

Antioxidantes Naturales y Envejecimiento

o

¿Pueden los antioxidantes naturales alargar la vida?

A principios del siglo XX los rayos-X empezaron a ser utilizados en medicina para la detección no invasiva de lesiones y enseguida se detectó su capacidad para dañar los tejidos biológicos. Más tarde, en el año 1946 los Estados Unidos arrojaron dos bombas atómicas sobre Hiroshima y Nagasaki y los efectos de las radiaciones ionizantes se manifestaron dramáticamente. En la primera mitad del siglo XX, los estudios sobre los efectos de las radiaciones X y gamma sugirieron que los radicales libres, sobretodo del radical hidroxilo era los responsables del daño celular (1). A partir de ese momento los captadores de radicales libres aparecieron como la solución al daño oxidativo relacionado con las radiaciones y con cualquier proceso biológico de deterioro causado por los mismos radicales. En particular, se construyó una teoría que explicaba el envejecimiento por la acción de los radicales libres (2) y, en consecuencia, la solución había de venir de los antioxidantes captadores de radicales libres. Esta concepción aún perdura. En efecto, la muerte es un proceso irreversible de oxidación, por lo tanto, un antioxidante efectivo como tal debería detener el proceso degenerativo que termina en la muerte.

Vivimos en un ambiente oxidante

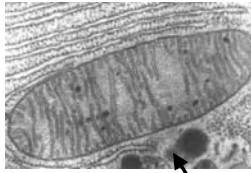
La aparición de oxígeno (fotosíntesis) en la biosfera permitió la evolución de organismos cada vez más eficaces en la utilización de la energía química de los carbohidratos pero el oxígeno era, a su vez, tóxico para la mayoría de estos organismos. Desde entonces vivimos en un ambiente oxidante que es a la vez imprescindible y tóxico. Los seres vivos hemos desarrollado una serie de mecanismos de defensa contra la oxidación química y las radiaciones. Son mecanismos de detoxificación enzimática o mediante moléculas más pequeñas (que llamamos antioxidantes) que captan las especies tóxicas (generalmente radicales). Los sistemas de defensa antioxidante mantienen el organismo sano en un estado de equilibrio redox. Sin embargo, los sistemas de defensa pueden verse desbordados por agentes externos (p.e. las radiaciones ionizantes) o procesos patológicos cuya relación con agentes externos es quizás menos directa. En tal caso, agentes antioxidantes exógenos deberían ayudar al organismo a protegerse o a vivir por más tiempo.

Longevidad y radicales libres

Por lo que se refiere a longevidad hay que distinguir entre duración de la vida (life-span) y esperanza de vida (life-expectancy). La primera es el número de años que ha vivido el individuo más longevo de una especie (en el caso del ser humano 122 años) y la segunda es la media de años de vida en la población de un territorio determinado (p.e. 40.9 años en Mozambique, 78.7 años en Europa, datos 2007). En ambos casos el balance redox y los radicales libres parecen tener un papel relevante. Parece ser que el número de replicaciones de cada célula depende del tamaño de los telómeros (secuencia de bases final de los cromosomas) y que los radicales libres podrían influir en los enzimas (telomerasas) de reparación de los telómeros. La influencia de los radicales libres sobre la esperanza de vida parece más evidente. La longevidad, muy por debajo de la duración máxima, depende en gran medida de factores ambientales muy probablemente relacionados con la producción de radicales libres (contaminación, alimentación deficiente, stress psicológico, enfermedades). Los radicales libres pueden

dañar la célula desde fuera y sobretodo, desde dentro, por una sobreproducción en la mitocondria.

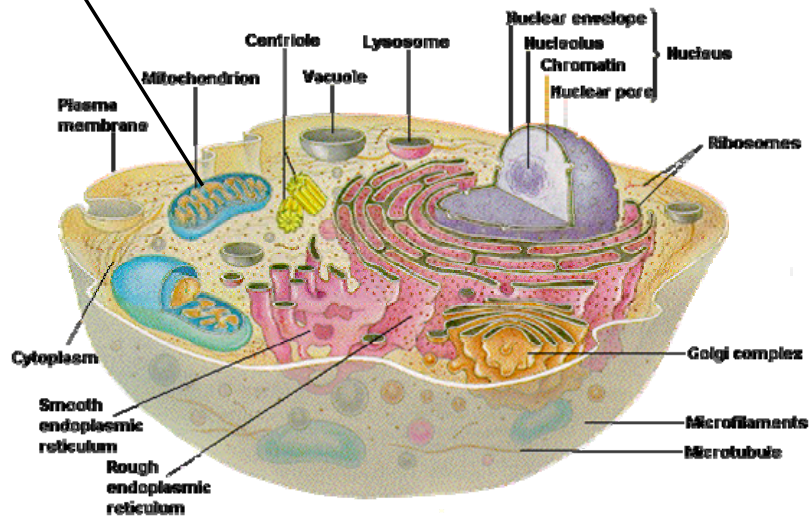
La célula eucariota



Energía + ROS, RNS (Especies reactivas de oxígeno o nitrógeno)

Producción: H_2O_2 , $O_2^{\bullet-}$, OH^{\bullet} , NO^{\bullet} , $ONOO^-$, etc.

Eliminación: GSH, GPx, SOD, catalasa, Vit. E

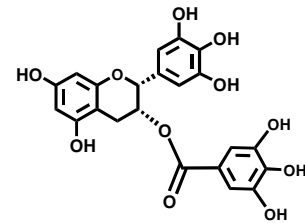
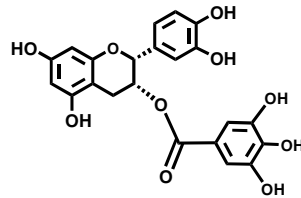
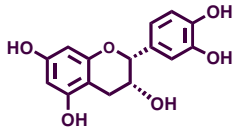


En la mitocondria, la cadena respiratoria transfiere cuatro electrones al oxígeno para dar agua. En el proceso se produce el anión radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$). El radical superóxido es una molécula muy importante puesto que, aunque relativamente inocuo “per se” puede dar lugar a otras moléculas tóxicas o a mensajeros secundarios cruciales para el funcionamiento celular. Por una parte, el superóxido pasa a peróxido de hidrógeno, que en presencia de metales como el hierro divalente, puede producir el radical hidroxilo, extremadamente dañino frente a ADN y proteínas. Por otra parte el ión superóxido y el peróxido de hidrógeno forman parte de los mecanismos de señalización molecular involucrados en la regulación de la mitosis (división celular) y la apoptosis (muerte celular programada). El nivel de superóxido está finamente regulado en el organismo y su alteración está relacionada con la aparición de enfermedades (varios tipos de cáncer, Alzheimer, Parkinson). Desde el punto de vista del estado redox, estrechamente relacionado con la presencia de anión superóxido, la célula eucariota puede estar en un

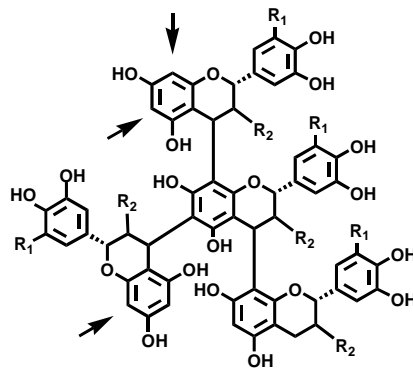
estado altamente reducido, en estado de reposo, o altamente oxidado, en estado de necrosis (muerte traumática). En estados intermedios, la célula pasa por procesos de oxidación controlada relacionados con su crecimiento y división (3). En cierta manera, las enfermedades pueden considerarse estados en que los tejidos experimentan un stress oxidativo excesivo. Este stress oxidativo puede ser estimulado por agentes externos como la contaminación, química y las radiaciones, a la vez que minimizado por antioxidantes.

¿Son eficientes los antioxidantes naturales contra el stress oxidativo?

Se entiende normalmente por antioxidantes naturales ciertos productos naturales presentes en vegetales y que, con mayor o menor frecuencia ingerimos en la dieta. Se cree que los efectos beneficiosos de una dieta rica en frutas y verduras se deben a estos antioxidantes naturales. Entre ellos se encuentran los polifenoles (captadores de radicales libres, p.e. catequinas del te, proantocianidinas de la uva) y los carotenos (p.e. licopeno del tomate).



catequinas



proantocianidinas

Curiosamente los polifenoles pueden también ser prooxidantes. Algunos de ellos (los que presentan un anillo de pirogalol, tres hidroxilos fenólicos) pueden formar anión superóxido. Asimismo las quinonas, productos de oxidación, pueden dar reacciones redox con la formación de NAD^+ . Es interesante remarcar que esta actividad antioxidante podría ser, paradójicamente, la verdadera actividad antioxidante, porque un cierto estímulo oxidante pone en marcha los mecanismos de defensa antioxidante. Sea como fuere, hay quién piensa que ninguno de estos efectos es significativo en el organismo vivo porque los polifenoles son metabolizados rápidamente ya en el intestino, y porque la homeostasis redox está tan bien regulada que difícilmente puede ser alterada por pequeñas dosis de compuestos moderadamente activos(3, 4).

Si bien aún no hay aún evidencia de que alguna familia de antioxidantes naturales (p.e. polifenoles) pueda hacer aumentar la esperanza de vida en humanos, cada vez parece más claro que un estilo de vida que combine dieta adecuada (con ingestión de frutas y verduras en abundancia), ejercicio moderado y ausencia de stress psicológico está relacionado con una baja incidencia de enfermedades como el cáncer y los trastornos neurodegenerativos. Por lo que se refiere a la dieta la restricción calórica (disminución de un 20-30% en la ingesta de carbohidatos) parece estar relacionada con menor incidencia de cánceres y con el aumento de la duración de la vida (5). Como quiera que una dieta rica en verduras y fibra sea también menos abundante en carbohidatos, la restricción calórica podría explicar en parte el efecto beneficioso de una dieta rica en vegetales. Además, el conjunto de los micronutrientes, no solamente los polifenoles o los carotenos, podría conferir a la dieta sus efectos beneficiosos. En este sentido, hay otros componentes que podrían desempeñar un papel importante en prevención, por ejemplo análogos de azúcares (inositoles, iminocitolos) que retrasan la absorción de los carbohidatos.

Los antioxidantes naturales, si son tales antioxidantes y son efectivos en el organismo vivo, han de contribuir a aumentar la esperanza de vida. La cuestión está en saber cuáles son estos antioxidantes naturales y en diseñar una dieta que contenga las dosis efectivas adecuadas.

1. Stein, G.; Weiss, J., Chemical Effects of Ionizing Radiations. *Nature* **1948**, 161, 650.
2. Harman, D., Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* **1956**, 11, 298-300.
3. Halliwell, B., Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol.* **2006**, 141, (2), 312-322.
4. Linnane, A. W.; Kios, M.; Vitetta, L., Healthy aging: regulation of the metabolome by cellular redox modulation and prooxidant signaling systems: The essential roles of superoxide anion and hydrogen peroxide. *Biogerontology* **2007**, 8, (5), 445-467.
5. Willcox, D.; Willcox, B.; Todoriki, H.; Curb, J.; Suzuki, M., Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans? *Biogerontology* **2006**, 7, (3), 173-177.

Josep Lluís Torres

Instituto de Química Avanzada de Catalunya
CSIC
Jordi Girona 18-26
08034-Barcelona