

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen
Volume **46**

Número
Number **6**

Noviembre-Diciembre
November-December **2003**

Artículo:

Estrés oxidativo y neurodegeneración

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



[Medigraphic.com](http://www.Medigraphic.com)

Monografía

Estrés oxidativo y neurodegeneración

Claudia Dorado Martínez,¹ Concepción Rugerío Vargas,² Selva Rivas Arancibia¹

¹ Departamento de Fisiología.

² Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina, UNAM.

Introducción

El cuerpo humano mantiene un balance de óxido-reducción constante, preservando el equilibrio entre la producción de pro-oxidantes que se generan como resultado del metabolismo celular y los sistemas de defensa antioxidantes. La pérdida en este balance de óxido-reducción lleva a un estado de estrés oxidativo^{2,6,8,9,15} y este estado se caracteriza por un aumento en los niveles de radicales libres y especies reactivas, que no alcanza a ser compensado por los sistemas de defensa antioxidantes causando daño y muerte celular. Esto ocurre en patologías degenerativas, de tipo infeccioso, inmune, inflamatorio, etc.

La alteración del balance entre pro-oxidantes y antioxidantes, puede tener diversos grados de magnitud. En el estrés oxidativo leve, las defensas antioxidantes bastan para restablecer dicho balance, pero en el estrés oxidativo grave se llega a graves alteraciones en el metabolismo celular, como rompimiento de DNA, aumento de la concentración de calcio intracelular, descompartimentalización de iones de Fe^{+2} y Cu^{+2} catalíticos, daño a los transportadores membranales de iones y otras proteínas específicas, y peroxidación de lípidos. El daño por estrés oxidativo, puede ser reversible o irreversible dependiendo de factores como el tiempo que dure el estrés, la efectividad de las defensas antioxidantes, la edad del organismo, el estado nutricional y factores genéticos que codifican sistemas antioxidantes.⁸

Radicales libres

Los radicales libres son moléculas que contienen un electrón no apareado, esta característica los hace sumamente reactivos y capaces de dañar a otras moléculas transformándolas a su vez en moléculas muy reactivas, una reacción en cadena que causa daño oxidativo, desde células hasta tejidos (cuadro 1).

Especies reactivas

Las especies reactivas incluyen a las de oxígeno (ROS), las especies reactivas de hierro (RIS), las especies reactivas de cobre (RCS), así como a las especies reactivas de nitró-

geno (RNS).⁷ Las especies reactivas se forman como productos del metabolismo de los radicales libres, y aunque no todas son radicales libres, son moléculas oxidantes que se transforman fácilmente en radicales libres lo que les confiere la característica de ser compuestos muy dañinos para las células.

Estas especies reactivas dañan tanto al DNA como a las proteínas transportadoras. Las de cobre a través de proteínas detectoras específicas de oxidación (como oxyR), pueden alterar la expresión genética; asimismo causan daño en las enzimas reparadoras y las polimerasas y dejan pasar una mayor cantidad de errores. Aunado a esto los productos finales de la lipoperoxidación provocan daño a las proteínas y al DNA. El radical hidroxilo ataca las bases del DNA, este daño se suma al de los productos derivados del $\bullet\text{NO}$ (HNO_2 y ONOO^-),¹⁹ los cuales provocan nitración y desaminación (en adenina, guanina y citosina), lo que ocasiona alteraciones en la codificación y transcripción del material genético.

Aparición de las especies reactivas de oxígeno (ROS)

Durante el proceso evolutivo, con la aparición de los organismos fotosintéticos, se dio un aumento en los niveles de oxígeno, permitiendo a los organismos desarrollar los mecanismos necesarios para utilizar esta molécula como aceptor final de electrones, lo que permitió a las células tener sistemas de producción de energía altamente eficientes a través de la oxidación de la glucosa. A través de esta ruta metabólica se producen hasta 38 moléculas de ATP por la oxidación de una molécula de glucosa. Esta ventaja evolutiva de los organismos aerobios, trajo como efecto colateral, el aumento en la producción de radicales libres y especies reactivas de oxígeno, ya que la reducción parcial de oxígeno lleva a la formación de ROS. El aumento en los niveles de las especies reactivas llevó a la evolución de sistemas de defensa antioxidantes intra y extracelulares tanto enzimáticos como no enzimáticos para mantener el equilibrio redox.

El equilibrio de óxido-reducción es esencial para mantener la fisiología de los organismos y durante este proceso evolutivo las ROS pasaron a formar parte de un sistema de señalización involucrada tanto en la detección como en la

Cuadro 1. A. Ejemplo de los radicales libres más frecuentemente producidos por los sistemas biológicos que dan origen a especies reactivas y B: reacciones más comunes que los origina.

A: Radical libre	B: Reacción más común que los origina
•O ₂ - Radical superóxido	$\text{NADPH} + 2 \text{O}_2 \rightarrow \text{NADPH}^+ + \text{H}^+ + 2 \text{•O}_2^-$
•OH- Radical hidroxilo	$\text{•UQ} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{UQ} + \text{•OH} + \text{•OH}$
RO ₂ • Radical peroxilo	$\text{LH} + \text{RO}_2\text{•} \rightarrow \text{L•} + \text{H}_2\text{O}$
RO• Radical alcoxilo o fenoxilo	$\text{R•} + \text{O}_2 \rightarrow \text{RO•}$
L• Radical peróxido lípido	$\text{L O}_2\text{•} + \text{LH} \rightarrow \text{LOOH} + \text{L•}$
•NO ₂ Radical de óxido nítrico	$\text{•OH} + \text{NO}_2^- \rightarrow \text{OH}^- + \text{•NO}_2$

síntesis y en la regulación de biomoléculas, así como en otros procesos fundamentales del organismo.

Aunque en todos los procesos metabólicos inherentes al organismo se producen pequeñas cantidades de radicales libres (RL), como sucede en el retículo endoplasmático, los microsomas y los peroxisomas, la fuente endógena de especies reactivas más importante es el sistema mitocondrial de transporte de electrones, donde las ROS se generan como producto secundario del metabolismo energético oxidativo.

Sistemas de defensa antioxidantes

Un antioxidante, es cualquier sustancia que presente en bajas concentraciones, retrasa o inhibe la oxidación. Pueden actuar en las formas siguientes:¹

1. Disminuyendo la concentración de oxidantes.
2. Evitando la iniciación de la reacción en cadena al “barrer” (cubrir o detener una reactividad química muy alta), los primeros radicales libres que se forman.
3. Uniéndose a iones metálicos para evitar la formación de especies reactivas.
4. Transformando los peróxidos en productos menos reactivos.
5. Deteniendo la propagación y el aumento de radicales libres.

Entre éstos se incluyen sistemas enzimáticos como las enzimas derivadas del sistema citocromo-oxidasa, las superóxido-dismutasas (Cu-ZnSOD y MnSOD), las catalasas y peroxidasas como la glutatión-peroxidasa y la glutatión-reductasa. Así como sistemas no enzimáticos, como las vitaminas A, C, E, ácido úrico, aminoácidos como, glicina y taurina, y el tripéptido glutatión, etc. a los que se denominan barredores (scavengers) de radicales libres. En general todos los RL son electrófilos (que aceptan electrones), causando la producción de otro RL menos reactivo y todavía inestable que reacciona con otra molécula para producir otro RL, continuando así una reacción en cadena. Los barredores de RLs reaccionan con éstos, formando RLs

que terminan esta reacción en cadena. Los barredores pueden definirse como aquellas sustancias que donan e- a otras, reduciéndolas y haciéndolas menos reactivas.

Los sistemas antioxidantes trabajan en forma coordinada en una serie de pasos metabólicos, por ejemplo en los sistemas enzimáticos el •O₂- al ser metabolizado por la SOD se produce H₂O₂, los peróxidos a su vez son metabolizados hasta H₂O y O₂ por la catalasa o la glutatión peroxidasa que actúa en forma acoplada con la glutatión reductasa. Estos sistemas antioxidantes disminuyen con la edad, en ciertos procesos patológicos y bajo condiciones ambientales como la contaminación atmosférica.

Reacciones redox

El metabolismo oxidativo, siempre se acompaña de reacciones de transferencia de un electrón que involucran la generación de especies reactivas de oxígeno. Las reacciones de transferencia de un e- son difíciles de controlar. Las especies de oxígeno parcialmente reducidas son una fuente continua de ROS. Paradójicamente, es la reducción de un e- de O₂ y sus productos intermediarios, los que llevan a la producción de las ROS más peligrosas como •O₂-, H₂O₂, y •OH-, que son generadas en presencia de metales de transición y oxígeno. Las reacciones de un e- con otras moléculas llevan a la formación de ROS secundarios tales como radicales peroxilo, radicales alcoxi y otros radicales orgánicos. Estos radicales secundarios no son tan tóxicos y reactivos como los •OH-, que son muy electrofílicos, pero inducen y promueven una reacción en cadena que conduce a la co-oxidación y peroxidación de biomoléculas.

La reacción de radicales libres es catalizada por metales de transición, se da en tres pasos; iniciación, propagación y terminación. En fase de iniciación hay substracción de un átomo de H (inducida por un metal de transición o radiación), de un grupo metilo de un ácido graso que contenga dos o más enlaces dobles separados, originando un radical alquilo (L•) con un rearrreglo que da lugar a radicales peroxilo (LOO•). En la fase de propagación se toma un átomo de H de un ácido graso insaturado adyacente, resultando la formación de hidroperóxidos (LOOH) y un nuevo radical que puede reaccionar con Fe⁺² produciendo un radical alcoxilo (LO•). Este radical que es más reactivo que LOO• puede reiniciar la lipoperoxidación quitando un H de un ácido graso insaturado adyacente con la formación de L• y un alcohol LOH, LOOH, y degradarse en hidrocarburos, (etano, pentano), alcoholes, éteres, epóxidos y aldehídos (como malonildialdehído, MDA). Esta cadena de reacciones químicas explica el daño que producen los RLs sobre los fosfolípidos de las membranas celulares. La fase de terminación se da entre dos radicales para formar un no radical. La oxidación de proteínas de membrana puede estar mediada por radicales derivados de lípidos,

como los productos finales MDA y 4-HNE, que pueden unirse covalentemente a aminoácidos. La oxidación de DNA dependiente de ROS ocurre de forma parecida a la oxidación de proteínas y es sitio-específica. Involucra una reacción entre DNA, metales de transición y H_2O_2 . El DNA mitocondrial es más susceptible al daño oxidativo. La evidencia disponible indica que el escape de e^- , que conduce a la formación de $\bullet O_2^-$ y H_2O_2 ocurre en los complejos I, II y III de la cadena respiratoria por la auto-oxidación de algunos componentes.^{3,12}

Homeostasis redox

La concentración de RL de oxígeno o nitrógeno (ROS o RNS) está determinada por el balance entre la velocidad de producción de especies reactivas y la velocidad de eliminación por compuestos y enzimas antioxidantes. Las células cuentan con diversos mecanismos para reestablecer el estado redox después de una exposición temporal a concentraciones elevadas de RL. El aumento en los niveles de estas especies reactivas, induce la expresión de genes cuyos productos tienen actividad antioxidante, como son las enzimas antioxidantes o moléculas que aumentan el transporte de cistina que aumenta en los niveles intracelulares de glutatión. También el aumento en la proteólisis provee aminoácidos libres que contribuyen al mantenimiento de la homeostasis redox.

El éxito en la regulación redox depende de la magnitud y duración del cambio en las concentraciones, la producción constante de grandes cantidades de especies reactivas, puede conducir a cambios persistentes en la transducción de señales y en la expresión genética dando lugar a condiciones patológicas. También el envejecimiento involucra un cambio en los procesos de regulación mediados por radicales libres que resultan en una alteración de la expresión genética. Bajo ciertas condiciones, cuando la producción de radicales de O_2 aumenta mucho y de manera prolongada y la respuesta antioxidante no es suficiente, el sistema puede alcanzar el equilibrio en un punto diferente (homeosis en lugar de homeostasis), que se acompaña de concentraciones altas de aminoácidos libres, así como diferencias en los patrones de expresión genética, permitiendo la supervivencia pero causando un daño irreversible a largo plazo (figura 1).¹⁵

Señalización redox

El término señalización redox, se utiliza para describir a las funciones reguladas por señales oxidativas que inducen respuestas protectoras contra el daño oxidativo. Muchas de las respuestas mediadas por las ROS protegen a las células contra el estrés oxidativo y restablecen la homeostasis redox. La utilización de ROS y RNS como moléculas de señalización dentro de los procesos fisiológicos, incluyen: regulación del tono vascular, monitoreo de la tensión de oxígeno en el control de la

ventilación y en la producción de eritropoyetina, así como la transducción de señales de receptores membranales en diversos procesos. Otros procesos fisiológicos que involucran a los mecanismos de óxido-reducción y los RL son: la renovación de las membranas y fenómenos plásticos celulares, la supervivencia celular en el sistema nervioso durante etapas embrionarias, mitosis, migración celular, síntesis y liberación de algunas hormonas y factores de crecimiento, aumento de la transcripción de citocinas durante los procesos inflamatorios, hasta señalización celular por mecanismos de segundos mensajeros. Se ha encontrado que niveles bajos de ROS estimulan la proliferación celular, mientras que niveles más altos tienen una acción inhibitoria. Las ROS tienen una participación fundamental en la regulación del sistema inmune.^{4,10}

Mientras que altas concentraciones de ROS pueden resultar en un daño oxidativo masivo e indiscriminado, es posible que bajas concentraciones de ROS sean suficientes para activar genes específicos. Las ROS pueden activar al factor de transcripción nuclear κB (NF κB). El NF κB juega un papel fundamental en la regulación de las respuestas inmune e inflamatoria; muchas citocinas pro-inflamatorias, quimocinas, moléculas de adhesión celular, factores estimulantes de colonias y enzimas inflamatorias son producto de genes regulados por NF κB .

Las ROS tienen un papel muy importante en la comunicación célula-célula, ya que actúan como mensajeros celulares, activan la expresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en músculo liso, la adenilato ciclasa, y también activan a las proteínas reguladoras de Fe^{+2} (transferrina, ceruloplasmina, hemosiderina y ferritina). La regulación redox de la expresión génica se da a través de Oxy R (un activador de la transcripción inducida por peróxido de hidrógeno). La presencia de peróxido de hidrógeno, radiaciones ultravioleta y otras condiciones durante las cuales hay estrés oxidativo, induce la expresión de la oxidoreductasa tioredoxina (Trx). La Trx, junto con el sistema de glutatión, se ocupa de mantener un estado intracelular reducido, ya que la secuencia del gen humano para la Trx contiene sitios de unión para los factores de transcripción.⁴

Daño oxidativo

Un estado de estrés oxidativo, induce en la célula efectos tóxicos por oxidación de lípidos, proteínas, carbohidratos y nucleótidos, lo cual produce acumulación de agregados intracelulares, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad y apoptosis. Este daño oxidativo es común en las enfermedades neurodegenerativas y aún no está claro si contribuye iniciando el proceso o es una consecuencia del mismo.¹³

La formación de lípidos modificados por oxidación puede causar disfunción celular y en células posmitóticas como las

neuronas, la muerte. La peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares, inicia un deterioro acumulativo de las funciones membranales y provoca disminución en la fluidez, reducción en el potencial electroquímico y el aumento de la permeabilidad de la membrana.

La oxidación causa alteraciones en la estructura de algunas proteínas y la formación de agregados proteínicos, estas proteínas anormales inducen daño oxidativo y están presentes en las enfermedades neurodegenerativas.^{5,9}

Un ejemplo de lo anterior es la enfermedad de Alzheimer en la cual los β -amiloides pueden estimular la oxidación a través de múltiples vías, actúan sobre el receptor p75, el receptor a productos de glicosilación avanzada (RAGE), lo que provoca una entrada masiva de Ca^{+2} y la activación de caspasas que llevan a la muerte celular.

Aumento en los niveles de calcio intracelular

La producción aumentada de ROS y un aumento sostenido de Ca^{+2} intracelular son componentes muy importantes en varios tipos de neuropatologías. Un aumento en la concentración de Ca^{+2} intracelular activa la liberación de neurotransmisores, pero cuando este aumento se mantiene por más tiempo también se activan proteasas, lipasas, y endonucleasas. La activación de proteasas dependientes de Ca^{+2} puede dañar al citoesqueleto y a las proteínas de membrana. La activación de las lipasas, cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana, (por ejemplo la activación de la fosfolipasa A_2 , al actuar sobre los fosfolípidos de membrana libera ácido araquidónico, cuyos metabolitos son de considerable importancia como mediadores del daño oxidativo en varios trastornos clínicos). Además la activación de las endonucleasas dependientes de Ca^{+2} , provoca fragmentación del DNA el cual es un evento importante en la apoptosis.⁸

El aumento intracelular de Ca^{+2} también estimula la conversión de xantina deshidrogenasa (XDH) en xantina oxidasa (XO), así como la activación de la NOS dependiente de calmodulina. La entrada masiva de Ca^{+2} a la mitocondria hace

que se forme el poro de transición en la membrana mitocondrial interna (MTP), llevando a un colapso en el potencial electroquímico de protones, lo que provoca una disminución en los niveles de ATP y un aumento en las especies de oxígeno parcialmente reducidas. La disminución en la producción de ATP resulta en una despolarización de la membrana plasmática y la entrada de más Ca^{+2} a través de varios canales iónicos creando un círculo vicioso que lleva a la pérdida de la función neuronal y muerte de la célula.¹⁴

Apoptosis y necrosis

La *apoptosis* y la *necrosis* involucran una serie de eventos morfológicamente distinguibles. La apoptosis es un proceso activo que involucra muerte celular en la cual no se desarrolla inflamación y se caracteriza por cambios morfológicos que inicialmente se manifiestan en el núcleo, como condensación de la cromatina en la periferia por fuera de la membrana nuclear, en agregados bien delimitados de diversas formas y tamaños, nucléolos remanentes y fragmentación del núcleo, vacuolas citoplasmáticas, mitocondrias electrodensas con cambios morfológicos, ribosomas desprendidos del retículo endoplásmico rugoso y de los polirribosomas y fragmentación celular en cuerpos apoptóticos, que finalmente son fagocitados. Las ROS pueden inducir apoptosis mediante la activación de caspasas, de genes apoptóticos, de enzimas líticas etc. La necrosis es un fenómeno pasivo que se presenta como consecuencia de alguna agresión y que lleva a un exceso de flujo de calcio.¹⁸ Generalmente va acompañada de una respuesta inflamatoria aguda, involucra cambios metabólicos progresivos, con una importante reducción de ATP, edema celular, ruptura de membranas, edema mitocondrial, dilatación de las cisternas en retículo endoplásmico, liberación de hidrolasas, ruptura lisosomal, la cromatina se condensa y el DNA se fragmenta por endonucleasas. El daño oxidativo lleva a una muerte celular por necrosis que implica una pérdida en la regulación por déficit de ATP que impide el funcionamiento de bombas y la entrada masiva de agua y Na^+ lo que provoca un edema celular irreversible. Esta muerte celular repentina causa la activación de procesos apoptóticos en células vecinas (figura 2).

Excitotoxicidad

La *excitotoxicidad* se refiere a la activación excesiva de los receptores glutamatérgicos y causa muerte neuronal. La excitotoxicidad es importante en la degeneración neuronal resultado de hipoxia, isquemia y trauma, el estrés oxidativo es un mediador en la muerte celular por excitotoxicidad.

El glutamato juega un papel muy importante en el proceso neurodegenerativo que se desarrolla en la enferme-

Cuadro 2. Relación entre la proteína alterada por estrés oxidativo, la lesión fisiopatológica que ocasiona y la enfermedad neurodegenerativa asociada.

Proteína alterada	Lesión	Enfermedad neurodegenerativa
β -Amiloides	Formación de placa	Enfermedad de Alzheimer
Proteína TAU	Maraña neurofibrilar	Demencia frontotemporal
Huntingtina	Inclusiones nucleares	Enfermedad de Huntington
α -Sinucleína	Cuerpo de Lewy	Enfermedad de Parkinson

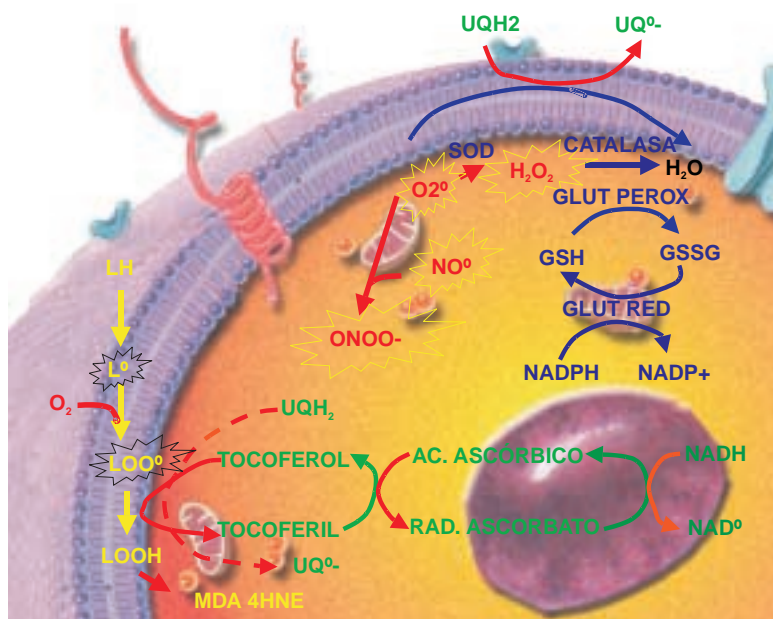


Figura 1. Esquema que resume la interrelación que existe entre las principales especies reactivas de oxígeno y nitrógeno con los sistemas de defensa antioxidante. El esquema muestra en rojo las ROS: superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2). En anaranjado las RNS: óxido nítrico (NO°), y peroxinitrito ($ONOO^-$). En amarillo productos metabólicos de las anteriores como lípidos oxidados (LH, L° y LOO°), así como los productos finales de su oxidación como: malondialdehído, (MDA) y 4-hidroxinonanenal (4HNE). En azul se muestran los sistemas de defensa antioxidante enzimáticos tales como: superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa y los sistemas antioxidantes no enzimáticos; en verde ubiquitina (UQH_2), tocoferol, ácido ascórbico y dinucleótido de nicotín adenina (NADP).

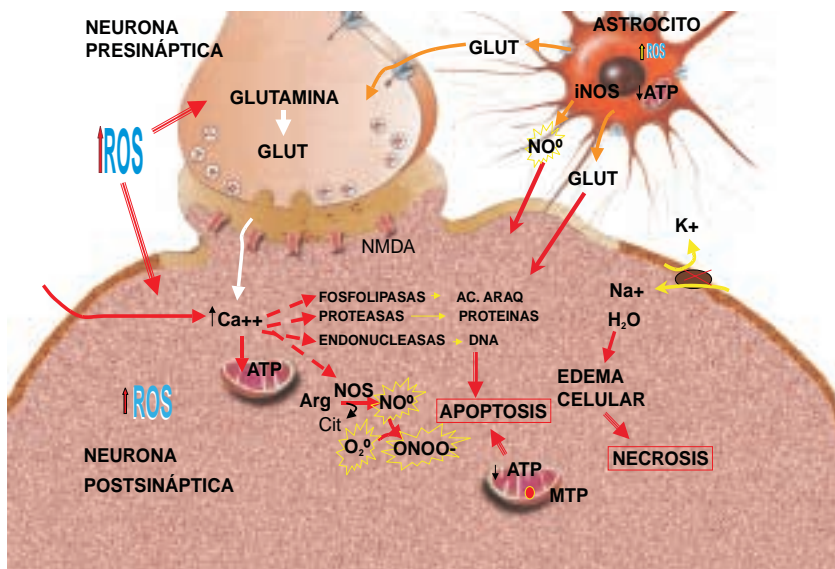


Figura 2. Esquema que muestra la secuencia de eventos que ocurren durante el daño que lleva a la muerte neuronal. El aumento en los niveles de ROS producen que la neurona presináptica libere el neurotransmisor excitatorio glutamato que es captado por el receptor NMDA en la neurona postsináptica, la entrada de glutamato (Glut) junto con la presencia de especies reactivas llevan a un aumento de los niveles intracelulares de Ca^{2+} que activa a fosfolipasas, proteasas, y endonucleasas, así como a la sintasa de óxido nítrico (NOS). El aumento de los niveles de calcio y óxido nítrico en la mitocondria hace que disminuya la producción de ATP y se forme el poro de transición mitocondrial (MTP), el déficit de ATP no permite el funcionamiento de las bombas dependientes de ATP que se encuentran en la membrana citoplásmica, este hecho provoca una entrada masiva de agua (H_2O) y sodio (Na^+) y una salida de potasio (K^+) causando edema celular y muerte por necrosis. El daño mitocondrial y el daño al DNA induce la activación de genes que llevan a la muerte por apoptosis. Los astrocitos normalmente captan glutamato y lo regresan a la neurona en forma de glutamina (su precursor), pero cuando hay estrés oxidativo los astrocitos liberan glutamato y óxido nítrico, incrementando y extendiendo el daño a las neuronas vecinas.

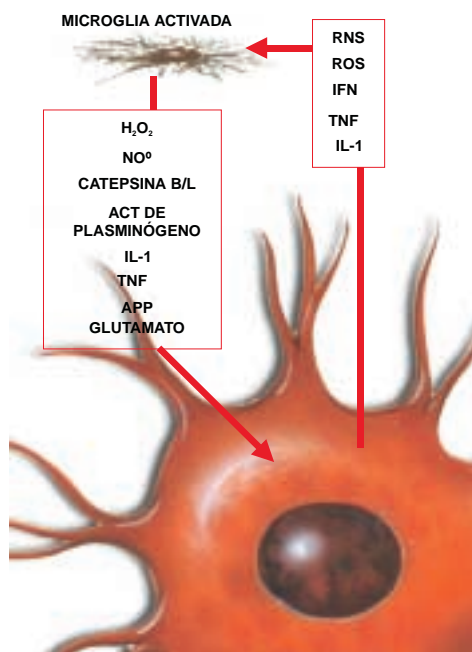


Figura 3. Esquema que muestra la relación entre la microglia activada y la neurona cuando ocurre estrés oxidativo. El daño oxidativo y los mediadores inflamatorios provocan que se active la microglia, su activación produce peróxido de hidrógeno (H_2O_2), óxido nítrico (NO°), catepsina B/L, activación de plasminógeno, interleucina 1, factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), proteína precursora de amiloides (APP) y glutamato, lo que provoca daño en la neurona y a su vez mayor activación de la microglia, la presencia de daño neuronal incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), especies reactivas de nitrógeno (RNS), interleucina 1, y factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), produciendo una mayor activación de la microglia.

dad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson e isquemia. La activación de cualquiera de los tres receptores glutamatergicos ionotrópicos (NMDA, kainato, o AMPA) causan muerte celular por excitotoxicidad. El glutamato es una potente neurotoxina y su toxicidad está mediada por ROS. En la región sináptica la recaptura de glutamato se acompaña de la liberación simultánea de ascorbato por el transportador de glutamato, mientras que la carnosina se libera junto con el glutamato. El receptor de glutamato NMDA posee un sitio de regulación redox sensible a grupos sulfhidrilo haciéndolo un mecanismo de retroalimentación negativa. La activación de los receptores NMDA lleva a la liberación de H_2O_2 y de $\bullet NO$. El $\bullet NO$ juega un papel importante en este proceso al regular la liberación de glutamato.⁵

Procesos inflamatorios

Las células de la microglia son células inmunoefectoras que se activan por daño o por cambios en el microambiente, con frecuencia la microglia se activa antes de que ocurran daños detectables en otros tipos de células. Los neurotransmisores pueden actuar como moléculas señal en la microglia. La microglia activada libera una serie de productos citotóxicos que provocan daño y muerte neuronal; ROS como H_2O_2 , $\bullet NO$ (particularmente cuando se estimula con interferón gamma, $IFN\gamma$, y factor de necrosis tumoral alfa, $TNF-\alpha$), proteínas como catepsina B/L, activador de plasminógeno tipo urocinasa, interleucinas como IL-1 y $TNF-\alpha$, glutamato y aspartato (aminoácidos excitatorios), y proteína precursora de amiloides (APP) (figura 3).

El $\bullet NO$ producido por la glia activada o por los astrocitos en respuesta a ROS, actúa como mediador en la neurodegeneración y activa procesos inflamatorios. El aumento excesivo de NO y ROS inhibe la respiración mitocondrial en las neuronas que están alrededor, provocando la liberación de glutamato (a través del transportador de glutamato GluT) proveniente de las neuronas (y de los astrocitos en menor medida) estimulando a los receptores NMDA (NMDAR). La activación de estos receptores dispara la entrada masiva de Ca^{+2} a las neuronas, llevando a las células a muerte necrótica o apoptótica (cuadro 2).

Enfermedades neurodegenerativas

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por temblor de reposo, bradiquinesia (lentitud en los movimientos voluntarios), rigidez e inestabilidad en el equilibrio y se debe a la destrucción de neuronas que contienen neuromelanina en la *substantia nigra*, el *locus coeruleus*, y el grupo medu-

lar C1 y C3.¹¹ La *substantia nigra* tiene características que la hacen más vulnerable al ataque de ROS como son: niveles bajos de glutatión y vitamina E, y niveles altos de hierro libre (prooxidante) mono amina oxidasa MAO (generadora de ROS), $\bullet NO$ (radical prooxidante neurotóxico) y neuromelanina.

La neuromelanina es un pigmento negro que se encuentra en ciertas subpoblaciones de neuronas monoaminérgicas, y es el resultado de autooxidación, condensación y polimerización de la dopamina y de sus productos de oxidación; las neuronas que contienen mayor cantidad de neuromelanina en la *substantia nigra pars compacta* mueren con mayor facilidad. La neuromelanina se une a cualquier especie reactiva neutralizándola, pero se puede convertir en un depósito de elementos tóxicos que bajo ciertas condiciones (ataque oxidativo, niveles bajos de glutatión) libera estas especies reactivas. Los metales de transición catalizan la formación de ROS altamente reactivas. Además de esto, también existen anomalías en la ruta metabólica de oxidación de catecolaminas.¹⁷ Las neuronas dopaminérgicas son especialmente sensibles al estrés oxidativo debido a su alta tasa metabólica de O_2 y debido también a la oxidación de la dopamina, ya sea por autooxidación o por la ruta metabólica de la MAO. La desaminación oxidativa de la dopamina produce H_2O_2 .

El glutatión (GSH) que es la molécula intracelular más importante en cuanto a la eliminación de hidroperóxidos en el cerebro, se encuentra disminuido en el Parkinson, así como tras la eliminación por conjugación de otros metabolitos tóxicos productos del estrés oxidativo como el 4-HNE. En esta patología la concentración de MDA (un marcador de oxidación de lípidos) y de 4-HNE están aumentadas. En esta enfermedad hay niveles altos de productos finales de glicosilación (AGE, resultado de una oxidación alterada de glucosa y que causan oxidación irreversible de proteínas) en la *substantia nigra* y en la corteza. Otro factor que contribuye al daño oxidativo es que la distribución de metales de transición en el cerebro muestra grandes diferencias regionales, las regiones con grandes cantidades de hierro (que es fácilmente oxidable) como *substantia nigra* tienen un riesgo de sufrir un ataque oxidativo más agresivo.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una disminución progresiva de la función cognitiva y asociada con una pérdida neuronal masiva. Los cerebros de pacientes afectados con esta enfermedad muestran placas amiloides y marañas neurofibrilares.^{10,11} En estos pacientes también se observa un aumento significativo en los niveles de lipoperoxidación y en los niveles de 4-hidroxinonal (4-HNE, un aldehído producto secundario de la peroxidación

de lípidos). Diversas evidencias sugieren que la capacidad de los β -amiloides para causar daño en las neuronas hipocámpales en esta patología se debe a la acumulación de ROS, las cuales disminuyen la viabilidad celular. El daño oxidativo, ya sea directamente a las ATPasas insertas en la membrana plasmática o a los lípidos, lleva a una disminución en la actividad de las ATPasas y a un aumento en los niveles intracelulares de Ca^{+2} . Los β -amiloides hacen a las neuronas hipocámpales más susceptibles a la toxicidad por glutamato. Los β -amiloides disminuyen la función mitocondrial y al causar daño a los transportadores gliales de alta afinidad al glutamato, con el consecuente efecto de aumentar los niveles extracelulares de glutamato, aparentemente mediante la producción de 4-HNE. La microglia activada que rodea las placas seniles es una fuente importante de $\bullet\text{NO}$ y $\bullet\text{O}_2$, los β -amiloides y AGEs en presencia de metales de transición producen también radicales libres.¹⁶

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa que comienza afectando neuronas motoras superiores e inferiores que se manifiesta como una debilidad progresiva en miembros y cara, atrofia, espasticidad, reflejos hiperactivos y finalmente compromiso respiratorio y muerte.¹¹ Aproximadamente el 10% de los casos se heredan de manera autosómica dominante, estos pacientes tienen mutaciones en el gen de la CuZnSOD, mutación que causa un aumento en la generación de radicales libres, lo que lleva a la muerte de neuronas motoras por apoptosis a través de la activación de caspasa 1 y caspasa 3.⁶ La activación de la caspasa-1 provoca el aumento en los niveles de interleucina-1, lo cual induce una respuesta inflamatoria local en la microglia, aumentando el estrés oxidativo y de esta manera aumenta el número de neuronas afectadas.

Corea de Huntington

La Corea de Huntington es una enfermedad relacionada con la edad que se caracteriza por movimientos involuntarios y demencia progresiva, es una enfermedad hereditaria debida a una expansión del trinucleótido CAG en el cromosoma.⁴ Esta mutación resulta en la degeneración de un grupo de neuronas GABAérgicas en los ganglios basales por defectos metabólicos preexistentes que causan un metabolismo energético deficiente en la mitocondria.^{10,12} La disminución en ATP, y el aumento en los niveles de ROS y RNS, hace que aumenten los niveles de glutamato en este grupo de neuronas que es muy sensible al efecto neurotóxico de este neurotransmisor excitatorio.^{5,12}

El mantenimiento del equilibrio redox es una necesidad fundamental para los seres vivos, y la pérdida de esta función lleva a un deterioro progresivo del órgano o sistema afectado, la comprensión de los mecanismos que mantienen este equilibrio son fundamentales en un futuro próximo para prevenir y detener los procesos de neurodegeneración.

Referencias

1. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, Acad Sci. USA. 1993; 90: 7915-7922.
2. Beckman KB, Ames BN. The Free Radical Theory of Aging Matures. Am Physiol Soc 1998; 78: 547-581.
3. Dröge Wulf. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. Physiol Rev 2002; 82: 47-95.
4. Finkel T. Oxygen radicals and signaling. Current Opinion in cell. Cell Biol 1998; 10(2): 248-253.
5. Free Radicals in Brain Pathophysiology. Editado por: Poli Giuseppe, Cadenas Enrique, Packer Lester. Marcel Dekker, Inc. New York USA. 555 pags. 2000.
6. Ghadge GD, Lee JP, Binodokas VP, Jordan J, Ma L, Miller RJ, Roos RP. Mutant Superoxide Dismutase-1- Linked Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis: Molecular Mechanisms of Neuronal Death an Protection. J Neurosc 1997; 17: 8756.
7. Gilbert DL, Colton CA. Reactive Oxygen Species in Biological Systems: An Interdisciplinary Approach. Kluwer Academic/Plenum Publishers. Nueva York, EUA. 1999.
8. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford Science Publication 3rd ed. 1999.
9. Harman D. Free radicals theory of aging: role of free radicals in the origination and evolution of life, aging, and disease processes. In: Free Radicals, Aging and Degenerative Diseases. Alan R. Liss, Inc. Ed. 1986: 3-49.
10. Joseph JA, Cutler RC. The role of oxidative stress in signal transduction changes and cell loss in senescence. In: The neurobiology of NO and OH. Ann New York Acad. 1995; 738: 37-43.
11. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science Appleton & Lange 3rd ed. USA 1979.
12. Lenaz G. Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. Biochem Biophys Acta 1998; 1366: 53-67.
13. McCord JM. Evolution of Free Radicals and Oxidative Stress. Am J Med 2000; 108 (8): 652-659.
14. Olanow CA. A Radical Hypothesis for neurodegeneration. TINS 1993; 16: 439-444.
15. Rivas AS, Colín-Barenque L, Dorado-Martínez C, Fortoul T. Estrés oxidativo y neurodegeneración en temas selectos de neurociencias II Javier Velázquez Moctezuma Coordinador UNAM-PUIS. 2001.
16. Simonian NA, Coyle JT. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1996; 36: 83-106.
17. Smythies J. The neurochemical basis of Learning and neurocomputation: The redox theory. Behav Brain Res 1998; 99: 1-6.
18. Wood KA, Youle RJ. Apoptosis and Free Radicals. Ann New York Acad Sci 1994; 738: 400-407.
19. Zhang J, Snyder SH. Nitric Oxide in the Nervous System. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1995; 35: 213-233.