
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Superóxido dismutasa citosólica y enfermedades genéticas.

Cytosolic superoxide dismutase and genetic diseases.

Yaisa Castillo Casaña,^I Gretel Riverón Forment.^{II}

Resumen

Los organismos a partir de su exposición a la atmósfera rica en oxígeno, desarrollaron sistemas de defensa antioxidantes capaces de contrarrestar la toxicidad que pueden generar las especies reactivas del oxígeno. Los componentes del sistema de defensa antioxidante, son muy diversos, los más estudiados son los llamados antioxidantes primarios, que son los que eliminan o previenen la formación de estas especies reactivas. En este grupo se encuentra la familia de las superóxido dismutasas, las que catalizan con una elevada eficiencia, la reacción de dismutación del anión superóxido, y constituyen las únicas enzimas conocidas que actúan sobre un radical. Dentro de este grupo, la superóxido dismutasa 1 forma parte de la primera línea de defensa antioxidante a nivel citosólico, y tanto el aumento como la disminución de la actividad de esta enzima resultan perjudiciales para el organismo. En esta revisión se ofrece una actualización sobre los estudios realizados en relación con la superóxido dismutasa 1 y su vinculación en la patogénesis de algunas enfermedades genéticas.

Palabras clave: Superóxido dismutasa 1, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome Down, hemoglobinopatías.

Abstract

After their exposure to an oxygen-rich atmosphere, organisms developed antioxidant self-defense systems capable to counteract the toxicity that oxygen-reactive species may develop. Components of the antioxidant system are diverse, the most studied among them have been the so-called primary antioxidants, that eliminate or prevent the formation of these reactive species. The superoxide dismutases form part of this group, which catalyze with a high efficiency the superoxide anion dismutation reaction and are the only known enzymes that act on a radical. Within this group, superoxide dismutase 1 forms part of the front antioxidant defense line at a cytosolic level and its activity variations turn out to be harmful for the human organism. In this review an update of the studies carried out related to superoxide dismutase 1 and its link up with the pathogenesis of some genetic diseases are presented.

Keywords: Superoxide dismutase 1, lateral amyotrophic sclerosis, Down syndrome, hemoglobinopathies.

^I Licenciada en Microbiología. Laboratorio Estrés Oxidativo. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

^{II} Máster en Ciencias en Bioquímica. Licenciada en Bioquímica. Investigador Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

Introducción

En los organismos vivos se producen las llamadas especies reactivas del oxígeno (ERO), las cuales actúan como elementos pro-oxidantes en la célula. Las ERO se producen continuamente como consecuencia de los procesos metabólicos normales de la célula y por fuentes exógenas como el humo de cigarro, las radiaciones ionizantes y los carcinógenos. La toxicidad de estas especies depende de su concentración y del contexto donde se produzcan.¹

Teniendo en cuenta la naturaleza química de estas especies, constituyen moléculas extremadamente reactivas, con un tiempo de vida media limitado, capaces de modificar oxidativamente cualquier biomolécula en su vecindad, dando lugar a una serie de reacciones en cadena que amplifican el daño primario provocado por las mismas. En determinadas condiciones sean patológicas o no, cuando las concentraciones de estas especies se elevan, las macromoléculas esenciales se pueden modificar oxidativamente y afectarse las vías de señalización que son controladas por el estado redox celular, estableciéndose lo que se ha denominado como estrés oxidativo (EO).²

Los organismos a partir de su exposición a la atmósfera rica en oxígeno, desarrollaron sistemas de defensa antioxidantes capaces de contrarrestar la toxicidad que pueden generar las ERO. Existe una amplia variedad de antioxidantes, tanto de naturaleza enzimática como no enzimática, que pueden prevenir la formación descontrolada de estas especies reactivas o inhibir su reacción con las estructuras biológicas.³

Los componentes del sistema de defensa antioxidante, son muy diversos, los más estudiados son los llamados antioxidantes primarios, que eliminan a las ERO o previenen la formación de nuevas especies reactivas. Esto lo consiguen mediante la conversión de las ERO en moléculas menos reactivas, antes de que puedan reaccionar, o evitar su producción a partir de otras moléculas. En este grupo se destacan las enzimas de las familias de la superóxido dismutasas (SOD, *EC 1.15.1.1*), catalasas (CAT, *EC 1.11.1.6*) y glutatión peroxidasas (GPx, *EC 1.11.1.9*).

En enfermedades genéticas como el síndrome Down (SD) y la forma familiar de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se han descritos alteraciones en las funciones de uno de los componentes de la familia de las SOD, en particular de la Cu-Zn superóxido dismutasa citosólica (Cu/Zn-SOD1 ó SOD1), por lo que en la actualidad muchas investigaciones se han desarrollado con el objetivo de profundizar en el papel de esta enzima antioxidante en la patogénesis de

estas enfermedades de causa genética. En el presente artículo se revisa el estado actual de los principales hallazgos descritos sobre la actividad de la enzima y su vinculación con estas enfermedades genéticas, que son motivos de consulta en los servicios de genética clínica del país.

Desarrollo

Las SOD constituyen un grupo de metaloenzimas que pueden dividirse en 2 familias filogenéticas diferentes: cobre-zinc superóxido dismutasas (Cu/Zn-SOD), y hierro-manganoso superóxido dismutasas (Fe/Mn-SOD). Todos los tipos de SOD catalizan la conversión del anión superóxido (O_2^-) a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y oxígeno (O_2). Estas proteínas constituyen las únicas enzimas conocidas que actúan sobre un radical y todas las isoformas catalizan la reacción de dismutación del O_2^- con similar eficiencia. Aunque el O_2^- puede dismutar espontáneamente a O_2 y H_2O_2 a una velocidad de aproximadamente $10^5 M^{-1}s^{-1}$, la enzima cataliza la dismutación a una velocidad de $7 \times 10^9 M^{-1}s^{-1}$, lo que garantiza la eliminación de este radical, siendo una de las enzimas más eficientes conocida.⁴

En los organismos eucariotas se expresan tres tipos diferentes de SOD, las que en su conjunto contribuyen a regular las concentraciones del O_2^- : La Mn-SOD o SOD2, dependiente de manganoso, que se localiza en la mitocondria y su función es la destoxicificación del O_2^- generado por la reducción parcial del O_2 durante la fosforilación oxidativa en la cadena respiratoria. En los fluidos extracelulares se encuentra la SOD extracelular o SOD3, que es una glicoproteína tetramérica dependiente de Cu y Zn. La misma se ha encontrado en los espacios intersticiales de tejidos y en fluidos extracelulares. Esta enzima no es inducida por su sustrato u otros oxidantes y su regulación en tejidos de mamíferos ocurre en primer lugar de un modo coordinado por citocinas, no como respuesta de las células individuales a los oxidantes.⁵ Por último, a nivel citosólico se localiza la isoforma comúnmente nombrada con las siglas SOD1.

Superóxido dismutasa 1 (SOD1): Características generales

La SOD1 es una proteína soluble de 32 kDa, descubierta por primera vez en 1969 por Mc Cord y Fridovich.⁶ Se puede localizar en el citosol, en el núcleo y en el espacio intermembrana mitocondrial. Estudios inmunocitoquímicos han mostrado que también se puede encontrar en los lisosomas y en los peroxisomas.⁷

El gen que codifica para la SOD1 se localiza en el locus 21q22.1 y ha mantenido un alto grado de conservación durante la evolución. Se ha considerado como un gen “housekeeping” debido a los altos y ubicuos niveles de expresión. Los análisis de la secuencia de este gen, han revelado que tiene una talla genómica de 9 307 bp y consiste en cinco exones y cuatro intrones. Las mutaciones descritas para este gen, pueden producir la disminución de la actividad de la enzima, dando lugar a la acumulación tóxica del O_2^- , como es el caso de la sustitución de un residuo de glicina por una alanina, en la posición 93 del gen, que se cree que causa la disociación del Zn del sitio activo, reduciendo así la actividad catalítica de la enzima.² Por el contrario, para otros tipos de mutaciones se describe que la proteína gana en una función tóxica, produciendo un exceso de peróxido de hidrógeno, con su posterior transformación al radical hidroxilo en presencia de iones ferroso.⁴ Además, se han identificado varios polimorfismos, principalmente distribuidos en las regiones reguladoras, incluyendo en el promotor UTR y en los intrones.

La SOD1 es una de las proteínas más estables que se conocen, resiste repetidos ciclos de congelación-descongelación y refrigeración prolongada. Se puede inactivar por el producto de la reacción de dismutación, el H_2O_2 , además, se inhibe por cianuro (CN^-) y dietilditiocarbamato,⁸ lo que permite establecer métodos específicos para la determinación de su actividad enzimática.

Aún cuando esta proteína constituye uno de los componentes principales del sistema antioxidante enzimático de la célula, se ha observado en modelos *knockout*, que no es esencial para la vida; sin embargo, los ratones deficientes, desarrollan infertilidad, presentan pérdida de las células cocleares y disfunción vascular.^{4,9} Las células que no expresan SOD1, no pueden eliminar eficientemente el O_2^- ; aunque este anión por sí mismo no es muy tóxico, puede reaccionar rápidamente con otros radicales y en presencia de metales dar lugar al radical hidroxilo (OH^-), especie reactiva altamente tóxica. Teniendo en cuenta la función descrita para la SOD1, tanto un aumento como una disminución de la actividad de esta enzima pueden resultar perjudiciales para el organismo.

SOD1 y enfermedades genéticas

En la década de los 90, una parte de la comunidad científica se centró en los estudios de caracterización genética y bioquímica de la SOD1, demostrando que esta enzima juega un importante papel en diferentes

enfermedades.⁶ Específicamente en las enfermedades genéticas, las mutaciones que pueden estar presentes en el gen SOD1 y la determinación de la actividad enzimática, se han abordado fundamentalmente en el síndrome Down, donde el gen puede estar sobreexpresado, y en la forma familiar de la esclerosis lateral amiotrófica familiar, donde varias mutaciones en el gen SOD1 son agravantes de la patogénesis de esta enfermedad. En otras entidades de causa genética la actividad y/o niveles de expresión de esta enzima han sido poco abordados y existen múltiples criterios contradictorios acerca de su relación con la etiopatogenia de estas enfermedades.

SOD1 en la esclerosis lateral amiotrófica familiar

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo heterogéneo de padecimientos, los cuales tienen diferentes fenotipos clínicos y etiologías genéticas. Muchos estudios demuestran que el EO juega un papel crítico en la patogénesis de este tipo de enfermedades. Las mutaciones en el gen SOD1 se han identificado como la causa de diferentes formas de la ELA familiar. En esta enfermedad neurodegenerativa se afectan predominantemente las neuronas motoras de la corteza cerebral, de la médula y el tallo cerebral. Estas afectaciones provocan parálisis, depresión respiratoria y finalmente la muerte.¹⁰ La herencia de la enfermedad es autosómica dominante, aunque en algunas familias se han confirmado patrones de herencia recesiva. Por otro lado, la penetrancia puede ser incompleta y es dependiente de la edad. En esta enfermedad, se considera que el gen SOD1, es uno de los más importantes en la patogénesis de este trastorno.⁶ Se reporta que las mutaciones en este gen son las responsables del 12-23 % de todos los casos de la ELA familiar. En este sentido, han sido identificadas, aproximadamente 150 mutaciones que afectan 70 de los 153 codones que posee el gen y se encuentran distribuidas en los cinco exones.⁴ Una de las mutaciones más comunes dentro de las asociadas a la ELA familiar es el cambio del residuo de cisteína en la posición 146 por arginina (C146R); pero existen otras mutaciones que se asocian con diferentes formas de expresión clínica de la enfermedad. Por ejemplo, la mutación Ala-4 por Val suele asociarse con un pronóstico más grave de la enfermedad y los pacientes con las mutaciones G37R y L38V poseen un comienzo más temprano del fenotipo clínico. Mientras que, las mutaciones G37R, G41D y G93C predicen mayor supervivencia de los enfermos. Las mutaciones descritas, provocan que la enzima gane en una función citotóxica sin pérdida de su

actividad. Esta nueva propiedad de la proteína mutada, se ha relacionado como una de las causas de la neurodegeneración presente en los pacientes. Aunque no se conocen los mecanismos que causan estos eventos, se ha sugerido que la ganancia en función tóxica, produce alteraciones en el plegamiento de la proteína, lo cual desencadena la formación de agregados citotóxicos de la SOD1, este planteamiento se basa en los hallazgos que muestran que solo las neuronas motoras que expresan la SOD1 mutada, presentan los cuerpos de inclusión inmunorreactivos para la enzima.¹¹ Estos agregados impiden las funciones de la SOD1 como regulador del estado redox intracelular.¹²

Por otra parte, se ha encontrado que la deficiencia del zinc, elemento esencial para la actividad catalítica y la geometría estructural de la enzima, fomenta la apoptosis de las neuronas motoras, lo cual puede ser revertido por la suplementación con este microelemento.¹³ Estos hallazgos sugieren el empleo de suplementos de zinc, como una posible estrategia terapéutica para el tratamiento de los pacientes afectados con la ELA familiar.

SOD1 en el síndrome Down

La trisomía 21 o síndrome Down (SD) es una enfermedad cromosómica multisistémica, que se considera una de las causas genéticas más comunes de retraso mental. Los adultos con SD, entre los 30 y 40 años, muestran envejecimiento prematuro y muchos presentan cambios cerebrales similares a los que aparecen en la enfermedad de Alzheimer.¹⁴

El conocimiento de los mecanismos patológicos relacionados con la enfermedad está lejos de ser completado, pero la sobreexpresión de los genes del cromosoma 21 es considerada un punto central en el desarrollo del fenotipo SD. Se ha sugerido que el EO interviene en la patogénesis de los trastornos que pueden aparecer en el síndrome y además puede intervenir en una mayor susceptibilidad a las infecciones y en la presencia de mutagenicidad celular relacionada con un mayor riesgo de desarrollar leucemia en los pacientes con SD.¹⁵

Las evidencias que indican que el EO ocurre en el SD desde etapas muy tempranas del desarrollo del individuo son múltiples.¹⁶⁻¹⁹ Uno de los genes presentes en el cromosoma 21, relacionado con el EO, y que puede estar sobreexpresado en triple copia, es el gen SOD1. Se han descrito varias vías por las cuales el EO puede estar relacionado con la degeneración neuronal prematura presente en el SD. Primero, se ha encontrado que en la corteza cerebral de fetos con

SD se manifiesta un incremento de la actividad de la SOD1, sin el aumento compensatorio de la actividad de la glutatión peroxidasa. Segundo, las neuronas corticales de estos fetos tienen altas concentraciones de oxígeno intracelular, lo que genera radicales libres y el incremento de la peroxidación lipídica comparado con los controles. Tercero, las neuronas fetales de los pacientes con SD, *in vitro*, tienen incrementada la degeneración apoptótica, lo cual se ha visto que puede ser prevenido con la adición de antioxidantes. Además, se ha encontrado incremento de la peroxidación lipídica en la sangre y orina de pacientes con SD comparado con controles.²⁰

SOD1 en las hemoglobinopatías: Anemia de células falciformes y las talasemias

El eritrocito se encuentra continuamente expuesto a ambientes hiperóxicos e hipóxicos y en el mismo se generan continuamente grandes cantidades de anión superóxido vía auto-oxidación de la hemoglobina.¹⁰ La elevación de las ERO en el eritrocito puede ocurrir tanto por el aumento de los mecanismos de generación de ERO, así como, por la supresión de los sistemas antioxidantes. Mientras que la mayoría de las células de mamíferos poseen dos isoformas intracelulares de SOD (Mn-SOD y Cu/Zn-SOD1) que las protegen de las acciones negativas de las ERO, en el eritrocito no hay mitocondrias por lo que la protección contra el anión superóxido corre a cargo solamente de la SOD1, siendo una de las principales enzimas de protección antioxidante de esta célula. En este sentido se ha descrito que en varios desórdenes hereditarios del eritrocito, en particular en las hemoglobinopatías, las ERO pueden contribuir en la patogénesis de estos trastornos.⁹

SOD1 en la anemia de células falciformes

La anemia de células falciformes es una hemoglobinopatía clínicamente caracterizada por una hemólisis crónica. La activación crónica y el daño de las células endoteliales, por los eritrocitos falciformes, los neutrófilos polimorfonucleares y los mediadores de la inflamación contribuyen al daño microvascular progresivo en todos los órganos, incluyendo el cerebro, los pulmones y en los riñones. En esta enfermedad se describe como la principal fuente de ERO, el aumento de los leucocitos, células altamente generadoras de anión superóxido. Se ha planteado que el EO constituye un factor crítico en la disfunción endotelial, la inflamación y en el daño múltiple de órganos en esta enfermedad.⁹ Sin embargo, aún no queda claro si en esta hemoglobinopatía la reducción

de las defensas antioxidantes, es causa o es un efecto del EO. Se ha reportado que los pacientes presentan niveles bajos y/o normales de todas las enzimas antioxidantes, entre ellas la SOD1, en comparación con los controles. Hallazgos que sugieren modificaciones en la capacidad antioxidante en estos pacientes. Por otra parte, la administración farmacológica de enzimas antioxidantes, como por ejemplo la SOD1 y la catalasa, en modelos animales con esta enfermedad, muestran la atenuación del daño por dilatación arteriolar y la reducción de la acumulación de los leucocitos en las vénulas. Se observa una atenuación similar de la adhesión de las células endoteliales a los eritrocitos, así como, la adhesión de las plaquetas, en ratones que sobreexpresan genéticamente la SOD1. Además se ha descrito una correlación inversa entre los niveles de actividad enzimática de la SOD1 y la severidad de la enfermedad en los pacientes estudiados, lo que sugiere la posible utilidad del uso de antioxidantes catalíticos, miméticos de la SOD1, como suplementos en la terapia de este desorden monogénico.²¹

SOD1 en las talasemias

Las talasemias constituyen uno de los desórdenes genéticos más comunes y son determinados por la afectación de los genes α y β globina. Ambos tipos de talasemias se caracterizan por la presencia de cadenas de hemoglobinas no pareadas, como resultado de la reducción de la síntesis de una u otra cadena de globina. Las cadenas de α y β globina son estables cuando están formando parte del tetrámero de hemoglobina, pero cuando se encuentran despareadas estas cadenas están sujetas a altas tasas de auto-oxidación. La auto-oxidación de cadenas de hemoglobina no pareadas desencadena la generación de peróxido de hidrógeno y el anión superóxido y subsecuentemente la liberación del hierro y el grupo hemo libre de globina.⁹

Algunos estudios han revelado que la mayoría de los pacientes con talasemias presentan una disminución de la actividad enzimática de la CAT acompañado de un incremento significativo en los niveles de SOD1 y GPx, así como, altas concentraciones de malonildialdehído (MDA), marcador de peroxidación lipídica. En estos estudios se refiere que el aumento de la actividad de la SOD1 y la disminución de la CAT, es indicativo de la acumulación del H_2O_2 , el cual en presencia de metales de transición redox activos como el Cu^{2+} y el Fe^{3+} puede convertirse en el radical hidroxilo, una de las ERO más tóxicas y con una alta tasa de difusión, lo que podría ser la causa del daño a los lípidos de las membrana del eritrocito

que se observa en esta enfermedad. Por lo que, este aumento en la actividad de la SOD1, es un mecanismo compensatorio al aumento del EO de los eritrocitos talasémicos.²² Otros autores han reportado que la actividad enzimática de la SOD1 está disminuida, resultando en una pronunciada inhibición de la capacidad antioxidante sanguínea.^{23,24} En relación con estos resultados controversiales, se hace referencia a que los niveles de actividad enzimática de la SOD1 pueden variar, en dependencia de si el paciente ha recibido transfusiones de sangre o no, y el período transcurrido entre la trasfusión y la medición de la actividad de la enzima.²⁵

Otro aspecto que ha sido explorado, es la posible relación entre la actividad de la SOD1 intraeritrocitaria y la severidad de la talasemia. Se ha observado que en los pacientes con las formas severas de la enfermedad muestran un aumento en la actividad SOD1, lo que indica que el aumento de la actividad de la enzima es una respuesta compensatoria al aumento del anión superóxido.^{25,26}

SOD1 en la anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi (AF) es un síndrome de inestabilidad cromosómica que se caracteriza por diversos rasgos dismórficos, pancitopenia progresiva y predisposición a neoplasias hematológicas. Es un trastorno genético de muy baja incidencia, con un patrón de herencia autosómica recesivo, que se instaura de manera gradual durante la primera década de la vida y se manifiesta como un descenso de una o varias de las líneas hematopoyéticas.²⁷

En los pacientes con AF se ha encontrado un incremento de las ERO, alteraciones en el estado redox celular y en la producción de ATP, sensibilidad a la estimulación de oxidantes, acumulación de proteínas oxidadas y daño oxidativo al ADN, por lo que, el EO ha sido considerado un factor crítico en la patogénesis de esta enfermedad. En relación con la actividad de la SOD1, se reporta que las células de AF muestran una disminución en la actividad de esta enzima.²⁸

SOD1 en la distrofia muscular de Duchenne

Las distrofias musculares son enfermedades hereditarias relacionadas con una progresiva debilidad muscular por la degeneración y necrosis de las células musculares. La pérdida de función, debido a mutaciones en los genes que codifican para componentes de complejo de distroglicano, como son la distrofina y los sarcoglicanos, resulta en un incremento de la fragilidad del sarcolema. Los mecanismos que desencadenan el daño muscular

aun no se conocen, pero se ha descrito que el daño oxidativo se encuentra en el músculo incluso antes del comienzo de la necrosis muscular, por lo que las ERO han sido relacionadas con la patogénesis de estas enfermedades.

En el caso particular de la distrofia muscular de Duchenne, enfermedad genética ligada al cromosoma X causada por la deficiencia de la distrofina, la acumulación de neutrófilos y macrófagos en el músculo distrófico se refieren como la fuente de producción excesiva de ERO.²⁹ Debido a estos eventos, en las células musculares distróficas, se aprecia un aumento del daño oxidativo a lípidos y proteínas, hallazgos que pueden estar a su vez relacionados a una disminución en los niveles de enzimas antioxidantes como la SOD1.³⁰ Sin embargo, son poco los reportes, sobre el comportamiento del estrés oxidativo y específicamente de la actividad de la SOD1 en esta enfermedad neuromuscular.

Consideraciones finales

Las afectaciones oxidativas provocadas por el incremento en la producción de las ERO, pudieran ser un factor común en las diversas enfermedades genéticas abordadas en el presente artículo,

alteraciones que pudieran ser contrarrestadas por la eficiencia de los sistemas antioxidantes endógenos. Como ha sido abordado, la SOD1 con sus propiedades únicas y dinámicas, es una de las principales defensas para proteger al organismo de los eventos oxidativos. Teniendo en cuenta lo anterior, el aumento en los niveles de expresión o en la actividad enzimática de la misma, debería resultar en una mayor protección; sin embargo, hay que tener en cuenta que el funcionamiento de la misma, pudiera estar en dependencia de la presencia de mutaciones en el gen o su sobreexpresión, además, depende del estado redox celular y de las actividades de otras enzimas antioxidantes que complementan su función, como la CAT y la GPx.

Entre las entidades clínicas tratadas en este artículo, se reportan variaciones en el nivel de actividad de esta enzima, lo que pudiera deberse a las diferencias en los mecanismos etiopatogénicos presentes, por lo que proponemos profundizar en el estudio de la SOD1 en las enfermedades genéticas, para aumentar la comprensión de los mecanismos involucrados en la patogénesis de las mismas, así como las alteraciones en el estado redox celular que puedan tener lugar.

Referencias bibliográficas

1. Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev.* 2002;82:47–95.1.
2. Jones DP. Redefining Oxidative Stress. *Antioxidants&Redox Signaling* 2006; 8:1865-79.
3. Rani PK, Meena U, Karthikeyan J. Evaluation of antioxidant properties of berries. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2004;19(2):103-10.
4. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 6th ed. New York: W.H. Freeman and company; 2006.
5. Teoh-Fitzgerald M LT, Fitzgerald MP, Jensen TJ, Futscher BW, Domann FE. Genetic and Epigenetic Inactivation of Extracellular Superoxide Dismutase Promotes an Invasive Phenotype in Human Lung Cancer by Disrupting ECM Homeostasis. *Molecular Cancer Research.* 2012;10(40).
6. Milani P, Gagliardi G, Cova E, Cereda C. SOD1 Transcriptional and Posttranscriptional Regulation and Its Potential Implications in ALS. *Neurology Research International.* 2011; 2011:1-9.
7. Tamari Y, Nawata H, Inoue E, Yoshimura A, Yoshii H, Kashino G, Seki M, et al. Protective roles of ascorbic acid in oxidative stress induced by depletion of superoxide dismutase in vertebrate cells. *Free Radical Research.* 2013;47(1):1-7.
8. Nikolić-Kokić A, Blagojević D, Spasić MB. Complexity of free radical metabolism in human erythrocytes. *J Med Biochem.* 2010;29:189-95.
9. Iuchi Y. Anemia Caused by Oxidative Stress, Anemia, Dr. Donald Silverberg (Ed.), ISBN: 978-953-51-0138-3. DOI: 10.5772/31404, 2012. URI disponible en: <http://www.intechopen.com/books/anemia/anemia-caused-by-oxidative-stress>.
10. Marucci G, Morandi L, Bartolomei I, Salvi F, Pession A, Righi A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis with mutation of the Cu/Zn superoxide dismutase gene (SOD1) in a patient with Down syndrome. *Neuromuscular Disorders.* 2007; 17:673–6.
11. Choi C, Rees DH, Weintraub TS, Levey IA, Chin LS, Li L. Oxidative modification and aggregation of Cu,Zn-Superoxide Dismutase Associated with Alzheimer and Parkinson Diseases. *The Journal of Biological Chemistry.* 2005;280:11648-55.
12. Wilcox CK, Zhou L, Jordon KJ, Huang Y, Yu Y, Redler LR, et al. Modifications of Superoxide Dismutase (SOD1) in Human Erythrocytes a possible role in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The Journal of Biological Chemistry.* 2009 May 15;284(20):13940-7.
13. Muyderman H, Hutson PG, Matusica D, Rogers ML, Rush RA. The human G93A-superoxide dismutase-1 mutation, mitochondrial glutathione and apoptotic cell death. *Neurochemical Research.* 2009;34(10):1847-56.

14. Yamakawa K, Shukkur AE, Shimohata A, Akagi T, Yu W, Yamaguchi M, *et al.* Mitochondrial dysfunction and tau hyperphosphorylation in Ts1Cje, a mouse model for Down syndrome. *Human Molecular Genetics*. 2006;15(18):2752-62.
15. Martínez A, Riverón G, Pupo J, Lantigua A, Martínez O. Evaluación de marcadores de estrés oxidativo en pacientes con síndrome Down en edad pediátrica. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2010;4(1):23-8.
16. Florencia MI, Do Carmo S, Ower AK, Fortress AM, Flores AA, Hanna M, Wisniewski T, Granholm A-C, Buhusi M, Busciglio J, Cuello C. Nerve growth factor metabolic dysfunction in Down's syndrome brains. *Brain*. 2014;137(3):860-72.
17. Strydom A, Dickinson MJ, Shende S, Pratico D, Walker Z. Oxidative stress and cognitive ability in adults with Down syndrome. *Prog Neu-Psychopharmac Biolog Psychiatr*. 2009;33(1):76-80.
18. Cho CK, Drabovich AP, Batruch I, Diamandis EP. Verification of a biomarker discovery approach for detection of Down syndrome in amniotic fluid via multiplex selected reaction monitoring (SRM) assay. *Journal of Proteomics*. 2011;74:2052-9.
19. Garlet TR, Parisotto EB, de Medeiros G da S, Pereira LC, Moreira EA, Dalmarco EM, Dalmarco JB, Wilhelm Filho D. Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. *Life Sci*. 2013;93(16):558-63.
20. Ellis MJ, Kuan TH, Gilbert EJ, Muller PR, Henley W, Moy R, *et al.* Supplementation with antioxidants and folinic acid for children with Down's syndrome: randomized controlled trial. *BMJ*. 2008 March 15;336(7644):594-7.
21. Wood KC, Granger DN. Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:926-32.
22. Das EN, Das-Chowdhury T, Chattopadhyay A, Datta AG. Attenuation of oxidative stress-induced changes in thalassemic erythrocytes by vitamin E. *Polish J Pharmacol*. 2004;56:85-96.
23. Patne AB, Hisalkar PJ, Gaikwad SB, Patil SV. Alterations in antioxidant enzyme status with lipid peroxidation in β thalassemia major patients. *International Journal of Pharmacy&LifeSciences*. 2012;3(10):1-4.
24. Dhawan V, Kumar Kh R, Marwaha RK, Ganguly NK. Antioxidant status in children with homozygous thalassemia. *Indian Pediatrics*. 2005;42:1141-45.
25. De Franceschi L., Bertoldi M., Matte A., Santos S. F., Pantaleo A., Ferru E. and Turrini F. Oxidative Stress and β -Thalassemic Erythroid Cells behind the Molecular Defect. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013;2013:1-10.
26. Shazia Q, Mohammad ZH, Rahman T, Uddin Shekhar H. Correlation of Oxidative Stress with Serum Trace Element Levels and Antioxidant Enzyme Status in Beta Thalassemia Major Patients: A Review of the Literature. *Anemia*. 2012;2012:1-7.
27. Zafer Dogan, Huseyin Yildiz, Ismail Coskuner, Murat Uzel, Mesut Garipardic. Anesthesia for a patient with Fanconi anemia for developmental dislocation of the hip: a case report. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2013.
28. Kumari U, Jun WY, Bay BH, Lyakhovich A. Evidence of mitochondrial dysfunction and impaired ROS detoxifying machinery in Fanconi Anemia cells. *Oncogene*. 2014;33:65-72.
29. Hori SY, Kuno A, Hosoda R, Tanno M, Miura T, Shimamoto K, Horio Y. Resveratrol Ameliorates Muscular Pathology in the Dystrophic mdx Mouse, a Model for Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2011;338(3):784-94.
30. Pervaiz S, Taneja R, Ghaffari S. Oxidative stress regulation of stem and progenitor cells. *Antiox Red Signal*. 2009;11(11):2777-88.