



Espinocromas: El Tesoro del Erizo de Mar



promarine
ANTIOXIDANTS®

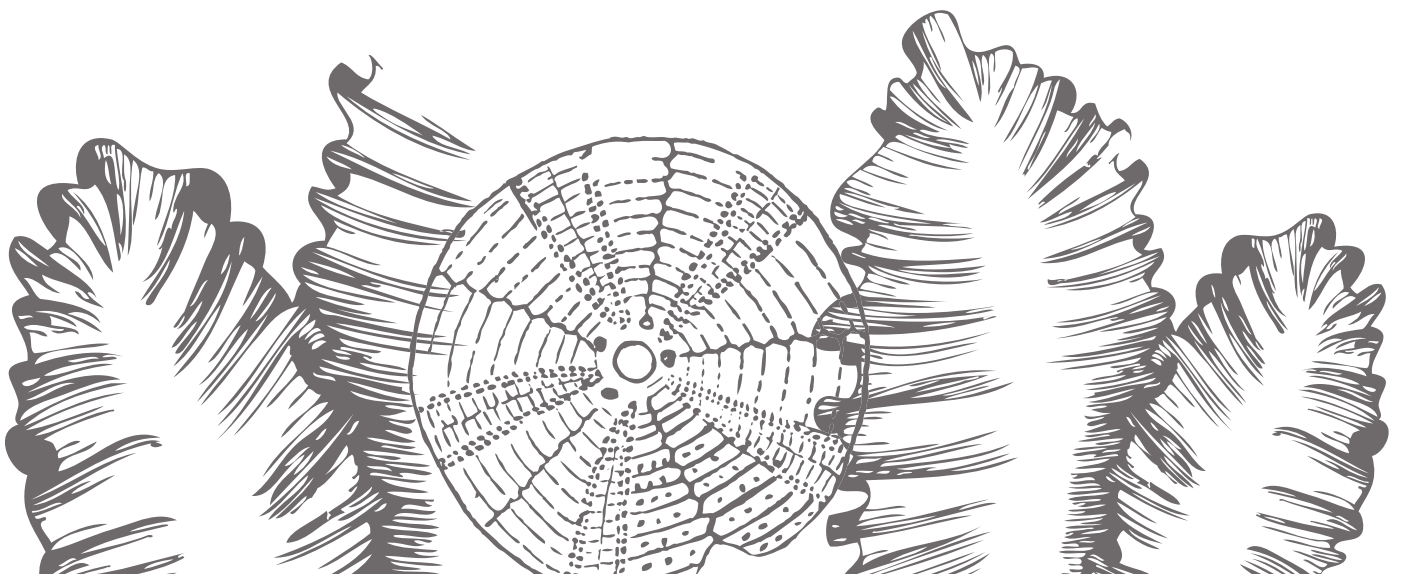
Edición Mayo 2022

(Primera investigación sujeta a cambios
como resultado de posteriores estudios)

Autoras:

Dra. Tamara Rubilar

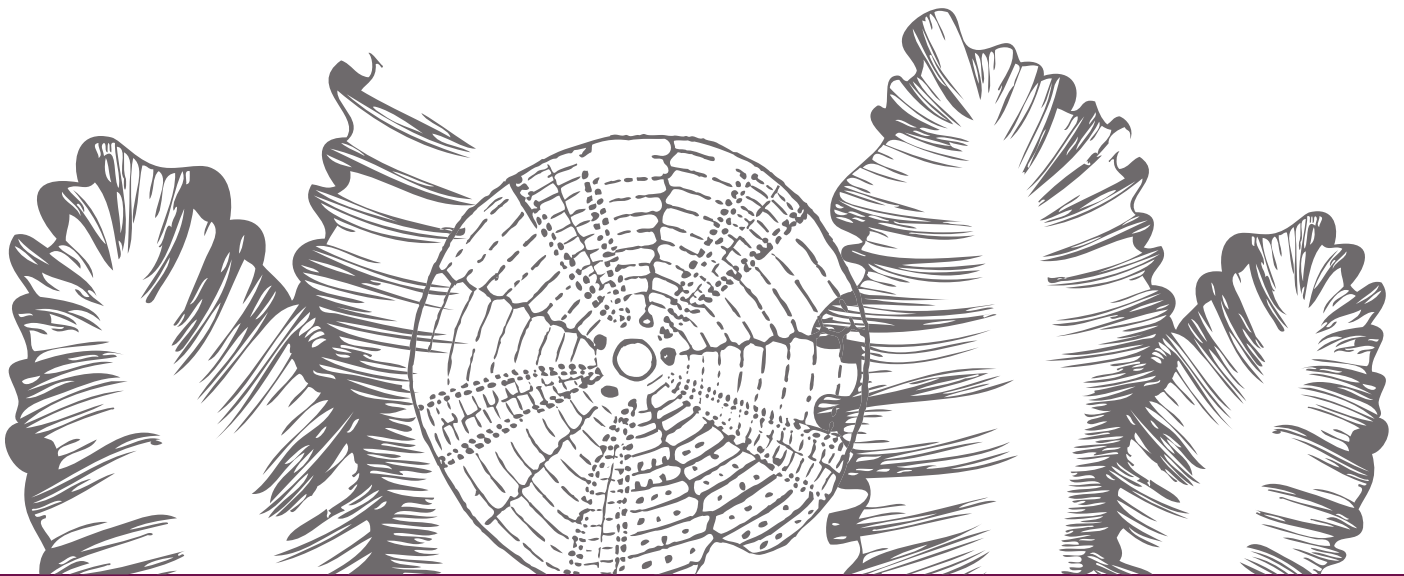
Dra. Clara Volonteri



Índice

1. Nuestra compañía	1
2. Erizos de mar	3
3. El mar patagónico	5
4. ¿Qué son las Espinocromas?	6
5. ¿Qué tipo de Espinocromas hay?	9
6. Beneficios para la salud celular.....	11
6.1 Estrés oxidativo	11
6.1.2 ¿Por qué es tan importante mantener el estrés oxidativo a raya?.....	12
6.2 Radicales libres	14
6.3 Defensas de las células frente al estrés oxidativo.....	15
6.3.1 La primera línea de defensa.....	17
6.3.2 La segunda línea de defensa	19
6.4 El rol de las Espinocromas en la primera y segunda línea de defensa.....	19
6.5 ¿Las Espinocromas son seguras?.....	22
6.6 ¿Pueden generar alergias?.....	24
7. Beneficios para salud de las Espinocromas	25
7.1 Las Espinocromas brindan defensa ante radicales libres.....	25
7.2 Las Espinocromas brindan protección cardíaca.....	27
7.3 Las Espinocromas mejoran el sistema inmunológico.....	28
7.4 Las Espinocromas colaboran en la disminución de la inflamación celular.....	29
7.5 Las Espinocromas potencian las mitocondrias.....	32
7.6 Las Espinocromas actúan como protectores frente a citotóxicos.....	32
7.7 Las Espinocromas mejoran el perfil lipídico	33
7.8 Las Espinocromas disminuyen la peroxidación lipídica.....	34
7.9 Las Espinocromas mejoran el metabolismo de los carbohidratos.....	35
7.10 Las Espinocromas tienen un efecto positivo en el metabolismo de las grasas y el peso corporal.....	36
7.11 Las Espinocromas reducen el estrés oxidativo en los pulmones	37
7.12 Las Espinocromas ayudan a prevenir problemas cognitivos.....	40
7.13 Las Espinocromas previenen el envejecimiento celular.....	41
7.14 Las Espinocromas previenen la caída del cabello.....	41

Nuestra compañía





1. Nuestra compañía

Desde Promarine Antioxidants, creamos productos naturales antioxidantes marinos no-extractivos y sustentables, a partir de las huevas no fecundadas de la especie de erizo de mar *Arbacia dufresnii*. Nuestros productos se emplean en la industria cosmética y en la industria alimenticia ya que logran una excepcional biodisponibilidad de los antioxidantes y protectores inmunológicos presentes en el erizo de mar. El poder antioxidante de sus principios activos llamados spinochromes o Espinocromas supera ampliamente cualquier tipo de producto análogo o competencia indirecta.

Nos enfocamos en crear, proteger y ofrecer productos naturales que potencien la salud y el funcionamiento de la célula. Más de veinte años de trayectoria en investigación marina, respaldan la innovación alcanzada a partir del desarrollo y aplicación de modelos acuícolas productivos no-extractivos, para la utilización del recurso con el mayor respeto por el animal y el medio ambiente.

Nos guían la innovación, el compromiso, la responsabilidad, el bienestar animal, la sustentabilidad, la ciencia y la biotecnología.

Nuestro propósito es **potenciar la salud humana** mediante la **ciencia** y la **biotecnología**, creando **antioxidantes marinos únicos, naturales y sustentables**.

Estamos comprometidos con la **sustentabilidad**; desde la creación misma de soluciones alternativas al extractivismo, en el desarrollo del producto, en los procesos productivos y de elaboración, el cuidado y la preservación del recurso natural, la garantía de la trazabilidad, la optimización de nuestros descartes y la responsabilidad al momento de seleccionar nuestros empaques.



Cruelty-Free: Somos líderes en la creación y aplicación de un protocolo de bienestar animal en la acuicultura de invertebrados.

Economía Circular y Restauración del ecosistema: Practicamos y promovemos la acuicultura restaurativa. En nuestros procesos, utilizamos el alga *Undaria pinnatifida*, un organismo invasor que alteró los ecosistemas marítimos patagónicos. Empleamos los desechos pesqueros transformándolos en insumos. Destinamos, parte de nuestros desechos, en disminuir la desertificación patagónica.

Acuicultura Multitrófica Integrada (I.M.T.A., por su sigla en inglés): Usamos la sabiduría de la naturaleza, incorporando la cadena alimentaria en nuestro sistema de cultivo acuícola, disminuyendo drásticamente la utilización del agua de mar.

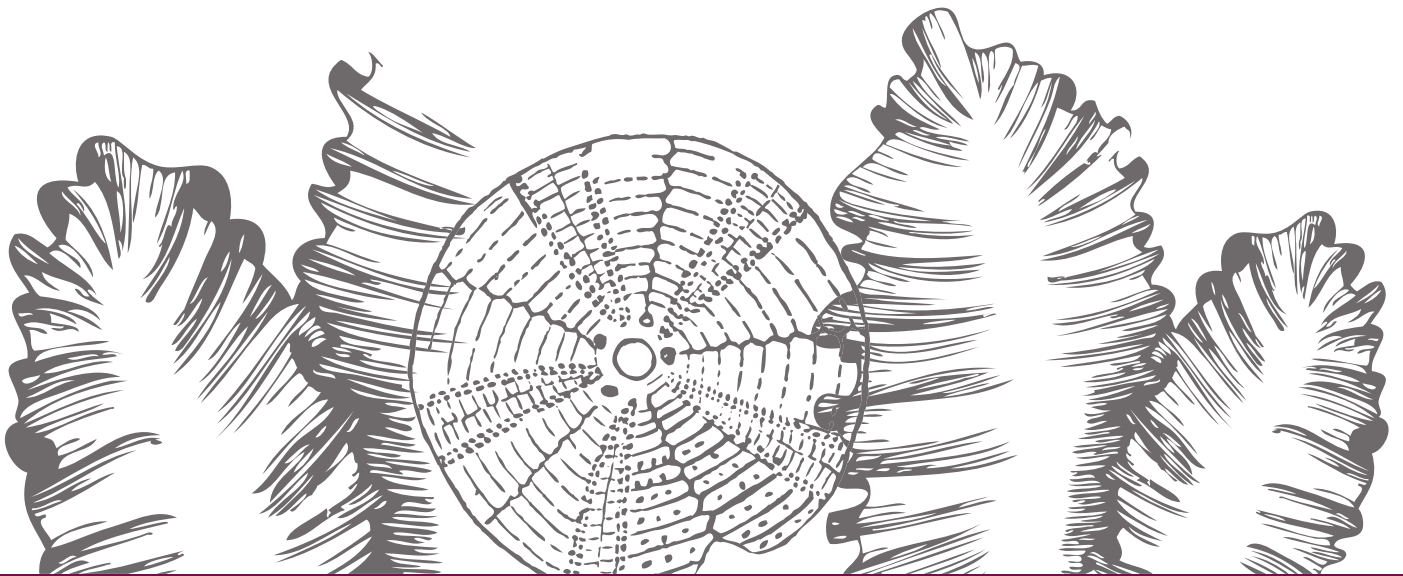
Trabajamos alineados con los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la ONU:



Equipo

Confiamos en la construcción de conocimiento colaborativo y promovemos la igualdad de género, contando con más del 50% del personal femenino.

Los erizos de mar





2. Los erizos de mar

Los erizos de mar pertenecen al grupo de los equinodermos y son invertebrados muy peculiares. Por un lado, tienen simetría pentarradial, por lo tanto, se asemejan a una flor en su morfología. Sin embargo, evolutivamente se encuentran muy cercanos a los seres humanos.

Cumplen roles fundamentales en los ecosistemas marinos como especies claves y son conocidos desde la antigüedad por sus beneficios para la salud.

Los erizos de mar tienen un sistema inmunológico innato (es decir, inespecífico), a diferencia de nosotros que adquirimos inmunidad específica para cada enfermedad a lo largo de nuestras vidas. Los erizos no son capaces de tener inmunidad específica frente a cada enfermedad, por eso han desarrollado ingeniosas formas para protegerse de los numerosos patógenos que puedan atacarlos.

A su vez, los erizos de mar tienen la capacidad de **REGENERAR** sus órganos frente a una lastimadura a través de la generación y diferenciación de células madre. Este reservorio de células madre hace que los erizos de mar puedan regenerarse y sobrevivir en situaciones adversas.

Además, se sabe que tienen la capacidad de alargar los telómeros de sus células haciendo que éstas envejezcan mucho más lentamente y por esta razón, hay registros de erizos de mar con más de 100 años, lo que es mucho para un invertebrado.

Arbacia dufresnii

En la Patagonia, los erizos de mar viven en arrecifes rocosos, no coralinos como sucede en otros lugares del mundo. *Arbacia dufresnii* es el erizo más abundante en Puerto Madryn y cumple un rol muy importante dentro de la comunidad marina.



A diferencia de otras especies de erizos de mar, *Arbacia dufresnii* es omnívoro, esto es que no se alimenta sólo de algas, por lo tanto, no son capaces de producir los llamados barrenos o desiertos marinos, como otras especies. Muy por el contrario, son capaces de controlar especies invasoras como los cirripedios, al alimentarse de sus reclutas o juveniles y permitir que los mejillones o las cholgas, nativas, sigan proliferando. Además, su gran capacidad de adaptación le ha permitido alimentarse del alga invasora *Undaria pinnatifida*, colaborando para que esta alga no se expanda excesivamente por todo el Golfo Nuevo, en Patagonia.

Arbacia dufresnii tiene algunos trucos bajo la manga para poder sobrevivir frente a situaciones adversas o cambiantes. En el verano, o frente a situaciones adversas, pasa de ser el erizo de mar verde, a ser un erizo de mar violeta, debido a que cubre su piel con Espinocromas o Espinocromas que lo protegen frente a virus y bacterias, pero también al exceso de luz UV que hay en el verano.

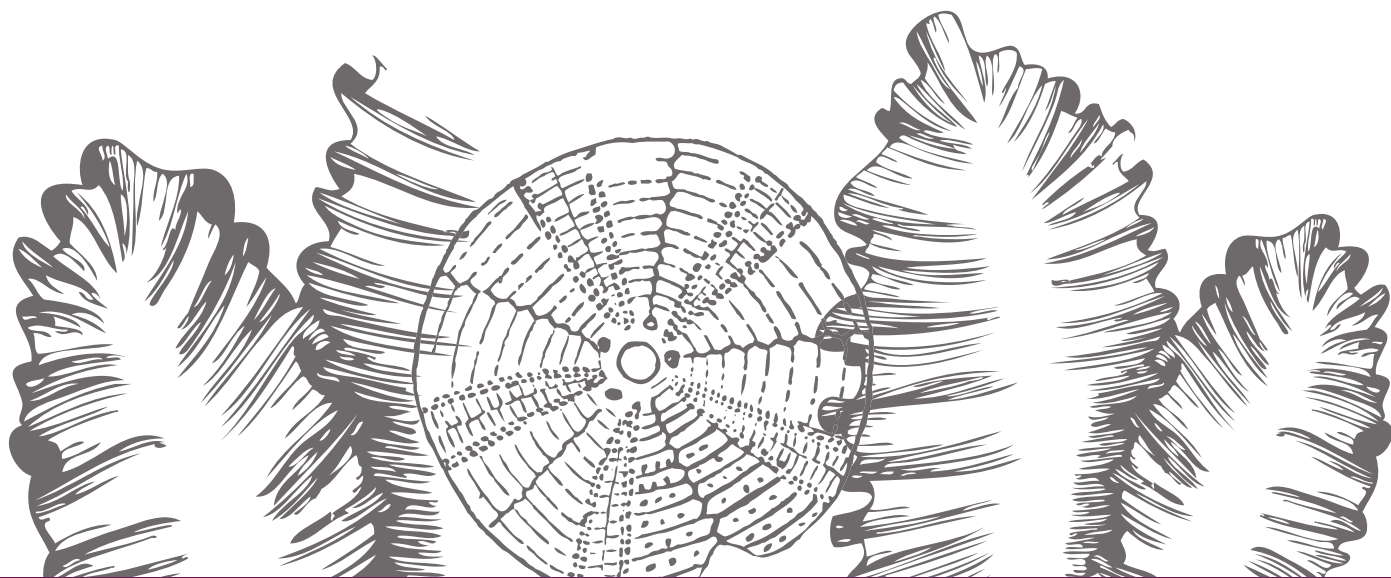
Arbacia dufresnii libera sus huevos durante la primavera y el verano para darle más chances a sus crías de poder llegar a adultos. Por esto, debe proteger a su descendencia y lo hace acumulando Espinocromas en sus huevos. Estas Espinocromas los resguardan de agentes patógenos y de la oxidación producida por el mar, la temperatura y la luz UV.

Arbacia dufresnii es como una mariposa, empieza de un huevo, luego se transforma en una larva nadadora, para finalmente transformarse en un erizo de mar pentarradial.



Fig. 1. El erizo de mar *Arbacia dufresnii*. Fuente: Erisea S.A.

El mar patagónico





3. El mar patagónico

El mar patagónico se ubica en el Atlántico Sur, el océano menos contaminado del mundo. Es un mar frío, libre de contaminantes y lleno de nutrientes y de fauna muy diversa.

El Golfo Nuevo es uno de los golfos de la Península Valdés, patrimonio de la humanidad, que todos los años es visitado por la ballena franca austral para reproducirse, dar a luz y cuidar y alimentar a sus nuevas crías. Este golfo se encuentra protegido frente a la pesca y rodeado de un ambiente prístino.

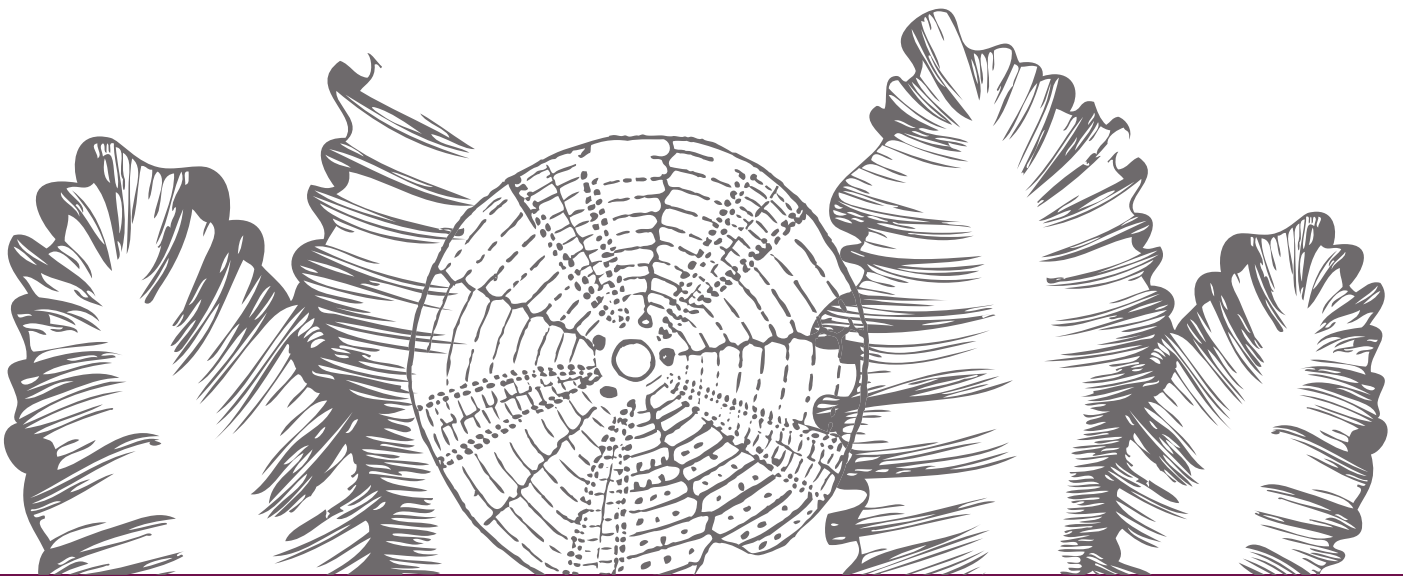
Las aguas del Golfo Nuevo son calmas y por ello son un refugio de biodiversidad marina con riquezas y tesoros, muchos aún sin descubrir, entre los que se encuentra el poder del erizo de mar.

Usamos ese poder con gran responsabilidad, puesto que trabajamos de forma sustentable, sin generar contaminación marina ya que se realiza acuicultura en planta de tierra, se reduce la utilización de recursos y se reutilizan los residuos generados.



Fig. 2. Las aguas del Golfo Nuevo, al pie de una barda típica de la zona. Fuente: Erisea S.A.

¿Qué son las Espinocromas?



4. ¿Qué son las Espinocromas?

Las **Espinocromas** son **polifenoles marinos**. Comúnmente se piensa que estas sustancias están solo presentes en las plantas, sin embargo, los huevos no fecundados de los erizos de mar están repletos de ellas.

Entre los polifenoles más conocidos, se encuentran los flavonoides, quercetina, ligninas y lignanos, kampferol y catequinas, y ahora podemos sumarle las Espinocromas.

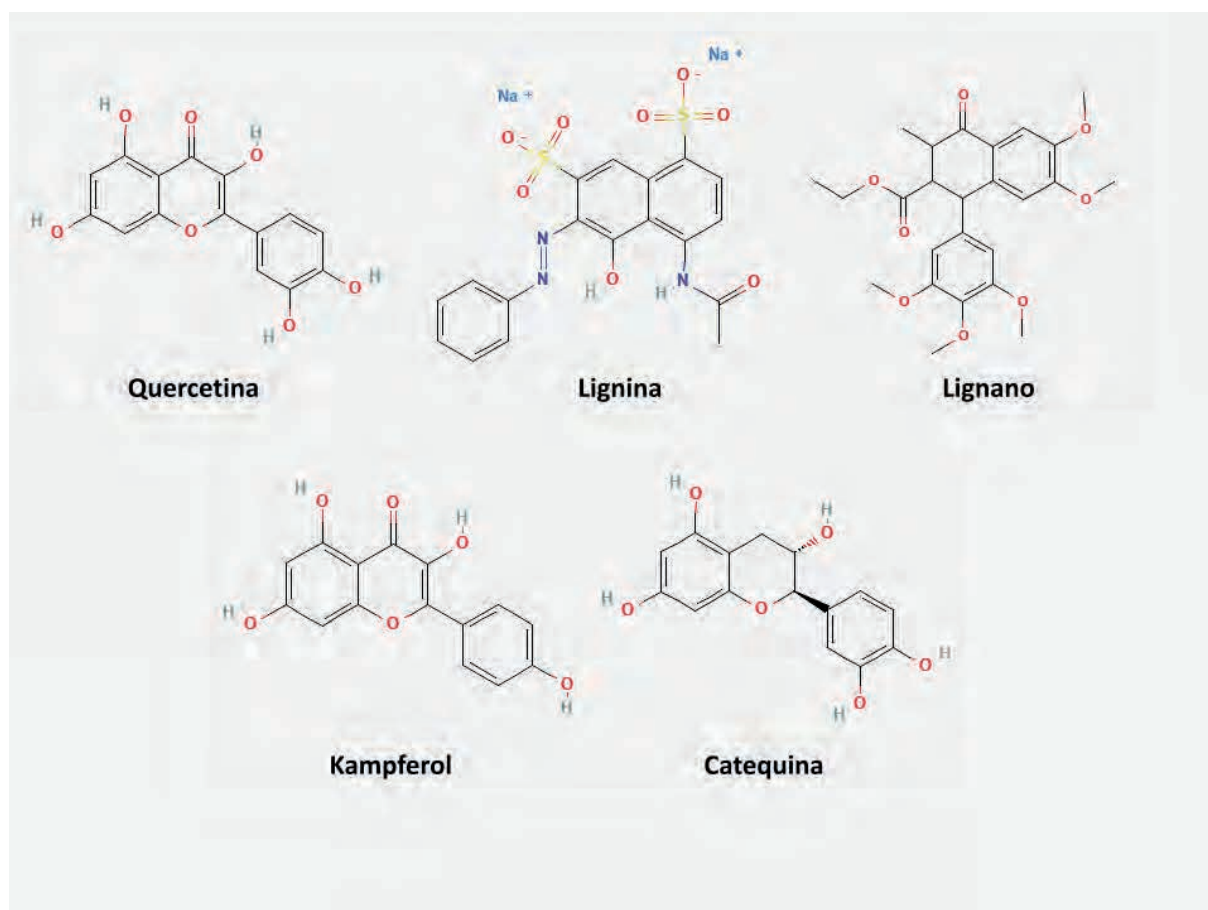


Fig. 3. Algunos ejemplos de polifenoles conocidos. Fuente: PubChem.



Los polifenoles son sustancias **bioactivas** presentes en los alimentos que tienen **efectos positivos en nuestro organismo** y funcionamiento sin aportar calorías.

Los polifenoles son conocidos por su poder **antioxidante**, también tienen acción **vasodilatadora, antiinflamatoria, antitrombótica**, entre otras. Y en algunos casos también se han reportado efectos prebióticos.

Como no aportan carbohidratos ni calorías, son considerados alimentos Keto que tiene efectos positivos en nuestro organismo.

Las Espinocromas son un tipo especial de polifenol que se denomina 1,4-naftoquinonas polihidroxiladas y se encuentran en una gran cantidad de compuestos de origen natural. Estas moléculas tienen asociadas gran cantidad de actividades biológicas entre ellas antiparasitarios, antibacterianos, antifúngicos y anticancerígenos. Por esta razón, este tipo de moléculas son estudiadas ampliamente por los científicos. Las más conocidas, provienen de plantas y son la lawsona, juglona, plumbagina, lapachol, alkanina y shikona que se destacan por su uso en la medicina tradicional.

Como también son pigmentos, se utilizan desde la antigüedad. Por ejemplo, la lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) es el pigmento de la Henna, utilizada como colorante del cabello desde las épocas de Cleopatra, proveyendo un color rojo-caoba. En la cultura de Medio Oriente, se sabe que su uso es ancestral ya que se han encontrado momias con decoraciones en manos y pies con Henna como colorante. Otra naftoquinona muy usada como pigmento es la Juglona (5-hidroxi-1,4-naftoquinona) que se obtiene del nogal y da un color marrón, pero también tiene propiedades antioxidantes y en la medicina tradicional se emplea para tratar alergias, anormalidades gastrointestinales, infecciones bacterianas y hasta se ha utilizado para tratar el cáncer. La plumbagina (2-metil-5-hidroxi-1,4-naftoquinona), se encuentra en las hojas, corteza y raíces de plantas del género *Plumbago* y se utiliza para el tratamiento del dolor reumático. Otro ejemplo es el lapachol (2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona) que se encuentra en la corteza de los géneros *Tabebuia* y *Tecoma* y posee actividades antitumorales, antibacterianas, antimaláricas y antifúngicas.

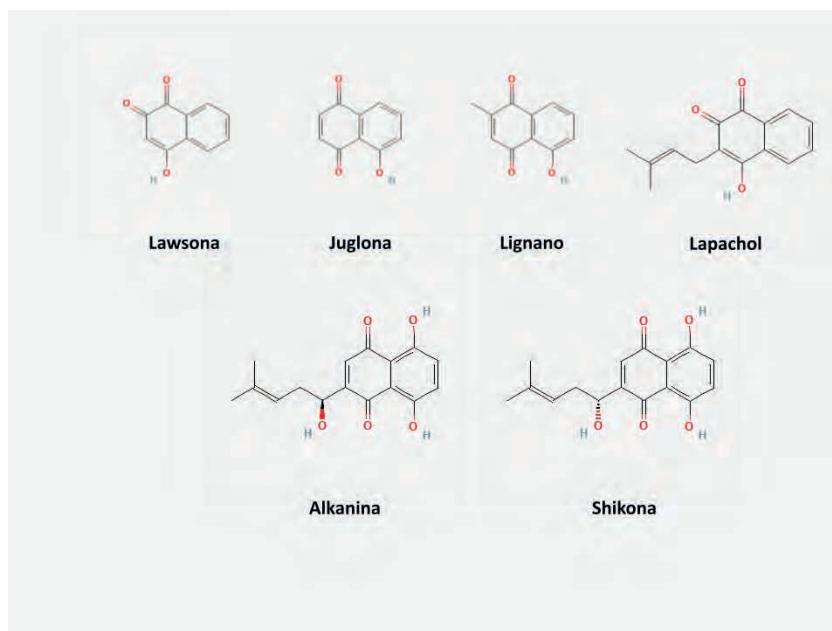


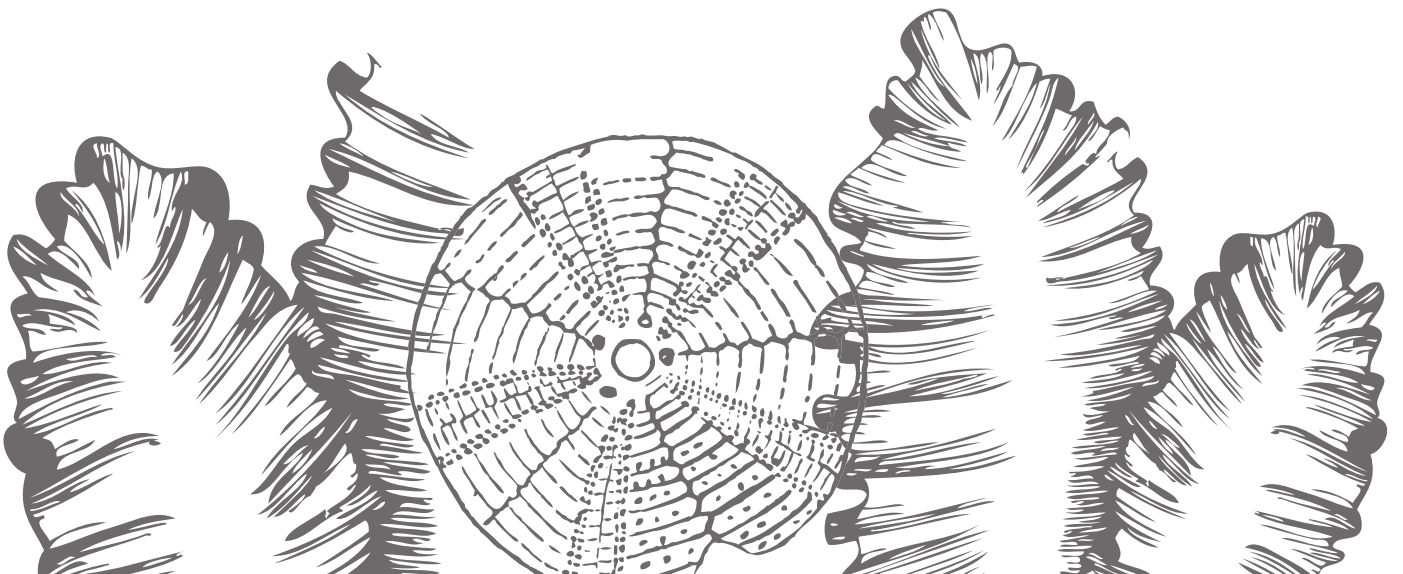
Fig. 4. Naftoquinonas 1,4-polihidroxiladas de origen vegetal. Fuente: PubChem.

Este grupo de moléculas se encuentra en etapa de investigación clínica y preclínica debido a la gran diversidad de propiedades biológicas descritas, destacándose como antiinflamatorias, antiparasitarias, antibacterianas, anticancerígenas y antifúngicas, entre otras, como se mencionó anteriormente.

Si observamos las moléculas nombradas (Fig. 4), vemos que la característica estructural es poseer dos grupos carbonilo en las posiciones 1,4 en el anillo del naftaleno, de donde deriva su nombre. En la naturaleza, se presentan con grupos hidroxilo y/o metilo como sustituyentes, además de encontrarse en forma libre o condensada con diversos monosacáridos. Su capacidad antioxidante está relacionada con la cantidad de hidroxilos que poseen los anillos de naftaleno.

Las Espinocromas tienen las mismas características estructurales básicas, sin embargo, la diferencia clave, que las hace antioxidantes tan potentes, es la cantidad de hidroxilos presentes en sus estructuras moleculares, que varían de 4 a 6, según de cuál de las moléculas Espinocromas se trate.

¿Qué tipo de Espinocromas hay?



5. ¿Qué tipo de Espinocromas hay?

Las Espinocromas son moléculas encontradas como pigmentos en los erizos de mar. Al momento, se conocen al menos cinco. Como se puede observar en la Fig. 5, tienen entre 4 y 6 grupos hidroxilos, haciendo que su capacidad antioxidante sea muy superior a todas las 1,4-naftoquinonas encontradas en la naturaleza, hasta ahora. De hecho, las Espinocromas se llaman 1,4-naftoquinonas polihidroxiladas puesto que tienen muchos hidroxilos.

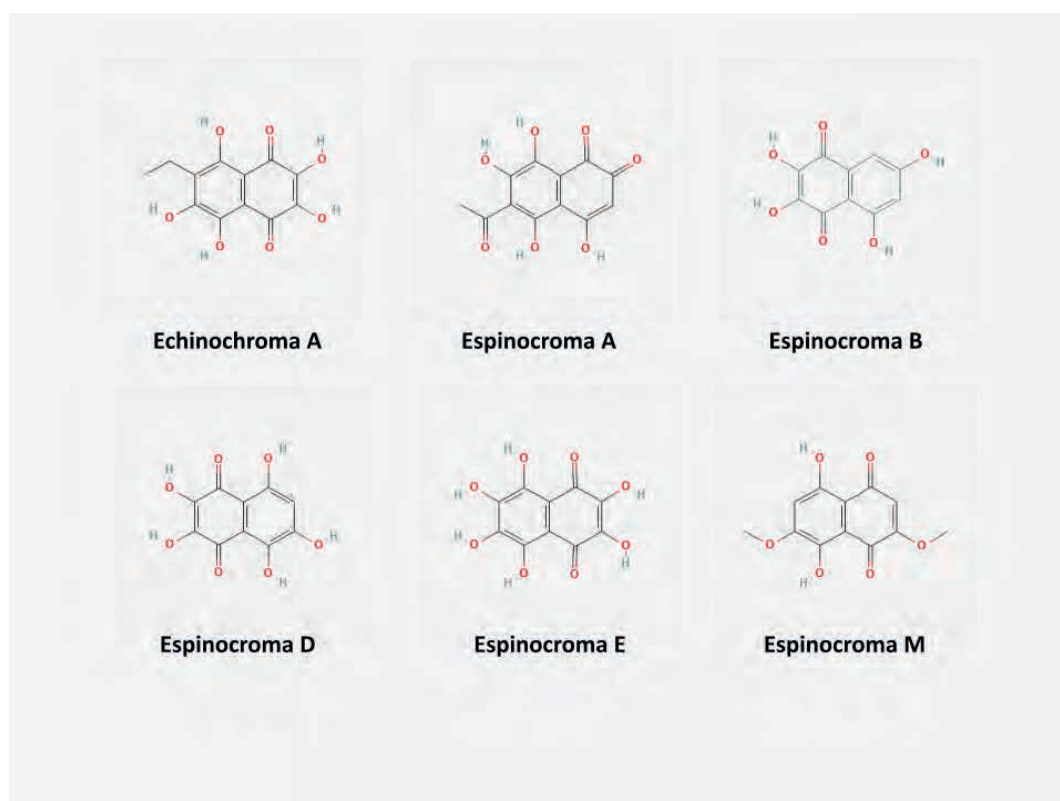


Fig. 5. Tipos de Espinocromas. Fuente: PubChem.



Esta característica las hace únicas en su especie y logra que sean realmente especiales moléculas bioactivas y que tengan una capacidad antioxidante muy superior al “rey” de los antioxidantes: la Astaxantina.

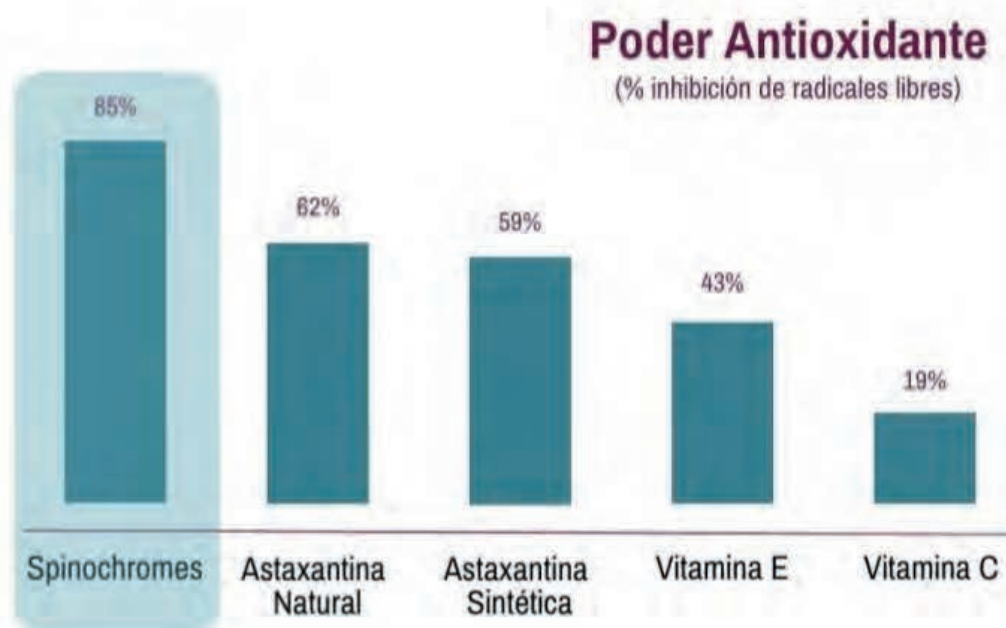
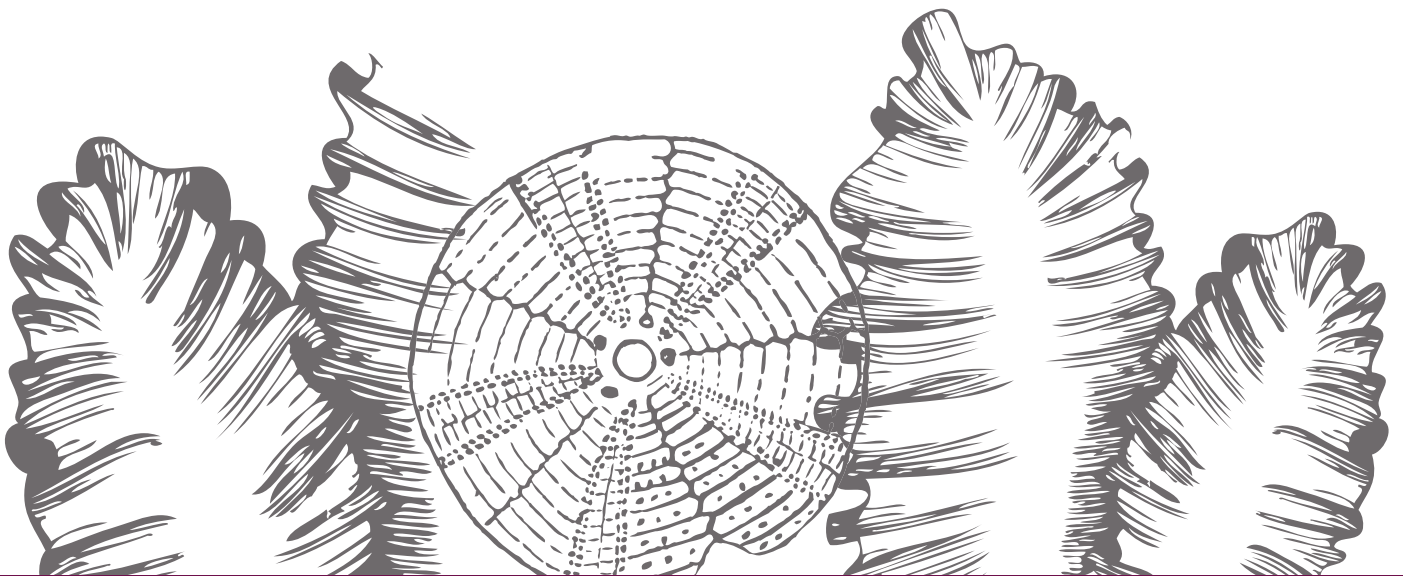


Fig. 6. Las Espinocromas poseen un poder antioxidante mayor que la Astaxantina

Otra característica especial que tienen estas moléculas es su tamaño y su polaridad: tienen en promedio 260 kD, es decir, son moléculas muy pequeñas y debido a su gran cantidad de hidroxilos son hidrofílicas, haciendo que penetren muy fácilmente dentro de las células y que generen múltiples beneficios en ellas.

Beneficios para la salud celular





6. Beneficios para la salud celular

Antes de enumerar los beneficios para la salud celular vamos a entender un poco qué sucede dentro de las células frente al estrés oxidativo, por qué éste es tan dañino para ellas y cómo nos ayudan las Espinocromas a contrarrestar estos problemas.

6.1 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es uno de los puntos claves que necesitan controlar las células para estar saludables. Este estrés se produce de forma natural por las mitocondrias y los procesos inflamatorios del sistema inmunológico. En condiciones normales, nuestras propias células tienen mecanismos para lidiar con este estrés oxidativo, que veremos más adelante.

El estilo de vida actual nos apabulla con muchas fuentes de estrés oxidativo exógenas (contaminantes ambientales, metales pesados, algunas drogas, cigarrillo, alcohol, solventes químicos, etc.) y endógenas (estrés mental, sueño deficiente, exceso de ejercicio, mala alimentación, etc.) que abruman nuestras células, dificultando mantener un equilibrio oxidativo y funcionar a su máximo potencial.



6.1.2 ¿Por qué es tan importante mantener el estrés oxidativo a raya?

Básicamente, porque tiene graves consecuencias para la salud. Muchos estudios han demostrado que cuando el estrés oxidativo está desbalanceado y ese desequilibrio se mantiene, se acelera el proceso de envejecimiento y se generan enfermedades crónicas y degenerativas. Entre ellas se incluyen alteraciones cardiovasculares, la artritis reumatoide, el daño renal, trastornos oculares, daños neurológicos (Alzheimer y Parkinson), asma, etc. Así como también enfermedades metabólicas como la diabetes que se relacionan fuertemente con la lipoperoxidación.

El estrés oxidativo produce una degeneración celular que puede finalmente producir la muerte de las células. Sin embargo, antes de llegar a ese punto, se suelen producir daños que provocan un funcionamiento celular incorrecto, trayendo consecuencias para la salud.

Uno de ellos es la oxidación de proteínas. Si las proteínas se oxidan y pierden su configuración cuaternaria, entonces no son funcionales y esto puede hacer que enzimas muy importantes en nuestro organismo no funcionen o que receptores de membrana no trabajen correctamente, desencadenando una mala comunicación celular.

Otro de los problemas graves es la oxidación de lípidos. Esta oxidación es grave porque desencadena múltiples consecuencias, como cambios en la estructura de la membrana plasmática que previene el buen funcionamiento celular, también se modifica la permeabilidad de la membrana, disminuyendo la sensibilidad de los receptores celulares y modificando las moléculas que pueden ingresar o salir de la célula, cambiando su equilibrio normal. Esto generalmente origina una cadena de peroxidación lipídica que finalmente termina en la destrucción de la membrana plasmática celular.



A su vez, el estrés oxidativo produce daños graves en las mitocondrias, la fuente de ATP y oxígeno de nuestras células, lo que disminuye la energía disponible.

Por otro lado, el estrés oxidativo puede generar daños en el ADN, al producir un mal funcionamiento de la maquinaria transcripcional y traduccional del material genético, con consecuencias graves y, a largo plazo, en el funcionamiento de las células.

Todos estos efectos en nuestras células se traducen en enfermedad y envejecimiento prematuro, lo que acarrea una disminución en la calidad de vida de las personas.

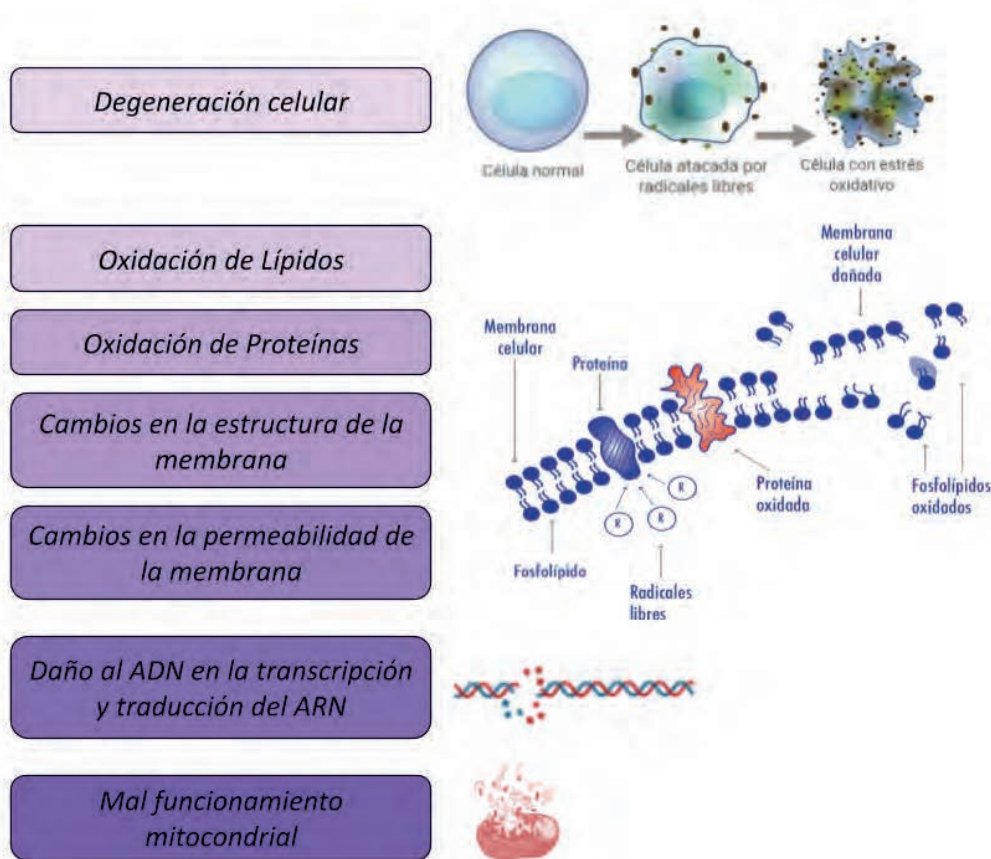


Fig 7. Daños celulares producidos por radicales libres



De esta forma, cuando la producción de radicales libres (estrés oxidativo) excede el nivel al que pueden hacer frente los mecanismos antioxidantes de defensa naturales del cuerpo; se crea un entorno oxidativo celular que desencadena la oxidación de biomoléculas esenciales como el ADN, las proteínas y los lípidos, lo que conduce a múltiples enfermedades. La interacción entre los radicales libres y las enfermedades es importante para mantener la salud, reducir el envejecimiento prematuro, reducir la probabilidad de desarrollar enfermedades crónicas y enfermedades relacionadas con la edad.

6.2 Radicales libres

Los radicales libres son conocidos como especies reactivas de oxígeno. Éstas son el anión superóxido, que se genera constantemente a través de procesos endógenos, pero también por fuentes exógenas. El hidroxilo libre es el radical libre más peligroso y el principal culpable en la toxicidad mediada por radicales libres en las células.

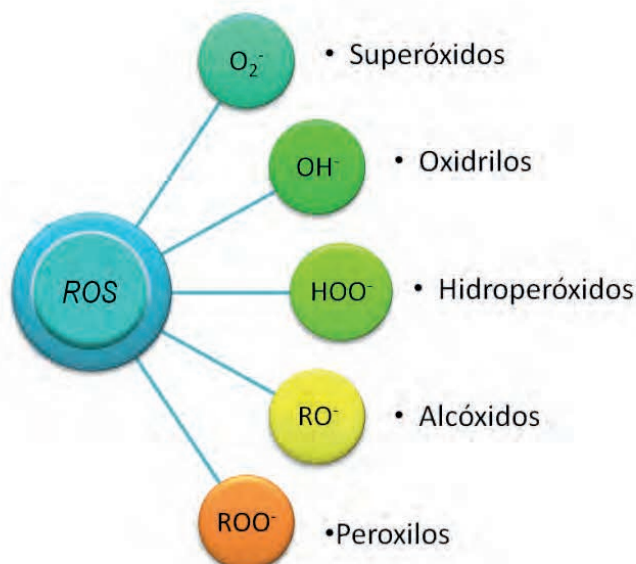


Fig 8. Nombres y fórmulas químicas de especies reactivas de oxígeno (ROS).



Estos dos radicales pueden actuar individualmente sobre las membranas lipídicas para promover la formación de radicales lipídicos que, en presencia de oxígeno, son capaces de generar radicales lípidos peroxilo que atacan las membranas lipídicas para iniciar el efecto más devastador de estrés oxidativo que es la peroxidación de lípidos de la membrana celular, lo que desencadena en la muerte celular. Por eso es tan importante inhibirlos.

6.3 Defensas de las células frente al estrés oxidativo

El cuerpo encierra una compleja red de defensa antioxidante que actúa colectivamente contra los radicales libres para resistir el daño sobre biomoléculas vitales y, en última instancia, sobre los tejidos corporales.

La primera línea de defensa frente a los radicales libres son las enzimas endógenas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPX). En especial el radical anión superóxido (*O_2) que está continuamente generándose en el metabolismo natural del cuerpo, particularmente a través de la producción de energía mitocondrial. Veremos más adelante cómo funcionan estas enzimas y por qué es clave promoverlas.

La segunda línea de defensa son los antioxidantes. El glutatión es un antioxidante endógeno que se genera como resultado de la primera línea de defensa, pero también las células utilizan sustancias antioxidantes que ingresan por la dieta como la Vitamina C y E, la Astaxantina y las Espinocromas. Cada una con su propia capacidad antioxidante, en la Fig. 9 representada en el tamaño del círculo.



La tercera línea de defensa sólo entra en juego después de que se ha producido un daño radical. Son enzimas *de novo* que reparan el daño causado por los radicales libres a las biomoléculas y reconstituyen la membrana celular dañada. Son un grupo de enzimas para la reparación de ADN, proteínas y lípidos dañados.

Por último, se produce básicamente un mecanismo de adaptación del metabolismo frente a un estado oxidativo permanente a nivel organismo y/o especie.

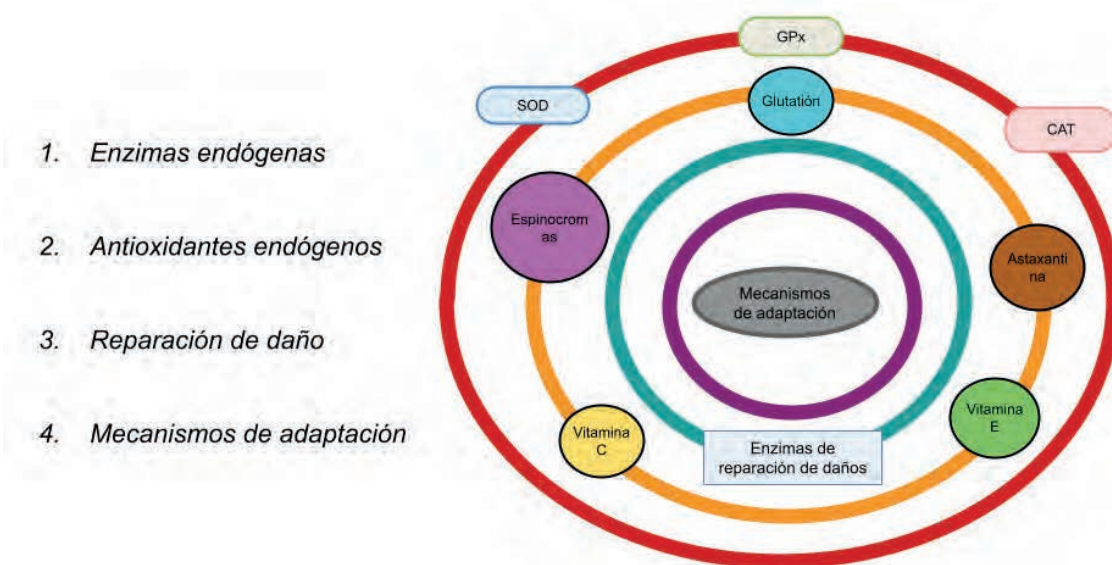


Fig. 9. Vías endógenas de defensa frente a radicales libres. SOD: superóxido dismutasa; GPx: Glutión peroxidasa; CAT: catalasa.



6.3.1 La primera línea de defensa

El estrés oxidativo genera como primera reacción la activación de la vía de Nfr2 que, por medio de la dismutación, transforma radicales hidroxilos en peróxidos de hidrógeno (agua oxigenada) a través de su dismutación por la enzima SOD. El agua oxigenada es un radical libre, pero con mucha menor toxicidad.

Es normal que exista una deficiencia de SOD a medida que envejecemos porque ésta, disminuye con la edad.

La SOD, al producir peróxido de hidrógeno en su reacción, actúa como segundo mensajero activando la vía del glutatión. Cuando esta vía se activa es muy eficiente, puesto que se activa no sólo la inhibición del peróxido de hidrógeno y generación de oxígeno, sino también, de los hidroperóxidos y de los xenobióticos (sustancias químicas extrañas en el cuerpo).

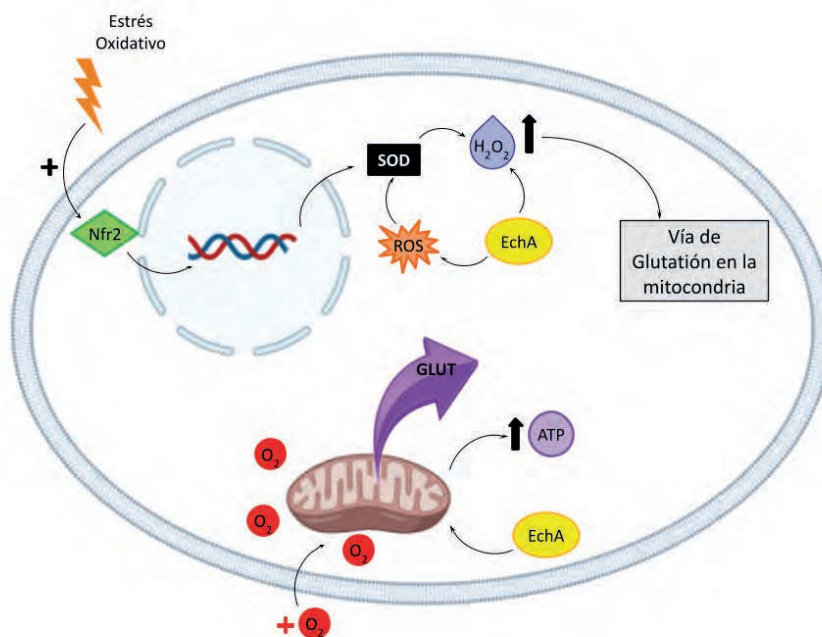


Fig. 10. Las Espinocromas son capaces de mimetizar el efecto de la enzima SOD que es la encargada de activar la vía del glutatión.



Así la activación de la vía del glutatión genera una cascada de reacciones con varias enzimas asociadas que eliminan gran cantidad de radicales libres y disminuyen el ROS dentro de las células.

En la vida actual, los niveles de glutatión son bajos, ya sea por alimentación pobre en aminoácidos esenciales o porque el estado oxidativo es tan alto que la célula no alcanza a producir la cantidad necesaria. Es muy importante potenciar esta vía para contrarrestar el estrés oxidativo aumentado por el estrés en el que vivimos.

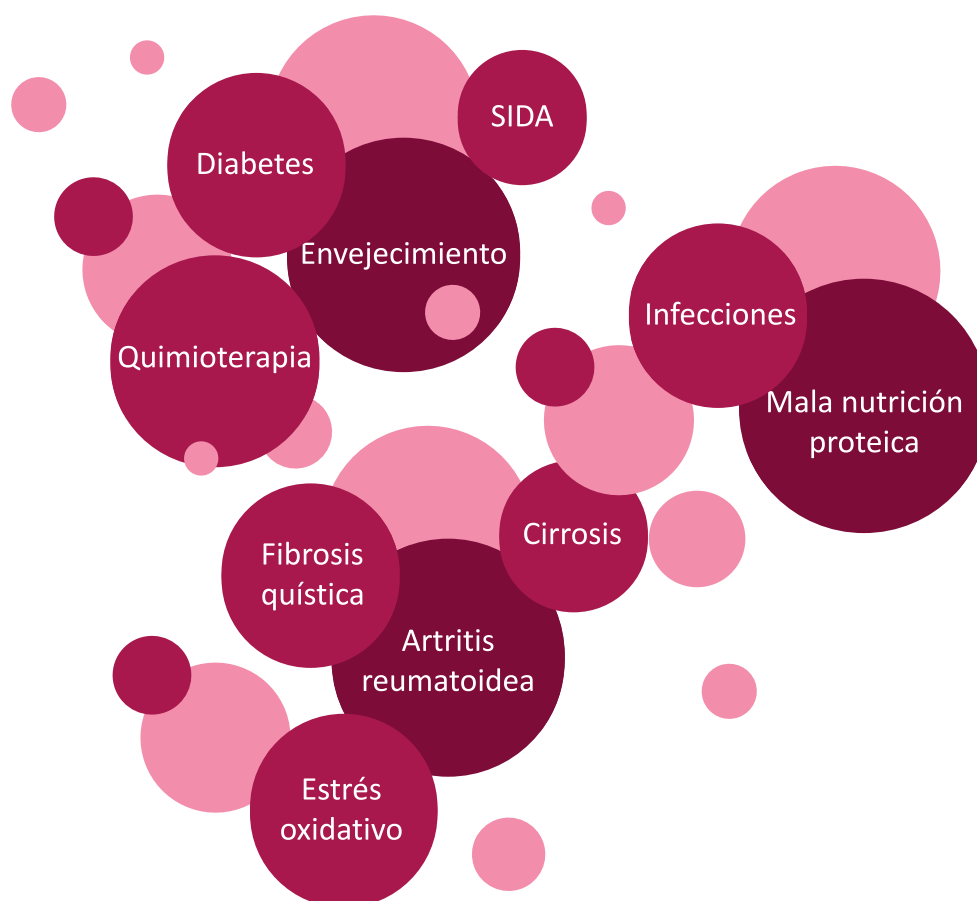


Fig. 11. Algunos de los factores que disminuyen los niveles de glutatión.



6.3.2 La segunda línea de defensa

La segunda línea son los antioxidantes que inhiben el inicio de la cadena y reacciones de propagación de oxidación y neutralizan o eliminan a los radicales libres donándoles electrones y convirtiéndose ellos mismos en radicales libres, pero con menos efecto dañino para la célula. Estos "nuevos radicales" se neutralizan fácilmente y se convierten completamente en inofensivos, por otros antioxidantes en este grupo.

Además, los antioxidantes pueden ser quelantes de metales como hierro y cobre que también forman radicales libres.

Por eso, el antioxidante ideal debe captar ROS, fijar metales, pero también romper cadenas modulares para evitar la peroxidación lipídica.

6.4 El rol de las Espinocromas en la primera y segunda línea de defensa.

Las Espinocromas son capaces de captar ROS, fijar metales y romper cadenas modulares de peroxidación lipídica actuando en la segunda línea de defensa, pero también son capaces de potenciar a las mitocondrias.



¿Cómo hacen todo esto?

Las Espinocromas, al captar ROS y fijar metales, actúan como segundos mensajeros. Puesto que al estabilizar radicales libres, generan grandes cantidades de peróxido de hidrógeno, por cada molécula estabilizada se genera una molécula de peróxido de hidrógeno. De forma aislada, las Espinocromas son capaces de estabilizar entre 4 y 6 radicales libres, cuando normalmente los antioxidantes lo hacen con una sola molécula; sin embargo, nuestras formulaciones generan sinergias que pueden estabilizar entre 25 y 80 moléculas (dependiendo de la formulación). De esta forma, la cantidad de peróxido de hidrógeno generado, mimetiza o produce el mismo efecto que la enzima SOD de la primera línea de defensa al activar el metabolismo del glutati6n dentro de las mitocondrias. A su vez, al activar este mecanismo se potencia la acci3n de las mitocondrias aumentando el ATP disponible (la energía celular) y el oxígeno dentro las células.

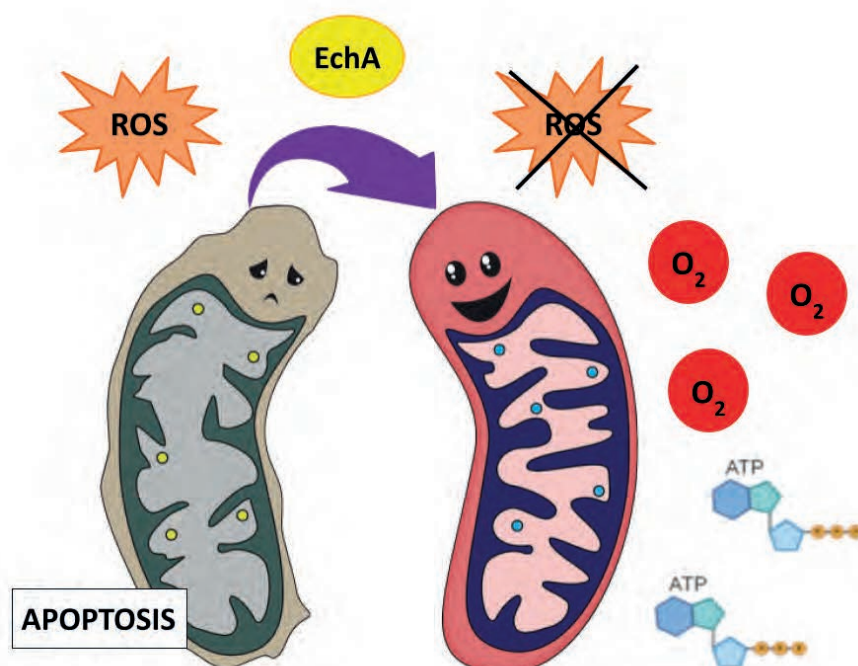


Fig. 12. Las Espinocromas neutralizan ROS y mimetizan el efecto de la enzima SOD (1ra línea de defensa) potenciando el funcionamiento mitocondrial a través del aumento en la producción de ATP y consumo de oxígeno.



Esta característica transforma a las Espinocromas en antioxidantes únicos en su naturaleza, para los que se han demostrado científicamente, amplios beneficios para la salud.

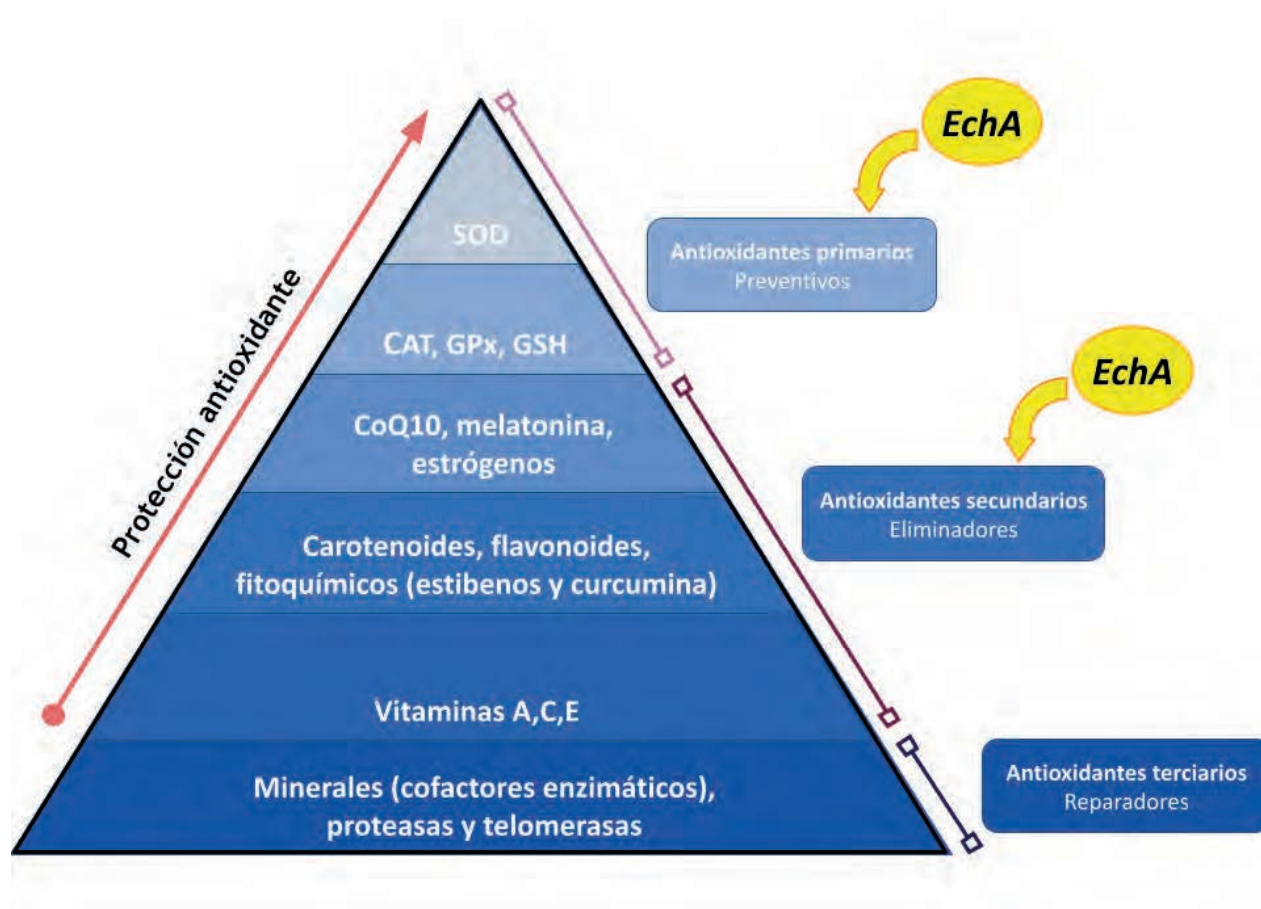


Fig. 13. Líneas de defensa ante radicales libres.



Además, las Espinocromas tienen la capacidad de incrementar la masa de las mitocondrias, aumentando la capacidad de inhibir radicales libres y fomentar el metabolismo del glutatión, al modular genes regulatorios de biogénesis de mitocondrias.

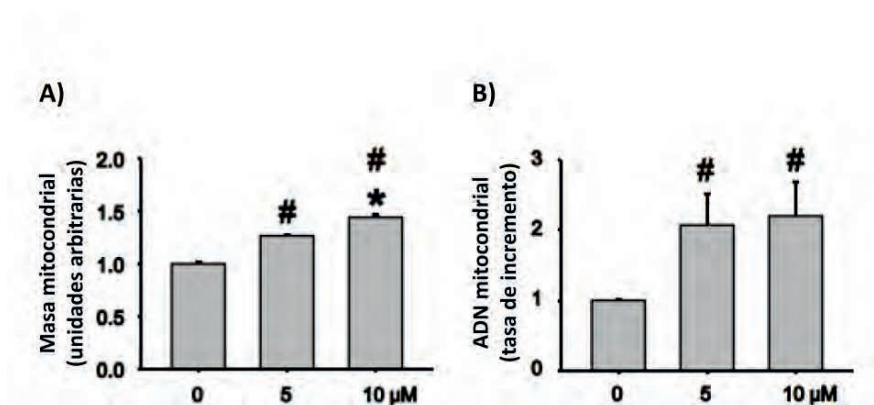


Fig. 14. El tratamiento con Ech A por 24 hs incrementa la masa mitocondrial (A) y el contenido de ADN mitocondrial (B) en cardiomioblastos H9c2 de rata. # indica $p < 0,05$ no tratados vs. tratados con Ech A. * indica $p < 0,05$ entre grupos tratados con Ech A 5 vs. 10 μM . Extraído y traducido de Jeong et al., 2014.

6.5 ¿Las Espinocromas son seguras?

Las Espinocromas están siendo estudiadas desde hace más de 20 años y en el transcurso de estas investigaciones se han generado dos formulaciones farmacéuticas aprobadas y comercializadas en Rusia.

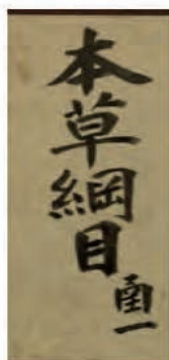
Estas formulaciones son: Gistochrome e HistoChrome. Una, desarrollada como tratamiento tópico para el glaucoma y la otra, como fármaco cardioprotector.



En combinación con trombolíticos, el HistoChrome previene eficazmente el daño inducido por reperfusión en el miocardio después de un infarto agudo.

Por otro lado, existe un conocimiento ancestral que proviene de oriente. Ya en 1647, aparecen, en el libro Materia médica de medicina china, los polvos de erizos de mar para curar afecciones como el dolor de cabeza, la flema y la inflamación.

CONOCIMIENTO ANCESTRAL



Medicina China
1647 Dinastia Ming

Materia Médica

Fig. 15. Libro Materia Médica publicado en 1647 indicando la importancia y el conocimiento sobre los erizos. Extraído de Li Zhongli, 1647



En Oriente, se comercializan suplementos dietarios que utilizan estas moléculas para el beneficio de la salud celular. Nuestros productos tienen aprobación regulatoria y son seguros para el consumo humano, básicamente porque los erizos de mar forman parte de la alimentación humana desde épocas ancestrales.

6.6 ¿Pueden generar alergias?

Como cualquier alimento, algunas personas pueden ser alérgicas, sin embargo, las Espinocromas son capaces de aliviar síntomas de alergia tipo I ya que inhiben al antígeno que estimula la degranulación de mastocitos y basófilos de una manera dependiente de la dosis.

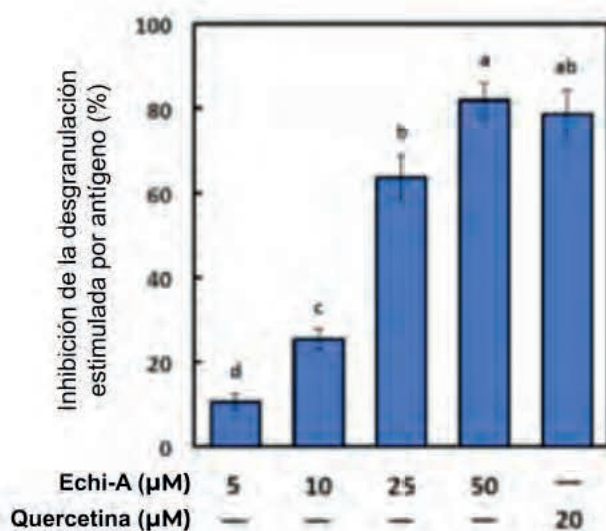
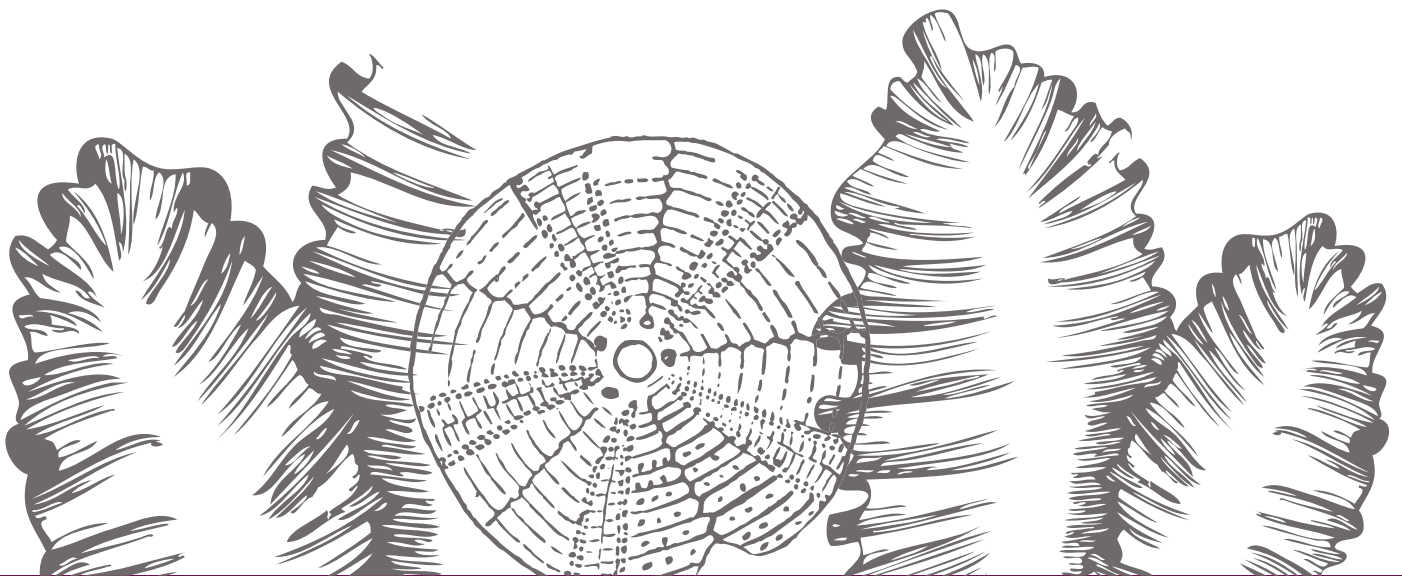


Fig. 16. El efecto inhibitor de las Espinocromas a 50 μM fue casi similar al de Quercetina a 20 μM, inhibiendo aproximadamente en un 80% la liberación de gránulos en células basófilas de rata (RBL-2h3). Extraído y traducido de Itoh et al., 2016.

Beneficios para salud de las Espinocromas





7. Beneficios para salud de las Espinocromas

A continuación, se resumen los beneficios encontrados de estas moléculas, con respaldo científico: pruebas médicas y pruebas de laboratorio en células e *in vivo*.

7.1 Las Espinocromas brindan defensa ante radicales libres

Como dijimos anteriormente, las Espinocromas al oxidarse, forman altas cantidades de peróxido de hidrógeno. Este peróxido de hidrógeno mimetiza la acción de la enzima endógena SOD. Así, actúa como segundo mensajero, generando un incremento general de la primera línea de defensa de radicales libres, pero también en la segunda línea, actuando como antioxidantes y quelantes de hierro.

En la tabla 1 podemos ver los resultados de un estudio en ratas diabéticas tratadas con Espinocromas. Se observa que EchA produce un aumento general de las enzimas GST, SOD y CAT activa, y también eleva las concentraciones de GSH y NO en ratas en comparación con los correspondientes grupos de diabéticos, mientras que la concentración de MDA disminuye significativamente ($P < 0,05$).

Tabla 1. Efecto de Echinochroma A sobre los parámetros de estrés oxidativo en riñón. Extraída y traducida de Soliman et al., 2016.

Efecto de Ech en los parámetros de estrés oxidativo en riñón				
Parámetro	Tipo de Diabetes	Grupos		
		Control	Diabetes	Ech
MDA (nmol/g de tejido)	T1DM	7.29 ± 0.10 ^a	10.6 ± 0.10 ^a	8.02 ± 0.06 ^a
	T2DM	6.34 ± 0.11 ^a	9.22 ± 0.09 ^a	7.14 ± 0.09 ^a
GSH (mg/g de tejido)	T1DM	26.20 ± 0.28 ^b	21.13 ± 0.16 ^a	24.13 ± 0.21 ^b
	T2DM	23.90 ± 0.14 ^a	20.60 ± 0.09 ^a	25.17 ± 0.23 ^b
NO (µmol/L)	T1DM	27.80 ± 0.16 ^b	23.60 ± 0.07 ^a	27.40 ± 0.35 ^b
	T2DM	25.40 ± 0.33 ^a	23.60 ± 0.27 ^a	35.00 ± 0.19 ^b
GST (U/g de tejido)	T1DM	4.20 ± 0.02 ^a	3.76 ± 0.04 ^a	5.05 ± 0.09 ^a
	T2DM	4.38 ± 0.08 ^{ab}	4.15 ± 0.03 ^a	4.85 ± 0.07 ^b
SOD (U/g de tejido)	T1DM	768.75 ± 6.56 ^b	637.50 ± 18.47 ^a	750.00 ± 4.07 ^b
	T2DM	878.32 ± 2.12 ^a	796.88 ± 5.75 ^a	835.63 ± 2.68 ^a
CAT (U/g de tejido)	T1DM	1.66 ± 0.01 ^a	1.43 ± 0.03 ^a	1.49 ± 0.02 ^a
	T2DM	1.89 ± 0.01 ^b	1.53 ± 0.02 ^a	1.80 ± 0.03 ^{ab}

Nota: Los valores en cada grupo representan el promedio de 6 ratas ± ES. Letras diferentes significan diferencias significativas ($P < 0.05$)



En humanos, las Espinocromas incrementan la producción de diversos metabolitos, resaltando la producción de glutatión debido al mecanismo anteriormente explicado.

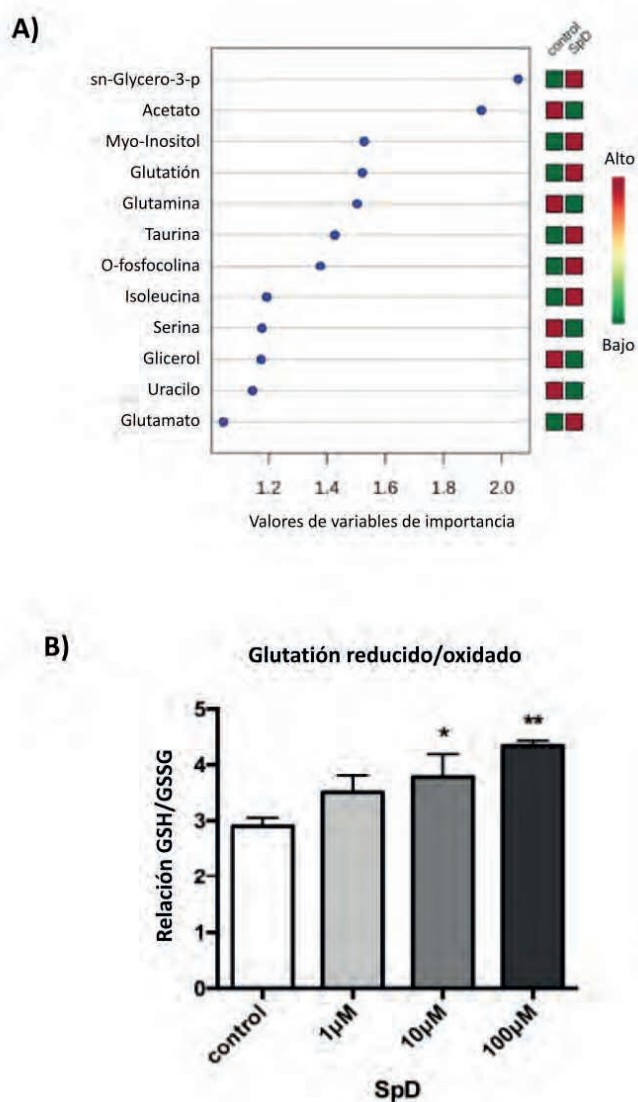


Fig. 17. Efectos de EchA en la producción de Glutatión en humanos. A) Las Espinocromas incrementan la producción de varios metabolitos, resaltando la producción de glutatión B) La Espinocroma D aumenta la tasa de glutatión reducido (GSH) sobre glutatión oxidado (GSSG) normalizada al glutatión total del control. * y ** indican $p < 0,05$ y $p < 0,01$ comparado con el control, respectivamente. Extraído y traducido de Yoon et al., 2018.



7.2 Las Espinocromas brindan protección cardíaca

Las espinocromas, específicamente la Echinochroma A, regulan la biogénesis mitocondrial en los cardiomiocitos mediante la regulación positiva de la transcripción de genes reguladores mitocondriales, como el factor transcripcional mitocondrial A (TFAM), el factor respiratorio nuclear (NRF-1) y el coactivador gamma del receptor activado por proliferador (PGC-1 α). A su vez inhiben la fosforilación de la serina-16 y la treonina-17, ubicadas en el centro activo del fosfolambano (fosfoproteína de membrana y principal regulador del receptor SERCA2A responsable de la transferencia de iones de calcio desde el citosol al retículo sarcoplasmático), previniendo la isquemia miocárdica, logrando reducir el daño de la zona de infarto en al menos un 50%.

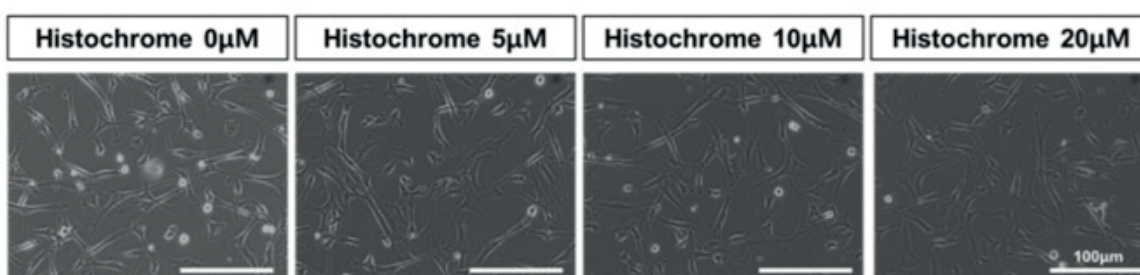
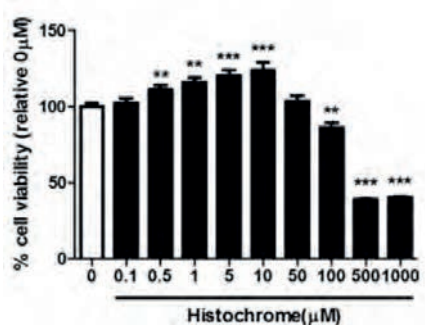


Fig. 18. Cardiomiocitos tratados con diferentes concentraciones de Echinochroma A (Histochochrome) durante 24 hs. La viabilidad se midió mediante el ensayo de viabilidad celular, proliferación y citotoxicidad (ensayo CCK). Los datos se presentan como media \pm desviación estándar (DE). **, $p < 0,01$ frente a 0 μM , ***, $p < 0,001$ frente a 0 μM . $n = 6$. El análisis morfológico de los cardiomiocitos pretratadas con Echinochroma A. Barra de escala = 100 μm . Extraído de Park et al 2019.



7.3 Las Espinocromas mejoran el sistema inmunológico

Las Espinocromas intensifican la cooperación intercelular de las células inmunes y aumentan el proceso y la presentación del antígeno, llevando al sistema inmunológico a un alto nivel de funcionamiento. Las Espinocromas son capaces de inducir cambios en el enlace las células T-helper y aumentar la cantidad de linfocitos B y antígenos leucocitarios humanos (HLA-DR), lo que desencadena la cooperación entre las células inmunes y aumenta el procesamiento y la presentación de antígenos. Esta relación entre las Espinocromas y la respuesta inmune se evidencia en estudios con el virus de la influenza en los cuales la administración de Ech A como coadyuvante de antiseros provoca un efecto diferencial en el tiempo, aumentando significativamente la respuesta inmune.

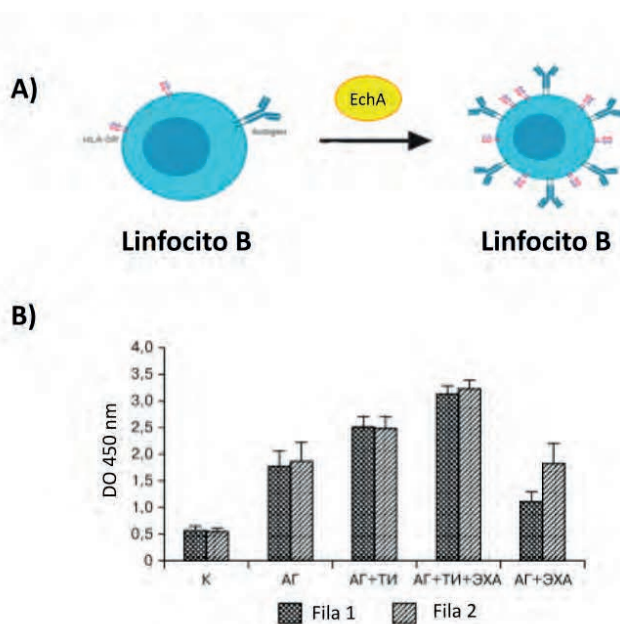


Fig. 19. Efectos de las Espinocromas en la respuesta inmune humana. A) EchA incrementa los antígenos leucocitarios (HLA-DR) en linfocitos B, estimulando el procesamiento y la presentación antigénica. Extraído y traducido de Rubilar et al., 2021. B) Contenido de anticuerpos anti-influenza en suero de ratas Wistar 10 y 30 días después de la inmunización con antígenos de la vacuna Inluvac a razón de 1 µg HA/ratón. K = control; AG = antígenos hemaglutinina (HA) de los virus de la influenza tipos A y B; эха = EchA; TI = TI Complejos. Fila 1: datos obtenidos 10 días después de la inmunización; Fila 2: datos obtenidos 30 días después de la inmunización. Extraído de Tsybul'skiĭ et al., 2012.



7.4 Las Espinocromas colaboran en la disminución de la inflamación celular

En general, los macrófagos M1 tienden a mediar en los efectos proinflamatorios excesivos y persistentes, mientras que se sabe que los macrófagos M2 contribuyen a la regeneración y resolución de tejidos de inflamación. Las Espinocromas son capaces de disminuir la secreción TNF- α derivado de Macrófagos M1 de una manera dependiente de la dosis. Por el contrario, las Espinocromas aumentan el nivel de secreción basal de IL-10, induciendo a los macrófagos M2. Este cambio en la respuesta inmune conduce a una disminución de la inflamación celular.

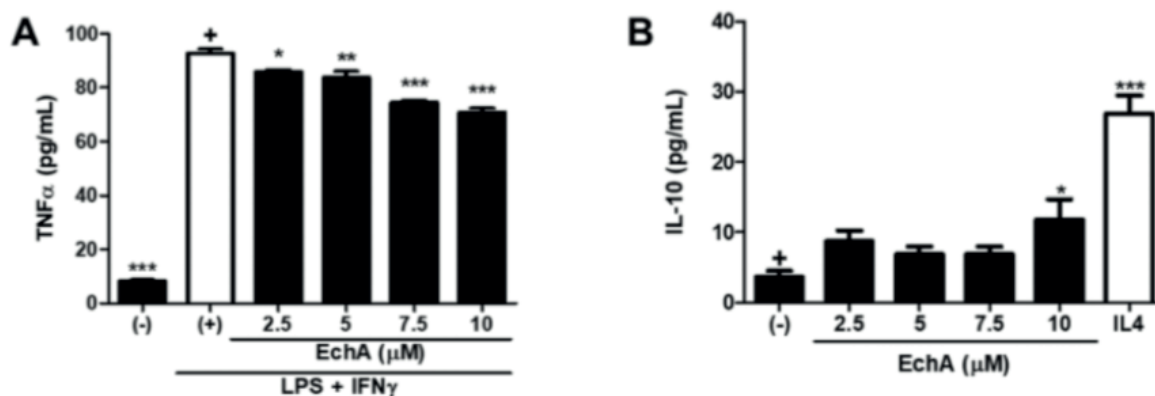


Fig. 20. Impacto de EchA sobre la polarización de macrófagos M1/M2 in vitro. EchA es capaz de disminuir la secreción TNF- α derivado de Macrófagos M1 de manera dosis-dependiente. B) EchA aumenta el nivel de secreción basal de IL-10, induciendo a los macrófagos M2. Extraído y traducido de Oh et al., 2019.



Las Espinocromas también regulan la respuesta inmunológica al promover la generación de células T reguladoras (Treg). Estas células T tienen un papel en la regulación o supresión de otras células del sistema inmunológico. Los Treg controlan la respuesta inmune sobre las partículas propias y extrañas (antígenos) y ayudan a prevenir enfermedades autoinmunes sin afectar a las poblaciones TH1 o TH2. Considerando que los Treg funcionan como un inmunomodulador clave que regula la activación de otras células Th, las Espinocromas podrían contribuir a corregir desequilibrios inmunológicos al estimular a la población Treg. Las TH1 son altamente efectivas en la eliminación de patógenos intracelulares y las TH2 son de gran importancia en la eliminación de microorganismos extracelulares y parásitos.

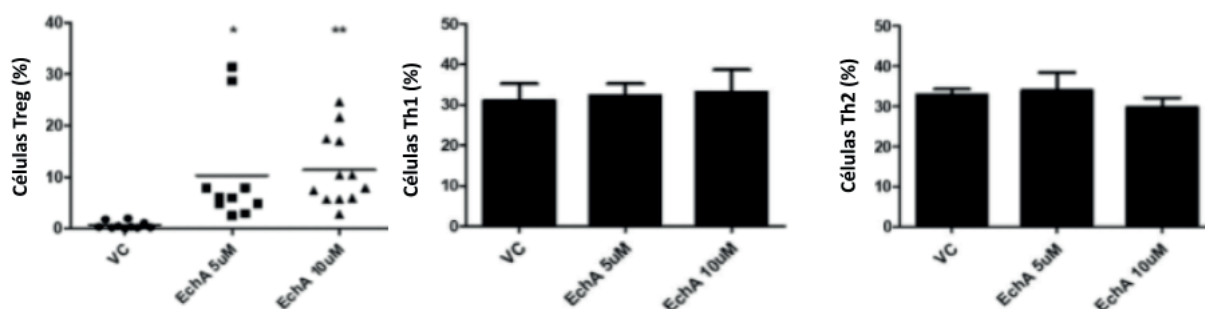


Fig. 21. Las Espinocromas inducen la generación de células T reguladoras (Treg) sin afectar a las poblaciones de células TH1 y TH2. A) EchA 5 μ M y 10 μ M incrementa el porcentaje de células Treg con respecto al valor control. * y ** indican $p < 0,05$ y $p < 0,01$ comparado con el control, respectivamente. B) y C) En ninguna de las concentraciones utilizadas en A), EchA afecta a las poblaciones de células TH1 (B) y TH2 (C) Extraído y traducido de Oh et al, 2019.



A su vez, las Espinocromas disminuyen la síntesis de las interleuquinas IL-1B, IL-6 e IL-8 y los factores pro inflamatorio TNF α y INF γ generando una disminución en la inflamación de las células y regulación de la respuesta inmunológica en humanos.

Tabla 2. Efecto de las Espinocromas en la síntesis de IL-1B, IL-6 e IL-8 y los factores pro inflamatorio TNF α y INF γ en humanos. Extraída y traducida de Artyukov et al., 2020.

Grupo (n)	IL-1 β (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	TNF α (pg/mL)	INF γ (pg/mL)	sTNF-RII (ng/mL)	sIL-1RII (ng/mL)	sIL-6R (ng/mL)
Control (n = 15)	25,6 \pm 1,8	37,9 \pm 2,7	35,0 \pm 1,9	44,9 \pm 3,8	42,8 \pm 4,7	26,4 \pm 2,4	60,2 \pm 4,5	3,4 \pm 0,3	7,9 \pm 0,2	61,4 \pm 3,4
Antes del tratamiento (n = 15)	27,3 \pm 1,3	38,9 \pm 2,9	39,0 \pm 3,9	45,7 \pm 4,9	47,7 \pm 9,3	26,6 \pm 4,3	63,3 \pm 14,1	3,5 \pm 0,1	8,1 \pm 1,2	60,2 \pm 3,6
Después del tratamiento (n = 15)	13,7 \pm 2,9	27,6 \pm 2,1	18,1 \pm 2,9	39,4 \pm 4,0	24,5 \pm 4,5	22,1 \pm 4,5	50,4 \pm 4,3	3,6 \pm 0,4	6,3 \pm 1,3	55,0 \pm 4,8

* las diferencias con el grupo Control y con el grupo Antes del tratamiento se calcularon con un valor de $p < 0.05$.
Abrebiaturas: IL: Interleuquina; TNF α : factor de necrosis tumoral; INF γ : interferón; sTNF-RII, sIL-1RII, sIL-6R: formas solubles de las interleuquinas correspondientes; n: tamaño de la muestra.

7.5 Las Espinocromas potencian las mitocondrias

Los tratamientos con Espinocromas han demostrado un incremento en la producción de ATP y la tasa de consumo de oxígeno en cardiomiocitos AC16. En comparación con el tratamiento con D-Galactosa, todos los análogos de Ech A utilizados presentaron valores más altos de producción de ATP. Ech A, y las Espinocromas B y E inclusive presentaron dicho efecto aún en presencia de peróxido de hidrógeno.

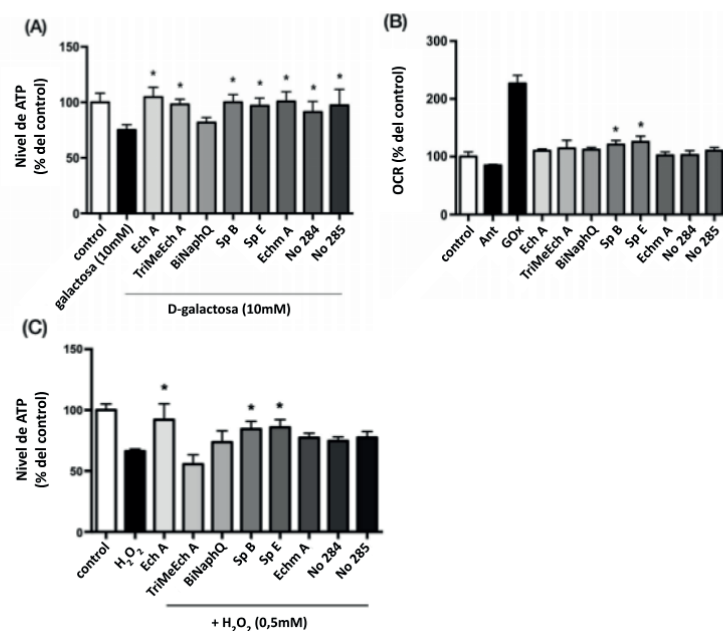


Fig. 22. Producción de ATP y tasa de consumo de oxígeno (OCR) inducidos por análogos de EchA en células AC16. (A) Producción de ATP. * indica un $P < 0,05$ comparado con el grupo tratado con D-galactosa 10 mM. (B) Cambios en la OCR. Antimicina A 100 μ M (Ant, inhibidor del complejo III) y glucosa oxidasa 1 mg/ml (GOx) se utilizaron como control negativo basado en células y control positivo libre de células, respectivamente. * indica $P < 0,05$ comparado con el control sin tratamiento. (C) Producción de ATP en presencia de peróxido de hidrógeno. Las células se trataron con o sin análogos de EchA con y sin peróxido de hidrógeno 0,5 mM por 24hs.. * indica $P < 0,05$ comparado con el grupo tratado con H₂O₂.
 Fuente y traducido de Yoon et al.,

Sumado a esto, se observó que el tratamiento de Ech A incrementa la masa mitocondrial de manera dosis-dependiente. El hecho de que también aumente el contenido de ADN mitocondrial refleja que Ech A efectivamente eleva la biogénesis y la fosforilación oxidativa.



7.6 Las Espinocromas actúan como protectores frente a citotóxicos

Las Espinocromas incrementan la supervivencia de las células y la producción de ATP contrarrestando el efecto citotóxico de la Doxorubicina, fármaco ampliamente utilizado en la quimioterapia del cáncer.

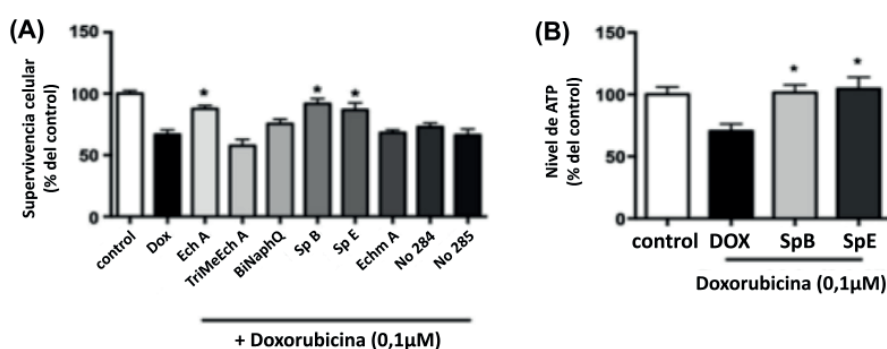


Fig. 23. Las Espinocromas protegen a las células de los efectos citotóxicos de la doxorubicina (0,1 μM). (A) EchA y las Espino-cromas B y E restablecen los valores normales de supervivencia celular, en presencia de doxorubicina. (B) las Espinocromas B y E (10 μM) incrementan la producción de ATP en presencia de doxorubicina (0,1 μM) a valores normales * indica p<0,05 comparado con el grupo Dox, tratado con doxorubicina 0,1 μM. Extraído y traducido de Oh et al, 2019.

7.7 Las Espinocromas mejoran el perfil lipídico

Las Espinocromas disminuyen el colesterol, los triglicéridos (TAG), el colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) e índice aterogénico del plasma (AIP) y también incrementan el nivel de apolipoproteína A1 (APOA1).

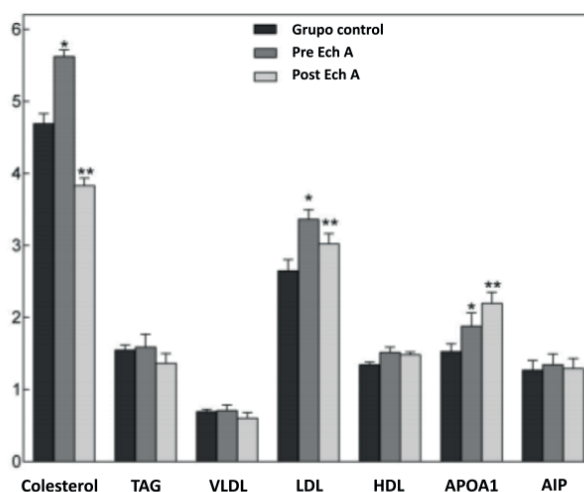


Fig. 24. El tratamiento con EchA mejora el perfil lipídico en pacientes con enfermedades cardiovasculares. TAG: triglicéridos; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; APOA1: apolipoproteína A1; AIP: índice aterogénico del plasma. Pre Ech A: antes del tratamiento con Ech A; Post Ech A: después del tratamiento con Ech A. * indica $p < 0,05$ comparando los resultados del tratamiento con Ech A contra el grupo control. ** indica $p < 0,05$ comparando los resultados antes y después del tratamiento con Ech A. Extraído y traducido de Artyukov et al., 2020.

7.8 Las Espinocromas disminuyen la peroxidación lipídica

Los valores de TPO TOA FR y MDA mostraron una disminución evidenciando el efecto antirradical, antioxidante y propiedades vasodilatadoras de las Espinocromas.

Tabla 3. Indicadores de peroxidación lipídica en el grupo control y en pacientes con enfermedades cardiovasculares, antes y después del tratamiento con Ech A. Extraída y traducida de Artyukov et al., 2020.

Grupo (n)	TPO (Unidades)	FR (Unidades)	NO ($\mu\text{mol/L}$)	MDA Eritrocitos (nmol/gHb)	MDA Plasma ($\mu\text{mol/L}$)	TAA (%)	TOA (%)
Control (n = 15)	449,0 \pm 54,6	73,4 \pm 3,4	13,9 \pm 0,3	9,84 \pm 0,31	3,54 \pm 0,21	115,77 \pm 1,85	13,49 \pm 1,45
Antes del tratamiento (n = 15)	445,0 \pm 60,0	72,8 \pm 3,1	14,1 \pm 0,4	10,50 \pm 0,40	3,61 \pm 0,22	110,0 \pm 2,1	13,60 \pm 0,87
Después del tratamiento (n = 15)	334,0 \pm 26,0*	67,2 \pm 2,6*	14,5 \pm 0,7	10,17 \pm 0,24*	2,88 \pm 0,23*	110,0 \pm 2,9	12,0 \pm 0,58*

* las diferencias con el grupo Control y con el grupo Antes del tratamiento se calcularon con un valor de $p < 0,05$.
Abbreviations: TPO: actividad peroxidasa total; FR: radicales libres en suero sanguíneo; NO: óxido nítrico; MDA: malondialdehído; TAA: actividad antioxidante total; TOA: actividad oxidante total; n: tamaño de la muestra.



7.9 Las Espinocromas mejoran el metabolismo de los carbohidratos

Las Espinocromas también benefician al metabolismo de carbohidratos al mejorar el perfil de los indicadores del metabolismo de carbohidratos en pacientes humanos sin afecciones glucémicas. Por otro lado, también disminuyen significativamente, la concentración de glucosa y la actividad de la enzima arginasa, mientras que aumenta la actividad de G6PD y la concentración de insulina en grupos de ratones diabéticos. Este dato es importante porque la deficiencia de G6PD causa hiperglucemia, lo que hace que haya más glucosa disponible para la producción no enzimática de productos finales de glicosilación avanzada (AGE), lo que también provoca un aumento de los aniones superóxido y la extinción del óxido nítrico. El efecto hipoglucemiante de las Espinocromas involucra cuatro vías principales: la regeneración del páncreas, la disminución de la resistencia a la insulina, el aumento de la producción de insulina y el mejoramiento de la homeostasis de la glucosa.

Tabla 4. Indicadores del metabolismo de carbohidratos en pacientes con enfermedades cardiovasculares, antes y después del tratamiento con Ech A. Extraída y traducida de Artyukov et al., 2020.

Glucosa (mmol/L) Antes del tratamiento	Glucosa (mmol/L) Después del tratamiento	Lactato (mmol/L) Antes del tratamiento	Lactato (mmol/L) Después del tratamiento	Péptido-C (ng/mL) Antes del tratamiento	Péptido-C (ng/mL) Después del tratamiento
3,20 ± 0,08	3,06 ± 0,13	2,02 ± 0,18	1,79 ± 0,12	2,14 ± 0,27	2,43 ± 0,34

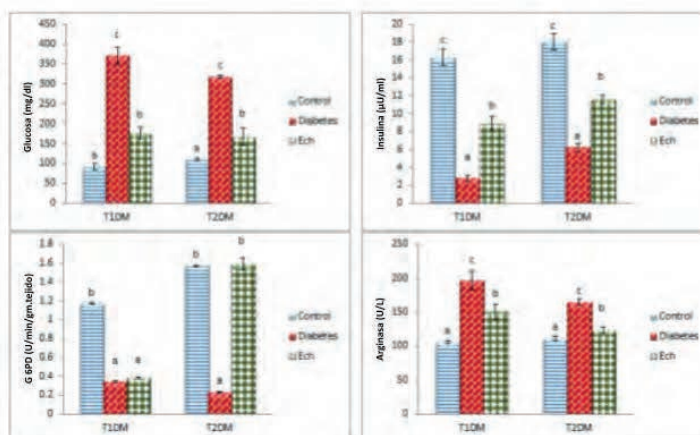


Fig. 25. El tratamiento con EchA mejora los niveles de los marcadores de diabetes en ratas diabéticas. Los valores representan los promedios de 6 individuos por grupo ± error estándar. Letras distintas implican diferencias significativas ($P < 0.05$). Extraído y traducido de Mohamed et al., 2016.

7.10 Las Espinocromas tienen un efecto positivo en el me-tabolismo de las grasas y el peso corporal

El peso corporal disminuyó significativamente en ratas diabéticas alimentadas con dietas ricas en grasas, cuando se las combinó la dieta con Espinocromas. En otro experimento, se observó que dos semanas de entrenamiento físico fueron suficientes para aumentar la distancia recorrida, y la resistencia, comparada con los controles entrenados sin ejercicio, en ratas alimentadas con dietas ricas en grasas combinadas con Espinocromas. De esta forma, las espinocromas incrementan el metabolismo y aceleran la pérdida de peso, especialmente en una dieta rica en grasas como puede ser una dieta cetogénica.

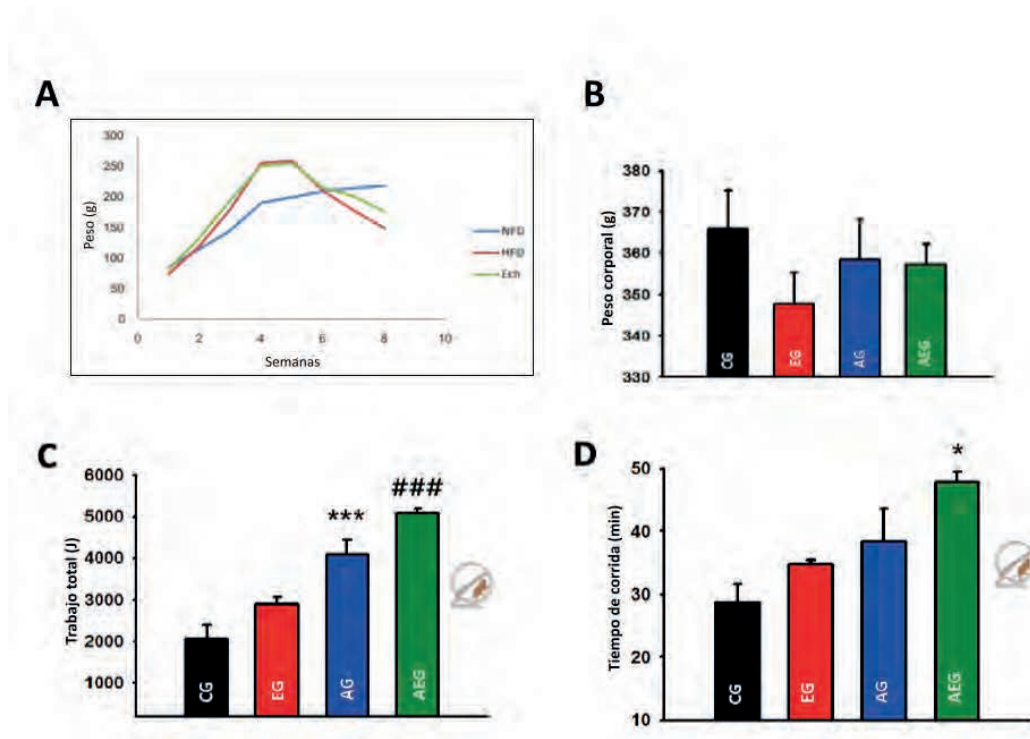


Fig. 26. El tratamiento con Ech A mejora el peso corporal durante la diabetes y la capacidad aeróbica durante el ejercicio en ratas. A) La dieta con Ech A disminuye el peso corporal en ratas con diabetes tipo II. NFD: dieta control; HFD: dieta de alto contenido graso; Ech: dieta con Echinocroma A. Extraído y traducido de Mohamed et al., 2016. B) En ratas normales sometidas a ejercicio, el tratamiento con Ech A no afecta significativamente el peso corporal. C) El tratamiento con Ech A aumenta la capacidad de trabajo en estado normal y durante el ejercicio aeróbico. D) El tratamiento con Ech A aumenta el tiempo de resistencia al agotamiento en estado normal y durante el ejercicio aeróbico. CG: grupo control, EG: grupo tratado con Ech A, AG: grupo de ejercicio aeróbico, AEG: grupo aeróbico tratado con Ech A. Los resultados se expresan como el promedio \pm error estándar. * $p < 0,05$, CG y EG vs. AEG; *** $p < 0,001$ CG y EG vs. AG; ### $p < 0,001$, todos los grupos vs. AEG. Extraído y traducido de Seo et al., 2015.

7.11 Las Espinocromas reducen el estrés oxidativo en los pulmones

Las Espinocromas protegen a los pulmones tratados con Bleomicina y nivelan el estrés oxidativo, previniendo el desarrollo de la hipertrofia del tejido conectivo interalveolar y peribronquial linfoide en filtración. También pueden normalizar la relación de densidades y volumen de tabiques interalveolares y la luz alveolar.

Tabla 5. Efecto de Bleomicina (BM) y Ech A en parámetros de quimioluminiscencia (unidades relativas) en homogenatos de pulmón de ratas albino de 50 días. Extraído y traducido de Lebed'Ko et al., 2015.

Parámetro	Ratas intactas	BM	BM + Ech A
Ssp	0,085 ± 0,005	0,212 ± 0,012*	0,125 ± 0,007**
Sind-1	0,700 ± 0,050	2,070 ± 0,130*	1,170 ± 0,090**
H	0,570 ± 0,030	1,630 ± 0,100*	0,920 ± 0,070**
Sind-2	2,030 ± 0,100	6,550 ± 0,280*	2,940 ± 0,120**
H	1,200 ± 0,080	3,600 ± 0,150*	1,730 ± 0,100**
Sluc	0,070 ± 0,005	0,182 ± 0,011*	0,095 ± 0,007**

Nota. $p < 0,05$ en comparación con *animales intactos, **BM

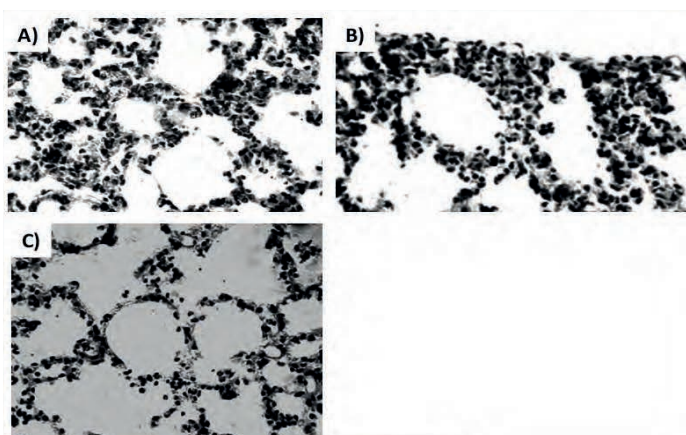


Fig. 27. Ech A revierte la hipertrofia del tejido conectivo intersticial interalveolar en pulmones de ratas tratadas con Bleomicina. Tinción: Hematoxilina & Eosina. Magnificación: 400x. A) Hipertrofia del tejido conectivo intersticial interalveolar luego de la administración de Bleomicina. B) Hipertrofia del tejido conectivo intersticial interalveolar en la zona subpleural luego de la administración de bleomicina. C) Ausencia de hipertrofia del tejido conectivo intersticial interalveolar luego de la administración de Bleomicina y Ech A. Extraído y traducido de Lebed'Ko et al., 2015.



7.12 Las Espinocromas ayudan a prevenir problemas cognitivos

Las Espinocromas aumentan el diámetro de las arterias cerebrales, el flujo sanguíneo cerebral y disminuyen la ansiedad en estudios en animales.

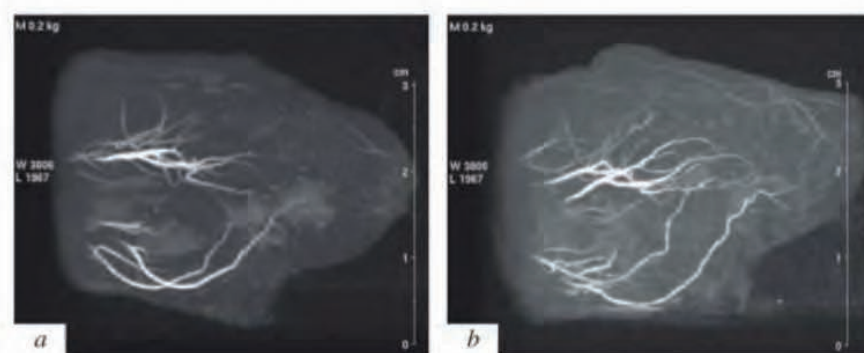


Fig. 28. Las tomografías de cerebro de ratas OXY antes (a) y después (b) del tratamiento con Ech A indican un aumento en el diámetro arterial y flujo de sangre cerebral. Extraído y traducido de Agafonova, Kolosova et al., 2007.

Las Espinocromas son capaces de inhibir la Acetilcolinesterasa de una manera dosis dependiente. Esto toma mucha relevancia, porque los inhibidores de acetilcolinesterasa se utilizan en el tratamiento de diversos trastornos neuromusculares y se consideran potentes agentes terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA). Las Espinocromas al eliminar el ROS, particularmente con óxido nítrico, inhiben a la Acetilcolinesterasa de modo irreversible y no competitivo, sin citotoxicidad en las células H9c2 y A7r5.

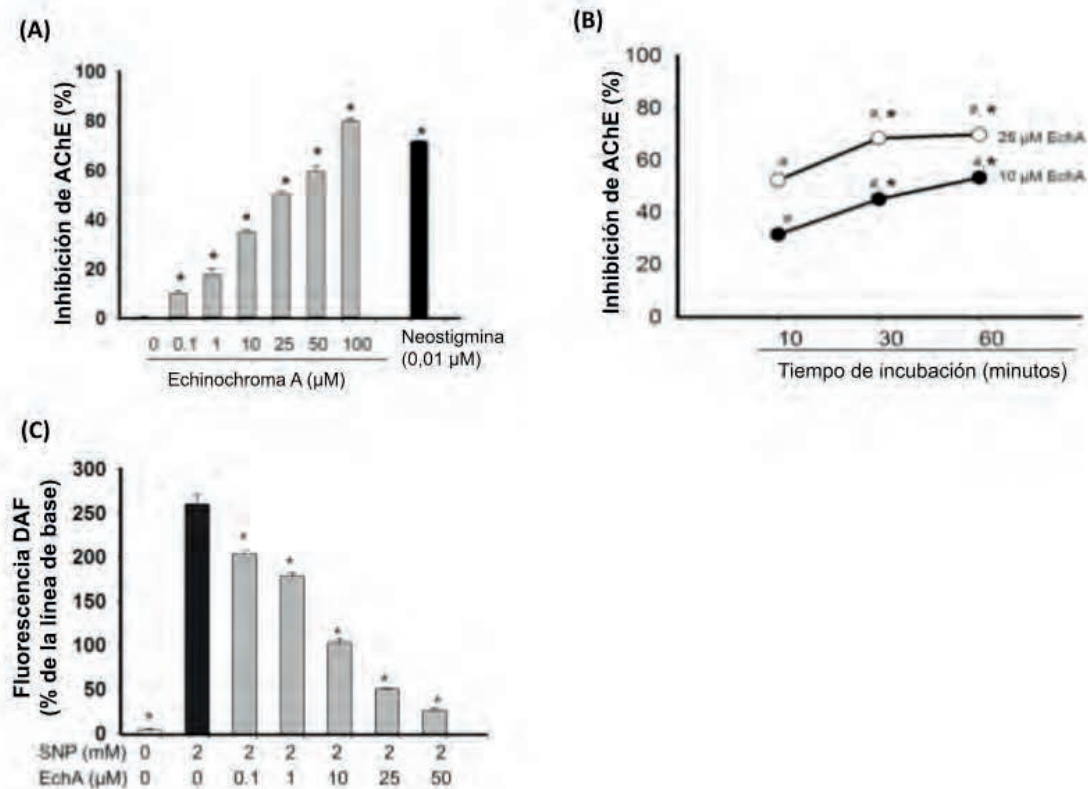


Fig. 29. Ech A inhibe la acetilcolinesterasa (AChE) de manera dosis-dependiente. A) Neostigmina se utilizó como control positivo para la actividad de AChE. * indica $p < 0,05$ vs. AChE sola. B) # indica $p < 0,05$ vs. AChE sola a diferentes tiempos de incubación; * indica $p < 0,05$ vs. AChE con Ech A a 10 minutos de incubación. C) Ech A elimina óxido nítrico (NO). La producción de NO, indicada como un incremento de la fluorescencia DAF, se ve disminuida de manera dosis-dependiente con la administración de Ech A en células A7r5. Nitroprusiato de sodio (SNP) se utilizó como fuente de NO. * indica $p < 0,05$ vs. 2 mM SNP. Extraído y traducido de Lee et al., 2014.



Las Espinocromas también presentan un efecto neuroprotector que puede tener relevancia a la hora de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, el cual es un trastorno crónico caracterizado por síntomas motores cardinales y una amplia gama de síntomas no motores. Se encontró que las Espinocromas actúan activando la síntesis y acumulación de HSP70 en promonocitos humanos, revirtiendo el proceso de neurodegeneración. Esto se evidencia por el aumento de neuronas con tirosina hidroxilasa, previniendo las alteraciones motoras típicas de la etapa clínica de la enfermedad. El efecto neuroprotector causado por la elevación de HSP70 en neuronas nigrales se debe a la capacidad de la proteína chaperona para prevenir la agregación de α -sinucleína y la activación de la microglía.

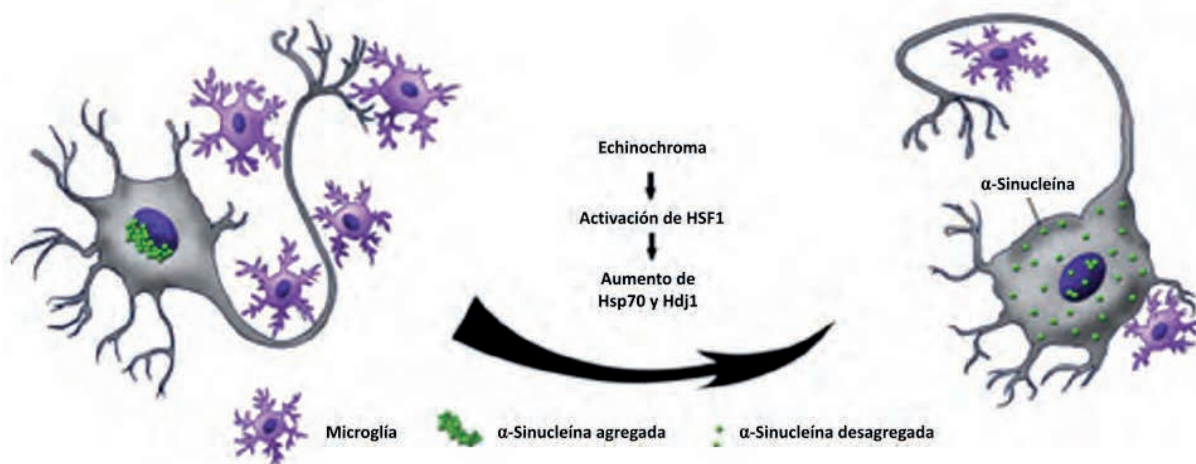


Fig. 30. Ech A posee un efecto neuroprotector en la enfermedad de Parkinson a través de promover la desagregación de la α -sinucleína y la desactivación de la microglía. Extraído y traducido de Ekimova et al., 2018.



7.13 Las Espinocromas previenen el envejecimiento celular

Las Espinocromas han demostrado cambios positivos en síntomas menopáusicos como la obesidad abdominal, la osteoporosis, la sequedad y envejecimiento de la piel, así como también en la boca y los ojos secos. Las Espinocromas incrementan la síntesis de colágeno. De esta forma son efectivas en prevenir el envejecimiento.

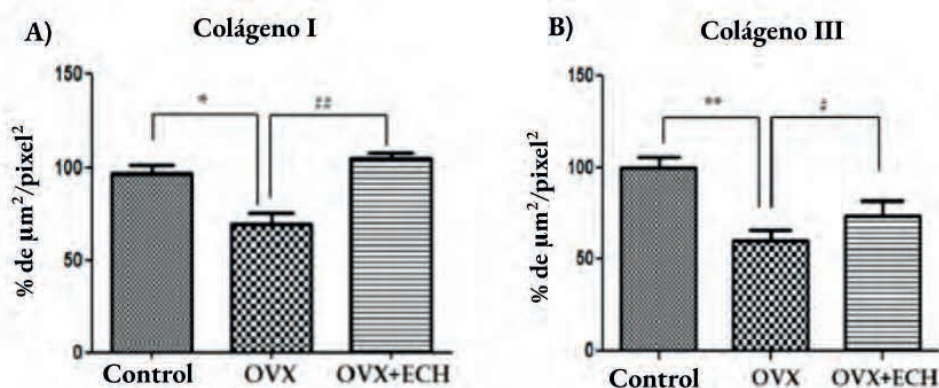


Fig. 31. Ech A incrementa los niveles de colágeno I (A) y III (B) en ratas ovariectomizadas. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$. OVX: grupo ovariectomizadas; OVX+ECH: ovariectomizadas + tratamiento con Ech A. Extraído y traducido de Kim et al., 2020.

Las Espinocromas aplicadas en forma tópica en humanos mejoran el estado de la piel gracias a que mantienen el pH y disminuyen el eritema y la pérdida de agua transepidérmica.

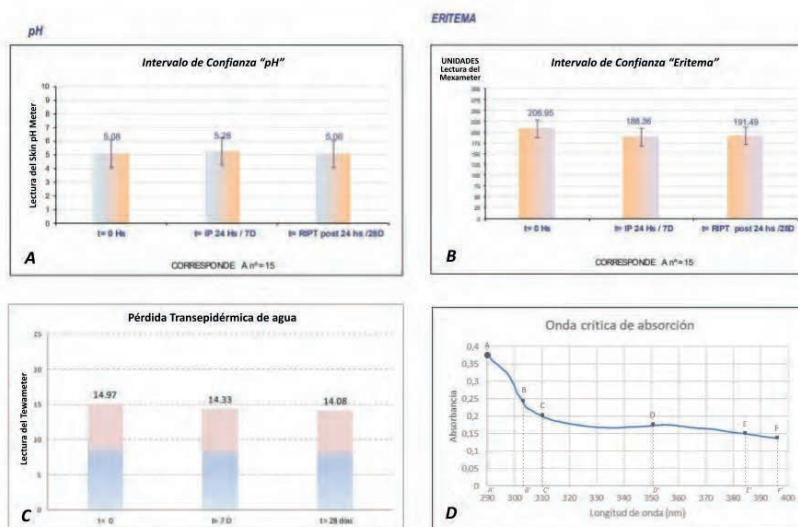


Fig. 32. Las Espinocromas mantienen el pH de la piel (A), disminuyen el eritema (B), disminuyen la pérdida de agua transepidérmica (C) y brindan protección contra los rayos UVB y UVA en un 90% (D).

7.14 Las Espinocromas previenen la caída del cabello

Las Espinocromas no sólo detienen la calvicie, sino que además incrementan la generación y el grosor del pelo. Las Espinocromas inhiben la actividad de la 5 α -reductasa, y por lo tanto tienen un excelente efecto de inhibición de la producción de DHT, que provoca la caída del cabello. Así, las Espinocromas previenen la caída del cabello y promueven su crecimiento.

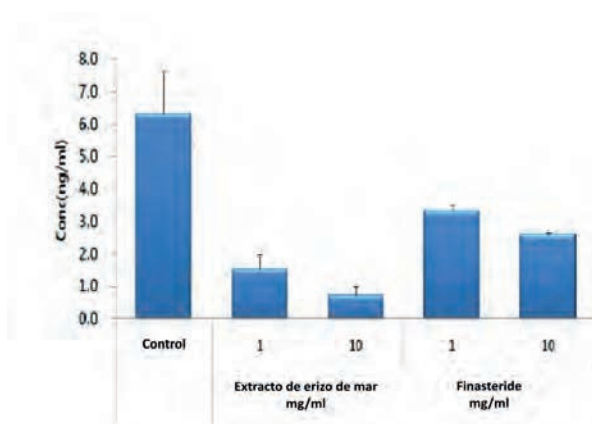


Fig. 33. La producción de DHT se reduce con el tratamiento con extracto de erizo de mar. Se utilizó Finasterida como control positivo. Extraído y traducido de KR101274868B1.



Las Espinocromas son un tesoro de mar. Parecen Moléculas simples y pequeñas pero sus efectos son mucho más complejos y grandes.

Las Espinocromas, a través de sus amplia participación en cascadas intracelulares, son capaces de generar beneficios diversos y ubíquos en nuestras células, generando así una mejoría sistémica de numerosos síntomas que involucran a todos nuestros sistemas.

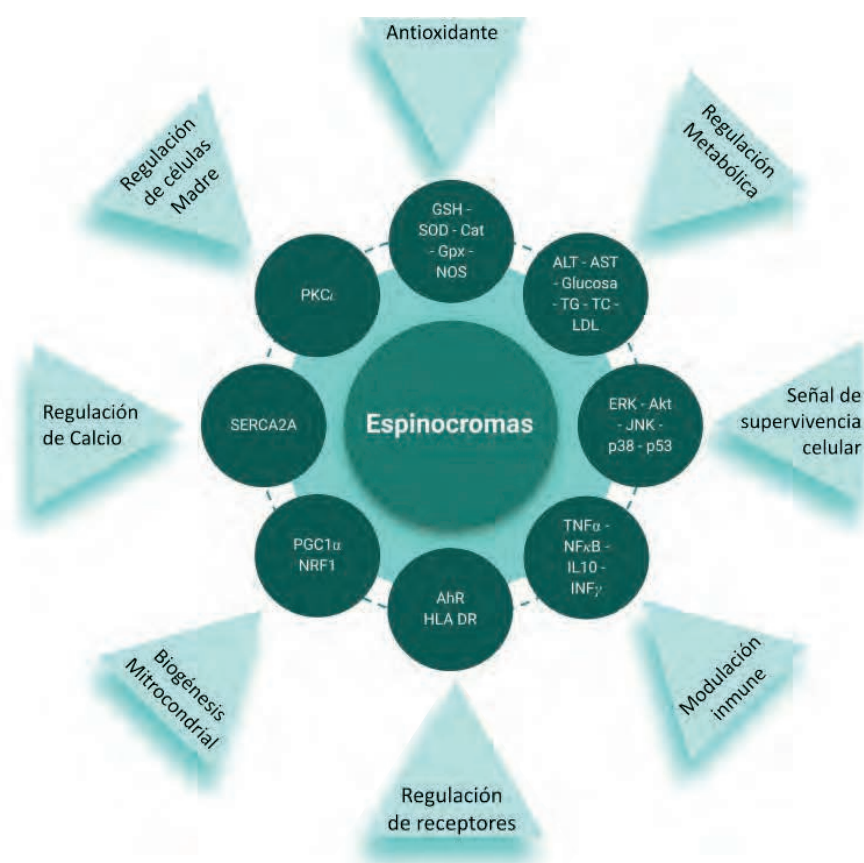


Fig. 34. Resumen de las funciones biológicas, moléculas target y beneficios para la salud de las Espinocromas.

Defensa ante radicales libres	Mejora del sistema inmune	Disminución de la inflamación celular	Potenciación mitocondrial
Protección ante citotoxicidad	Mejora del perfil lipídico	Disminución de la peroxidación lipídica	Mejora del metabolismo de carbohidratos
Efectos en el metabolismo	Disminución del peso corporal	Reducción del estrés oxidativo pulmonar	Prevención de problemas cognitivos
Aumento del colágeno corporal	Disminución de eritema de la piel	Protección UV	Prevención de la caída del cabello



Nuestras formulaciones

Promarine Antioxidants, utiliza todas las ventajas de las Espinocromas en los huevos no fecundados de los erizos de mar para generar suplementos dietarios con un extraordinario cuidado celular.

Nuestras formulaciones están pensadas no sólo para proveer de Espinocromas, sino para generar complejos nutricionales brindando beneficios desde el interior celular.

Uno de nuestros productos está siendo utilizado en pruebas médicas en Fase 3 para secuelas COVID-19 en el Hospital General de Agudos "Donación Francisco Santojanni", el Hospital General de Agudos "José M. Ramos Mejía" y el Hospital "Francisco J. Muñiz". El objetivo de esta formulación es bajar la inflamación celular producida por el COVID-19. Al momento del lanzamiento de este e-book nos encontramos realizando el protocolo.

Seguimos desarrollando fórmulas para potenciar los efectos de nuestros productos.



Referencias bibliográficas

Agafonova I. G., Kolosova N. G., Mishchenko N. P., Chaikina E. L. & Stonik V. A. (2007). Effect of Histo-chrome on brain vessels and research and exploratory activity of senescence-accelerated OXYS rats. Translated from Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny, 143, 446 – 450.

Artyukov A. A., Zelepuga E. A., Bogdanovich L. N., Lupach N. M., Novikov V. L., Rutckova T. A. & Kozlovskaya E. P. (2020). Marine polyhydroxynaphthoquinone, Echinochrome A: Prevention of atherosclerotic inflammation and probable molecular targets. Journal of Clinical Medicine, 9, 1494. <https://doi.org/10.3390/jcm9051494>

Ballinger S. W. (2005). Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. Free Radical Biology and Medicine, 38, 1278 – 1295. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.02.014. PMID: 15855047.

Bruneton J. (1991). Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia, ACRIBIA, S.A., España.

Bruneton J. (2001). Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales, 2a ed. ACRIBIA, S. A., España.

Ekimova I. V., Plaksina D. V., Pastukhov Y. F., Lapshina K. V., Lazarev V. F., Mikhaylova E. R., Polonik S. G., Pani B., Margulis B. A., Guzhova I. V. & Nudler E. (2018). New HSF1 inducer as a therapeutic agent in a rodent model of Parkinson's disease. Experimental Neurology 306, 199 – 208. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.04.012>.

Hsieh Y. J., Lin L. Ch. & Tsai T. H. (2005). Determination and identification of Plumbagin from the roots of *Plumbago zeylanica* L. by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 1083, 141 – 145.

Itoh T., Fujiwara A., Ninomiya M., Maeda T., Ando M., Tsukamasa Y. & Koketsu M. (2016). Inhibitory effects of Echinochrome A, isolated from shell of the sea urchin *Anthocardaris crassispina*, on antigen-stimulated degranulation in rat basophilic leukemia RBL-2H3 cells through suppression of lyn activation. Natural Product Communications, 11, 1303–1306. <https://doi.org/10.1177/1934578x1601100930>

Jeong S. H., Kim H. K., Song I. S., Noh S. J., Marquez J., Ko K. S., Rhee B. D., Kim N., Mishchenko N. P., Fedoreyev S. A., Stonik V. A. & Han J. (2014). Echinochrome A increases mitochondrial mass and function by modulating mitochondrial biogenesis regulatory genes. Marine Drugs 12, 4602 – 4615. doi:10.3390/md12084602



Jomova K. & Valko M. (2011) Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283, 65 – 87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2011.03.001>

Kim J. M., Kim J. H., Shin S. C., Park G. C., Kim H. S., Kim K., Kim H. K., Han J., Mishchenko N. P., Vasileva E. A., Fedoreyev S. A., Stonik V. A. & Lee B. J. (2020). The protective effect of Echinochrome A on extracellular matrix of vocal folds in ovariectomized rats. *Marine Drugs* 18, 77. doi:10.3390/md18020077

KR101274868B1: Composition for preventing hair loss and improving hair condition comprising an extract of asidian tunic.

Kuklinski C. 2000. *Farmacognosia*, Omega, España.

Lebed'ko O. A., Ryzhavsii B. Y. & Demidova O. V. (2015). Effect of antioxidant Echinochrome A on Bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 159, GENERAL PATHOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY DOI 10.1007/s10517-015-2960-3

Lee S. R., Pronto J. R. D., Sarankhuu B. E., Ko K. S., Rhee B. D., Kim N., Mishchenko N. P., Fedoreyev S. A., Stonik V. A. & Han J. (2014). Acetylcholinesterase inhibitory activity of pigment Echinochrome A from sea urchin *Scaphechinus mirabilis*. *Marine Drugs*, 12, 3560–3573. <https://doi.org/10.3390/md12063560>

Zhongli L. (1647). *The Materia Medica original*. Editorial Ancient Chinese medicine Press ISBN-10: 7800138046

Mohamed A. S., Soliman A. M. & Marie M. S. (2018). The possible hypoglycemic mechanisms of Echinochrome. *Current diabetes reviews*, 14, 334–338. <https://doi.org/10.2174/1573399813666170505120119>

Mohamed A. S., Soliman A. M. & Marie M. A. (2016). Mechanisms of echinochrome potency in modulating diabetic complications in liver. *Life sciences*, 151, 41 – 49.

Oh S. J., Seo Y., Ahn J. S., Shin Y. Y., Yang J. W., Kim H. K., Han J., Mishchenko N. P., Fedoreyev S. A., Stonik V. A. & Kim H. S. (2019). Echinochrome A reduces colitis in mice and induces in vitro generation of regulatory immune cells. *Marine Drugs* 17, 622. <https://doi.org/10.3390/md17110622>

Pham Huy L. A., He H. & Pham Huy C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science*, 4, 89 – 96.



Reuter S., Gupta S. C., Chaturvedi M. M. & Aggarwal B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*, 49, 1603 – 1616. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.

Ríos-Hoyo A., Cortés M. J., Ríos-Ontiveros H., Meaney E., Ceballos G. & Gutiérrez-Salmeán G. (2015). Obesity, metabolic syndrome, and dietary therapeutical approaches with a special focus on nutraceuticals (Polyphenols): A Mini-Review. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 84, 3 – 4. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000198>.

Salah EL-Din E. Y., Mohamed A. S., Farag N. A. & Tawfik A. R. A. (2019). Echinchrome pigment isolated from sea urchin improves female rat's fertility. *American Journal of Biomedical Science & Research*, 3(2). AJBS-R.MS.ID.000651. DOI: 10.34297/AJBSR.2019.03.000651.

Seo D. Y., McGregor R. A., Noh S. J., Choi S. J., Mishchenko N. P., Fedoreyev S. A., Stonik V. A. & Han J. (2015). Echinochrome A improves exercise capacity during short-term endurance training in rats. *Marine Drugs*, 13, 5722 – 5731. doi: 10.3390/md13095722.

Soliman A. M., Mohamed A. S., Marie M. S. (2016). Echinochrome pigment attenuates diabetic nephropathy in the models of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*, 19, 464 – 470. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8039>

Thomson R. H. (1957). *Naturally occurring quinones*. Butterworths Scientific Publications, USA.

Tsybul'skiĭ A. V., Popov A. M., Artiukov A. A., Mazeĭka A. N., Kostetskiĭ É., Sanina N. M. & Krivoshapko O. N. (2012). Enhancing the immunogenic activity of inﬂuvac vaccine in the use of adjuvant TI complexes modified by echinochrome A. *Voprosy Virusologii*, 57, 23 – 7. Russian.

Yoon C. S., Kim H. K., Mishchenko N. P., Vasileva E. A., Fedoreyev S. A., Stonik V. A. & Han J. (2018). Spinochrome D attenuates Doxorubicin-induced cardiomyocyte death via improving Glutathione metabolism and attenuating oxidative stress. *Marine drugs*, 17, 2. <https://doi.org/10.3390/md17010002>

Yoon C. S., Kim H. K., Mishchenko N. P., Vasileva E. A., Fedoreyev S. A., Shestak O. P., Balaneva N. N., Novikov V.L., Stonik V. A. & Han J. (2019). The protective effects of Echinochrome A structural analogs against oxidative stress and doxorubicin in AC16 cardiomyocytes. *Molecular and Cellular Toxicology*, 15, 407–414. <https://doi.org/10.1007/s13273-019-0044-6>.

Rubilar, Tamara

Espinocromas : el tesoro del erizo de mar / Tamara Rubilar ; Clara Volonteri. - 1a ed ilustrada. - Puerto Madryn : Tamara Cynthia Rubilar Panasiuk, 2022.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

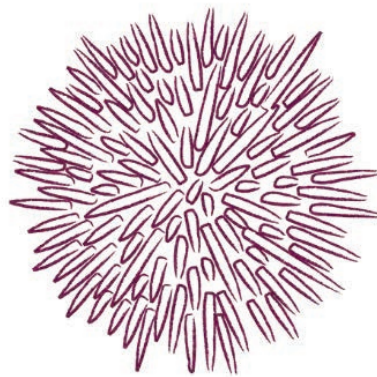
ISBN 978-987-88-4799-3

1. Alimentos Saludables. 2. Ciencias Naturales. 3. Nutrición. I. Volonteri, Clara. II. Título.
CDD 641.302

ISBN 978-987-88-4799-3



9 789878 847993



promarine
ANTIOXIDANTS®