

Ergotioneina: principio activo de uso potencial en la industria agroalimentaria y médico-farmacéutica

Alberto Renato Inca-Torres^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0003-0890-2896>
Anabell del Rocío Urbina-Salazar^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-5219-2698>
Juan Bautista¹ <https://orcid.org/0000-0001-9567-5390>

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Sevilla. C/ Profesor García González 2. 41012-Sevilla. España.

²Departamento de Ciencias de la Vida y de la Agricultura, Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE. Av Gral Rumiñahui s/n. Sangolquí. Ecuador. PO BOX 171-5-231B.

*Autor de correspondencia e-mail: creny_11@hotmail.com

RESUMEN

La Ergotioneina (ERG) es un aminoácido soluble en agua. Es un fuerte y estable antioxidante. Tiene la capacidad de formar complejos con cationes metálicos, ayuda a prevenir la generación de ROS y protege las células del estrés oxidativo. La ERG ha recibido mucha atención como un agente terapéutico debido a sus propiedades químicas, se acumula en ciertos órganos donde se requiere su efecto, tiene posibles funciones fisiológicas como citoprotector con resultados exitosos *in vitro* y posibles *in vivo* al ser analizados sobre modelos animales. Actúa en la lesión pulmonar, disfunción hepatorenal y lesión por isquemia/reperfusión en el hígado y el intestino delgado y presenta posibles efectos beneficiosos en la salud vascular. Además, ERG ejerce un efecto protector contra las radiaciones UV, protege la piel de la oxidación y daño al ADN, y la membrana mitocondrial contra la oxidación. Gran parte del daño de la piel por la radiación UV está mediado por la generación de ROS. El objetivo de esta revisión fue profundizar en los conocimientos sobre los avances recientes de las propiedades de la ERG, su cuantificación y las principales propiedades que tiene este componente para ser utilizado como principio activo en la industria agroalimentaria y médico-farmacéutico debido a su función como posible agente terapéutico y potente antioxidante.

Palabras clave: *Agaricus bisporus*, antioxidante natural, citoprotector, estrés oxidativo, nutraceútico

Ergothioneine: active principle of potential use in the agri-food and medical-pharmaceutical industry

ABSTRACT

Ergothioneine (ERG) is a water soluble amino acid, it is a strong and stable antioxidant. It has the ability to form complexes with metal cations helping to prevent the generation of ROS, it protects cells from oxidative stress. ERG has received much attention as a therapeutic agent due to its chemical properties, it accumulates in certain organs where its effect is required, it has possible physiological functions as a cytoprotector with successful results *in vitro* and possible *in vivo* when analyzed on animal models, it acts in lung injury, hepatorenal dysfunction, and ischemia/reperfusion injury in the liver and small intestine and has potential beneficial effects on vascular health. ERG exerts a protective effect against UV radiation, protects the skin from oxidation and DNA damage, protecting the mitochondrial membrane against oxidation. Much of the skin damage from UV radiation is mediated by the generation of ROS. The objective of this review was to deepen the knowledge of recent advances in the properties of ERG, its quantification and the main properties that this component has to be used as an active principle in the agrofood and medical-pharmaceutical industry due to its role as possible therapeutic agent and powerful antioxidant.

Keywords: *Agaricus bisporus*, cytoprotective, natural antioxidant, nutraceutical, oxidative stress

INTRODUCCIÓN

Los tioles y tionas juegan un papel fundamental en las células procariotas y eucariotas debido a que están involucradas en diversas reacciones biológicas tales como homeostasis redox intracelular, especies reactivas de oxígeno (ROS) y desintoxicación de especies reactivas del nitrógeno (RNS), señalización celular, transcripción y adaptaciones metabólicas. El glutatión (GSH) es el tiol más abundante tanto en eucariotas como en procariotas que fue redescubierto en 1929 (Antelmann y Helmann, 2011).

Las bacterias Gram-positivas no tienen la capacidad de producir GSH, es por ello que han desarrollado tioles y tionas de bajo peso molecular entre los que se encuentra la ergotioneína (ERG) (Sao *et al.*, 2013; Jones *et al.*, 2014; Richard-Greenblatt *et al.*, 2015; Saini *et al.*, 2016), que permiten regular ciertas facetas de su fisiología y patogénesis (Fahey, 2001).

La ERG es uno de los amortiguadores redox conocidos más antiguos y más extensamente estudiados (Cumming *et al.*, 2018). Fue aislada por primera vez en 1909 por Charles Tanret de *Claviceps purpurea* Tul. (Tanret, 1909). Es sintetizada por ciertas bacterias que pertenecen al orden Actinomycetales y también por cianobacterias (Pfeiffer *et al.*, 2011). La ERG ha llegado a ser un compuesto natural de gran interés por su potencial como agente terapéutico, y su posible uso como suplemento dietético, debido a su alta evidencia frente a distintas enfermedades. El objetivo de esta revisión fue profundizar los conocimientos sobre los avances recientes de las propiedades de la ERG, su cuantificación y las principales propiedades que tiene este componente para ser utilizado como principio

activo en la industria agroalimentaria y médico-farmacéutico debido a su función como posible agente terapéutico y potente antioxidante. Además, aporta elementos sobre la importancia de utilizar fuentes naturales para su obtención como es el caso de los hongos comestibles, por ejemplo *Agaricus bisporus* (J.E. Lange).

PROPIEDADES, SÍNTESIS, ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LA ERGOTIONEÍNA

ERG (2- mercaptohistidina trimetilbetaina), Nombre IUPAC (2S)-3-(2-Tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-yl)-2-(propanoato de trimetilamonio), es un aminoácido soluble en agua derivado de la histidina, es un fuerte y estable antioxidante, no tiene sabor ni olor debido a su inusual grupo tion (-S = H) (Melville, 1959; Vit *et al.*, 2015; Leisinger *et al.*, 2019). Tiene un peso molecular de 229.30 g mol⁻¹ y un alto límite de solubilidad acuosa de 0.9 M a 25 °C. Existe como un tautómero entre las formas tiol y tiona (Figura 1), pero a pH fisiológico existe predominantemente como tiona lo que le hace resistente a la autooxidación (Cheah y Halliwell, 2012; Halliwell y Gutteridge, 2015).

Otra de las propiedades importantes de ERG es que el potencial redox estándar de la pareja tiol-disulfuro es de -0.06 V en contraste con otros tioles naturales que típicamente oscilan entre -0.2 y -0.32 V. Debido a estas propiedades la ERG presenta una mayor estabilidad en condiciones fisiológicas, y por lo tanto no se somete fácilmente a la autooxidación tan rápidamente como otros tioles antioxidantes como el glutatión (GSH) que pueden generar radicales libres durante el proceso. La ERG tiene la capacidad de eliminar especies oxidantes que no son radicales libres (Stampfli *et al.*, 2020).



Figura 1. Estructuras tautómeras de la Ergotioneína.

La ERG es sintetizada por hongos y por ciertas bacterias pertenecientes al orden de *Actinomycetales* y cianobacterias (Pfeiffer *et al.*, 2011; Liao y Seebeck, 2017; Cumming *et al.*, 2018). Además, se ha encontrado la presencia de ERG en varios alimentos tales como maíz, avena, frijol, hígado y champiñón entre otros. Además, se ha identificado la presencia de una cantidad considerable de ERG en *A. bisporus* (Inca-Torres, 2019).

La ERG es retenida ávidamente por los seres humanos y se acumula prominente en varias células y tejidos en altas concentraciones (100 μ M - 2 mM) (Tang *et al.*, 2018). Se almacena donde el estrés oxidativo es especialmente alto, como en el caso de eritrocitos, hígado, riñón, médula ósea, líquido seminal y córnea de los ojos (Cheah y Halliwell, 2012). La ERG se concentra en las mitocondrias de los mamíferos, lo que sugiere un papel funcional en la protección contra el superóxido mitocondrial (Paul y Snyder, 2010). Las células humanas no producen ERG, sin embargo, puede ser sintetizado a través de la dieta. Aunque tiene una distribución relativamente amplia, no se considera un componente dietético esencial. Estudios realizados en pruebas *in vitro* basados en una dieta agotada no revelaron síntomas y cambios fisiológicos debido a su deficiencia. Sin embargo, a pesar de la limitada variedad de organismos capaces de producirlo y la incapacidad de ser sintetizados por animales superiores, la ERG fue identificada en la sangre de los cerdos por dos grupos independientes, como un factor que interviene en las mediciones de ácido úrico (Forster *et al.*, 2015; Yu *et al.*, 2020).

Debido a que la ERG se puede encontrar en una variedad de productos alimenticios y que está presente en tejidos humanos y animales, ha recibido mucha atención como un agente terapéutico por sus propiedades antioxidantes y su acumulación preferencial dentro de ciertos órganos (Kerley *et al.*, 2017; Chaves *et al.*, 2019; Tanaka *et al.*, 2019; Takusagawa *et al.*, 2019). Además, por sus propiedades químicas, posibles funciones fisiológicas como citoprotector con resultados exitosos *in vitro* y posibles *in vivo* (Cheah y Halliwell, 2012), que sugieren que la ERG actúa como un antioxidante en condiciones de alto estrés oxidativo (Williamson *et al.*, 2020), disfunción hepatorenal y lesión por isquemia /

reperfusión en el hígado (Bedirli *et al.*, 2004), y en el intestino delgado, al ser analizados sobre modelos animales (Sakrak *et al.*, 2008) y su uso como nutraceútico (Cencic y Chingwaru, 2010; Kraemer *et al.*, 2012; Borodina *et al.*, 2020).

Identificación de la ERG

Existen diferentes métodos de análisis que se pueden utilizar para la identificación de ERG, entre estos: ensayos químicos y técnicas colorimétricas (Dubost *et al.*, 2006). Sin embargo, la falta de especificidad y sensibilidad de ciertos métodos analíticos utilizados antiguamente, puede crear dudas sobre los datos obtenidos de ERG. La evolución constante de estos métodos ha logrado que el análisis de ERG en muestras biológicas sea sensible y específico (Dunn *et al.*, 2013).

El método más utilizado para su identificación es HPLC-MS, el cual se lleva a cabo comúnmente en dos columnas Econosphere C18 (Alltech Associates, Deerfield, IL) siendo cada columna de 250 mm x 4.6 mm, con un tamaño de partícula de 5 μ m conectado en tándem. Se utiliza una fase móvil isocrática de 50 mM de fosfato de sodio en agua con 3% de acetonitrilo y 0.1% de trietilamina ajustada a un pH de 7.3 con un caudal de 1 ml por minuto. Se emplea un detector UV-VIS equipado con una longitud de onda de 254 nm. El volumen de inyección es de 10 μ l; las columnas deben estar a temperatura ambiente. La ERG se cuantifica controlando la absorbancia a 254 nm y se compara el área del pico de la muestra con las áreas de los picos obtenidos a partir de diferentes concentraciones del estándar auténtico. Todos los datos se expresan en miligramos de ERG por gramo de masa seca (mg ERG / g m.s). Mediante HPLC se ha cuantificado ERG en champiñón (*A. bisporus*) y se ha referido que contiene de 0.20 – 0.31 mg g⁻¹ (Inca-Torres, 2019).

Transporte

Al identificar que ERG se acumula en partes específicas del organismo se requiere de su transporte hacia los demás órganos, pero la ERG al estar cargada positivamente a pH fisiológico impermeabiliza las membranas plasmáticas e impide el paso de este

componente hacia el resto de órganos (Tschirka *et al.*, 2018; Pochini *et al.*, 2019). Se han estudiado factores necesarios para la captación como la temperatura y la cantidad de sodio, el uso de un transportador de cationes orgánicos de proteína portadora novela tipo 1 (OCTN-1) específico para ERG, que ayude a atravesar la membrana celular y se distribuya hacia el resto del organismo (Grigat *et al.*, 2007; Nakamura *et al.*, 2008; Tucker *et al.*, 2019). OCTN-1 se encuentra principalmente en el riñón, la tráquea y la médula ósea, pero su existencia en otros tipos de células no se ha explorado (Koepsell *et al.*, 2007). La expresión de receptor OCTN-1 es responsable de la acumulación de ERG en las células.

El gen *SLC22A4* codifica una proteína de membrana integral OCTN-1, que se presume que porta cationes orgánicos como tetraetilamonio a través de la membrana plasmática (Gründemann, 2012) que facilita el transporte de compuestos específicos independientemente de su pH (Wu *et al.*, 2000). A diferencia de OCTN2, que está predominantemente involucrado en el transporte de carnitina, OCTN-1 tiene poca actividad de translocación de carnitina, lo que sugiere que es probable que haya otra función fisiológica para el transporte (Lamhonwah y Tein, 2006) teniendo en cuenta que el sustrato clave de este transportador es la ERG (Gründemann *et al.*, 2005). El gen *SLC22A4* que codifica OCTN-1 y su silenciamiento inhibe la captación de ERG (Paul y Snyder, 2010). Del mismo modo, mediante el análisis metabólico de OCTN-1 *knockout* (OCTN-1^{-/-}) se pudo determinar ausencia de otros mecanismos de captación ya que la mayoría de tejidos del animal en estudio se encontraban parcialmente deficientes de ERG, es decir, los sujetos en estudio eran más susceptibles al estrés oxidativo y experimentaron mayor letalidad (Kato *et al.*, 2010).

FUNCIÓNES DE LA ERG EN EL ORGANISMO HUMANO

La ERG en el organismo humano desempeña varios papeles importantes entre estos se incluyen: factor en bioenergética, regulador de la expresión génica y regulador inmunitario (Laurenza *et al.*, 2008), agente quelador de cationes (Zhu *et al.*, 2011; Servillo

et al., 2015), suplemento dietético, efecto protector contra la radiación UV, entre otros. Sin embargo, la propiedad más estudiada hasta hoy en día es su posible función como antioxidante y citoprotector (Cheah y Halliwell, 2021).

Antioxidante

En estudios realizados *in vitro* y muy pocos *in vivo*, se demostró su efectividad, a diferencia de otros compuestos como el caso de flavonoides que poseen propiedades antioxidantes *in vitro* pero *in vivo* son ineficaces (Taverne *et al.*, 2018). En un estudio realizado por Carbonero-Aguillar *et al.* (2019), se evaluó el efecto de extractos naturales de hongos (*A. bisporus*) enriquecidos con el antioxidante ergotioneina, en la reducción de la acumulación de lípidos en las células HepG2. Estos extractos disminuyeron la concentración intracelular de lípidos, el tamaño de las gotas de lípidos y el contenido de TG intracelular, además disminuyeron la lipogénesis hepática mediante la activación de SREBP1c.

Los antioxidantes en general actúan sinérgicamente neutralizando los radicales libres formados en el cuerpo humano y con ello disminuyen la incidencia y prevalencia de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Entre estas se destacan el cáncer, diabetes, cirrosis, enfermedades cardiovasculares e inflamatorias, procesos de envejecimiento, entre otras. Los antioxidantes son sistemas utilizados para contrarrestar el exceso de radicales libres en el organismo.

Más de un siglo después de su descubrimiento, se ha demostrado ampliamente que la ERG es un eliminador efectivo de peróxido de hidrógeno (H₂O₂), peróxidos lipídicos, radical superóxido (O₂⁻), radical perhidroxilo (HO₂⁻), oxígeno singlete (1O₂), (Khonde y Jardine, 2015; Sharma *et al.*, 2016) radical hidroxilo (OH⁻), y derivados de óxido nítrico (NO). Sin embargo, la eliminación de radicales hidroxilo no asegura que sea un mecanismo de acción antioxidante *in vivo*, ya que la mayoría de las biomoléculas pueden reaccionar con la misma rapidez, (OH⁻) y muchos se encuentran en niveles mucho mayores que la ERG (Tao *et al.*, 2021).

La ERG ha sido reconocida como un aminoácido antioxidante que se encuentra presente en

algunos alimentos (Murphy *et al.*, 2011; Ruszczycky y Liu, 2017; Matsuda *et al.*, 2020). La concentración de ERG en tejido humano y de mamífero es de 1-2 mM, lo que indica que puede servir como un antioxidante natural debido a que tiene la capacidad para inhibir la muerte celular causada por el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y para inhibir la oxidación del ADN por peroxinitrito (ONOO⁻). Posee actividad intrínseca de radicales anti-hidroxilo (•OH) (Franzoni *et al.*, 2006), es tamponante de tiol no tóxico *in vivo* y podría ser utilizado en preparaciones farmacéuticas donde se desee una estabilidad oxidativa (Mitsuyama y May, 1999). Además, el compuesto se elimina rápidamente del sistema circulatorio y se retiene en el cuerpo con un metabolismo mínimo, permitiendo que no se degrade ni se metabolice fácilmente y sea excretado intacto en la orina a diferencia de otros antioxidantes, que se metabolizan (Mayumi *et al.*, 1978).

La ausencia de toxicidad, alta potencia y propiedades antioxidantes de amplio espectro, junto con la alta solubilidad en agua y estabilidad a pH fisiológico, hacen que la ERG, al ser comparado especialmente con otros antioxidantes convencionales existentes, sea un candidato muy atractivo para proteger las células endoteliales contra el estrés oxidativo (Inca-Torres, 2019).

El efecto antioxidante de la ERG en el organismo depende de la concentración administrada y de la cantidad que es absorbida por las células, que depende exclusivamente del transportador OCTN-1. (Gründemann *et al.*, 2005). Este efecto puede explicarse debido a su capacidad para formar complejos estables con cobre, zinc e iones de hierro.

Estas propiedades antioxidantes de ERG han favorecido a la industria alimentaria, inhibiendo la decoloración de carnes rojas y pescados y además logrando que sus propiedades organolépticas no se pierdan, mientras en crustáceos previene la peroxidación lipídica y la actividad melanocítica (formación de manchas negras de melanina debido a la acción de la fenoloxidasas) para su adecuada preservación (Encarnacion *et al.*, 2010).

Citoprotector

La expresión selectiva del gen *slc22a4* (codificación del transportador de ERG, OCTN-

1) y la presencia de la ERG en órganos y células que son propensas al estrés oxidativo y la inflamación, sugieren un posible papel fisiológico citoprotector (Cheah *et al.*, 2016; Halliwell *et al.*, 2016). Existen diversos estudios *in vitro* que demuestran que la ERG puede actuar como citoprotector (Jang *et al.*, 2004; Markova *et al.*, 2009), pero pocos son los estudios realizados *in vivo*. En un estudio realizado en ratas se administró la ERG de forma oral y se consiguió proteger los ácidos grasos contra la oxidación inducida por nitrilotriacetato férrico tanto en el riñón como en el hígado (Lam-Sidun *et al.*, 2021). Además, tras una administración crónica de ERG se consiguió inhibir la peroxidación lipídica del cerebro, y se protegió contra la lesión neuronal inducida por cisplatino y mejoró la cognición en el ratón (Song *et al.*, 2010).

Cheah *et al.* (2017) investigaron la administración de ERG pura a voluntarios humanos sanos y se monitoreó su captación y farmacocinética. Este fue el primer estudio realizado en humanos, en el que se evaluó la absorción dependiente de la dosis y la acumulación de ERG después de la administración oral diaria de 5 o 25 mg ERG durante 7 días, y su aclaramiento y posibles efectos beneficiosos durante los siguientes 28 días (Cheah *et al.*, 2017). Los datos demostraron que ERG fue absorbido y retenido ávidamente por el cuerpo humano. Los niveles de ERG en plasma fueron significativamente elevados durante el periodo de administración de una manera dependiente de la dosis y disminuyeron gradualmente en las semanas posteriores a la administración final. Los niveles de ERG en la orina aumentaron con la dosis y el tiempo de administración. A pesar de que, la excreción global de ERG permaneció baja en comparación con los niveles de ERG en plasma y sangre total, lo que indicó que ERG fue absorbida y retenida predominantemente por el cuerpo luego de la administración oral. Después de la administración de ERG, se observaron algunas tendencias decrecientes en los biomarcadores de daño oxidativo e inflamación, que incluyeron alantoína (oxidación de urato), 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (daño del ADN), 8-iso-PGF₂α (peroxidación lipídica), carbonilación de proteínas, y proteína C-reactiva. Sin embargo, la mayoría de los cambios no fueron significativos.

Se llegó a la conclusión de que aún no se sabe si la administración de ERG en humanos beneficia a las personas 'en riesgo' mediante la modulación del estrés oxidativo y la inflamación y si los niveles basales más bajos de ERG aumentan el riesgo de enfermedad (Cheah *et al.*, 2016). Se necesitará de más trabajos e investigaciones para elucidar esta interrogante científica.

Los efectos antioxidantes y citoprotectores de la ERG en células endoteliales microvasculares de cerebro humano sugirieron que la ERG puede preservar la integridad endotelial y, por lo tanto, prevenir la disfunción vascular, particularmente en condiciones relacionadas con el estrés oxidativo, como la diabetes. Además, cabe destacar que en una comparación con la vitamina C la ERG fue más potente en la protección de la integridad endotelial y la función vascular, lo que refleja los posibles efectos beneficiosos de la sustancia en lo que respecta a la salud vascular (Li *et al.*, 2014).

Quelador de iones metálicos

Otra de las propiedades de la ERG es que tiene la capacidad de formar complejos con cationes metálicos divalentes como: Cobre (Cu^{2+}), Mercurio (Hg^{2+}), Zinc (Zn^{2+}), Cadmio (Cd^{2+}), Cobalto (Co^{2+}), Hierro (Fe^{2+}) y Níquel (Ni^{2+}) (Hanlon, 1971), formando complejos de ERG a ion de metal, siendo el más estable el complejo con el ion cobre debido a que tiene la mayor constante de formación. La formación de estos complejos en el cuerpo ayuda a prevenir su participación en la generación de ROS.

Además, ERG protege tanto el ADN como la proteína contra el daño oxidativo inducido por el cobre (causado por el cobre y el peróxido de hidrógeno) mediante la formación de un complejo de ERG-Cu redox inactivo que es relativamente estable y por lo tanto no se descompone para generar radicales (Rahman *et al.*, 2003; Laurenza *et al.*, 2008; Zhu *et al.*, 2011; Gökçe *et al.*, 2018). Se ha demostrado que la ERG en concentraciones altas en el semen de animales y humanos, previenen la inhibición del cobre de la motilidad espermática.

Efecto protector UV

Estudios indican que la ERG ejerce un efecto protector contra las radiaciones UV, protege

la piel de la oxidación y daño al ADN, protegiendo la membrana mitocondrial contra la oxidación. Gran parte del daño de la piel por la radiación UV está mediado por la generación de ROS (Decome *et al.*, 2005; Hseu *et al.*, 2020). Varios estudios han demostrado los efectos citoprotectores de la ERG contra el daño inducido por UV y la muerte celular. Los queratinocitos expuestos a la radiación UV mostraron una disminución considerable en la viabilidad celular junto con un aumento de cinco veces en la actividad de caspasa-9, pero la adición de ERG fue capaz de aumentar significativamente la viabilidad celular y disminuir la actividad de caspasa-9 (Botta *et al.*, 2008; Markova *et al.*, 2009).

Otro estudio demostró que la ERG suprime la expresión del factor de necrosis tumoral- α (TNF α) y la metaloproteínasa-1 de la matriz resultante de la irradiación UV de los fibroblastos (Obayashi *et al.*, 2005). Además, que una de sus propiedades físicas le brinda la capacidad de bloquear el daño de los rayos ultravioleta debido a que puede absorber la luz en el rango de UV (Bazela *et al.*, 2014). Productos para la piel que contienen ergotioneína incluyen Cellex-C Advanced-C Neck Firming Cream, Kinerase Pro Therapy Ultra Rich Night y Osmotics 'Renovage' Cellular Longevity Serum (Hyde *et al.*, 2010).

Efecto antiinflamatorio

Un factor que contribuye a enfermedades crónicas por la edad es la inflamación. Una de las posibles soluciones a esto es eliminarla mediante la ingesta de alimentos funcionales con propiedades antiinflamatorias (Perry, 2004; Gu *et al.*, 2010). Se ha encontrado que los pacientes con artritis reumatoide levemente activa tenían niveles de eritrocitos y monocitos significativamente mayores en ERG y estos niveles estaban estrechamente relacionados con la expresión del ARNm de OCTN-1. Silenciar la expresión de OCTN-1 en células eritroides que alteran la captación de ERG es proapoptótica. Por lo tanto, se ha descrito que las propiedades antiapoptóticas de la ERG promueve la supervivencia de las células inmunes por el aumento de ERG que estimula la inflamación (Nakamura *et al.*, 2007). Aunque estudios realizados indican que los niveles elevados de ERG pueden ser secundarios, ya que al elevarse OCTN-1 aumentaría la ERG promoviendo una mayor

inflamación a través de la prolongación de la supervivencia de las células inmunes mencionadas anteriormente (Taubert *et al.*, 2009; Beelman *et al.*, 2020).

Efectos contra la neurodegeneración

Investigadores como Wu *et al.* (2000) y Kobayashi *et al.* (2004), mediante el análisis por RT-PCR detectaron la expresión de OCTN-1 en el hígado, el riñón, el tejido intestinal y en niveles más bajos en el cerebro. De acuerdo con esto existen diversos informes que cuantifican ERG en tejido cerebral entre 0.3 y 1 mg por 100 g. Ello ha indicado que ERG posee la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Además, se ha demostrado que la ERG posee efectos citoprotectores en células neuronales frente a la oxidación (Pike *et al.*, 1991; Yatin *et al.*, 1999).

ERG en enfermedad cardiovascular

La ERG y sus efectos inmunomoduladores podrían ser beneficiosos para inhibir la inducción aterogénica de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión (Martin, 2010; Servillo *et al.*, 2017). La evidencia del papel protector de la ERG contra las enfermedades cardiovasculares proviene de los estudios de isquemia / reperfusión (IR), un proceso que involucra estrés oxidativo producido por ROS el implicado como mediador en la patogénesis de la aterosclerosis y otros trastornos cardiovasculares (Libby *et al.*, 2011). La ERG ha demostrado proteger el tejido cardíaco y hepático del daño *in vivo* durante IR (Sakrak *et al.*, 2008; Smith *et al.*, 2020).

Otro mecanismo de la ERG como protector que ya se ha demostrado es que los quelantes de hierro y cobre sirven como protectores al disminuir la producción de radicales libres durante la IR (Arkadopoulos *et al.*, 2010).

ERGOTIONEINA PARA ALIMENTOS FUNCIONALES

La necesidad de comprender claramente los mecanismos moleculares básicos responsables de las acciones de los alimentos como biofactores, conlleva a tener un especial interés en ciertos compuestos que pueden ser utilizados para mejorar la salud y reducir el riesgo de enfermedades relacionadas con

el envejecimiento (Aruoma *et al.*, 2012). Varios estudios sugieren que los antioxidantes provenientes de extractos de frutas y verduras poseen la capacidad de controlar mecanismos complejos implicados en el mantenimiento de una fisiología saludable. Teniendo en cuenta que la ERG es sintetizada por microorganismos en el suelo y puede ser activamente absorbida mediante la dieta, ha llegado a ser uno de los compuestos altamente potenciales para la industria alimentaria debido a su función como posible agente terapéutico, ya que posee numerosas propiedades mencionadas anteriormente que pueden ser beneficiosas para la salud y reducir tanto el riesgo como la progresión de enfermedades (Benson *et al.*, 2012; Repine y Elkins, 2012; Weigand-Helle *et al.*, 2012; Naveen y Baskaran, 2018).

Existe una demanda creciente de ERG para utilizarse como un componente en suplementos dietéticos (Aruoma *et al.*, 2012). Un ejemplo son los formulados a base de vitaminas, minerales, aminoácidos, entre estos la ERG que es ambivalente debido a que actúa como antioxidante para prevenir el daño del tejido muscular asociado con la generación de radicales libres de oxígeno durante el ejercicio de alta intensidad, y a la vez aumenta el rendimiento físico (Wang *et al.*, 2016).

ERGOTIONEINA EN LA INDUSTRIA AGROALIMENTARIA

En los últimos años los problemas de seguridad alimentaria conllevan a un cambio en la industria alimentaria mundial. Cada vez son más los consumidores que prefieren los alimentos que contienen aditivos alimentarios naturales. Por tanto, es necesario satisfacer la demanda de estos consumidores mediante la extracción de antioxidantes naturales de plantas para la aplicación en alimentos (Fu *et al.*, 2002).

Como se conoce la mioglobina es una hemoproteína que proporciona el color a los productos cárnicos, se ha observado el rápido pardeamiento de carnes que contienen altas concentraciones de Mb cuando estas se enfrían o congelan por encima de -40 °C, lo que lo convierte en un factor problema para las industrias (Clow *et al.*, 2004). Esto se debe a que la mioglobina y metmioglobina

promueven potencialmente el proceso de oxidación de lípidos mediante el mecanismo de generación de radicales libres. Para controlar el pardeamiento de alimentos, el uso de antioxidantes se ha convertido en casi la única forma efectiva y necesaria (Georgantelis *et al.*, 2007). Estudios afirman que la ERG al ser un potente antioxidante tiene un efecto positivo en la estabilidad del color de la carne de vacuno y pescado (Bao *et al.*, 2010). Como ERG es un potente eliminador de radical hidroxilo (OH[·]) y un inhibidor de (OH) para la generación de peróxido de hidrógeno, que es catalizado por un ion de hierro o cobre, la industria alimentaria pone sus expectativas en este compuesto, para ser utilizado como aditivo alimentario natural (Kalaras *et al.*, 2017).

El estudio de diversas fuentes antioxidantes naturales ha permitido destacar que los hongos comestibles (*A. bisporus*) son una fuente endógena de ERG. Sin embargo, debido a factores como el lento crecimiento, el bajo contenido de ERG y los procedimientos de purificación que se requieren para la obtención de ERG se requieren procesos alternativos que sean sostenibles, permitan obtener altas concentraciones de ERG, reduzcan el tiempo y los costos de fabricación y de esta manera obtener un compuesto de interés para utilizarlo en la industria alimentaria y en la industria médico-farmacéutica debido a sus altos potenciales que presenta (Inca-Torres, 2019).

CONCLUSIONES

Los datos *in vitro* e *in vivo* sobre la acción de ERG como antioxidante y citoprotector, al igual que los estudios sobre su potencial redox, han permitido conocer más a fondo su función en la biología de los mamíferos. Se ha logrado evidenciar que ERG es importante como adyuvante celular, además se oxida lenta y continuamente en condiciones de células basales y proporciona protección adicional contra el estrés oxidativo. La creciente evidencia sugiere que la progresión de enfermedades relacionadas con el envejecimiento y las enfermedades cardiovasculares pueden ser prevenidas mediante una dieta saludable. Por lo tanto, como ERG posee la capacidad de interferir con la señalización molecular vinculada a la disfunción endotelial inducida por hiperglucemia y se encuentra presente en la mayoría de

alimentos, ha llegado a ser un compuesto natural de gran interés por su potencial como agente terapéutico, y su posible uso como suplemento dietético.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Ministerio de Ciencia español e Innovación por el apoyo financiero de este trabajo (Proyecto RTC2015-4039-2), parte de los resultados que han sido presentado en este trabajo fueron financiados por esta institución. Los financistas no tuvieron participación en el diseño del estudio, la colecta y análisis de los datos, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito.

Conflicto de interés

Declaramos que no existen intereses particulares por parte de los autores o de la entidad científica que pudiesen afectar directa o indirectamente a los resultados.

Contribución de los autores

Investigación ARIT, Conceptualización ARIT, Metodología ARIT, ARUS, JDB, Investigación ARUS, JDB, Redacción - revisión y edición ARIT, ARUS, Visualización ARUS, Supervisión JDB.

REFERENCIAS

- Antelmann H, Helmann JD (2011) Thiol-based Redox Switches and Gene Regulation. *Antioxid. Redox Signal* 14: 1049-1063; doi: 10.1089/ars.2010.3400
- Arkadopoulos N, Nastos C, Kalimeris K, Economou E, Theodoraki K, Kouskouni E (2010) Iron chelation for amelioration of liver ischemia-reperfusion injury. *Hemoglobin* 34: 265-277; doi: 10.3109/03630269.2010.484766
- Aruoma OI, Coles LS, Landes B, Repine JE (2012) Functional benefits of ergothioneine and fruit-and vegetable-derived nutraceuticals: overview of the supplemental issue contents. *Prev Med* 54: S4-S8; doi: 10.1016/j.ypmed.2012.04.001
- Bao HN, Osako K, Ohshima T (2010) Value added use of mushroom ergothioneine as a colour stabilizer in processed fish meats. *J Sci Food Agric* 90: 1634-1641; doi: 10.1002/jsfa.3992

- Bazela K, Solyga-Zurek A, Debowska R, Rogiewicz K, Bartnik E, Eris I (2004) L-Ergothioneine protects skin cells against UV-induced damage-a preliminary study. *Cosmetics* 1: 51-60; doi: 10.3390/cosmetics1010051
- Beelman RB, Kalaras MD, Phillips AT, Richie JP (2020) Is ergothioneine a 'longevity vitamin' limited in the American diet? *J Nutr Sci* 9: e52; doi: 10.1017/jns.2020.44
- Benson KF, Carter SG, Patterson KM, Patel D, Jensen GS (2012) A novel extract from bovine colostrum whey supports anti-bacterial and anti-viral innate immune functions *in vitro* and *in vivo*: I. Enhanced immune activity *in vitro* translates to improved microbial clearance in animal infection models. *Prev Med* 54: S116-S123; doi: 10.1016/j.ypmed.2011.12.023
- Borodina I, Kenny LC, McCarthy CM, Paramasivan K, Pretorius E, Roberts TJ, van der Hoek SA, Kell DB (2020) The biology of ergothioneine, an antioxidant nutraceutical. *Nutrition research reviews* 33(2): 190-217; doi: 10.1017/S0954422419000301
- Botta C, Di Giorgio C, Sabatier AS, De Méo M (2008) Genotoxicity of visible light (400–800 nm) and photoprotection assessment of ectoin, L-ergothioneine and mannitol and four sunscreens. *J Photochem Photobiol B, Biol* 91: 24-34; doi: 10.1016/j.jphotobiol.2008.01.008
- Carbonero-Aguilar P, Gallego P, Falcón-García G, Cremades O, Inca-Torres A, Urbina-Salazar A (2019) Ergothioneine Rich *Agaricus bisporus* Extracts Decreases Lipid Accumulation Induced By Oleic Acid In Hepg2 Cells: Possible Implications In The Treatment Of Nonalcoholic Liver Fatty Disease. *J Food Sci Nutr* 5: 049; doi: 10.24966/FSN-1076/100049
- Cencic A, Chingwaru W (2010) The role of functional foods, nutraceuticals, and food supplements in intestinal health. *Nutrients* 2: 611-625; doi: 10.3390/nu2060611
- Chaves NA, Alegria TGP, Dantas LS (2019) Impaired antioxidant capacity causes a disruption of metabolic homeostasis in sickle erythrocytes. *Free Radic Biol Med* 141: 34-46; doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.034
- Cheah IK, Halliwell B (2012) Ergothioneine; antioxidant potential, physiological function and role in disease. *Biochim Biophys Acta (BBA) Molecular Basis of Disease* 1822: 784-793; doi: 10.1016/j.bbadis.2011.09.017
- Cheah IK, Feng L, Tang RM, Lim KH, Halliwell B (2016) Ergothioneine levels in an elderly population decrease with age and incidence of cognitive decline; a risk factor for neurodegeneration?. *Biochem Biophys Res Commun* 478: 162-167; doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.074
- Cheah IK, Tang RM, Yew TS, Lim KH, Halliwell B (2017) Administration of pure ergothioneine to healthy human subjects: uptake, metabolism, and effects on biomarkers of oxidative damage and inflammation. *Antioxid Redox Signal* 26: 193-206; doi: 10.1089/ars.2016.6778
- Cheah IK, Tang R, Ye P, Yew TS, Lim KH, Halliwell B (2016) Liver ergothioneine accumulation in a guinea pig model of non-alcoholic fatty liver disease. A possible mechanism of defence?. *Free Radic Res* 50: 14-25; doi: 10.3109/10715762.2015.1099642
- Cheah IK, Halliwell B (2021) Ergothioneine, recent developments. *Redox Biol* 42: 101868; doi: 10.1016/j.redox.2021.101868
- Chow CJ, Ochiai Y, Watabe S (2004) Effect of frozen temperature on autoxidation and aggregation of bluefin tuna myoglobin in solution. *J. Food Biochem* 28: 123-134; doi: 10.1111/j.1745-4514.2004.tb00060.x
- Cumming BM, Chinta KC, Reddy VP, Steyn AJ (2018) Role of ergothioneine in microbial physiology and pathogenesis. *Antioxid Redox Signal* 28: 431-444; doi: 10.1089/ars.2017.7300
- Decome L, De Méo M, Geffard A, Doucet O, Duménil G, Botta A (2005) Evaluation of photolyase (Photosome®) repair activity in human keratinocytes after a single dose of ultraviolet B irradiation using the comet assay. *J Photochem Photobiol B, Biol* 79: 101-108; doi: 10.1016/j.jphotobiol.2004.11.022
- Dubost NJ, Beelman RB, Peterson D, Royse DJ (2006) Identification and quantification of ergothioneine in cultivated mushrooms by liquid chromatography-mass spectroscopy. *Int*

- J Med Mushrooms 8: 215-222; doi: 10.1615/IntJMedMushr.v8.i3.30
- Dunn WB, Erban A, Weber RJM (2013) Mass appeal: metabolite identification in mass spectrometry-focused untargeted metabolomics. *Metabolomics* 9 (Suppl 1): S44–S66; doi: 10.1007/s11306-012-0434-4
- Encarnacion AB, Fagutao F, Hirono I, Ushio H, Ohshima T (2010) Effects of ergothioneine from mushrooms (*Flammulina velutipes*) on melanosis and lipid oxidation of kuruma shrimp (*Marsupenaeus japonicus*). *J Agric Food Chem* 58: 2577-2585; doi: 10.1021/jf903944y
- Fahey RC (2001) Novel thiols of prokaryotes. *Annu Rev Microbiol* 55: 333-356; doi: 10.1146/annurev.micro.55.1.333
- Franzoni F, Colognato R, Galetta F, Laurenza I, Barsotti M, Di Stefano R (2006) An *in vitro* study on the free radical scavenging capacity of ergothioneine: comparison with reduced glutathione, uric acid and trolox. *Biomed Pharmacother* 60: 453-457; doi: 10.1016/j.biopha.2006.07.015
- Forster R, Spezia F, Papineau D, Sabadie C, Erdelmeier I, Moutet M, Yadan JC (2015) Reproductive safety evaluation of L Ergothioneine. *Food Chem Toxicol* 80: 85-91; doi.org/10.1016/j.fct.2015.02.019
- Fu HY, Shieh DE, Ho CT (2002) Antioxidant and free radical scavenging activities of edible mushrooms. *J Food Lipids* 9: 35-43; doi: 10.1111/j.1745-4522.2002.tb00206.x
- Georgantelis D, Blekas G, Katikou P, Ambrosiadis I, Fletouris DJ (2007) Effect of rosemary extract, chitosan and α -tocopherol on lipid oxidation and colour stability during frozen storage of beef burgers. *Meat Sci* 75: 256-264; doi: 10.1016/j.meatsci.2006.07.018
- Gökçe G, Arun MZ, Ertuna E (2018) Ergothioneine prevents endothelial dysfunction induced by mercury chloride. *Exp Ther Med* 15(6): 4697-4702; doi: 10.3892/etm.2018
- Grigat S, Harlfinger S, Pal S, Striebinger R, Golz S, Geerts A (2007) Probing the substrate specificity of the ergothioneine transporter with methimazole, hercynine, and organic cations. *Biochem Pharmacol* 74: 309-316; doi: 10.1016/j.bcp.2007.04.015
- Gründemann D (2012) The ergothioneine transporter controls and indicates ergothioneine activity – a review. *Prev Med* 54: S71-S74; doi: 10.1016/j.yjmed.2011.12.001
- Gu Y, Luchsinger JA, Stern Y, Scarmeas N (2010) Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 22: 483-492; doi: 10.3233/JAD-2010-100897
- Halliwell B, Gutteridge JM (2015) Antioxidant defences synthesized *in vivo*, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 5th ed. Oxford University Press, Oxford; doi: 10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001
- Halliwell B, Cheah IK, Drum CL (2016) Ergothioneine, an adaptive antioxidant for the protection of injured tissues? A hypothesis. *Biochem Biophys Res Commun* 470: 245-250; doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.124
- Hseu YC, Gowrisankar Y, Chen XZ, Yang YC, Yang HL (2020) The Antiaging Activity of Ergothioneine in UVA-Irradiated Human Dermal Fibroblasts via the Inhibition of the AP-1 Pathway and the Activation of Nrf2-Mediated Antioxidant Genes. *Oxid Med Cell Longev* 2020: 2576823; doi: 10.1155/2020/2576823
- Hyde KD, Bahkali AH, Moslem MA (2010) Fungi—an unusual source for cosmetics. *Fungal Divers* 43: 1-9; doi: 10.1007/s13225-010-0043-3
- Inca-Torres AR (2019) Valorization of sub products of the industry of edible mushrooms. Application to obtain high value added products. PhD thesis, University of Seville, Sevilla, Spain
- Jang JH, Aruoma OI, Jen LS, Chung HY, Surh YJ (2004) Ergothioneine rescues PC12 cells from α -amyloid-induced apoptotic death. *Free Radic Biol Med* 36: 288-299; doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.005
- Jones GW, Doyle S, Fitzpatrick DA (2014) The evolutionary history of the genes involved in the biosynthesis of the antioxidant

- ergothioneine. *Gene* 549: 161-170; doi: 10.1016/j.gene.2014.07.065
- Kalaras MD, Richie JP, Calcagnotto A, Beelman RB (2017) Mushrooms: A rich source of the antioxidants ergothioneine and glutathione. *Food Chem* 233: 429-433; doi: 10.1016/j.foodchem.2017.04.109
- Kato Y, Kubo Y, Iwata D, Kato S, Sudo T, Sugiura T (2010) Gene knockout and metabolome analysis of carnitine/organic cation transporter OCTN1. *Pharm Res* 27: 832-840; doi: 10.1007/s11095-010-0076-z
- Kerley RN, McCarthy C, Kell DB, Kenny LC (2017) The Potential Therapeutic Effects of Ergothioneine in Pre-eclampsia. *Free Radic Biol Med* 117: 145-157; doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.030
- Kobayashi D, Aizawa S, Maeda T, Tsuboi I, Yabuuchi H, Nezu J (2004) Expression of organic cation transporter OCTN1 in hematopoietic cells during erythroid differentiation. *Exp Hematol* 32: 1156-1162; doi: 10.1016/j.exphem.2004.08.009
- Koepsell H, Lips K, Volk C (2007) Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. *Pharm Res* 24: 1227-1251; doi: 10.1007/s11095-007-9254-z
- Kraemer K, Semba RD, Eggersdorfer M (2012) Introduction: the diverse and essential biological functions of vitamins. *Ann Nutr Metab* 61: 185-191; doi: 10.1159/000343103
- Khonde PL, Jardine A (2015) Improved synthesis of the super antioxidant, ergothioneine, and its biosynthetic pathway intermediates. *Org Biomol Chem* 13: 1415-1419; doi: 10.1039/C4OB02023E
- Lam-Sidun D, Peters KM, Borradaile NM (2021) Mushroom-Derived Medicine? Preclinical Studies Suggest Potential Benefits of Ergothioneine for Cardiometabolic Health. *Int J Mol Sci* 22(6): 3246; doi: 10.3390/ijms22063246
- Lamhonwah AM, Tein I (2006) Novel localization of OCTN1, an organic cation/carnitine transporter, to mammalian mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun* 345: 1315-1325; doi: 10.1016/j.bbrc.2006.05.026
- Laurenza I, Prato SD, Benzi L, Colognato R, Migliore L (2008) Modulation of palmitic acid induced cell death by ergothioneine: Evidence of an anti-inflammatory action. *Biofactors* 33: 237-247; doi: 10.1002/biof.5520330401
- Leisinger F, Burn R, Meury M (2019) Structural and mechanistic basis for anaerobic ergothioneine biosynthesis. *J Am Chem Soc* 141: 6906-6914; doi: 10.1021/jacs.8b12596
- Li RW, Yang C, Sit AS, Kwan YW, Lee SM, Hoi MP (2014) Uptake and protective effects of ergothioneine in human endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 350: 691-700; doi: 10.1124/jpet.114.214049
- Liao C, Seebeck FP (2017) Convergent evolution of ergothioneine biosynthesis in cyanobacteria. *Chembiochemistry* 18: 2115-2118; doi: 10.1002/cbic.201700354
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK (2011) Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473-317; doi: 10.1038/nature10146
- Matsuda Y, Ozawa N, Shinozaki T, Wakabayashi KI, Suzuki K, Kawano Y, Ohtsu I, Tatebayashi Y (2020) Ergothioneine, a metabolite of the gut bacterium *Lactobacillus reuteri*, protects against stress-induced sleep disturbances. *Transl Psychiatry* 10(1): 170; doi: 10.1038/s41398-020-0855-1
- Markova NG, Karaman-Jurukovska N, Dong KK, Damaghi N, Smiles KA, Yarosh DB (2009) Skin cells and tissue are capable of using L-ergothioneine as an integral component of their antioxidant defense system. *Free Radic Biol Med* 46: 1168-1176; doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.021
- Markova NG, Karaman-Jurukovska N, Dong KK, Damaghi N, Smiles KA, Yarosh DB (2009) Skin cells and tissue are capable of using L-ergothioneine as an integral component of their antioxidant defense system. *Free Radic Biol Med* 46: 1168-1176; doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.021
- Markova N, Yarosh D, Smiles K, Karaman-Jurukovska N (2009) The natural antioxidant

- L-ergothioneine is integral to the skin's defense against ultraviolet-induced oxidative damage. *J Am Acad Dermatol* 60: AB156-AB156
- Martin KR (2010) The bioactive agent ergothioneine, a key component of dietary mushrooms, inhibits monocyte binding to endothelial cells characteristic of early cardiovascular disease. *J Med Food* 13: 1340-1346; doi: 10.1089/jmf.2009.0194
- Mayumi T, Kawano H, Sakamoto Y, Suehisa E, Kawai Y, Hama T (1978) Studies on ergothioneine. V. Determination by high performance liquid chromatography and application to metabolic research. *Chem Pharm Bull* 26: 3772-3778; doi: 10.1248/cpb.26.3772
- Melville DB (1959) Ergothioneine. *Vitam Horm* 17: 155-204
- Murphy MP, Holmgren A, Larsson NG, Halliwell B, Chang CJ, Kalyanaraman B (2011) Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. *Cell Metab* 13: 361-366; doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.010
- Nakamura T, Yoshida K, Yabuuchi H, Maeda T, Tamai I (2008) Functional characterization of ergothioneine transport by rat organic cation/carnitine transporter Octn1 (slc22a4). *Biol Pharm Bull* 31: 1580-1584; doi: 10.1248/bpb.31.1580
- Naveen J, Baskaran V (2018) Antidiabetic plant-derived nutraceuticals: a critical review. *Eur J Nutr* 57: 1275-1299; doi: 10.1007/s00394-017-1552-6
- Obayashi K, Kurihara K, Okano YURI, Masaki H, Yarosh DB (2005) L Ergothioneine scavenges superoxide and singlet oxygen and suppresses TNF α and MMP 1 expression in UV irradiated human dermal fibroblasts. *Int J Cosmet Sci* 27: 191-192
- Paul BD, Snyder SH (2010) The unusual amino acid L-ergothioneine is a physiologic cytoprotectant. *Cell Death Differ* 17: 1134-1140; doi: 10.1038/cdd.2009.163
- Perry VH (2004) The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun* 18: 407-413; doi: 10.1016/j.bbi.2004.01.004
- Pochini L, Galluccio M, Scalise M (2019) OCTN: a small transporter subfamily with great relevance to human pathophysiology, drug discovery, and diagnostics. *SLAS Discov* 24: 89-110; doi: 10.1177/2472555218812821
- Pfeiffer C, Bauer T, Surek B, Schömig E, Gründemann D (2011) Cyanobacteria produce high levels of ergothioneine. *Food Chem* 129: 1766-1769; doi: 10.1016/j.foodchem.2011.06.047
- Pike CJ, Walencewicz AJ, Glabe CG, Cotman CW (1991) *In vitro* aging of β -amyloid protein causes peptide aggregation and neurotoxicity. *Brain Res* 563(1-2): 311-314; doi: 10.1016/0006-8993(91)91553-D
- Repine JE, Elkins ND (2012) Effect of ergothioneine on acute lung injury and inflammation in cytokine insufflated rats. *Prev Med* 54: S79-S82; doi: 10.1016/j.ypmed.2011.12.006
- Richard-Greenblatt M, Bach H, Adamson J, Peña-Diaz S, Li W, Steyn AJ (2015) Regulation of ergothioneine biosynthesis and its effect on *Mycobacterium tuberculosis* growth and infectivity. *J Biol Chem* 290: 23064-23076; doi: 10.1074/jbc.M115.648642
- Ruszczycky MW, Liu HW (2017) The surprising history of an antioxidant. *Nature* 551: 37-38; doi: 10.1038/551037a
- Saini V, Cumming BM, Guidry L, Lamprecht DA, Adamson JH, Reddy VP (2016) Ergothioneine maintains redox and bioenergetic homeostasis essential for drug susceptibility and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Rep* 14: 572-585; doi: 10.1016/j.celrep.2015.12.056
- Sakrak O, Kerem M, Bedirli A, Pasaoglu H, Akyurek N, Ofluoglu E (2008) Ergothioneine modulates proinflammatory cytokines and heat shock protein 70 in mesenteric ischemia and reperfusion injury. *J Surg Res* 144: 36-42; doi: 10.1016/j.jss.2007.04.020
- Sao C, Williams MJ, Wiid IJ, Hiten NF, Viljoen AJ, Pietersen RD (2013) Ergothioneine is a secreted antioxidant in *Mycobacterium smegmatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 3202-3207; doi: 10.1128/AAC.02572-12

- Servillo L, Castaldo D, Casale R, D'Onofrio N, Giovane A, Cautela D (2015) An uncommon redox behavior sheds light on the cellular antioxidant properties of ergothioneine. *Free Radic Biol Med* 79: 228-236; doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.11.017
- Servillo L, D' Onofrio N, Balestrieri ML (2017) Ergothioneine Antioxidant Function: From Chemistry to Cardiovascular Therapeutic Potential. *J Cardiovasc Pharmacol* 69(4): 183-191; doi: 10.1097/FJC.0000000000000464
- Sharma SV, Van Laer K, Messens J (2016) Thiol redox and pKa properties of mycothiol, the predominant low molecular-weight thiol cofactor in the actinomycetes. *Chembiochemistry* 17: 1689-1692; doi: 10.1002/cbic.201600228
- Smith E, Ottosson F, Hellstrand S, Ericson U, Orho-Melander M, Fernandez C, Melander O (2020) Ergothioneine is associated with reduced mortality and decreased risk of cardiovascular disease. *Heart* 106(9): 691-697; doi: 10.1136/heartjnl-2019-315485
- Song TY, Chen CL, Liao JW, Ou HC, Tsai MS (2010) Ergothioneine protects against neuronal injury induced by cisplatin both *in vitro* and *in vivo*. *Food Chem Toxicol* 48: 3492-3499; doi: 10.1016/j.fct.2010.09.030
- Stampfli AR, Blankenfeldt W, Seebeck FP (2020) Structural basis of ergothioneine biosynthesis. *Curr Opin Struct Biol* 65: 1-8; doi: 10.1016/j.sbi.2020.04.002
- Takusagawa S, Satoh Y, Ohtsu I (2019) Ergothioneine production with *Aspergillus oryzae*. *Biosci Biotechnol Biochem* 83: 181-184; doi: 10.1080/09168451.2018.1527210
- Tanaka N, Kawano Y, Satoh Y, Dairi T, Ohtsu I (2019) Gram-scale fermentative production of ergothioneine driven by overproduction of cysteine in *Escherichia coli*. *Sci Rep* 9(1): 1895; doi: 10.1038/s41598-018-38382-w
- Tang RMY, Cheah IKM, Yew TSK, Halliwell B (2018) Distribution and accumulation of dietary ergothioneine and its metabolites in mouse tissues. *Sci Rep* 8: 1601; doi: 10.1038/s41598-018-20021-z
- Tanret C (1909) Sur une base nouvelle retirée du seigle ergote, l'ergothioneine. *Rend Acad Sci* 149: 222-224
- Tao Y, Xiao S, Cai J, Wang J, Li L (2021) Effects of Ergothioneine-enriched mushroom extract on oxidative stability, volatile compounds and sensory quality of emulsified sausage. *Anim Biosci* 34(10): 1695-1704; doi: 10.5713/ab.20.0817
- Taubert D, Jung N, Goeser T, Schömig E (2009) Increased ergothioneine tissue concentrations in carriers of the Crohn's disease risk-associated 503F variant of the organic cation transporter OCTN1. *Gut* 58: 312-314; doi: 10.1136/gut.2008.164418
- Taverne YJ, Merkus D, Bogers AJ, Halliwell B, Duncker DJ, Lyons TW (2018) Reactive oxygen species: radical factors in the evolution of animal life: a molecular timescale from earth's earliest history to the rise of complex life. *BioEssays* 40: 1700158
- Tschirka J, Kreisor M, Betz J (2018) Substrate selectivity check of the ergothioneine transporter. *Drug Metab Dispos* 46: 779-785; doi: 10.1124/dmd.118.080440
- Tucker RAJ, Cheah IK, Halliwell B (2019) Specificity of the ergothioneine transporter natively expressed in HeLa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 513: 22-27; doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.122
- Vit A, Mashabela GT, Blankenfeldt W (2015) Structure of the ergothioneine-biosynthesis amidohydrolase EgtC. *ChemBioChem* 16: 1490-1496; doi: 10.1002/cbic.201500168
- Wang J, Guleria S, Koffas MA, Yan Y (2016) Microbial production of value-added nutraceuticals. *Curr Opin Biotechnol* 37: 97-104; doi: 10.1016/j.copbio.2015.11.003
- Weigand-Helle AJ, Kris-Etherton PM, Beelman RB (2012) The bioavailability of ergothioneine from mushrooms (*Agaricus bisporus*) and the acute effects on antioxidant capacity and biomarkers of inflammation. *Prev Med* 54: S75-S78; doi: 10.1016/j.ypmed.2011.12.028
- Williamson RD, McCarthy FP, Manna S (2020) L-(p)- Ergothioneine significantly improves the clinical characteristics of preeclampsia in the

reduced uterine perfusion pressure rat model. Hypertension 75: 561-568; doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13929

Wu X, George RL, Huang W, Wang H, Conway SJ, Leibach FH (2000) Structural and functional characteristics and tissue distribution pattern of rat OCTN1, an organic cation transporter, cloned from placenta. Biochim Biophys Acta (BBA)-Biomembranes 1466: 315-327; doi: 10.1016/S0005-2736(00)00189-9

Yatin SM, Varadarajan S, Link CD, Butterfield DA (1999) *In vitro* and *in vivo* oxidative stress associated with Alzheimer's amyloid β -peptide (1-42). Neurobiol Aging 20: 325-30

Yu YH, Pan HY, Guo LQ, Lin JF, Liao HL, Li HY (2020) Successful biosynthesis of natural antioxidant ergothioneine in *Saccharomyces cerevisiae* required only two genes from *Grifola*

frondosa. Microb Cell Fact 19(1): 164; doi: 10.1186/s12934-020-01421-1

Zhu BZ, Mao L, Fan RM, Zhu JG, Zhang YN, Wang J (2011) Ergothioneine prevents copper-induced oxidative damage to DNA and protein by forming a redox-inactive ergothioneine-copper complex. Chem Res Toxicol 24: 30-34; doi: 10.1021/tx100214

Recibido: 02-06-2020

Aceptado: 16-11-2020

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/> Está permitido su uso, distribución o reproducción citando la fuente original y los autores.