



Swiss Healthcare
Pharmaceutical Ltd.
Latinoamérica

NADH y OZONOTERAPIA



NADH y OZONOTERAPIA

La nicotinamida adenina dinucleotido (NAD⁺), derivado de la Vitamina B3, es una molécula crucial para el metabolismo celular y la producción de energía en todas las células vivas. Esta coenzima funciona como un cofactor en numerosas reacciones bioquímicas, particularmente en procesos relacionados con la transferencia de electrones en la cadena respiratoria y en la síntesis de ATP que es la molécula portadora de la energía primaria para todas las formas de vida.

El NAD es un nucleótido esencial de piridina que sirve como cofactor y sustrato para una serie de procesos celulares críticos involucrados en la fosforilación oxidativa y la producción de ATP, la reparación del ADN, la expresión génica modulada epigenéticamente, la señalización del calcio intracelular y las funciones inmunológicas. La depleción de NAD puede ocurrir en respuesta a un daño excesivo en el ADN debido al ataque de radicales libres o ultravioleta, lo que resulta en una activación significativa de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) y un alto recambio y posterior depleción de NAD, y/o activación inmune crónica y producción de citocinas inflamatorias que resultan en una actividad acelerada de CD38 y una disminución en los niveles de NAD. Estudios recientes han demostrado que el aumento de los niveles de NAD puede reducir profundamente el daño celular oxidativo.

El NAD existe en 2 formas, la oxidada (NAD⁺) y la reducida (NADH), en las que el NAD⁺ acepta un ion hidruro para convertirse en NADH. El proceso de conversión es crucial para el metabolismo central del carbono, ya que el NAD⁺ sirve como coenzima para las reacciones redox, lo que lo convierte en un componente vital del metabolismo energético; además, es un cofactor esencial para las enzimas no redox como las sirtuinas y las poli adenosina difosfato-ribosa polimerasas (PARPs). También es fundamental para mantener la homeostasis tisular y metabólica para un envejecimiento saludable.

Se han realizado extensas revisiones de la relación entre NAD⁺ y las 9 características distintivas del envejecimiento: inestabilidad genómica, desgaste de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, detección de nutrientes desregulada, disfunción mitocondrial, senescencia celular,

agotamiento de células madre y alteración de la comunicación intercelular. El envejecimiento se acompaña de una disminución gradual de la concentración de NAD⁺ en múltiples tejidos humanos, incluidos la piel, la sangre, el hígado, los músculos y el cerebro; así por ejemplo la concentración media de NAD⁺ en los tejidos de la piel humana es mucho menor en los adultos que en los recién nacidos.

Fig. 1

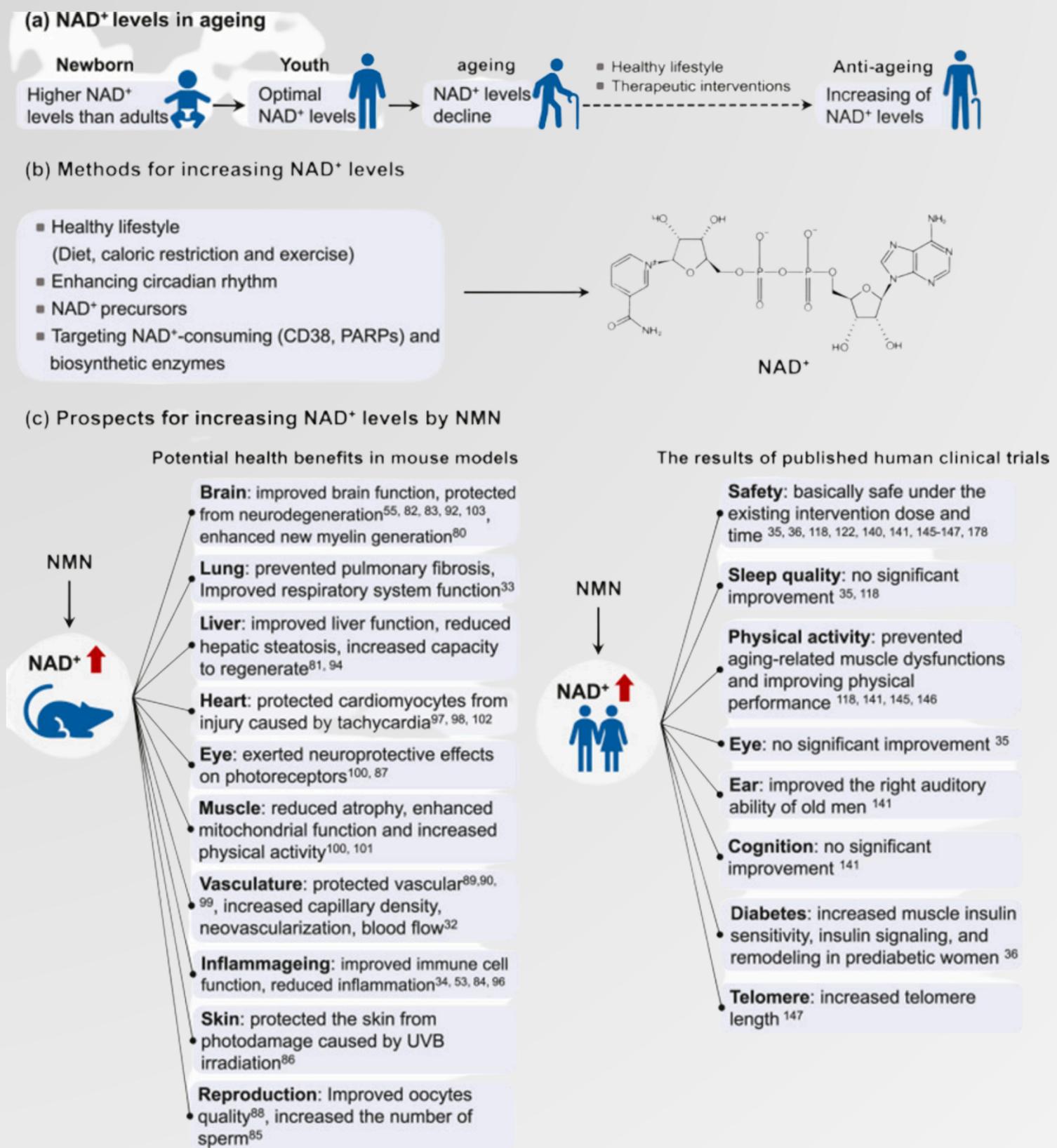


Fig. 1

(a) Los cambios en los niveles de NAD⁺ durante el envejecimiento, (b) los enfoques para restaurar los niveles de NAD⁺, (c) y los beneficios para la salud de restaurar los niveles de NAD⁺ mediante la suplementación con NMN.

NAD, nicotinamida adenina dinucleótido; NMN mononucleótico de nicotinamida.

También se ha demostrado que muchos factores, como el daño al ADN, la inflamación crónica, el estrés oxidativo y el aumento de las actividades enzimáticas consumidoras de NAD⁺ aceleran la degradación del NAD⁺.

La disminución de las concentraciones de NAD⁺ en las células o tejidos da como resultado una disminución de la producción de energía dentro de las mitocondrias, lo que contribuye al desarrollo del envejecimiento y una variedad de trastornos relacionados con la edad, como aterosclerosis, artritis, hipertensión, deterioro cognitivo, diabetes y cáncer.

La mayoría de los modelos preclínicos y estudios clínicos publicados hasta la fecha demuestran la suplementación con precursores de NAD⁺ como medio para remediar la disfunción tisular relacionada con un metabolismo de NAD⁺ gravemente comprometido.

Ozonoterapia

Dentro de los efectos más importantes de la terapia con ozono es su efecto antioxidante el cual comienza a través de la ozonólisis de los ácidos grasos insaturados generando peróxido de hidrógeno, productos de oxidación lipídica y aldehídos, el más importante, el 4-hidroxinonenal (4-HNE) es un alqueno fundamental que se genera durante la ozonización sanguínea, se une a la cisteína 34 de la albúmina o al glutatión reducido (GSH), moléculas que facilitan su transferencia al citoplasma de células donde se acopla a las cisteínas 273 o 288 del factor Keap-1. Esto produce la liberación del factor de transcripción Nrf2 que al unirse a una proteína MAF activa la transcripción de elementos de respuesta antioxidante (ERA) capaces de accionar unos 230 genes. Lo que produce esta activación del sistema Nrf2/ERA es lo siguiente:

- 1) Incrementa los niveles de antioxidantes directos como GSH, monóxido de carbono (CO) y bilirrubina. (vasodilación)
- 2) Estimula la regeneración del GSH.
- 3) Incrementa los niveles de enzimas detoxificadoras como catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, entre otras.
- 4) Eleva los niveles de enzimas de la fase II.
- 5) Inhibe la inflamación mediada por citocinas al inducir la leucotrieno B4 reductasa.
- 6) Reduce la sobrecarga de hierro y el estrés oxidativo inducido por la ferritina elevada.
- 7) Reconoce, repara y remueve proteínas dañadas.
- 8) Protege de la apoptosis inducida por el estrés oxidativo e incrementa la actividad de reparación del ADN.
- 9) Inhibe la insulina y la producción de hormona de crecimiento, incrementando la resistencia al estrés.

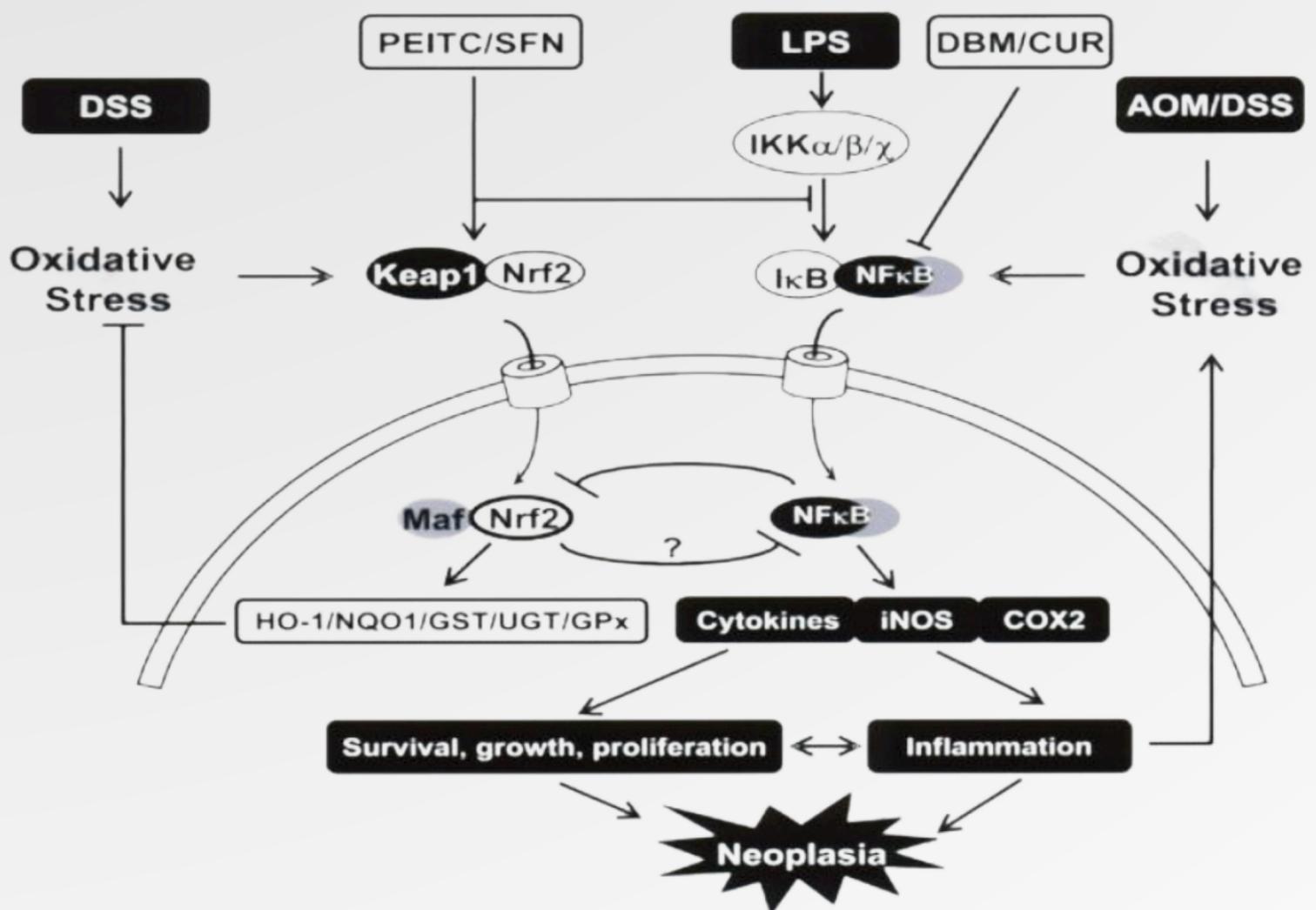


Fig. 2

Acción del ozono al incrementar la expresión genética de antioxidantes, HO-1, NQO1, GST, UGT, GPx, por medio del Nrf2 para controlar estrés oxidativo producido por la estimulación del NfκB y de esta manera controlar inflamación y evitar la probable evolución a cáncer



También uno de los efectos más importantes de la ozonoterapia sistémica es su acción inmunomoduladora. El mecanismo se produce cuando los hidroxidroperóxidos de cadena corta entran en el espacio intracelular y activan la proteína cinasa que fosforila el factor inhibidor específico (I κ B), que habitualmente está unido al factor nuclear kappa B (FN-kB). El FN-kB es un factor de transcripción que induce la síntesis de proteínas específicas y es mediador de la respuesta inmune e inflamatoria. Se identificó por primera vez como regulador del gen de la cadena ligera kappa en el linfocito B y posteriormente en células endoteliales, macrófagos, hepatocitos, leucocitos y células epiteliales.

Es un heterodímero citosólico constituido por dos subunidades proteicas denominadas P65 y P50. Su activación conduce a la proliferación de diferentes proteinasas que degradan el inhibidor. Una vez libre el FN-kB se trasloca al núcleo y se une a la región promotora de genes que median la síntesis de citocinas. La activación del NF-kB mediante el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) es uno de los mecanismos de acción del ozono.

Las citocinas no están almacenadas usualmente como moléculas preformadas; su síntesis es transitoria y se inicia por la transcripción de nuevos genes como resultado de la activación celular y una vez sintetizadas son rápidamente secretadas. La estimulación de las células mononucleares a través del ozono, por activación del factor Nf-kB, induce la síntesis y liberación de citocinas de manera fisiológica y en dosis bajas puede permitir la reactivación endógena de un sistema inmune deprimido. En dosis correctas el ozono es un inductor de IFN α , FNT α , IL-2 e IL-6, por lo que tiene actividad antibacteriana y antiviral y no provoca daño celular.

Desde el punto de vista metabólico el ozono acelera la glicólisis incrementando el uso de la glucosa a nivel celular. En presencia del H₂O₂ la asimilación de la glucosa disminuye rápidamente en los adipocitos y esta reducción se acompaña de la disminución de la actividad de la fosfadilinositol 3 quinasa y de la translocación del transportador de glucosa tipo 4. Investigaciones clínicas y preclínicas han mostrado que el ozono es capaz de revertir este efecto.

El ozono interviene en el metabolismo proteico debido a su notable afinidad hacia los grupos sulfidrilos, como ocurre cuando reacciona con el glutatión. También interactúa con aminoácidos esenciales como la metionina, el triptófano y otros que contienen azufre como la cisteína. Además, tiene efectos directos sobre los ácidos grasos insaturados, a los que oxida, conllevando a la formación de peróxidos, seguido de la división hidrolítica de las cadenas de los lípidos que pierden su carácter hidrofóbico y son transformadas en componentes hidrofílicos.

El ozono también mejora la oxigenación celular y tisular. La detoxificación producida a través del sistema del glutatión, al penetrar en el eritrocito, los peróxidos de cadenas más cortas activan la glicólisis con elevación de la concentración del 2,3-difosfoglicerato, un compuesto que actúa sobre la desaturación del oxígeno de la oxihemoglobina provocando una mayor cesión a los tejidos vecinos. También se incrementa el intercambio de iones de sodio y potasio a través de la membrana favoreciéndose la restauración del potencial eléctrico normal.



Acción Sinérgica en la Combinación de Ozonoterapia con NMN

La inflamación crónica está presente en todos los pacientes con exceso de estrés oxidativo, desde las personas “sanas” de la tercera edad, los diabéticos o pacientes con obesidad, enfermedades autoinmunes hasta los excesivamente inflamados como pacientes con cáncer. Este aumento de estrés oxidativo lleva al desgaste no sólo de antioxidantes sino también al daño que produce este efecto en la depleción del DNA por la poli ADP ribosa-polimerasa que se refleja como daño al ADN, lo que se traduce en producción de citocinas pro inflamatorias con efecto directo sobre el daño celular oxidativo, y disminución en la producción de energía (ATP), que se refleja en la desestabilidad genómica, disfunción mitocondrial, aceleración de la senescencia celular y desgaste de los telómeros.

El uso combinado de ozonoterapia con NMN trae como resultado un mejor manejo en la homeostasis del paciente cualquiera sea su patología. Por supuesto que el uso de estas terapias se deben adecuar a la enfermedad y la gravedad de los síntomas; por ejemplo para tratar un paciente anciano o una patología controlada (diabetes estable, alergias, enfermedades autoinmunes estables, dislipidemias, VIH, hígado graso, cansancio crónico, etc.) sería suficiente 1 ciclo de ozonoterapia sistémica y 1 mes de tratamiento con NMN (1 vez por semana por 1 mes) 2 veces al año; en cambio en patología severas como cáncer (pre o post quirúrgico o durante las quimioterapias), enfermedades autoinmunes descontroladas, diabetes y pie diabético neuroinfeccioso, pacientes con insuficiencia renal, transplantados, etc. El tratamiento puede variar de 3 sesiones al año de ozonoterapia seguida de NMN o hasta 6 meses continuos alternando ozonoterapia y otro mes de NMN, según la evolución del paciente y por supuesto en conjunto con su terapia convencional según la enfermedad.

Esta combinación de ambos adyuvantes mejora más rápidamente la sintomatología de las afecciones que aquejan al enfermo, evita o disminuye las recaídas y pueden llegar a controlarlas totalmente siguiendo su tratamiento convencional. Estos resultados se deben a un control del estrés oxidativo mediante ozonoterapia que lleva a la hormesis del organismo junto con NMN para la estimulación en la reparación celular, mitocondrial y aumento energético sistémico llegando a la homeostasis orgánica.

NAD	OZONOTERAPIA
Estimula producción de antioxidantes	Estimula producción de antioxidantes
Elimina Estrés Oxidativo	Elimina Estrés Oxidativo
Antiinflamatorio	Antiinflamatorio
Inmunomodulador	Inmunomodulador
Contribuye a la Glicólisis	Acelera la Glicólisis
Produce ATP	Produce ATP
Repara ADN	Repara ADN

Bibliografía

- 1) Lona e. Navas, Amancio Carnero. Review. NAD⁺ metabolism, stemnes, the immune response and cancer. *Signal Trasduction and Targetet Therapy.* (2021) 6:2.
- 2) Qin Song, Sishi Liu, Jun Yang. The Safety and Antiaging Effects of Nicotinamide Mononucleotide in Human Clinical Trials: an Update. Review. *Avances in Nutrition.* 14 (2023) 1416-1435.
- 3) Kenneth KY Ting Jenny Jongstra-Bilen , Myron I. The multi-faceted role of NADPH in regulating inflammation in activated myeloid cells. *Frontiers in Immunology.* (2023) 14:1328484.
- 4) Huai-Qiang Ju Tian Tian¹, Dan Xie ¹ and Rui-Hua Xu ^{1,2}, Jin-Fei Lin¹ Review. NADPH Homeostasis in Cancer: Functions, Mechanisms and Therapeutic Implications- *Signal Trasduction and Targeted Therapy.* (2020) 5:231.
- 5) 11) Bocci V., Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art. Review Article. *Archives of Medical Reseach.* 37 (2006) 425-435.
- 6) 12)Sagal M., Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is Healing Induced Via a Mild Oxidative Stress? *Medical Gas Reseach;* 2011;1;29 Review.
- 7) 13)Villanueve NF, Sun Z, Chen N. Nrf2 and p21 Regulate the Fine Balance Between Life and Death by Controlling ROS Levels. *Cell Cycle* 2009, 8:3255-3256
- 8) 14) Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The Ozone Paradox: Ozone is a Strong Oxidant as Well as a Medical Drug. *Med Res Rev.*2009 Jul;29(4):646-82
- 9) 15) Lambert R., Mohamet N., Menedez S., Hernandez F. Ozone Therapy: Clinical and Basic Evidence of its Therapeutic Potencial. *Archives of Medical Reseach.* 39(2008) 17-36