



Hot science

Peroxirredoxinas: enzimas antioxidantes y su importancia en el modelo cardiovascular

Peroxiredoxins: antioxidant enzymes and their importance in the cardiovascular model

Resumen

Las peroxirredoxinas (Prxs) son enzimas antioxidantes con capacidad para regular el estrés oxidativo en la célula, una desregulación en esta capacidad antioxidante se encuentra implicado con enfermedades cardiovasculares, degenerativas y cáncer. Su mecanismo de acción se basa en la reducción de peróxidos mediante un mecanismo redox conservado y se agrupan en tres subfamilias según sus residuos de cisteína: Typical 2-Cys, Atypical 2-Cys y 1-Cys. Además de su función como peroxidases, las Prxs modulan la señalización redox y la muerte celular programada. Este artículo revisa la clasificación de las Prdxs, mecanismos y relevancia en investigación, con énfasis en el sistema cardiovascular.

Palabras clave: Estrés oxidativo, peroxirredoxinas, señalización redox.

Abstract

Peroxiredoxins (Prxs) are key antioxidant enzymes that regulate oxidative stress in the cell, a downregulation is implicated in cardiovascular, degenerative diseases and cancer. Their action mechanism is based in the reduction of peroxides by a conserved redox mechanism and are grouped into three subfamilies according to their cysteine residues: Typical 2-Cys, Atypical 2-Cys and 1-Cys. In addition to their function as peroxidases, Prxs modulate redox signalling and programmed cell death. This article reviews the Prdxs classification, mechanisms and research relevance, with an emphasis on the cardiovascular system.

Keywords: Oxidative stress, peroxiredoxins, redox signalling.

Pablo Diaz-Hernandez
Sarahi Sánchez-Barranco
María Cristina González-Vázquez*

Licenciatura en Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

**Autor para la correspondencia:
cristina.gonzalezvazquez@correo.buap.mx*

Introducción

Las enfermedades que afectan al corazón son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, representando el mayor exponente de las enfermedades crónicas. Los factores de riesgo cardiovascular suelen desarrollarse en personas predispuestas a trastornos como hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria, miocardiopatías o insuficiencia cardíaca. Un componente clave en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares (ECV) es el estrés oxidativo [1].

El estrés oxidativo se refiere a una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ERO) producidas en la célula como parte de su metabolismo, normalmente son reguladas por antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos. El desequilibrio entre ERO y antioxidantes genera el fenómeno conocido como “estrés”. Las ERO desempeñan un papel central en la patogénesis de varias enfermedades, por lo que han sido ampliamente estudiadas junto con los antioxidantes y enzimas que las neutralizan [1].

Las Peroxirredoxinas son proteínas con actividad enzimática de peroxidasa basadas en tioles que presentan una alta reactividad contra el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y otros peróxidos, desempeñando una doble función como depuradores de ERO y moduladores de las vías de señalización redox dependientes. Las enzimas Prx se conservan en gran medida en los organismos vivos desde bacterias, hongos, plantas y animales. En las células de mamíferos se expresan de forma ubicua, con localizaciones específicas de cada isoforma, que incluyen el citosol (Prx1, Prx2), las mitocondrias (Prx3, Prx5), el retículo endoplasmático (Prx4), los peroxisomas y los compartimentos extracelulares. Su expresión es inducida por otras proteínas importantes en la respuesta inmunológica, las citocinas, dentro de la estructura de todas las Prxs contienen un aminoácido de cisteína conservado (Cys Prxs) en la región amino-terminal, que actúa como sitio principal de oxidación del H_2O_2 [2].

¿Qué es el estrés oxidativo?

El estrés oxidativo fue definido en 1985 como un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los primeros, alterando la señalización redox y causando daño molecular principalmente a proteínas, membranas y ADN [1].

Esto ocurre cuando hay un exceso de radicales libres y escasez de antioxidantes, afectando células y tejidos. Factores como obesidad, mala alimentación, tabaquismo, alcohol, medicamentos y exposición a radiación, UV, contaminación o plaguicidas lo favorecen. A largo plazo, contribuye al envejecimiento, inflamación crónica, cáncer y otras enfermedades graves [4].

¿Qué son las Especies Reactivas de Oxígeno (ERO)?

Las ERO son moléculas que contienen oxígeno y actúan como subproductos del metabolismo mitocondrial o por acción de enzimas específicas. Se generan de forma natural en las células como parte de sus funciones normales, pero su exceso -favorecido por factores

antes mencionados- está vinculado a diversas enfermedades, dentro de las más importantes cardiovasculares y cáncer. A nivel de corazón, las principales fuentes de ERO son la cadena de transporte de electrones y enzimas como xantina oxidasa, NADPH oxidasa (NOX) y óxido nítrico (NO) sintasas [2,5].

El oxígeno molecular (O_2) es el punto de partida para la formación de ERO, al captar un electrón, forma el anión superóxido ($\bullet O_2^-$), la ERO más abundante. De este derivan otras como el hidroxilo ($\bullet OH$) y el hidroperoxilo ($\bullet HO_2$) y especies no radicales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que puede generar $\bullet OH$. El H_2O_2 es degradado por glutatión peroxidasa (GPX), catalasa y Prxs. Otros ERO conocidos son óxido nítrico (NO), anión peroxinitrito ($ONOO^-$), oxígeno singulete (1O_2), ozono (O_3), radical peroxilo (ROO^\bullet) y los ácidos hipocloroso e hipobromoso (HOCl, HOBr) Si las ERO superan los niveles normales, pueden inducir patologías como enfermedades neurodegenerativas, cáncer, diabetes tipo 2 y cardiovasculares [2].

Clasificación de las Peroxirredoxinas

Kim y col. identificaron la primera Prx al estudiar un sistema que inactivaba enzimas en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Inicialmente la denominaron agente tiol-específico (TSA), ya que creían que eliminaba especies reactivas de azufre (RSS), no ERO. Al no encontrar un cofactor redox en su estructura, se propuso que podría tener otras funciones celulares. Tartaglia y col. compararon las secuencias de la alquil hidropoxidasa tipo C (AhpC) de *Salmonella typhimurium* y TSA, encontrando alta homología [3].

A principios de los 90's, Chae y col. describen a la Tiorredoxina peroxidasa (TPx) como la primera peroxidasa capaz de reducir a los peróxidos usando a la tiorredoxina (Trx) como donante inmediato de hidrógenos. Experimentos posteriores, como la expresión del gen TSA1 demostraba una función mayormente antioxidante bajo condiciones de hipoxia, y el hallazgo de que solo un residuo de Cys (CP) cerca de

la región amino-terminal, de las 22 secuencias de Prxs descritas hasta ese momento (familia AhpC/TSA1), estaba completamente conservado, permitió establecer los subgrupos 2-Cys y 1-Cys. Posteriormente, se identificó una segunda cisteína semiconservada, a la que llamaron “de resolución” (CR). La denominación atypical 2-Cys llegó cuando la CR fue identificada en posiciones diferentes a las del grupo Prx I [2, 4].

Mecanismo general de las Prxs

Estudiar el mecanismo catalítico que posee cada una de las Prxs es fundamental para entender el papel biológico que tienen en los organismos contra el estrés oxidativo, desempeñando funciones específicas en la reducción de peróxidos. Cada una de las tres subfamilias muestra una evolución en su estructura y

función, permitiendo una respuesta adaptada a diferentes tipos de estrés oxidativo (Figura 1A, B, C).

Funciones de las Prxs en la fisiología celular

Una de sus funciones primordiales es la reducción de ERO orgánicas, protegiendo a las células del daño oxidativo, debido a la acumulación de ERO y manteniendo la integridad de biomoléculas esenciales como proteínas, lípidos y ácidos desoxirribonucleicos (ADN) [5]. Estudios como los de Quasain y col. destacan que las Prxs regulan el estado redox celular, influyendo directamente en la expresión génica, la actividad enzimática y la transducción de señales relacionadas con la respuesta inmune y la adaptación al estrés. Durante el ciclo celular, las Prxs contribuyen a la homeostasis de las

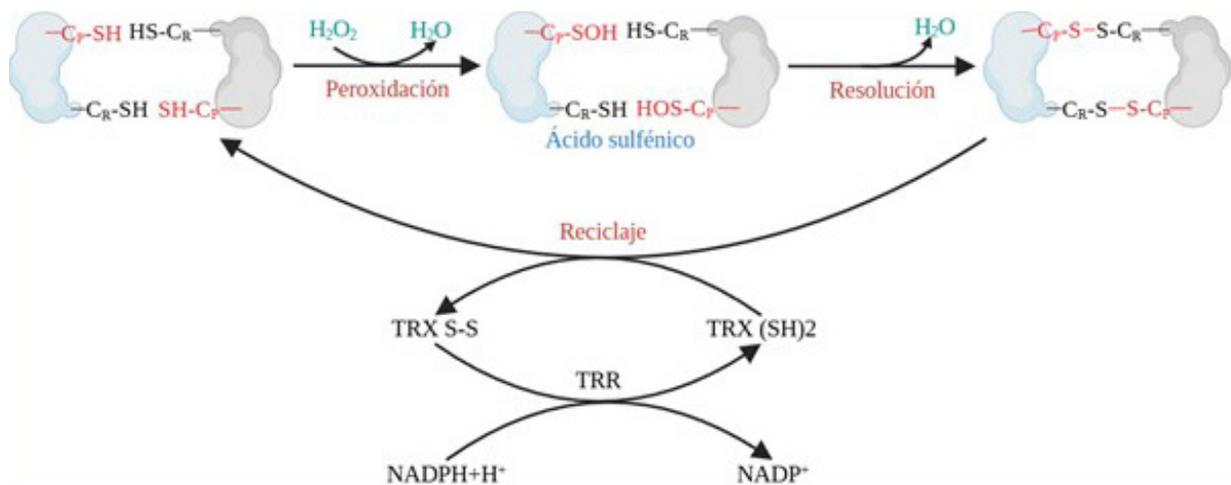


Figura 1A. Mecanismo de acción para detoxificar ERO de Peroxirredoxina Typical 2-Cys (Prx I-IV). La CR se encuentra en la región C-terminal. Durante la catálisis, el ácido sulfénico de Cys (Prx-S_p OH) es atacado por la C_R de otra subunidad, formando un enlace disulfuro intermolecular que Trx puede reducir el peróxido de hidrogeno (H₂O₂) a una molécula de agua (H₂O).

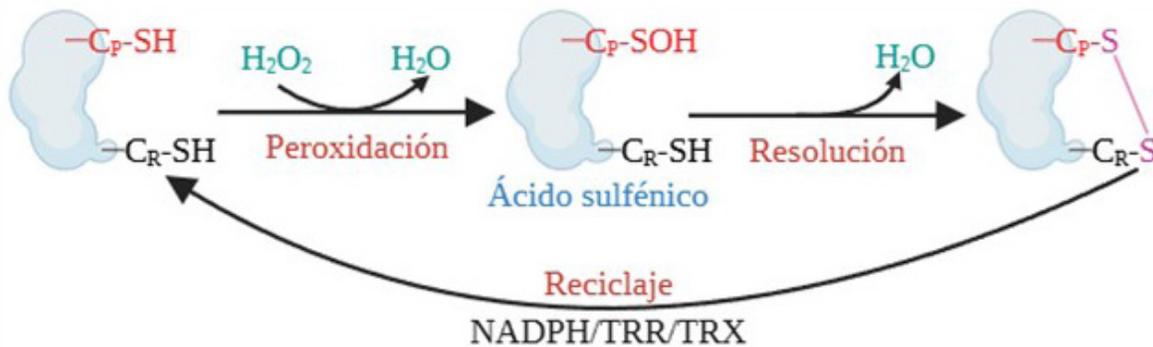


Figura 1B. Mecanismo de acción para detoxificar ERO de Peroxirredoxina Atypical 2-Cys (Prx V). La C_R está en el mismo polipéptido, formando un enlace disulfuro intramolecular con la C_P.

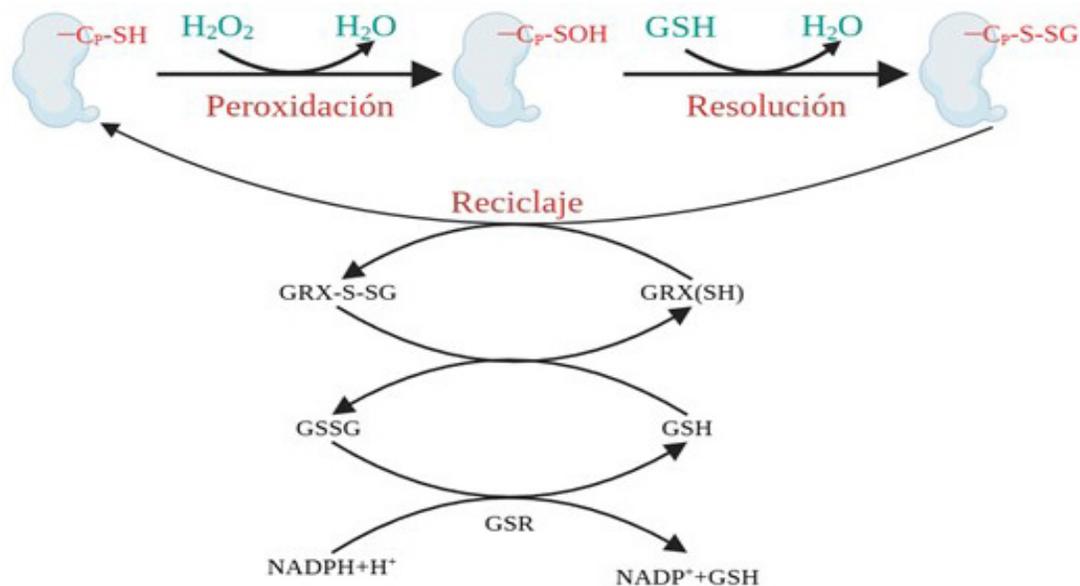


Figura 1C. Mecanismo de acción para detoxificar ERO de Peroxirredoxina 1-Cys (Prx VI). Carece de C_p y, en lugar de Trx, algunos miembros usan glutatión como donante de hidrógeno. La C_p forma ácido sulfónico al reaccionar con peróxidos, y se reduce mediante glutatión Modificado de [2, 3]. Creado con BioRender®.

ERO, un requisito indispensable para el funcionamiento adecuado de los puntos de control y para la reparación del ADN. En el contexto de la apoptosis, su función es dual, pueden actuar como inhibidores al reducir las ERO, protegiendo a las células del estrés oxidativo, o participar en cascadas pro-apoptóticas bajo condiciones específicas [5]. Por tanto, las Prxs no solo son elementos clave en la defensa antioxidante, sino también reguladores esenciales de procesos fisiológicos complejos como el ciclo celular y la muerte celular programada.

En humanos se han identificado seis isoformas de Prxs, cada una con una localización subcelular específica. En el tejido cardíaco, se ha demostrado que las isoformas Prx2 y Prx4 están implicadas en patologías como la miocardiopatía y la insuficiencia cardíaca, donde el estrés oxidativo desempeña un papel patológico fundamental [6]. Su alteración se ha asociado con enfermedades inflamatorias, trastornos metabólicos y, especialmente, con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y Huntington. En estos casos, la disminución de su expresión o actividad se correlaciona con un aumento del daño oxidativo y deterioro funcional neuronal [5].

En condiciones tumorales, el desequili-

brio redox y el incremento de las ERO favorecen la inestabilidad genómica y la resistencia a la apoptosis [5]. Las Prxs modulan procesos tumorales como la invasión, migración, transición epitelio-mesénquima (EMT) e incluso la resistencia a la ferroptosis. Diversos estudios en modelos in vitro e in vivo han demostrado que todas las isoformas de Prxs están implicadas en distintos aspectos del desarrollo y progresión tumoral, mostrando funciones tanto dependientes como independientes del estado redox [7].

Peroxirredoxinas y su relación con enfermedades cardiovasculares

El estrés oxidativo tiene un papel central en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y contribuye a la aterosclerosis, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca. Dentro de las afectaciones generadas por una desregulación en el estrés oxidativo, se asocian efectos perjudiciales como disfunción endotelial, proliferación de células musculares lisas vasculares, agregación plaquetaria, trombosis, fibrosis, apoptosis, necrosis y activación de la autofagia. La participación de las peroxirredoxinas en regular el estrés oxidativo ha sido demostrado en modelos animales, por ejemplo, se observó que la sobreexpresión de Prdx1 en cardiomiocitos de ratones previene la hipertrofia

y las insuficiencias cardíacas inducidas por la constricción aórtica transversa (CAT), con disminución de la inflamación y el estrés oxidativo mediante la activación de la vía de señalización del factor nuclear eritroide 2/HO-1. Además, la expresión específica de Prdx1 en cardiomiocitos, previene la cardiotoxicidad y la apoptosis. Para el caso de la Prdx2, se demostró que tiene un efecto benéfico en las ECV. Un estudio demostró que Prdx2 se expresa en gran medida tanto en células vasculares como inmunitarias, mientras que su deficiencia acelera la formación de placa aterosclerótica y la infiltración de células inmunitarias debido a la progresión de la placa. Prdx3 tiene funciones protectoras en varios tipos de células y mejora la inflamación. En experimentos se demostró la capacidad de Prdx3 que al estar en altas cantidades, protege al corazón contra el remodelamiento y la insuficiencia ventricular izquierda después de un infarto de miocardio. Además, el efecto benéfico de Prdx-3 se ha demostrado en el mantenimiento de la función cardíaca mediante la atenuación del estrés oxidativo mitocondrial [5, 6].

Prdx4 se localiza en el retículo endoplásmico (RE), y ahí tiene una función muy importante, cataboliza H₂O₂ dentro del RE para proporcionar un efecto citoprotector contra el estrés oxidativo, también acelera el plegamiento adecuado de proteínas y previene el estrés del RE. En un experimento se demostró que la sobreexpresión de Prdx4 humana en ratones disminuyó en gran medida el desarrollo de la aterosclerosis, al limitar la infiltración de linfocitos T, reducir el estrés oxidativo y mejorar la necrosis. En cuanto a la Prdx5, su deficiencia induce una susceptibilidad a la obesidad inducida por una dieta rica en grasas y trastornos metabólicos asociados, los cuales conllevan a un proceso inflamatorio y a la aparición de ECV. Esto debido a que Prdx5 puede unirse específicamente con el receptor tipo Toll-4, y esta interacción puede modular la liberación de citocinas proinflamatorias y el endurecimiento celular, lo que podría ser muy relevante en la respuesta inflamatoria [6, 7].

Finalmente, la Prdx6 desempeña un pa-

pel importante en la recuperación cardíaca tras una lesión por isquemia-reperfusión y puede proteger contra el daño a la membrana ocasionado por la peroxidación de fosfolípidos. En un modelo de ratón deficiente en Prdx6 se encontró que fueron más susceptibles a la lesión por isquemia-reperfusión, con una recuperación reducida de la función ventricular izquierda, un aumento del área de infarto al miocardio y un aumento de la muerte celular apoptótica [6, 7].

Conclusión

Las Prxs son enzimas anti-oxidantes altamente importantes, ya que se van a encontrar en todos los tejidos y cada isoforma tiene un sustrato en particular, de esta manera puede eliminar a una gran cantidad de ERO teniendo la capacidad de detoxificar a la célula y permitir un desarrollo celular y por ende tisular adecuado. Su importancia no ha sido resaltada, sin embargo, se ha demostrado en diversos estudios el papel que tienen estas enzimas, por lo que será importante continuar con su estudio y entender los mecanismos moleculares en los que están implicados y como su desregulación o ausencia pueden asociarse a enfermedades, principalmente crónico-degenerativas. Además de que se abre una puerta en la biotecnología médica para la búsqueda de análogos a las Prdxs o fármacos inhibidores de su actividad que puedan suplementar o regular la actividad de estas enzimas, e inclusive para la medicina genómica y el reemplazamiento de genes mutados de las Prdxs. **iBIO**

Agradecimientos

Agradecemos principalmente al Dr. Alejandro Carabarin-Lima y la Dra. Rosa Elena Arroyo-Carmona, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y a Alejandro Díaz-Hernández del Instituto Jenner en la Universidad de Oxford, por el apoyo en la conceptualización, formato, correcciones y edición de este manuscrito.

Referencias

- [1] Rotariu, D., Babes, E. E., Tit, D. M., Moisi, M., Busea, C., Stoicescu, M., Radu, A.-F., Vesa, C. M., Behl, T., Bungau, A. F., & Bungau, S. G. (2022). Oxidative stress – Complex pathological issues concerning the hallmark of cardiovascular and metabolic disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 152, 113238. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113238>
- [2] Gavrilova, U., Alieva, S., Gerasimenko, A., Mikhaleva, E., Solovieva, E., Vedzizheva, K., ... & Yanarkaev, I. (2025). Next-generation antioxidants: Should we target peroxiredoxins? *Georgian Medical News*, (359), 6-14.
- [3] Rhee, S. G. (2016). Overview on peroxiredoxin. *Molecules and Cells*, 39(1), 1–5. <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.2368>
- [4] Tartaglia, L. A., Storz, G., Brodsky, M. H., Lai, A., & Ames, B. N. (1990). Alkyl hydroperoxide reductase from *Salmonella typhimurium*. Sequence and homology to thioredoxin reductase and other flavoprotein disulfide oxidoreductases. *The Journal of Biological Chemistry*, 265(18), 10535–10540. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)86980-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)86980-0)
- [5] Qausain, S., & Basheeruddin, M. (2024). Unraveling the peroxidase activity in peroxiredoxins: A comprehensive review of mechanisms, functions, and biological significance. *Cureus*, 16(8), e66117. <https://doi.org/10.7759/cureus.66117>
- [6] Dubois-Deruy, E., Peugnet, V., Turkieh, A., & Pinet, F. (2020). Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/antiox9090864>
- [7] Tretter, V., Hochreiter, B., Zach, M. L., Krenn, K., & Klein, K. U. (2022). Understanding cellular redox homeostasis: A challenge for precision medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 106. <https://doi.org/10.3390/ijms23010106>