



TÍTULO Papel del estrés oxidativo en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas

Autores:

Yanet, Guerrero Ballester¹

¹Especialista de primer grado en MGI, Especialista de primer grado en Farmacología. Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas, Facultad de Ciencias Médicas Bayamo “Dr. Efraín Benítez Popa”, Universidad de Granma. Provincia Granma. Cuba.

E-mail: gballester@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción: Las enfermedades neurodegenerativas constituyen una serie de dolencias que afectan al hombre. Son enfermedades que se consideran incurables y debilitantes, y producen la degeneración progresiva y/o la muerte de las neuronas.

Objetivos: Realizar una revisión sobre el estrés oxidativo y su papel en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas.

Materiales y métodos: Para el presente trabajo se realizó una búsqueda en Internet utilizando buscadores entre los cuales se encuentran Google Académico y otros específicos relacionados con la medicina como MEDLINE, LILACS y SciELO.

Resultados y discusión: Hay investigaciones que demuestran una clara intervención del estrés oxidativo en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson y en la esclerosis lateral amiotrófica, entre otras enfermedades degenerativas del sistema nervioso.

Conclusiones: El estudio del estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas ha arrojado datos muy importantes sobre su mecanismo

patogénico. Los productos de la modificación oxidativa de moléculas orgánicas están contribuyendo al diagnóstico y seguimiento clínico de estas enfermedades.

Palabras claves: estrés oxidativo, radicales libres, metabolismo celular

INTRODUCCIÓN

Las neuronas son los componentes básicos del sistema nervioso. Las enfermedades neurodegenerativas constituyen una serie de dolencias que afectan estas células. Son enfermedades que se consideran incurables y debilitantes, y producen la degeneración progresiva y/o la muerte de las neuronas. Se estima que existen más de 100 tipos, entre las que destacan la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia senil y la esclerosis lateral amiotrófica.¹

Existe un rápido proceso de envejecimiento global, que, combinado con la estrecha influencia que la edad tiene en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes, hace que las cifras de personas afectadas en todo el mundo se incrementen.¹

En los últimos años, las enfermedades neurodegenerativas se han convertido en un problema de salud mundial que debe ser abordado sin demora debido a diferentes motivos, tanto humanos como sociales y económicos. Por un lado, está el impacto físico, psíquico y emocional que tienen para los enfermos que las padecen y sus familias, así como los efectos colaterales negativos en su esperanza, calidad de vida y en su desarrollo personal, social y profesional. Por otro, las repercusiones económicas que estas enfermedades generan sobre el propio enfermo y su entorno más cercano, repercusiones que en muchas ocasiones intensifican el propio deterioro psicológico y social, cronificándose así en un círculo vicioso. Por último, está el impacto global que estas dolencias tienen sobre la sociedad en su conjunto, añadiendo a las pérdidas sociales y de productividad profesionales, los costes asociados que implican la atención médica y de soporte vital a largo plazo de los enfermos que gradualmente se vuelven más dependientes. De hecho, la condición de dependencia gradual asociada a muchas de las enfermedades neurodegenerativas es uno de los principales motivos de preocupación.²

DESARROLLO

Estrés oxidativo

La generación de especies reactivas del oxígeno y otros radicales libres son un proceso normal durante el metabolismo celular, el cual está compensado por un complejo sistema antioxidante. Sin embargo, la exposición a contaminantes, medio ambiente, estilos de vida inadecuados y situaciones patológicas, pueden generar exceso y acumulación de radicales, resultando en el establecimiento de estrés oxidativo.³

Día a día aumenta el número de enfermedades en cuya etiología estaría involucrado el estrés oxidativo. El tejido nervioso parece ser un blanco propicio para los compuestos prooxidantes, dada sus características químicas, tales como alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados, altas concentraciones de hierro y bajo contenido en enzimas antioxidantes. Hay investigaciones que demuestran una clara intervención del estrés oxidativo en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson y en esclerosis lateral amiotrófica, entre otras enfermedades del sistema nervioso.³

El estrés oxidativo es un estado de la célula en la cual se encuentra alterada la homeostasis óxido-reducción intracelular, es decir el balance entre prooxidantes y antioxidantes. Este desbalance se produce a causa de una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y/o por deficiencia en los mecanismos antioxidantes, conduciendo a daño celular. Además del daño directo de moléculas biológicas y tejidos, el estrés oxidativo también puede activar factores de transcripción como el factor nuclear kB (NF-kB), que desencadena cascadas de señalización que provocan la liberación de citocinas e inflamación.⁴

Las principales especies reactivas del oxígeno son: el radical superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical oxidrilo (HO). Una de las principales fuentes de EROs es la cadena respiratoria, donde pueden ocurrir varias transferencias de electrones. En ella aproximadamente un 3 % de los electrones provenientes de NADH, por la incompleta reducción del oxígeno, se desvían hacia la formación de EROs. Las EROs son capaces de oxidar macromoléculas biológicas, tales como proteínas, lípidos

y ácidos nucleicos. En forma similar, puede reaccionar también con el grupo prostético de metaloproteínas conteniendo hierro.⁴

El HO puede reaccionar con distintas macromoléculas (proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, principalmente), en las que por cesión de un electrón produce otras especies reactivas, a través de mecanismos y de intermediarios aún desconocidos. En este tipo de reacciones la hidroxilación y la abstracción de hidrógeno son las modificaciones más comunes que sufre el sustrato orgánico involucrado y se generan otros radicales libres orgánicos tales como: los radicales alcohilos (RO), peroxilos (ROO) y sulfoderivados.⁴

La formación de radical superóxido (O_2^-) también puede ocurrir a nivel de la NADPH - oxidasa con la participación de un complejo de proteínas, que por estrés oxidativo sufren modificaciones conformacionales, exponiendo distintos sitios de interacción proteica, que le permiten unirse a 2 ferro-proteínas integrales de membrana. De esta manera queda formado un complejo proteico con actividad NADPH-oxidasa.⁵

Existen otras dos EROs, con características especiales: el oxígeno singulete (1O_2) y el hipoclorito (en su forma no protonada ClO^- o protonada, llamado también ácido hidroclosoro). Esta especie reactiva tiene gran tendencia a reaccionar con moléculas orgánicas ya que, al tener un momento de espín igual a cero, comparte con éstas el estado singulete. El 1O_2 puede originarse por transferencia de energía desde otra molécula reactiva, por reacciones fotoquímicas o por reacciones en ausencia de oxígeno.⁵

Otras fuentes de EROs: Otra fuente de EROs está relacionada a la cupla xantino/xantino oxidasa (oxidadas catabólicas, presentes en los peroxisomas). La acumulación de hipoxantina y xantina, bajo condiciones anaeróbicas, de isquemia/reperfusión o de bajo contenido energético, puede desembocar en la producción de EROs.⁵

Especies reactivas del Nitrógeno (ERNs): Las principales ERNs son el óxido nítrico (NO) y el peroxinitrito (ONOO-) considerado como uno de los más potentes oxidantes biológico. Las ERNs pueden dañar y matar células por distintos mecanismos:

inactivación de los distintos complejos de la cadena respiratoria, daño a proteínas y a lípidos, inhibición de síntesis proteica o de ADN y depleción de ATP. La principal fuente de ERNs, en células de mamíferos, es la oxidación enzimática de L-arginina por la NO sintasa.⁶

Otro tipo de especies reactivas que se pueden producir durante procesos de estrés oxidativo son las llamadas especies bioluminiscentes (BLUE) de larga vida.⁶

Estrés oxidativo en el sistema nervioso central: Si bien la totalidad de las células aeróbicas son susceptibles de sufrir los efectos de la producción de EROs, el cerebro de los mamíferos es todavía más vulnerable a su acción nociva. Una de las razones es su alto consumo de oxígeno. En los humanos el cerebro representa una fracción reducida del peso corporal, sin embargo, su consumo de oxígeno es aproximadamente el 20% del total. El contenido de oxígeno por unidad de masa tisular es, por lo tanto, muy alta. El cerebro adulto contiene entre 1011 a 1012 células nerviosas, mantenidas y protegidas por un número muy superior de otras células conocidas como glía. Estas últimas desempeñan funciones de gran importancia como soporte a las funciones de las neuronas y a la fisiología en el sistema nervioso.⁷

En términos generales se asume que las neuronas están más expuestas que la glía a las EROs y que este fenómeno también afecta a las células de la barrera hematoencefálica. Como se deduce del alto consumo de oxígeno del cerebro, su metabolismo energético es muy activo. La mayor parte del oxígeno que llega a las células neuronales se utiliza para su reducción tetravalente y síntesis de moléculas de ATP necesarias para mantener el gradiente iónico (concentración elevada de K^+ , baja de Na^+ y muy reducida de Ca^{++}). La bomba de Na^+/K^+ -ATPasa, es la encargada de captar y bombear posteriormente los iones Na^+ para el correcto mantenimiento de la transmisión nerviosa.⁷

La producción de energía metabólica del cerebro depende, casi exclusivamente de la utilización de glucosa a través de la vía glucolítica y el ciclo de Krebs, y, el requerimiento energético se estima alrededor de 4×10^{21} moléculas de ATP/minuto. El ácido láctico, que toma de la circulación o suministrado por la glucólisis anaerobia de

los astrocitos, puede ser utilizado como sustrato alternativo previamente convertido por la lactado deshidrogenasa NAD-dependiente. Sin embargo, como bien es sabido, el sistema nervioso es muy susceptible a la hipoglucemia ya que su contenido en glucógeno es muy reducido. De la misma forma que, al depender metabólicamente de la fosforilación oxidativa, se convierte en un órgano muy vulnerable a la hipoxia. Las neuronas también utilizan energía para la secreción de neurotransmisores por mecanismo de exocitosis. Entre los neurotransmisores más conocidos se encuentran la dopamina, la serotonina, la noradrenalina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la glicina y el ácido glutámico. La acetilcolina es otro neurotransmisor que también se libera en las terminaciones nerviosas que inervan los músculos de contracción voluntaria. A su vez, las neuronas en cultivo son susceptibles a padecer injurias previas a la necrosis o apoptosis si se exponen a diversas toxinas que interfieren con el metabolismo energético, la presencia de especies reactivas como el peroxinitrito (ONOO-) o el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) o bien, si se retiran del medio los factores neurotróficos. Durante el desarrollo cerebral, es crucial la regulación ejercida por diversos factores de crecimiento. Son especialmente importantes el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor neurotrófico ciliar, las neurotrofinas 3, 4 y 5 así como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF). Todos estos factores son capaces de proteger a las neuronas frente a diversos tipos de lesiones o efectos citotóxicos y se sabe que, junto a esta función de soporte neuronal, actúan induciendo la síntesis de antioxidantes. En definitiva, las causas y mecanismos que hacen del cerebro un tejido especialmente susceptible a la impronta de las especies reactivas son numerosos y variados, tanto desde el punto de vista bioquímico, molecular como fisiológico.⁸

Hormonas y estrés oxidativo a nivel cerebral: El efecto y las consecuencias de la administración hormonal es un aspecto de gran importancia en la respuesta de las neuronas al estrés oxidativo. También se sabe que las alteraciones o efectos citotóxicos que acontecen en estadios tempranos del desarrollo tienen su repercusión patológica en la edad adulta. Existe evidencia sólida sobre el efecto que induce la administración de hormonas como los glucocorticoides (GC) sobre el desarrollo de las

distintas especies animales. Los corticoides pueden producir disfunciones cerebrales, pérdida del número de neuronas, e incremento de la densidad glial, lo que sugiere un acelerado paso hacia los cambios patogénicos que suceden durante el envejecimiento. Este efecto se acompaña de una disminución de los niveles de catalasa del 40% en estas células cerebelosas afectadas por el estrés oxidativo bajo el efecto de los GC.⁸ Otros factores hormonales implicados en la regulación de la producción de estrés oxidativo y actividad de sistemas antioxidantes son la hormona de crecimiento (GH) y el IGF-I, si bien su papel es todavía controvertido y no exento de cierta polémica. Sin embargo, existen otros datos experimentales que indican que las hormonas del eje somatotropo podrían ejercer un efecto pernicioso sobre la expectativa de vida y las defensas antioxidantes. A los estrógenos, sin embargo, se les atribuye funciones protectoras contra el estrés oxidativo con bastante unanimidad en este sentido. Aunque en muchos trabajos se apunta hacia un efecto directo de estos compuestos de estructura cíclica y a sus análogos como la ginesteína como antioxidantes, las evidencias experimentales más recientes señalan, además un efecto inductor de señalizaciones moleculares que actúan induciendo la expresión de enzimas antioxidantes. No cabe duda de que los estrógenos tienen efectos beneficiosos sobre el tejido nervioso a distintos niveles y que ejercen acciones neuroprotectoras en distintos modelos de daño neuronal como el estrés oxidativo, la excitotoxicidad, la hipoxia, etc. En lo que respecta al papel antioxidante de las hormonas, la melatonina es quizá la de acción más experimentada y reconocida. Su función más conocida es la regulación de los ciclos biológicos. Está considerada como uno de los sincronizadores internos más importantes, al modular la actividad del núcleo supraquiasmático, porque parece ser el “marcapasos central” también conocido como “reloj biológico”. El efecto antioxidante de la melatonina depende tanto de su acción directa sobre las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, como de su capacidad para inducir la síntesis de enzimas antioxidantes. La melatonina neutraliza la acción de especies reactivas como el radical OH, el H₂O₂, el ¹O₂, el ion ONOO-, e incluso el NO a través de mecanismos independientes del receptor. Sus propiedades lipofílicas le permiten atravesar las barreras biológicas y las membranas celulares con facilidad, difundiéndose a todos los compartimentos intracelulares y llegar hasta el mismo lugar donde se generan los

radicales libres para su neutralización. Además de esta acción antioxidante directa, esta hormona procedente de la glándula pineal, interviene en la síntesis y reciclaje del GSH, y en la expresión de catalasa. Estos efectos son mediados a través de su receptor. También se ha descrito su efecto protector contra la acción de distintas toxinas bacterianas y contra la acción neurotóxica de la proteína amiloide, implicada en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.⁹

Implicaciones del estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan morfológicamente por la pérdida progresiva de células en poblaciones neuronales vulnerables específicas del sistema nervioso central asociadas, a menudo, a los agregados de proteínas que forman inclusiones intracitoplásmicas e intranucleares en neuronas y células de la glía. Los procesos básicos que inducen neurodegeneración se consideran multifactoriales, entre los que podemos incluir factores genéticos, ambientales y, de otro lado, se encuentran los considerados endógenos que incluyen dinámicas anormales de las proteínas como degradación y agregaciones defectuosas de las proteínas (base histopatológica principal de estas enfermedades), muchas de ellas relacionadas con el sistema ubiquitina-proteosoma, encargado de la señalización para su degradación por el componente 26S del proteosoma, influyen además otros factores como el estrés oxidativo y formación de radicales libres, funciones bioenergéticas y mitocondriales y los procesos neuroinflamatorios.⁹ Estos mecanismos que se correlacionan generalmente con los sistemas complejos que conducen a las cascadas programadas de la muerte celular tienen su papel en la patogénesis de muchas enfermedades neurodegenerativas. Los estudios de patología molecular han permitido identificar de forma específica algunas de las alteraciones proteicas características de cada uno de los procesos neurodegenerativos y así se asocia a la enfermedad de Alzheimer con la producción del péptido de 42 aminoácidos amiloide, a la enfermedad de Parkinson con los depósitos de α -sinucleína, (componente importante de los cuerpos de Lewy), a la proteína Tau y tauopatías y producción de ovillos neurofibrilares con la demencia frontotemporal y los desórdenes de las poliglutaminas con la enfermedad de Huntington.⁹ Existen estudios que relacionan la patogénesis de las enfermedades

neurodegenerativas mencionadas con la generación de especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno asociadas con disfunción mitocondrial.¹⁰

El genoma mitocondrial tiene una participación esencial en la patogenia de estas enfermedades basado en la observación del descenso en la actividad del complejo de la cadena respiratoria, defectos asociados al desequilibrio oxidante-antioxidante en los que se supone subyacen alteraciones en el metabolismo energético que inducen degeneración celular. El ADN mitocondrial se localiza cerca de la membrana interna donde las EROs se producen como consecuencia de la respiración mitocondrial, y así se convierte en una de las dianas inmediatas que llevarán al daño oxidativo y las consiguientes mutaciones. Se ha comprobado que la disfunción mitocondrial y la apoptosis intervienen de una forma muy importante en el desarrollo y progresión de las enfermedades mitocondriales y degenerativas. El ADN mitocondrial al acumular mutaciones repercute en la expresión y la actividad anómala de proteínas implicadas en la síntesis de ATP desacoplando la cadena de transporte electrónico con la fosforilación oxidativa y generando más EROs.¹⁰

La sobreproducción de EROs por las mitocondrias disfuncionales puede causar daño oxidativo en las células produciendo alteraciones en sus funciones bioquímicas y fisiológicas y alterar los perfiles de la expresión genética llevando a la apoptosis. Además, el déficit de histonas protectoras en el ADN mitocondrial tiene como consecuencia la mutación y el daño oxidativo a esta molécula.¹⁰

Los oligodendrocitos(OLDs) son células maduras de la glía que mielinizan axones en el cerebro y la médula espinal. Tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, los OLDs y sus precursores son vulnerables a la inflamación, al estrés oxidativo y a la elevada concentración de glutamato que puede derivar en excitotoxicidad. La excitotoxicidad está relacionada con la muerte neuronal producida por la activación de receptores de los aminoácidos excitadores—glutamato— que provoca la entrada de calcio a la célula, a la mitocondria, la disfunción metabólica y la producción de radicales libres que interfieren en una de las funciones más importantes de las mitocondrias que es el control de las vías específicas de la apoptosis. Así estas células comienzan a ser

disfuncionales o mueren en múltiples patologías que incluyen la enfermedad de Alzheimer, lesiones de la médula espinal, la enfermedad de Parkinson, la hipoxia e isquemia cerebral. El estrés oxidativo es, como se ha señalado, uno de los factores predisponentes en las alteraciones neurobiológicas. La peroxidación lipídica puede causar la alteración de la membrana celular hasta llegar a su destrucción; los marcadores precoces y tardíos de la peroxidación lipídica incluyen los aductos de hexanonil —lisina (HEL), acroleína— lisina (ACR) y 4-8 hidroxinonenal (4HNE). El daño oxidativo del ADN y ARN produce 8-oxo-7,8-dihidro-2-desoxiguanosina (8-oxo-dG) y 8-hidroxiguanina (8-oxo-dGo), respectivamente, los cuales son considerados como marcadores de elección en la valoración de estrés oxidativo y su poder mutagénico es muy elevado.¹¹

El daño oxidativo de estas biomoléculas puede contribuir a la pérdida de función o a la exacerbación del daño. El ataque oxidativo del ADN por los EROs, particularmente los radicales hidroxilo, pueden conducir a fragmentaciones de las hebras, mutaciones y alteraciones del intercambio de las cromátidas y translocaciones. Ciertas características hacen a los OLDs más susceptibles al daño oxidativo. Se ha especulado que un OLD puede formar unas tres veces su peso en membrana de mielina al día durante la mielinización. Para producir y mantener este volumen, se estima que los OLDs poseen el índice metabólico más alto que cualquier célula en el cerebro. Dado que la producción de mielina es energía dependiente, grandes cantidades de ATP se consumen en el proceso que se traduce en la producción creciente de ATP y el consumo significativo de oxígeno.¹¹

El peróxido de hidrógeno también es producido por los peroxisomas, que son abundantes en los OLDs debido a su necesidad de producir cantidades grandes de lípidos. Otra razón de la susceptibilidad del OLD a la oxidación es que muchas enzimas metabólicas y de síntesis de mielina requieren el hierro como cofactor (OLDs y sus progenitores tienen los almacenes intracelulares más grandes de hierro en el cerebro del adulto) mientras que el hierro es necesario para la producción de la mielina, es también altamente reactivo y puede provocar peroxidación, formación de radicales libres y de lípidos. Por ejemplo, el hierro cataliza la conversión del peróxido de

hidrógeno a radicales hidroxilos, que dañan directamente los compartimentos intracelulares. Paradójicamente, los OLDs tienen concentraciones bajas de glutati6n (GSH), un sustrato antioxidante muy potente. Esta concentraci6n baja de GSH permitiría que los niveles intracelulares del per6xido llegaran a ser peligrosamente elevados si se elevan tambi6n los niveles intracelulares del hierro. AsÍ, la funci6n del OLD pone estas c6lulas en riesgo de daño, bien sea por los efectos oxidativos, o por el aumento intracelular del hierro. Estas condiciones se han observado en varias entidades patol6gicas asociadas a p6rdida de OLDs, incluyendo la esclerosis m6ltiple, la enfermedad de Alzheimer, la lesi6n de la m6dula espinal, la hipoxia del sistema nervioso central y la isquemia.¹²

El estr6s oxidativo induce cambios que se presentan en las enfermedades neurodegenerativas. Dentro de ellos encontramos:

1. Aumento del calcio intracelular, con activaci6n de fosfolipasa A₂ y calpainas.
2. Presencia de amino6cidos excitot6xicos, incremento de especies reactivas, O₂-NO y liberaci6n de glutamato.
3. Activaci6n mitocondrial incrementada y formaci6n de EROs.
4. Autooxidaci6n de neurotransmisores (Dopamina, Serotonina, L-Dopa) y depleci6n de antioxidantes(GSH).
5. Tasas elevadas de metales de transici6n en estado libre(Fe/Cu) y cat6lisis de la reacci6n de Fenton.
6. Contenido elevado de 6cidos grasos polidesaturados(PUFA) en las membranas neuronales.
7. Enzimas cerebrales generadoras de H₂O₂(monoaminooxidasas).
8. Contenido reducido de enzimas antioxidantes, especialmente de catalasa.
9. Efecto de las citoquinas inductores de EROs sobre la microglia y astrocitos.
10. Actividad del sistema citocromo P450 en la biotransformaci6n de agentes neurot6xicos.¹³

La enfermedad de Alzheimer: La enfermedad de Alzheimer(EA) es una alteraci6n neurodegenerativa de aparici6n tardía, progresiva, relacionada con la edad, caracterizada por un deterioro progresivo cognitivo y la presencia de una sustancia

llamada, amiloide, placas seniles y ovillos neurofibrilares de tau. La degeneración sináptica y la muerte de neuronas en las regiones límbica y cortical del cerebro son los procesos fundamentales responsables de la manifestación de la disfunción cognitiva y otras facultades psíquicas en la EA.¹⁴ A pesar de que los factores genéticos y ambientales y el proceso de envejecimiento pueden conducir por sí mismos a las manifestaciones de esta enfermedad, múltiples evidencias de estudios en modelos experimentales y en tejido cerebral de pacientes con EA demuestran que la neurodegeneración subyacente está asociada a las características morfológicas y bioquímicas de la apoptosis. A nivel celular, la apoptosis neuronal se puede iniciar por el estrés oxidativo y el daño relacionado del ADN, interrupción de la homeostasis celular del calcio, o estrés del retículo endoplásmico.¹⁵ Los mecanismos moleculares de las cascadas bioquímicas de la apoptosis implican efectores tales como PAR4, p53, y pro-apoptóticos miembros de la familia Bcl-2, mediadores de la disfunción mitocondrial y lanzamiento subsecuente de sustratos y proteínas pro-apoptóticas, tales como Citocromo c o Factor Inductor de apoptosis (FIA), y vías caspasa-dependiente e independientes que finalmente dan lugar a la degradación de proteínas y del ADN nuclear. La regulación de las cascadas apoptóticas es compleja e implica control transcripcional, así como modificaciones post-transcripcionales de la proteína. Como en la mayoría de las enfermedades degenerativas, la etiología mitocondrial se puede aplicar a la etiología de la EA. La primera indicación de que la disfunción mitocondrial puede causar la enfermedad proviene del descubrimiento de que la exposición de humanos y roedores al 1-mirylil-4fenil-1,2,3,4-tetrahidropiridina induce la muerte de la sustancia negra en las neuronas dopaminérgicas. Esto ha sido correlacionado con la inhibición del complejo de la fosforilación oxidativa mitocondrial y el incremento de la producción de EROs. En la patogenia de la enfermedad está ampliamente implicada la disfunción mitocondrial que viene demostrada por la disfunción de la actividad de tres enzimas fundamentales: la piruvato deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa y cetoglutarato deshidrogenasa observada en cerebros y fibroblastos analizados postmortem. Recientemente se han observado defectos en procesos autofágicos de degradación de la mitocondria.¹⁶

La enfermedad de Parkinson: Tanto las formas familiar como la esporádica de la enfermedad de Parkinson (EP) son indistinguibles y comparten la misma característica bioquímica, es el déficit de dopamina cerebral, con una reducción en la transmisión dopaminérgica dentro de los ganglios basales. En el examen microscópico hay degeneración de las células dopaminérgicas y presencia de cuerpos de Lewy en las neuronas de la sustancia negra mesencefálica que se proyectan hasta el cuerpo estriado (vía nigroestriada) pero la extensión de la pérdida neuronal no sólo se centra en el sistema dopaminérgico, sino que afecta a otros neurotransmisores clásicos como el catecolaminérgico y los núcleos no catecolaminérgicos. De esta manera, los síntomas motores de la enfermedad están relacionados con los sistemas dopaminérgicos y las manifestaciones no motoras están relacionadas con las vías no dopaminérgicas.¹⁷

En un estudio reciente sobre la relación de la EP con el estrés oxidativo se ha procedido a establecer los siguientes mecanismos causales entre ambas entidades. El cerebro es rico en fosfolípidos y ácidos grasos libres poliinsaturados (PUFAS) y ambos son muy susceptibles a los oxidantes. A consecuencia del daño oxidativo a los fosfolípidos y PUFAS, la doble membrana lipídica puede resultar afectada en la EP, en la que la concentración de sustancia negra está disminuida y la concentración de malonildialdehído, un producto de la oxidación lipídica, está incrementada. Otra evidencia de la oxidación lipídica en esta enfermedad es el incremento de 4-hidroxi-2-nonenal, producto lipofílico de la peroxidación de la membrana unido al ácido araquidónico. Los tipos de variante de sinucleína, la mutante y la natural, forman fibrillas de amiloide semejantes a las observadas en los cuerpos de Lewy, así como oligómeros no fibrilares denominados protofibrillas a las que se ha propuesto como formas tóxicas de sinucleína. Los productos como 8-oxo-dG se han encontrado aumentados en muestras postmortem de sustancia negra procedentes de cerebros de pacientes con EP. En las neuronas es necesario un equilibrio entre la cantidad producida y la eliminada de oxidantes y este equilibrio es el que mantendrá con niveles constantes a las especies EROs y ERNs en concentraciones no tóxicas. Entre los enzimas captadores de EROs, la superóxido dismutasa (SOD), considerada como la

más importante, en la isoforma citosólica SOD1 no se han encontrado cambios, pero sí en la isoforma mitocondrial SOD2 que muestra actividad aumentada al parecer en respuesta al exceso de EROs en la enfermedad de Parkinson. En relación al resto de enzimas antioxidantes, catalasa, glutatión peroxidasa, muestran actividad reducida en cerebros con EP. En una situación fisiológica, en las mitocondrias se produce el mayor consumo de oxígeno y como resultado una mayor producción de radicales superóxido al ser reducido el oxígeno a EROs; los enzimas antioxidantes como SOD2 descienden los niveles de EROs al mínimo, pero en el caso de defectos en la mitocondria, como se supone en el caso de la EP, este equilibrio se rompe y la cantidad de EROs generado por la cadena de transporte de electrones, cuya actividad está disminuida, se incrementa.¹⁸

La enfermedad de Huntington: La enfermedad de Huntington (EH) es una alteración neurodegenerativa heredada con carácter autosómico dominante que se caracteriza por disfunción motora, emocional, demencia y alteración cognitiva progresiva. Se debe a mutaciones en el gen de Huntington por una expansión repetitiva de ADN (trinucleótido CAG) en el gen que codifica la proteína huntinina en su secuencia de codificación en el brazo corto del cromosoma 4. El gen normal tiene menos de 36 repeticiones mientras que el mutado tiene 40 o más repeticiones CAG. Dado que CAG es el codón para la glutamina, esta enfermedad se considera un desorden de la poliglutamina.²⁰

Existe una gran evidencia sobre el estrés oxidativo junto con la disfunción mitocondrial que pueden llevar a un déficit de energético de la misma. En el estudio al que nos referimos se identifican roturas de ADN en núcleos apoptóticos o necróticos en neuronas de las zonas corticales y estriadas comparadas con las encontradas en los grupos control. La oxidación del ADN tanto nuclear como mitocondrial produce el metabolito 8-oxo-dG. Los aumentos significativos en 8-oxo-dG del ADN nuclear provienen del núcleo caudado de las muestras procedentes de tejido post-mortem de pacientes afectos de EH y el proveniente del ADN mitocondrial del córtex parietal. Otros marcadores de daño oxidativo como hemo oxigenasa, 3-nitrotirosina y

malonildialdehído se encuentran elevados en el córtex y núcleo estriado en pacientes que sufren la enfermedad comparados con muestras de personas sanas.²¹

La disfunción mitocondrial está involucrada en la enfermedad de EH. El metabolismo de la glucosa está reducido en los ganglios basales y el córtex cerebral en pacientes sintomáticos e incluso en portadores asintomáticos como se ha visto en pruebas de imagen. Estudios bioquímicos han demostrado actividad disminuida de componentes importantes de fosforilación oxidativa y del ciclo del ácido tricarbóxico, incluidos los complejos II-III y la aconitasa.²²

Otros estudios han demostrado que mutaciones en el ADN mitocondrial pueden estar relacionadas con la patogenia de la enfermedad y que estas mutaciones pueden, a su vez ser consecuencia del daño oxidativo sobre el ADN mitocondrial. La proteína mutante se localiza en la membrana externa mitocondrial neuronal, incrementa la susceptibilidad de la mitocondria al calcio y libera citocromo-c. Se observa también un aumento de la permeabilidad de la membrana y descenso de la función mitocondrial normal. Los enzimas que controlan las especies reactivas de oxígeno quedan afectados al ser los genes que codifican SOD1, SOD2, y GPx que dan como resultado un aumento del daño oxidativo y la muerte neuronal.²²

La Esclerosis Lateral Amiotrófica: Esta enfermedad neurodegenerativa es la forma más frecuente de enfermedad progresiva de la neurona motora que comienza generalmente en la edad adulta, aunque existen algunas formas de comienzo juvenil y el 5-10% de los casos son familiares, con una herencia autosómica dominante.²³

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se caracteriza por la instauración de un daño progresivo celular y muerte de neuronas motoras de la médula espinal y del cerebro. La histopatología de las células muestra la presencia de inclusiones proteicas en los cuerpos neuronales y en los axones acúmulos de neurofilamentos. Los pacientes desarrollan debilidad muscular, pérdida de fuerza asimétrica de desarrollo gradual, atrofia muscular e hiperreflexia.²³

La patogenia de la enfermedad parece ser multifactorial en la que se interconexiónan factores genéticos, estrés oxidativo, excitotoxicidad, agregación proteica y daño en los procesos celulares como los producidos en las mitocondrias.²³

La relación del estrés oxidativo se ha establecido al comparar muestras de tejido cerebral y de líquido cefalorraquídeo en muestras postmortem que mostraron la presencia de cambios bioquímicos que, relacionados con los efectos dañinos de los radicales libres o con su metabolismo anormal, están más aumentados en los enfermos. La hipótesis principal de estos estudios se basó en que las mutaciones alterarían la estructura de la proteína SOD1, lo que permitiría el acceso de substratos anormales en los sitios de acción del cobre que dan como resultado radicales libres, peroxinitritos y radicales hidroxilos. La nitración de los residuos de tirosina por los peroxinitritos tiene consecuencias muy dañinas para las proteínas celulares. Algunas mutaciones en SOD1 favorecen que se produzcan variantes deficientes en zinc, las cuales también hacen más accesible a los lugares de fijación del cobre a substratos anormales lo cual favorece aún más la muerte celular.²³

CONCLUSIONES

El estudio del estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas ha arrojado datos muy importantes sobre su mecanismo patogénico. Los productos de la modificación oxidativa de moléculas orgánicas están contribuyendo al diagnóstico y seguimiento clínico de estas enfermedades. No obstante, las investigaciones futuras en esta rama de la biomedicina serán de gran ayuda para la consolidación de estos conceptos y la validación definitiva de su utilidad en la praxis médica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luis Daniel A. de, Izaola Olatz, Fuente Beatriz de la, Muñoz-Calero Paloma, Franco-López Ángeles. Enfermedades neurodegenerativas: aspectos nutricionales. Nutr. Hosp. [Internet]. 2015 Ago [citado 27 Jul 2020]; 32(2): 946-951. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015000800060&lng=es.

2. Leiva Ana María, Martínez-Sanguinetti María Adela, Troncoso-Pantoja Claudia, Nazar Gabriela, Petermann-Rocha Fanny, Celis-Morales Carlos. Chile lidera el ranking latinoamericano de prevalencia de enfermedad de Parkinson. Rev. méd. Chile [Internet]. 2019 Abr [citado 27 Jul 2020]; 147(4): 535-536. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000400535&lng=es.
3. Elejalde Guerra JI. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. An Med Int. 2001 [citado 22 Jul 2020]; 18(6): 50-59. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001000600010&lng=es
4. Juranek I, Bezek S. Controversy of free radical hypothesis: ¿reactive oxygen species-cause or consequence of tissue injury? Gen Physiol Biophys. 2005 [citado 10 Jul 2020]; 24(3):263-78. Disponible en: http://www.gpb.sav.sk/2005_03_263.pdf
5. Núñez Sellés AJ. Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: retos y oportunidades. Rev Cubana Sal Púb. 2011 [citado 27 Jul 2020]; 37. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol37_05_11/spu13511.htm
6. Almaguer Gotay D, Almaguer Mederos LE. Estrés Oxidativo y muerte neuronal. Una visión molecular. Rev mexicana Neurocirug. 2006 [citado 12 Jul 2020]; 7(4):330-337. Disponible en: <http://revmexneuroci.com/wp-content/uploads/2014/06/Nm064-08.pdf>
7. Vello Marcia A, Uwalsky Mario S. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. Atenea. 2006 [citado 11 Jul 2020]; (494):161-172. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/atenea/n494/art10.pdf>
8. Da Costa Laura A, Alaa B, El Sohemy A. Nutrigenética y modulación del estrés oxidativo. Ann Nutr Metab. 2012 [citado 21 Jul 2020]; 60(Supl 3):27–36. Disponible en: https://www.nestlenutrition-institute.org/intl/es/resources/library/Free/anales/a70_2/Documents/03%20Nutriandoxid_70-2%20low.pdf

9. Perugini C, Bagnate M, Cau C, Bordone R, Zoppis E, Paffoni P, et al. Distribution of lipid-soluble antioxidants in lipoproteins from healthy subjects I. Correlation with plasma antioxidant levels and composition of lipoproteins. *Pharmacol Res.* 2000; 41(1):55-65.
10. Erkinen MG, Ohk K, Geschwind M. *Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases.* Cold Spring Harb Perspect Biol 2018; 10 (4). pii: a033118.
11. Viada Pupo Esther, Gómez Robles Lisvelt, Campaña Marrero Ibel Reyna. Estrés oxidativo. *ccm* [Internet]. 2017 Mar [citado 27 Jul 2020]; 21(1): 171-186. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000100014&lng=es.
12. Thanan, R., Oikawa, S., Hiraku, Y., Ohnishi, S., Ma, N., Pinlaor, S., et al. (2015). Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. *Int J Mol Sci*, 16, 193-217.
13. Lay, S. L., Simard, G., Martinez, M. C. & Andriantsitohaina, R. (2014). Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 1-18
14. Zafrilla P, Morillas J, Mulero J, Xandri JM, Santo E, Caravaca G. Estrés oxidativo en enfermos de Alzheimer en diferentes estadios de la enfermedad. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2004 Mayo [citado 22 Jul 2020]; 19(Suppl 1): 63-63. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112004000700060&lng=es.
15. Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S. & Dhama, K. (2014). Oxidative stress, prooxidants, and Antioxidants: the interplay. *BioMed Research International*, 2014, 1-19.
16. Di Meo, S. Reed, T. T., Venditti, P. & Victor, V. M. (2016). Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1-44.

17. Pondé Priscilla de Dio Santos, Krause Neto Walter, Rodrigues Dayane Nunes, Cristina Layane, Bastos Marta Ferreira, Sanches Iris Callado et al. Chronic responses of physical and imagery training on parkinson's disease. Rev Bras Med Esporte [Internet]. 2019 Dec [citado 22 Jul 2020]; 25(6): 503-508. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922019000600503&lng=en.
18. Palacios N. Air pollution and Parkinson's disease-evidence and future directions. Reviews on environmental health. Rev Environ Health 2017; 32 (4): 303-13.
20. Fahn S, Jankovic J. Huntington disease. En: Principles and practice of movement disorders. Philadelphia: Editorial Churchill livingstone Elsevier; 2007.p.369-85.
21. Flores Luis, Gabriel-Ortiz Genaro, Pacheco-Moisés Fermín P, Bitzer- Quintero Oscar K. Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. Invest. clín [Internet]. 2015 Jun [citado 22 Jul 2020]; 56(2): 201-214. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000200009&lng=es.
22. Ortuño-Sahagún, D., Pallàs, M. & RojasMayorquín, A. E. (2014). Oxidative stress in aging: advances in proteomic approaches. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014, 1-18. 37.
23. Zapata-Zapata Carlos Hugo, Franco-Dáger Edwing, Solano-Atehortúa Juan Marcos, Ahunca-Velásquez Luisa Fernanda. Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. Iatreia [Internet]. 2016 Junio[citado 22 Jul 2020]; 29(2): 194-205. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932016000200008&lng=en. <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.v29n2a08>.

