

Nrf2: un salvavidas celular

Cinthia I. Landa-Moreno¹ y Francisco Alfredo Saavedra-Molina^{1*}

¹ Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

* Dirección para correspondencia: 1419561g@umich.mx

Los seres humanos dependemos del oxígeno para vivir, lo que nos define como organismos aeróbicos. Precisamente por esta dependencia, nuestras células, en su metabolismo normal, generan agentes oxidantes como especies reactivas de oxígeno (ERO) y radicales libres (RL). Las ERO y RL son moléculas inestables y altamente reactivas, capaces de reaccionar con otras moléculas de nuestras células provocando alteraciones en sus funciones (Aranda-Rivera *et al.*, 2022). Así mismo, además de la producción de ERO y RL por nuestro propio metabolismo dependiente de oxígeno, continuamente estamos expuestos a factores ambientales que pueden contribuir con la generación excesiva de ERO y RL en nuestras células, tales como los rayos solares ultravioleta, el humo del tabaco, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, la falta de actividad física, la mala alimentación y la contaminación (Ngo y Duennwald, 2022) (Figura 1). Sin embargo y afortunadamente, nuestro cuerpo cuenta con mecanismos de defensa ante esta situación: los antioxidantes. Los antioxidantes como su nombre lo indica, son moléculas que neutralizan y eliminan a las ERO y RL, protegiendo a la célula del daño oxidativo. Los antioxidantes pueden ser producidos propiamente por nuestra célula, o bien, podemos adquirirlos

de la dieta, no obstante, su objetivo es el mismo, mantener el equilibrio celular (Demirci-Çekiç *et al.*, 2022).

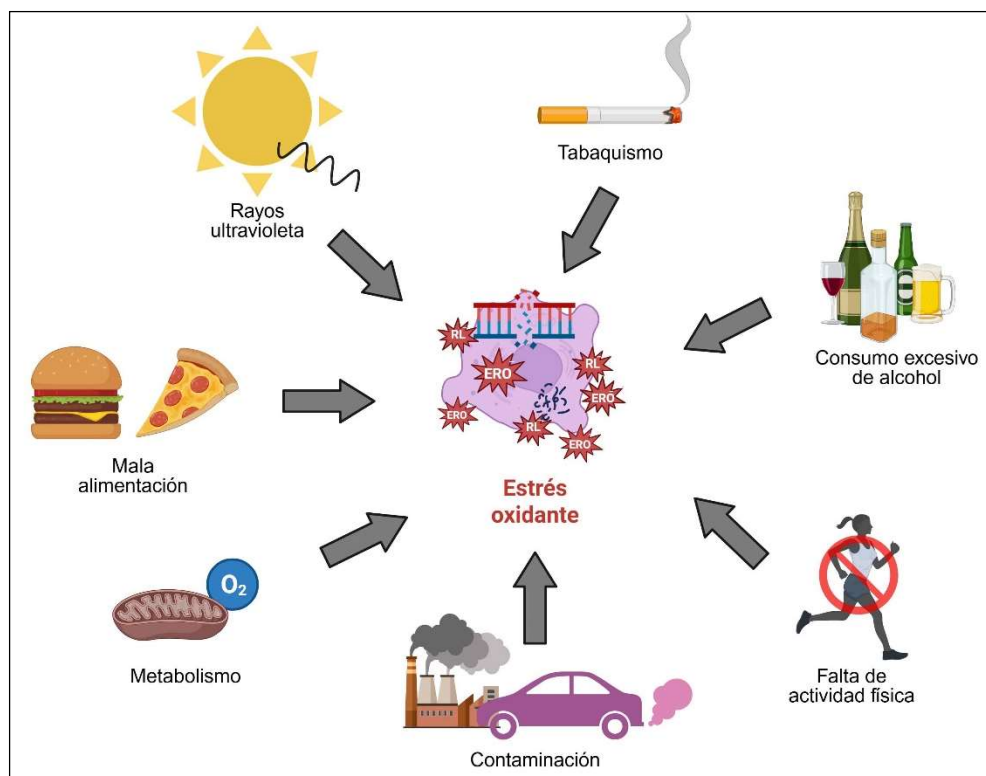


Figura 1. Factores que contribuyen a la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y radicales libres (RL) en la célula (creada con bioRender).

Cuando el equilibrio celular se altera a favor de los RL y ERO, se establece un estado de estrés oxidante (EO). El EO es un desbalance ocasionado por la formación excesiva de ERO y RL y al mismo tiempo, una cantidad insuficiente de antioxidantes disponibles para eliminarlos (Demirci-Çekiç *et al.*, 2022). Las células pueden responder al EO y aumentar temporalmente la defensa antioxidante de

nuestro cuerpo. Sin embargo, cuando el EO persiste, el sistema antioxidante se agota y pierde su eficacia. Bajo esta condición, las ERO son capaces de atacar componentes celulares esenciales, como los lípidos de las membranas, las proteínas y el ADN, pudiendo causar daños perjudiciales e irreversibles. De hecho, numerosos estudios han demostrado que el EO prolongado está implicado en el desarrollo y progresión de enfermedades de alto impacto en salud pública a nivel mundial, como el cáncer y la diabetes mellitus (Kowalczyk *et al.*, 2021). Sin embargo, es importante señalar que esta relación es compleja, y en ella parecen intervenir varios factores, por lo que continúa siendo objeto de investigación. Pero, ¿cómo es que la célula regula esta respuesta protectora ante el estrés oxidante? Pues bien, aquí es donde entra en juego una proteína muy importante, el factor Nrf2, considerado un regulador maestro de la defensa antioxidante.

Nrf2: interruptor biológico de emergencia

El factor Nrf2 es una proteína que en condiciones normales permanece inactiva dentro de nuestras células en el citoplasma. Esto ocurre porque la célula la elimina constantemente a través de un sistema de degradación celular llamado proteosoma, proceso que es regulado por otra proteína denominada Keap1, la cual se une a Nrf2 manteniéndolo inactivo y facilitando su eliminación. Es decir, el factor Nrf2 funciona como un “interruptor biológico de emergencia” que nuestras células mantienen apagado cuando todo funciona de manera normal. Sin embargo, cuando la célula

detecta una señal de peligro como la exposición a agentes oxidantes, se activa dicho “interruptor”, lo que implica cambios en la estructura de Keap1 inducidas por las ERO y RL. Como consecuencia, Keap1, que bajo condiciones normales mantiene secuestrado a Nrf2, se inactiva y, por lo tanto, se propicia la liberación y la posterior activación de Nrf2. Además, se ha observado que el EO puede provocar la activación de otras vías dentro de la célula, en las que participan proteínas enzimáticas como algunas cinasas que, eventualmente, también terminan regulando al factor Nrf2 (He *et al.*, 2020). Finalmente, Nrf2 libre viaja desde el citoplasma hacia el núcleo de la célula, en donde en conjunto con otras moléculas, desencadena una respuesta celular protectora (He *et al.*, 2020) (Figura 2).

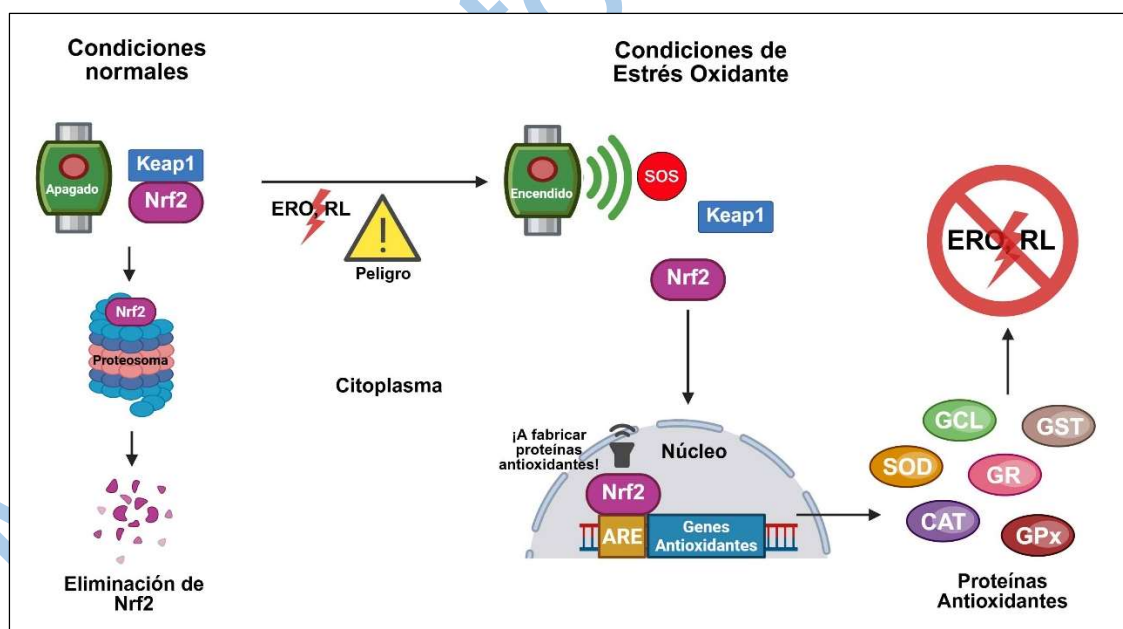


Figura 2. Nrf2 en condiciones normales y ante estímulos de estrés oxidante. Creado con biorender.com, consultado el 3 de junio de 2025.

¿Cómo es que el factor Nrf2 una vez activo, protege a la célula del EO?

Como se ha mencionado, el factor Nrf2 es una proteína fundamental que actúa como regulador maestro de la respuesta antioxidante en la célula. Su mecanismo de acción ocurre a nivel genético, modulando la producción de proteínas protectoras. Para comprender mejor la función del factor Nrf2, primero es necesario revisar brevemente cómo se producen las proteínas en la célula:

El proceso inicia en los genes, segmentos cortos y específicos de ADN situados en el núcleo de la célula, que contienen la información genética almacenada para la fabricación de proteínas. Cuando la célula requiere producir una proteína específica a partir de un gen determinado, se pone en marcha un proceso denominado transcripción, en el cual una enzima llamada ARN polimerasa II se une a la región promotora del gen. La región promotora de un gen es el sitio específico ubicado inmediatamente antes del comienzo de cada gen y actúa como una señal de reconocimiento para el inicio de la transcripción. Una vez unida la ARN polimerasa II a la región promotora del gen, copia la secuencia específica de ADN a una molécula de ARN mensajero (ARNm). Posteriormente, después de una serie de modificaciones estructurales, el ARNm viaja desde el núcleo al citoplasma, en donde los ribosomas, estructuras celulares que funcionan como fábricas de proteínas, leen la información contenida en el ARNm mediante el código genético, para finalmente producir una proteína con funciones específicas. A esta última etapa se le conoce como traducción o síntesis de proteínas (Sharma, 2023).

¿Cuál es el papel del factor Nrf2 en todo esto? El mecanismo que revisamos anteriormente para poder producir una proteína específica a partir de un gen, no se lleva a cabo por sí solo, sino que requiere de moléculas que lo regulen. En este sentido, la proteína Nrf2 es un factor de transcripción, esto quiere decir que su función implica la regulación del proceso celular en el cual se copia un determinado gen a su ARN mensajero complementario (transcripción). De este modo, Nrf2 se une específicamente a la región promotora denominada "Elemento de Respuesta Antioxidante" (ARE) de numerosos genes. Esta unión permite el reclutamiento de distintas proteínas y moléculas necesarias para dar inicio a la transcripción de dichos genes que, eventualmente, al ser traducidos en los ribosomas, darán lugar a diferentes proteínas con función antioxidante, protegiendo de esta manera a la célula del daño oxidativo ocasionado por las ERO y RL (He *et al.*, 2020) (Figura 2).

Nrf2 y proteínas antioxidantes

Las proteínas antioxidantes blanco del factor Nrf2 incluyen a la superóxido dismutasa (SOD), enzima que elimina al anión superóxido, un radical libre implicado en el desarrollo de múltiples enfermedades; la catalasa (CAT) enzima que neutraliza a la especie peróxido de hidrógeno, el cual puede dar lugar a otras moléculas altamente dañinas como el radical hidroxilo; la cisteína-glutamato ligasa (GCL), enzima implicada en la formación del principal antioxidante no enzimático de la célula: el glutatión, siendo este último, esencial para la actividad enzimática de otras

proteínas antioxidantes y detoxificantes como la glutatión peroxidasa (GPx), la glutatión reductasa (GR) y la glutatión-S-transferasa (GST) (Ngo y Duennwald, 2022).

Todas estas proteínas antioxidantes reguladas por el factor Nrf2 cumplen una función protectora esencial en nuestras células al eliminar a las ERO y RL, ya que llevan a cabo reacciones químicas en donde convierten a estas especies potencialmente dañinas en compuestos estables e inofensivos para la célula. Su actividad coordinada preserva la estructura y función de los diferentes componentes celulares, previniendo así el daño asociado al EO.

Nrf2, ¿amigo o enemigo?

De acuerdo con diversas investigaciones, la activación del factor Nrf2 podría convertirse en un arma de doble filo para la salud. Es por ello que hoy en día existe un debate abierto dentro de la comunidad científica: ¿realmente el factor Nrf2 nos protege, o en ciertos escenarios juega en nuestra contra?

Esta discusión surge a raíz de que en algunos expertos se ha observado que, en etapas avanzadas de diferentes tipos de cáncer, el factor Nrf2 se encuentra activado de manera descontrolada. Esto ocurre porque bajo dicha condición, la proteína Keap1, que normalmente retiene al factor Nrf2, deja de funcionar, por lo que Nrf2 se activa de manera permanente y desenfrenada. Como resultado, Nrf2 estimula la producción de proteínas que protegen a las células cancerosas, lo que

le permite impulsar el crecimiento del cáncer, su diseminación a otros órganos y, además, proporciona mayor resistencia a la quimioterapia (Wu *et al.*, 2019). Por este motivo, diversos estudios en modelos animales y en pacientes se centran hoy en día en la evaluación del bloqueo del factor Nrf2 en las etapas avanzadas del cáncer, con el propósito de mejorar la respuesta a la quimioterapia y disminuir la supervivencia de las células cancerosas (Wu *et al.*, 2019; Pouremamali *et al.*, 2022). Por otro lado, en etapas tempranas de cáncer, el EO daña el ADN celular y afecta al sistema inmunológico de defensa, lo que favorece la progresión del tumor. Se ha observado que la activación del factor Nrf2 contrarresta dicho proceso al regular la respuesta antioxidante y mejorar la respuesta inmune, evitando que el cáncer siga avanzando (Wu *et al.*, 2019; Pouremamali *et al.*, 2022). Sin embargo, aún no está claro si dicha estrategia a largo plazo puede generar consecuencias negativas sobre células precancerosas o tumorales en etapas iniciales, por lo que se necesita de más estudios para descartar los posibles riesgos.

Numerosas investigaciones señalan que la disminución de la actividad del factor Nrf2, está vinculada con la aparición y el progreso de enfermedades como la diabetes mellitus, el Alzheimer y problemas cardíacos; así como un envejecimiento más acelerado y menos saludable (Leyane *et al.*, 2022). Esto sucede porque al fallar este "interruptor" biológico de protección, las células pierden la capacidad de defenderse ante el EO, lo que ocasiona con el tiempo un mayor daño oxidativo a los diferentes tejidos y órganos, afectando significativamente la salud y el bienestar de las personas. De hecho, estudios realizados en animales y en humanos que

padecen estas enfermedades, han mostrado que se produce una mejoría al recibir terapias dirigidas al restablecimiento adecuado de la actividad de Nrf2 (Ngo y Duennwald, 2022).

Entonces, ¿es el factor Nrf2 un héroe o un villano? El papel de Nrf2 va a depender del entorno celular en el que se encuentre: durante las fases tempranas en células cancerosas, se ha visto que Nrf2 previene la progresión del tumor; en cambio, en etapas avanzadas, la activación descontrolada de Nrf2 puede resultar perjudicial. Por otra parte, en enfermedades crónico-degenerativas, la activación de Nrf2 ha mostrado ejercer un efecto protector, lo que previene la aparición de complicaciones.

Nrf2 y su regulación por compuestos naturales: limitaciones clínicas

Afortunadamente, la naturaleza nos ofrece una gran variedad de compuestos bioactivos capaces de modular la actividad de Nrf2.

Estudios recientes realizados en cultivos celulares y animales de experimentación, señalan que diversos compuestos químicos presentes en plantas medicinales y en alimentos de origen vegetal, como ácidos fenólicos, flavonoides, terpenoides y alcaloides actúan como potentes reguladores del factor Nrf2. Se ha descubierto que dichos compuestos pueden impulsar tanto la activación como el bloqueo de Nrf2, modulando así, de manera positiva o negativa, la producción de

proteínas protectoras, y estableciendo una respuesta celular cuyo efecto va a depender del contexto y, por lo tanto, del enfoque terapéutico deseado.

Por otra parte, a pesar de los resultados prometedores que se han obtenido con los reguladores naturales de Nrf2 en estudios preclínicos, los ensayos realizados en humanos siguen siendo hasta el momento muy limitados, por lo que su uso en la práctica médica puede resultar apresurado. De hecho, ha sido necesaria la suspensión de varios estudios clínicos debido a la aparición de efectos adversos en pacientes tratados con compuestos reguladores de Nrf2.

Aunque se han producido importantes avances científicos para la comprensión de la doble función de Nrf2 y su regulación farmacológica con compuestos de origen vegetal en distintas enfermedades relacionadas con el EO, aún queda mucha investigación por hacer para poder garantizar su seguridad y efectividad clínica (Pouremamali *et al.*, 2022; He *et al.*, 2023). No obstante, no cabe duda de que la regulación del factor Nrf2 presenta un gran potencial para convertirse en una terapia prometedora en el futuro, que actúe como un verdadero “salvavidas celular” en el manejo y prevención de diversas enfermedades.

Referencias

Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Arancibia-Hernández YL *et al.* (2022). RONS and oxidative stress: an overview of basic concepts. *Oxygen* 2(4):437-478.

Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN *et al.* (2022). Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 209:114477.

He F, Ru X and Wen T (2020). NRF2, a transcription factor for stress response and beyond. *International Journal of Molecular Sciences* 21(13):4777.

He WJ, Lv CH, Chen Z *et al.* (2023). The regulatory effect of phytochemicals on chronic diseases by targeting Nrf2-ARE signaling pathway. *Antioxidants* 12(2):236.

Kowalczyk P, Sulejczak D, Kleczkowska P *et al.* (2021). Mitochondrial oxidative stress—a causative factor and therapeutic target in many diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 22(24):13384.

Leyane TS, Jere SW and Houreld NN (2022). Oxidative stress in ageing and chronic degenerative pathologies: molecular mechanisms involved in counteracting oxidative stress and chronic inflammation. *International Journal of Molecular Sciences* 23(13):7273.

Ngo V and Duennwald ML (2022). Nrf2 and oxidative stress: A general overview of mechanisms and implications in human disease. *Antioxidants* 11(12):2345.

Pouremamali F, Pouremamali A, Dadashpour M *et al.* (2022). An update on Nrf2 activators and inhibitors in cancer prevention and promotion. *Cell Communication and Signaling* 20(1):100.

Sharma MG (2022). RNA transcription. In *Genetics Fundamentals Notes* (pp. 491-535). Singapore: Springer Nature Singapore.

Wu S, Lu H and Bai Y (2019). Nrf2 in cancers: A double-edged sword. *Cancer Medicine* (5):2252-67.