

# **EL EFECTO NEUROPROTECTOR DE LA CARNOSINA EN PRESENCIA DE PARTÍCULAS SÓLIDAS ESPECÍFICAS**

Clave: CIN2017A10186

Escuela Tomás Alva Edison

## **Autores**

Federico Cassani Ana Karen  
Ordaz Barroso Adrián  
Tinajero Ayala González Arce Regina

## **Asesores**

García Valdovino Víctor Javier  
Navarrete Ramos Katia María

## **Área de Conocimiento**

Ciencias Biológicas, Químicas y de la Salud

## **Disciplina**

Ciencias de la Salud-Biología

## **Tipo de Investigación**

Documental

## **Lugar**

Ciudad de México (CDMX)

## **Fecha**

17-febrero-2017

## Índice

Resumen ..... 2

Objetivo ..... 3

Planteamiento de problema ..... 3

Metodología .....4

Justificación .....4

Marco teórico .....4

Resultados .....10

Discusión y conclusiones .....12

## **Resumen**

Las partículas sólidas suspendidas en el aire, a consecuencia del crecimiento urbano y al uso indiscriminado de combustibles fósiles, causan un efecto negativo importante sobre la salud. El aparato respiratorio, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central son especialmente afectados por esta concentración de contaminantes atmosféricos. Se ha demostrado incluso que la exposición prolongada a estas partículas en concentraciones relativamente bajas, habituales en medios como la zona metropolitana, llegan a afectar el desarrollo cognitivo especialmente en niños. Algunos de los contaminantes más importantes en este sentido son el ozono, los sulfatos y el vanadio. El desconocimiento sobre el vanadio resulta sorprendente, por lo que la descripción de éste es relevante para este trabajo. El vanadio es un metal de transición que cuenta con diversos estados de oxidación y genera especies reactivas de oxígeno; por lo tanto, causa estrés oxidante citológico en los tejidos de los seres vivos. Estadísticamente, la exposición a estas concentraciones se ha asociado a una disminución de la vida media de la población en general. Sin embargo, algunos de estos efectos, se pueden reducir por el uso de antioxidantes naturales y comerciales como la carnosina, que actúa como antioxidante de origen endógeno formado por  $\beta$ -alanina y L-histidina. La carnosina, además de considerarse un antioxidante, se reconoce como un agente quelante, es decir, secuestrador de radicales libres y metales, neuromodulador y además neutralizante de proteínas y aldehídos productos de la peroxidación lipídica. Esto la hace de vital importancia para contrarrestar los efectos negativos de contaminantes como el vanadio.

Palabras clave: Carnosina, dipéptido, vanadio, estrés oxidante, radicales libres, especies reactivas de oxígeno (ROS), antioxidante, sistema nervioso central (SNC)

## **Abstract**

Solid particles suspended in the air, as a consequence of the urban development and the overuse of fossil fuels, cause an important negative effect over health. Respiratory, cardiovascular, and central nervous system are specially affected by these atmospheric pollutants. It has been shown that prolonged exposition to these particles in relatively low concentrations, common in urban areas such as Zona Metropolitana, affect

cognitive development, specially in children. Among the most important pollutants are ozone, sulfates and vanadium. The lack of general knowledge about vanadium is surprisingly high. Vanadium's description will be relevant for this paper. Vanadium is a transition metal with many oxidation states that generates reactive oxygen species (ROS), creating oxidative stress at a tissular and cytological level. Statistically, exposition to these concentrations has been associated to a decrease of the population's life expectancy. Even though, some of the effects can be reduced by the use of natural and commercial antioxidants such as carnosine. It acts as an endogenous antioxidant formed by  $\beta$ -alanine y L-histidine. Carnosine, besides being considered as an antioxidant, it is also known as a chelating agent. This means that it has the ability to capture metals and free radicals. It is also a neuromodulator, neutralizer of proteins and aldehydes that are a product of lipidic peroxidation. All this, makes carnosine vital to counter negative effects of pollutants such as vanadium.

Keywords: Carnosine, dipeptide, vanadium, oxidative stress, free radicals, reactive oxygen species (ROS), antioxidant, central nervous system.

### **Objetivo general**

Determinar el papel de la carnosina como un secuestrador de radicales libres, neuroregulador y neuroprotector contra partículas sólidas de contaminantes derivados de los combustibles fósiles.

### **Planteamiento del problema**

Mediante esta investigación se busca conocer si hay una posibilidad de evitar el estrés oxidante provocado por contaminantes atmosféricos en el medio ambiente de las grandes ciudades utilizando antioxidantes que sean capaces de atrapar radicales libres y con ello mejorar la salud de los seres humanos.

## **Metodología de investigación**

Revisión bibliográfica sobre la influencia de la carnosina como antioxidante y secuestrador de radicales libres, utilizando como base para este estudio la experimentación con ratones de la cepa CD-1, que fueron tratados con pentóxido de vanadio (como potenciador de estrés oxidante) y L-carnosina, en el laboratorio del Depto. De Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina de la UNAM, con el apoyo de la Dra. Teresa Imelda Fortoul Vander Goes, la Dra. Laura Colín, la Dra. Adriana González, la Dra. Marcela Rojas y la M. en C. (\*) Patricia Bizarro. Estos ratones fueron colocados en cuatro grupos con agua y alimento libre, bajo un fotoperiodo de 12 horas de luz por 12 horas de oscuridad.

## **Justificación**

Recientemente se ha observado que los niveles de contaminación en las grandes ciudades han ido en constante aumento, e incluso contaminantes como el ozono, sulfatos y vanadio son actualmente un serio problema en nuestra ciudad. Este último por ejemplo, produce neurodegeneración a consecuencia del estrés oxidante causado por los radicales libres, provocando daños citológicos importantes en diversos sistemas como el sistema nervioso central. Tener alternativas contra estos radicales es muy importante, por lo que el uso de la carnosina, como alternativa neuroprotectora por sus propiedades bioquímicas y antioxidantes, puede ser la opción para disminuir los daños causados por estos contaminantes.

## **Marco teórico**

### Estrés oxidante

Dentro del total de aire que el hombre respira, el 20% es oxígeno. La oxidación es un proceso vital en la misma respiración que brinda vida a los seres vivos. “El proceso de oxidación crea radicales libres en nuestras células. Un radical libre es un átomo con un número impar de electrones o que tiene un electrón libre. En grandes proporciones pueden causar daño a las células” (Environmental Health Fact Sheet, 2012). El aumento de estos radicales libres y/o disminución de antioxidantes presentes en ciertos alimentos son los encargados de inactivar los radicales libres del oxígeno y reducir sus

efectos dañinos. Esto se llama estrés oxidante, también conocido como OS (oxidative stress). En otras palabras, “el estrés oxidante aparece cuando hay un exceso de oxidación; es una realidad en todos los niveles biológicos, y no se puede medir con exactitud en un parámetro definido” (Elejalde Guerra, J. E. (2001).

La producción de especies reactivas de oxígeno es producto del metabolismo del oxígeno con proteínas, ADN, carbohidratos y lípidos. Estos, conocidas como ROS, pueden llegar a ocasionar cáncer, diabetes, daño gástrico, pulmonar y enfermedades neurodegenerativas (Research Signpost, p1 2007)

Otros factores como el glutamato pueden intervenir en el estrés oxidante intracelular en el cerebro. El neurotransmisor glutamato es capaz de lograr esta precipitación gracias a la activación de sus receptores ionotrópicos. En condiciones normales, el glutamato (y aminoácidos relacionados) es el encargado de gran parte de la actividad sináptica entre neuronas en el sistema nervioso central de los mamíferos. Con esto mismo, podemos ver que las neuronas son muy sensibles al glutamato; de hecho, una neurona expuesta a niveles excesivos de glutamato u otra toxina excitante crecen rápidamente y en su mayoría mueren por necrosis. (Friedman, 2010)

### Carnosina

Como se mencionó anteriormente, el dipéptido formado por  $\beta$ -alanina y L-histidina se conoce como carnosina. Se encuentra en mayor concentración en órganos tales como: músculo esquelético, estómago, riñones, tejido del músculo cardíaco y cerebro. En este último, las células en las cuales se acumula en mayor medida son las células gliales y en las neuronas del bulbo olfatorio. La carnosina se sintetiza a partir de la enzima Carnosina Sintasa y se degrada por las carnosinasas. En etapas tempranas del ciclo de vida de un organismo su concentración y actividad es alta y va disminuyendo de manera directamente proporcional al desarrollo del mismo, por lo que hacia la vejez su actividad y la concentración se ve muy disminuida. No obstante, existe diferencia en las cantidades de ésta en el organismo por género de tal forma que se presenta en mayor concentración en hombres que en mujeres. De esta forma la carnosina tiene como característica ser un neuroprotector debido al gran poder antioxidante que posee, además de poder retener radicales libres tales como hidroxilo, superóxido, entre otros.

De igual manera, inhibe la reducción de proteínas y azúcares, suprime la glicación de proteínas, es un antiinflamatorio que funciona como amortiguador celular y estimula la circulación en cerebro y músculo. (Navarrete, 2016)

Las carnosinas son las enzimas encargadas de degradar a la carnosina. Éstas son producidas en el hígado y se liberan a través de la sangre. Existen dos tipos: las carnosinas del suero que son las que regulan la concentración de carnosina en el cerebro y las carnosinas del tejido.

Las funciones de la carnosina en el cuerpo se han determinado a través de los años con base en el nivel de concentración que hay en cada parte del organismo. Se considera que la carnosina tiene mucho que ver con la contracción y reducción del músculo esquelético al igual que del músculo cardíaco. De igual manera está involucrada con el sistema cardiovascular y controla la glucemia. Además, actúa dentro del sistema nervioso central como un neurotransmisor y neuromodulador, evita la muerte neuronal ocasionada por el estrés oxidante y la neurotoxicidad; protege las células de la retina y mejora la capacidad auditiva. (Navarrete, 2016)

Gracias a las propiedades antioxidantes previamente mencionadas, se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, Parkinson o demencia.

#### Propiedades bioquímicas de la carnosina

La carnosina es muy soluble en agua debido a la capacidad de ionización de su grupo carboxilo, el grupo amino de la  $\beta$ -alanina y los nitrógenos del anillo de imidazol. Es sintetizado por la carnosina sintasa y degradado por carnosinasas intracelulares. Presenta dos formas tautoméricas en el anillo imidazol:  $N\tau$  protonado y  $N\pi$  protonado. En pH ligeramente alcalino predomina el  $N\tau$  protonado, pero la quelación de metales ocasiona que abunde más el  $N\pi$  protonado debido al papel de  $N\tau$  no protonado como ligante. El sitio más activo de la carnosina es su sección de L-histidina, pero se ha encontrado que ésta sola reacciona más lento que cuando se encuentra unida a la  $\beta$ -alanina. La carnosina se encuentra en músculo esquelético y sistema nervioso de especímenes vivos. De todas las funciones de la carnosina en el cuerpo, el enfoque será en sus propiedades antioxidantes (Boldyrev et al., 2013).

El sitio activo de la carnosina es el anillo de imidazol en la L-histidina, pero la  $\beta$ -alanina, a pesar de ser ineficaz en la mayoría de las reacciones orgánicas aquí mencionadas, le da estabilidad a la carnosina al evitar que las dipeptidasas la hidrolicen. La unión a la  $\beta$ -alanina también facilita la síntesis, al presentar menos mecanismos que síntesis con aminoácidos más comunes. En general la  $\beta$ -alanina estabiliza al dipéptido y proporciona mayor control de síntesis tanto en laboratorio como dentro del organismo del ser en cuestión.

Las propiedades antioxidantes de la carnosina son producto de la quelación de metales y de la captura de especies reactivas de oxígeno (ROS). En estudios in vitro, se demostró que la carnosina reacciona con especies oxidantes, previniendo que las proteínas fueran afectadas; se encontró también que la cadena de histidina no presenta el efecto adverso de ser mutagénico como la lisina, que también tiene propiedades antioxidantes fuertes. La carnosina trata el estrés oxidante por la captura de radicales hidroxilo y radicales superóxido, y lo previene uniéndose a iones promotores de ROS (Hipkiss, 1998).

Experimentos realizados por Boldyrev et al. (1997) en donde utilizaron lotes de cerebro de rata experimentales, de los cuales conocían el daño que los radicales libres ocasionan a enzimas, y lotes afectados celularmente por hipoxia, demostraron el pragmatismo de la carnosina al retrasar los efectos negativos de las situaciones de los lotes. En artículos posteriores (Boldyrev et al., 2013; Boldyrev et al., 2010; Hipkiss, 1998;) se reconoce que estos efectos se deben a la quelación de metales y propiedades antioxidantes.

En ambientes altamente contaminados, la carnosina puede ser un gran aliado en tratamientos contra el estrés oxidante. El abuso de combustibles fósiles está introduciendo metales de transición a la atmósfera que, al ser respirados, producen estrés oxidante. Metales como el cobalto, vanadio, níquel, cadmio y mercurio generan ROS en sistemas biológicos (Fortoul & Colín, 2007). La carnosina es capaz de formar complejos coordinados con metales y capturar radicales libres, especialmente el radical hidroxilo por su alta peligrosidad celular, para disminuir el daño al sistema nervioso central.

## Vanadio

El vanadio, es la partícula específica que ocupa nuestra atención especial por algunas de sus características. Es el primer metal de transición de la tabla periódica y se encuentra con una abundancia de 0.014 a 0.02% en la corteza terrestre. Cuenta con varios estados de oxidación, pero sólo los 3+, 4+ y 5+ intervienen en procesos biológicos. Los estados de oxidación 3+ y 4+ del vanadio son conocidos pro-oxidantes que propician la aparición de especies reactivas de oxígeno; esto genera daños biológicos de manera indirecta. El vanadio se presenta como catión, anión, sal y compuesto de coordinación y presenta riesgos para la salud. Es usado en la industria metalúrgica para hacer aleaciones resistentes, en la agrícola para la producción de insecticidas, y en la preparación de vidrio y pinturas. En cigarrillos se han detectado pequeñas cantidades de vanadio. Su presencia en la biósfera ha aumentado debido a que se encuentra en grandes cantidades en combustibles fósiles que, al quemarse, liberan los compuestos de vanadio (Rodríguez-Mercado & Altamirano-Lozano, 2006).

Se estima que 58.240 toneladas de vanadio en diversos compuestos son liberadas en la atmósfera cada año gracias a la actividad humana. En la Ciudad de México se reportan niveles similares a aquellos en zonas altamente industriales en todos los continentes. El vanadio entra a los organismos por respiración, tracto digestivo y por alimentos. Los crecientes niveles de vanadio se presentan en alimentos y bebidas con una ingesta de hasta 60µg al día (French & Jones, 1993).

La estructura química en la que se encuentre el vanadio es un factor importante en su toxicidad, pero se ha observado que en general la exposición al metal produce cambios en los órganos respiratorios y modificaciones en el sistema nervioso central, si es por vía aérea, lo que conlleva inflamación del tracto respiratorio y afectación del ritmo cardíaco; daño renal y movimientos anormales intestinales se presentan en casos más graves. El vanadio produce también alteraciones de la bioquímica hemática y cromosómica, aunque su impacto es mínimo (Rodríguez-Mercado & Altamirano-Lozano, 2006).

Por otra parte, de acuerdo a Colín-Barenque & Fortoul se sabe que el vanadio participa promoviendo la producción de especies reactivas al oxígeno y radicales libres. Esos radicales libres son producto de la reducción intracelular del  $V^V$  a  $V^{IV}$ , por

moléculas reductoras como el ácido ascórbico o el NADPH (primordialmente) y/o pueden producirse mediante reacciones tipo Fenton. Sin embargo, en el estado V y/o IV, el vanadio se encuentra en condiciones fisiológicas normales con un pH de 7, y combinado con peróxido de hidrógeno, puede llegar a producir esta reacción tipo Fenton, proporcionando la generación del radical hidroxilo .

Estudios recientes han observado que la exposición al vanadio provoca daños neurológicos en ratones. Estudios hechos con énfasis en el sentido olfatorio de ratones por Ngwa et al., mostraron que una mínima administración de vanadio intranasalmente provoca la pérdida de habilidad de los machos para detectar feromonas de hembras. Los ratones afectados fueron posteriormente sacrificados y su bulbo olfatorio fue extirpado y analizado. El peso de los bulbos olfatorios fue notoriamente menor a aquellos sanos; bioquímicamente, se observó escasez de dopamina, que ha sido relacionada con depresión en organismos afectados, y de hidroxilasa tirosina. Esto lleva a la proposición de que la presencia de vanadio en cigarrillos puede ser uno de los factores en la pérdida olfativa en humanos fumadores.

La inhalación de pentóxido de vanadio ha demostrado ser capaz de modificar el metabolismo lipídico cerebral en ratones, debido a la inhibición de enzimas fundamentales en la fosforilación de proteínas que regulan la actividad neuronal. Aunado a esto se observó también la formación de especies reactivas de oxígeno, específicamente radicales hidroxilo, que dañan la membrana mitocondrial interna, lo que termina destruyendo a la célula (Ávila-Costa et al., 2004).

Estudios hechos por Domenec et al., detectaron que ratones a los que se les administraron dosis de metavanadato de sodio relativamente altas en disolución, sufrieron una pérdida de peso considerable; conductualmente se observó que la distancia recorrida en un día por las ratas de control fue mayor a aquella recorrida por ratas expuestas a diferentes dosis de vanadio. La memoria de las ratas se vio afectada de igual manera.

Los efectos del vanadio sobre la memoria también han sido enfocados por estudios en ratones. Ha sido observado que después de un determinado tiempo de exposición a pentóxido de vanadio inhalado, los ratones no pueden recordar caminos específicos en laberintos que aquellos del grupo control sí pueden recordar. Esto se le

ha atribuido al daño en el hipocampo, el cual es altamente vulnerable al estrés oxidante y es una parte del sistema nervioso fundamental para la memoria, tanto como codificada y almacenada, como espacial (Ávila-Costa et al., 2006). Lo anterior fundamenta la hipótesis que propone que el vanadio produce especies reactivas de oxígeno que atacan directamente al sistema nervioso central.

Gradualmente se han encontrado efectos negativos del vanadio sobre organismos. El estudio futuro de cómo el vanadio afecta a seres humanos que residen en zonas como la Ciudad de México es necesario para tomar acciones.

## **Resultados**

Los antioxidantes ayudan a la reducción de los efectos del estrés oxidante, por eso mismo, es uno de los tratamientos a las múltiples enfermedades como cáncer, aterosclerosis, envejecimiento, catarata senil, insuficiencia renal aguda y crónica y diálisis. Por ello, terapias antioxidantes o dietas ricas en antioxidantes parecen prevenir o al menos disminuir el deterioro funcional orgánico originado por un exceso de estrés oxidante.

El cerebro es un blanco fácil para los radicales libres ya que las membranas celulares de las neuronas son ricas en ácidos grasos poliinsaturados (Velázquez-Paniagua et al., 2004; Dorado-Martínez, et al., 2003) y vulnerable a las especies reactivas del oxígeno, por presentar sustratos altamente oxidables (Friedman, 2010; Gandhi & Abramov, 2012).

La fuerte dependencia del cerebro en la fosforilación oxidativa, hace al cerebro vulnerable a la interrupción de suministros de O<sub>2</sub>. La gran razón por la que la absorción de O<sub>2</sub> por el cerebro es posible gracias a la cantidad de adenosin trifosfato (ATP) que es necesaria. “Su vasta cantidad es necesaria para mantener la homeostasis intracelular neuronal iónica”.

Se sabe que el vanadio y metales de transición generan especies reactivas de oxígeno mayormente y con resultados mayores en el sistema nerviosos, y la carnosina es un antioxidante que captura especies reactivas de oxígeno cuando enfrenta los cierres y las aperturas de canales iónicos asociados con la propagación de acciones potenciales y neurosecreciones” (Friedman, 2010; Gandhi & Abramov, 2012).

Muchos resultados de las investigaciones realizados en la última década han demostrado que la alteración de las proteínas es la principal causa de las enfermedades degenerativas y propias de la vejez. Esta alteración se produce por la oxidación (debido al efecto nocivo de los radicales libres), y por la glicación, que se genera cuando la glucosa (azúcar) se asocia de forma anormal con los proteínas. La carnosina es un potente antioxidante que protege el organismo de los efectos dañinos causados por los radicales libres. En primer lugar, es un captador de radicales libres que protege nuestras células de los daños, utilizada junto la vitamina E y otros antioxidantes tiene un efecto óptimo, prolonga la vida de las células (protege contra la glicosilación proteica) y en segundo lugar, la carnosina reduce la degradación de las proteínas y del ADN causada por moléculas de azúcar, mediante el proceso conocido como glicosilación. La importancia de este proceso ha sido descubierta recientemente.

Tal como pudimos comprobar en nuestra investigación las combinaciones anormales de los azúcares y las proteínas son muy tóxicas y contribuyen a desencadenar enfermedades relacionadas con la edad, como la diabetes, la cardiopatía, los derrames cerebrales, la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil y la vejez cutánea. Esta sustancia puede ayudar a prevenir el daño ocasionado por la glicosilación, y libera al organismo de sustancias tóxicas para que funcione de forma óptima.

Prueba de lo anterior es que durante muchos años, los atletas y nadadores en el mundo han estado tomando carnosina para aumentar su energía y resistencia en las competiciones. Ello les ha permitido ganar ventaja frente a sus rivales. Muchas personas que toman esta sustancia han descrito sus efectos como un aumento considerable en su energía diaria.

## **Discusión y Conclusiones**

En el anterior trabajo de investigación, se ha investigado específicamente las alteraciones que provoca el vanadio en los seres vivos y cómo la carnosina funciona como un neuroprotector para el SNC. De igual manera, se descubrió que el vanadio tiene un efecto degenerativo en estructuras que se encuentran en el SNC tales como el bulbo olfatorio, el hipocampo y la corteza cerebral. A este punto se pudo inferir que el vanadio es un gran factor de riesgo para desarrollar enfermedades en las cuales se ven afectadas estas áreas en especial, por ejemplo, Alzheimer y Parkinson que comienzan por una pérdida de espinas dendríticas en el bulbo olfatorio (lo que provoca alteraciones en el mismo) y termina con una pérdida del control conductual, social y fisiológico del ser en cuestión, sin mencionar que también se pierde la capacidad de retención y control psicológico-mental. Cabe mencionar que gracias a la información recopilada acerca de la carnosina se pudo descubrir el efecto antioxidante que tiene, el cual previene los efectos del estrés oxidante en el SNC previniendo de esta forma que las enfermedades neurodegenerativas sigan su curso en un tiempo más acelerado. Lo que se espera al incluir la carnosina como tratamiento es que disminuya el número de víctimas que presentan este tipo de daño en estas estructuras del SNC, evitando así el incremento de este tipo de enfermedades.

Se considera pertinente la apertura de una campaña de nutrición acompañada de un plan de ingesta de carnosina entre estudiantes de preparatoria. Esto puede servir para aumentar la energía, desarrollar capacidades mayores de atención y rendimiento tanto neuronal como cardiovascular; favoreciendo así la prolongación de los tiempos de atención y retención de la información.

Fuentes:

Avila-Costa, M. R., Flores, E. M., Colin-Barenque, Fortoul, T. I., et al. (2004). Nigrostriatal Modifications After Vanadium Inhalation: An Immunocytochemical and Cytological Approach. *Neurochemical Research*,29(7), 1365-1369. doi:10.1023/b:nere.0000026398.86113.7d

Avila-Costa, M. R., Fortoul, T. I., Niño-Cabrera, G., Colín-Barenque, *et al.* (2006). Hippocampal cell alterations induced by the inhalation of vanadium pentoxide (V2O5) promote memory deterioration. *NeuroToxicology*,27(6), 1007-1012. doi:10.1016/j.neuro.2006.04.001

Boldyrev, A. A., Aldini, G., & Derave, W. (2013). Physiology and Pathophysiology of Carnosine. *Physiological Reviews*,93(4), 1803-1845. doi:10.1152/physrev.00039.2012

Boldyrev, A., Stvolinsky, S., Fedorova, T., & Suslina, Z. (2010). Carnosine As a Natural Antioxidant and Geroprotector: From Molecular Mechanisms to Clinical Trials. *Rejuvenation Research*,13(2-3), 156-158. doi:10.1089/rej.2009.0923

Boldyrev, A. A., Stvolinsky, S. L., Tyulina, O. V., Koshelev, V. B., Hori, N., & Carpenter, D. O. (1997). Biochemical and Physiological Evidence that Carnosine Is an Endogenous Neuroprotector Against Free Radicals. *Cellular and Molecular Neurobiology*,17(2), 259-271. doi:0272-4340/97/0400-0259

Community Health and Social Services Center, Inc. , Detroit Department of Health and Wellness Promotion, • Detroit Hispanic Development Corporation, Detroiters Working for Environmental Justice, • Green Door Initiative, Henry Ford Health System, . . . Warren-Conner Development Coalition. (2012). ¿Qué es el Estrés Oxidativo? . *Environmental Health Fact Sheet*.

Elejalde Guerra, J. E. (2001). Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *Anales de Medicina Interna*, 18(6). doi:10.4321/s0212-

Fortoul, T. I., Colín-Barenque, L., (2007). Metals and toxicological implications in health, 2007. Trivandrum, Kerala, India: Research Signpost.

French, R. J., & Jones, P. J. (1993). Role of vanadium in nutrition: Metabolism, essentiality and dietary considerations. *Life Sciences*,52(4), 339-346. doi:10.1016/0024-3205(93)90146-t

Friedman, J. (2010). Why Is the Nervous System Vulnerable to Oxidative Stress? Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology, 19-27. doi:10.1007/978-1-60327-514-9\_2

Hipkiss, A. R. (1998). Carnosine, a protective, anti-ageing peptide? *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*,30(8), 863-868. doi:10.1016/s1357-2725(98)00060-0

Navarrete, K. (2016). *Evaluación de la conducta social de ratones expuestos a vanadio por vía inhalada y tratados con carnosina*. Ciudad de México: ND.

Ngwa, H. A., Kanthasamy, A., Jin, H., Anantharam, V., & Kanthasamy, A. G. (2014). Vanadium exposure induces olfactory dysfunction in an animal model of metal neurotoxicity. *NeuroToxicology*,43, 73-81. doi:10.1016/j.neuro.2013.12.004

Rodríguez-Mercado, J. J., & Altamirano-Lozano, M. A. (2006). VANADIO: CONTAMINACIÓN, METABOLISMO Y GENOTOXICIDAD. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*,22(4), 173-189. Retrieved February 09, 2017.

Sanchez, D. J., Colomina, M., & Domingo, J. L. (1998). Effects of Vanadium on Activity and Learning in Rats. *Physiology & Behavior*,63(3), 345-350. doi:10.1016/s0031-9384