

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Breve historia de los radicales libres

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2018.04.1

Mª Begoña Ruiz Larrea

Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco UPV/EHU

Biografía

Mª Begoña Ruiz-Larrea estudió Ciencias Químicas en la Universidad del País Vasco UPV/EHU y se doctoró en 1990 por la misma universidad. Compaginó su actividad docente en el Departamento de Fisiología con estancias posdoctorales en la Universidad de Dusseldorf y en Guy's Hospital de Londres en el ámbito de los radicales libres. Actualmente es Profesora Titular con docencia en el Grado de Medicina y en varios posgrados. Coordina el programa de doctorado "Investigación Biomédica" y participa en el programa "Biología Molecular y Biomedicina". Lidera un grupo de investigación (FROST, Free Radicals and Oxidative Stress Research Team, <http://www.ehu.eus/radicaleslibres/>) en el campo de los radicales libres en la fisiopatología humana. En especial, el grupo está interesado en distintos aspectos de la infertilidad y la respuesta antitumoral a fitoquímicos. Es miembro fundador y forma parte de la Junta Directiva del Grupo Español de Investigación en Radicales Libres (GEIRLI, <http://www.geirli.net/>).

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Los radicales libres conviven con nosotros: son indispensables para nuestra fisiología, pero a elevadas concentraciones son dañinos. Aquí analizo brevemente cómo surgió el interés por estas moléculas desde el siglo pasado hasta hoy.

Summary

Free radicals coexist with us: they are indispensable for our physiology, but they are harmful at high concentrations. Here, I briefly analyse how the interest for these molecules arose from the last century until today.

Sí, convivimos con los radicales libres aunque nos empeñemos en tomar suplementos vitamínicos antioxidantes y aunque sigamos una dieta sana que incluya frutas y verduras, también cargadas de polifenoles y vitaminas antioxidantes. Siguen existiendo en nuestro cuerpo especies reactivas con electrones desapareados y otras especies derivadas del oxígeno y del nitrógeno, también muy reactivas (ROS y RNS, del inglés *reactive oxygen* y *nitrogen species*). Estas especies transmiten mensajes a nuestras células, regulando procesos como la proliferación, migración, supervivencia, apoptosis y autofagia celulares (1). Son componentes fundamentales en procesos fisiológicos, en la inmunología y en la neurociencia. Así, entre otras funciones, actúan como vasodilatadores, bactericidas, potencian la función neuronal y tienen un papel clave en la ovulación,

capacitación espermática y fertilización (2, 3). Sin embargo, en concentraciones elevadas los radicales libres son dañinos y están implicados en numerosos procesos patológicos, como la arteriosclerosis, el cáncer, la toxicidad por fármacos o la infertilidad. Dada su gran reactividad, los ROS reaccionan con las moléculas más próximas, dejando huellas de su ataque. Para evitar o reducir sus efectos lesivos nuestras células están dotadas de una batería de genes que expresan proteínas con actividades catalíticas, como el enzima *superóxido dismutasa*, capaces de disminuir las concentraciones de los radicales libres y contrarrestar, así, sus efectos. Para el correcto funcionamiento de nuestro organismo es necesario un equilibrio entre radicales libres y antioxidantes (*equilibrio redox*), de forma que ambos componentes de la balanza deben estar compensados. Cualquier desequilibrio supone una situación patológica, pero no solamente porque en exceso los radicales libres provocan lesiones fulminantes, sino también porque su ausencia es incompatible con la vida.

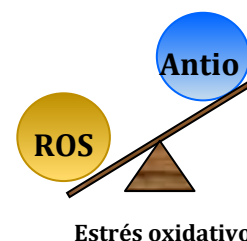


Figura 1

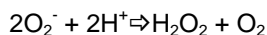
Hoy en día en los libros básicos de Bioquímica se hace referencia a estas moléculas, pero hace unos años no se nombraban. La vitamina E, la vitamina

antioxidante por antonomasia, se hacía llamar *vitamina de la fertilidad* porque su ausencia en ratones (que no en humanos) provocaba esterilidad y se desconocía su papel en la fisiología.

¿Por qué los radicales libres han pasado inadvertidos durante tanto tiempo? La historia viene de lejos. En los años 50 no se ponían en duda los beneficios del oxígeno, el gas atmosférico necesario para mantener nuestra actividad. En presencia de oxígeno obtenemos mucha más cantidad de energía (oxidando combustibles metabólicos) que en su ausencia (*anaerobiosis*). La presencia de oxígeno hizo que las especies evolucionaran adaptando mecanismos como las proteínas de transporte y el sistema circulatorio, para transportar el oxígeno en cantidades adecuadas y mayores que las que se obtendrían por simple difusión. La alta capacidad metabólica de las neuronas para oxidar la glucosa se utiliza actualmente para monitorizar la actividad cerebral por la técnica de tomografía de emisión de positrones (PET). Era, por tanto, impensable que el oxígeno pudiera ser tóxico. Sin embargo, es precisamente ese proceso de quemar la glucosa y otros nutrientes en la mitocondria el que genera una gran cantidad de radicales libres (¡unos 50 trillones de ROS diarios!).

En este contexto destaca la extraordinaria labor realizada por una mujer, la bioquímica argentina Rebeca Gerschman (1903-1986), quien postuló en 1954 la teoría sobre la toxicidad del oxígeno y su implicación en los procesos patológicos y en el envejecimiento, conocida como *Gerschman theory*, (4). Este hecho le proporcionó un gran número de detractores, ya que en aquella época se desconocía la existencia de moléculas endógenas capaces de eliminar radicales libres derivados del oxígeno. No fue hasta 1969 cuando dos científicos norteamericanos, Joe M. McCord e Irwin Fridovich, publicaron sus hallazgos sobre la *superóxido dismutasa*, una proteína

con actividad catalítica capaz de eliminar el radical libre *anión superóxido* para convertirlo en *peróxido de hidrógeno*. McCord y Fridovich confirmaron, por tanto, la teoría propuesta 15 años antes por Rebeca Gerschman, por la que el oxígeno que necesitamos para respirar también provoca toxicidad.



Reacción catalizada por la superóxido dismutasa (SOD)

El trabajo realizado por la científica argentina fue reconocido internacionalmente, siendo propuesta para el Premio Nobel de Fisiología o Medicina.



Figura 2. Rebeca Gerschman y Justin Frost, investigador asistente, realizando un ensayo in vivo. Foto obtenida de la Universidad de Rochester.

¿Por qué y cuándo se decidió aunar la investigación en el campo de los radicales libres? En 1981 tuvo lugar en España una intoxicación masiva por el consumo de aceite de colza adulterado, denominada *síndrome tóxico* o *síndrome del aceite de colza*. La enfermedad originó numerosas muertes y más de 20.000 personas afectadas. En un intento por establecer las causas y los mecanismos de la enfermedad se comenzó a hablar de los radicales libres, especies que eran conocidas sobre todo en la industria química y alimentaria. A raíz de este

interés, en 1982 se creó la sociedad internacional *Free Radical Research Society (SFRR)* con el fin de investigar todos los aspectos relacionados con las propiedades de los radicales libres y descifrar sus funciones tanto en la industria como en la biología. En nuestro laboratorio seguimos las huellas que dejan los ROS en fluidos y células humanas. Hemos comprobado que antioxidantes de origen vegetal paradójicamente generan ROS en las células tumorales, causando su muerte (5). También hemos visto que el tratamiento de fertilización *in vitro* (FIV) que siguen mujeres infértiles induce la producción de ROS y que los ciclos de FIV que culminan en embarazo se asocian con un suero menos protegido frente a la oxidación (6). Conocer cómo actúan los radicales libres, cuáles son sus concentraciones óptimas en cada lugar de nuestro cuerpo y cómo llegar a ellos para evitar sus acciones dañinas sin alterar sus beneficios es una tarea difícil, pero seguro que merece la pena.

Referencias

- Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. *Oxid Med Cell Longev*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1245049>
- Guang Li G, Gong J, Lei H, Liu J, Shawn-Xu XZ. Promotion of behavior and neuronal function by reactive oxygen species in *C. elegans*. *Nat Commun* 7:13234. DOI: 10.1038/ncomms13234, <https://www.nature.com/articles/ncomms13234>
- Tsunoda S, Kimura N, Fujii J. Oxidative stress and redox regulation of gametogenesis, fertilization, and embryonic development. *Reprod Med Biol* 13:71–79, 2014.
- <https://mujeresconciencia.com/2017/12/05/rebeca-gerschman-una-bioquimica-argentina-adelantada-tiempo/>
- Lizcano LJ, Siles M, Trepiana J, Hernández ML, Navarro R, Ruiz-Larrea MB, Ruiz-Sanz JI. *Piper* and *Vismia* species from Colombian Amazonia differentially affect cell proliferation of hepatocarcinoma cells. *Nutrients* 7:179-195, 2015. <http://www.mdpi.com/2072-6643/7/1/179/htm>
- Aurrekoetxea I, Ruiz-Sanz JI, Ruiz del Agua A, Navarro R, Hernández ML, Matorras R, Prieto B, Ruiz-Larrea MB. Serum oxidizability and antioxidant status in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility & Sterility* 94:1279-1286, 2010.