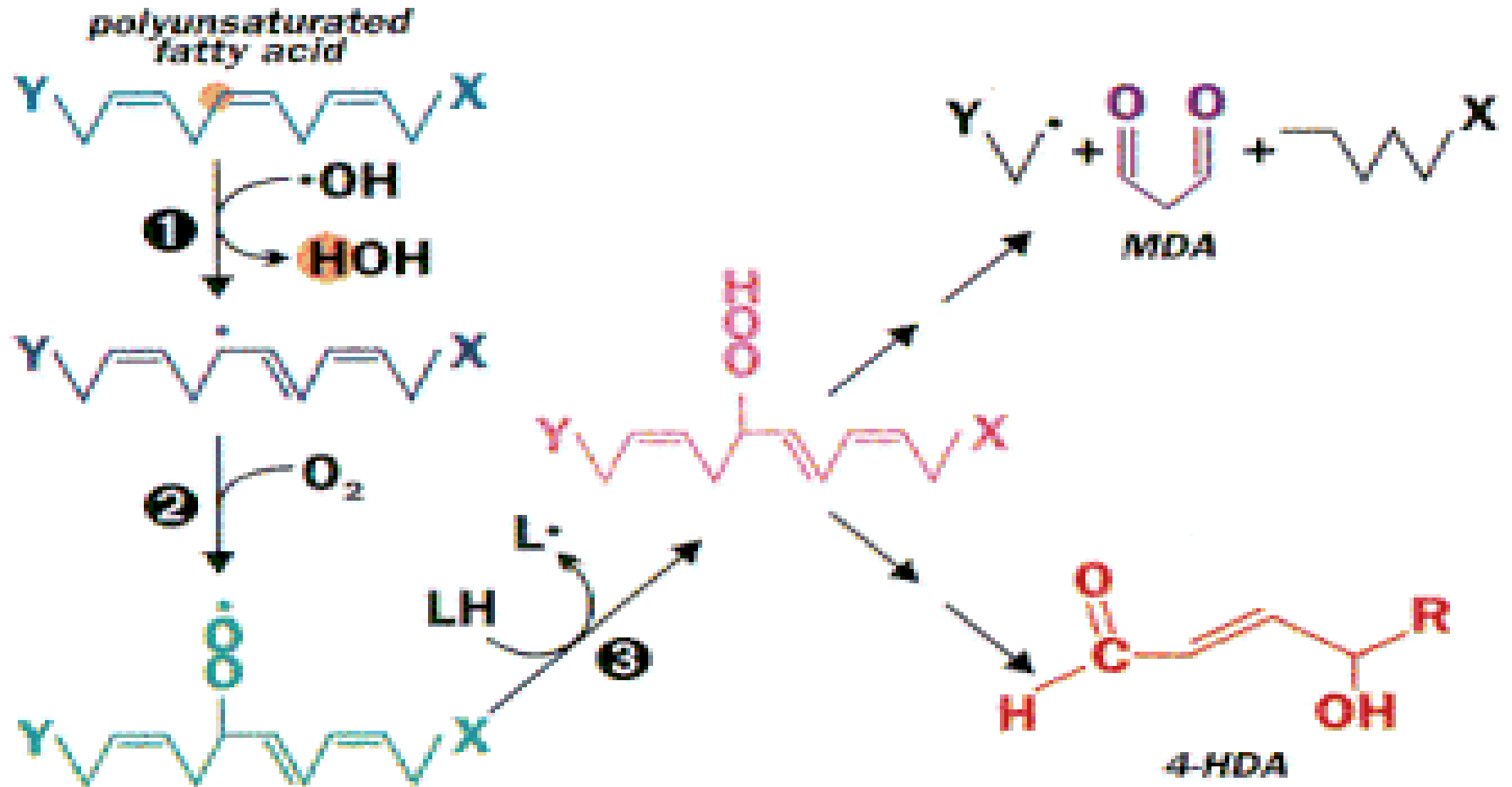
Aspecto generales

- ❖ **Las especies reactivas ejercen sus efectos en función de su concentración, localización y del estado de su sistema neutralizador.**
- ❖ **Las especies reactivas que escapan al control celular provocan daños a las proteínas, lípidos, glúcidos y ácidos nucleicos.**
- ❖ **Los productos de las reacciones de las especies reactivas con las biomoléculas producen los mayores efectos de citotoxicidad.**

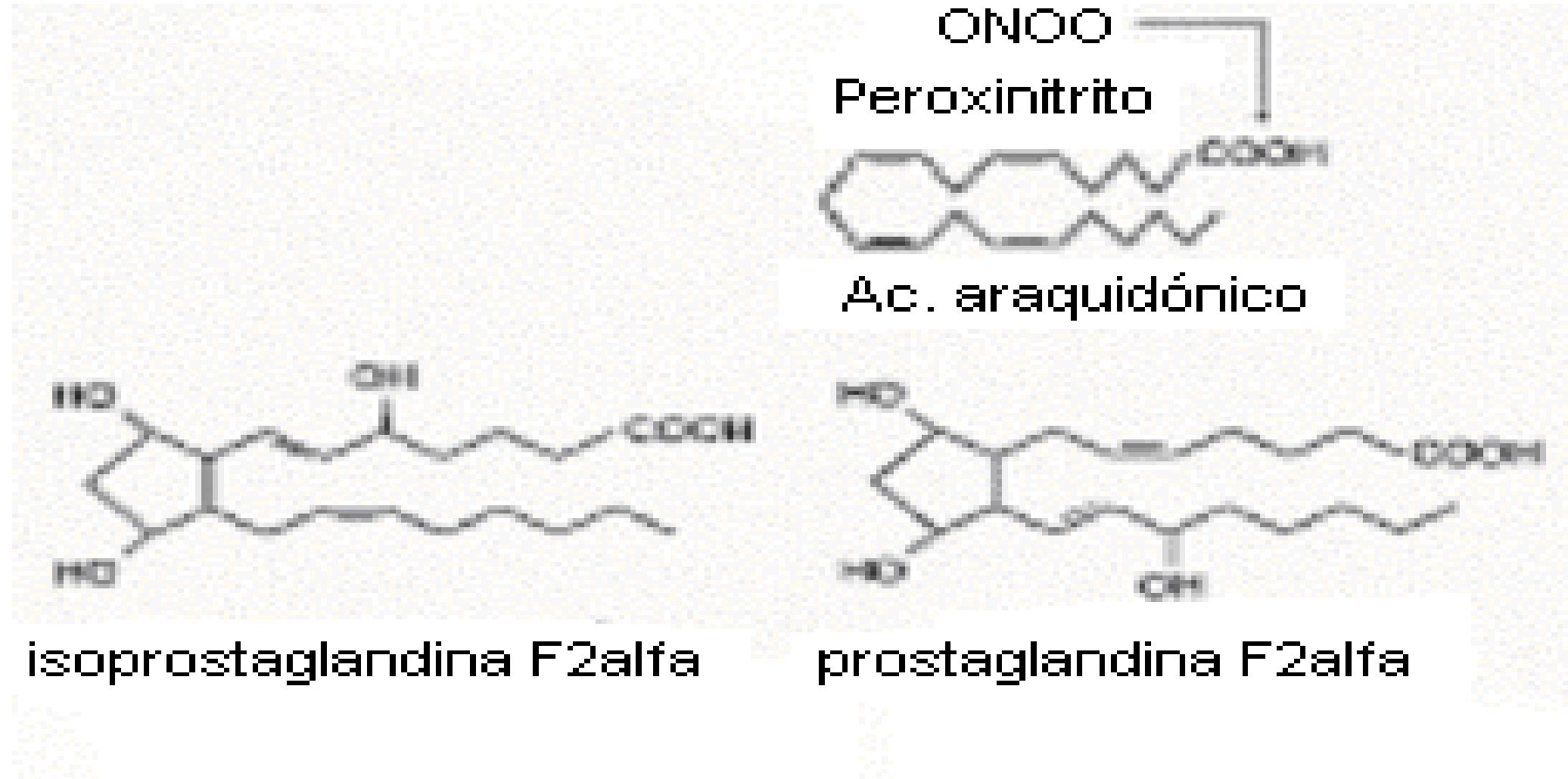
Acción de las ER sobre los lípidos. Lipoperoxidación.



Productos finales de la lipoperoxidación.



Peroxidación del ácido araquidónico por el peroxinitrito.



Peroxidación lipídica y modificación de Apo B

Mecanismo de oxidación de la LDL



Figura 4

Consecuencias de la lipoperoxidación

- **Alteración de la composición y estructura de los lípidos de membranas y por consiguiente la estructura y funciones de las mismas.**
- **Los lipoperóxidos producen modificaciones de las proteínas asociadas a membranas (enzimas, receptores, canales), por lo que se alteran también las funciones de las membranas.**
- **Los hidroperóxidos lipídicos producen activación de la NOX, con aumento de superóxido, daño a las células musculares lisas vasculares, desestabilización y ruptura de plaquetas.**
- **Los isoprostanos, sobre todo la isoprostaglandina F2 α es un potente vasoconstrictor y antinatriurético renal.**
- **Acumulación de LDL oxidadas.**

Efectos de las ER sobre las proteínas.

- **Formación de grupos carbonilos en proteínas agredidas.**
- **Oxidación de grupos sulfhidrilos con formación de puentes disulfuros entre proteínas o subunidades con formación de agregados.**
- **Ruptura de enlaces peptídicos y fragmentación de proteínas.**
- **Formación de hidroperóxidos proteicos por reacción con radicales alcoxilos.**
- **Modificación de proteínas por el 4 hidroxí 2 nonenal y de las tirosinas por el peroxinitrito.**
- **Represión de la expresión de genes por inhibición, alteración o destrucción de factores transcripcionales.**
- **Activación o inactivación de enzimas.**

Efectos de las ER sobre los ácidos nucleicos.

- En dependencia del tipo de ER atacante se producen varias modificaciones a las bases nitrogenadas.
- El $O_2^{\cdot 1}$ y los radicales peroxilos oxidan a la guanina con formación de entre otros productos de la 8-oxodg.
- El $\cdot OH$ provoca múltiples cambios en las 4 bases nitrogenadas.
- El peroxinitrito provoca la formación de xantina, hipoxantina y 8-nitroguanina.
- Rompimiento de cadenas simples y dobles.
- Formación de enlaces cruzados con otras biomoléculas.
- Delecciones en el ADN mitocondrial.



Evaluación biológica del estrés oxidativo.

LOS INDICADORES UTILIZADOS PUEDEN SER SEPARADOS EN TRES GRUPOS.

- ❖ Medida directa de los radicales libres.**
- ❖ Determinación de las defensas antioxidantes.**
- ❖ Evaluación del efecto del estrés oxidativo.**

Se incluyen las referencias de los marcadores que se determinaron en nuestro laboratorio.

Evaluación biológica del estrés oxidativo.

- ❖ **Medida directa de los radicales libres.**
- **Se utiliza el método de la Resonancia Paramagnética Electrónica.**

Rana S, y otros. 2010

BEŠIĆ, EMIR, ZRINKA RAJIĆ y DAVOR ŠAKIĆ. 2024

❖ **Determinación del estado de las defensas antioxidantes.**

Se utiliza la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) y las técnicas espectrofotométricas, en material biológico (suero o plasma, orina o tejido).

▪ **Dosificación de vitaminas antioxidantes (Provitamina A, A, C, E).**

Serum vitamin C (ascorbic acid)- Dinitrophenylhydrazine method. Manual for nutrition surveys. Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense (ICNND)Washington DC: Gort Print Office. 1963: 117.

Thurham, D. I., Smith, E., Flora and S. P. (1998) “Concurrent Liquid-Chromatographic Assay of **Retinol, alpha-Tocopherol, beta-Carotene, alfa-Carotene, Lycopene, and beta-Cryptoxantin in Plasma** with Tocopherol Acetate as Internal Standart”, Clinical Chemistry, 34 377-381.

- **Dosificación de elementos traza (Se, Cu, Zn, Mn).**

Zn. Espectrofotometría de absorción atómica, según el PNO CMI del CENLAC. Centro NACIONAL DE Salud Animal.

- **Determinación de la actividad de enzimas antioxidantes.**

Marklund, S. and Marklund, G. (1974) “Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol as a convenient assay for **superoxide dismutase**”, European Journal of Biochemistry, 47 469-74.

Taysi S, Polat F, Gul M, Sari RA, Bakan E. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidants enzymes in serum (**catalase**) of patients with rheumatoid arthritis. Reumatol Int. 2002;21:200-4.

- **Dosificación del glutatión.**

Beutler E, Duron O, Nelly B. Improved methods for determination of blood glutathione. J Lab Clin Med. 1963; 61:882-90.

- **Dosificación de CoQ.**

- **Dosificación de la capacidad antioxidante total.**

Bahr P, Basulto Y. El **Potencial Reductor Férrico** (FRAP). Un ensayo para evaluar la capacidad antioxidante en suero. Rev Correo Científico Méd Holguín. 2004;8(4).

Benzie, I. F.F.; Strain J.J. The **Feric Reducing Ability of Plasma** (FRAP) as a Measure of ``Antioxidant Power``: The FRAP assay. Annal. Biocem. 1996. 239:70-76.

❖ **Evaluación del efecto del estrés oxidativo.**

➤ **Indicadores de daño a proteínas.**

▪ **Determinación de carbonilos proteicos.**

Levine R, Garland D, Oliver C, Amici A, Climent I, Lenz A, Ahn B, Shaltiel S, Stadtman E. Determination of Carbonyl Content in Oxidatively Modified Proteins. Methods in Enzymology 1990, Vol 186: 464-478

▪ **Productos avanzados de la oxidación de proteínas.**

Witko-Sarsaat V., Friedlander M., et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocytes activation in chronic renal failure. J Immunol 1998; 161: 2524-2532.

▪ **Nitrotirosina, sulfoxido de metionina.**

➤ **Indicadores de daño al ADN.**
(cuantificación de bases modificadas por HPLC, cromatografía gaseosa-espectrofotometría.

- **8- hidroxiguanina (8OHG).**
- **8- dihidroxidesoxiguanina(8OHdG)**
- **Ensayo cometa para detectar daño al ADN celular.**

➤ **Indicadores de daño a lípidos.**

- **MDA.**

Yagi K. Assay for blood plasma or serum. *Methods Enzymol* 1984;105:328–31.

Buege J. and Aust S. Microsomal lipid proxidation. *Methods Enzimol.* 1978; 52, 302-310.

- **MDA + 4-hidoxi nonenal.**

Esterbauer H y Cheeseman K.H. (1990) Determination of aldehydic lipid peroxidation products: **malonaldehyde and 4-hydroxynonenal**. *Meth. Enzymol.* 186: 407-421.

- **Determinación de LDLox.**

- **F2-isoprostanos.**

➤ **Otros biomarcadores relacionados con condiciones específicas.**

- **GSH/GSSG**

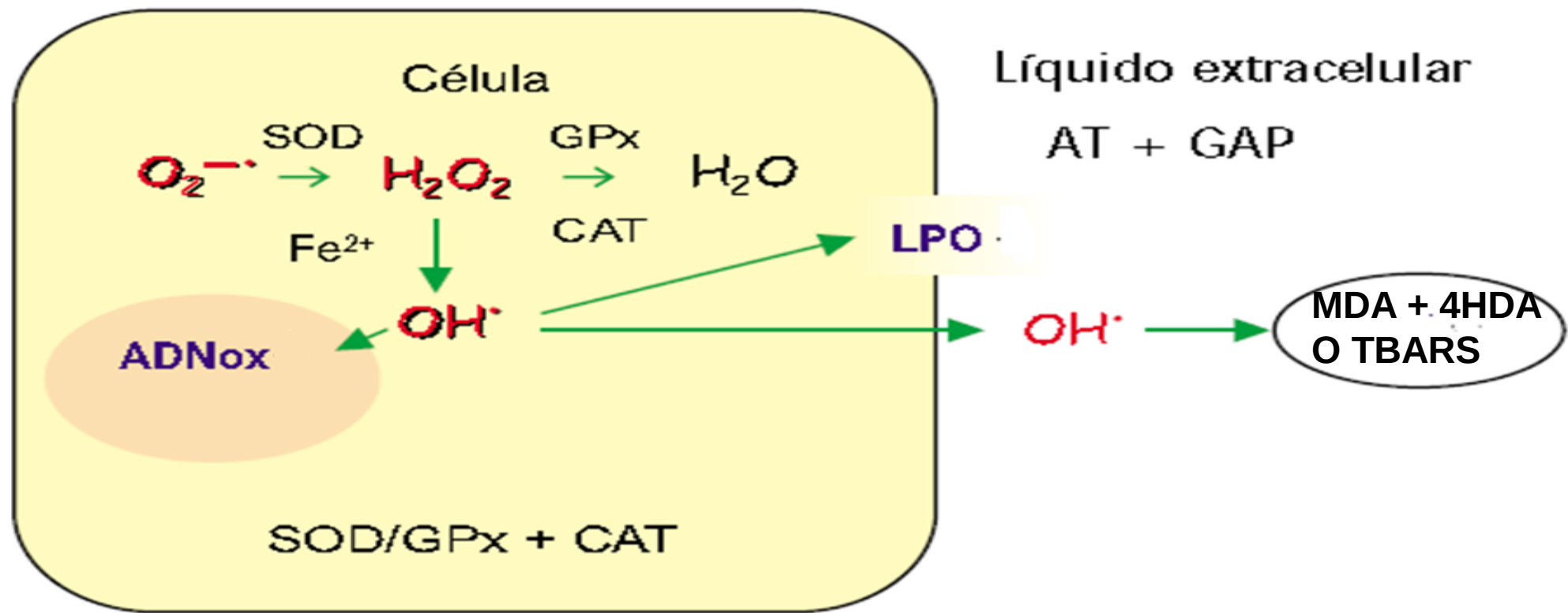
- **Cisteína/cistina**

- **Longitud de telómeros (la disminución indica estrés oxidativo)**

Evaluación biológica del estrés oxidativo.

- **La evaluación del estrés oxidativo por biomarcadores individuales presenta limitaciones al no poder analizar el fenómeno de manera integral y dinámica.**

- **Se ha propuesto un constructo que incluye la determinación de:**
 - **La actividad de las enzimas SOD, CAT, GPx intracelular.**
 - **Cálculo de la relación SOD/CAT + GPx**
 - **Determinación de daño al ADN celular.**
 - **Determinación en suero o plasma de la capacidad antioxidante total.**
 - **Determinación de la capacidad antioxidante residual (antioxidantes distintos de la albúmina y el ácido úrico).**
 - **Determinación de indicadores de daño a lípidos en suero o plasma.**



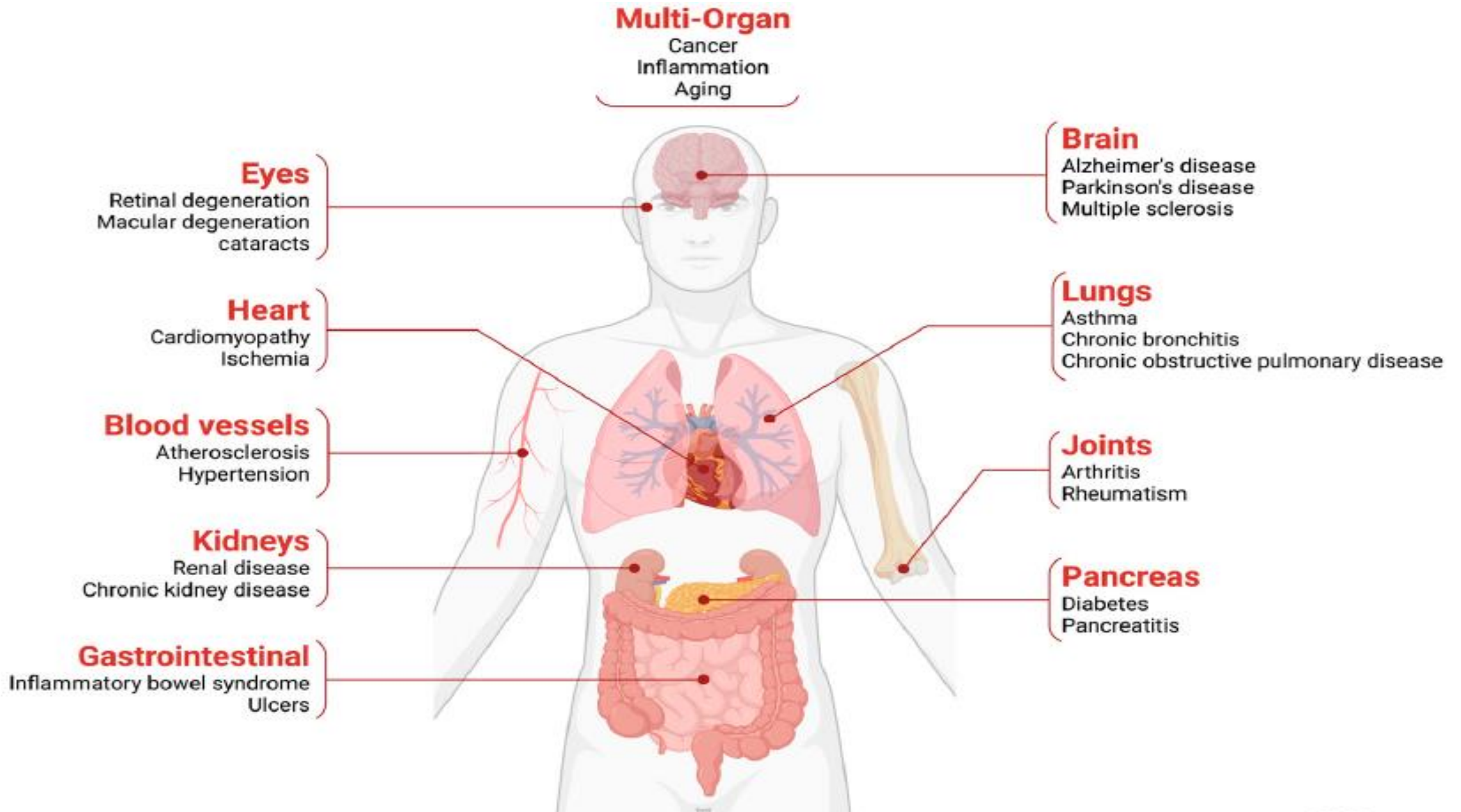
- En dependencia de la actividad de las enzimas antioxidantes y su acción sinérgica, así será la razón SOD/GPx + CAT y la tendencia de la reacción que las involucra a la formación de agua, o a la generación de $OH^{\cdot}$.
- En dependencia de la actuación del $OH^{\cdot}$ a nivel celular y/o su ser la cantidad que va a difundir al líquido extracelular en donde en dependencia de la capacidad antioxidante del suero o plasma podrá ser amortiguado.
- En dependencia del nivel de $OH^{\cdot}$ generado así será el daño a lípidos de membrana y extracelular y el daño al ADN.

Evaluación biológica del estrés oxidativo.

- **Con este constructo se podrá interpretar el fenómeno y emitir un criterio acerca de la condición del sistema antioxidante por ende del estrés oxidativo.**
- **Se pueden definir las siguientes condiciones:**
 - **Sistema antioxidante eficiente.**
 - **Sistema con deficiente actividad antioxidante enzimática.**
 - **Sistema con una deficiente actividad antioxidante exógena.**
 - **Sistema con una deficiente actividad antioxidante global.**

**Participación de las reacciones oxidativas
en la evolución de diferentes enfermedades.**

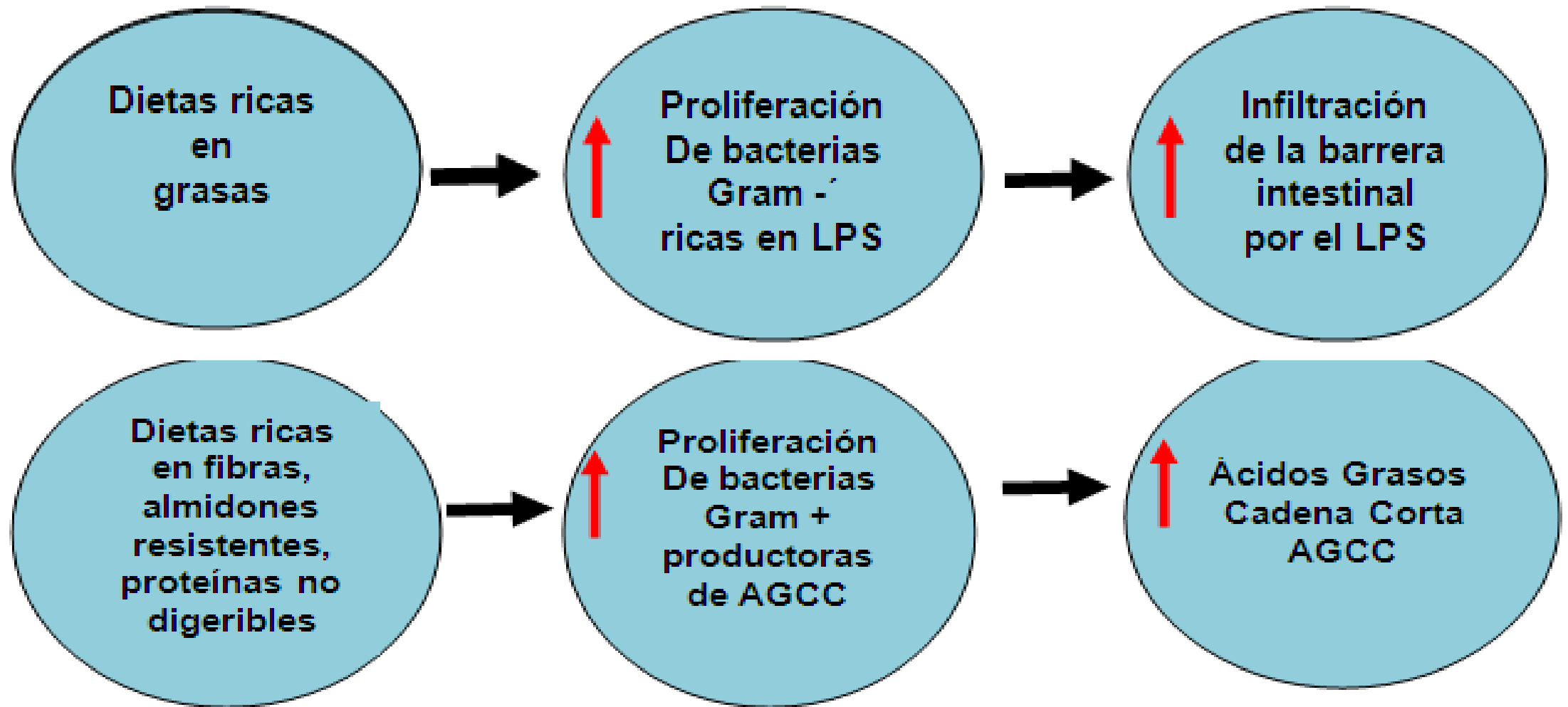
El estrés oxidativo crónico y las enfermedades humanas.



A propósito de la influencia de la dieta en la microbiota intestinal y los productos de su actividad en el proceso salud-enfermedad en el humano.

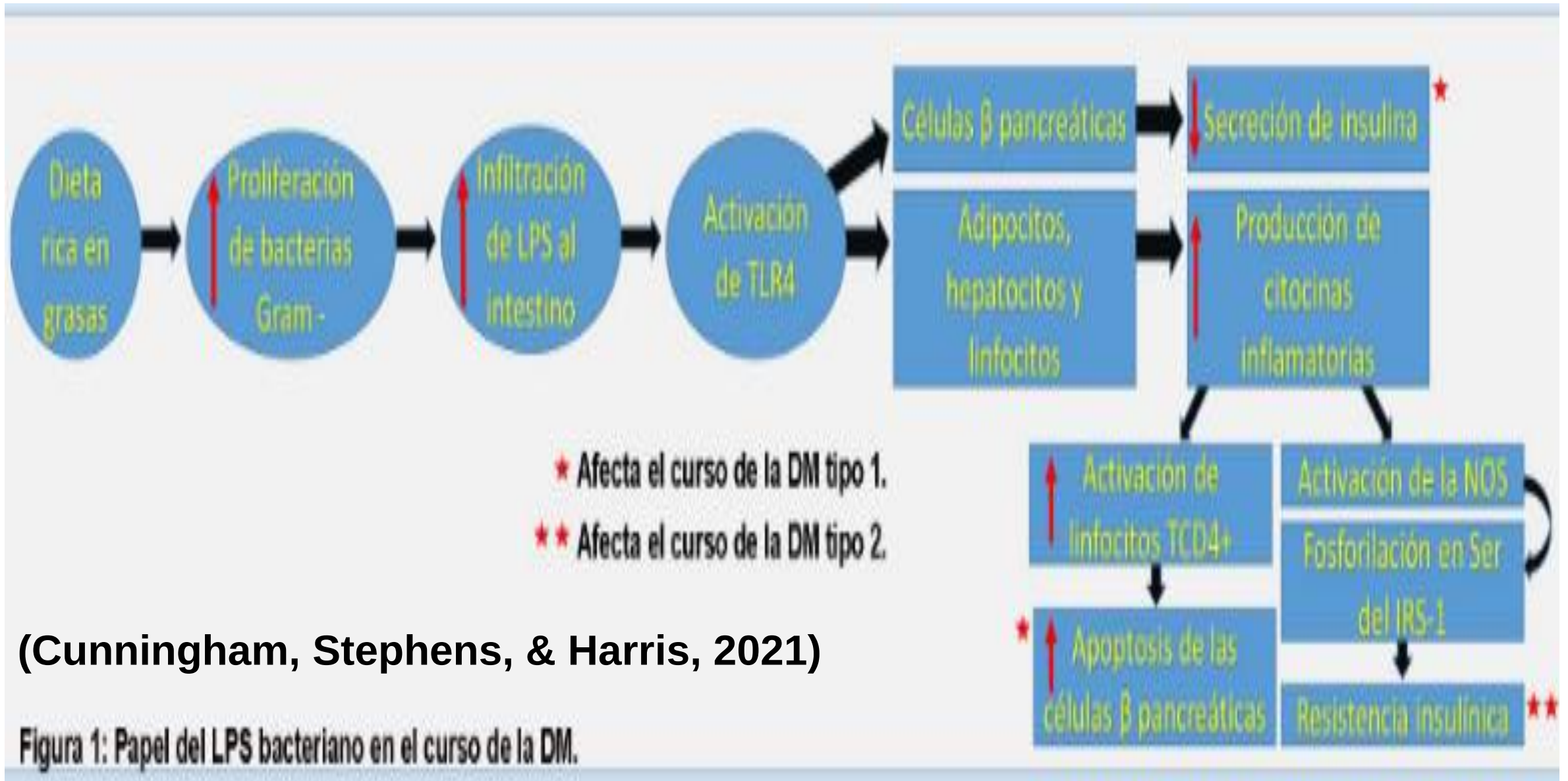
La Diabetes mellitus

Dieta, microbiota intestinal y repercusión de su metabolismo en diferentes enfermedades con énfasis en la Diabetes mellitus.



(Cunningham, Stephens, & Harris, 2021)

Dieta, microbiota intestinal y su papel en el desarrollo de la Diabetes mellitus.

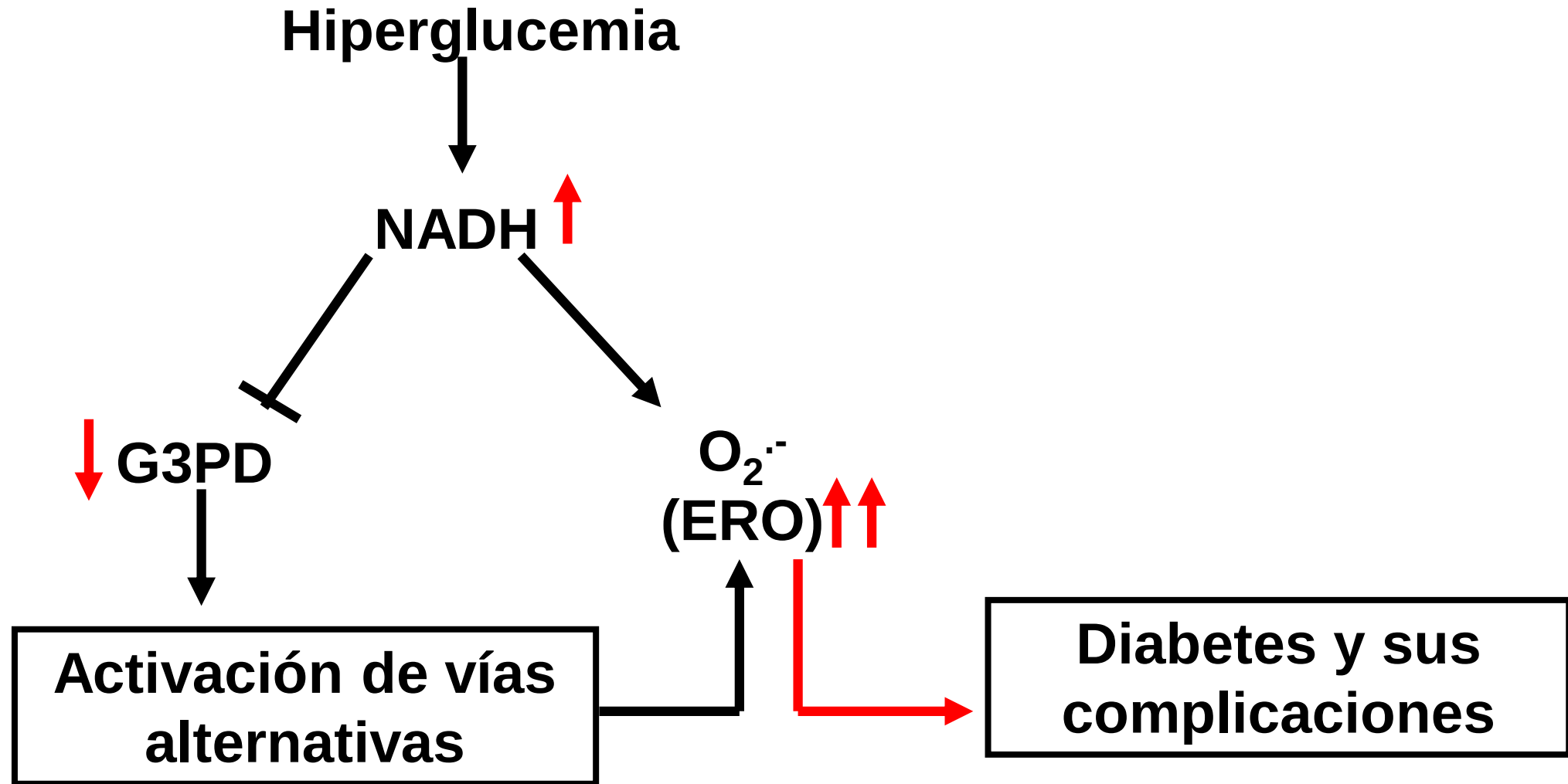


Papel de los AGCC en el curso de la Diabetes mellitus

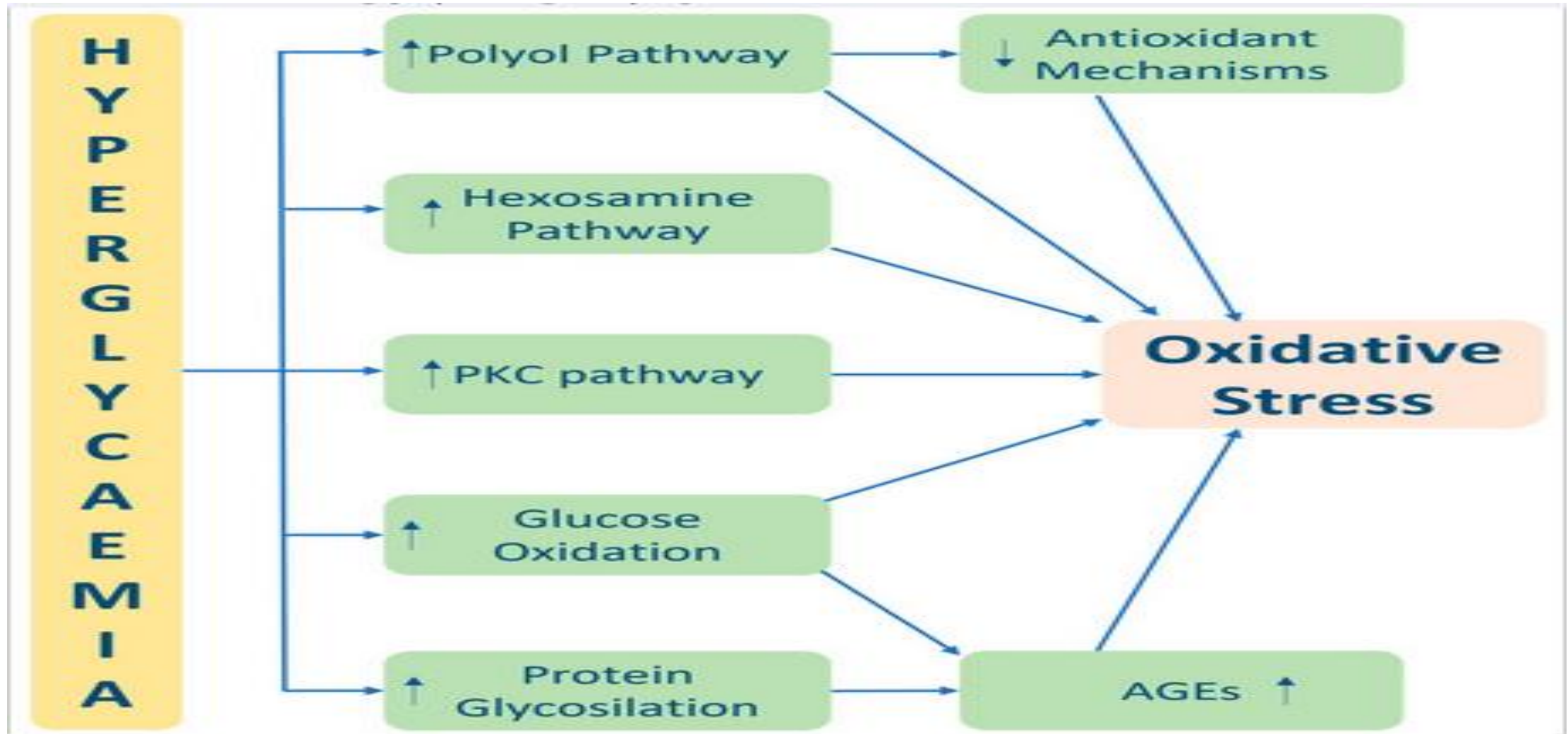


(Cunningham, Stephens, & Harris, 2021)

La formación de ERO relacionada con la hiperglucemia induce glucotoxicidad.

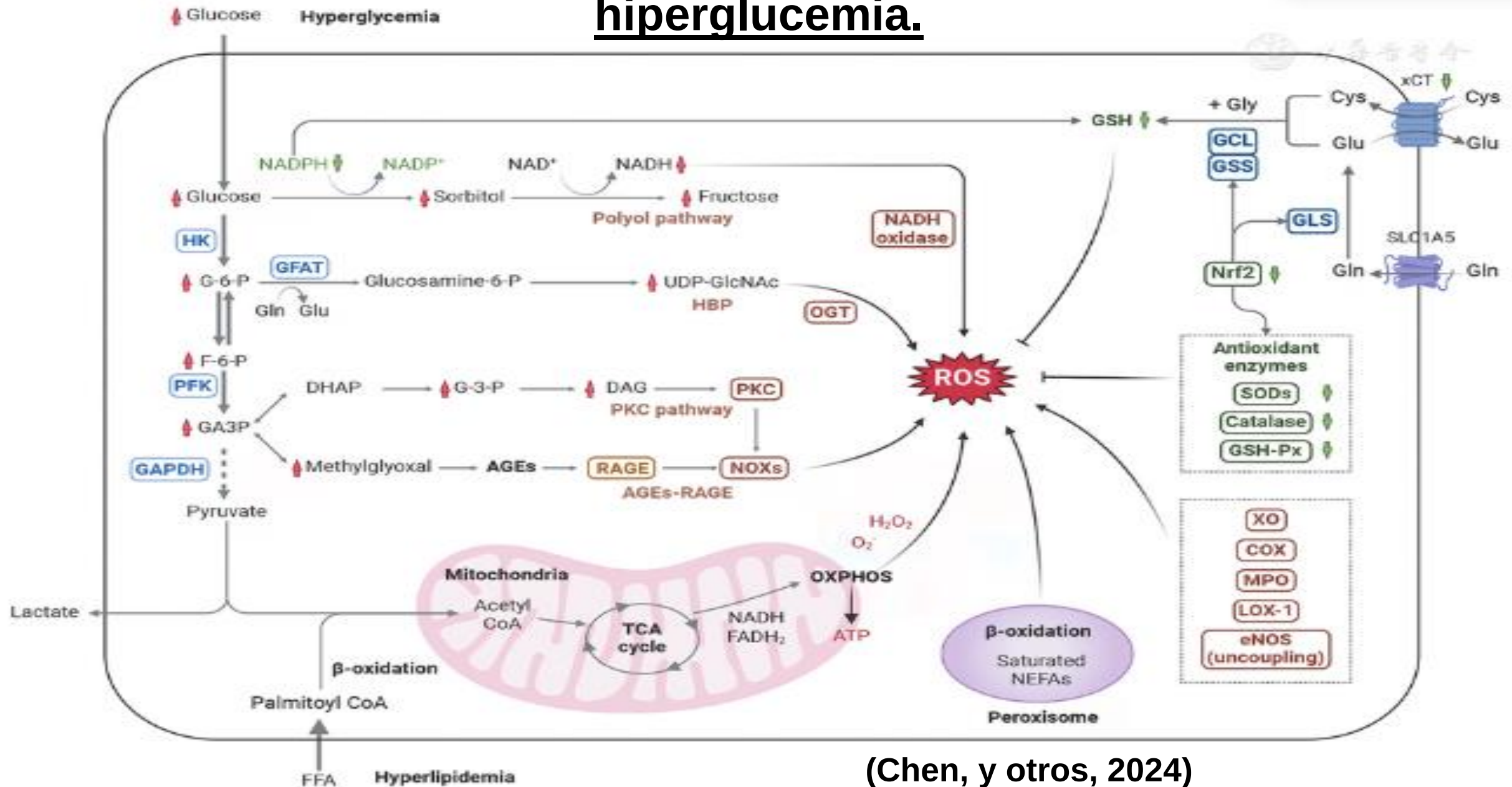


Principales mecanismos mediante los cuales la hiperglucemia conduce al estrés oxidativo en la Diabetes mellitus.



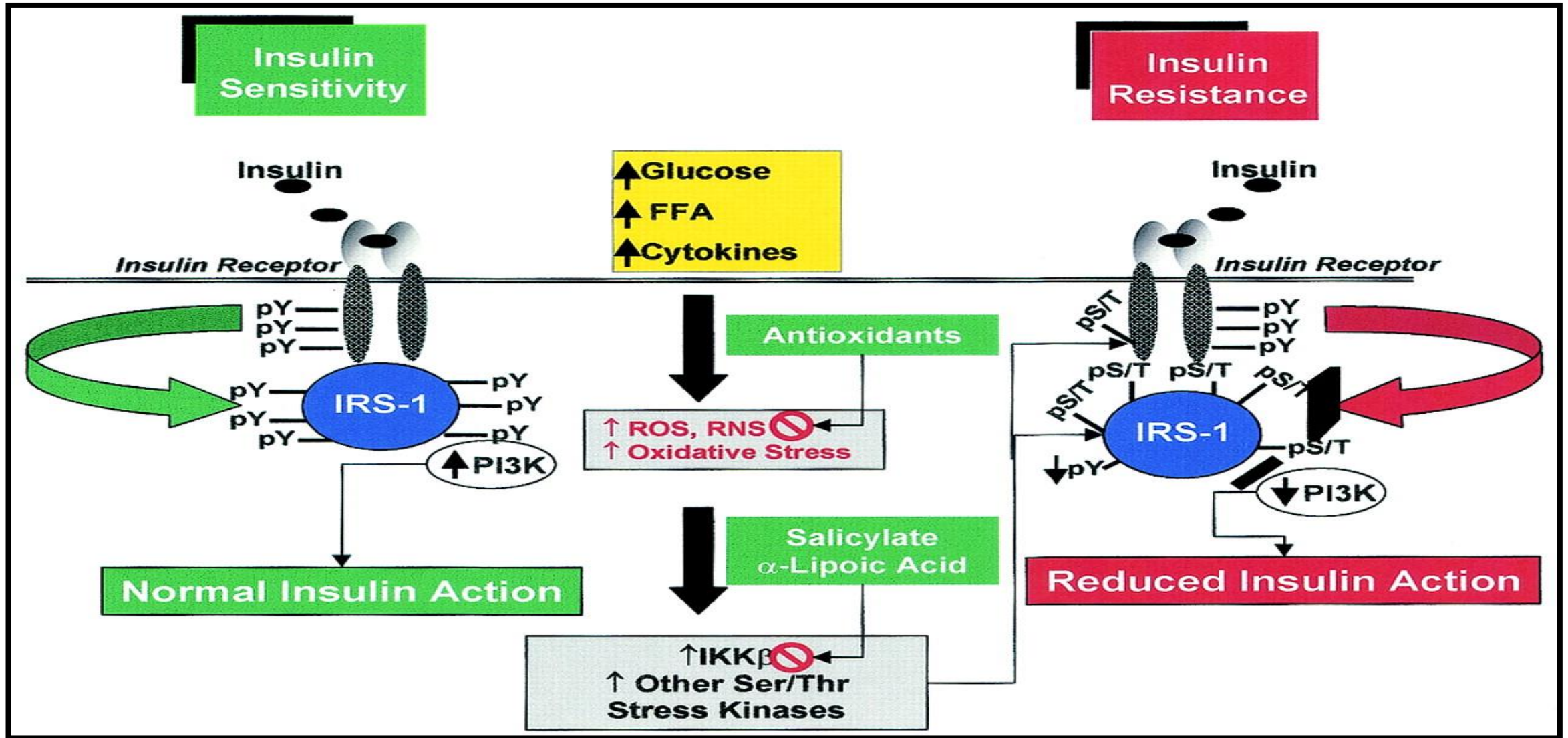
(Caturano, y otros, 2023)

Vías implicadas en la producción de ERO y el estrés oxidativo en hiperglucemia.



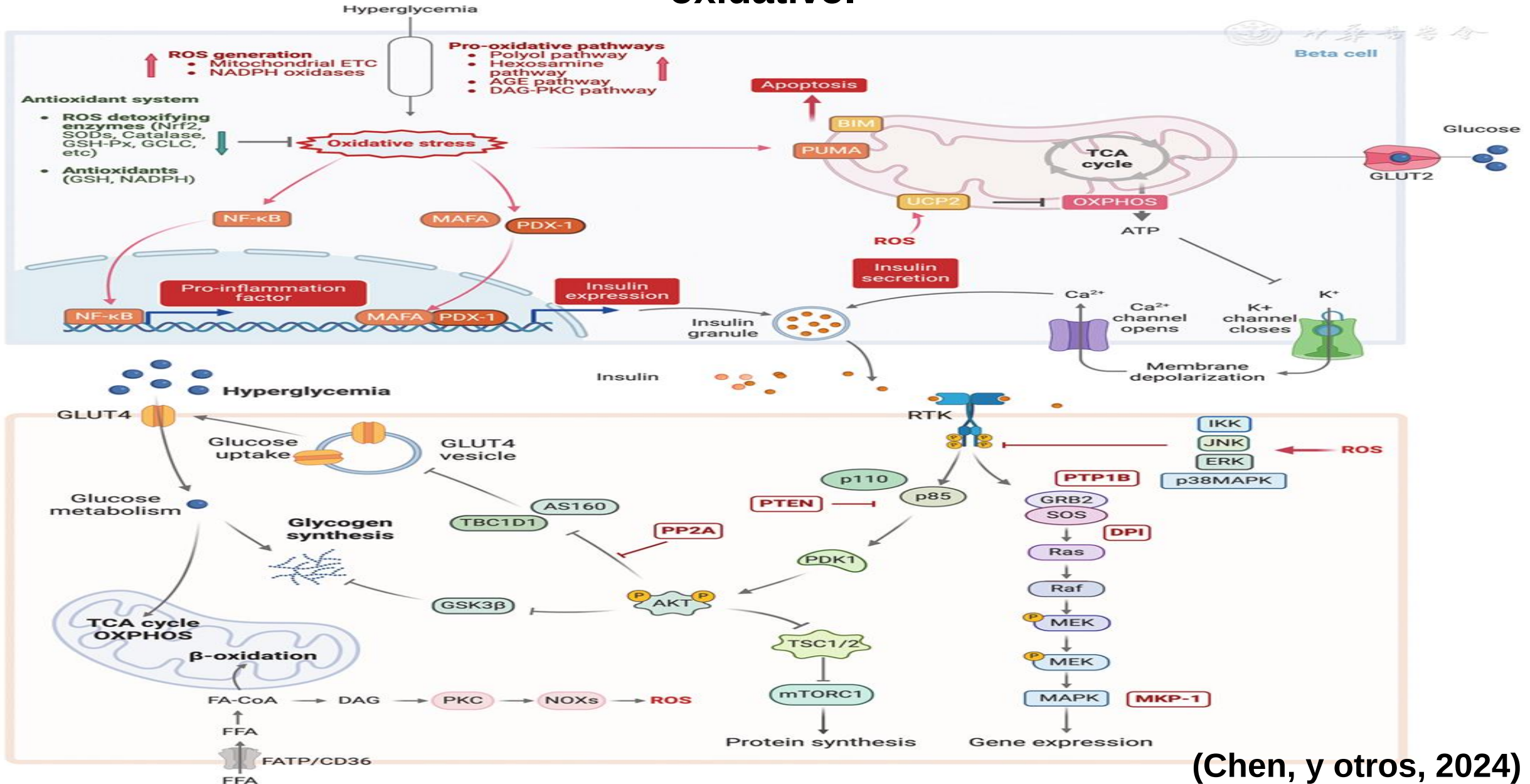
(Chen, y otros, 2024)

Resistencia a la insulina provocada por el EO.



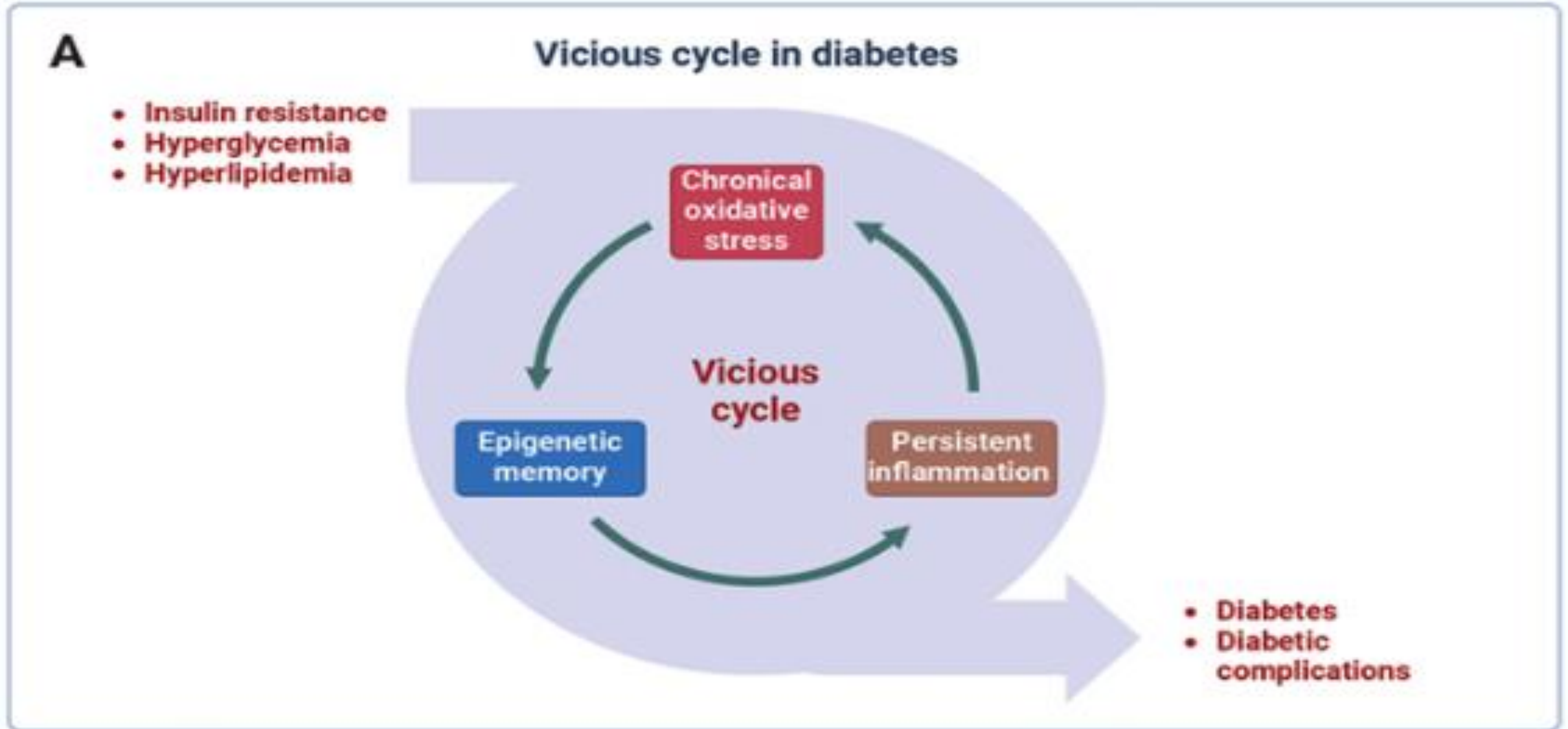
(García, y otros, 2020)

Inhibición de la producción de insulina y resistencia a la misma por el estrés oxidativo.

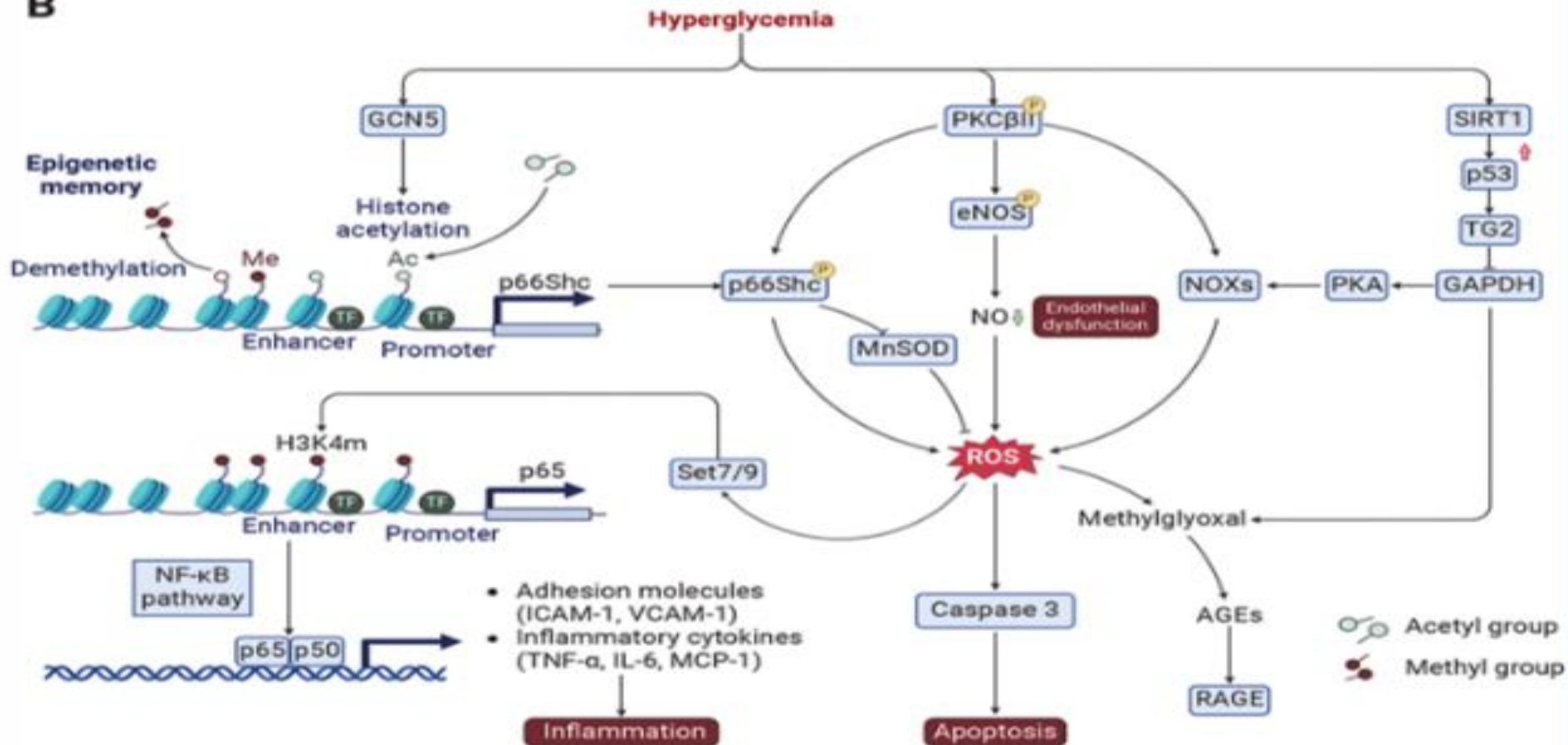


(Chen, y otros, 2024)

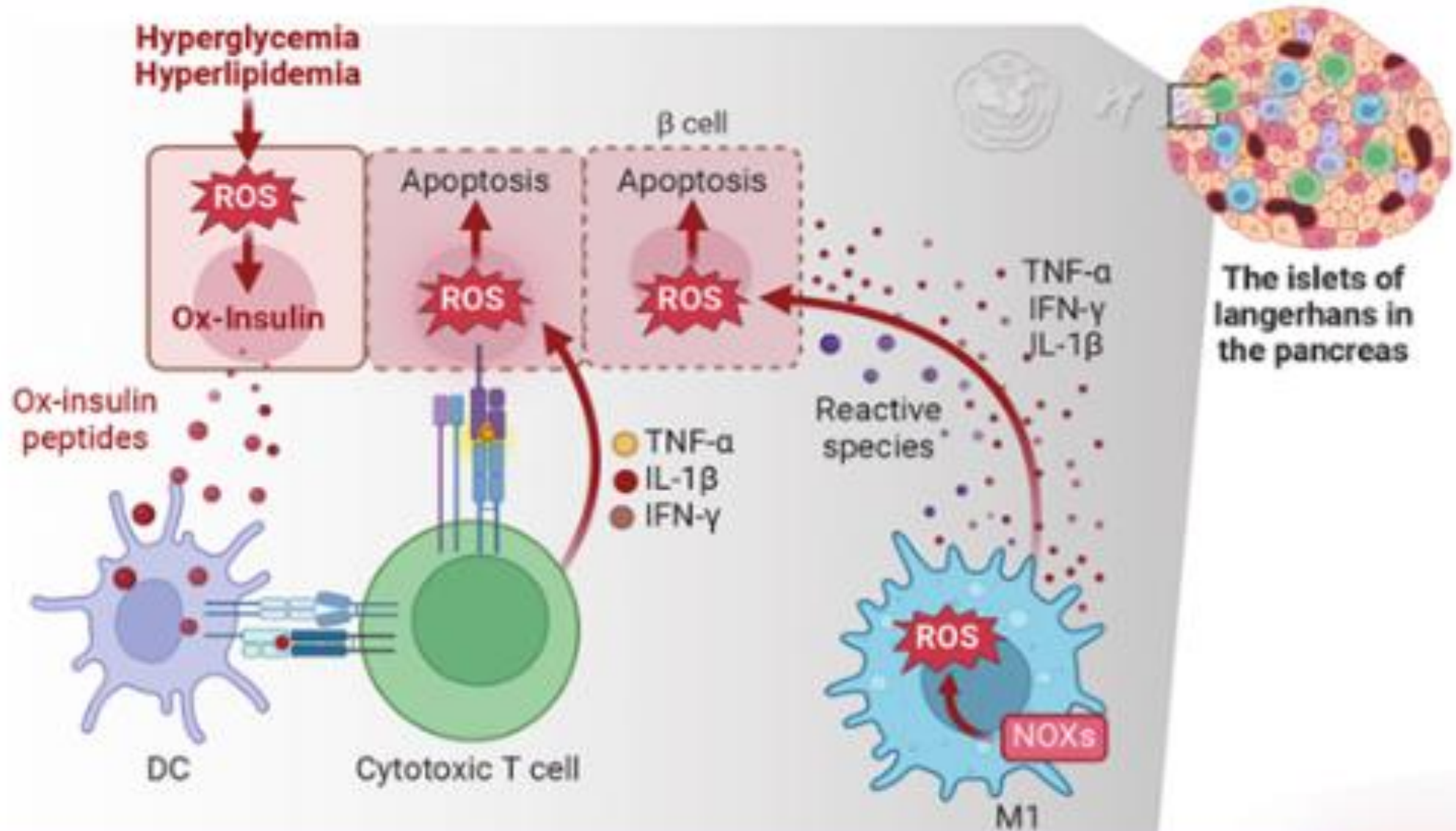
El círculo vicioso del estrés oxidativo, la memoria epigenética y la inflamación persistente.



(Chen, y otros, 2024)

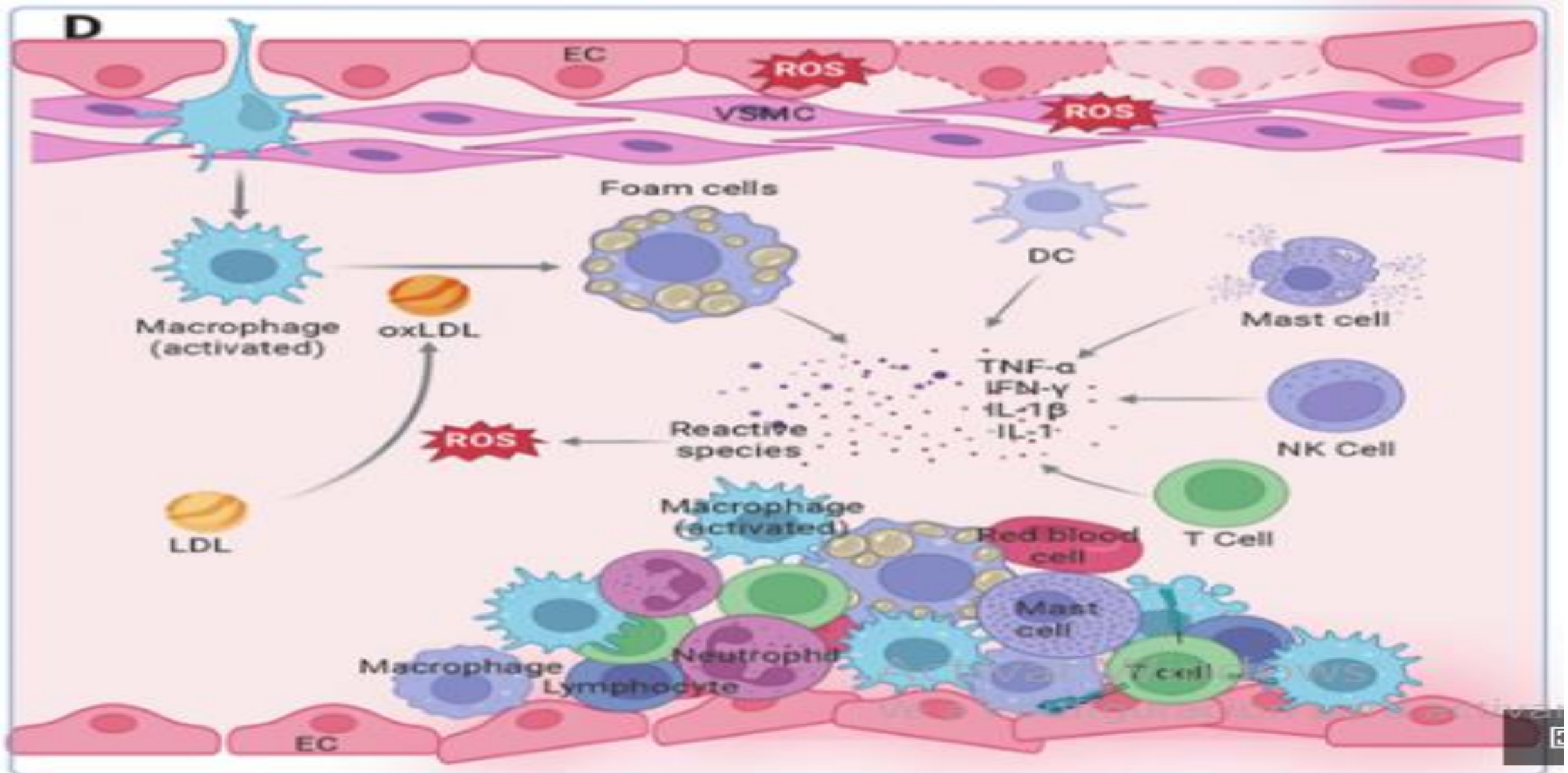
B

(Chen, y otros, 2024)

C

(Chen, y otros, 2024)

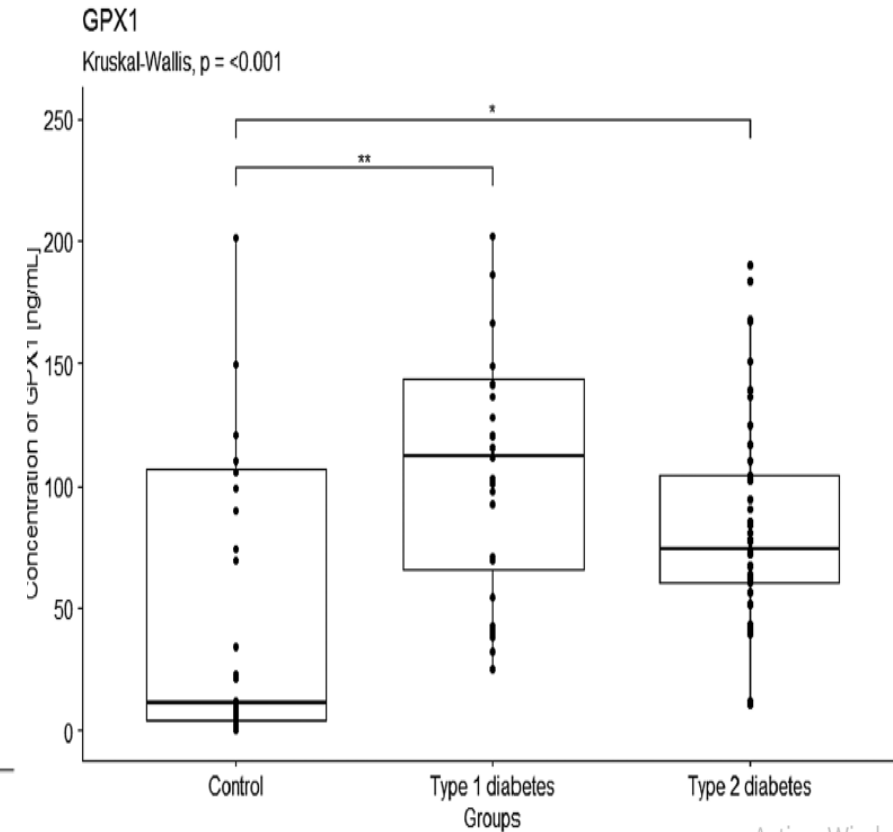
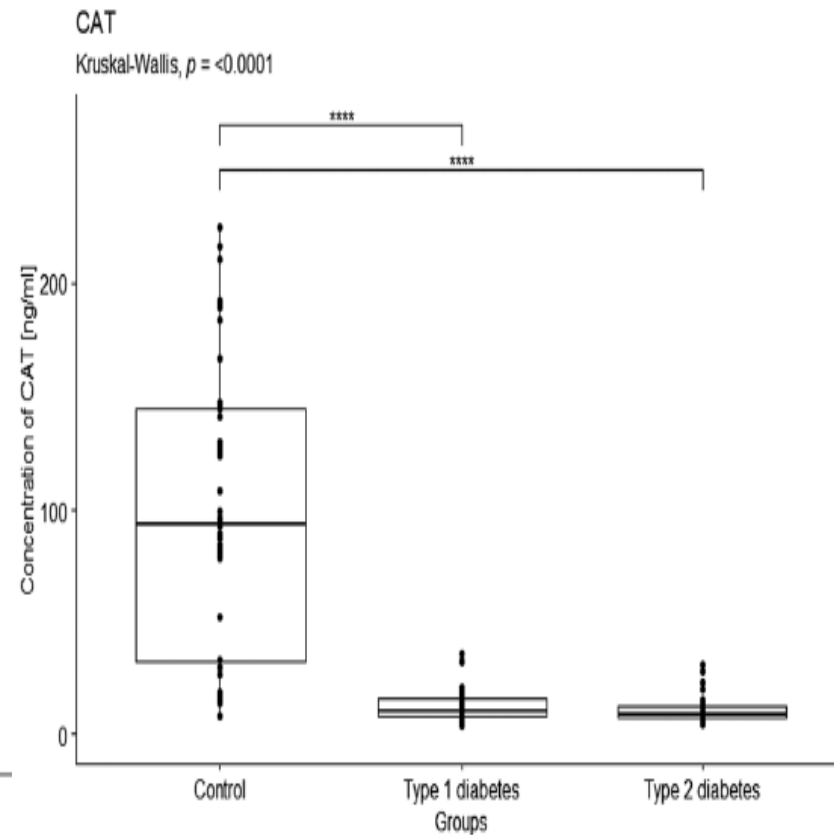
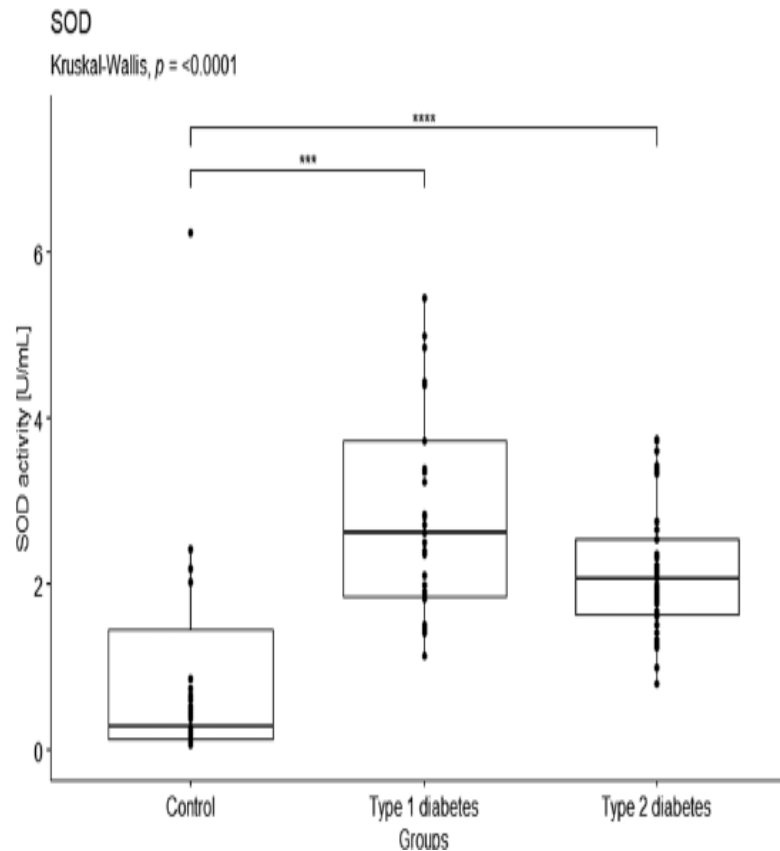
Oxidación de las LDL y aumento de la producción de ERO a nivel del endotelio vascular.



(Chen, y otros, 2024)

Marcadores del estrés oxidativo y la inflamación en la Diabetes mellitus tipo 1 y 2.

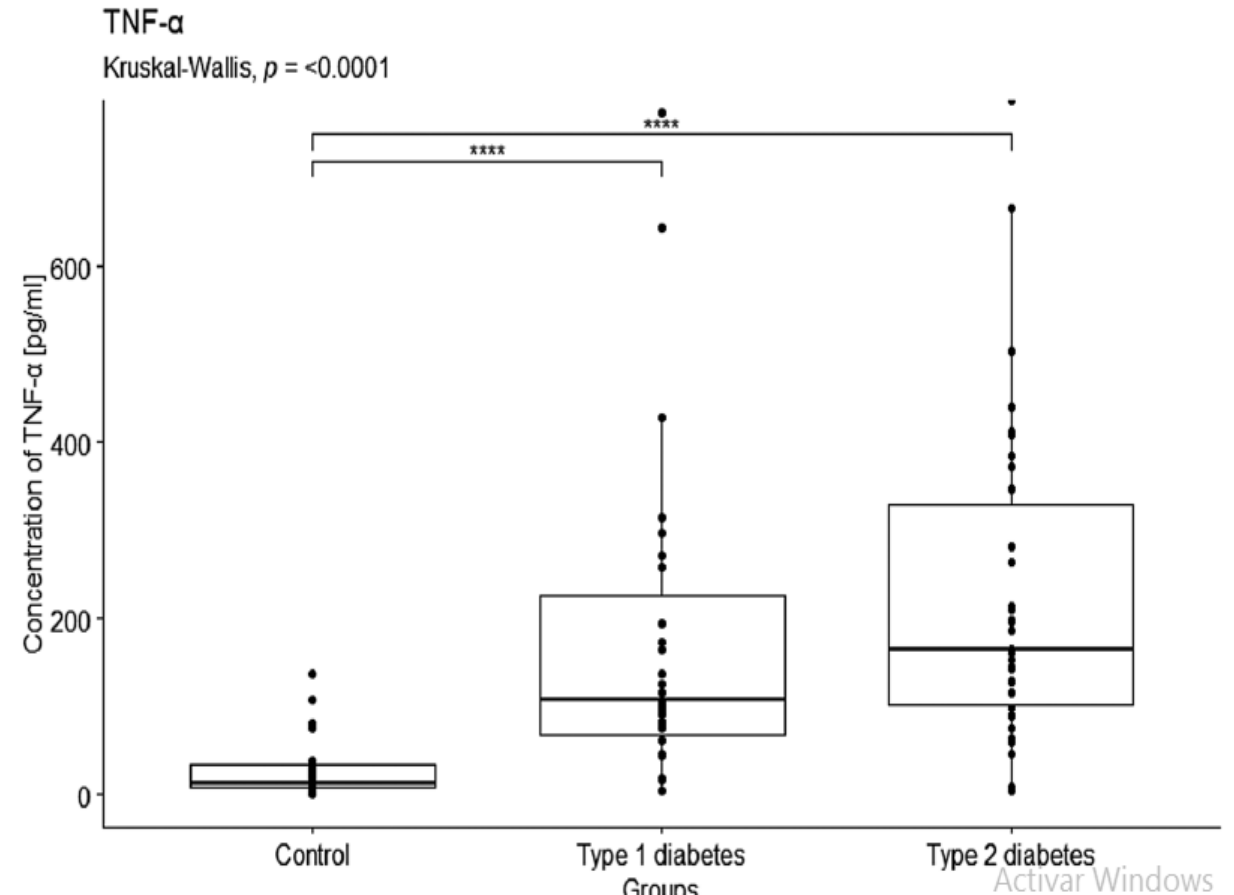
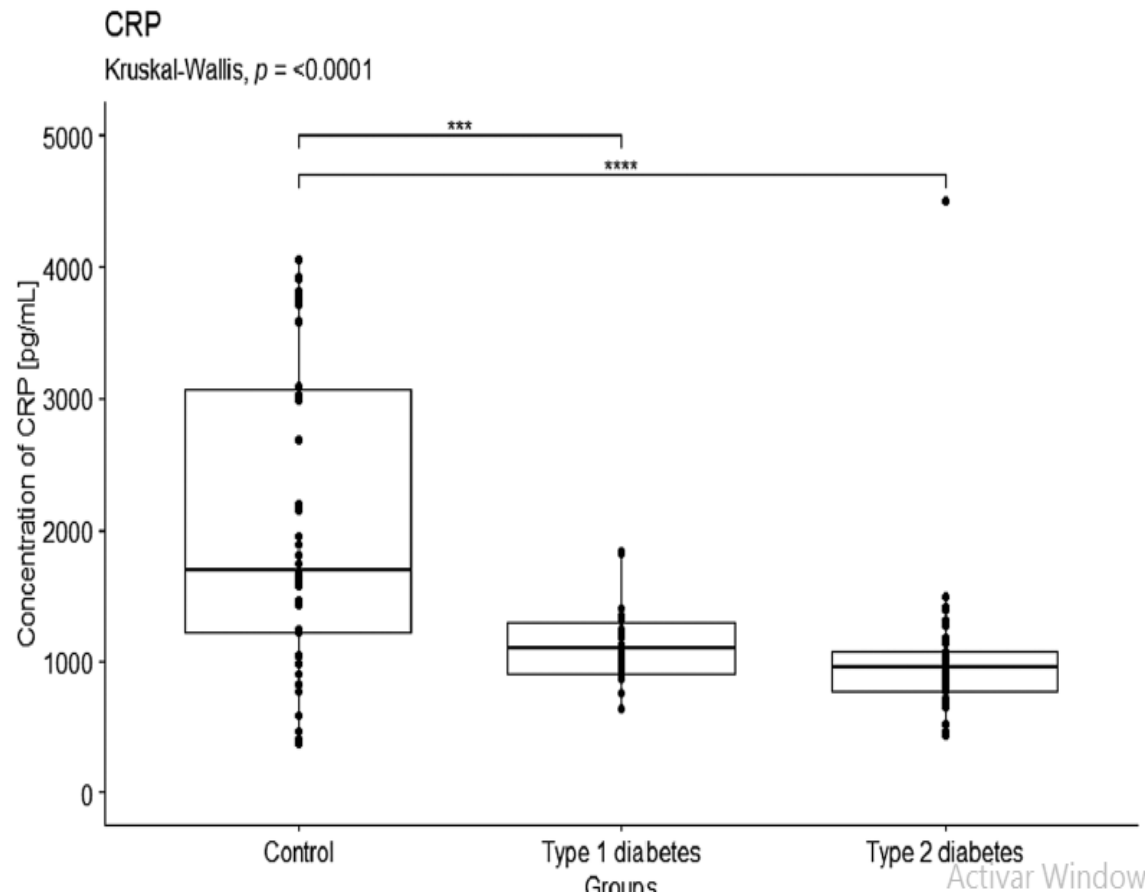
Actividad plasmática de enzimas antioxidantes en grupo control y en el de estudio.



(Cecerska-Heryć, y otros, 2025)

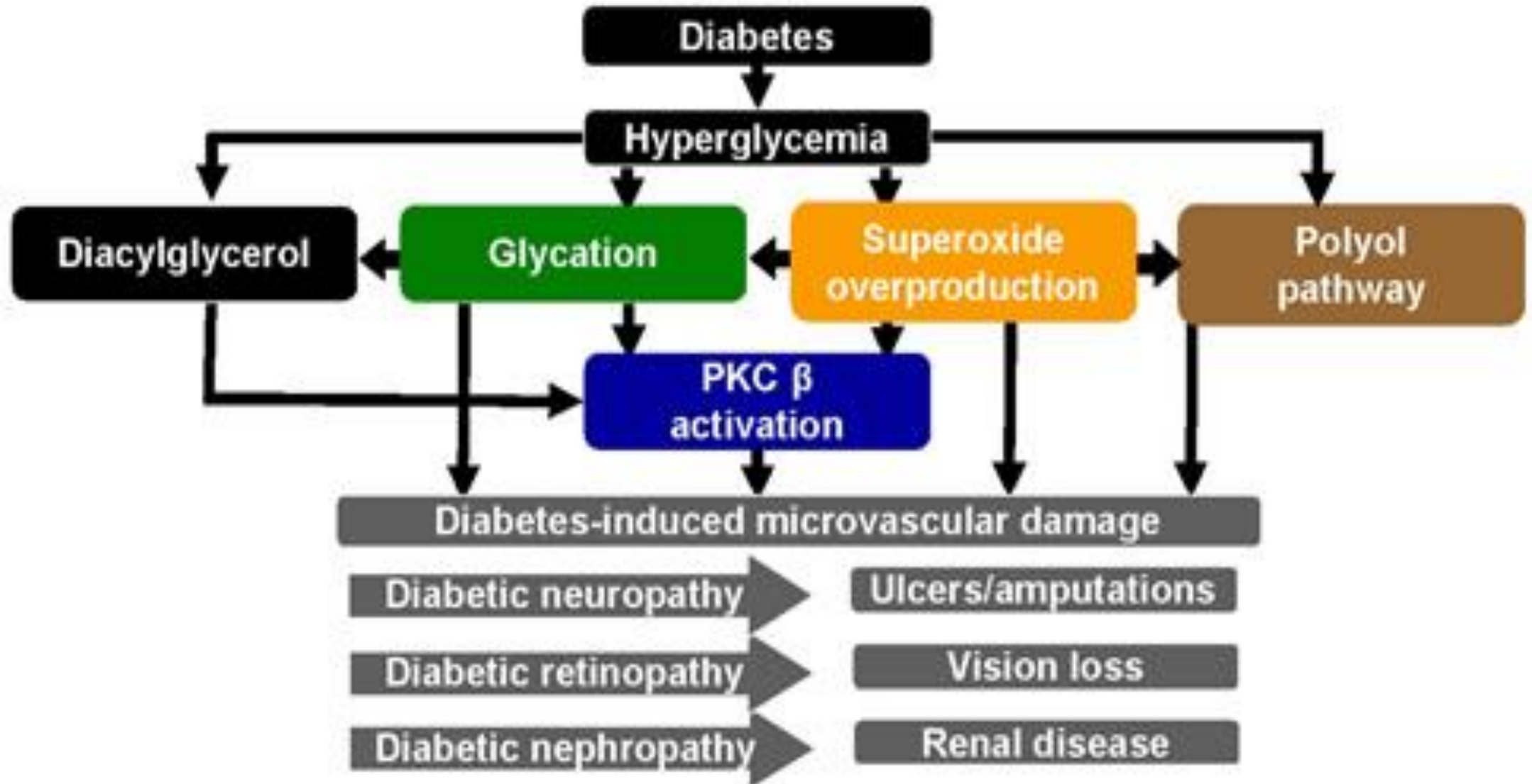
Marcadores del estrés oxidativo y la inflamación en la Diabetes mellitus tipo 1 y 2.

Concentraciones plasmáticas de indicadores de la inflamación en grupo control y en el de estudio.

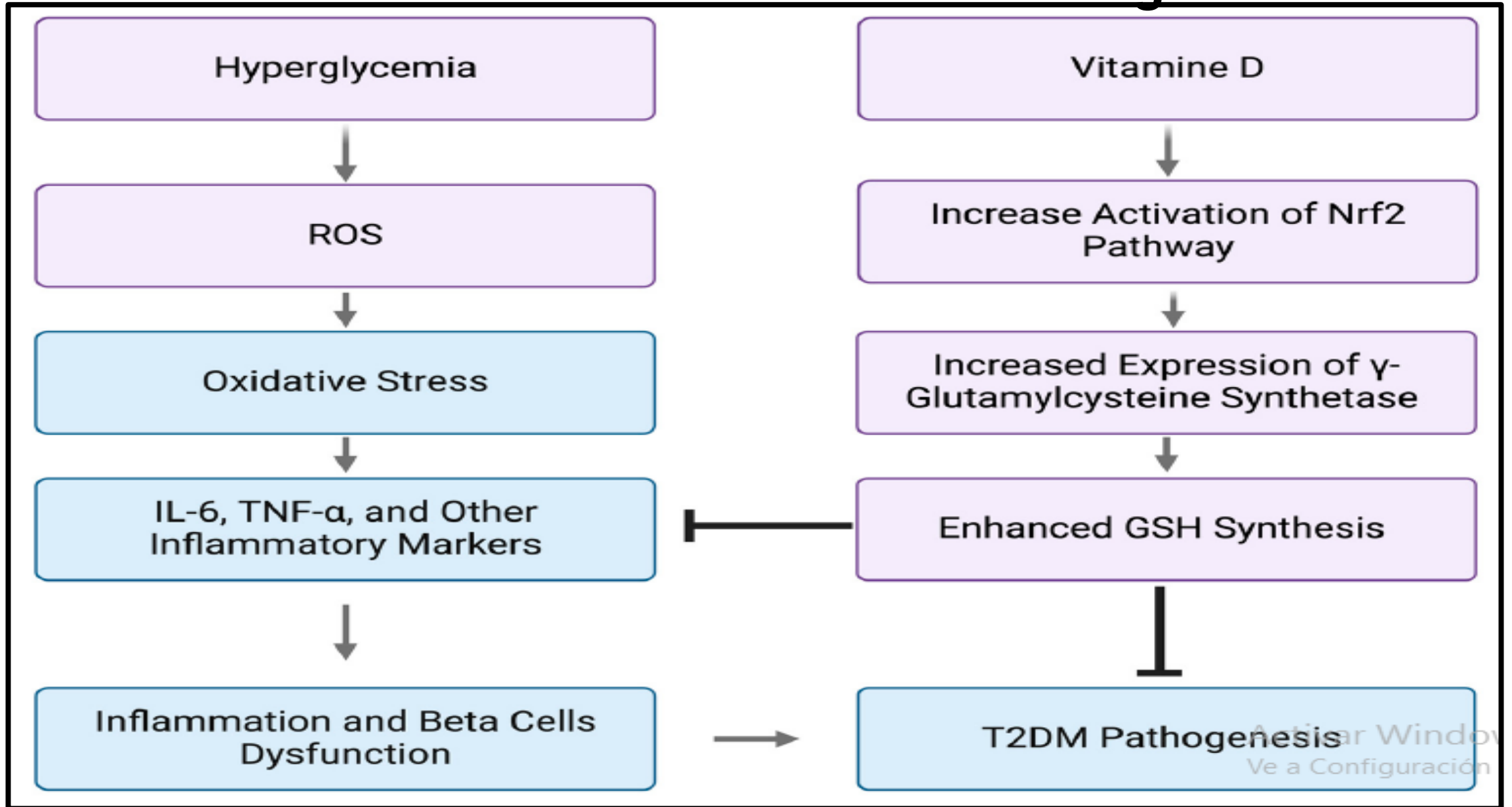


(Cecerska-Heryć, y otros, 2025)

Complicaciones de la Diabetes mellitus

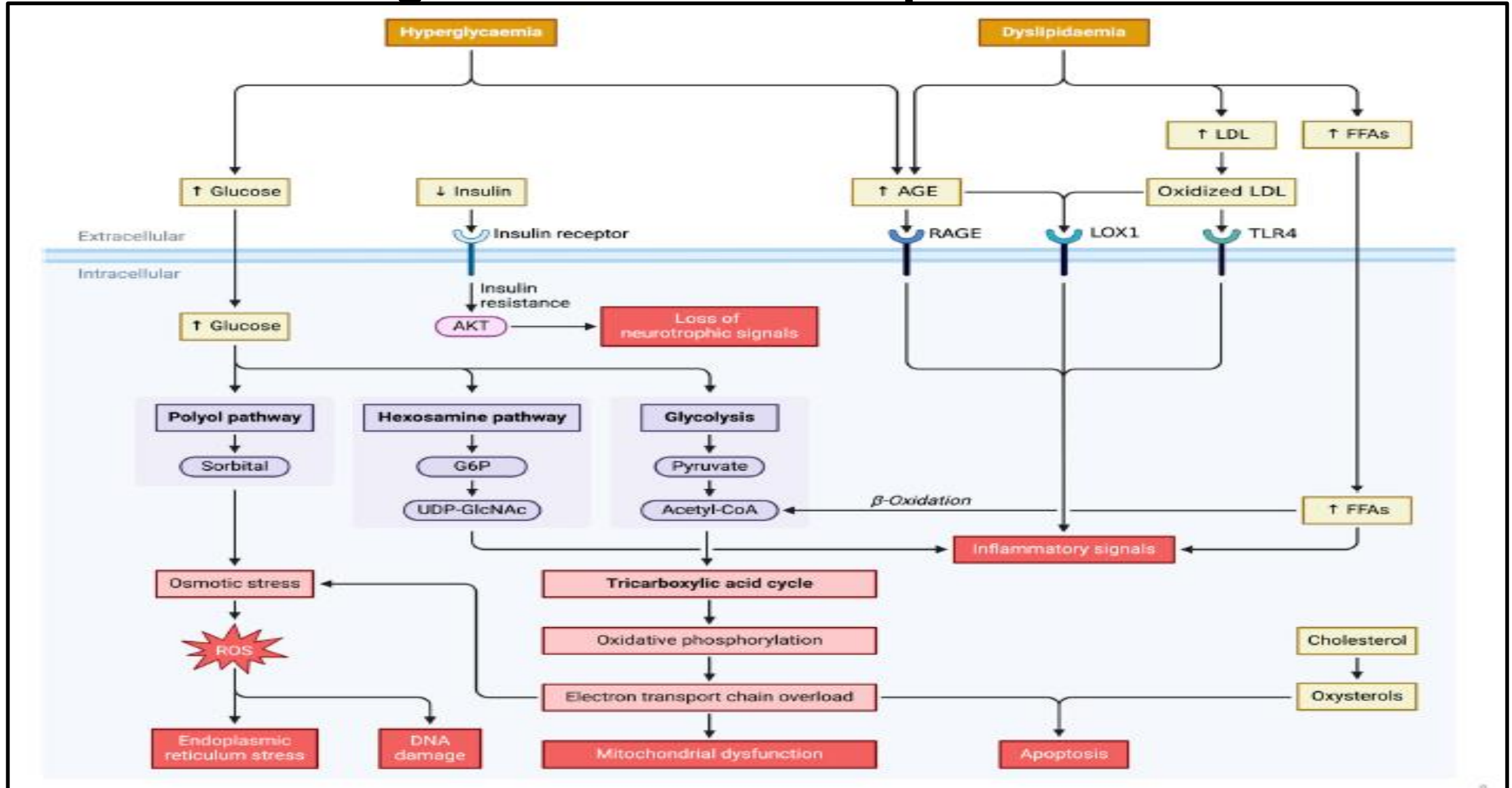


Rol de la vitamina D en la síntesis de glutatión.



(Dawi, y otros, 2025)

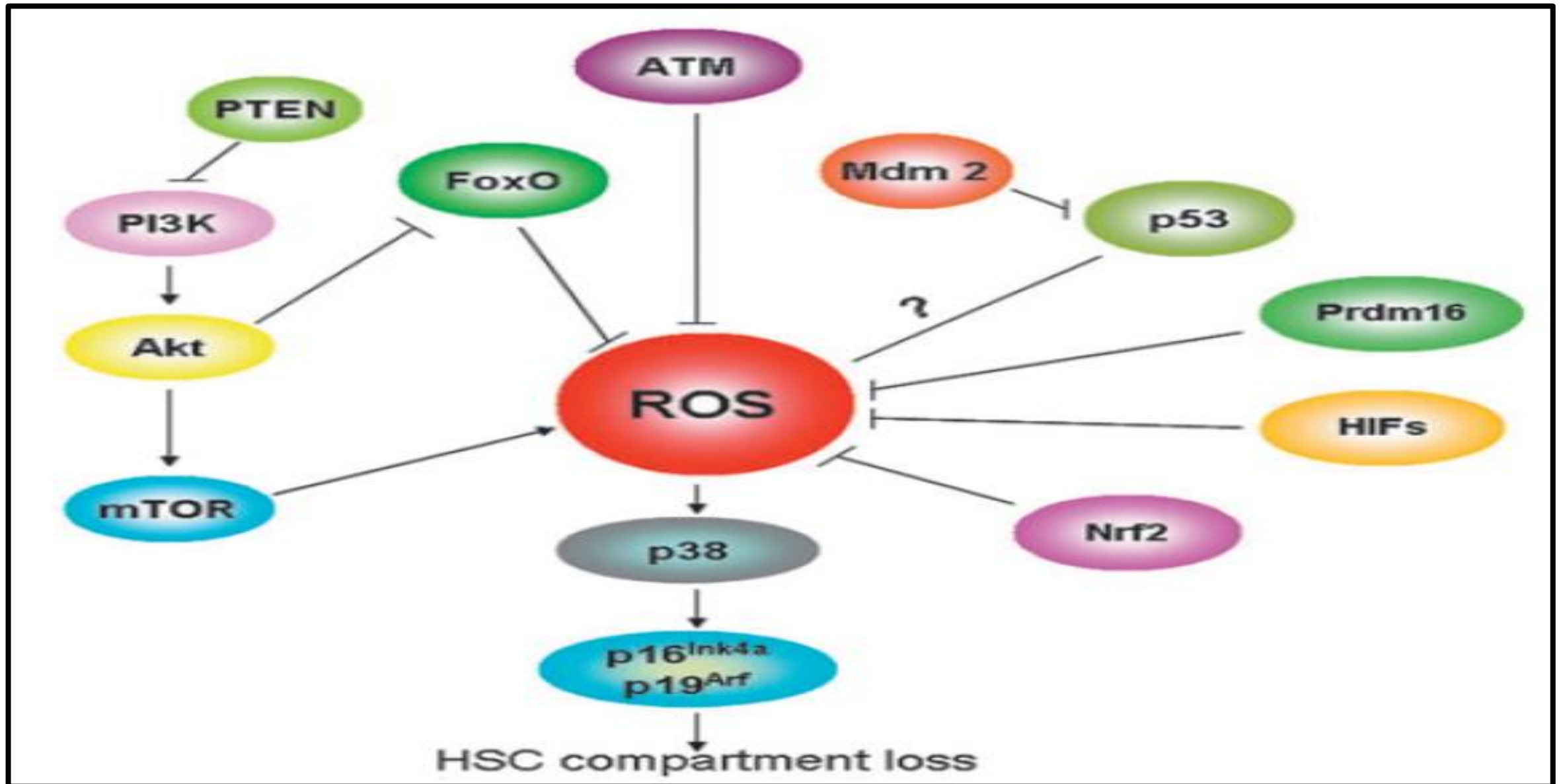
Patogénesis de la neuropatía diabética



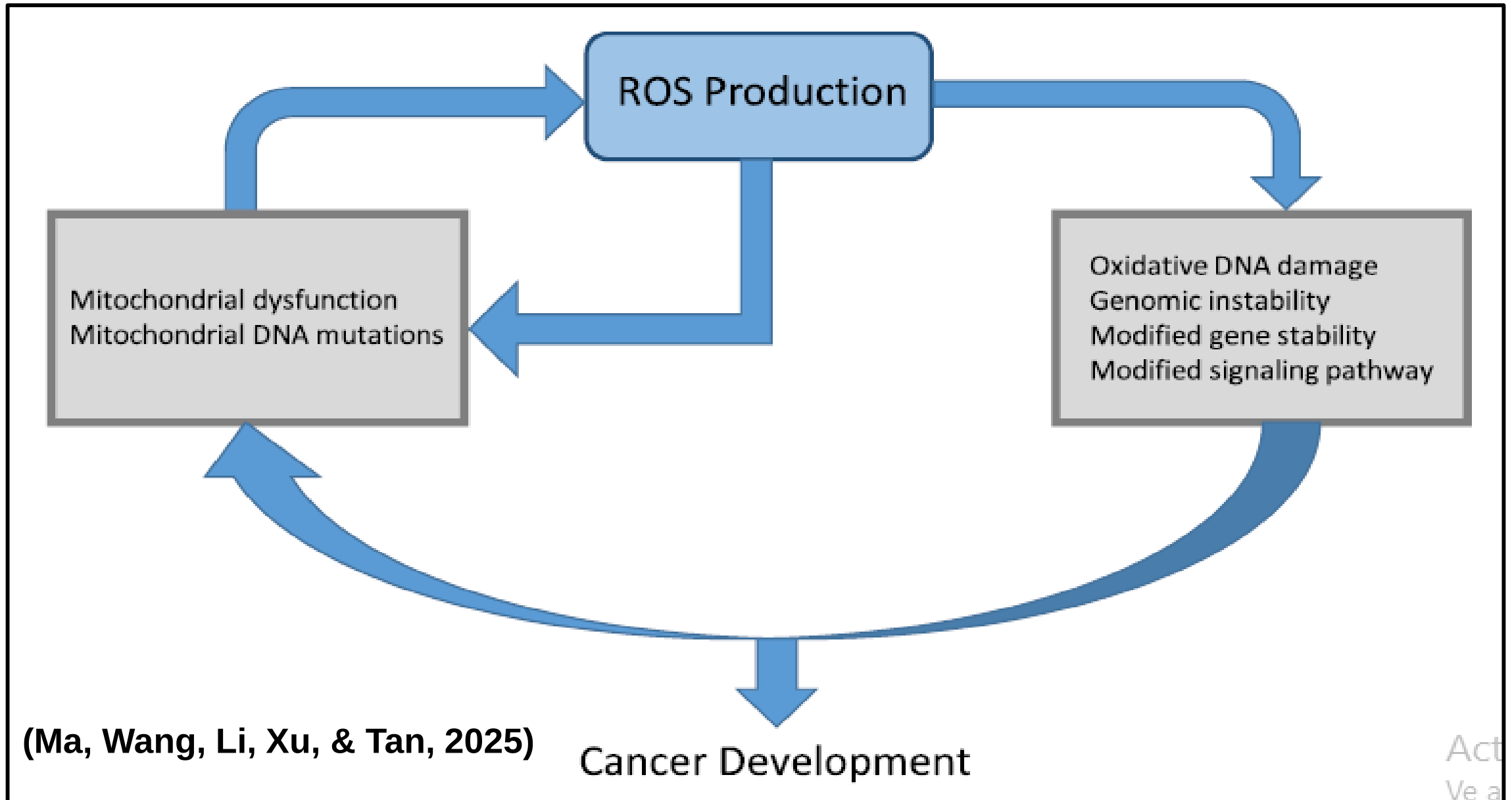
(Dawi, y otros, 2025)

El estrés oxidativo y el cáncer

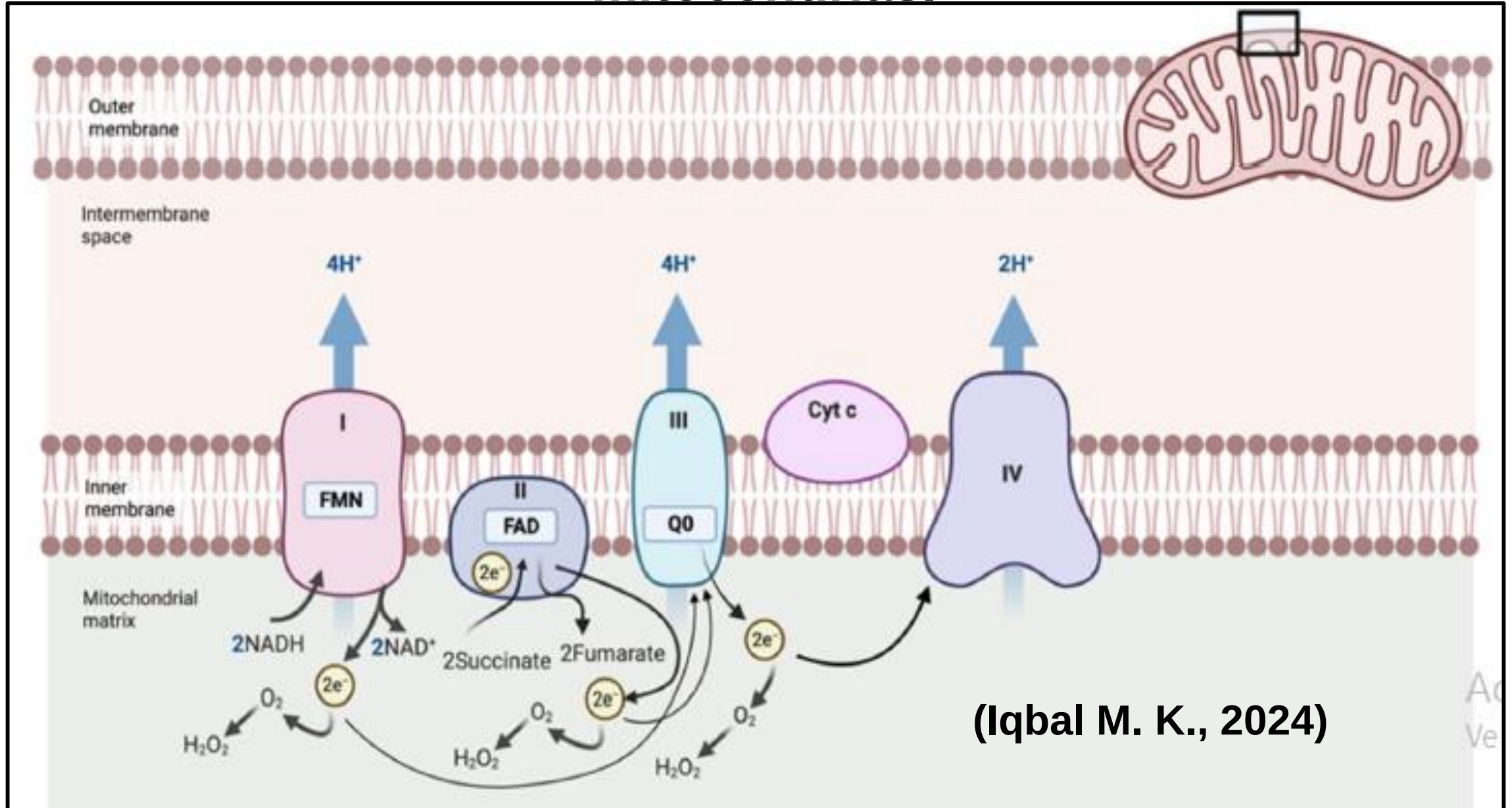
Vías de señalización implicadas en la regulación de las ERO en las células madres hematopoyéticas.



Las ERO juegan un rol esencial en el desarrollo del cáncer.

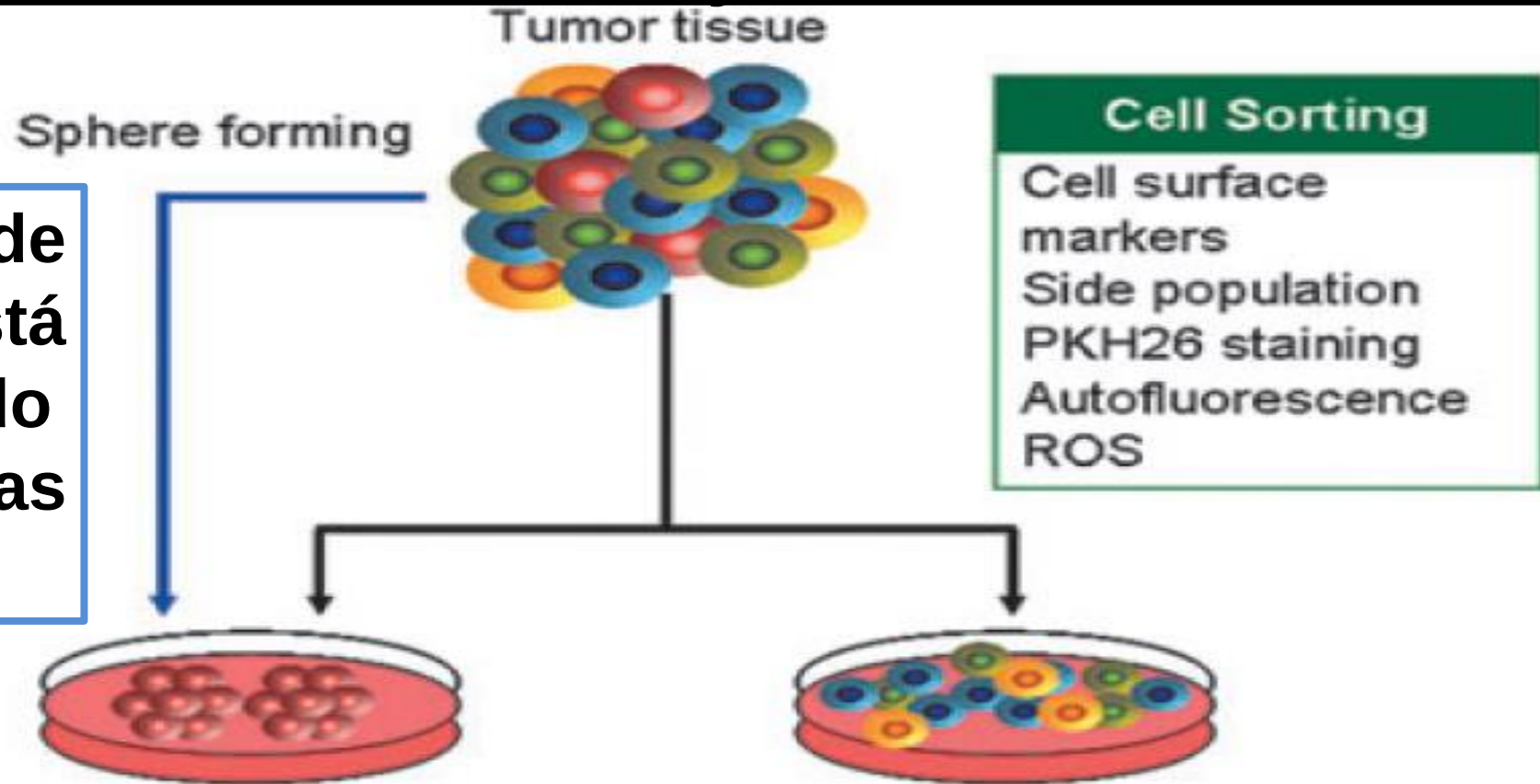


Centros redox implicados en la generación de ERO en las mitocondrias.



Aislamiento de células madres cancerosas utilizando diversos marcadores, incluyendo el nivel de ERO.

El nivel de ERO está incrementado en las células cancerosas.



Differentiated cells



Transit-amplifying cells



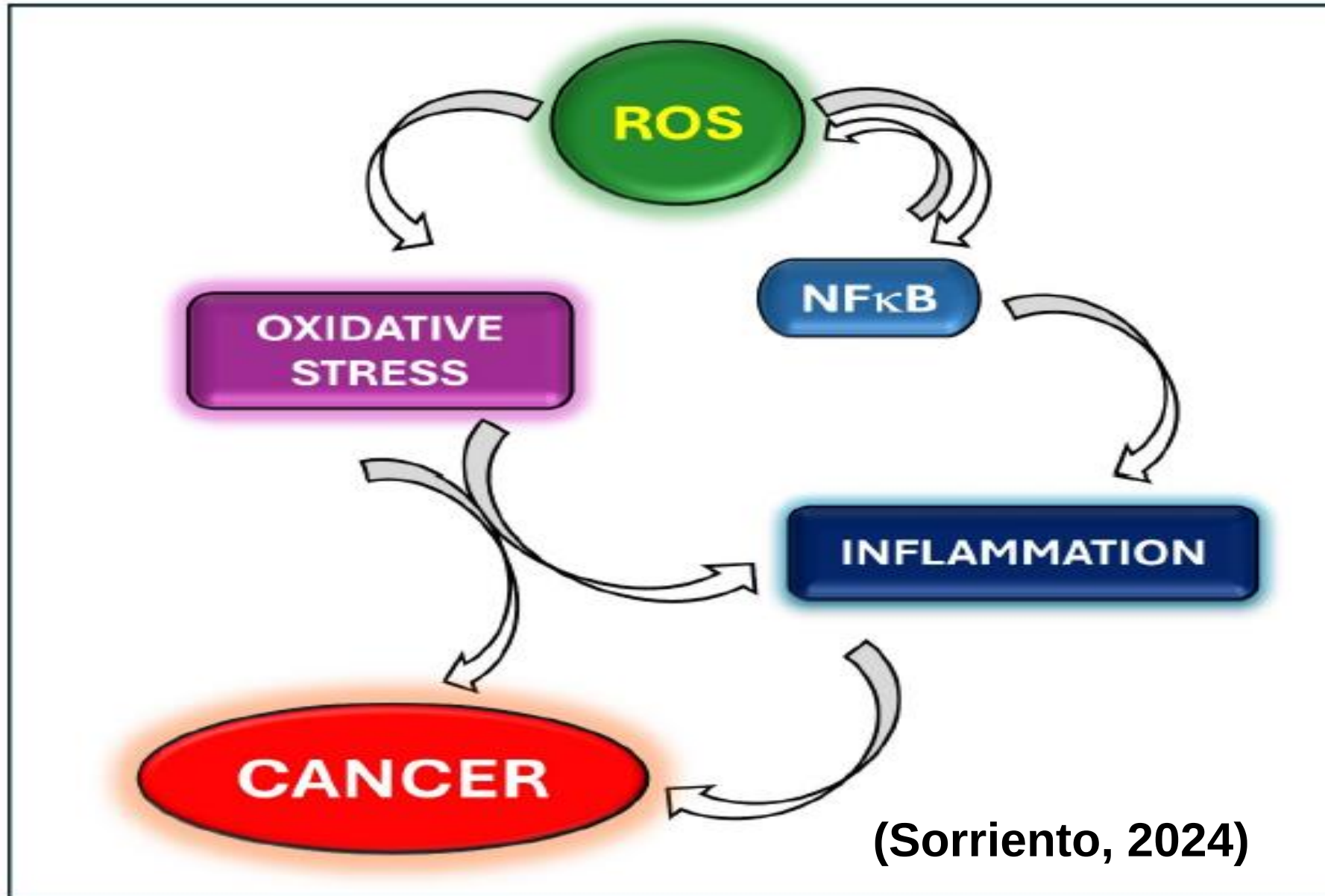
Progenitor



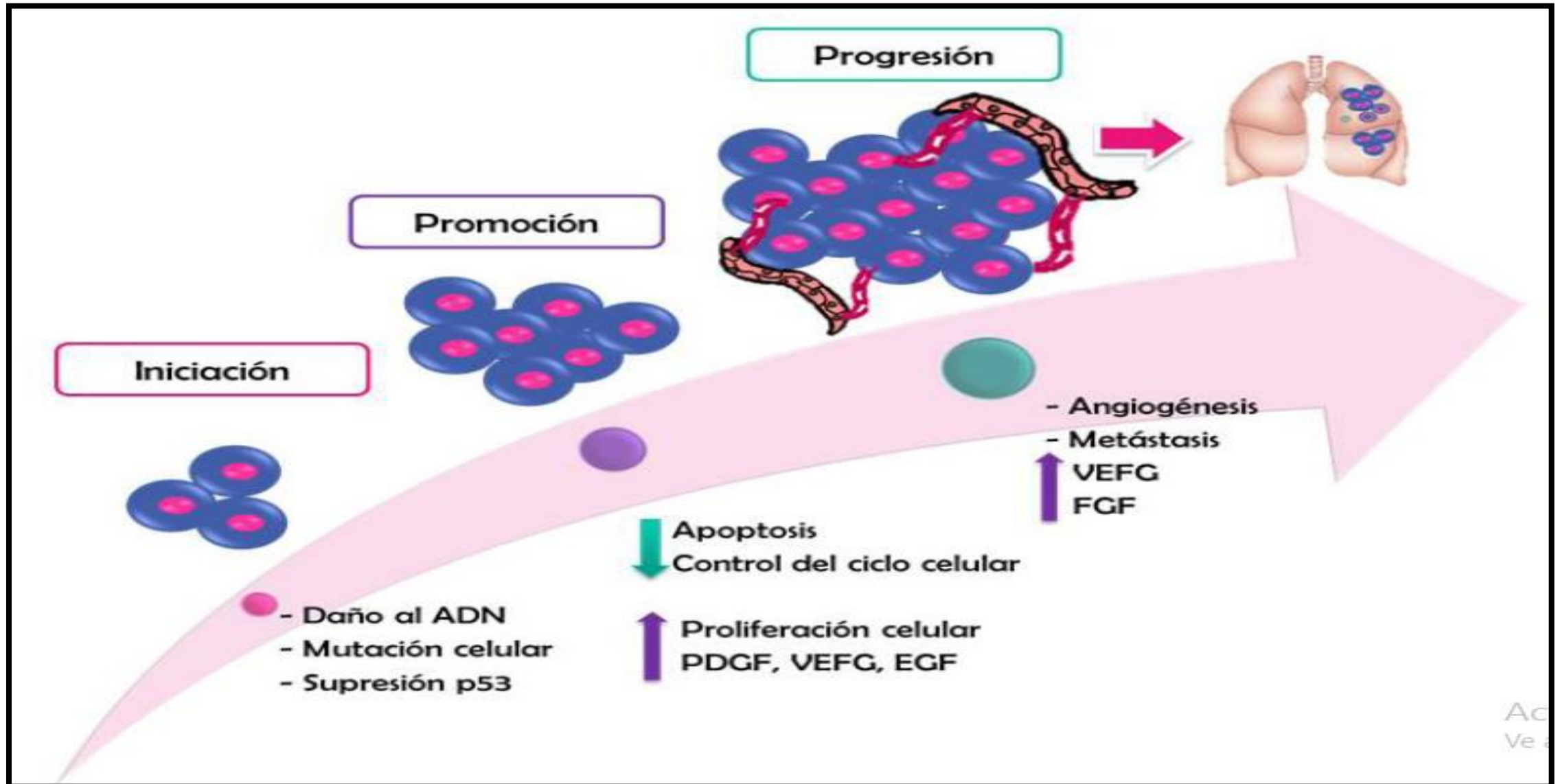
CSCs



Relación entre el estrés oxidativo y la inflamación en el cáncer.



Las células cancerosas producen más ERO que las normales en cada uno de los estadios de su desarrollo.



Distrés oxidativo y daño al ADN en la etapa de iniciación del cáncer.

Daño oxidativo al ADN

**Daño a las bases
nitrogenadas**

**Daño a la
desoxirribosa**

$\cdot\text{OH}$

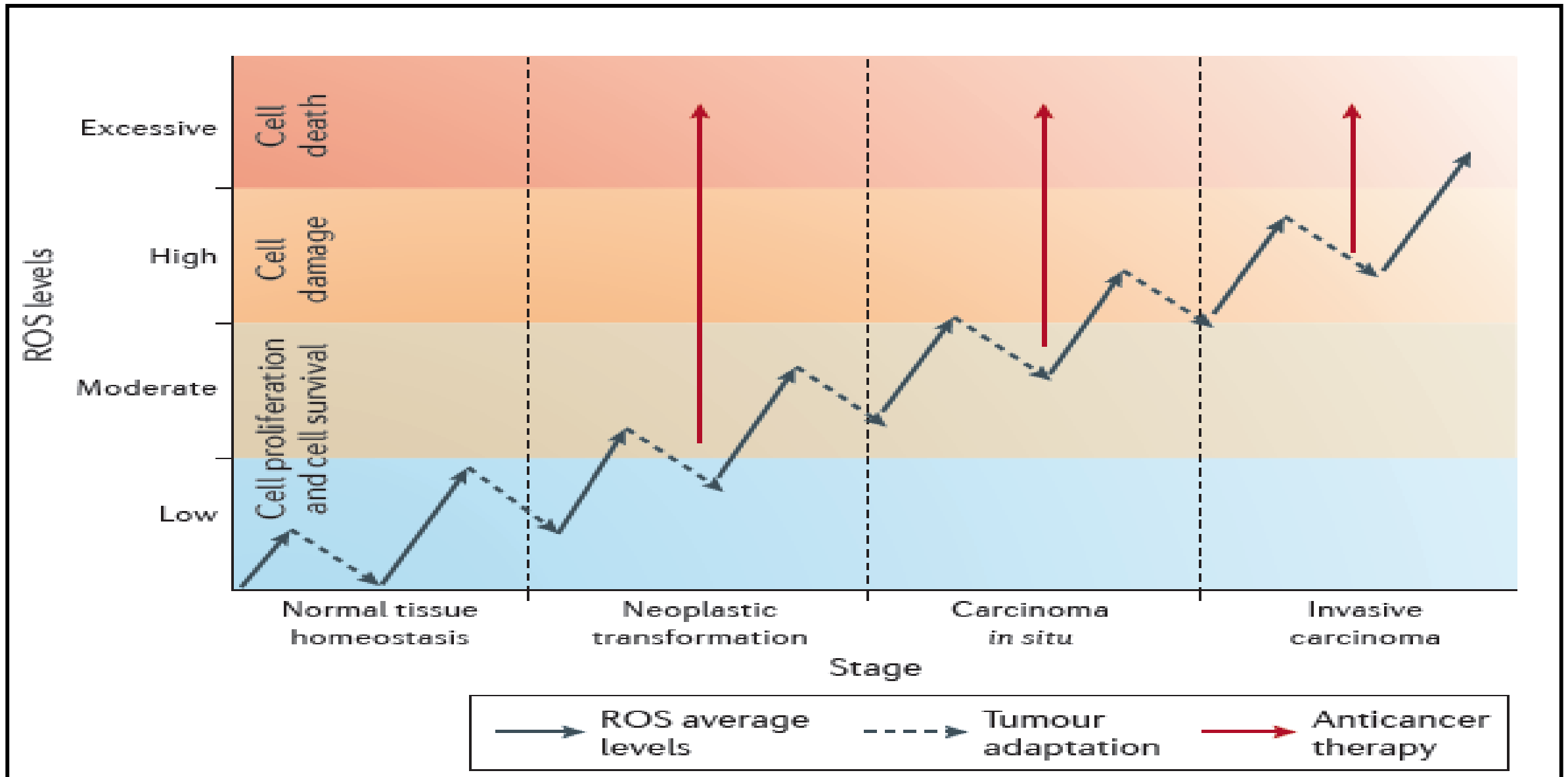
**8-OHdG
Fapy G**

**Timidín
glicol**

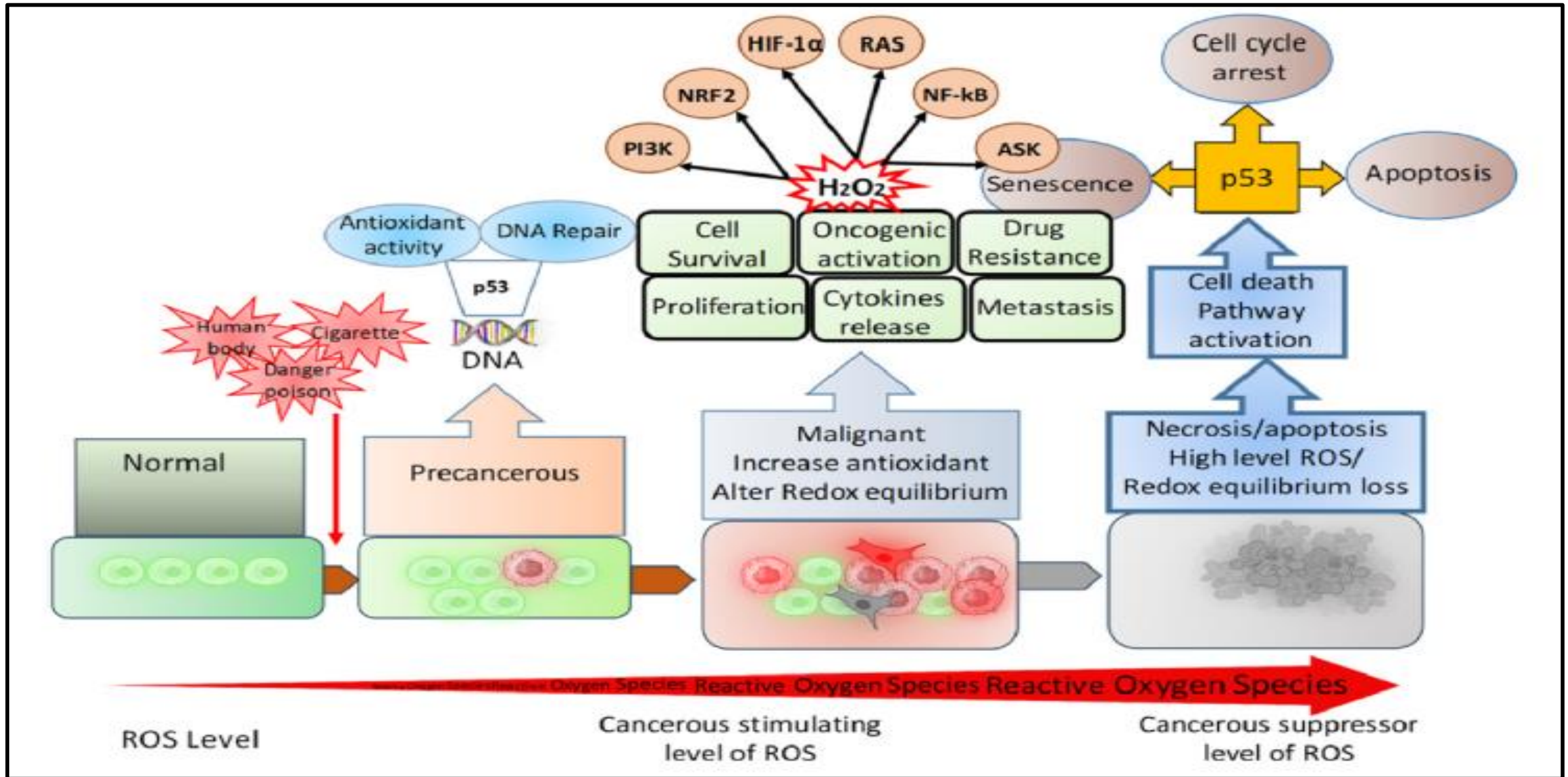
**Generación de sitios
apurínicos y
apirimidínicos**

Efecto mutagénico

Acción recíproca entre la regulación de los niveles de ERO y la tumorigénesis en diferentes estadios del tumor.

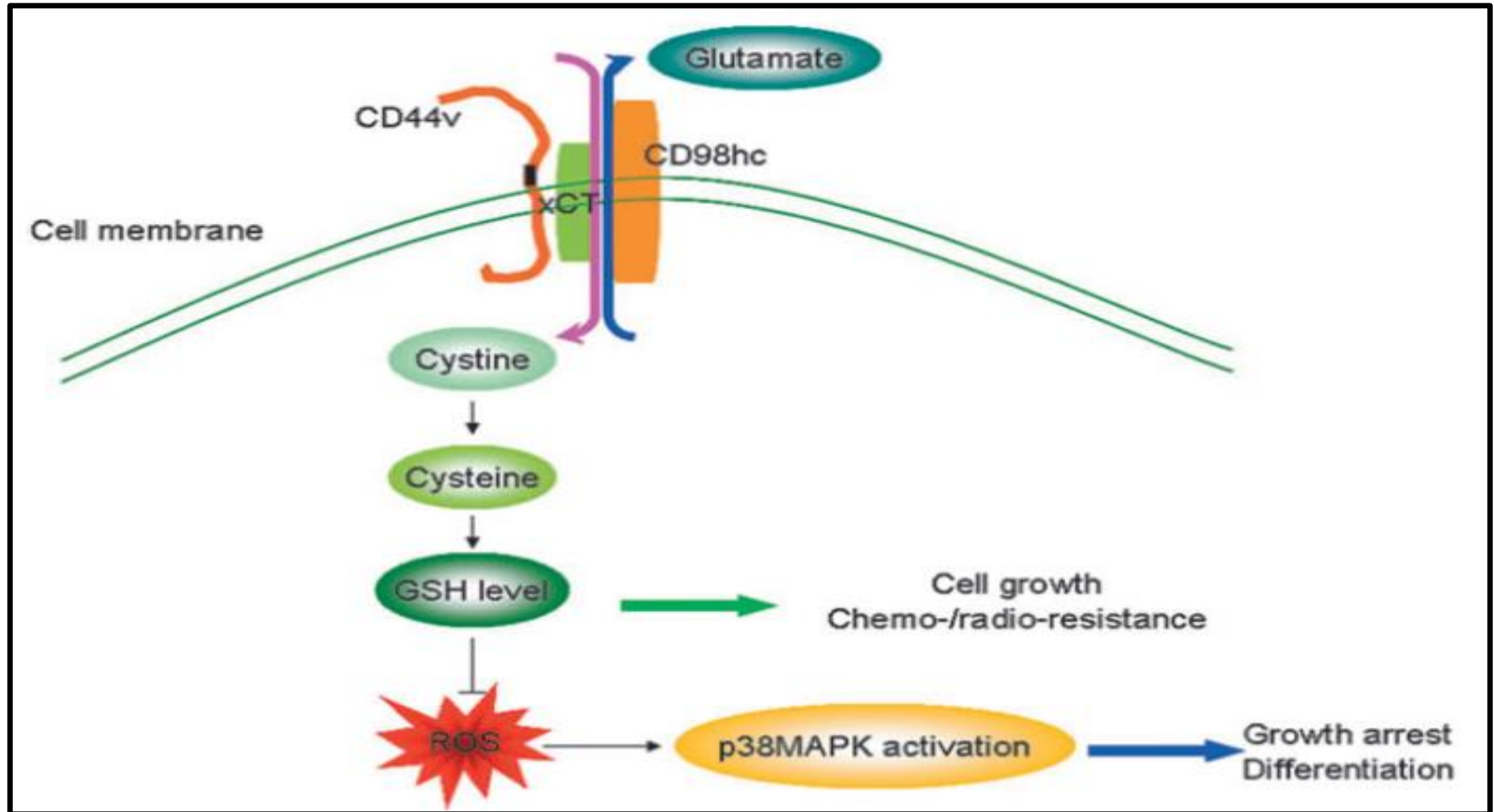


Interrelación entre las mitocondrias, las ERO y el cáncer.



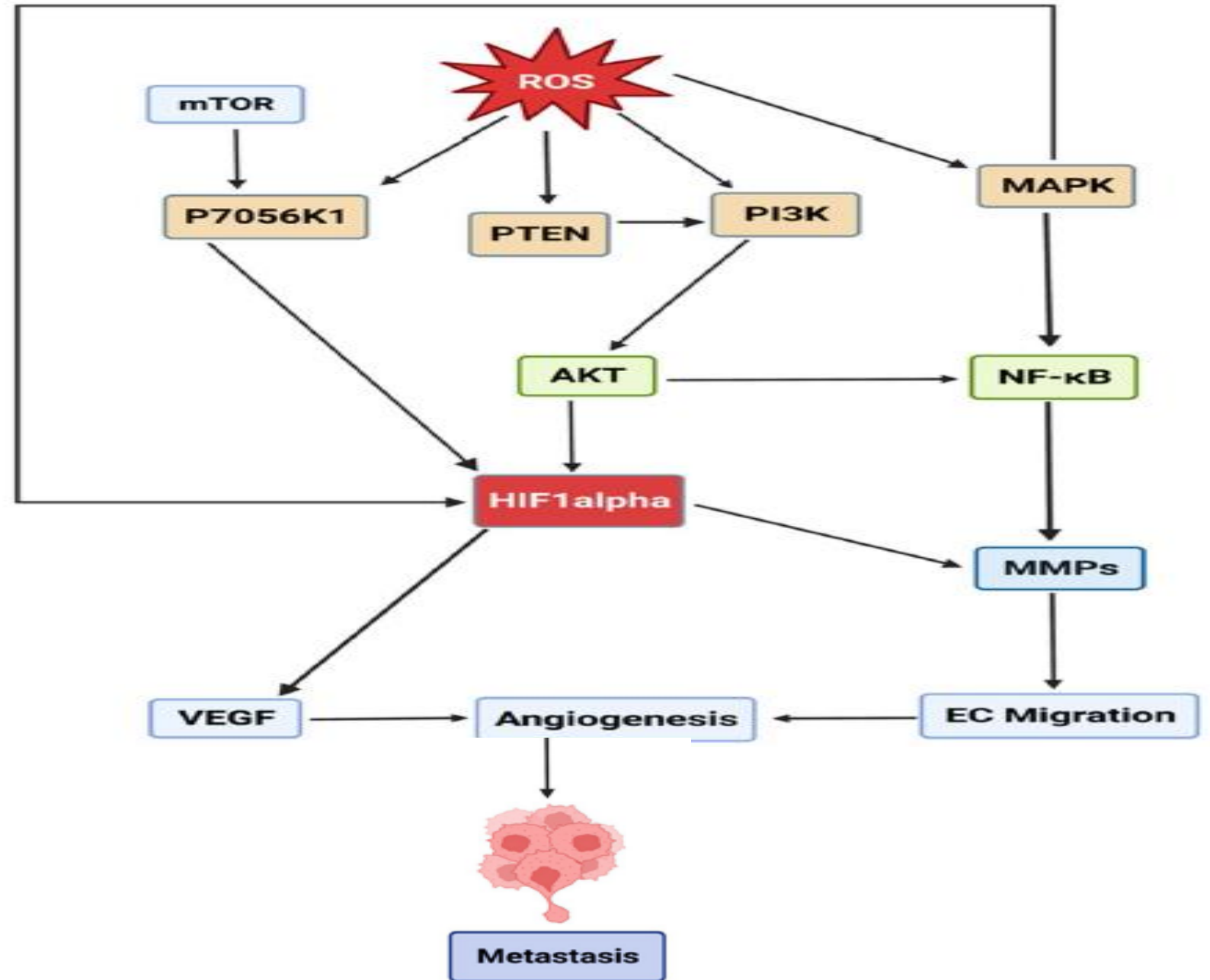
(Ma, Wang, Li, Xu, & Tan, 2025)

Regulación de la producción de ERO en células madres cancerosas.



La producción de ERO induce las vías PI3K/AKT/mTOR y de las MAPK que disparan la metastasis.

(Iqbal M. K., 2024)



Evidencias de la implicación del estrés oxidativo en algunas enfermedades neurológicas.

Enfermedad	Evidencia del componente oxidativo
Enfermedad de Alzheimer Enfermedad de Parkinson Enfermedad de Huntington	Nrf2/Keap1 como regulador máster de la respuesta antioxidante ha emergido como un blanco contra el estrés oxidativo y la neuroinflamación en estas enfermedades neurodegenerativas.
Esclerosis múltiple	El dimetilfumarato potencia la inmunoprotección y la inmunomodulación por inhibición de NF-κB y por inducción de Nrf2/Keap1
Esclerosis lateral amiotrófica	Mutación del gen de la SOD1