

Aspectos funcionales de la metalotioneina en el sistema nervioso central

Daniel Juárez-Rebollar, Marisela Méndez-Armenta

RESUMEN

Las metalotioneinas (MT-I, MT-II, MT-III y MT-IV), constituyen una superfamilia de proteínas, ricas en cisteína capaz de unir metales a su estructura. En el sistema nervioso la MT-I y II ha sido localizada a lo largo de la medula espinal y cerebro, principalmente en los astrocitos, mientras que la MT-III sólo ha sido localizada en las neuronas. Su función principal ha sido con frecuencia ser la encargada de mantener la homeostasis del zinc intracelular, y la detoxificación de metales pesados, es una proteína relacionada al estrés, capaz de proteger de los radicales libres generados por el estrés oxidante. La participación de esta proteína en el proceso de inflamación generado por estrés oxidante también ha sido reportada; por otro lado la MT-III se ha visto involucrada en eventos de neuromodulación; así como, en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson. Esta revisión presenta evidencia acerca de los mecanismos celulares de la MT y cuál es su papel en procesos fisiológicos normales y patológicos dentro del sistema nervioso central.

Palabras clave: metalotioneina, sistema a nervioso central, enfermedades neurodegenerativas.

Metallothionein functional aspects in the central nervous system

ABSTRACT

The metallothionein (MT- I, MT- II, MT-III and MT -IV) form a superfamily of proteins, cysteine-rich metal capable of binding to its structure. In the nervous system the MT I and II has been located along the spinal cord and brain, mostly in astrocytes, while MT- III has only been localized in the neurons. Its primary function has been frequently be responsible for maintaining intracellular zinc homeostasis, detoxification of heavy metals, is a stress-related protein capable of protecting the free radicals generated by oxidative stress. The involvement of this protein in the process of inflammation generated by oxidative stress has also been reported, on the other hand, the MT- III has been involved in events and neuromodulation in the pathogenesis of neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer. This review presents evidence about the cellular mechanisms of MT and their role in normal physiological and pathological processes in the central nervous system.

Key words: metallothionein, central nervous system, neurodegeneratives disorders.

La metalotioneina (MT) está con frecuencia relacionada con toxicinética y bioquímica de metales esenciales y tóxicos tales como; zinc (Zn), cadmio (Cd) mercurio (Hg) y cobre (Cu). La MT fue descubierta en 1957 por Magoshes y Vallee¹ en células de corteza de riñón de caballo, como una proteína con alto contenido de Zn; después en 1960 Kagi y Vallee² la

purificaron y caracterizaron nombrándola metalotioneina debido a su alto contenido de metales y residuos de cisteína marcando el inicio de una familia de proteínas de bajo peso molecular. En 1984 Ebadi, et al³ mostraron que en el cerebro de la rata existía una proteína que era capaz de unirse al Zn en 14 zonas específicas del cerebro, no se encontraba en forma libre y no era inducible; en

base a estos resultados identificaron y caracterizaron a la MT-III. Es con frecuencia mencionado que el papel biológico primario de la MT es la detoxificación de metales pesados y la regulación homeostática del Zn; sin embargo, estudios posteriores han encontrado que tiene una alta capacidad como atrapadora de radicales libres, se ha demostrado su función neuroprotectora en tejido dañado mediando el proceso inflamatorio⁴.

OBJETIVO

Describir y analizar el papel fisiológico de la MT en el sistema nervioso y su participación en la fisiopatología de algunas enfermedades neurodegenerativas.

Metalotioneina

Estructura

Las MTs son una superfamilia de proteínas de bajo peso molecular (6-7 kDa), no enzimáticas que consisten en una cadena de 61-68 aminoácidos, de los cuales 20 residuos son de cisteína, estas proteínas usualmente unen 7 iones de metales divalentes o 12 iones de cobre o plata monovalente, fraccionándolo en dos complejos de metaliolato cada uno localizado en un dominio proteico designado α (residuos 32-61) y β (residuos 1-31)^{5,4}.

En la cadena de polipéptido, las cisteínas están dispuestas en serie: Cys-X-Cys, Cys-X-Cys-Cys, Cys-X-X-Cys (X es un residuo no-Cys), cuando iones metálicos se unen a la apotioneina (polipéptido no metálico de la metalotioneina), la cadena polipeptídica se pliega con rapidez lo que resulta en la formación de los dos grupos tiolato denominados dominio α y β ⁶; mientras la parte antigénica (epítope) de las metalotioneinas -I/-II está

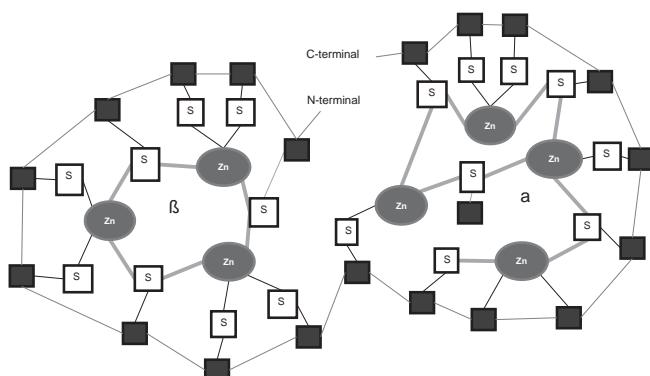


Figura 1. Estructura de la metalotioneina. Los dos complejos metaliolato (con dominio C-terminal de la cadena α y N-terminal en la cadena β); los cuadrados representan los 20 residuos de cisteína unidos al compuesto sulfuro (S) el cual se une en forma divalente al zinc, tres uniones a zinc en la cadena β y cuatro en la cadena α sumando siete uniones divalentes

formado por una región rica en lisina, con 20-25 residuos, junto con los siete residuos N-terminal 1-7⁷.

Localización de la metalotioneina

Las 4 isoformas de la metalotioneinas (MT) han sido descritas en numerosos organismos, desde bacterias⁸, plantas⁹ hasta organismos superiores pasando por peces¹⁰, anfibios¹¹, reptiles, aves y mamíferos; es sumamente conservada y la variación en su estructura conformacional es mínima.

En mamíferos se han descrito cuatro isoformas: MT-I, MT-II, MT-III, MT-IV, las isoformas MT I y II se expresan en casi todos los tejidos del organismo siendo en particular importante su presencia en órganos parenquimatosos como: hígado, riñón, intestino, testículos, pulmón, corazón y cerebro; aunque las MT-I y MT-II se encuentran en prácticamente todos los tejidos no se expresan en todas las células del tejido, así por ejemplo, en el hígado se expresan en los hepatocitos pero no en las células de Kupffer¹². En el caso de la MT-III se expresa predominantemente en cerebro, principalmente en neuronas glutamatérgicas; por último la expresión de MT-IV se encuentra en el epitelio escamoso estratificado en queratinocitos y lengua. La expresión de las diferentes isoformas de MT está asociada al tipo celular y a un extenso rango de eventos fisiológicos y patológicos.

Se ha reportado en el humano que el gen de la MT se encuentra en el cromosoma 16, cuenta con niveles altos de secuencia en segmentos duplicados entre autosomas y abundantes polimorfismos genéticos que están presentes en las MT-I + II^{6,7}. En el cromosoma 16 q13, los genes de la MT están estrechamente ligados, se componen de 11 exones de MT-I que codifica para ARN funcional o no funcional, y un gen de las otras isoformas de MT. Los tres exones que componen los genes de la MT humana y del ratón cubren secuencialmente la región N-terminal del dominio β , el resto del dominio beta (11 o 12 dominios) (exón 2) y todo el dominio α (31 o 32 residuos) (exón 3). Los exones 2 y 3 participan en el proceso de corte y empalme en la unión de codones de los dos residuos de lisina en la región interdominio^{6,7}.

Las regiones promotoras de los genes de MT-I y II contienen diversos elementos reguladores de respuesta entre los que se encuentran: metales (MREs), gluco-

Recibido: 22 agosto 2013. Aceptado: 24 septiembre 2013.

Laboratorio de Neuropatología Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Marisela Méndez-Armenta, Laboratorio de Neuropatología Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877. La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: mmendezarmenta@hotmail.com

corticoides (GREs), antioxidantes (ARE), activadores de transcripción (STAT); así como, elementos que intervienen a nivel basal de la transcripción. El factor de transcripción llamado factor de transcripción regulador de metal 1 (MTF-1 por sus siglas en inglés) es esencial para la expresión basal e inducción por metales, ligados al promotor proximal¹³⁻¹⁵, este factor está compuesto de seis dedos de zinc que son responsables de la unión del ADN¹⁶⁻¹⁸. Se ha descrito que la organización génica de las MTs es similar entre si excepto en la región 5' de la MT-III¹⁸.

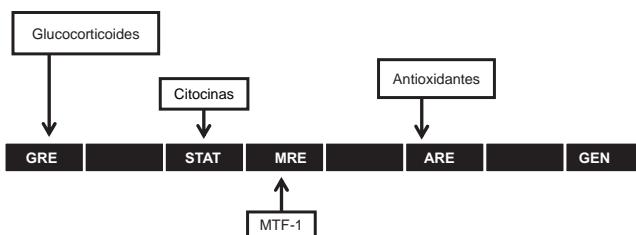


Figura 2. El promotor del gen de la MT contiene varios elementos de respuesta para regular su transcripción. Elementos de respuesta a metales (*metal responsive elements*, MRE) es activado por el factor de transcripción de respuesta a metales (*metal transcription factor 1*, MTF-1), elementos de respuesta a glucocorticoides (*glucocorticoid-responsive elements*, GRE) que es activado por transductor de señales y activador de (*signal transducer and activator of transcription*, STAT) las cuales son señalizadas por citocinas). Elementos de respuesta a antioxidantes (*antioxidant response elements*, ARE) que se activa como respuesta al estado redox.

Función fisiológica de la metalotioneina

El Zn es fisiológicamente importante, es un cofactor en enzimas (más de 300 enzimas dependen de este metal para su función), participa en la neurotransmisión, es esencial para el desarrollo del cerebro, crucial en la expresión genética; por lo que su regulación intracelular es importante siendo el cuarto catión más abundante en el cerebro; la función principal de la MT; por lo tanto, es mantener la homeostasis intracelular del Zn ya que exceso de Zn puede causar muerte neuronal. El papel de la MT en la regulación de la homeostasis de Zn ésta dada por procesos de metabolismo y transporte; el primero facilita el movimiento de Zn liberando el metal a las moléculas diana, en el segundo, la MT permite que el Zn esté disponible para otros organelos como mitocondria y núcleo⁴. Todas las proteínas implicadas en el proceso de transporte tienen dominios que aparecen con transportadores de la proteína Zn-transportador desde el citosol al espacio extracelular o a las vesículas intracelulares y proteínas Zip promoviendo la captura de Zn y liberación de Zn desde las vesículas al citoplasma¹⁹. El exceso de Zn en la célula puede ser

secuestrado y el ligando zinc-metalotioneina facilita el flujo de Zn por la interacción con proteínas Zn-transportador^{20,21}. Las MTs aisladas de hígado humano contienen en su molécula casi exclusivamente Zn, mientras que las MTs aisladas de riñón contienen cadmio y cobre.

El principal proceso de degradación de MT es lisosomal; sin embargo, algunos reportes han mencionado que la ubiquinación de la MT en células de mamíferos facilita la interacción con otras moléculas como lo son los transportadores de Zn²²⁻²⁴.

Función antioxidante de la metalotioneina

El estrés oxidante se refiere a las consecuencias citopatológicas de un desajuste en el balance entre la producción de radicales libres y habilidad de la célula a defenderse de ellos; el daño producido por este estrés es denominado lipoperoxidación (LPO). La MT puede ser inducida en respuesta al estrés oxidante y funciona como protección a el daño oxidativo²⁵. La participación de la MT dentro del sistema antioxidante de la célula, se debe principalmente al gran número de grupos tioles que conforman su estructura ($\approx 30\%$) por lo que puede reaccionar con gran afinidad a los radicales libres tales como especies reactivas de oxígeno (ERO) y especies reactivas del nitrógeno (ERN)²⁶⁻²⁸. La síntesis de manera rápida y coordinada de la MT-I y II es incrementada debido a la inducción en su transcripción por varios factores tales como metales pesados, estímulos químicos, drogas, así como radicales libres^{4,25}.

El incremento en la biosíntesis de la MT-I y II en respuesta a radicales libres y/o metales involucran unión de factores de transcripción a la región promotora del gen (ARE, GRE, STAT) por diferentes vías de señalización, dando como resultado un incremento en la transcripción de la proteína. La apo-MT (proteína a la cual todavía no se une el metal) es una proteína receptora de Zn debido a la abundancia de sus grupos sulfhidrilo con alta afinidad por el metal; sin embargo, grupos sulfhidrilo son altamente reactivos y el Zn, si bien se une con mucha afinidad puede sufrir reacciones de intercambio liberando la proteína y transferirse de la MT a la membrana plasmática²⁹, el Zn protege contra la LPO; por lo tanto, estabiliza la membrana al ser liberados estos grupos sulfhidrilo pueden ser ocupados por radicales libres tales como el radical hidroxilo o superóxido^{28,30}; asimismo, se conoce que los grupos tiolato de la MT sólo reaccionan con oxidantes como glutatión disulfuro (GSSG), y que es alrededor de 800 veces más potente que el glutatión previniendo el daño por radicales hidroxilo en la degradación del ADN²⁴. Una vía alterna en la generación de EROs es el proceso de inflamación en el cual se ven liberados diferentes factores

proinflamatorios generados por macrófagos, principalmente interleucinas (IL-1, IL-6,), interferón α , factor de necrosis tumoral (TNF α), las cuales están implicadas en la inducción de la síntesis de MT^{25,31}. Las células expuestas a estrés oxidativo tienen efectos dañinos incluyendo la oxidación de ADN proteínas y lípidos los cuales eventualmente llevan a la neurodegeneración y muerte celular.

Papel de metalotioneina en el sistema nervioso central

Localización, función y expresión

En el sistema nervioso la MT-I y II ha sido localizada a lo largo de la médula espinal y cerebro, principalmente en los astrocitos, mientras que la MT-III sólo ha sido localizada en las neuronas, la expresión de la metalotioneina I y II también es encontrada en las células ependimales, células epiteliales del plexo coroides, células meníngeas de la pía madre y células endoteliales de los vasos sanguíneos^{32,33}. Las MT I y II se expresan en neuronas en un grado mucho menor al de los astrocitos, mientras que en oligodendrocitos y la microglía son esencialmente carentes de MT-I y II¹⁵. Los astrocitos que son el tipo celular más numeroso en el cerebro y desempeñan un papel crítico en el mantenimiento de las funciones cerebrales, muestran una alta concentración de MT endógena que tiene como función principal la neuroprotección debido a su actividad como atrapadora de radicales libres en procesos generadores de estrés oxidante³⁴.

Durante procesos inflamatorios del sistema nervioso central, la MT regula la expresión de factores inflamatorios tales como las citocinas principalmente interleucinas (IL) IL-6, IL-3, el factor de necrosis tumoral (TNF)- α factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y de interferones que se encuentran en astrocitos^{35,36}, los cuales son importantes para el crecimiento y diferenciación de células astrocíticas y microgliales.

El tejido dañado produce una respuesta inflamatoria y de estrés oxidante provocando la activación del sistema inmune con la presencia de astrocitos reactivos, macrófagos del parénquima cerebral y de microglía, aumentando fagocitosis, y liberación de mediadores inflamatorios que pueden inducir a su vez la síntesis de MT quizás a través de la liberación de la IL-6 y el TNF^{31,37}. Resultados similares han sido observados en enfermedades neurodegenerativas tales como: Alzheimer³⁸⁻⁴⁰, Pick, Creutzfeld-Jacob, esclerosis lateral amiotrófica^{41,42}, esclerosis múltiple y envejecimiento¹⁵ aunque todavía no ésta claro cuando esta respuesta inflamatoria deja de ser un proceso de defensa y

reparación para convertirse en un factor de degeneración neuronal.

La MT-III conocida también como factor inhibidor de crecimiento (GIF, por sus siglas en inglés), es una proteína de 68 aminoácidos cuya secuencia es 70% idéntica a la MT-II humana; sin embargo, sólo esta isoforma presenta esta actividad de factor de crecimiento^{15,38}. La MT-III es expresada principalmente en neuronas que se cuestan Zn; pueden quizás participar en la utilización de Zn y procesos regulados por el mismo metal; la expresión de MT-III no parece ser regulada por metales o glucocorticoides, y su localización es principalmente en el sistema nervioso central¹⁵, la alteración en la regulación de esta isoforma parece estar relacionada en pacientes con enfermedad de Alzheimer^{43,44}.

Metalotioneinas y daño en SNC

El papel de la MT en el sistema nervioso central ha mostrado su participación en diversos mecanismos celulares como proteger contra estrés oxidante, regulación de mecanismos homeostáticos del Zn, detoxificación de metales pesados y regulación de factores en procesos inflamatorios. El proceso de neuroinflamación es también un factor importante en enfermedades neurodegenerativas, ya que ellas incrementan la formación de EROS y ERN que pueden generar un mayor riesgo en el desarrollo de la enfermedad. La MT ha mostrado ser un factor importante en la patogénesis de algunas enfermedades neurodegenerativas; así como, en la neurotoxicidad de metales pesados.

Metalotioneinas e isquemia cerebral

El tejido cerebral dañado como resultado de una isquemia cerebral focal ha sido mostrado como un evento pasivo, agudo en el cual la falla energética directamente lleva a necrosis y muerte celular; evidencia experimental ha mostrado que eventos posteriores involucran la expresión de genes relacionados con procesos de inflamación y apoptosis, los cuales son importantes contribuyentes a la muerte celular por isquemia en el cerebro, entre estos genes se encuentra el de la MT⁴⁵.

Se ha establecido la contribución de Zn libre intracelular excesivo para la muerte celular después de isquemia cerebral; cuando el daño isquémico produce la acumulación de Zn es probable que la molécula de MT se sature; la liberación del Zn de las vesículas y la producción de peróxido de hidrógeno son capaces de inducir la expresión de la MT a través del factor de transcripción 1 y los otros promotores del gen^{46,47}. Un estudio realizado mediante serie de análisis de la expresión

génica (SAGE, por sus siglas en inglés) en ratones demostró que el RNAm de MT-II es transcrita en mayor cantidad en el hemisferio isquémico, además de demostrar que la concentración máxima de MT ocurre a las 12 y 24 hs posterior al daño isquémico, localizando su mayor expresión en hipocampo, cuerpo calloso y estriado; y de manera casi exclusiva en astrocitos de la periferia del área infartada, indicando así que el gen de la MT está altamente sobre-regulado mostrando efecto importante neuroprotector durante la isquemia cerebral^{45,48}. La respuesta inflamatoria que se genera durante la isquemia cerebral está originada por células de la microglia, macrófagos y astrocitos con gliosis reactiva, los cuales activan a los mediadores proinflamatorios formando EROs y estrés oxidante dando como resultado la inducción de daño y muerte neuronal³¹. Una de las causas de la sobre expresión de la MT en la isquemia es la asociación que existe con los factores asociados al proceso de inflamación, que como se ha mencionado con antelación son capaces de inducir la expresión de la MT.

Estudios recién han reportado de manera experimental el papel de la MT a nivel extracelular, su importancia en los procesos de daño neuronal; se sabe que la MT promueve la regeneración de axones *in vitro* e *in vivo* como respuesta al daño cerebral, es mediada por la recaptura de MT extracelular a través del receptor de megalina, se demostró en cultivo de astrocitos y en cerebros de rata con daño isquémico la transferencia de la MT del medio extracelular al citoplasma neuronal, esto muestra un importante avance en el conocimiento de las funciones de la MT ya que en cerebros dañados las funciones extracelulares de la MT no excluyen sus funciones intracelulares sino que complementan el papel funcional de la proteína en el daño cerebral⁴⁹⁻⁵¹.

Metalotioneina y envejecimiento

El envejecimiento es considerado como uno de los factores de mayor riesgo que se asocian con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, existen diversas alteraciones que se presentan en el envejecimiento cerebral, como son cambios hormonales, inflamación crónica, exposición crónica a radicales libres que predisponen al inicio de neurodegeneración; a nivel celular los astrocitos tienen un papel importante en procesos inflamatorios, por ello son considerados como marcadores de neurodegeneración, además de responder al daño neuronal presentan cambios morfológicos como astrogliosis, estos cambios han sido observados en encéfalos con enfermedades neurodegenerativas como en encéfalos con vejez^{29,52}.

Trabajos experimentales han reportado un incremento en la inmunoreactividad a la MT-I y -II en astrocitos

de ratas adultas comparado con ratas jóvenes; así como, también han reportado que la MT-zinc I y II en el cerebro de ratas con edad adulta puede ser multifactorial debido a los complejos circuitos cerebrales y a que también la MT-III es expresada en el cerebro⁵³.

Metalotioneina y enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un síndrome neurológico manifestado por la combinación de tremor, rígidez, bradicinesia y pérdida de los reflejos posturales; que también se conocen como síntomas no motores, como alteraciones autónomas, sexuales, del sueño y neuropsiquiátricas⁵⁴. La característica de esta enfermedad es la severa reducción de dopamina en todos los ganglios basales; la dopamina y sus metabolitos son disminuidos en núcleo caudado, putamen *globus palidus* y *pars compacta* de la sustancia negra. Los bajos niveles de antioxidantes y altos niveles de hierro libre hacen a la sustancia negra sumamente vulnerable al ataque de EROs⁵⁵; una característica morfológica importante en la enfermedad es la presencia de los cuerpos de Lewy que son inclusiones filamentosas intraneuronales conteniendo neurofilamentos fosforilados y la proteína llamada α -sinucleína⁵⁶. Los mecanismos moleculares presentes en la enfermedad de Parkinson son variados e incluyen daño a las neuronas estriatales por deficiencias en la función mitocondrial, incremento del estrés oxidante, exitotoxicidad, inflamación y apoptosis, siendo todos ellos parte de los procesos que eventualmente resultan en neurodegeneración.

En estudios experimentales se ha observado que la inducción de MTs en el cerebro de modelos transgénicos y knockout de ratones participa en la síntesis de la coenzima Q10, en la atenuación de la nitración de la α -sinucleína así como la supresión de citocinas proinflamatorias y TNF α que se encuentran en la etiopatogenia de la EP⁵⁷; la coenzima Q participa en la generación de un gradiente de protones a través de las membranas para conducir la formación de ATP; su identificación como un antioxidante significativo de salida a través de las membranas celulares, así como, la participación en otros sistemas redox de membrana introduce nuevas funciones, teniendo una participación importante en la fisiopatología de la EP⁵⁸. La MT mediante la activación de lipoamida deshidrogenasa, mejora la capacidad antioxidante de la coenzima Q10 (ubiquinona) mediante el aumento de la síntesis de ubiquinol⁵⁹.

Estudios experimentales han mostrado que el radical peroxinitrito (ONOO $^-$) genera 3-morfolinosidnonimina (SIN-1) el cual induce neurotoxicidad en diversos modelos experimentales de Parkinson (transgénicos, knockout, cultivo de células dopaminérgicas), mediante

LPO, producción de EROs, activación de caspasa-3 y por tanto apoptosis, sin embargo, estos estudios mostraron que la sobreexpresión del gen de la MT atenuaba estos procesos, mientras que cuando la expresión del gen es disminuida los aumentaba, poniendo en evidencia el efecto neuroprotector de la MT⁵⁷

Metalotioneina y enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa de demencia más común, es un trastorno neurodegenerativo relacionado con la edad, es caracterizado clínicamente por un deterioro progresivo de las funciones mentales superiores y las funciones cognitivas, lo cual resulta en una demencia severa. Neuropatológicamente se determina por la acumulación de dos tipos de material fibrosos: el péptido β -amiloide extracelular depositado en placas seniles y ovillos neurofibrilares compuestos principalmente por la proteína tau anormal e hiperfosforilada en el cerebro, con frecuencia, relacionadas a un gran número de astrocitos reactivos^{60,61}. Se han propuesto diferentes hipótesis para poder explicar la fisiopatología de la EA, entre las que se encuentran la cascada amiloide, el proceso de exitotoxicidad, estrés oxidante e inflamación, así como daño por radicales libres⁶⁰. Se ha considerado que el péptido β -amiloide presente en los astrocitos y que constituyen las placas seniles observadas en la enfermedad son una fuente de radicales libres, los cuales generan a su vez procesos crónicos de inflamación; la sobre inducción de la MT en astrocitos sugiere un mecanismo neuroprotector contra estrés oxidante e inflamaciones crónicas implementando mecanismos compensatorios que involucran la regulación de iones metálicos; por lo que cuando estos patrones de inducción se ven modificados los efectos de neuroprotección se ven alterados¹⁵

La metalotioneina III muestra varias propiedades únicas que no se encuentran en MT-I/-II, una de esas propiedades es proteger a las neuronas corticales en cultivo del efecto tóxico del péptido β -amiloide, dicha protección no es producida por los inductores típicos de MT-I y -II²⁹. La asociación de la MT con la EA ha sido reportada prácticamente desde que se realizó la descripción de la MT-III, se ha demostrado por varios autores la relación que existe entre la expresión de la MT-III con casos de EA a través de la cuantificación de RNA, encontrando que el ADN codificante para esta proteína está bloqueado en su transcripción, generando una disminución aproximada del 30% y un decremento específico de los niveles de esta proteína del 50% en la corteza temporal, con estos datos se ha sugerido que la disminución de la MT-III contribuye a la pérdida de efectos protectores y/o funciones reparadoras de esta

proteína disminuyendo el crecimiento neurítico^{38,62,63,42}. Otros reportes han demostrado que la expresión de la MT en muestras anatómopatológicas de corteza cerebral, sustancia blanca y gris; así como, cerebelo de sujetos con EA, presentan alta inmunoreactividad de MT I/II en astrocitos, capilares, y en la capa granular del cerebelo⁶².

Detoxificación de metales pesados

Las MTs han sido extensamente estudiadas en relación con la toxicidad del Cd, principalmente en riñón, hígado y sistema nervioso. Los factores que influyen en la absorción, distribución y eliminación de Cd no son completamente conocidos, sin embargo la acumulación de Cd en varios tejidos es dependiente de MTs, la concentración renal de Cd es directamente proporcional a los niveles de MT y el complejo que es formado en el hígado es liberado a la sangre, y depositado en riñón^{28,64,65}. Cd es capaz de incrementar la LPO incrementando la producción de EROs en diferentes órganos principalmente pulmón y cerebro, interfiere con los mecanismos antioxidantes de la célula como el glutatión, la glutatión peroxidasa, la catalasa, altera la estructura de la membrana celular, inhibe el metabolismo energético, altera el sistema de neurotransmisión y es capaz de inhibir los mecanismos de reparación de ADN⁶⁶.

El Cd afecta principalmente el sistema nervioso central en niños debido a la inmadurez que presenta la barrera hematoencefálica, el metal es capaz de cruzar a través de ella con más facilidad produciendo cambios neuropatológicos tales como: edema cerebral, pionosis, hemorragias, y necrosis en corteza parietal, cerebelo, putamen y núcleo caudado, esto ha sido reportado tanto en humanos como experimentalmente^{66,67}. Algunos estudios han mostrado una asociación entre altos niveles de Cd en el cabello y dificultad en el aprendizaje, hiperactividad, cambios conductuales y memoria^{68,69}. Asimismo, en exposiciones crónicas en adultos al Cd muestra alteraciones en las funciones psicomotoras con neuropatía periférica^{70,71}.

Las MTs actúan principalmente atrapando iones de Cd; los cuales desplazan a los iones de Zn que tiene la proteína ya que los iones de Cd tienen una mayor afinidad por los grupos sulfuro, la MT-I y -II media la protección celular secuestrando al Cd en el citosol de la célula, los astrocitos como las células ependimales son ricas en MT se ha considerado que ambos tipos de células sirven para proteger al sistema nervioso central; debido a la capacidad de la MT de ser inducida por metales pesados, el Cd también es capaz de activar esta inducción logrando un incremento en la cantidad de proteína a nivel cerebral, la cual se ocupa principalmente de secuestrar más iones Cd^{28,66}.

CONCLUSIONES

Recientes investigaciones han mostrado información acerca del papel fisiológico de la MT en el sistema nervioso principalmente en procesos de estrés oxidante con generación de radicales libres, apoptosis, inflamatorios, detoxificantes y de homeostasis, los cuales son procesos ampliamente relacionados con enfermedades neurodegenerativas. Esta revisión muestra el papel multifuncional de la MT describiendo un amplio rango de procesos que son regulados por una única familia de MTs. Sin embargo, estudios a futuro son necesarios para elucidar completamente y detallar de manera contundente cuáles son los mecanismos moleculares que involucran a la MT en el sistema nervioso y cuál es su participación en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas.

REFERENCIAS

- Magoshes M, Valle BL. A cadmium protein from equine kidney cortex. *J Am Chem Soc* 1957;79:4813-4.
- Kagi JH, Valle BL. Metallothionein: a cadmium and zinc-containing protein from equine renal cortex. *J Biol Chem* 1961;236:2435-42
- Ebadi M. The presence and functions of zinc binding proteins in developing and mature brains. *Neurol Neurobiol* 1984; 11A,39-7.
- West A., Hidalgo J, Eddins D, Levin ED, Aschner M. Metallothionein in the central nervous system: roles in protection, regeneration and cognition. *Neurotoxicology* 2008; 489-503.
- Rigby EK, Stillman MJ. Structural studies of metal-free metallothionein. *Biochem Biophys Res Comm* 2004;1271-8.
- Ghoshal K, Jacob ST. Regulation of metallothionein gene expression. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2001; 66:357-84.
- Vasak M. Advances in metallothionein structure and functions. *J Trace Elem Med Biol* 1997; 19:13-7.
- Blindauer C. Bacterial metallothioneins: past, present, and questions for the future. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* 2011; 16:1011-24.
- Shestivska V, Adam V, Prasek J, Macek T, Mackova M, Havel L. Investigation of the antioxidant properties of metallothionein in transgenic tobacco plants using voltammetry at a carbon paste electrode. *Int J Electrochem Sci* 2011;6:2869-83.
- Castro M, Mendez-Armenta. Heavy metals: Implications associated to fish consumption. *ETAP* 2008; 263-71.
- Trinchella F, Esposito M, Scudiero R. Metallothionein primary structure in amphibians: insights from comparative evolutionary analysis in vertebrates. *Comptes Rendus Biologies* 2012; 335: 480-7.
- Hag F, Mahoney M, Koropnick J. Signalling events for metallothionein induction. *Mutation Res* 2003; 533: 211-26.
- Davis S, Cousins R. Metallothionein expression in animals: A physiological perspective on function. *J Nutr* 2000; 130: 1085-8.
- Coyle P, Philcox JC, Carey LC, Rofe AM. Metallothionein: the multipurpose protein. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59:627-46.
- Hidalgo J, Aschner M, Zatta P, Vasak M. Roles of the metallothionein family of the proteins in the central nervous system. *Brain Res Bull* 2001;55:133-45.
- Heuchel R, Radtke F, Georgiev O, Stark G, Aguet M, Schaffner W. The transcription factor MTF-1 is essential for vassal and heavy metal-induced metallothionein gene expression. *EMBO J* 1994; 13:2870-5.
- Watabe M, Gross S, Lawyer C, Brewer G, Mashimo T, Watabe K. Sequence and functional analysis of the 5' flanking region of the mouse growth inhibitory factor gene. *Cell Mol Neurobiol* 1997; 17:235-43.
- Chapman GA, Kay J, Kille P. Structural and function analysis of the rat metallothionein III genomic locus. *Biochim Biophys Acta* 1999;1445:321-9.
- Outten CE, O'Halloran TV. Femtomolar sensitivity of metalloregulatory proteins controlling zinc homeostasis. *Science* 2001; 292:2488-92.
- Ye B, Maret W, Valle BL. Zinc metallothionein imported into the liver mitochondria modulates respiration. *PNAS* 2001; 98:2317-22.
- Cherian MG, Apostolova MD. Nuclear localization of metallothionein during cell proliferation and differentiation. *Cell Mol Biol* 2000;46:347-56.
- Jacob C, Maret W, Valle BL. Coordination dynamics of biological zinc clusters in metallothionein and in the DNA-binding domain of the transcription factor Gal 4. *PNAS* 1998; 95:3489-94.
- Jiang LJ, Maret W, Valle BL. The glutathione redox couple modulates zinc transfer from metallothionein to zinc-depleted, sorbitol dehydrogenase. *PNAS* 1998; 95:3483-8.
- Kang J. Metallothionein Redox Cycle Function. *Exp Biol Med* 2006;231:1459-67.
- Sato M, Bremner I. Oxygen free radicals and metallothionein. *Free Rad Biol Med* 1993; 14: 325-37.
- Vallee BL, Falchuk KN. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Res* 1993; 73:79-118.
- Ebadi M, Leuschen P, El Refaey H, Hamada FM, Rojas P. The antioxidant properties of zinc and metallothionein. *Neurochem Int* 1996; 29:159-66.
- Klaassen CD, Liu J, Diwan BA. Metallothionein protection of cadmium toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 238: 215-20.
- Mocchegiani E, Giacconi R, Cipriano C, Muzzioli M, Fattoretti P, Berton-Feddari C y cols. Zinc-bound metallothioneins as potential biological markers of ageing. *Brain Res Bull* 2001; 55:147-153.
- Klassen CD, Liu J, Choudhuri S. Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39, 267-94.
- Inoue K, Takano H, Shimada A, Satoh M. Metallothionein as an anti-inflammatory mediator. *Media Inflam* 2009; 2009:101659.
- Nishimura N, Nishimura H, Ghaffar A, Tohyama C. Localization of metallothionein in the brain of rat and mouse. *J Histochem* 1992; 40: 309-15.
- Holloway AF, Stennard FA, West AK. Human metallothionein gene MT1L mRNA is present in several human tissues but is unlikely to produce a metallothionein protein. *FEBS Lett* 1997; 404: 41-4.
- Yu WH, Lukiw WJ, Bergeron C, Niznik HB, Fraser PE. Metallothionein III is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res* 2001; 894:37-45.
- Poulsen CB, Penkowa M, Borup R, Nielsen FC, Caceres M, Quintana A, et al. Brain response to traumatic brain injury in wild-type and interleukin-6 knockout mice: a microarray analysis. *J Neurochem* 2005; 92: 417-32.
- Quintana A, Giralt M, Rojas S, Penkowa M, Campbell IL, Hidalgo J, et al. Differential role of tumor necrosis factor receptors in mouse brain inflammatory responses in cryolesion brain injury. *J Neurosci Res* 2005; 82: 701-16.
- Penkowa M, Camats J, Giralt M, Molinero A, Hernandez J, Carrasco J, et al. Metallothionein-I overexpression alters brain inflammation and stimulates brain repair in transgenic mice with astrocyte-targeted interleukin-6 expression. *Glia* 2003;

- 42: 287-306.
38. Uchida Y, Takio K, Titani K, Ihara Y, Tomonaga M. The growth inhibitory factor that is deficient in the Alzheimer's disease brain is a 68 amino acid metallothionein like protein. *Neuron* 1991;7:337-47.
39. Romero-Isart N, Jensen LT, Zerbe O, et al. Engineering of metallothionein-3 neuroinhibitory activity into the inactive isoform metallothionein-1. *J Biol Chem* 2002;277:37023-8.
40. Wang H, Zhang Q, Cai B, Li H, Sze K, Huang Z, et al. Solution structure and dynamics of human metallothionein-3 (MT-3). *FEBS* 2006;795-800.
41. Tokuda, Ono S, Ishige K, Naganuma A, Ito Y, Suzuki T. Metallothionein proteins expression, copper and zinc concentrations, and lipid peroxidation level in a rodent model for amyotrophic lateral sclerosis. *Toxicology* 2007;229:33-41.
42. Blaauwgeers HG, Anwar Chand M, van den Berg FM, Vianney de Jong JM, Troost D. Expression of different metallothionein messenger ribonucleic acids in motor cortex, spinal cord and liver from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1996; 142: 39-44.
43. Yu WH, Lukiw WJ, Bergeron C, Niznik HB, Fraser PE. Metallothionein III is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res* 2001; 894: 37-45.
44. Zambenedetti P A, West A K, Vickers JC. Increased density of metallothionein I/II-immunopositive cortical glial cells in the early stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 1998; 5:349-56;
45. Trendelenburg G, Prass K, Priller J, Kapinya K, Polley A, Muselmann C. Serial analysis of gene expression identifies metallothionein-II as major neuroprotective gene in mouse focal cerebral ischemia. *J Neurosci* 2002;22:5879-88.
46. Erickson JC, Holopeter G, Thomas S, Froelick, Palmeter R. Disruption of the metallothionein-III gene in mice: analysis of brain zinc, behavior, and neuron vulnerability to metals, aging, and seizures. *J Neurosci* 1997;17:1271-81.
47. Campagne M, Thibodeaux H, Van Bruggen N, Cairns B, Gerlai R, Palmer J, et al. Evidence for a protective role of metallothionein-I in focal cerebral ischemia. *PNAS* 1999;96:12870-75.
48. Wakida K, Shimazawa M, Hozumi I, Satoh M, Nagase H, Inuzuka T, et al. Neuroscience Neuroprotective effect of erythropoietin, and role of metallothionein-1 and -2, in permanent focal cerebral ischemia. *Neuroscience* 2007;148:105-14.
49. Wolff N, Abuhamed M, Verroust P, Thevenod F. Megalin-dependent internalization of cadmium-metallothionein and cytotoxicity in cultured retinal proximal tubule cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:782-91.
50. Chung R, Vickers J, Chuah M, West A. Metallothionein-IIA promotes initial neurite elongation and postinjury reactive neurite growth and facilitates healing after focal cortical brain injury. *J Neurosci* 2003;23:3336-42.
51. Chung R, Penkowa M, Dittmann J, King C, Bartlett C, Asmussen J, et al. Redefining the role of metallothionein within the injured brain extracellular metallothioneins play an important role in the astrocyte-neuron response to injury. *JBC* 2008; 283:15349-58.
52. Dittman J, Fung S, Vickers M, Chung M, Chuah M, West A. Metallothionein biology in the ageing and neurodegenerative brain. *Neurotoxicity Res* 2005;7:87-93.
53. Suzuki Y, Apostolova M, Cherian G. Astrocyte cultures from transgenic mice to study the role of metallothionein in cytotoxicity of tert-butyl hydroperoxide. *Toxicology* 2000; 145: 51-62.
54. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne J, Deusel G, De Deyn. Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-18.
55. Surmeier J, Guzman J, Sanchez-Padilla J, Schumacker P. The role of calcium and mitochondrial oxidant stress in the loss of substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2011; 198: 221-31.
56. Spillantini M, Crowther R, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. α -synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *PNAS* 1998; 95: 6469-73.
57. Ebadi M, Sharma S. Metallothioneins 1 and 2 Attenuate Peroxynitrite-Induced Oxidative Stress in Parkinson Disease. *Exp Biol Med* 2006; 231:1576-83.
58. Crane L. New functions for coenzyme Q. *Protoplasma* 2000; 213:127-33.
59. Ebadi M, Brown-Borg H, Muralikrishnan D, Shavali S, Eken J, Sangchot P, et al. Metallothionein-mediated neuroprotection in genetically engineered mouse models of Parkinson's disease. *Proc West Pharmacol Soc* 2002; 45: 36-8.
60. Sayre LM, Smith MA, Perry G. Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. *Curr Med Chem* 2001; 8:721-38.
61. Salmon DP, Thomas RG, Pay MM, Both A, Hofstetter CR, Thal LJ, et al. Alzheimer's disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals. *Neurology* 2002;99:1022-8.
62. Zambenedetti P, Giordano R, Zatta P. Metallothioneins are highly expressed in astrocytes and microcapillaries in Alzheimer's disease. *J Chem Neuroanat* 1998;15:21-6.
63. Haung Y, Lukiw W, Bergeron C, Niznik B, Fraser P. Metallothionein III is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Research* 2001;894:37-45.
64. Nordberg M, Nordberg G. Toxicological aspects of metallothionein. *Cell Mol Biol* 2000; 46: 451-63.
65. Liu J, Qu W, Kadiiska MB. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 238: 209-14.
66. Méndez-Armenta M, Ríos C. Cadmium neurotoxicity. *ETAP* 2007; 23: 350-8.
67. Méndez-Armenta M, Barroso-Moguel R, Villeda-Hernández J, Nava-Ruiz C, Ríos C. Histopathological alterations in brain regions of rats after perinatal combined treated with cadmium dexamethasone. *Toxicology* 2001; 161:189-99.
68. Thatcher RW, Lester ML, McAlaster R, Horts R. Effects of low levels of cadmium and lead on cognitive function in children. *Arch Environ Health* 1982; 37:159-66.
69. Hart RP, Rose CS, Hamer RM. Neuropsychological effects of occupational exposure to cadmium. *J Clin Experim Neuropsych* 1989; 11: 933-43.
70. Viaene MK, Roels HA, Leenders J, De Groof SLS, Lison D, Hasschelein R. Cadmium a possible etiological factor in peripheral polyneuropathy. *Neurotoxicology* 1999;20:7-16.
71. Viaene MK, Masschelein R, Leenders J, Groof MDe, Swerts LJVC, Roels HA. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup Environ Med* 2000;57:19-27.