SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS

# Fisiología

• Boletín informativo de la SECF • Volumen 13 - nº 1 • Junio 2011 ISSN: 1889-397X

## TITULARES


- **REFLEXIONES EN TORNO AL USO DE ALIMENTOS FUNCIONALES, AYUDAS ERGOGÉNICAS Y COMPLEMENTOS NUTRICIONALES POR LOS DEPORTISTAS.**
  Patterson ÁM, González-Solares S y Iglesias-Gutiérrez E.
- **FLAVONOIDES COMO RADIOPROTECTORES: EVIDENCIAS Y MECANISMOS DE ACCION.**
  Paquita González, Edson Ramos de Andrade, Felix Alexandre Soares, Raquel Marina, Juan Pablo Barrio.
- **BIOENERGÉTICA NEURONAL: ¿GLUCOLISIS O ESTRÉS OXIDATIVO?**
  Juan P. Bolaños
- **LIBROS RECOMENDADOS**
- **LITERATURA COMENTADA**


## EDITORIAL

El estudio del metabolismo es un aspecto fundamental en la Fisiología Celular. Por esta razón, el Comité Editorial ha seleccionado, de entre los excelentes manuscritos recibidos, tres revisiones que abordan la relación íntima entre el metabolismo y la función celular.

En la primera de ellas A.M. Patterson, S. González-Solares y E. Iglesias-Gutiérrez, pertenecientes al área de Fisiología del Departamento de Biología Funcional de la Universidad de Oviedo, analizan el uso de alimentos funcionales para mejorar el rendimiento deportivo y cuestionan si el uso en cuanto a su composición, tiempo y modo de ingestión es el óptimo.

Nuestra segunda revisión, redactada por Paquita González, Edson Ramos de Andrade, Félix Alexandre Soares, Raquel Marina y Juan Pablo Barrio, investigadores de la Universidad de León y de la Universidade Federal de Santa María en Brasil, versa sobre los efectos protectores de los flavonoides en la radioprotección. Efectos beneficiosos que puede obtenerse a concentraciones submicromolares que se pueden conseguir con una dieta rica en productos de origen vegetal.

Por último, el lector encontrará una breve, pero ampliamente documentada, revisión en la que Juan P. Bolaños, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto de Neurociencias de Castilla y León, revela los aspectos más íntimos del metabolismo neuronal relacionado con la utilización de glucosa, en particular de su uso energético o antioxidante.

Como ya viene siendo habitual, este número se completa con la sección de "Literatura Comentada" por Teresa Giraldez, de la Universidad de La Laguna, sobre las particularidades de los canales iónicos sensibles a ácido.

Y también una nueva recomendación que presenta el que fuera Editor de nuestra revista, Ángel Nadal, que no es otra que la lectura del libro "LONGEVITY AND EVOLUTION", escrito por Gustavo Barja y publicado por la editorial Nova Science, que analiza los mecanismos responsables de la tasa de envejecimiento y la longevidad máxima de diferentes especies.

Un año más, espero que disfruten durante las merecidas vacaciones estivales con este nuevo ejemplar de la revista FISIOLOGIA.

Juan A. Rosado.

**• Editor •**

Juan Antonio Rosado Dionisio. Departamento de Fisiología, Universidad de Extremadura, 10.074 Cáceres
Teléfono: 927 25 71 39 • Fax: 927 25 71 10 • E-mail: jarosado@unex.es.

**• Comité editorial**

Ana Isabel Alcalde (Universidad de Zaragoza, aalcalde@unizar.es), Diego Álvarez (Universidad de La Laguna, dalrosa@ull.es), Teresa Giráldez (Universidad de La Laguna, tgiraldez@mac.com), Celestino González (Universidad de Oviedo, tinog@uniovi.es), Ana Ilundain (Universidad de Sevilla, ilundain@us.es), Juan Martínez-Pinna (Universidad de Alicante, juan.martinez-pinna@ua.es) y Carlos Villalobos (CSIC, carlosv@ibgm.uva.es).

Diseño y Maquetación: Imprema Gráficas Jardín S.L. - 927 62 63 89 - impremagraficasjardin@gmail.com

# GRUPOTAPER
TECNOLOGÍA SANITARIA Y CIENTÍFICA

**GRUPO TAPER, S.A.** se funda en junio de 1989 mediante la agregación de seis empresas que contaban con una experiencia de más de 25 años en la distribución de productos sanitarios y científicos.

Desde el año 2004, las actividades de las compañías que formaban el Grupo (Endoscopia Médica, Pacisa y Giralt, La Casa del Médico y Dissa) han sido absorbidas e integradas en un única empresa denominada Grupo Taper, S.A. Dentro de la estrategia de expansión del grupo, ha extendido sus actividades a Portugal, mediante la adquisición de tres empresas, lo que sitúa a GRUPO TAPER, S.A. entre las primeras compañías de distribución de productos sanitarios y científicos de la península ibérica, con un equipo de más de 140 profesionales y unos fondos propios de 24 millones de Euros.

Avda. Industria, 49 • Edificio Fresno. 2ª pl. - Pol. Ind. • 28108 **ALCOBENDAS (Madrid)**
Teléfono: **916 596 520** - Fax: **916 610 084** / e-mail: informacion@grupotaper.com

www.GRUPOTAPER.com

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS

- Presidente: Ginés Salido Ruiz (gsalido @unex.es)
- Presidente Electo: Javier Cudeiro Mazaira (jcud@udc.es)
- Presidente Saliente: Constancio González Martínez (constanc@ibgm.uva.es)
- Secretario: Angel Nadal Navajas (nadal@umh.es)
- Tesorera: Beatriz Gal Iglesias (beatriz.gal@uem.es)
- Vocales: Antonio Alberola Aguilar (antonio.alberola@uv.es) y Lucía Núñez Llorente (nunezl@ibgm.uva.es).

Direcciones de contacto en: www.seccff.org · D.L.: SE-321-2000

# CARTA DEL PRESIDENTE

Es para mi un placer poder comunicar a todos los socios que la Junta Directiva de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas ha acordado, por unanimidad y durante su reunión anual de 2011, instaurar el premio "Antonio Gallego", para reconocer la importancia de una carrera académica en el ámbito de la fisiología española, desarrollada mayoritariamente en España, y con manifestaciones relevantes en la enseñanza, la investigación y la construcción de estructuras y espacios funcionales para el avance de la ciencia.

La elección de la personalidad premiada será competencia de la Junta Directiva de la SECF, que podrá asesorarse, en su caso, en la forma que estime conveniente. El premio se concederá cada dos años, y será entregado durante la celebración del congreso bienal de la SECF, invitándose al premiado a la impartición de una conferencia plenaria en el mismo. Por lo tanto, la primera edición de este premio tendrá lugar durante nuestro congreso de 2012 en Santiago de Compostela.

Con la instauración de este premio, la Junta Directiva que presido quiere, además de reconocer la labor de algunos de nuestros insignes colegas, recordar la figura de Antonio Gallego. El profesor Antonio Gallego Fernández, catedrático de Fisiología de la Universidad Complutense, tuvo una importancia crucial en el desarrollo de la fisiología española en los años 60 y 70, y desempeñó un papel preponderante en el nacimiento y desarrollo de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Incorporó a la universidad española el concepto de que la actividad investigadora constituía un componente esencial de la misma, introdujo la implementación de prácticas experimentales, prácticamente en todos los aparatos y sistemas, en la enseñanza de la fisiología, y fomentó la idea de la formación postdoctoral en laboratorios extranjeros como elemento formador imprescindible, en un momento en que la mayoría de los catedráticos de la universidad española eran más funcionarios disciplinados que verdaderos maestros. De manera pionera fomentó la participación de la empresa privada en la financiación de la investigación en la universidad, facilitando la colaboración de la Compañía Española de la Penicilina, en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, a través de la creación de la Fundación Marqués de Urquijo y el Instituto de Farmacología Española (quienes financiaron durante muchos la edición de las Actas de la SECF). Contribuyó de manera significativa a la formación de fisiólogos, buena muestra de lo cual lo constituye el hecho de que discípulos directos suyos (la mayoría de los cuales se iniciaron como alumnos internos en la cátedra que dirigió) formen hoy parte de los departamentos de Fisiología de Madrid (Alcalá y Complutense), Salamanca, Córdoba, Alicante, Elche, La Laguna, Santander, McGuill, etc.), estimulando la idea de una carrera científica similar a la que se desarrollaba en las universidades americanas. A finales de los años sesenta fue el promotor de un plan de enseñanza de la medicina que constituía una verdadera novedad en la universidad española, y que incorporaba métodos y estrategias habituales en las universidades anglosajonas. Como investigador, fue un eminente neurofisiólogo en un momento en que nuestro país carecía de tradición científica, y contribuyó a extender la importancia de la obra de Cajal ente los jóvenes aspirantes a neurobiólogos de la época.

# INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

A. Remisión de originales

La remisión de originales se hará exclusivamente por correo electrónico a la dirección del editor o de cualquiera de los miembros del comité editorial. Se puede utilizar cualquier procesador de texto, programa y formato gráfico, aunque es preferible remitir el manuscrito en formatos usuales. En todo caso deben indicarse en la carta de remisión los formatos empleados para texto, tablas, gráficos y fotografías. La utilización de formatos poco usuales retrasará la publicación. En caso de emplear algún sistema de compresión para fotografías o gráficos, debe comprobarse que la descompresión no deteriora la calidad de las imágenes. La carta de remisión debe incluirse en el cuerpo del mensaje electrónico y el original y las figuras en forma de archivos anexos. El texto del artículo debe adjuntarse como un único archivo, incluyendo la página con el título, el texto principal, bibliografía, etc. Cada tabla o figura debe remitirse en un anexo independiente, nombrando cada anexo con el nombre del primer autor y el número de tabla o figura que contenga (ejemplo: Cunqueiro-Fig.1).

Direcciones comité editorial:

Juan Antonio Rosado (jarosado@unex.es), Ana Isabel Alcalde (Universidad de Zaragoza, aalcalde@unizar.es), Diego Álvarez (Universidad de La Laguna, dalrosa@ull.es), Teresa Giráldez (Universidad de La Laguna, tgiraldez@mac.com), Celestino González (Universidad de Oviedo, tinog@uniovi.es), Ana Ilundain (Universidad de Sevilla, ilundain@us.es), Juan Martínez-Pinna (Universidad de Alicante, juan.martinez-pinna@ua.es) y Carlos Villalobos (CSIC, carlosv@ibgm.uva.es).

B. Composición de los originales

1. Primera página.

- Título
- Autores
- Filiación de los autores
- Autor y dirección para correspondencia si procede (incluir números de teléfono y fax, y una dirección de correo electrónico).

2. Segunda página.

Sumario, si procede, en una extensión un superior a 200 palabras, en el mismo idioma que el resto del artículo.

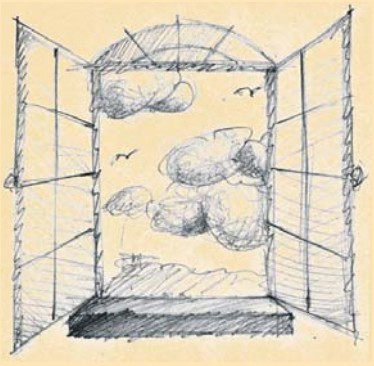
3. Cuerpo del texto.

Los artículos no deberán sobrepasar las 2.500 palabras e irán en folios numerados. Deberán estar escritos en un estilo claro y con pretensión divulgativa, de forma que puedan ser entendidos por cualquier fisiólogo, independientemente de su área de especialización. El procedimiento más simple es tomar como ejemplo cualquier artículo publicado previamente en Fisiología. En caso de no disponer de ningún ejemplar, puede solicitarse a cualquiera de los miembros del comité editorial o a la Secretaría (nadal@umh.es) para ser incluido en la lista de distribución. Alternativamente, pueden consultarse los artículos de los números anteriores en http://www.seccff.org

Los artículos podrán contener resultados ya publicados, siendo entonces responsabilidad exclusiva de los autores obtener los permisos correspondientes de las revistas o libros donde hayan sido publicados originalmente. Debido a la pretensión divulgativa, cada autor podrá organizar el texto en la forma que crea más oportuna, si bien se sugiere una división en secciones que facilite su lectura.

4. Otros.

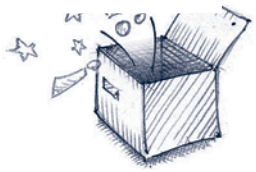
a. Notas (si las hubiere) y agradecimientos.
b. Bibliografía. Las referencias, muy seleccionadas, se insertarán en el cuerpo del texto entre paréntesis (ejemplo: Chacón y Mairena, 1999). La relación completa de referencias bibliográficas deberá incluirse al final del texto, por orden alfabético y cronológico, de acuerdo a los formatos más habituales. Ejemplo: Gómez J, Belmonte J (1910) Deciphering bullfighting. J Taurom 57: 200-235.
c. Pies de figuras. Deberán incluirse a continuación de la bibliografía y en páginas aparte.
d. Figuras. Su número no deberá ser superior a 2-3 por artículo, y el tamaño máximo aceptado será el de una hoja impresa (DIN-A4). En el caso de figuras previamente publicadas, si fuere necesario, deberá acompañarse autorización para su reproducción en Fisiología.
e. Tablas.



# REFLEXIONES EN TORNO AL USO DE ALIMENTOS FUNCIONALES, AYUDAS ERGOGÉNICAS Y COMPLEMENTOS NUTRICIONALES POR LOS DEPORTISTAS

Patterson AM, González-Solares S y Iglesias-Gutiérrez E

Departamento de Biología Funcional. Área de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.
Autor para remitir correspondencia: Dra. Á. M. Patterson. Área de Fisiología. Facultad de Medicina.
C/ Julián Clavería 6. 33006. Oviedo.
Teléfono: 985103578 - Fax: 985103534 - E-mail: patterson@uniovi.es



Desde la antigüedad los deportistas han utilizado distintas sustancias con el fin de mejorar su rendimiento o recuperarse más rápidamente de la realización de un evento deportivo. En la actualidad existen en el mercado numerosos productos que bajo el nombre de complementos nutricionales y ayudas ergogénicas intentan alcanzar los mismos fines. Pero, en ese mercado han aparecido un nuevo tipo de productos: Los alimentos funcionales. Mediante este trabajo pretendemos reflexionar sobre el conocimiento que tiene el mundo del deporte de estas tres clases de productos, así como valorar su utilización.

"*El margen entre la victoria y la derrota en el deportista de élite es generalmente pequeño. A igualdad de condiciones la nutrición puede marcar la diferencia entre ganar o perder*". Maughan, 2002.

## Introducción.

Los tres términos que planteamos en el título de este artículo de revisión: alimentos funcionales, ayudas ergogénicas y complementos nutricionales para el desempeño físico intenso, engloban conceptos que muchas veces, sobre todo desde el ámbito deportivo, no están claros e inducen a errores por parte de sus consumidores; por ello comenzaremos aclarando estos conceptos.

## Alimentos funcionales.

El término alimento funcional fue propuesto por primera vez en Japón en la década de los 80, refiriéndose a aquellos alimentos procesados que contienen ingredientes que ayudan a funciones biológicas del organismo, más allá de su contenido nutricional. Estos productos recibieron en 1991 el nombre de FOSHU (Foods for Specific Health Use). Su finalidad principal es mejorar la calidad de vida de las personas mayores ("Every man desires to live long, but no man would be old", "Todos los hombres quieren vivir mucho pero nadie quiere ser viejo". Jonathan Swift, 1711).

En la Unión Europea en noviembre de 1995 se creó el proyecto FUFOSE (Functional Food Science in Europe), que con la coordinación de ILSI EUROPE (Internacional Life Sciences Institute) elaboró un documento de consenso que se analizó en 1996 en Niza y posteriormente en 1997 en Helsinki y fue publicado en agosto de 1998 en el Bristish Journal of Nutrition (Bellisle y col., 1998). En dicho documento se define a los alimentos funcionales como: "Nuevos alimentos obtenidos por cualquier procedimiento, con la característica particular de que alguno de sus componentes, sea o no nutriente, afecte a funciones diana del organismo de manera específica y positiva y promueva un efecto fisiológico o psicológico más allá de su valor nutritivo tradicional. El efecto positivo de un alimento funcional puede ser tanto su contribución al mantenimiento del estado de salud y bienestar como a la reducción del riesgo de padecer una determinada enfermedad".

El documento continua aclarando que: "Un alimento funcional puede ser un alimento natural, modificado o una combinación de estas posibilidades. Además, un alimento puede ser funcional para la población en general o para grupos particulares de la población".

El concepto de alimento funcional incluye que la ingesta de tales alimentos se efectúa como componentes habituales de la dieta, que deben de ejercer sus efectos en cantidades consumidas normalmente en una dieta equilibrada y se excluye como tales a las píldoras, cápsulas y tabletas.

El término alimento funcional no es probablemente el más adecuado, puesto que en todos los componentes nutritivos de los alimentos subyace una función o funciones. De hecho se han utilizado distintas denominaciones para referirse a una idea semejante: Alimentos de diseño, alicamentos, farmaalimentos, cosmocéuticos, nutricosméticos, etc. Algunas de estas denominaciones tienen un impacto publicitario o de marketing considerable, pues asocian el efecto funcional del alimento al efecto terapéutico de un fármaco.

Nos surgen una serie de preguntas: ¿Existen alimentos sin función? ¿Qué alimentos van a conformarse con "solo" sus propiedades nutritivas? ¿Dónde está la frontera entre medicamento y alimento? ¿Pueden los alimentos funcionales llegar a sustituir algunos fármacos? Evidentemente la repuesta a esta última pregunta es no. Sin embargo, se puede correr el riesgo de que algunos consumidores pretendan sustituir los medicamentos por alimentos.

No hay un acuerdo unánime si para ser funcional es suficiente que un producto contenga de forma "natural" cantidades significativas de uno o más componentes beneficiosos (licopeno en el tomate, polifenoles y catequinas en el té, sulforafano en el brócoli, etc.), o si, por el contrario deben de ser específicamente diseñados para ello incorporando ingredientes apropiados (fibra, vitaminas, minerales, antioxidantes, etc.); otras veces eliminado un componente (la lactosa de la leche, o el gluten de los cereales) o bien alterando la biodisponibilidad (fitoesteroles). En el primer supuesto casi todos los productos "naturales" de origen vegetal deberían ser considerados funcionales en cuyo caso: ¿Cabe establecer diferencias entre los alimentos por su funcionalidad? En el segundo supuesto, este calificativo sólo abarcaría a productos elaborados, y sólo serían funcionales los nuevos alimentos elaborados y diseñados al efecto, lo que iría en detrimento de los alimentos "naturales" tradicionales, al no ser considerados funcionales. Mientras que en Japón los alimentos funcionales se enmarcan dentro del segundo supuesto, en Europa, a falta de una definición expresa, la tendencia parece decantarse por ambos tipos.

Los alimentos funcionales, tal como se recoge en la Figura 1, han surgido gracias a los avances científicos alcanzados en varios campos como la Nutrición, la Biotecnología, la Ingeniería Genética… Esos avances están siendo utilizados por la industria alimentaria para el desarrollo de nuevos alimentos orientados hacia una población cada vez más envejecida y concienciada con los determinantes de salud, especialmente la alimentación. En este sentido, si analizamos los datos del Panel de Consumo Alimentario de 2007 (Fundación Española de la Nutrición, 2007), ante la pregunta sobre los criterios en función de los cuales seleccionan los alimentos, los consumidores indican el siguiente: 1º saludables; 2º rápido de preparar; 3º por costumbre; y 4º por placer, lo que nos lleva afirmar que: "La salud

es un valor por el que el consumidor está dispuesto a pagar más". Es evidente que se precisa un control institucional. Un paso importante en este sentido se produjo con la publicación del Reglamento (CE) Nº 1924/2006 del Parlamento europeo y del Consejo de 20 de diciembre de 2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos.

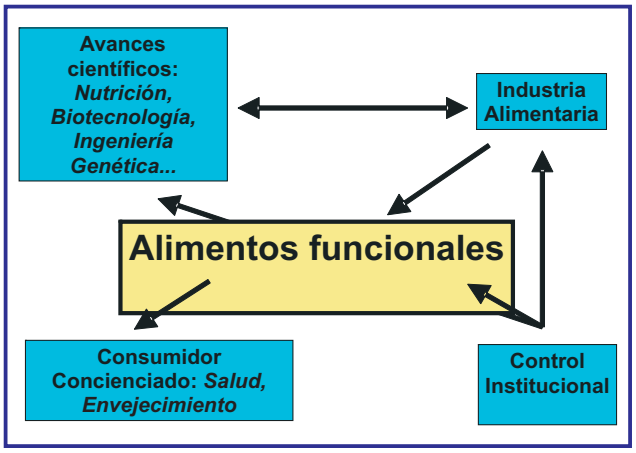



**Figura 1. Factores que han conducido al desarrollo de los alimentos funcionales.**

## Ayudas ergogénicas.

En cuanto a las ayudas ergogénicas etimológicamente el término procede de la raíz griega Ergo (trabajo, obra) y Génico (generar, producir). Es decir, literalmente significa "que genera trabajo". Atendiendo pues a su significado etimológico literal, las ayudas ergogénicas permiten al individuo realizar más trabajo físico del que sería posible sin ellas. Bucci en el año 2000 las define como: "La aplicación de cualquier procedimiento de tipo nutricional, físico, mecánico, psicológico o farmacológico, no nocivo, encaminado a mejorar el rendimiento físico de un deportista (soportar el esfuerzo y favorecer la recuperación) y que no esté incluido en la lista de sustancias o métodos de dopaje".

No debemos olvidar, que algunas sustancias, dependiendo de la concentración utilizada (ejemplo: el alcohol) pueden tener un efecto perjudicial sobre el rendimiento, en cuyo caso hablamos de ayudas ergolíticas.

Si nos centramos en las ayudas ergogénicas nutricionales podemos encontrar varios tipos (Palacios y col. 2010):

1.- Sustancias que ayudan a reemplazar las reservas gastadas durante el ejercicio: Hidratos de carbono, electrolitos, etc.

2.- Sustancias que se utilizan como ayuda durante el proceso de recuperación tras el ejercicio: Concentrados energéticos, bebidas isotónicas, etc.

3.- Sustancias que alteran durante el ejercicio el uso relativo de los combustibles: Cafeína, etc.

4.- Sustancias que incrementan la fuerza muscular: Proteínas, creatína, aminoácidos ramificados, etc.

5.- Sustancias que se supone influyen sobre la acumulación de productos finales del metabolismo y que conducen a la fatiga: Agentes alcalinizantes, etc.

6.- Sustancias variadas de efecto dudoso o poco demostrado: Extractos de hierbas, jalea real, ginseng, etc.

## Complementos nutricionales.

Según el RD 1487 de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios, los complementos nutricionales son los productos alimenticios cuyo fin es complementar la dieta normal, consistentes en fuentes concentradas de nutrientes y otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias. Ejemplos: Vitaminas, minerales, aminoácidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, fibra, diversas plantas y extractos de hierbas, etc.

En Estados Unidos se han definido oficialmente en 1994 bajo los auspicios de la Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA) como: "Productos (distintos que el tabaco) que están destinados a suplementar una dieta saludable y llevan o contienen uno o más de los siguientes ingredientes dietarios: Una vitamina, un mineral, una hierba u otro producto botánico, un aminoácido, una sustancia dietética para complementar la dieta para uso humano aumentando su ingesta total diaria, o un concentrado, metabolito, constituyente, extracto o combinación de ambos ingredientes" (Katheleen y col., 2009).

Los complementos dietéticos se ingieren mediante comprimidos, cápsulas, tabletas o líquidos y no pueden utilizarse como un alimento tradicional o como único elemento de una comida o una dieta. Su utilización así como sus posibles beneficios son muy discutidos. La Food and Drug Administration (FDA) ha publicado consejos para que el usuario de complementos dietéticos pueda escoger de manera informada qué complementos puede tomar. Los consejos incluyen asesoramiento sobre: 1) valoración de la dieta actual, 2) información a los profesionales sanitarios sobre el uso de los complementos dietéticos; 3) posibles interacciones entre medicamentos y complementos dietéticos; 4) comunicación de acontecimientos adversos; y 5) valoración de la validez de la información.

Una vez definidos los alimentos funcionales, las ayudas ergogénicas y los complementos nutricionales la pregunta que debemos de hacernos ahora es: ¿tiene claros estos conceptos el mundo del deporte? Desde nuestro punto de vista la respuesta es negativa pues al analizar la bibliografía sobre estos temas se mezclan los conceptos.

Si analizamos el artículo de Aoi y col. (2006) titulado: "Exercise and functional foods", podremos comprobar (Tabla 1) cómo estos autores clasifican los alimentos funcionales para el ejercicio desde el punto de vista de su influencia en las siguientes funciones fisiológicas: 1) restitución del agua; 2) mejora de la resistencia; 3) incremento de la fuerza muscular ; 4) prevención de lesiones y fatiga y 5) mantenimiento de la inmunidad, teniendo en cuenta, además, el grado de evidencia científica.

| Función fisiológica | A | B | C |
|---|---|---|---|
| **Restitución del agua** | Bebidas isotónicas | Bebidas hipotónicas, Glicerol | |
| **Mejora de la resistencia** | Dieta elevada de H.C., Ácido cítrico | Arginina, Cafeína, Carnitina | Capsaicina |
| **Incremento de la fuerza muscular** | Proteínas, BCAA, Creatina, Beta-HMB | Glutamina | Arginina |
| **Prevención de lesiones y fatiga muscular** | Dieta elevada de H.C., Ácido cítrico | Vitaminas C y E, Carotenoides | Glucosalina, Condroitín |
| **Mantenimiento de la inmunidad** | H.C. | Vitaminas C y E, Glutamina, Probióticos | |

**Tabla 1. Alimentos funcionales y ejercicio** (modificada de Aoi y col. 2006). A = evidencia científica demostrada; B = probable; C = sin demostrar.

H.C. = Hidratos de carbono; BCAA = Aminoácidos ramificados; Beta-HMB = Beta-hidroxi-beta-metilbutirato.

Es evidente que tanto la clasificación de las funciones fisiológicas como los productos analizados son similares a los que encajan en la definición de ayudas ergogénicas que hemos considerado anteriormente, por lo que en este artículo ambos conceptos están solapados.

En esta misma dirección el artículo de Deldicque y Francaux (2008): "Functional food for exercise performarnace: fact or foe" nos muestra, como podemos ver en la Tabla 2, una serie de sustancias que son valoradas desde el punto de vista ergogénico.

| | Efecto ergogénico | Dosis recomendada |
|---|---|---|
| **Creatina** | Incrementa la fuerza muscular | 20-30 g, 5 a 7 días ó 2-3 g, 1 mes |
| **Cafeína** | Mejora los ejercicios de resistencia | 3 a 6 mg/kg 1h antes del ejercicio |
| **Aminoácidos ramificados** | Mejora el balance de proteínas en el músculo | 0.3-0.5 g/kg, después o inmediatamente antes del ejercicio |
| **Leucina** | Disminuye la inflamación muscular después del ejercicio | |
| **Beta-alanina** | Mejora los resultados de alta intensidad | 4.8-6.8 durante 2-10 semanas |
| **Bicarbonato** | Mejora los resultados de alta intensidad | 300 mg/kg, 1h después del ejercicio |
| **Glicerol** | Favorece la hiperhidratación y rehidratación | 2-3 g/kg, 5-7días |

**Tabla 2. Componentes de los alimentos mostrando las evidencias científicas sobre una mejora del rendimiento** (modificada de Deldique y Francaux, 2008).

Como acabamos de comprobar en ambos artículos el concepto de alimento funcional no está claro y en realidad a lo que se están refiriendo es a ayudas ergogénicas e incluso a complementos nutricionales. Puesto que tal como hemos definido anteriormente los alimentos funcionales son alimentos habituales en nuestra dieta, ingeridos en cantidades normales dentro de una dieta equilibrada, ¿podemos considerar al glicerol, la carnitina, la creatina, etc., como alimentos habituales en nuestra dieta en las concentraciones o dosis recomendadas para que supongan un posible beneficio para el deportista? Además ni el propio deportista tiene claro lo que son los alimentos funcionales (Badrie y col, 2007). Entonces ¿por qué utilizan este término? Probablemente porque al consumidor, en este caso al deportista, le resulta más "creíble" la palabra alimento que ayuda ergogénica o complemento nutricional y parece alejarse del ámbito de las sustancias dopantes, en las que sí pueden entrar algunas ayudas ergogénicas nutricionales y fisiológicas.

## Valoración del uso de complementos nutricionales y ayudas ergogénicas por los deportistas.

A la hora de analizar estos productos es muy importante que conozcamos, en la medida de lo posible, los motivos por los que los consumen los deportistas. Entre 2005 y 2007 la comisión médica y antidopaje de la International Association of Athletics Federations (IAAF) en una serie de campeonatos internacionales distribuyó una encuesta para conocer el uso de complementos y las razones de su uso (Maughan y col., 2007).

- Se recogieron 310 cuestionarios: 157 hombres y 153 mujeres.

- Usaban complementos el 86 % de los que respondieron (83% de los varones y el 89% de las mujeres)

- Las razones de su uso fueron:

1.- Para recuperarse del entrenamiento: 71 %

2.- Para mejorar la salud: 52 %

3.- Para mejorar el rendimiento: 46 %

4.- Para prevenir enfermedades: 40 %

5.- Por pensar que no siguen una dieta balanceada: 29 %

Si lo analizamos por eventos deportivos (Tabla 3), la gran mayoría utilizan estos productos: el 86 % de los deportistas encuestados.

| Eventos | Número de atletas | Uso de complementos (%) |
|---|---|---|
| **Carreras (100 m, 200 m, 110 m vallas)** | 51 | 77 |
| **Carreras (400 m, 400 m vallas)** | 34 | 82 |
| **Lanzamientos** | 26 | 85 |
| **Saltos** | 35 | 89 |
| **Media distancia** | 39 | 87 |
| **Larga distancia** | 88 | 88 |
| **Marcha** | 18 | 89 |
| **Multieventos** | 16 | 88 |
| **TOTAL** | **307** | **86** |

**Tabla 3. Uso de complementos dietarios por deportistas de élite** (modificada de Maughan y col. 2007).

Según este informe, las sustancias usadas más comúnmente por los atletas fueron:

1.- Vitaminas y minerales antioxidantes: 84 %

2.- Proteínas y complementos de creatína: 53 %

3.- Complementos ergogénicos incluyendo coenzima Q10, cafeína, ginseng y efedrina: 52 %.

Resultados similares se han encontrado en deportistas del Reino Unido (Petróczi y col., 2008) y en atletas jóvenes alemanes (Braun y col., 2009).

En cuanto a las fuentes de información utilizadas por los deportistas a la hora de consumir estos productos fueron las siguientes (Maughan y col., 2007):

1.- Profesionales de la salud: Médicos (53%); Nutricionistas y Dietistas (30 %)

2.- Entrenadores: 28 %

3.- Personal de investigación: 24 %

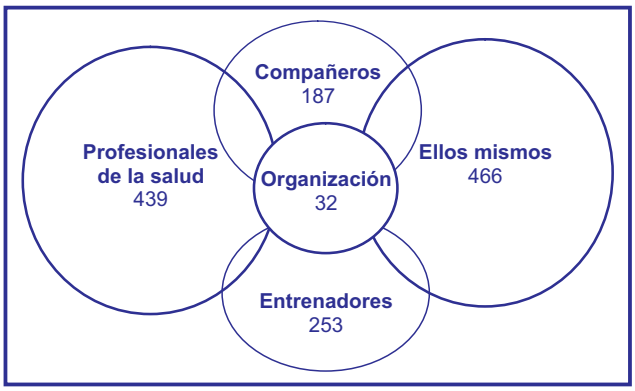



**Figura 2. Consumo de complementos referido según las fuentes de información en un total de 574 atletas jóvenes del Reino Unido** (modificada de Petróczi y col. 2008)

Sólo un 4 % de los atletas utiliza Internet para comprar los productos. Un 65 % de los atletas (72 % de los usuarios) cree que está suficientemente educado sobre el riesgo del uso de complementos. Un 63 % de los atletas (73 % de los usuarios) piensa que sabe suficiente acerca de los beneficios de no usar complementos. La mayoría de los deportistas de élite consumen

los complementos alimenticios más desde el punto de vista de incrementar el rendimiento deportivo o prevenir las lesiones que desde el punto de vista de su necesidad (Goston y Correia, 2010), como sería el caso de la ingesta de hierro en los atletas con la llamada "anemia del deportista". Consideran que la dieta no es capaz de "cubrir" adecuadamente sus necesidades de nutrientes para la correcta realización del deporte, lo que nos indica su gran desconocimiento sobre la nutrición y en paralelo la de los entrenadores. En general estos complementos tienden a utilizarse más por conveniencia que por necesidad. Muchos de estos productos ofrecen soluciones mágicas cuando: "La vida está demasiado ocupada para entrenar, la forma física no es la adecuada, las comidas no son correctas o el sueño es inadecuado" (Clark, 2008).

**Marco legal para alimentos funcionales, complementos alimenticios y ayudas ergogénicas.**

El 18 de Enero de 2007 en el Diario Oficial de la Unión Europea se publicó el Reglamento (del 20-X-06) relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos funcionales. Entró en vigor el 1 de julio. De acuerdo con este reglamento se permitirá hacer 3 tipos de alegaciones sobre alimentos:

1.- Alegaciones nutricionales que afirmen, sugieran o den a entender que un alimento posee propiedades beneficiosas debido a su composición (por su aporte energético o por un nutriente en particular).

2.- Alegaciones de propiedades saludables que afirmen, sugieran o den a entender una relación entre un alimento o uno de sus constituyentes y la salud. Este tipo de alegaciones hace referencia a la función fisiológica de un componente. La alegación debe estar fundamentada en datos científicos y debe ser comprensible para el consumidor medio.

3.- Alegaciones de reducción de riesgo de enfermedad. Afirman que un alimento o uno de sus constituyentes reduce significativamente el riesgo de aparición de una enfermedad.

Se precisa la aprobación de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Las alegaciones deben de estar adecuadamente corroboradas para proteger al consumidor, fomentar el comercio justo y potenciar las investigaciones y la innovación en la industria alimentaria. Es preciso demostrar desde el punto de vista científico los efectos beneficiosos del alimento funcional para que puedan ser mostrados en la etiqueta. Es básico evaluar dosis y efectos que permitan fundamentar el posible carácter funcional. Esta evaluación se plantea con unas exigencias más o menos análogas a las de los medicamentos con dos diferencias significativas:

1.- Que los efectos, ya que se trata de alimentos, son más suaves que los de los fármacos y por lo tanto más difíciles de observar y determinar que los de los fármacos y que

2.- No deben darse efectos secundarios que podrían ser tolerables en el caso de los fármacos.

La legislación de los complementos alimenticios y ayudas ergogénicas para deportistas es más opaca. No se consideran ni medicamentos ni aditivos. Entonces, ¿son alimentos o medicamentos? ¿o son agentes químicos?

En EEUU deben ser analizados por la FDA desde el punto de vista de su identidad, pureza y concentraciones, pero no se requiere demostrar su seguridad y eficacia.

En Canadá se regulan unos como medicinas y otros como productos naturales para la salud pero sus alegaciones deben estar apoyadas por evidencias científicas.

En España el RD 1487/2009 de 26 de septiembre. Se centra preferentemente en las vitaminas y los minerales. Se está pendiente de que se publiquen Directivas o Reales Decretos específicos para distintas categorías de complementos alimenticios y una de ellas es: "Alimentos adaptados a personas con un intenso desgaste muscular", sobre todo para los deportistas.

Mientras que los medicamentos están sometidos a un control estricto, en el caso de los complementos alimenticios se realizan muy pocos controles y surgen preguntas como:

¿Realmente contienen los ingredientes que se citan en el envase y que el consumidor tiene derecho a encontrar? En el caso de los extractos naturales, puede no estar claro cuáles son los ingredientes activos e, incluso conociéndolos, los diferentes preparados pueden contener diferentes cantidades de ellos.

¿Contienen la cantidad de ingredientes indicada?

¿Contienen cantidades aceptables de contaminantes potencialmente nocivos?

¿Se desintegra el producto después de la ingestión de manera que pueda ser absorbido y utilizado?

Un factor muy importante a tener en cuenta es la biodisponibilidad de los compuestos químicos o ingredientes que se añaden a estos productos, ya que depende de factores externos (por ejemplo: la matriz alimentaria y la forma química del nutriente) e internos (por ejemplo: la edad, el estado nutricional y la etapa de la vida).

Estos son los pasos de la vía metabólica donde pueden darse cambios en su biodisponibilidad :

1.- La liberación del compuesto químico de la matriz alimentaria físico-química.

2.- Los efectos de las enzimas digestivas en el intestino.

3.- La unión y utilización por parte de la mucosa intestinal.

4.- El paso por la pared intestinal a la sangre o a la circulación linfática.

5.- La distribución sistémica.

6.- La deposición sistémica.

7.- El uso metabólico y funcional.

8.- La excreción (por vía urinaria o fecal).

Existe una organización de análisis independiente en EE.UU., Consumer Lab (www.consumerlab.com), que analizó varios complementos alimenticios y obtuvo los siguientes hallazgos:

- 11 de 47 preparados multivitamínicos no cumplieron con los criterios de calidad.

- 7 de 9 preparados de *Ginkgo biloba* no cumplen los criterios de calidad.

- Un preparado de coenzima Q10 no contenía coenzima Q10.

- Únicamente la mitad de los preparados de creatina pasaron las pruebas de calidad.

- Una marca de S-adenosilmetionina contenía sólo un 30 % de la cantidad publicitada.

En España a modo de ejemplo en el 2004, la Subdirección General de Inspección y Control del Medicamento, del Ministerio de Sanidad y Consumo, ordenó retirar del mercado tres complementos alimenticios destinados a los deportistas de élite, cuya presencia en el mercado era ilegal, al no haber sido objeto de evaluación y autorización previas por parte de las autoridades competentes. Los productos fueron:

1.- Fat Fighter Hydroxiter: "Quema grasas de última generación, con ataque multizonal".

2.- Hig Depurative: "Depurativo del organismo".

3.- Cellular TNT: "Complemento ideal para alcanzar la máxima musculatura, llegando a metas inalcanzables".

El Ministerio considera que estos productos "por su composición y sus alegaciones de salud, tienen la consideración legal de medicamentos, y no han sido evaluados en ese sentido".

Podían adquirirse vía Internet. Entre sus componentes se encuentran sustancias como creatina, glutamina, taurina, ácido lipóico, plantas con propiedades digestivas y guaraná.

Nunca debemos olvidar la relación coste/beneficio del uso de los complementos y ayudas ergogénicas para deportistas ya que, algunas veces, las ayudas ergogénicas pueden tener efectos negativos: decrecimiento del rendimiento, daños en la salud a corto o largo plazo y resultados positivos de doping (Maughan 2005).

- La seguridad de algunas ayudas ergogénicas es cuestionable.
- Tanto los complementos alimenticios como las ayudas ergogénicas pueden estar contaminados con impurezas o sustancias prohibidas.
- Tanto los deportistas como sus nutricionistas deben de ser muy cuidadosos con el uso de estas sustancias.
- El deportista es el responsable de la ingesta de estos productos y de sus consecuencias.
- Los complementos alimenticios y las ayudas ergogénicas nunca podrán sustituir a la genética, a los años de entrenamiento ni a la nutrición óptima.

Para proteger a los atletas del doping involuntario tanto en Holanda como en Alemania se ha creado una página web de consulta con una base de datos con los complementos de riesgo bajo. En el BOE de 25-XII-2009, se publica la resolución de 18-XII-2009, de la Presidencia del Consejo Superior de Deportes por la que se aprueba la lista de sustancias y métodos prohibidos en el deporte. Sería muy interesante, más bien una necesidad, el establecimiento de un código de "buenas prácticas" entre las compañías que se dedican a la elaboración de estos productos para deportistas, así como una legislación apropiada. Tampoco debemos de olvidarnos de la toxicidad, como decía Paracelso (1493-1541) : "La dosis hace el veneno". Muchos de los nutrientes esenciales a dosis elevadas pueden ser perjudiciales para la salud e incluso mortales. El hierro, el retinol, el betacaroteno, la vitamina E, los ácidos grasos omega-3, etc. (Lichtenstein y col. 2008), definiéndose los niveles máximos tolerables de ingesta para muchos de ellos. Una cuestión que casi nunca se plantea cuando se habla de los productos para los deportistas es su costo, entendido bajo dos puntos de vista: su precio y los residuos que generan (latas, plásticos, etc.), en ambos casos muy superiores a los de una dieta adecuada a las necesidades deportivas (Burke, 2009).

Entonces, ¿cuándo se necesitan las ayudas ergogénicas o los complementos?

1.- Cuando no se puede realizar una dieta suficiente y equilibrada (el entrenamiento invisible).

2.- Cuando el entrenamiento o la competición origina situaciones puntuales diferentes y singulares, cuyas necesidades suponen un claro desequilibrio en la dieta o un riesgo para la salud (Clark, 2008).

Para terminar lo haremos con unas conclusiones sobre el uso de complementos alimenticios y/o ayudas ergogénicas tomadas de Maughan y col. 2007:

1.- Los deportistas deberían asegurarse de que consumen una dieta correcta antes de contemplar el uso de complementos.

2.- Las ayudas ergogénicas, complementos alimenticios y alimentos funcionales no deben utilizarse para compensar una mala selección de alimentos. Cuando se demuestra la deficiencia de un nutriente los complementos pueden suponer una solución a corto plazo hasta que se identifique una solución dietética y se aplique.

3.- Hay buenas evidencias para el uso de algunos de estos productos, pero el deportista debe valorar el coste-beneficio. Además está suficientemente reconocido que la respuesta al uso de complementos puede diferir entre individuos dependiendo de su estatus nutricional, grado de entrenamiento y genotipo.

4.- Los productos que pueden ser beneficiosos para determinados deportistas en algunas circunstancias son: La creatína, la cafeína y los agentes tamponantes.

5.- El uso de los complementos requiere asesoramiento individual suministrado por profesionales cualificados en el campo de la nutrición deportiva.

6.- Un número significativo de complementos en el mercado contienen sustancias dopantes que no son declaradas en la etiqueta y pueden ser reconocidas en los test que se realizan a los deportistas.

7.- Los deportistas y su entorno deben de asegurarse del control de calidad de los productos que utilizan , que deben estar libres de compuestos tóxicos y/o prohibidos.

8.- Los complementos no deberían de ser utilizados por atletas jóvenes (menos de 18 años) excepto cuando esté indicado médicamente y cuando su uso esté supervisado.

**Perspestivas de futuro.**

Actualmente se está investigando en la utilización de probióticos (microorganismos vivos con efectos beneficiosos en la salud) por los deportistas, a través de bebidas de frutas con leche, para intentar reducir la incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior y las afecciones intestinales, valorándose también la respuesta inmunitaria (Kekkonen y col., 2007). En otros casos se han utilizado cápsulas con probióticos (Clancy y col. 2006). Evidentemente se necesitan más investigaciones en este campo, pero en el caso de obtener resultados positivos ¿podemos alegar que nos encontramos ante un alimento

funcional para deportistas?

Otro campo de gran interés es el de la nutrición personalizada, dado que la efectividad de los componentes de los alimentos funcionales, complementos alimenticios y ayudas ergogénicas puede diferir en función del:

- Género

- Características individuales

- Modo de ingestión

- Método óptimo de ingesta de cantidad y calidad del producto a ingerir

- Momento de su ingestión de acuerdo con el propósito de su uso

La Nutrigenómica (ciencia que estudia la interacción de los nutrientes y otros componentes activos de los alimentos en la expresión génica y el mayor conocimiento de los factores de expresión de los genes) ofrece un potencial enorme en el campo de la nutrición deportiva (Kauwell, 2005; Ordovás y Corella, 2004). Evidentemente se precisan más estudios.

**Conclusiones.**

El uso de los productos para "mejorar" el rendimiento por parte de los deportistas es elevado. Sin embargo no diferencian claramente los distintos tipos que existen en el mercado ni sus ventajas y/o inconvenientes. Su utilización muchas veces no sería necesaria si su alimentación fuese correcta y los consejos sobre su uso fuesen dados por profesionales en este campo. Todo ello nos conduce a la necesidad de una mayor educación pública sobre los posibles beneficios y unas medidas regulatorias correctas.

**Bibliografía.**

Aoi W, Naito Y, Yoshikawa T (2006) Exercise and functional foods. Nutr J 5: 15-22.

Badrie N, Reid-Foster S, Benny-Ollivierra C, Roberts H (2007) Exercise enthusiasts perceptions and beliefs of functional foods in Trinidad, West Indies. Nutr Food Sci 5: 345-357.

Bellisle F, Diplock AT, Hornstra G, Koletzko B, Roberfroid M, Salmones S, Saris WHM. Suplement editors (1998) Functional food Science in Europe. Br J Nutr 80(Supp 1): S1-S193.

Braun H, Koehler KGeyer H, Kelinert J, Mester J, Achänzer W (2009) Dietary supplements use among elite young German athletes. Int J Sport Nutr Exerc Metab 19: 97-109.

Bucci LR (2000) Selected herbals and human exercise performance. Am J Clin Nutr 72: 624S-636S.

Burke L (2009) Alimentos y complementos para deportistas. En: Nutrición en el deporte: un enfoque práctico. Editorial. Panamericana.

Clancy RL, Gleeson M, Cox A, Callister R, Dorrington M, D'Este C, Pang G, Pyne D, Fricker P, Henriksson A (2006) Reversal in fatigued athletes of a defect in interferon gamma secretion after administration of Lactobacillus acidophilus. Br J Sports Med 40: 351-354.

Clark N (2008) Sports nutrition guidebook. Human Kinetics 4º ed.

Deldicque L, Francaux M (2008) Functional food for exercise performance: fact or foe. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 11: 774-781.

Fundación Española de la Nutrición (coordinador Varela-Moreiras G) (2007) Valoración de la dieta española de acuerdo al panel de consumo alimentario. Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino.

Goston JL, Correia I (2010) Intake of nutritional supplements among people exercising in gyms and influencing factor. Nutrition 26: 604-611.

Kauwell GPA (2005) Emergin concepts in Nutrigenomics: A preview of what is to come. Nutr Clin Pract 20: 75-87.

Kekkonen R , Vasankari JT, Vuorimaa T, Haahtela T, Julkunen I, Korpela R (2007) The effecto of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners. Int J Sport Nutr Exerc Metab 17: 352-363.

Lichtestein AH, Russell RM (2005) Essential nutrients: food or supplements. JAMA 294(3): 351-358.

Maughan RJ (2002) The athlete´s diet: nutritional goals and dietary strategies. Proc Nutr Soc 61: 87-96.

Maughan RJ (2005) Contamination of dietary supplements and positive drug tests in sport. J Sports Sci 23: 883-889.

Maughan RJ, Depiesse, F, Geyer, H (2007) The use of dietary supplements by athletes. J Sports Sci, 25 (S1): S103-S113.

Ordovas JM, Corella D (2004) Nutritional Genomics. Annual Review of Genomics and Human Genetics 5: 71-118.

Palacios Gil-Antuñano N, Montalvo Zenarruzabeitia Z, Iglesias-Gutiérrez E (en prensa) Suplementación nutricional en situaciones fisiológicas: Actividad física y deporte. En: "Suplementación nutricional". Editoras: Marcos A y Olmedilla B.

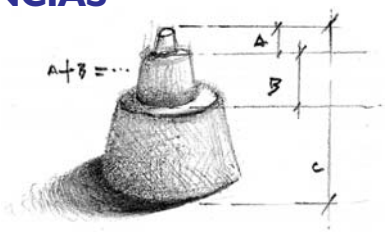
Petróczi A, Naughton DP, Pearce G, Bailey R, Bloodworth A, McNamee M (2008) Nutritional supplement use by elite young UK athletes: fallacies of advice regarding efficacy. J Int Soc Sport Nutr 5: 22-29.

Thomson CA Intervención: Suplementos dietéticos y asistencia integrada. En: "Krause Dietoterapia". Coordinado por Katheleen LM y Escott-Stump S, 2009. Editorial Elsevier Masson.

# FLAVONOIDES COMO RADIOPROTECTORES: EVIDENCIAS Y MECANISMOS DE ACCION

Paquita González, *Edson Ramos de Andrade, *Felix Alexandre Soares, Raquel Marina, Juan Pablo Barrio.

Instituto Universitario de Biomedicina, Universidad de León, 24071 León
* Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil




Autor para remitir correspondencia: Dr. J.PBarrio - Departamento de Ciencias Biomédicas - Facultad de Veterinaria - 24071 León
Teléfono: 987291981 - Fax: 987291267 - Dirección de E-mail: jpbarl@unileon.es

Los agentes radioprotectores son compuestos químicos que actúan reduciendo la toxicidad, mutagenicidad y otros efectos biológicos deletéreos de las radiaciones ionizantes en los organismos vivos. El papel de las sustancias radioprotectoras es muy importante en la radioterapia clínica, y la búsqueda de nuevos compuestos de este tipo, así como el estudio de sus mecanismos de acción, son fundamentales para el desarrollo de estrategias más eficaces. Además de los efectos antioxidantes, antiinflamatorios o antitumorales de los flavonoides, emerge paulatinamente una aplicación de esta importante familia de polifenoles como agentes radioprotectores. La administración de flavonoides antes de la irradiación puede favorecer la regeneración del sistema hematopoyético y el mantenimiento de la actividad de reparación del ADN. Los flavonoides pueden inhibir la expresión de citocinas proinflamatorias, así como manifestar actividad antibacteriana, lo cual contribuye a su efecto radioprotector. Los flavonoides pueden actuar como captadores de los radicales libres inducidos por la radiación y aumentar las defensas antioxidantes, tanto enzimáticas como no enzimáticas, mediante la promoción de la activación de factores de transcripción. El efecto radioprotector se puede mejorar por la acción sinérgica de los flavonoides y otros polifenoles presentes en productos naturales. Los diferentes flavonoides estudiados presentan efectos radioprotectores para un rango de concentraciones submicromolar, pero pueden inducir efectos fisiológicos antagónicos a concentraciones superiores por sus metabolitos, incluyendo agliconas y derivados glucosídicos.

## Introducción.

Los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes se pueden considerar el resultado de una serie de eventos que se inician por el paso de la radiación a través de los tejidos. La ionización y la excitación resultante de los átomos y las moléculas dan lugar a reacciones físico-químicas diferentes que se traducen en efectos biológicos nocivos. El objetivo principal de la radiación es el material genético de las células. La aparición de roturas sin reparar en la doble cadena del ADN se correlaciona bien con la pérdida celular, y se han demostrado alteraciones inducidas por la radiación en una serie de rutas de señalización celular que desembocan en fallos de transducción de señales, funcionamiento mitocondrial, apoptosis y ciclo celular. Parte de estas modificaciones se producen en respuesta al daño del ADN, pero también de estructuras funcionales clave –mitocondrias, membranas celulares- como objetivos primarios involucrados de forma critica en la destrucción celular (Hall et al., 2006).

La radioterapia persigue ocasionar el daño suficiente como para matar las células cancerosas y al mismo tiempo hacerlo con la menor alteración posible al tejido sano. Si las células no pueden reparar su ADN, no pueden crecer o reproducirse. Sin embargo, la radiación causa daños inevitables a las células normales, y esto puede producir efectos secundarios adversos. La naturaleza y el grado de estos efectos secundarios no deseados depende de la dosis de radiación ionizante y de la sensibilidad de los órganos que son irradiados.

Tanto en la aplicación de radiaciones ionizantes en la práctica médica (por ejemplo, en radioterapia y medicina nuclear) como en la exposición accidental a la radiación (por ejemplo, en accidentes nucleares industriales), el desarrollo de una protección radiológica eficaz es una cuestión de gran importancia médica. Los agentes radioprotectores actuales son compuestos sintéticos o productos naturales administrados inmediatamente antes de la irradiación con el fin de reducir las lesiones causadas por las radiaciones ionizantes. Como resultado de la gran necesidad clínica de agentes radioprotectores eficaces, se ha puesto mucho esfuerzo dirigido al desarrollo y ensayo de radioprotectores menos tóxicos y más eficaces que puedan ser fácilmente auto-administrados (Hosseinimehr, 2007).

En medicina se vienen utilizando tradicionalmente extractos de origen vegetal para el tratamiento de múltiples síntomas, y un número no desdeñable de estas preparaciones se ha visto que presentan actividad radioprotectora (Arora et al., 2005). Nos centraremos en esta revisión en la evidencia disponible que implica a la familia de los compuestos flavonoides como una posible y fácilmente disponible fuente de agentes radioprotectores y también en revisar el conocimiento que se tiene sobre los mecanismos fisiológicos de sus acciones como radiomodificadores.

## Flavonoides.

Los flavonoides son compuestos polifenólicos presentes en frutas, verduras, frutos secos, bebidas derivadas de materiales vegetales como el té y el vino, y en preparaciones de medicina tradicional a base de extractos vegetales. Todos ellos son fenil-benzopironas de bajo peso molecular que contienen dos anillos de benceno unidos entre sí mediante un anillo heterocíclico pirano o pirona (anillo C). En función de los diferentes radicales de sustitución y del estado de oxidación del anillo C (Figura 1), los flavonoides se pueden clasificar en varias subclases, incluyendo flavonas, flavonoles, flavanonas, flavonoles, isoflavonas, antocianidinas y chalconas (Cermak et al., 2006). Se ha sugerido que los grupos hidroxilo de los flavonoides desempeñan un papel crítico en su actividad biológica. Por ejemplo, la cantidad de radicales hidroxilo en la molécula de los flavonoides es importante para sus efectos radioprotectores (Shimoi et al., 1994) y la activación de la caspasa-3 (Wang et al., 1999). También se ha indicado que las actividades biológicas de los flavonoides parecen estar relacionados con la estructura del anillo B (Figura 1) (Hou et al., 2003).

Se han identificado más de 6.000 variedades de flavonoides de origen natural. Esta familia de compuestos se ha vuelto cada vez más popular en el ámbito biomédico debido a su notable espectro de las actividades bioquímicas y farmacológicas (Middleton et al., 2000). Los flavonoides tienen efectos sobre funciones celulares básicas como son el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis. A partir de estudios epidemiológicos, se ha sugerido que los flavonoides protegen contra diversas etapas del proceso del cáncer y están asociados con una menor incidencia de enfermedades coronarias (Hollman et al., 1996).

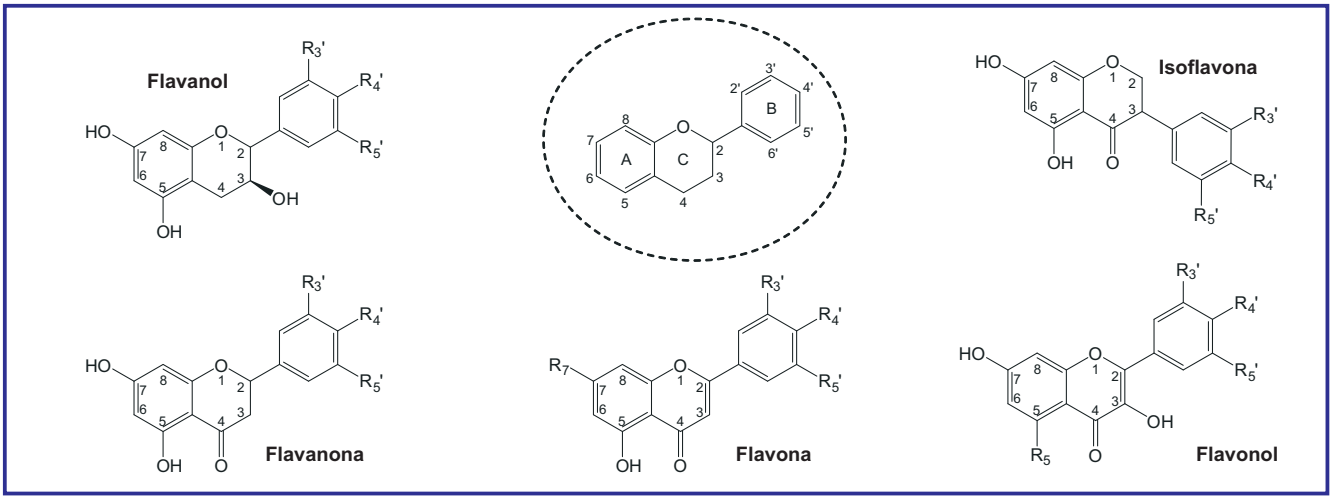



**Figura 1 – Estructura química de las categorías de flavonoides con efectos radioprotectores comprobados.**

La actividad de neutralización de radicales libres de los flavonoides es la base de sus potentes efectos antioxidantes. También se ha demostrado que los flavonoides son capaces de ligar iones metálicos pesados, por ejemplo, hierro y cobre, que están implicados en reacciones de tipo Fenton (Mira et al., 2002). Si bien se ha creido durante mucho tiempo que las acciones biológicas de los flavonoides se deben a su potencial antioxidante, en la actualidad no está en absoluto claro si otros mecanismos de acción contribuyen a su efecto general o son incluso más importantes que sus propiedades de neutralización de radicales libres. Aunque algunos flavonoides, en efecto, actúan como poderosos antioxidantes, parece ser cierto que en altas concentraciones son capaces de generar especies reactivas del oxígeno por auto-oxidación y reciclaje de oxidorreducción (Metodiewa et al., 1999; Wätjen et al., 2005). Las acciones de los flavonoides pueden ser antagónicas, y algunas afirmaciones sobre propiedades saludables son mutuamente excluyentes. Las acciones antiapoptóticas de los flavonoides pueden conferir protección contra enfermedades neurodegenerativas, mientras que sus acciones pro-apoptóticas podrían ser utilizadas para la quimioterapia del cáncer. La quercetina y fisetina, que se incorporan fácilmente a las células, demuestran efectos protectores contra citotoxicidad inducida por $H_2O_2$, roturas del ADN y apoptosis, y estos efectos han sido detectados con concentraciones tan bajas como 10-25 $\mu$mol/L. Por otra parte, citotoxicidad, roturas de cadenas de ADN, fragmentación del ADN oligonucleosómico y activación de las caspasas han sido efectos encontrados con concentraciones entre 50 y 250 $\mu$mol/L. Estos datos sugieren que las concentraciones citoprotectoras de algunos flavonoides son inferiores en un factor entre 5 y 10 a las concentraciones que provocan daños al ADN y efectos proapoptóticos (Wätjen et al., 2005).

Otro aspecto a considerar es que la biodisponibilidad de los flavonoides es limitada, debido a su baja absorción y rápida eliminación. Las formas aglicona y derivados glucosídicos de los flavonoides se absorben en el intestino delgado, pero se transforman rápidamente en productos derivados metilados, sulfatados o conjugados con ácido glucurónico. Las bacterias del colon juegan un papel importante en el metabolismo y la absorción de los flavonoides y sus derivados no presentan necesariamente la misma actividad biológica que los compuestos originales (Williams et al., 2004). Son pocos los estudios que hasta ahora han determinado la biodisponibilidad absoluta de los flavonoides (Cermak et al., 2006). La quercetina, uno de los flavonoides más ampliamente estudiados, muestra una vida media de 3,5 horas en el ser humano, con un perfil farmacocinético que incluye recirculación enterohepática (Luna et al., 2008). La mayor parte de la quercetina disponible en productos naturales se presenta en forma de derivados glucosidicos (quercetina 4'-glucósido, quercetina 3,4'-diglucósido) que son absorbidos y, probablemente, transformados en el interior del enterocito en la forma aglicona para producir metabolitos sulfatados y glucuronidados que llegan al hígado para sufrir nuevas transformaciones (Cermak et al., 2006; Mullen et al., 2006). En la rata, la quercetina aglicona desaparece casi por completo en el plasma 1 hora después de su administración intragástrica, siendo sustituido por los derivados sulfato y glucurónido (da Silva et al., 1998), pero los perfiles de metabolitos de quercetina en plasma son diferentes cuando se administra quercetina por vía intragástrica (50 mg/kg de peso corporal) o suplementada en la dieta (1%) (Kawai et al., 2009). En consecuencia, aunque los enfoques de investigación *in vitro* permiten el esclarecimiento de los mecanismos moleculares de los efectos de los flavonoides, los datos generados deben ser validados en modelos animales y en último término en seres humanos, y es necesario tener mucho cuidado al extrapolar los resultados de experimentos *in vitro* con los compuestos purificados hacia situaciones *in vivo*.

## Mecanismos de acción de los flavonoides frente a los efectos biológicos de la radiación ionizante.

Muchas propiedades de los flavonoides se han descrito como antioxidantes, antiinflamatorias, antibióticas, inmunomoduladoras, todas las cuales señalan inequívocamente a los flavonoides como candidatos para una acción radioprotectora. En la Tabla 1 se presenta un listado de las distintas especies de flavonoides cuyos efectos radioprotectores han sido investigados.

## Reparación de daños en el ADN.

La radioprotección ofrecida por flavonoides se ha investigado principalmente a través del uso de la prueba de micronúcleos para la actividad anticlastogénica y de proliferación celular. El ensayo de micronúcleos (MN) ha sido ampliamente utilizado para la detección de potencial carcinogénico y genotóxico de diferentes radiaciones ionizantes y productos químicos. El daño a los cromosomas se manifiesta como roturas en el ADN y aparición de fragmentos, en forma de pequeñas partículas similares a núcleos (micronúcleos) en el citoplasma de las células en rápida proliferación. Una serie de flavonoides (genisteína, quercetina, luteolina) reducen la frecuencia de micronúcleos en reticulocitos en la sangre periférica de los ratones irradiados (Shimoi et al., 1994). Se ha demostrado que una única dosis intraperitoneal de hesperidina, una flavona glucosidada, a una dosis de 80 mg / kg, 45 minutos antes de 2 Gy de irradiación $\gamma$, redujo la frecuencia de eritrocitos policromáticos micronucleados (MNPCE). Los valores de MNPCE totales tras

| *Compuesto* | *Clase* | *$R_3$* | *$R_5$* | *$R_6$* | *$R_7$* | *$R_8$* | *$R_2$'* | *$R_3$'* | *$R_4$'* | *$R_5$'* | *Referencias* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Apigenina | Flavona | | | | OH | H | | H | OH | H | Gupta et al., 2002; Rithidech et al.,2005; Wang et al., 1999; van Rijn y van der Berg, 1997 |
| Diosmina | Flavona | | | | rglc | H | | H | O-$CH_3$ | OH | Benavente-García et al., 2002 |
| Luteolina | Flavona | | | | OH | H | | OH | OH | H | Shimoi et al., 1994, 1996 |
| Orientina | Flavona | | | | OH | glc | | OH | OH | H | Shimoi et al., 1994; Devi et al., 1998; Ganasoundari et al.,1998; Jagetia y Reddy, 2002 |
| Swertisina | Flavona | | | glc | O-$CH_3$ | H | | H | OH | H | Jankovic et al., 2008 |
| Vicenina | Flavona | | | xyl | OH | glc | | H | OH | H | Shimoi et al.,1994; Devi et al., 1998; Ganasoundari et al., 1998; Jagetia y Reddy, 2002 |
| Fisetina | Flavonol | | H | | OH | | | OH | OH | H | Wätjen et al., 2005 |
| Kaempferol | Flavonol | | OH | | OH | | | H | OH | H | Campbell et al., 2006 |
| Morina | Flavonol | | | | OH | H | OH | H | OH | H | Parihar et al., 2007; Maliar et al., 2004; Arima y Danno, 2002; Chen et al., 1996 |
| Quercetina | Flavonol | | OH | | OH | | | OH | OH | H | Shimoi et al., 1994; Devi et al., 1998; Ganasoundari et al., 1998; Jagetia y Reddy, 2002; Wätjen et al., 2005 Campbell et al., 2006 |
| Rutina | Flavonol | rglc | OH | | OH | | | H | OH | OH | Shimoi et al., 1994; Devi et al., 1998; Ganasoundari et al., 1998; Jagetia y Reddy, 2002; Benavente-García et al., 2002 |
| Troxerutina | Flavonol | | | | OH-eth | | | H | OH-eth | OH-eth | Maurya et al., 2004 |
| Catequina, Epicatequina | Flavanol | OH | | | | | | H | OH | OH | Hosseinimehr et al., 2007; Lee et al., 2008 |
| Epigalocate-quin-galato | Flavanol | gal | | | | | | OH | OH | OH | Lee et al., 2008 |
| Hesperidina | Flavanona | | | | rglc | | | OH | O-$CH_3$ | H | Kalpana et al., 2009 |
| Naringenina | Flavanona | | | | | | | H | OH | H | Campbell et al., 2006 |
| Naringina | Flavanona | | | | rglc | | | H | OH | H | Shimoi et al., 1994; Devi et al., 1998; Ganasoundari et al., 1998; Jagetia y Reddy, 2002 |
| Genisteina | Isoflavona | | | | | | | H | OH | H | Shimoi et al., 1994; van Rijn y van der Berg, 1997; Landauer et al., 2003; Zhou et al., 2005; Davis et al., 2008; Day et al., 2008; Para et al., 2009 |

**Tabla 1 - Flavonoides con actividad radioprotectora. Los radicales sustituyentes se muestran en relación a las estructuras químicas generales de la Figura 1.**

Abreviaturas de radicales: glc = glucosilo, xyl = xilosilo, rglc = ramnoglucósido, gal = galato, OH-eth = hidroxietilo.

irradiación se vieron reducidos 2,85 veces en el grupo tratado con hesperidina en comparación con el control (Hosseinimehr et al., 2006). Los efectos de la pre-incubación de linfocitos con hesperidina 16,38 $\mu$M durante 30 minutos antes de la irradiación (4 Gy) mostraron una protección óptima al disminuir la frecuencia de MN, aberraciones dicéntricas y atributos cometa (Kalpana et al., 2009). El tratamiento con genisteína (200 mg/kg) aumentó significativamente la tasa de supervivencia a 30 días de ratones expuestos a 9,5 Gy de radiación $\gamma$ por $^{60}$Co (Landauer et al., 2003), y un estudio posterior demostró que la genisteína aumenta el estado quiescente en las células madre hematopoyéticas, mejorando por tanto la regeneración del sistema hematopoyético y el mantenimiento de la actividad de reparación del ADN tras los daños inducidos por la radiación (Davis et al., 2008). La formación de micronúcleos en los fibroblastos de pulmón y otros indicadores de daño pulmonar en ratones hembra resultaron asimismo disminuidos por una sola administración subcutánea de genisteína (200 mg/kg) 24 horas antes de 7,75 Gy de radiación $\gamma$ de cuerpo entero con $^{60}$Co (Day et al., 2008). La genisteína también mostró efectos radioprotectores cuando se administró en la dieta (aproximadamente 10 mg/kg) de ratones hembras seguido de nueve fracciones de 3,1 Gy de rayos X a lo largo de 30 días. No se apreciaron evidencias de protección de cáncer de pulmón por el tratamiento con genisteína a lo largo de 28 semanas después de la irradiación (Para et al., 2009).

El tratamiento de ratones con diferentes dosis de naringina antes de estar expuestos a 2Gy de radiación $\gamma$ por $^{60}$Co dio como resultado una disminución significativa en la frecuencia de MNPCE en comparación con los animales irradiados no tratados (Jagetia et al., 2002). Se obtuvieron resultados análogos tras la irradiación de rayos X en la médula ósea de ratones

tratados previamente con diosmina y rutina (Benavente-García et al., 2002). Otro flavonoide, la apigenina, promueve la detención del ciclo celular, y el mecanismo propuesto puede implicar su capacidad para inhibir la activación de NF-kappaB (Gupta et al., 2002). En linfocitos humanos tratados con 25 $\mu$g/mL de apigenina se detectó un notable retraso en la entrada de las células en mitosis. Este efecto fue más evidente con una sola dosis de 2 Gy radiación $\gamma$ por $^{137}$Cs. Por el contrario, se apreció una disminución moderada en el índice de proliferación de citocinesis-bloque (CBPI) en células tratadas con concentraciones de 2,5, 5 y 10 $\mu$g/ml de apigenina, con independencia de la exposición a los rayos $\gamma$. Estas bajas concentraciones de apigenina también mostraron efectos protectores considerando la aparición de MN debido a la radiación, y especialmente la incorporación de apigenina a 10 $\mu$g/mL indujo una significativa reducción del 32% en la frecuencia de MN (Rithidech et al., 2005).

Se han realizado experimentos con diferentes concentraciones de quercetina y dosis de radiación en linfocitos humanos y ADN de plásmidos. El tratamiento previo de ADN de plásmidos con diferentes concentraciones de quercetina hizo disminuir progresivamente los efectos tóxicos de la radiación en el ADN de plásmidos inbihiendo la aparición de roturas en las cadenas. La preincubación de linfocitos con quercetina antes de 4 Gy de radiación $\gamma$ hizo reducir las frecuencias de MN de forma dosis-dependiente. La quercetina, a la concentración de 24 mM (8 $\mu$g/mL), protegía eficazmente a los linfocitos de la radiación $\gamma$, disminuyendo significativamente el daño genético y el nivel de peroxidación lipídica inducido por la radiación, y mejorando su estado antioxidante (Devipriya et al., 2008).

**Actividad antioxidante y neutralizadora de radicales libres.**

Los efectos de los flavonoides orientina, vicenina, naringina, quercetina y rutina se han investigado frente a la genotoxicidad inducida por la radiación en células de médula ósea de ratón (Shimoi et al., 1994; Devi et al. 1998; Ganasoundari et al., 1998; Benavente-García et al., 2002; Jagetia et al., 2002). La administración de dosis bajas de estos flavonoides antes de la exposición a la radiación protege de manera significativa las células de médula ósea del ratón. El efecto protector de los flavonoides en ratones podría estar vinculado a su capacidad de neutralizacion directa de los radicales $^{\bullet}$OH (Shimoi et al., 1994; Benavente-García et al., 2002). Enzimas antioxidantes como SOD, catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx) son elementos clave en la protección de la exposición a la radiación, y se requiere un balance enzimático apropiado para una máxima protección radiológica, ya sea a nivel celular o de organismo. La radiación induce aumento de los niveles de peroxidación de lípidos, que se acompañan por la disminución en los niveles de antioxidantes enzimáticos (SOD, CAT, GPx) y no enzimáticos (GSH) (Kalpana et al., 2009; Dubner et al., 1995). Cuando se pretrataron linfocitos con hesperidina antes de la exposición a la radiación, el nivel de TBARS disminuyó al tiempo que se incrementó el estado antioxidante tanto enzimático como no enzimático (Kalpana et al., 2009). Además, la administración intragástrica de luteolina (10 $\mu$mol/kg) 2 horas antes de la irradiación (6 Gy) suprimió la peroxidación lipídica en médula ósea y en bazo de ratón, observándose también una tendencia hacia un efecto protector de la luteolina frente a la disminución de ácido ascórbico endógeno en la médula ósea de ratón después de irradiación $\gamma$ (3 Gy) (Shimoi et al. 1996).

Los factores de transcripción nucleares Nrf1 y Nrf2 relacionados con NF-E2 tienen un papel importante en la regulación de los genes antioxidantes y su inducción por agentes que incrementan el estrés oxidativo, entre ellos la radiación UV (Jaiswal, 2004) y la radiación ionizante (Ma et al., 2010). Estos factores nucleares, especialmente Nrf2, se unen a elementos de respuesta antioxidante (ARE) después de su heterodimerización en el núcleo con factores de transcripción que contienen dominios bZIP (Eggler et al., 2008). La ARE es una secuencia potenciadora de acción cis presente en la región promotora de muchas enzimas antioxidantes (Wild et al., 1999; Kim et al., 2001; Dreger et al., 2009). En ausencia de agentes inductores de estrés oxidativo, Nrf2 se expresa pero se mantiene confinado en el citoplasma en forma ubiquitinizada y es posteriormente degradado, resultando una baja concentración general de Nrf2 (Nguyen et al., 2003). El confinamiento citoplasmático y ubiquitinación están mediados por la proteína Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*), que une Nrf2 al complejo de ubiquitinación Cul3 (*Cullin3-based E3–ligase ubiquitination complex*) (Eggler et al., 2008). Todavía hay poca información sobre las vías de modificación de Keap1 que conducen a la regulación a la baja de ubiquitinación del Nrf2 pero se han probado varios compuestos que aumentan los niveles nucleares de Nrf2 y en consecuencia mejoran la expresión de enzimas antioxidantes. Después de la incubación de células HepG2 con un máximo de 40 $\mu$M de quercetina, Nrf2 resultó regulado al alza por regulación a la baja de su ubiquitinación y no por su separación de Keap1, puesto que la proteína Keap1 no resultó ubiquitinizada y permaneció ligada al Nrf2 (Tanigawa et al., 2007). En respuesta al estrés oxidativo o electrofílico se ha propuesto una modulación tiol-dependiente de Keap1 de manera que Nrf2 pueda escapar de la represión por Keap1 y pueda migrar al núcleo (Ohnuma et al., 2010).

La via Keap1-Nrf2 ha sido más estudiada en relación con la radiación UVA y UVB, y se han propuesto varias sustancias fitoquímicas como radioprotectores UV, entre las que se encuentran alcaloides, carotenoides, isotiocianatos y flavonoides (Dinkova-Kostova, 2008, Yao et al., 2008). Especialmente prometedor es el papel protector de la quercetina en la reducción de la apoptosis de queratinocitos inducida por radiación UV y EROs al tiempo que aumenta los niveles de Nrf2 y la expresión de genes antioxidantes (Kimura et al., 2009).

La morina [2-(2,4-dihidroxifenil)-3,5,7 trihidroxi-4H-1-benzopirano-4-ona] es un flavonoide encontrado en muchas plantas y en la madera de *Chlorophora tinctori* como pigmento amarillento (Parihar et al., 2007). La morina actúa como antagonista de la tripsina (Maliar et al., 2004) para inhibir la activación de los receptores activados por proteinasa, lo que explica en parte su actividad radioprotectora. La morina bloquea TNF-$\alpha$ y las interleucinas en muchas condiciones patológicas que contribuyen a la radiotoxicidad (Parihar et al., 2007). También muestra actividad antibacteriana que puede contribuir a la protección radiológica (Arima et al., 2002). El pretratamiento con 100 mg/kg de morina alteró la disminución de las enzimas SOD, GSH, glutatión-S-transferasa y CAT inducida por la irradiación, manteniendo el índice esplénico próximo a la normalidad, iniciando unidades formadoras de colonias de bazo (CFU) endógenas e inhibiendo la producción de TNF-$\alpha$ e interleucinas, lo cual puede ser en parte responsable de su protección hemopoyética (Parihar et al., 2007). La radiación ionizante activa NF-kappaB, la cascada MAP cinasa y JNK (Chen et al., 1996), factores que contribuyen significativamente al radiotoxicidad. La morina inactiva la quinasa del ciclo celular cdc-2, y también tiene efectos pleiotrópicos sobre rutas de señalización por cinasas, incluyendo la inhibición de la proteína cinasa B, JNK y cinasa p38 (Brown et al., 2003).

La troxerutina es un flavonol de uso clínico para el tratamiento de trastornos venosos, y también protege el ADN

celular y las biomembranas contra los efectos nocivos de la radiación γ. La troxerutina 0,2 mM previno la peroxidación lipídica en membranas microsomales y mitocondriales de hígado de rata resultantes de la irradiación γ hasta dosis de 500 Gy *in vitro*. La administración intraperitoneal de troxerutina (175 mg/kg de peso corporal) en ratones portadores de tumores en todo el cuerpo 1 hora antes de la irradiación γ a 4 Gy redujo significativamente la peroxidación lipídica inducida por la radiación en el hígado y el bazo, pero no hubo reducción de los tumores. La administración de troxerutina en animales con tumores protege el ADN celular frente a las roturas de cadena inducidas por la radiación (Maurya et al., 2004).

**Acciones sinérgicas de los flavonoides y otros componentes químicos de los extractos naturales.**

Se han propuesto una serie de extractos de plantas a base de hierbas como agentes radioprotectores (Jagetia, 2007; Hosseinimehr, 2007) y muchos estudios se han centrado en los efectos biológicos de las especies químicas individuales constituyentes de estos extractos. Teniendo en cuenta la gran variedad de especies químicas y otros flavonoides presentes en los preparados naturales, no es realista achacar un efecto fisiológico global de un extracto vegetal a una sola especie molecular, a menos que un análisis químico detallado y pruebas individuales pudieran hacerlo posible. Esto se complica aún más por la acción sinérgica de estos componentes individuales. A modo de ejemplo, el mosto tinto de uva ha demostrado inhibir la agregación plaquetaria y la producción de $H_2O_2$, al igual que una mezcla de quercetina y catequina en concentraciones similares a las observables en sangre después del consumo de vino (Violi et al. 2002). El mosto tinto de la uva (que incluye quercetina y rutina como principales flavonoides) mostró actividad radioprotectora cuando fue ingerido voluntariamente por ratas *Wistar* macho sometidas a 6 Gy de rayos X a cuerpo entero (Ramos de Andrade et al., 2009a, Ramos de Andrade et al., 2009b) y 100 mg/kg/día de extracto de semilla de uva (con polifenoles derivados de catequinas) administrado de forma intragástrica a ratas macho fue capaz de restablecer hasta niveles similares a los controles no irradiados la disminución de las actividades SOD, CAT y GPx bajo 8 Gy radiación γ por $^{60}$Co (Cetin et al., 2008) o 5 Gy de radiación γ por $^{137}$Cs (Saada et al., 2009).

Las interacciones sinérgicas y antagónicas entre antioxidantes son muy conocidas en la industria alimentaria (Becker et al., 2007), en función tanto de la combinación de antioxidantes como de los sustratos oxidados. La quercetina y la rutina mostraron un claro efecto sinérgico sobre la oxidación de liposomas de fosfolípidos, mientras que quercetina y alfa-tocoferol resultaron sinérgicos sobre todo en emulsiones de linoleato (Becker et al., 2007). En líneas celulares tumorales de ratón y humanas se demostraron importantes efectos sinérgicos antiproliferativos cuando quercetina, kaempferol y naringenina (entre 12,5 y 50 μM) fueron incorporadas en tratamientos combinados (Campbell et al., 2006), al igual que por otra parte sucedió tras aplicar extractos de manzana y quercetina-3-glucósido sobre células de cáncer de mama (Yang et al., 2009). Del mismo modo, la administración conjunta de galato de epigalocatequina 2,5 μM, genisteína y quercetina de forma individual o en combinación se ha estudiado en células humanas de cáncer de próstata, y se observó la supresión de manera sinérgica de la proliferación en los cultivos celulares suplementados con suero bovino fetal (Hsieh et al., 2009). En un estudio destinado a evaluar los efectos de las fracciones radioprotectoras de *Gentianella austriaca* y algunos de sus componentes individuales, se determinó que las fracciones a base de metanol o éter, mostraron una mejor protección que los compuestos aislados en el tratamiento de linfocitos humanos después de la irradiación γ (Jankovic et al., 2008).

Otro ejemplo de interacción sinérgica de flavonoides en radioprotección proviene de un estudio sobre la comparación del efecto del extracto de té verde y las catequinas individuales que figuran en ese extracto. Se irradiaron ratones con 12 Gy de radiación γ para el análisis de supervivencia de la cripta yeyunal, con 6,5 Gy para la formación de colonias endógenas del bazo, y con 2 Gy para la inducción de apoptosis. Veinticuatro horas antes de la irradiación recibieron una única inyección intraperitoneal de 50 mg/kg de peso corporal de extracto acuoso de té verde, o las especies individuales epicatequina, epigalocatequina, galato de epigalocatequina, galato de galocatequina, catequina galato o una mezcla de todas ellas. Cada una de las catequinas individuales era un radioprotector mucho menos efectivo de lo que resultó ser la mezcla de flavonoides. Curiosamente, el extracto de té verde era un radioprotector casi tan eficaz como las catequinas individuales, pero menos que la mezcla (Lee et al., 2008).

**Algunas precauciones en el uso de flavonoides como radioprotectores.**

Ya hemos abordado la multiplicidad de efectos biológicos de los flavonoides, a veces antagónicos, como la acción antioxidante protectora de la quercetina a concentraciones inferiores a 10 μM, mientras que a concentraciones superiores presenta efectos proapoptóticos y citotóxicos (Wätjen et al., 2005), y también actividades opuestas carcinogénica y anticarcinogénica (Harwood et al., 2007).

Las topoisomerasas I y II son enzimas nucleares que resuelven problemas topológicos produciendo transitoriamente roturas del ADN y luego volviendo a unir ambas hebras durante la replicación, la transcripción y otros procesos relacionados con el ADN (Froelich-Ammon et al., 1995). Algunos estudios sugieren que también están implicadas en la reparación de los daños en el ADN inducidos por la radiación (Mahaney et al., 2009). Las topoisomerasas de ADN han sido diana de una serie de fármacos habitualmente utilizados en la quimioterapia del cáncer, y varias especies de flavonoides también se sabe que actúan como inhibidores de la topoisomerasa II. Se probaron la genisteína, la apigenina y la quercetina en células de hepatoma H35 de Reuber tratadas con rayos X, causando un aumento de la muerte celular inducida por la radiación que se atribuyó a la disminución de la reparación de daño al ADN por la radiación. Estos flavonoides no sólo parecen actuar como potenciadores del daño por radiación, sino también exhibir posibles actividades antitumorales (van Rijn et al., 1997).

El metabolismo de los flavonoides, tanto al ser captados por los enterocitos como a nivel postabsorptivo, modifica en gran medida los niveles plasmáticos de estos compuestos, lo que hace complicado relacionar los resultados de modelos animales *in vivo* y los estudios químicos y de cultivo de células *in vitro* con el efecto radioprotector de los flavonoides. Se está generalmente de acuerdo en que los flavonoides conjugados manifiestan sus efectos antioxidantes en menor grado que sus formas aglicona, pero también se ha publicado que presentan efectos biológicos diferenciales (Lodi et al., 2008). La posibilidad de acciones diferentes para los derivados conjugados de los flavonoides se suma a la disparidad confirmada de sus acciones biológicas en función del rango de concentraciones aplicado (Metodiewa et al. 1999, Wätjen et al., 2005).

También hay otra preocupación planteada por el destino de los flavonoides después de realizar sus acciones de protección. La neutralización de radicales libres implica la oxidación del agente neutralizante, y en el caso de la quercetina se forma quercetina-quinona (QQ). QQ es altamente reactiva

frente a los tioles, y en un estado celular saludable reaccionará con el glutatión (GSH). Sin embargo, un eventual agotamiento de GSH hará a la célula más propensa al ataque de las proteínas por QQ, lo cual llevaría a un déficit enzimático grave. En sujetos que manifiestan estrés oxidativo y son tratados con quercetina, la formación de la quercetina oxidada podría ser importante, y si los niveles de GSH son bajos, estos individuos serían aún más susceptibles al daño causado por los productos de oxidación de la quercetina (Boots et al., 2007).

En resumen, algunos flavonoides pueden producir efectos beneficiosos (relacionados con el estatus antioxidante y de prevención del cáncer) a concentraciones submicromolares que pueden conseguirse mediante una dieta rica en alimentos de origen vegetal, mientras que a concentraciones mayores, los flavonoides pueden inducir algunos efectos pro-apoptóticos y/o inducir daño en el ADN mediado por topoisomerasa (López-Lázaro et al., 2010). Mientras que los flavonoides muestran efectos radioprotectores en modelos animales y en estudios celulares *in vitro*, todavía no se puede proporcionar ningún consejo inequívoco sobre su dosificación para usos prácticos, y se debe tener cuidado al extrapolar los estudios moleculares *in vitro* con situaciones animales y clínicas *in vivo* que impliquen daños con radiaciones ionizantes en relación a la acción radioprotectora de los flavonoides.

## Bibliografía.


Arima H, Danno G. (2002). Isolation of antimicrobial compound from Guava (Psidium gujava L) and their structure elucidation. Biosci Biotechnol Biochem 66:1727-1730.

Arora S, Gupta D, Chawla R, Sagar R, Sharma A, Kumar R, Prasad J, Singh S, Samanta N, Sharma RK. (2005). Radioprotection by Plant Products: Present Status and Future Prospects. Phytother Res 19:1-22.

Becker EM, Ntouma G, Skibsted LH. (2007). Synergism and antagonism between quercetin and other chain-breaking antioxidants in lipid systems of increasing structural organisation. Food Chemistry 103:1288-1296.

Benavente-Garcia O, Castillo J, Lorente J, Alcaraz M. (2002). Radioprotective effects in vivo of phenolics extracted from Olea europaea L. leaves against X-ray-induced chromosomal damage: comparative study versus several flavonoids and sulfur-containing compounds. J Med Food 5:125-135.

Boots AW, Li H, Schins RP, Duffin R, Heemskerk JW, Bast A, Haenen GR. (2007). The quercetin paradox. Toxicol Appl Pharmacol 222:89-96.

Brown J, O'Prey J, Harrison PR. (2003). Enhanced sensitivity of human oral tumours to the flavonol, morin, during cancer progression: involvement of the Akt and stress kinase pathways. Carcinogenesis 24:171-177.

Campbell JK, King JL, Harmston M, Lila MA, Erdman J. (2006). Synergistic Effects of Flavonoids on Cell Proliferation in Hepa-1c1c7 and LNCaP Cancer Cell Lines. J Food Sci 71:S358-S363.

Cermak R, Wolffram S. (2006). The potential of flavonoids to influence drug metabolism and pharmacokinetics by local gastrointestinal mechanisms. Curr Drug Metab 7:729-744.

Cetin A, Kaynar L, Kocyigit I, Hacioglu SK, Saraymen R, Ozturk A, Orhan O, Sagdic O. (2008). The effect of grape seed extract on radiation-induced oxidative stress in the rat liver. Turk J Gastroenterol 19:92-98.

Chen YR, Meyer CF, Tan TH. (1996). Persistent activation of c-Jun Nterminal Kinase 1 (JNK1) in gamma radiation-induced apoptosis. J Biol Chem 271:631-634.

da Silva EL, Piskula MK, Yamamoto N, Moon JH, Terao J. (1998). Quercetin metabolites inhibit copper ion-induced lipid peroxidation in rat plasma. FEBS Lett 430:405-408.

Davis TA, Mungunsukh O, Zins S, Day RM, Landauer MR. (2008). Genistein induces radioprotection by hematopoietic stem cell quiescence. Int J Radiat Biol 84:713-726.

Day RM, Barshishat-Kupper M, Mog SR, McCart EA, Prasanna PG, Davis TA, Landauer MR. (2008). Genistein protects against biomarkers of delayed lung sequelae in mice surviving high-dose total body irradiation. J Radiat Res (Tokyo) 49:361-372.

Devi P, Bisht K, Vinitha M. (1998). A comparative study of radioprotection by Ocimum flavonoids and synthetic aminothiol protectors in the mouse. Br J Radiol 71:782-784.

Devipriya N, Sudheer AR, Srinivasan M, Menon VP. (2008). Quercetin ameliorates gamma radiation-induced DNA damage and biochemical changes in human peripheral blood lymphocytes. Mut Res 654:1-7.

Dinkova-Kostova AT. (2008). Phytochemicals as Protectors Against Ultraviolet Radiation: Versatility of Effects and Mechanisms. Planta Med 74:1548-1559.

Dreger H, Westphal K, Weller A, Baumann G, Stangl V, Meiners S, Stangl K. (2009). Nrf2-dependent upregulation of antioxidative enzymes: a novel pathway for proteasome inhibitor-mediated cardioprotection. Cardiovasc Res 83:354-361.

Dubner D, Gisone P, Jaitovich I, Perez M. (1995). Free radicals production and estimation of oxidative stress related to gamma irradiation. Biol Trace Elem Res 47:265-270.

Eggler AL, Gay KA, Mesecar AD. (2008). Molecular mechanisms of natural products in chemoprevention: Induction of cytoprotective enzymes by Nrf2. Mol Nutr Food Red 52:S84-S94.

Froelich-Ammon S, Osheroff N. (1995). Topoisomerase poisons: harnessing the dark side of enzyme mechanism. J Biol Chem 270:21429-21432.

Ganasoundari A, Devi P, Rao B. (1998). Enhancement of bone marrow radioprotection and reduction of WR-2721 toxicity by Ocimum sanctum. Mut Res 397:303-312.

Gupta S, Afaq F, Mukhtar H. (2002). Involvement of nuclear factor kappa B, Bax and Bcl-2 in induction of cell cycle arrest and apoptosis by apigenin in human prostate carcinoma cells. Oncogene 21:3727-3738.

Hall E, Giaccia A. (2006). Clinical response to normal tissues.Radiobiology for the radiologist. Philadelphia: Williams & Wilkins.

Harwood M, Danielewska-Nikiel B, Borzelleca JF, Flamm GW, Williams GM, Lines TC. (2007). A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. Food Chem Toxicol 45:2179-2205.

Hollman P, Hertog M, Katan M. (1996). Role of dietary flavonoids in protection against cancer and coronary heart disease. Biochemical Society Transactions 24:785-789.

Hosseinimehr S. (2007). Foundation review: Trends in the development of radioprotective agents. Drug Discovery Today 12:794-805.

Hosseinimehr S, Zakaryaee V, Froughizadeh M. (2006). Oral oxymetholone reduces mortality induced by gamma irradiation in mice through stimulation of hematopoietic cells. Mol Cell Biochem 287:193-199.

Hou D, Ose T, Lin S, Harazoro K, Imamura I, Kubo M, Uto T, Terahara N, Yoshimoto M, Fujii M. (2003). Anthocyanidins induce apoptosis in human promyelocytic leukemia cells: structure-activity relationship and mechanisms involved. Int J Oncol 23:705-712.

Hsieh TC, Wu JM. (2009). Targeting CWR22Rv1 prostate cancer cell proliferation and gene expression by combinations of the phytochemicals EGCG, genistein and quercetin. Anticancer Res 29:4025-4032.

Jagetia G. (2007). Radioprotective potential of plants and herbs against the effects of ionizing radiation. J Clin Biochem Nutr 40:74-81.

Jagetia G, Reddy T. (2002). The grapefruit flavanone naringin protects against the radiation-induced genomic instability in the mice bone marrow: a micronucleus study. Mut Res 519:37-48.

Jaiswal AK. (2004). Nrf2 signaling in coordinated activation of antioxidant gene expression. Free Rad Biol Med 36:1199-1207.

Jankovic T, Savikin K, Menkovic N, Aljancic I, Leskovac A, Petrovic S, Joksic G. (2008). Radioprotective effects of Gentianella austriaca fractions and polyphenolic constituents in human lymphocytes. Planta Med 74:736-740.

Kalpana K, Devipriya N, Srinivasan M, Menon V. (2009). Investigation of the radioprotective efficacy of hesperidin against gamma-radiation induced cellular damage in cultured human peripheral blood lymphocytes. Mut Res 676:54-61.

Kawai Y, Saito S, Nishikawa T, Ishisaka A, Murota K, Terao J. (2009). Different profiles of quercetin metabolites in rat plasma: comparison of two administration methods. Biosci Biotechnol Biochem 73:517-523.

Kim Y, Masutani H, Yamaguchi Y, Itoh K, Yamamoto M, Yodoi J. (2001). Hemin-induced activation of the thioredoxin gene by Nrf2. A differential regulation of the antioxidant responsive element by a switch of its binding factors. J Biol Chem 276:18399-18406.

Kimura S, Warabi E, Yanagawa T, Ma D, Itoh K, Ishii Y, Kawachi Y, Ishii T. (2009). Essential role of Nrf2 in keratinocyte protection from UVA by quercetin. Biochem Biophys Res Commun 387:109-114.

Knight A, Bailey J, Balcombe J. (2006). Animal carcinogenicity studies: 2. Obstacles to extrapolation of data to humans. Altern Lab Anim 34:29-38.

Landauer M, Srinivasan V, Seed T. (2003). Genistein treatment protects mice from ionizing radiation injury. Journal of Applied Toxicology 23:379-385.

Lee HJ, Kim JS, Moon C, Kim JC, Lee YS, Jang JS, Jo SK, Kim SH. (2008). Modification of gamma-radiation response in mice by green tea polyphenols. Phytother Res 22:1380-1383.

Limoli CL, Kaplan MI, Giedzinski E, Morgan WF. (2001). Attenuation of radiation-induced genomic instability by free radical scavengers and cellular proliferation. Free Rad Biol Med 31:10-19.

Lodi F, Jimenez R, Menendez C, Needs PW, Duarte J, Perez-Vizcaino F. (2008). Glucuronidated metabolites of the flavonoid quercetin do not auto-oxidise, do not generate free radicals and do not decrease nitric oxide bioavailability. Planta Med 74:741-746.

López-Lázaro M, Willmore E, Austin CA. (2010). The dietary flavonoids myricetin and fisetin act as dual inhibitors of DNA topoisomerases I and II in cells. Mutat Res 696:41-47.

Ma Z-C, Hong Q, Wang Y-G, Tan H-L, Xiao C-R, Liang Q-D, Zhang B-L, Gao Y. (2010). Ferulic Acid Protects Human Umbilical Vein Endothelial Cells from Radiation Induced Oxidative Stress by Phosphatidylinositol 3-Kinase and Extracellular Signal-Regulated Kinase Pathways. Biol Pharm Bull 33:29-34.

Mahaney BL, Meek K, Lees-Miller SP. (2009). Repair of ionizing radiation-induced DNA double-strand breaks by non-homologous end-joining. Biochem J 417:639-650.

Maliar T, Jedinák A, Kadrabova J, Sturdík E. (2004). Structural aspects of flavonoids as trypsin inhibitors. Eur J Med Chem 39:241-248.

Maurya DK, Salvi VP, Krishnan Nair CK. (2004). Radioprotection of normal tissues in tumor-bearing mice by troxerutin. J Rad Res 45:221-228.

Metodiewa D, Jaiswal A, Cenas N, Dickancaité E, Segura-Aguilar J. (1999). Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product. Free Rad Biol Med 26:107-116.

Middleton EJ, Kandaswami C, Theoharides T. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. Pharmacol Rev 52:673-751.

Mira L, Fernandez M, Santos M, Rocha R, Florencio M, Jennings K. (2002). Interactions of flavonoids with iron and copper ions: a mechanism for their antioxidant activity. Free Radic Res 36:1199-1208.

Moon YJ, Wang L, DiCenzo R, Morris ME. (2008). Quercetin pharmacokinetics in humans. Biopharm Drug Dispos 29:205-217.

Mullen W, Edwards CA, Crozier A. (2006). Absorption, excretion and metabolite profiling of methyl-, glucuronyl-, glucosyl- and sulpho-conjugates of quercetin in human plasma and urine after ingestion of onions. Br J Nutr 96:107-116.

National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). (2005). Extrapolation of Radiation-Induced Cancer Risks from Nonhuman Experimental Systems to Humans: (Report No. 150). Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements.

Nguyen T, Sherratt PJ, Huang HC, Yang CS, Pickett CB. (2003). Increased protein stability as a mechanism that enhances Nrf2-mediated transcriptional activation of the antioxidant response element. Degradation of Nrf2 by the 26 S proteasome. J Biol Chem 278:4536-4541.

Ohnuma T, Nakayama S, Anan E, Nishiyama T, Ogura K, Hiratsuka A. (2010). Activation of the Nrf2/ARE pathway via S-alkylation of cysteine 151 in the chemopreventive agent-sensor Keap1 protein by falcarindiol, a conjugated diacetylene compound. Toxicology and Applied Pharmacology 244(1):27-36.

Para AE, Bezjak A, Yeung IW, Van DJ, Hill RP. (2009). Effects of genistein following fractionated lung irradiation in mice. Radiother Oncol 92:500-510.

Parihar VK, Prabhakar KR, Veerapur VP, Priyadarsini KI, Unnikrishnan MK, Rao CM. (2007). Anticlastogenic activity of morin against whole body gamma irradiation in Swiss albino mice. Eur J Pharmacol 557:58-65.

Ramos de Andrade E, Da Costa Escobar Piccoli J, Manica da Cruz IB, Teixeira Rocha JB, Andrade VV, González P, Bauermann LF, Barrio JP. (2009a). Effect of black grape juice intake on liver lipoperoxidation and body weight loss in whole body X-irradiated rats. J Med CBR Def 7:1-12.

Ramos de Andrade E, Da Costa Escobar Piccoli J, Manica da Cruz IB, Teixeira Rocha JB, Garzo E, Marina R, Mauriz JL, Gonzalez P, Barrio JP. (2009b). Radiomodifying effect of organic grape juice supplementation on hematological parameters and organ weight in whole-body X-irradiation in rats. Nutr Hosp 24:297-303.

Rithidech KN, Tungjai M, Whorton EB. (2005). Protective effect of apigenin on radiation-induced chromosomal damage in human lymphocytes. Mut Res 585:96-104.

Saada HN, Said UZ, Meky NH, Abd El Azime AS. (2009). Grape seed extract Vitis vinifera protects against radiation-induced oxidative damage and metabolic disorders in rats. Phytother Res 23:434-438.

Shimoi K, Masuda S, Furugori M, Esaki S, Kinae N. (1994). Radioprotective effect of antioxidative flavonoids in gamma-ray irradiated mice. Carcinogenesis 15:2669-2672.

Shimoi K, Masuda S, Shen B, Furugori M, Kinae N. (1996). Radioprotective effects of antioxidative plant flavonoids in mice. Mutat Res 350:153-161.

Tanigawa S, Fujii M, Hou D. (2007). Action of Nrf2 and Keap1 in ARE-mediated NQO1 expression by quercetin. Free Rad Biol Med 42:1690-1703.

van Rijn J, van den Berg J. (1997). Flavonoids as enhancers of x-ray-induced cell damage in hepatoma cells. Clin Cancer Res 3:1775-1779.

Violi F, Pignatelli P, Pulcinelli FM. (2002). Synergism among flavonoids in inhibiting platelet aggregation and $H_2O_2$ production. Circulation 105:e53.

Wang L, Lin-Shiau S, Lin J. (1999). Induction of apoptosis by apigenin and related flavonoids through cytochrome c release and activation of caspase-9 and caspase-3 in leukaemia HL-60 cells. Europ J Can 35:1517-1525.

Wätjen W, Michels G, Steffan B, Niering P, Chovolou Y, Kampkötter A, Tran-Thi Q, Proksch P, Kahl R. (2005). Low concentrations of flavonoids are protective in rat H4IIE cells whereas high concentrations cause DNA damage and apoptosis. J Nutr 135:525-531.

Wild AC, Moinova HR, Mulcahy RT. (1999). Regulation of g-Glutamylcysteine Synthetase Expression by the Transcription Factor Nrf2. J Biol Chem 274:33627-33636.

Williams R, Spencer J, Rice-Evans C. (2004). Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? Free Rad Biol Med 36:838-849.

Yang J, Liu RH. 2009. Synergistic effect of apple extracts and quercetin 3-beta-d-glucoside combination on antiproliferative activity in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. J Agric Food Chem 57:8581-8586.

Yao K, Zhang L, Zhang Y, Ye P, Zhu N. (2008). The flavonoid, fisetin, inhibits UV radiation-induced oxidative stress and the activation of NF-kappaB and MAPK signaling in human lens epithelial cells. Mol Vis 14:1865-1871.

# BIOENERGÉTICA NEURONAL: ¿GLUCOLISIS O ESTRÉS OXIDATIVO?

Juan P. Bolaños.
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto de Neurociencias de Castilla y León, Edificio Departamental, Plaza Doctores de la Reina s/n. Campus Miguel de Unamuno - 37007 Salamanca.
Teléfono: 923 294 781 - Fax: 923 294 579 - E-mail: jbolanos@usal.es

Las neuronas son ávidas consumidoras de ATP y dependen obligatoriamente de la fosforilación oxidativa para su correcta función neurotransmisora y supervivencia. No obstante, tras un fallo mitocondrial son incapaces de aumentar su velocidad glucolítica para compensar el déficit bioenergético –como hacen sus vecinos los astrocitos-, y mueren. ¿Por qué las neuronas no muestran este beneficioso acoplamiento metabólico? Estas células tienen muy baja actividad de la 6-fosfofructo-2-cinasa-2/fructosa-2,6-bisfosfatasa (isoforma 3 o Pfkfb3), que sintetiza fructosa-2,6-bisfosfato, el efector alostérico positivo más potente de la 6-fosfofructo-1-cinasa. En un reciente trabajo de nuestro grupo de investigación demostramos que la proteína Pfkfb3 se desestabiliza continuamente por el complejo APC/C-Cdh1, una E3 ubiquitina ligasa conocida por su implicación en la regulación del ciclo celular. Este fenómeno es el responsable de la baja actividad glucolítica neuronal, de manera que la glucosa que entra en las neuronas se metaboliza principalmente por la vía de las pentosas-fosfato, encargada de regenerar el antioxidante glutation. Así, la permanente inhibición de la glucolisis sirve a las neuronas para protegerse del estrés oxidativo, a expensas de la utilización de glucosa con fines bioenergéticos. Estos resultados indican que APC/C-Cdh1 es un nuevo e importante regulador metabólico celular con implicaciones no solo fisiológicas, sino también fisiopatológicas.

## Introducción.

### Metabolismo cerebral de glucosa.

Cómo el cerebro consigue sus considerables necesidades energéticas ha sido una incógnita durante décadas, además de objeto de controversia (Hertz y cols., 2007; Nehlig y Coles, 2007; Pellerin y cols., 2007; Jolivet y cols., 2009). Neuronas y astrocitos, los dos tipos mayoritarios de células nerviosas, son en efecto las células responsables del masivo consumo de $O_2$ y glucosa del cerebro. De hecho, este tejido, que representa solamente el 2% del peso corporal total, consume más del 20% de la disponibilidad de estos dos sustratos en todo el organismo. Los astrocitos dan buena cuenta del consumo glucolítico de glucosa. Así, incluso en reposo, los astrocitos liberan aproximadamente el 85% de la glucosa que consumen en forma de lactato (Bolaños y cols., 1994). Y tras una estimulación neuronal, tanto la captación de glucosa (Pellerin y Magistretti, 1994; Loaiza y cols., 2003; Porras y cols., 2008) como la producción de lactato (Pellerin y Magistretti, 1994) aumentan aún más en los astrocitos. Las neuronas, por el contrario, contribuyen muy modestamente al consumo cerebral de glucosa (Pauwels y cols., 1985; Bolaños y cols., 1995; Delgado-Esteban y cols., 2000; Almeida y Bolaños, 2001; Almeida y cols., 2004; Kasischke y cols., 2004; Porras y cols., 2004; Herrero-Mendez y cols., 2009), a pesar de la generalizada idea de que la glucosa es el principal sustrato energético de las neuronas. Así, aunque neuronas y astrocitos comparten la misma localización tisular, exhiben preferencias claramente diferentes en su utilización de glucosa (Figura 1).

Con objeto de conocer el mecanismo que regula de forma diferencial el metabolismo glucídico en neuronas y en astrocitos, comparamos la respuesta de estas células a la inhibición de la respiración mitocondrial por óxido nítrico (NO). Así, encontramos que las neuronas sufren una rápida caída en la concentración de ATP, un colapso del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta_{\Psi m}$), y muerte apoptótica (Almeida y cols., 2001). Sin embargo, los astrocitos responden a la inhibición mitocondrial con un aumento de la velocidad glucolítica, utilizando el ATP generado para mantener su $\Delta_{\Psi m}$. Estos experimentos mostraron que el mantenimiento del $\Delta_{\Psi m}$ durante la inhibición de la respiración mitocondrial fue posible gracias a la acción de las bombas electrogénicas ATP sintasa y adenina núcleotico translocasa, actuando en su forma reversa empleando el ATP glucolítico (Almeida y cols., 2001). Esta respuesta diferencial entre las neuronas y los astrocitos no es exclusiva a la inhibición de la respiración mitocondrial (Pauwels y cols., 1985; Bolaños y cols., 1995). También se observa tras la activación de

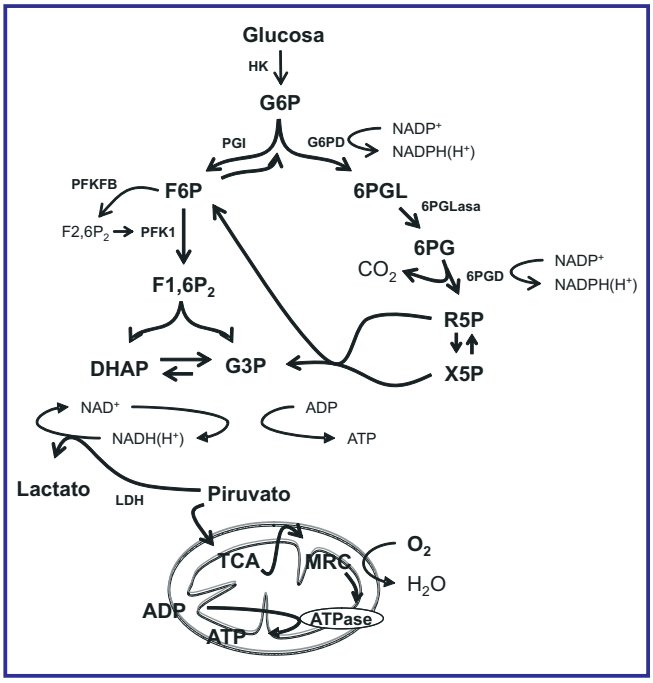



**Figura 1. Rutas del metabolismo de la glucosa.** La glucosa se metaboliza a piruvato por la glucolisis, un proceso que no depende de oxígeno. El destino metabólico del piruvato depende del tejido y condiciones ambientales. Bajo condiciones de normoxia, el piruvato se convierte en acetil-coenzima A en la mitocondria, donde se oxida completamente hasta $CO_2$ a través del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA), un proceso que conserva la energía de oxidorreducción en forma de NADH($H^+$). La cadena respiratoria mitocondrial transfiere los electrones del NADH($H^+$) al $O_2$ en un proceso que acopla la oxidación de NADH($H^+$) a la formación de un gradiente electroquímico de protones a ambos lados de la membrana interna mitocondrial, que la F0F1-ATPasa usa para fosforilar ADP, formando ATP. Bajo condiciones hipóxicas o anóxicas, o cuando algún componente de la cadena respiratoria mitocondrial está dañado o inhibido, la velocidad de la glucolisis aumenta, de forma que el piruvato, que no puede metabolizarse en la mitocondria, se convierte en lactato a expensas de la oxidación de NADH($H^+$). Aunque este proceso es bioenergéticamente ineficiente, puede transcurrir a tal velocidad que satisfaga los requerimientos energéticos de la célula, a expensas de un aumento en el consumo de glucosa. La glucosa puede, además, metabolizarse por la vía de las pentosas-fosfato (PPP). En esta ruta, la glucosa-6-fosfato se descarboxila para formar ribosa-5-fosfato en una serie de reacciones que conserva su energía de oxidorreducción en forma de NADH($H^+$). Aunque esta vía no se considera bioenergética, es la fuente celular más importante de NADH($H^+$), un cofactor para muchas reacciones reductoras, entre las que destacan la biosíntesis de los ácidos grasos y la regeneración del glutation reducido. Además, la glucosa-6-fosfato puede almacenarse en muchas células en forma de glucógeno para suministrar piruvato durante el ayuno o ejercicio. Los ácidos grasos o los aminoácidos pueden ser también precursores energéticos; sin embargo, la glucosa el sustrato metabólico más importante para la mayoría de los tejidos, y se considera como el único del cerebro. (Las reacciones indicadas en el esquema no son estequiométricas. Enzimas: G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HK, hexocinasa; LDH, lactato deshidrogenasa; Pfkfb, 6-fosfofructo-2-cinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa; Pfk1, 6-fosfofructo-1-cinasa; 6PGD, 6-fosfogluconato deshidrogenasa; 6PGLase, 6-fosfogluconolactonasa; PGI, fosfoglucosa isomerasa. Metabolitos: DHAP, dihidroxiacetona fosfato; F1,6P2, fructosa-1,6-bisfosfato; F2,6-P2, fructosa-2,6-bisfosfato; F6P, fructosa-6-fosfato; G3P, gliceraldehido-3-fosfato; G6P, glucosa-6-fosfato; 6PG, 6-fosfogluconato; 6PGL, 6-fosfogluconolactona; R5P, ribulosa-5-fosfato; X5P, xilulosa-5-fosfato).

los receptores neuronales de glutamato, que causa una rápida disminución en la concentración de ATP (Almeida y Bolaños, 2001; Gleichmann y cols., 2009) sin que haya incremento en la velocidad glucolítica (Pauwels y cols., 1985; Almeida y Bolaños, 2001) ni en la captación de glucosa(Porras y cols., 2004).

Seguidamente observamos que, tras la inhibición de la respiración, los astrocitos sufren un rápido incremento, independiente de GMP cíclico, de la actividad de la 6-fosfofructo-1-cinasa (Pfk1), una de las enzimas que mejor regulan la glucolisis (Almeida y cols., 2004). La actividad específica de la Pfk1 en astrocitos duplica la de las neuronas, posiblemente debido a que la concentración de su efector alostérico positivo, fructosa-2,6-bisfosfato ($F2,6P_2$) es considerablemente mayor en astrocitos que en neuronas; es más, tras la inhibición de la respiración mitocondrial, la concentración de $F2,6P_2$ aumenta rápidamente en astrocitos, no así en neuronas, en las que no varía. Esta respuesta diferencial puede ser debida a la prácticamente indetectable presencia, en neuronas, de la 6-fosfofructo-2-cinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa (Pfkfb), la enzima responsable de la generación de $F2,6P_2$ (Figura 1). De hecho, *in vitro*, la actividad de la Pfk1 en neuronas podemos incrementarla artificialmente añadiendo citosol procedente de astrocitos o, aun más eficientemente, de astrocitos cuya respiración ha sido previamente inhibida por NO, de lo que se deduce que hubo transferencia de algún factor soluble, probablemente $F2,6P_2$. De hecho, la inhibición de Pfkfb mediante RNA de interferencia abolió su capacidad de activar su glucolisis en respuesta a la inhibición de la respiración (Almeida y cols., 2004).

Por último, investigamos el mecanismo que acopla la inhibición de la respiración mitocondrial por NO con la activación de la glucolisis en astrocitos. Encontramos que, tras la inhibición de la respiración se produce una rápida fosforilación de la proteína cinasa dependiente de 5'AMP (AMPK), que es, a su vez, responsable de la acumulación de $F2,6P_2$. Este resultado demuestra que la inhibición de la respiración celular lleva a una crisis bioenergética en la que la concentración de 5'-AMP aumenta, favorece la fosforilación de AMPK, y promueve la fosforilación (activación) de Pfkfb(Almeida y cols., 2004).

**Control de la estabilidad de la Pfkfb3: un crítico paso regulador de la glucolisis.**

La Pfkfb es una enzima bifuncional homodimérica que cataliza tanto la conversión de fructosa-6-fosfato en $F2,6P_2$ (actividad cinasa) como el paso inverso (actividad bisfosfatasa). Hay cuatro isoformas de la Pfkfb, cada una codificada por un gen (Okar y cols., 2001). Cada isoforma muestra unas propiedades reguladoras y cinéticas marcadamente diferentes que, en realidad, reflejan la razón cinasa/bifosfatasa y, por ende, las diferentes concentraciones de $F2,6P_2$ encontradas en tejidos (Yalcin y cols., 2009). La isoforma 3 muestra la más alta (unas 700 veces) razón cinasa frente a bisfosfatasa (Yalcin y cols., 2009), lo que equivale a decir que su actividad se dedica casi exclusivamente a la generación de $F2,6P_2$. Nuestros resultados, obtenidos por análisis mediante RT-PCR, demostraron que el RNA mensajero de la Pfkfb3 está presente, y es el más abundante de las Pfkfb, tanto en astrocitos como en neuronas (Herrero-Mendez y cols., 2009) (Figura 2).

La observación de que las neuronas contienen la misma abundancia relativa del mRNA de la Pfkfb3 que los astrocitos, pero tienen mucha menor actividad enzimática, nos sugirió que la concentración de Pfkfb3 en neuronas debe estar regulada a nivel post-traduccional (Herrero-Mendez y cols., 2009). En efecto, la inhibición farmacológica del proteosoma empleando MG132 o lactacistina en neuronas promueve acumulación de Pfkfb3. Un estudio detallado de la secuencia de la proteína Pfkfb3 mostró la presencia de un motivo KEN en posición 142. Este motivo marca proteínas para su ubiquitinación por el *anaphase-promoting complex/cyclosome* (APC/C) cuando está unido a su activador Cdh1 (Pesin y Orr-Weaver, 2008). El complejo APC/C-Cdh1 es una E3 ubiquitina ligasa conocida por sus funciones en la regulación de la mitosis y meiosis (Pesin y Orr-Weaver, 2008), supresión tumoral y estabilidad genómica (Garcia-Higuera y cols., 2008). También está implicado en la regulación del crecimiento axonal, plasticidad sináptica y supervivencia en neuronas post-mitóticas (Almeida y cols., 2005; Stegmuller y Bonni, 2005; Maestre y cols., 2008). En neuronas, el silenciamiento de Cdh1 mediante RNA de interferencia induce

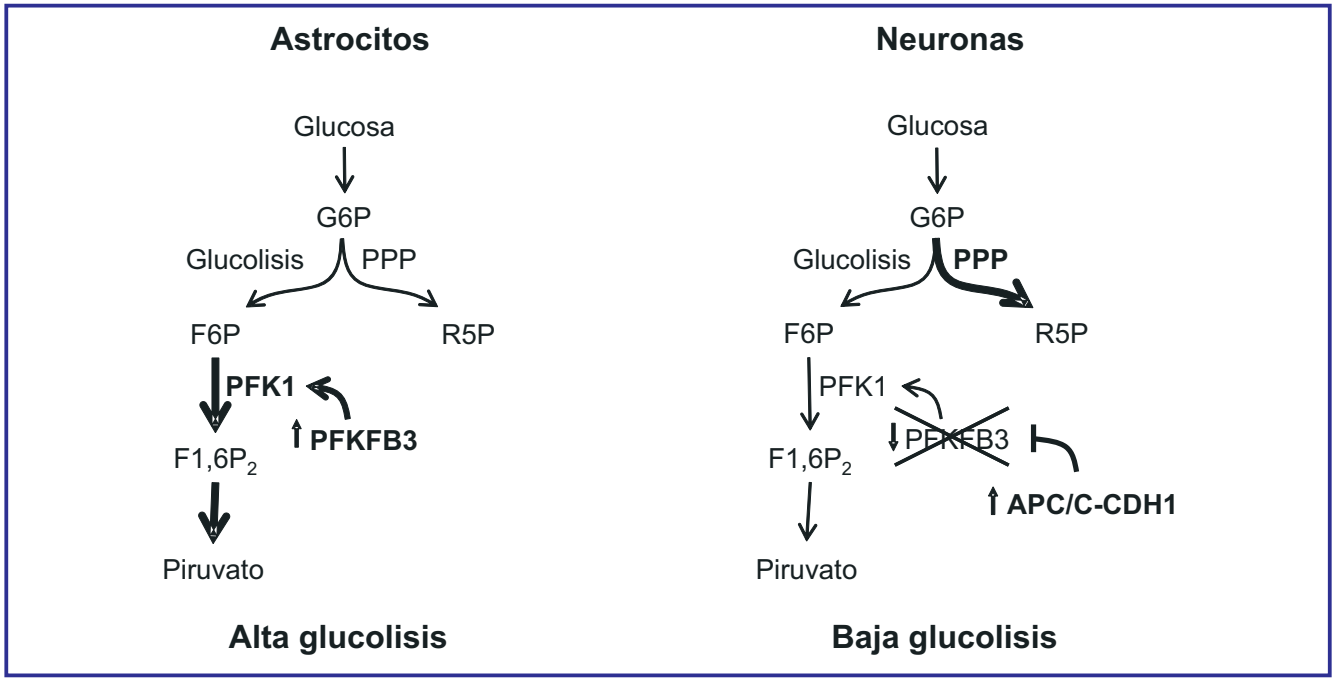



**Figura 2. Utilización diferencial de glucosa en astrocitos y neuronas.** Los astrocitos expresan la enzima promotora de la glucolisis, Pfkfb3, que activa el paso limitante de la glucolisis, Pfk1. La Pfkfb3 está sujeta a degradación tras su ubiquitinación por APC/C-Cdh1, cuya actividad es baja en astrocitos. En contra, la actividad de APC/C-Cdh1 es alta en neuronas, y así la Pfkfb3 se degrada constantemente. Esto resulta en una velocidad glucolítica baja en neuronas y en una diversión de la utilización de la G6P a través del PPP, que genera antioxidantes y promueve supervivencia. El diagrama no es estequiométrico. Las flechas gruesas y texto en negrita indican incrementos, y no reflejan diferencias entre ambos tipos celulares. Abreviaturas: F6P, fructosa-6-fosfato; F1,6P2, fructosa-1,6-bisfosfato; G6P, glucosa-6-fosfato; R5P, ribulosa-5-fosfato.

acumulación de Pfkfb3 e incremento de la velocidad de la glucolisis, fenómeno que se reproduce mediante sobre-expresión de Pfkfb3 (Herrero-Mendez y cols., 2009). Por otra parte, los niveles del activador de APC/C, Cdh1, así como la actividad del complejo APC/C-Cdh1 son mucho más bajos en astrocitos que en neuronas; interesantemente, la sobre-expresión de Cdh1 en astrocitos induce la desestabilización de Pfkfb3(Herrero-Mendez y cols., 2009). Finalmente, las neuronas degradan la forma silvestre de Pfkfb3, pero no son capaces de degradar una forma mutante de Pfkfb3 carente del motivo KEN. *In vivo*, Pfkfb3 co-localiza con astrocitos en corteza cerebral de rata, pero no co-localiza con neuronas. En su conjunto, estos resultados sugieren fuertemente que la Pfkfb3 se degrada constantemente en las neuronas, pero no en los astrocitos (Figura 2).

**¿Qué función juega la glucosa en las neuronas?**

Dado que, en astrocitos, la glucolisis presta una función protectora frente a la inhibición de la respiración mitocondrial (Almeida y cols., 2001), a continuación nos propusimos dilucidar si la sobre-expresión de la Pfkfb3 en neuronas las hace más resistentes frente a un daño mitocondrial. Efectivamente, esos experimentos mostraron que la sobre-expresión de Pfkfb3 activa la glucolisis y protege parcialmente las neuronas frente al daño mitocondrial inducido por NO. Sin embargo, esa protección solo es transitoria y empleando concentraciones de Pfkfb3 muy moderadas, ya que una mayor expresión conduce a la muerte neuronal por apoptosis(Herrero-Mendez y cols., 2009).

Investigando las razones de esta inesperada observación encontramos que, en las neuronas cuya Pfkfb3 se sobre-expresa, el incremento de la glucolisis se acompaña de una disminución en la utilización de glucosa por la vía de las pentosas-fosfato (PPP) y, como consecuencia, una disminución en la regeneración de glutation. Este cambio metabólico induce estrés oxidativo y muerte neuronal apoptótica (Herrero-Mendez y cols., 2009). En efecto, se sabe que el PPP convierte glucosa-6-fosfato (encrucijada del metabolismo glucídico) en ribulosa-5-fosfato (necesaria para la síntesis de núcleotidos). Esta ruta metabólica reduce $NADP^+$ en $NADPH(H^+)$, que es un cofactor necesario para la regeneración del antioxidante glutation. De hecho, hay otros trabajos anteriores que demuestran la función antioxidante del PPP en neuronas (Ben-Yoseph y cols., 1996; Delgado-Esteban y cols., 2000; Garcia-Nogales y cols., 2003; Vaughn y Deshmukh, 2008). Aunque este mecanismo protector también opera en astrocitos, el cambio del metabolismo de la glucosa de PPP a glucolisis no resulta en muerte celular en los astrocitos (Garcia-Nogales y cols., 2003). Esto es debido, probablemente, a las elevadas concentraciones de glutation y de actividad de la γ-glutamilcisteina sintetasa (la enzima reguladora de la biosíntesis de glutation) en estas células, lo que les proporciona un robusto sistema antioxidante (Heales y Bolaños, 2002).

**Relación entre APC/C-Cdh1, glucolisis y proliferación celular.**

El complejo APC/C juega un papel esencial en mitosis a través de la degradación de proteínas del ciclo celular. Para iniciar degradación por ubiquitinación se requieren dos activadores (Cdc20 y Cdh1), que reconocen motivos tales como la caja KEN (Li y Zhang, 2009). Mientras que APC/C-Cdc20 regula las proteínas responsables de la transición metafase-anafase, APC/C-Cdh1 es responsable de la destrucción continua de ciclinas en la fase G1 temprana del ciclo celular. La inactivación de APC/C-Cdh1 en el punto crítico de G1 conocido como punto de restricción, es necesaria para la iniciación de la fase S, durante la cual se produce la replicación del DNA. Es interesante destacar que el punto de restricción se conoce por su gran sensibilidad a los factores de crecimiento y nutrientes (Morgan, 2007).

La proliferación celular se acompaña de la activación de la glucolisis, que ocurre incluso en presencia de concentraciones normales de oxígeno. El propósito y mecanismo de esta glucolisis aeróbica, identificado primero en células cancerosas y conocido como efecto Warburg (Warburg, 1924), ha permanecido oscuro, aunque se ha sugerido que es necesario para la formación de biomasa en las células que rápidamente proliferan (Vander Heiden y cols., 2009). La Pfkfb3 se activa por estímulos mitogénicos y se expresa en células que proliferan rápidamente y en células neoplásicas, así como en tumores (Yalcin y cols., 2009). Estos antecedentes nos impulsó a estudiar si dicho incremento en la actividad de Pfkfb3 podrían coordinar glucolisis con proliferación. Los resultados obtenidos en líneas celulares obtenidas de neuroblastoma humano y de riñón de embrión humano muestran que, efectivamente, es necesaria la disminución en la actividad de APC/C-Cdh1 para que glucolisis y entrada en fase S del ciclo celular tengan lugar de forma coordinada (Almeida y cols., 2010). Estos resultados apuntan a que APC/C-Cdh1 podría ser el responsable del necesario incremento de la biomasa durante la elevada tasa de proliferación celular en cáncer.

**Conclusiones.**

La regulación de la actividad de la Pfkfb3 por APC/C-Cdh1 es crítica para entender el metabolismo de la glucosa, el suministro de energía celular y, posiblemente, la respuesta al estrés oxidativo en el cerebro en funcionamiento. De hecho, en astrocitos, la baja actividad de esta ruta reguladora es responsable de la presencia Pfkfb3, lo que permite la activación, mediada por AMPK, de la glucolisis en estas células. Quedar por dilucidar si los cambios en la actividad de APC/C-Cdh1 en astrocitos modulan su metabolismo glucídico. En neuronas, la elevada actividad del sistema regulador APC/C-Cdh1 está implicado en la redirección del metabolismo de la gliucosa hacia la regeneración de glutation reducido. Dos implicaciones inmediatas de estas observaciones son: 1) que las neuronas podrían utilizar sustratos alternativos, como el ácido láctico, tal y como se ha sugerido previamente (Tsacopoulos y Magistretti, 1996; Pellerin y cols., 2007), con propósitos bioenergéticos, y 2) que las neuronas parecen requerir un activo y eficiente sistema para la regeneración del glutation. Con respecto a la fisiopatología, APC/C-Cdh1 se inhibe durante la excitotoxicidad por hiperfosforilación de Cdh1(Maestre y cols., 2008). Actualmente estamos investigando si la estabilización de Pfkfb3, junto con la consecuente disminución en la regeneración de glutation, es responsable, al menos en parte, del daño neuronal durante la excitotoxicidad (Bolaños y cols., 1996; Diaz-Hernandez y cols., 2005; Diaz-Hernandez y cols., 2007). De hecho, la incapacidad de las neuronas de regenerar glutation es un claro marcador bioquímico de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson (Schapira, 2009). Además de las implicaciones fisiológicas y fisiopatológicas del sistema nervioso, estos resultados han dado paso a la posible explicación de la coordinación entre glucolisis y proliferación celular (Bolaños y cols., 2010).

**Agradecimientos.**

JPB está financiado con fondos del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2007-61492; SAF2010-20008; Consolider-Ingenio csd2007-00020) y de la Junta de Castilla y León (GR206; Red de Terapia Celular y Medicina Regenerativa).

**Bibliografía**


Almeida A, Bolaños JP (2001) A transient inhibition of mitochondrial ATP synthesis by nitric oxide synthase activation triggered apoptosis in primary cortical neurons. J. Neurochem. 77: 676-690.

Almeida A, Moncada S, Bolaños JP (2004) Nitric oxide switches on glycolysis through the AMP protein kinase and 6-phosphofructo-2-kinase pathway. Nat. Cell Biol. 6: 45-51.

Almeida A, Bolaños JP, Moreno S (2005) Cdh1/Hct1-APC is essential for the survival of postmitotic neurons. J Neurosci. 25: 8115-8121.

Almeida A, Bolaños JP, Moncada S (2010) E3 ubiquitin ligase APC/C-Cdh1 accounts for the Warburg effect by linking glycolysis to cell proliferation. Proc Natl Acad Sci U S A 107: 738-741.

Almeida A, Almeida J, Bolaños JP, Moncada S (2001) Different responses of astrocytes and neurons to nitric oxide: the role of glycolytically-generated ATP in astrocyte protection. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 15294-15299.

Ben-Yoseph O, Boxer PA, Ross BD (1996) Assessment of the role of the glutathione and pentose phosphate pathways in the protection of primary cerebrocortical cultures from oxidative stress. J. Neurochem. 66: 2329-2337.

Bolaños JP, Almeida A, Moncada S (2010) Glycolysis: a bioenergetic or a survival pathway? Trends Biochem Sci 35: 145-149.

Bolaños JP, Heales SJR, Land JM, Clark JB (1995) Effect of peroxynitrite on the mitochondrial respiratory chain: differential susceptibility of neurones and astrocytes in primary cultures. J. Neurochem. 64: 1965-1972.

Bolaños JP, Peuchen S, Heales SJR, Land JM, Clark JB (1994) Nitric oxide-mediated inhibition of the mitochondrial respiratory chain in cultured astrocytes. J. Neurochem. 63: 910-916.

Bolaños JP, Heales SJR, Peuchen S, Barker JE, Land JM, Clark JB (1996) Nitric oxide-mediated mitochondrial damage: a potential neuroprotective role for glutathione. Free Rad. Biol. Med. 21: 995-1001.

Delgado-Esteban M, Almeida A, Bolaños JP (2000) D-Glucose prevents glutathione oxidation and mitochondrial damage after glutamate receptor stimulation in rat cortical primary neurons. J. Neurochem. 75: 1618-1624.

Diaz-Hernandez JI, Moncada S, Bolaños JP, Almeida A (2007) Poly(ADP-ribose) polymerase-1 protects neurons against apoptosis induced by oxidative stress. Cell Death Differ 14: 1211-1221.

Diaz-Hernandez JI, Almeida A, Delgado-Esteban M, Fernandez E, Bolaños JP (2005) Knockdown of glutamate-cysteine ligase by small hairpin RNA reveals that both catalytic and modulatory subunits are essential for the survival of primary neurons. J Biol Chem. 280: 38992-39001.

Garcia-Higuera I, Manchado E, Dubus P, Canamero M, Mendez J, Moreno S, Malumbres M (2008) Genomic stability and tumour suppression by the APC/C cofactor Cdh1. Nat Cell Biol 10: 802-811.

Garcia-Nogales P, Almeida A, Bolaños JP (2003) Peroxynitrite protects neurons against nitric oxide-mediated apoptosis. A key role for glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in neuroprotection. J Biol Chem 278: 864-874.

Gleichmann M, Collis LP, Smith PJ, Mattson MP (2009) Simultaneous single neuron recording of O2 consumption, $[Ca^{2+}]i$ and mitochondrial membrane potential in glutamate toxicity. J Neurochem 109: 644-655.

Heales SJR, Bolaños JP (2002) Impairment of brain mitochondrial function by reactive nitrogen species: the role of glutathione in dictating susceptibility. Neurochemistry International 40: 469-474.

Herrero-Mendez A, Almeida A, Fernandez E, Maestre C, Moncada S, Bolaños JP (2009) The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1. Nat Cell Biol 11: 747-752.

Hertz L, Peng L, Dienel GA (2007) Energy metabolism in astrocytes: high rate of oxidative metabolism and spatiotemporal dependence on glycolysis/glycogenolysis. J Cereb Blood Flow Metab 27: 219-249.

Jolivet R, Magistretti PJ, Weber B (2009) Deciphering neuron-glia compartmentalization in cortical energy metabolism. Front Neuroenergetics 1: 4.

Kasischke KA, Vishwasrao HD, Fisher PJ, Zipfel WR, Webb WW (2004) Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis. Science 305: 99-103.

Li M, Zhang P (2009) The function of APC/CCdh1 in cell cycle and beyond. Cell Div 4: 2.

Loaiza A, Porras OH, Barros LF (2003) Glutamate triggers rapid glucose transport stimulation in astrocytes as evidenced by real-time confocal microscopy. J Neurosci 23: 7337-7342.

Maestre C, Delgado-Esteban M, Gomez-Sanchez JC, Bolaños JP, Almeida A (2008) Cdk5 phosphorylates Cdh1 and modulates cyclin B1 stability in excitotoxicity. Embo J 27: 2736-2745.

Morgan, DO (2007) The Cell Cycle (Lawrence E, ed). New Science Pres Ltd.

Nehlig A, Coles JA (2007) Cellular pathways of energy metabolism in the brain: is glucose used by neurons or astrocytes? Glia 55: 1238-1250.

Okar DA, Manzano A, Navarro-Sabate A, Riera L, Bartrons R, Lange AJ (2001) PFK-2/FBPase-2: maker and breaker of the essential biofactor fructose-2,6-bisphosphate. Trends. Biochem. Sci. 26: 30-35.

Pauwels PJ, Opperdoes FR, Trouet A (1985) Effects of antimycin, glucose deprivation, and serum on cultures of neurons, astrocytes, and neuroblastoma cells. J. Neurochem. 44: 143-148.

Pellerin L, Magistretti PJ (1994) Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. Proc Natl Acad Sci U S A 91: 10625-10629.

Pellerin L, Bouzier-Sore AK, Aubert A, Serres S, Merle M, Costalat R, Magistretti PJ (2007) Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update. Glia 55: 1251-1262.

Pesin JA, Orr-Weaver TL (2008) Regulation of APC/C activators in mitosis and meiosis. Annu Rev Cell Dev Biol 24: 475-499.

Porras OH, Loaiza A, Barros LF (2004) Glutamate mediates acute glucose transport inhibition in hippocampal neurons. J Neurosci 24: 9669-9673.

Porras OH, Ruminot I, Loaiza A, Barros LF (2008) Na(+)-Ca(2+) cosignaling in the stimulation of the glucose transporter GLUT1 in cultured astrocytes. Glia 56: 59-68.

Schapira AH (2009) Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. Trends Pharmacol Sci 30: 41-47.

Stegmuller J, Bonni A (2005) Moving past proliferation: new roles for Cdh1-APC in postmitotic neurons. Trends Neurosci 28: 596-601.

Tsacopoulos M, Magistretti PJ (1996) Metabolic coupling between glia and neurons. J. Neurosci. 16: 877-885.

Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB (2009) Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science 324: 1029-1033.

Vaughn AE, Deshmukh M (2008) Glucose metabolism inhibits apoptosis in neurons and cancer cells by redox inactivation of cytochrome c. Nat Cell Biol 10: 1477-1483.

Warburg O (1924) On the metabolism of cancer cells. Biochem Z 152: 319-344.

Yalcin A, Telang S, Clem B, Chesney J (2009) Regulation of glucose metabolism by 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatases in cancer. Exp Mol Pathol 86: 174-179.

# LIBROS RECOMENDADOS

## LONGEVITY AND EVOLUTION

Gustavo Barja
Editorial Nova Science Pub Inc, 2010
ISBN: 1616683341
Nominado por Ángel Nadal, Catedrático de Fisiología, Universidad Miguel Hernández, Elche.

Gustavo Barja, catedrático de Fisiología en la Universidad Complutense de Madrid, revisa en un nuevo libro de 194 páginas, titulado "Longevity and Evolution", las teorías actualmente conocidas y los mecanismos responsables de la tasa de envejecimiento y la longevidad máxima de diferentes animales, incluyendo aves, mamíferos y seres humanos, con el propósito de explicar "como" envejecemos y la velocidad del proceso de envejecimiento. Además, este libro trata de las explicaciones evolutivas históricas del envejecimiento y la logevidad ("por qué" envejecemos). Los mecanismos discutidos incluyen los radicales libres de oxígeno y las mitocondrias, la presencia de macromoléculas constitutivamente muy resistentes a la modificación perjudicial en los tejidos animales longevos, la vía de señalización de la insulina/IGF-1, el acortamiento de los telómeros, las restricciones dietéticas y otros mecanismos moleculares propuestos.

**Contenidos:**

Foreword
Introduction
Chapter 1 Aging, Longevity and Disease: From Ephemeral Life to Eternal Youth
Chapter 2 What Causes Aging?: Theories of Biological Aging
Chapter 3 The Double-Edge Sword: Oxygen as Needed for Life and as a Main Cause of Aging
Chapter 4 Eating Less Prolongs Life
Chapter 5 Only Change is Eternal: Mechanisms of Biological Evolution
Chapter 6 Why Aging?: Evolutionary Explanations of Longevity
Chapter 7 The states of the Evolution of Complexity
Glossary
References
Index

# LITERATURA COMENTADA

## A NONPROTON LIGAND SENSOR IN THE ACID-SENSING ION CHANNEL.

Yu Y, Chen Z, Li WG, Cao H, Feng EG, Yu F, Liu H, Jiang H, Xu TL.

Neuron 68:61-72, 2010.

Nominado por Teresa Giráldez, Comité Editorial Fisiología, Unidad de Investigación, Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Tenerife.

**Pregunta:** ¿existen otros estímulos fisiológicos además de la acidosis extracelular que sean capaces de activar los canales iónicos ASIC?

**Antecedentes:** las subunidades de la familia ASIC (acid-sensing ion channels) se encuentran de forma prominente en todas las neuronas del sistema nervioso y forman canales de Na+ (en algunos casos de cationes) independientes de voltaje cuya apertura depende de una disminución en el pH extracelular. Debido a esta propiedad, se ha propuesto que los ASICs, particularmente ASIC3, están implicados en la percepción de estímulos dolorosos en procesos inflamatorios, siendo por tanto una atractiva diana terapéutica. Sin embargo, la necesidad de una disminución abrupta y pronunciada en el pH extracelular para provocar la apertura de ASIC3 ha hecho dudar de su relevancia fisiopatológica in vivo.

**Resultados:** los autores demuestran la existencia en el lazo extracelular de un sensor independiente de protones y que puede ser activado por pequeñas moléculas como la 2-guanidino-4-metilquinazolina y compuestos relacionados presentes en estados de inflamación. Estas moléculas actúan de forma independiente al sensor de pH extracelular del canal, pueden activar neuronas sensoriales y provocar un comportamiento asociado al dolor.

**Relevancia:** se demuestra la existencia de moduladores fisio(pato)lógicos de canales ASIC independientes del pH extracelular, reforzando así la idea de que ASIC3 es un mediador del dolor inducido por inflamación y proporcionando además información nueva sobre el mecanismo de apertura de estos canales.

# A Breakthrough in Scientific Digital Cameras

## ORCA-Flash2.8

La cámara incorpora un sensor avanzado CMOS ref. FL-280, que permite alta velocidad (45 fps), bajo ruido (3 electrons r.m.s.) y alta resolución (3.63 μm pixel size) simultáneamente. Además su precio es más bajo que el de las cámaras CCD. Todo ello la convierte en la cámara ideal para fisiología, Ca, y fluorescencias débiles.

CONTÁCTENOS PARA UNA DEMOSTRACIÓN

**Características:**

- 2.8-megapixel scientific CMOS image sensor
- Alta velocidad
- Bajo ruido
- Alta resolución

**http://sales.hamamatsu.com/flash28**

HAMAMATSU

PHOTON IS OUR BUSINESS

Tel 93 582 44 30 • Email infospain@hamamatsu.es

# ORCA-D2 Dual CCD Camera

## Dual wavelength imaging óptima y sencilla

- Para doble longitud de onda o imagen multifocal en el rango de 400 a 950 nm
- Una única cámara con dos CCD de alta QE (70%)
- Bloques de filtros intercambiables de forma muy sencilla
- Alta sensibilidad, 12 bits, alta resolución de 1280 x 960 pixels y bajo ruido
- Tiempos de exposición y puntos de enfoque independientes para cada CCD
- Velocidad de 11 pares de imágenes por segundo sin binning.
- Para FRET, TIRF, Ratio, BF+Fluo combinado, Confocal, etc.

**http://sales.hamamatsu.com/orcad2/**

HAMAMATSU

PHOTON IS OUR BUSINESS

Tel 93 582 44 30 • Infospain@hamamatsu.es