

EL GLUTATION Y SU ASOCIACIÓN CON LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS, LA ESQUIZOFRENIA, EL ENVEJECIMIENTO Y LA ISQUEMIA CEREBRAL*

Jesús Martínez-Sámano, Patricia Victoria Torres-Durán, Marco Antonio Juárez-Oropeza

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Circuito Escolar sin número, Ciudad Universitaria. México D.F. C.P. 04510. Correo E: rsamano13@gmail.com, pavitodu@yahoo.com.mx, majo_ya@yahoo.com.mx

RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas, la esquizofrenia, el envejecimiento y la isquemia cerebral se asocian, en diferentes estadios de su desarrollo, con la existencia de estrés oxidativo; los antioxidantes constituyen un eje de protección ante la producción de especies reactivas, éstas incluyen las de tipo enzimático y las no enzimáticas; el glutatión en su forma reducida es un tipo de defensa no enzimática, y es una de las primeras líneas de defensa ante el daño oxidante. Las funciones biológicas del glutatión involucran su participación como: antioxidante, neuromodulador, detoxificante, por lo que su deficiencia es importante en la fisiopatogenia de las enfermedades anteriormente mencionadas, ya que en diferentes etapas de su desarrollo se encuentra una disminución importante en los niveles cerebrales de este metabolito. El conocimiento del metabolismo del glutatión en el cerebro es necesario para comprender la progresión e incluso el desarrollo de las enfermedades asociadas a la neurodegeneración.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases, schizophrenia, aging and brain ischemia are associated, at different stages of development, with the existence of oxidative stress. Antioxidants constitute an axis of protection against the production of reactive species; these include both enzyme and non-enzyme defenses. Glutathione, in its reduced form, is a non-enzyme defense, and is one of the first lines of defense against oxidative damage. The biological functions of glutathione involve its participation as: antioxidant, neuromodulator, detoxifying, so its deficiency is important in the pathogenesis of the diseases mentioned above, as at different stages of their development is a significant decrease in brain levels of this metabolite. Knowledge of the glutathione metabolism in the brain is necessary to understand the progression and even the development of diseases associated with neurodegeneration.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un grupo heterogéneo de padecimientos que representan más del 50% de las consultas en la especialidad de neurología; tienen gran repercusión en el ámbito económico, social y laboral. Además, provocan graves problemas e incluso la muerte en la mayoría de las personas

que las padecen (1). Entre las enfermedades neurodegenerativas encontramos la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica, entre otras. La esquizofrenia, una enfermedad psiquiátrica; la isquemia cerebral, un desorden neurológico agudo y el envejecimiento, un proceso fisiológico, tienen en común con las enfermedades neurodegenerativas el aumento de las especies reactivas de oxígeno

PALABRAS

CLAVE:

Estrés oxidante, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esquizofrenia, terapia antioxidante.

KEY WORDS:

Oxidative stress, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, schizophrenia, antioxidant therapy

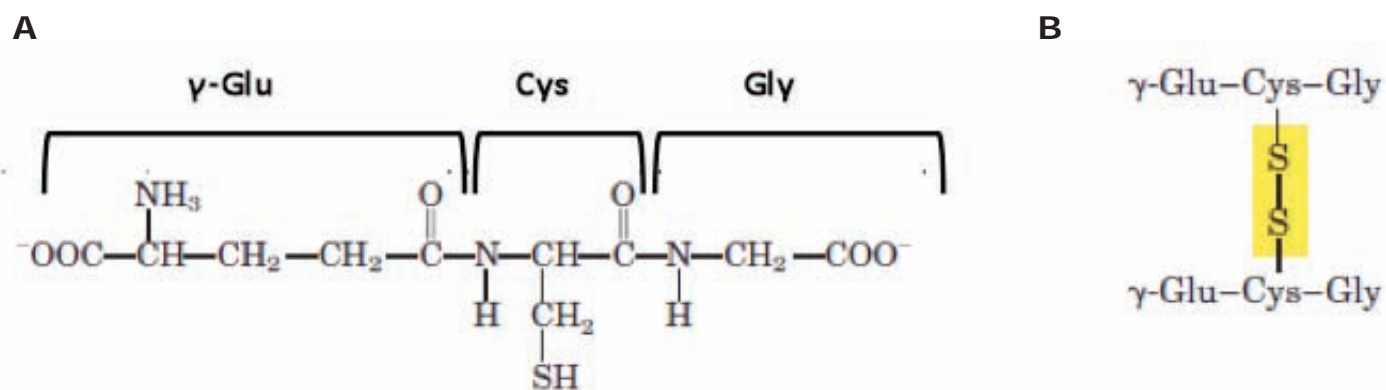


Figura 1. Representación de: A, glutatión reducido (GSH) y B, glutatión oxidado (GSSG). El GSH está constituido por tres aminoácidos: glutamato, cisteína y glicina. En el caso del GSSG son dos moléculas unidas por un puente disulfuro formado por las cisteínas.

y de nitrógeno (ERO y ERN, respectivamente), con un consecuente daño oxidante. El papel del glutatión en el desarrollo de estas enfermedades ha sido controvertido, pero la evidencia reciente ha mostrado que en etapas tempranas de estas enfermedades ocurren alteraciones en el metabolismo del glutatión.

ESTRÉS OXIDANTE (EO)

Los radicales libres son definidos como moléculas o fragmentos moleculares con uno o dos electrones desapareados. Un electrón desapareado incrementa la reactividad química de un átomo o molécula y busca complementar su último orbital; es por ello que los radicales libres tienen una vida media muy corta (millonésimas de segundos) y son altamente reactivos con otras moléculas (2). El estrés oxidativo se origina por un desequilibrio entre la producción de ERO y ERN y la capacidad antioxidante de la célula. Las ERO incluyen, entre otras, el anión superóxido (O_2^-), los radicales hidroxilo ($\bullet OH$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2); y las ERN incluyen el óxido nítrico (NO^\cdot), dióxido de nitrógeno (NO_2^\cdot) y el peroxinitrito ($OONO^\cdot$), entre otras moléculas. El daño a los tejidos causado por estrés oxidativo se ha relacionado con diversos fenómenos biológicos, incluyendo envejecimiento, carcinogénesis, aterosclerosis, neurodegeneración etcétera (3).

Los antioxidantes son moléculas que cuando están presentes en concentraciones más bajas respecto a las de un sustrato oxidable, retrasan o inhiben la oxidación de este sustrato; entre ellos podemos mencionar los sistemas antioxidantes enzimáticos, que incluyen a la catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y los sistemas no enzimáticos como

las vitaminas A, C y E, flavonoides, carotenoides y algunos metabolitos de bajo peso molecular como el glutatión en su forma reducida (GSH).

El estrés oxidativo puede dañar a lípidos, proteínas y los ácidos nucleicos, alterando las funciones de estas moléculas (4). El cerebro posee un elevado metabolismo oxidativo y un alto contenido de moléculas susceptibles de ser dañadas por especies reactivas, aunado a una baja capacidad antioxidante comparada con otros tejidos; por tanto, las especies de oxígeno y nitrógeno reactivas producidas en cantidades abundantes en el cerebro, lo hacen más susceptible al daño oxidativo. El estrés oxidativo ha mostrado ser uno de los factores que predisponen para la neurodegeneración (3).

FUNCIONES Y METABOLISMO DEL GLUTATIÓN

Síntesis del glutatión

El tripéptido glutatión (GSH, γ -L-glutamil-L-cisteinilglicina) (Fig. 1) es sintetizado en el citoplasma de las células por la acción consecutiva de dos enzimas: γ -glutamil-cisteína (γ -GluCys) sintetasa (también conocida como glutamato cisteína ligasa, GCL por sus siglas en inglés) que utiliza glutamato y cisteína como sustrato para formar el dipéptido γ -glutamilcisteína, el cual es combinado con la glicina en una reacción catalizada por la glutatión sintetasa para formar GSH. El trifosfato de adenosina (ATP) es donador de energía para ambas enzimas. Las concentraciones intracelulares de glutatión son reguladas por la inhibición de la γ -GluCys sintetasa por el producto final, GSH. Así, existe un equilibrio celular entre la síntesis y el consumo de este metabolito (5).

Funciones del glutatión

El glutatión se encuentra en concentraciones promedio de 12 mM en células de mamíferos. Tiene importantes funciones como antioxidante, es parte importante de la detoxificación de xenobióticos, es cofactor para las reacciones de isomerización y también sirve como almacenamiento y transporte de cisteína (5). Además, es esencial para la proliferación celular y tiene un papel importante en la apoptosis, ya que la disminución de la cantidad de glutatión es permisiva para la activación de caspasas y la progresión de los mecanismos de apoptosis (6). Una función muy importante del glutatión es mantener el potencial de óxido-reducción de la célula, ya que mantiene en estado reducido los grupos tiol de las proteínas y así permite la generación de diversas cascadas de señalización intracelular; un ejemplo es la proteína cinasa C, que contiene varios residuos de tirosina en su centro catalítico, que le confieren sensibilidad al estado redox de la célula, lo que puede afectar la señalización mediada por esta enzima (7).

Metabolismo del glutatión

Durante la detoxificación de las ERO, el glutatión está involucrado en dos tipos de reacciones: la interacción no enzimática con radicales como el anión superóxido, óxido nítrico y radical hidroxilo; otra forma es proporcionando un electrón para la reducción de peróxidos en la reacción catalizada por la GPx. El producto final de la oxidación de GSH es glutatión oxidado (GSSG, constituido por dos moléculas de GSH unidas por un puente disulfuro, Fig 1) que es regenerado por la glutatión reductasa (GR), esta enzima transfiere electrones del NADPH al GSSG, reduciendo esta molécula. Durante las reacciones catalizadas por la GPx y la GR el glutatión no es consumido, pero es reciclado y así puede de nuevo ser utilizado cuando se requiera. Por otro lado, durante la generación de conjugados-S-glutatión por las glutatión-S-transferasas (GST) o por la liberación de GSH por las células, el nivel total de GSH disminuye dentro de las células. Por lo tanto, el glutatión utilizado para esos procesos tiene que ser remplazado por síntesis de novo. El GSH extracelular y los conjugados-S-glutatión son sustratos para la ectoenzima γ -glutamyl transpeptidasa (γ -GT), esta enzima cataliza la transferencia del motivo γ -glutamilo del GSH (o de los conjugados-S-glutatión) a una molécula aceptora y por lo tanto, generando el dipéptido cisteinilglicina (o el conjugado-S-cisteinilglicina) y el γ -glutamilo-conjugado. El dipéptido cisteinilglicina puede ser hidrolizado por ectopeptidasas a cisteína y glicina,

aminoácidos que posteriormente pueden ser transportados por la célula a través de transportadores específicos y participar en la síntesis de novo de glutatión (Fig. 2) (8).

Presencia de GSH en cerebro

La síntesis de glutatión en cerebro sigue las mismas vías que en otros tejidos. Las enzimas que producen glutatión muestran una gran actividad en los plexos coroideos, aunque el glutatión es una molécula que se encuentra con homogeneidad en todo el cerebro (concentración de 1 a 3 mM), hay regiones en las cuales este metabolito se encuentra en mayores concentraciones y se ha documentado la presencia de las enzimas que son responsables de su síntesis en células gliales y en neuronas. La concentración de GSH en astrocitos en cultivo parecen ser mayor que en neuronas en cultivo; no obstante, cuando se co-incubaban ambos tipos celulares la concentración de GSH es mayor en las neuronas, indicando su interacción (Fig. 3) (8).

Transporte del GSH hacia el cerebro

La homeostasis del glutatión dentro del cerebro se mantiene predominantemente por el reciclamiento de sus constituyentes dentro del cerebro, pero en condiciones en las cuales incrementa la demanda, deben de obtenerse nuevos precursores a partir del plasma, estos deben de ser transportados a través de la barrera hematoencefálica (BHE), la cual es altamente selectiva a diversas moléculas y la única forma por la que pasan es a través de transportadores específicos. Además del transporte de los precursores, se ha descrito el transporte del glutatión hacia el cerebro desde el plasma, por un transportador dependiente de sodio a través de los capilares cerebrales (9).

Metabolismo de glutatión en cerebro

Hay investigaciones que indican la presencia de actividad de las enzimas que metabolizan glutatión en cerebro (GR y GPx), aunque son menores que en otros tejidos como el riñón e hígado. Además, en cortes histológicos, se ha encontrado inmunoreactividad para GPx en células de microglia de cerebro de rata. También se han descrito neuronas inmunoreactivas para GPx en la lámina II de la corteza cerebral, el giro dentado y el núcleo pontino del ratón. En contraste, en cerebros humanos se ha encontrado una inmunoreactividad débil para GPx en astrocitos y neuronas, pero un incremento significativo se ha encontrado en los márgenes de áreas cerebrales infartadas en cerebros humanos (10).

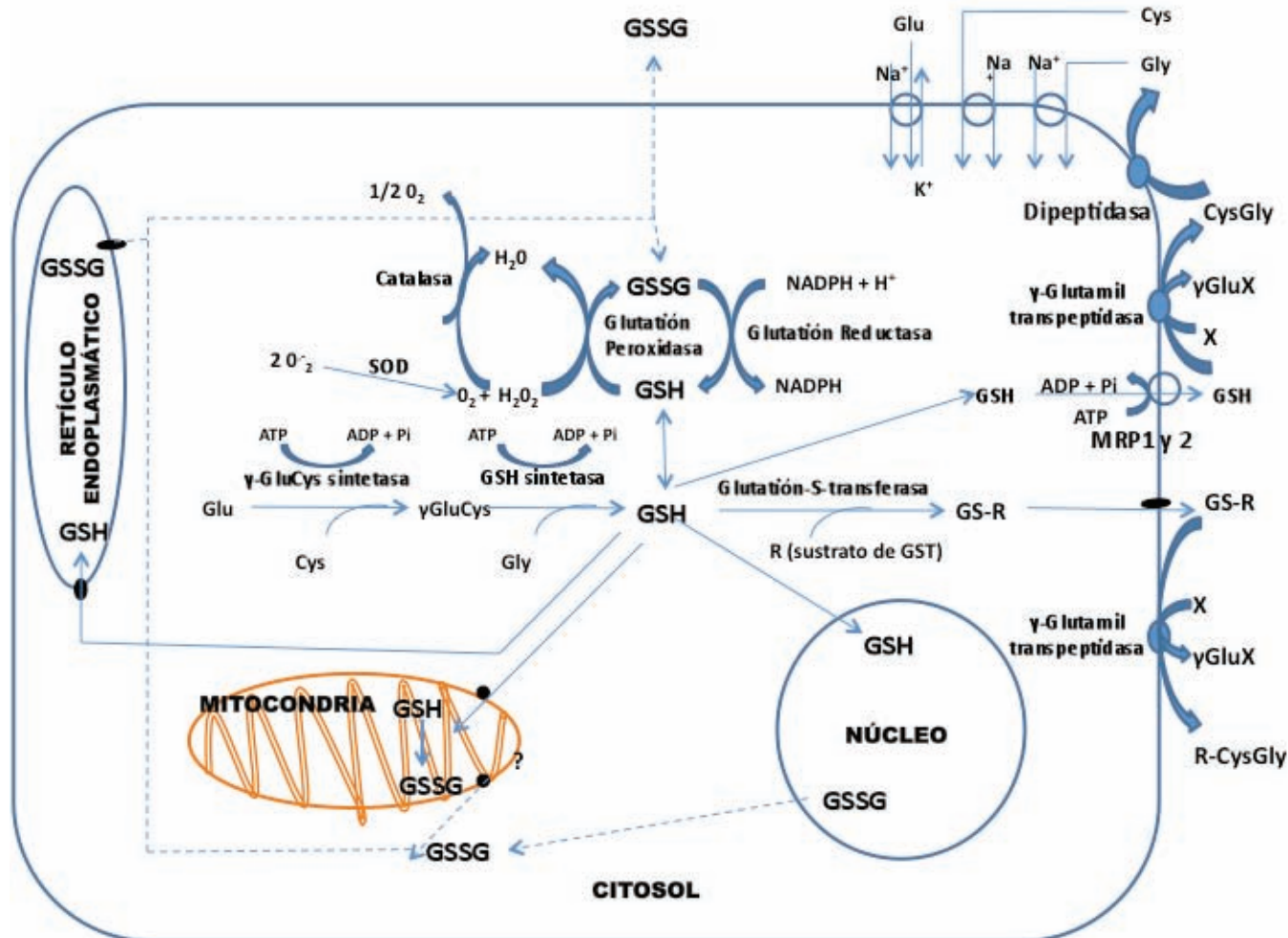


Figura 2. Metabolismo de glutatión en una célula de mamífero representativa. El glutamato y la cisteína se unen para formar el dipéptido γ -glutamilo-cisteína a través de la γ -glutamilo-cisteína sintetasa, posteriormente se adiciona glicina para formar GSH en una reacción catalizada por la GSH sintetasa. Se forma una poza de GSH de la cual la célula puede disponer de él, ya sea en reacciones redox o en otros procesos de detoxificación al conjugarse con ellos mediante la glutatión-S-transferasa (GST) y así ser transportados hacia el exterior de la célula. El glutatión reducido también puede salir de la célula mediante los transportadores MRP 1 y 2 (Multidrug-resistance protein), proceso que requiere de energía en forma de ATP, y así llegar al espacio extracelular en donde se metaboliza por la γ -glutamilo transpeptidasa (γ -GT) para generar cisteinilglicina, la cual puede ser fragmentada por dipeptidasas y así generar cisteína y glicina, que junto con la glutamato, pueden entrar de nuevo a la célula mediante cotransportadores y comenzar de nuevo el ciclo. El glutatión reducido, utilizado en los diversos organelos, es transportado en forma de GSSG hacia el citosol donde puede iniciar de nuevo el ciclo de reducción y así regenerar el glutatión reducido. La relación normal entre la concentración de GSSG y GSH es de 1/10, variando la [GSH] entre 1 y 10 mM.

La GR ha sido purificada del cerebro de rata como un dímero con subunidades idénticas, ésta tiene valores de Km del orden micromolar para sus sustratos (NADPH y GSSG). La inmunoreactividad hacia esta enzima, en rebanadas de cerebro de borrego, ha sido localizada en neuronas; no obstante, en células gliales la reactividad es variable. Así, en células en cultivo se encuentra poca inmunoreactividad en astrocitos y elevada en neuronas, microglia y oligodendrocitos, esto podría indicar la importancia de esta enzima en los mecanismos antioxidantes, ya que generaría mayor glutatión

reducido a través de su ciclo de reducción. Los procesos bioquímicos que consumen glutatión en reacciones no óxido-reductoras, también se han descrito en cerebro; por ejemplo, se han reportado gran variedad de isoenzimas de GST expresadas en cerebro, de las tres clases de GST (α , μ y π) la clase α es expresada en astrocitos, neuronas y células endoteliales; la clase μ en neuronas y astrocitos; la clase π en oligodendrocitos (8).

Las interacciones entre los astrocitos y las neuronas son de gran importancia para el metabolismo del GSH, ya que los precursores que llegan vía BHE

ingresan a los astrocitos, y en estos se lleva a cabo la síntesis de GSH, el cual se transporta hacia el espacio extracelular donde es metabolizado por la γ -GT, generando cisteinilglicina que puede ingresar a las neuronas para integrarse a la formación de nuevo GSH. El transporte de GSH, como tal, a través de transportadores específicos entre astrocitos y neuronas es un proceso poco estudiado y requiere mayor investigación (Fig. 3).

Funciones del glutatión en el cerebro

En la actualidad se ha hecho énfasis en las funciones especiales del glutatión en cerebro. Se

considera que funciona como una neurohormona (o neuromodulador), debido a que: 1) se ha detectado glutatión en el espacio extracelular, 2) su liberación se estimula en cortes cerebrales, 3) se une específicamente a receptores extracelulares que generan cascadas de señalización en astrocitos y 4) promueve la inducción de corrientes de sodio en la neocorteza (11).

El glutatión extracelular tiene funciones detoxificantes, por ejemplo en la isquemia cerebral experimental se metaboliza por medio de la γ -GT para generar compuestos menos tóxicos (Fig. 3), entre ellos encontramos el γ -glutamil glutamato que se forma por la combinación con glutamato, un

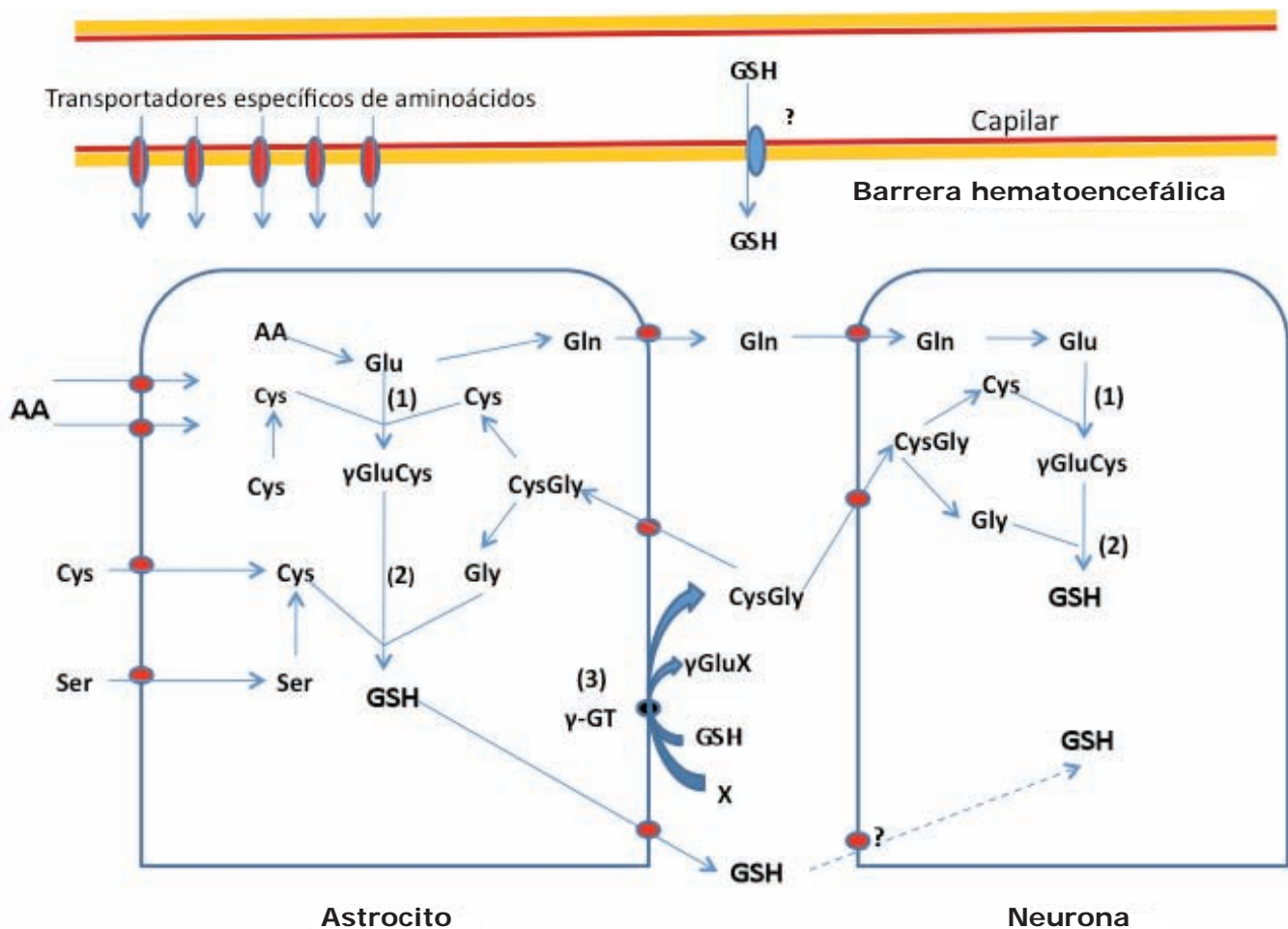


Figura 3. Metabolismo de glutatión en células del sistema nervioso central. Esquema propuesto para las interacciones metabólicas entre los astrocitos y las neuronas en el metabolismo del glutatión. Los astrocitos toman diferentes precursores que provienen del torrente sanguíneo e ingresan a través de la barrera hematoencefálica, y sintetizan GSH. El GSH liberado por los astrocitos al medio extracelular es sustrato de la γ -GT de membrana plasmática del astrocito; la cisteinilglicina generada en esta reacción sirve como sustrato para la síntesis de glutatión por la neurona. Además, la glutamina liberada por los astrocitos es usada por las neuronas para generar glutamato, necesario para la síntesis de glutatión. El transporte del glutatión desde la barrera hematoencefálica y desde el líquido cerebroespinal hacia las neuronas y su ingreso hacia las neuronas vía el transportador es un proceso poco conocido. (1) γ -glutamilcisteína sintetasa; (2) GSH sintetetasa; (3) gamma glutamil transpeptidasa (γ -GT); GS-R, conjugado-S-glutatión; R-CysGly, conjugado-S-cisteinilglicina; X, sustrato aceptor de glutamato; γ Glu-X, sustrato glutamilo por ejemplo glutail-glutamato. (Figura adaptada de las referencias 8 y 14).

componente que en condiciones de isquemia se incrementa (el glutamato) y genera muerte neuronal por excitotoxicidad. Otro ejemplo de detoxificación por el GSH es el asociado a los metabolitos oxidados de las catecolaminas (*o*-quinonas), ya que se ha observado que la deficiencia en la actividad de la enzima GST se asocia a daño y menor supervivencia de las neuronas dopaminérgicas. Otra de las funciones del GSH es participar indirectamente con el metabolismo de los leucotrienos. Así, el leucotrieno C4 (LTC4, un conjugado S-glutatión) es producto de la transferencia del GSH al leucotrieno A4 (LTA4), mediante la enzima GST; el leucotrieno D4 (LTD4, un conjugado-S-cisteinilglutamina) es generado a partir del LTC4 en una reacción catalizada por la γ -GT. Ambos lípidos están relacionados con funciones neuroendocrinas y excitatorias (8).

Deficiencia de glutatión y neurodegeneración

El balance entre la producción de ERO y los mecanismos antioxidantes se encuentran alterados en el envejecimiento y en diversas enfermedades neurodegenerativas (3, 12), hay bastantes reportes de la literatura que relacionan el decremento o alteraciones en el metabolismo del glutatión con diversas enfermedades neurodegenerativas, entre las cuales se encuentran las siguientes:

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) está caracterizada por una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la *sustancia nigra pars compacta* del mesencéfalo. La etiología de la enfermedad es todavía desconocida y se menciona una interacción de factores genéticos, ambientales y actualmente la inflamación subclínica como mecanismo principal. Se han sugerido varios procesos en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, entre los que se encuentran el estrés oxidativo, la inhibición del complejo I mitocondrial, la disfunción de los proteasomas, acumulación de la proteína α -sinucleína y la inflamación. Análisis bioquímicos de encéfalos postmortem han proporcionado evidencia de la generación de estrés oxidativo en la *sustancia nigra* durante el curso de la enfermedad, ya que el contenido de glutatión total en esta región se encuentra disminuido en 40-50% comparado con controles. Además, en esta región se han encontrado niveles incrementados de lipoperoxidación. El valor elevado de la relación GSSG/GSH (normalmente 1:10) es consistente con el concepto de estrés oxidativo como parte importante en la patogénesis de la EP. Por otro lado, las concentraciones bajas de GSH, parecen

ser el primer indicador de estrés oxidativo durante la progresión de la EP. Además de los niveles bajos de este metabolito, se ha observado que la enzima γ -GT está incrementada selectivamente en la *sustancia nigra*, este incremento podría reflejar el intento para conservar localmente la disponibilidad de los precursores del glutatión (cisteinilglutamina, Fig. 3) para prevenir una disminución en los niveles del glutatión de las neuronas dopaminérgicas. Aunque la disminución de GSH por sí sola no es la responsable de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, la disminución de GSH podría volver a las neuronas susceptibles a otros estímulos estresantes y contribuir al daño neuronal. Se ha descrito que el GSH protege del estrés nitrosativo al complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, ya que se forma el S-nitrosoglutatión. Cuando este complejo incrementa su contenido de grupos nitrotirosina y nitrosotiol, en respuesta al estrés nitrosativo, se inhibe su actividad y, en consecuencia la formación de ATP, lo que conduce a degeneración neuronal y la muerte de las neuronas dopaminérgicas (8, 13, 14).

También las células gliales contribuyen a la generación de ERO en la EP, la vulnerabilidad selectiva de las neuronas dopaminérgicas podría ser en parte debido a la actividad de las células gliales que rodean a estas neuronas, ya que estas células gliales también están implicadas directamente en los niveles de GSH. El compromiso del sistema del glutatión en células astrogliales podría contribuir a la disminución de defensas antioxidantes y por lo tanto incrementar la susceptibilidad de estas células y en consecuencia, una deficiente defensa glial podría contribuir al daño neuronal existente (15).

Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer está caracterizada por alteraciones en la función de la memoria y cognición progresiva, representa la forma más común de demencia en la vejez, su etiología se desconoce, pero se han relacionado factores genéticos como las mutaciones en los genes que codifican las proteínas presenilinas 1 y 2 y factores ambientales. Sea cualquiera de las causas, los estudios patológicos muestran una desaparición de las neuronas piramidales del hipocampo (el sustrato biológico de la memoria) y neuronas colinérgicas del prosencéfalo. En la EA se observan cúmulos de péptidos amiloides que pueden, por sí mismos, aumentar el calcio intracelular, la actividad de la NADPH oxidasa y en astrocitos aumentar la producción de ERO. La disminución en la producción de ATP, por disfunción del complejo IV de la cadena de transporte

de electrones mitocondrial, conduce a disfunción de los proteasomas y mayor cúmulo de péptidos amiloides (3). El estrés oxidativo es propuesto como el mecanismo fisiopatológico inicial para el desarrollo de EA, las concentraciones de GSH se encuentran disminuidas en pacientes con EA en las áreas de la sustancia innominada y la corteza del cíngulo. Además, las actividades específicas de algunas enzimas que metabolizan el glutatión se encuentran elevadas, tal es el caso de la GPx, la glutatión reductasa y la GST. Otros productos derivados del estrés oxidativo también se encuentran elevados, tal es el caso del 4-hidroxinonal (4-HNE, un producto de la lipoperoxidación de los ácidos grasos poliinsaturados omega-6), neurotóxico para neuronas *in vitro*. La GST es la enzima detoxificante de este metabolito. Estos resultados muestran la evidencia de la participación del EO en la patogénesis de la EA (16, 17).

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad caracterizada por la destrucción de las neuronas motoras en el tronco o tallo cerebral y del asta ventral de la médula espinal, además de las neuronas motoras de la corteza cerebral que forman el tracto corticoespinal que desciende a través de la médula espinal lateral, resultando clínicamente en debilidad, atrofia muscular, fasciculaciones y espasticidad.

Una de las principales características fisiopatológicas es la disfunción mitocondrial, con disminución en la actividad de los complejos I y IV de la cadena de transporte de electrones (3). Además, en algunos pacientes se ha encontrado mutación en el gen de la enzima SOD. El anión superóxido, al ser una molécula altamente reactiva, se combina con óxido nítrico para formar peroxinitritos, tal como lo muestran las investigaciones que encuentran elevado este metabolito en corteza y médula espinal.

Pero aunque el EO tiene un papel fundamental en la ELA, la participación del glutatión aún sigue siendo incierta y quizá las alteraciones en el estado oxidativo en esta entidad nosológica sean el reflejo secundario del estrés oxidativo causado por la deficiencia de la superóxido dismutasa (18).

Además de las enfermedades neurodegenerativas mencionadas, también se ha observado alteraciones en el metabolismo del glutatión en enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, en desórdenes neurológicos agudos como la isquemia cerebral y en procesos fisiológicos como el envejecimiento, mismos que a continuación se describen.

Esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad crónica, que se desarrolla progresivamente. La etapa premórbida que se presenta durante la infancia o en la adolescencia, frecuentemente pasa inadvertida, pero conduce a un estado de psicosis desde el inicio de la edad adulta. Por lo anterior, se ha considerado a la esquizofrenia como un síndrome del neurodesarrollo, que involucra alteraciones en la estructura, conectividad y sincronización neuronal, derivadas de múltiples factores genéticos y ambientales (19).

Aunque son múltiples los factores que pueden conducir a la esquizofrenia, se ha propuesto como uno de sus ejes fisiopatológicos a la disregulación redox. En la esquizofrenia se ha encontrado disminución en los sistemas de defensa antioxidante y aumento en la peroxidación de lípidos, tanto en tejidos periféricos de los pacientes como en estudios post mortem de sus cerebros (20). Hasta el momento, no es claro si esta disregulación redox es debida a un exceso en la producción de ERO, a una disminución en los mecanismos antioxidantes o a ambos. No obstante, se ha propuesto que el defecto genético en la síntesis del glutatión puede ser el evento inicial de la falla en las defensas antioxidantes, en contraste con las enfermedades neurodegenerativas, en donde la disminución del glutatión está acompañada del estrés oxidativo por disfunción de los complejos I y IV mitocondriales o por la toxicidad de los péptidos amiloides (19).

En la esquizofrenia se ha encontrado una disminución significativa en los niveles de glutatión en el líquido cerebroespinal de pacientes que presentan este padecimiento y que no han consumido antipsicóticos (27% de disminución) (21). Aunado a este hallazgo, estudios con espectroscopia de resonancia magnética del protón han mostrado que existe una disminución del 50% en la concentración de glutatión en la corteza frontal de pacientes con esquizofrenia, comparado con pacientes controles (22).

Se han demostrado varios polimorfismos en los genes que codifican para las enzimas del metabolismo del glutatión. La enzima reguladora de la síntesis de glutatión, la GluCys sintetasa (o GCL), está constituida por dos subunidades, una moduladora (GCLM) y la otra catalítica (GCLC). Los polimorfismos de este gen se han asociado con la esquizofrenia, y se han clasificado en genotipos de bajo riesgo y de alto riesgo. Los genotipos de alto riesgo están presentes en 35-40% de los pacientes. El cultivo de fibroblastos de estos pacientes mostró menor actividad de GLC y menor concentración de GSH. También se ha observado polimorfismo en los genes de las isoenzimas de la GST (GSTM1,

GSTT1, GSTP1 y GSTA1), encontrándose que la combinación de ellos tiene mayor riesgo para la presentación de la esquizofrenia (19, 23).

La exposición al estrés oxidativo en diferentes estados del neurodesarrollo afecta al menos dos procesos que son disfuncionales en la esquizofrenia: La hipofunción de los receptores NMDA glutamatérgicos y una mielinización deficiente.

Los receptores NMDA son sensibles al ambiente redox, su actividad se disminuye en condiciones de estrés oxidativo. La deficiencia de GSH conduce a una respuesta disminuída de estos receptores; por el contrario, su funcionamiento adecuado incluye la estimulación del sistema tioredoxina-perirredoxina, lo que explica que la hipofunción de estos receptores contribuya al estrés oxidativo. La dopamina disminuye la respuesta de los receptores NMDA cuando el GSH está disminuído, pero en concentración normal de GSH la dopamina estimula los receptores NMDA (19).

La mielinización mediada por los oligodendrocitos es sensible al estrés oxidativo, ya que en condiciones de incremento de ERO disminuye su proliferación celular y la mielinización. El defecto en la mielinización puede afectar la velocidad de conducción axonal y alterar los procesos de sincronización durante el desarrollo. La mielinización cortical está presente durante la adolescencia tardía en las regiones prefrontal y temporal, lo que podría explicar que el período clínico de la esquizofrenia se manifiesta en la etapa adulta. Durante el desarrollo de niños y adolescentes de alto riesgo para desarrollar esquizofrenia se ha observado que la mielinización es menor en comparación con sujetos control de edades similares (19).

Eventos vasculares cerebrales (EVC)

Los EVC constituyen una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en México y a nivel mundial (1), con numerosas secuelas a largo plazo. El EVC tipo isquémico representa aproximadamente del 80-85% de todos los casos; hay suficiente evidencia que sostiene la participación del estrés oxidativo como mecanismo fundamental del daño cerebral por reperusión. Cuando ocurre un EVC tipo isquémico, hay reducción en el flujo sanguíneo cerebral, generando un área central y un área de penumbra, en la zona central existe muerte neuronal casi después de iniciado el evento, mientras que en la zona de penumbra permanecen neuronas en bajo estado metabólico o no funcionales. Después del evento isquémico, se acumula ácido láctico y se desarrolla acidosis tisular, promoviendo el estado prooxidante en el área. Diversos antioxidantes participan en esta etapa del proceso (CAT, SOD,

vitaminas), uno de ellos, el GSH, ha mostrado ser una de las primeras líneas de defensa, ya que sus niveles disminuyen después del evento isquémico. Por el contrario, la disminución en la concentración del GSH, en diversos modelos animales, antes del evento isquémico, tiene como consecuencia un mayor daño, comparado con controles en los cuales no se disminuyó la concentración del GSH antes del evento (24, 25).

Envejecimiento

El envejecimiento es un proceso fisiológico, gradual, que se asocia a la disminución de la capacidad de adaptación en cada uno de los órganos, aparatos y sistemas, así como de la capacidad de respuesta a los agentes lesivos que inciden en el individuo, comprometiendo su estructura, función, integridad, homeostasia, haciéndolo más vulnerable, lo que conduce a la muerte. De manera general, se ha propuesto que el envejecimiento ocurre, asociado a la edad, como un conjunto de interacciones de origen intrínseco (genético), extrínseco (ambiental) y estocástico (daño aleatorio a moléculas vitales) (26).

Gran número de trabajos apoyan la idea que la exposición repetida o prolongada a los glucocorticoides (GC) tiene efectos deletéreos en la función cerebral y han dado evidencia de que los GC contribuyen al declinamiento de la función cerebral relacionada al envejecimiento. Los efectos mediados por el estrés y los GC, en el envejecimiento, son evidentes a nivel del comportamiento, respuestas electrofisiológicas y en estudios anatómicos. La actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) mediada por GC, está alterada en el envejecimiento. Independientemente de la causa subyacente en la actividad del eje HHS, se ha demostrado que el estrés y los GC tienen efectos profundos en el aprendizaje, la memoria y la plasticidad neuronal. Además, tanto el estrés y los GC contribuyen a la atrofia neuronal, cambios en la tasa de recambio de neuronas y a la muerte neuronal. Otros estudios han demostrado que las intervenciones diseñadas para reducir la actividad del eje HHS pueden reducir los signos del envejecimiento del cerebro (26).

El GSH se ha asociado con la longevidad, durante el envejecimiento las concentraciones de glutatión plasmático disminuyen, lo cual podría indicar que la disminución de éste podría predisponer para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas propias de este grupo etario (14). Por otro lado, la ATPasa de Ca^{2+} de membrana plasmática en las membranas sinápticas disminuye progresivamente con el incremento de la edad. Esta enzima es muy

sensible al estrés oxidativo y sufre importantes cambios estructurales y funcionales cuando se expone a un ambiente oxidante. Los principales cambios que se han observado son la inactivación rápida, cambios conformacionales, agregación, internalización y degradación proteolítica. La proteólisis es mediada por calpains y caspasas (27). La disminución en la actividad de esta enzima también se ha observado en la isquemia cerebral y en enfermedades neurodegenerativas. Por otra parte, en el envejecimiento se observa una mayor cantidad de glicosilfosfolípidos de cadena larga, tanto en fibroblastos, en cerebros y en riñones, lo que podría ser utilizado como un marcador de senescencia. En contraste, la acumulación de glicosilfosfolípidos de cadena larga se atenúa durante la restricción calórica, procedimiento que aumenta la longevidad (28).

Entendiendo la manera en la que el estrés y el GSH, así como las alteraciones del eje HHS, exacerbaban el envejecimiento cerebral, podremos diseñar esquemas preventivos y terapéuticos para personas ancianas cuyas funciones cerebrales están (o en riesgo de estar) notablemente deterioradas durante la senescencia.

Terapéutica antioxidante contra las enfermedades neurodegenerativas

Los antioxidantes han mostrado características notables que facilitan su uso en la práctica diaria; así, acciones como el consumo de una dieta rica en polifenoles, xantofilas, carotenoides y alimentos ricos en grupos sulfhidrilo, todos ellos encontrados en frutas, vegetales, nueces, ajo, *Spirulina*, entre otros, tendría beneficios en la salud y protección ante enfermedades en las cuales el estrés oxidativo se relaciona con el desarrollo y progresión de la enfermedad (29).

Atenuar la disminución de los niveles de glutatión podría tener efectos benéficos en los pacientes con diversos desórdenes neurodegenerativos. Se han realizado numerosos intentos por disminuir la progresión de las enfermedades neurodegenerativas, uno de ellos es el empleo de diversos antioxidantes para disminuir el avance de estas entidades, como el empleo de la N-acetilcisteína (30), la vitamina C

o de la vitamina E, en pacientes con enfermedad de Parkinson. Este tipo de tratamiento con moléculas antioxidantes, ha mostrado la elevación progresiva de las concentraciones de glutatión en pacientes con diagnóstico previo. Además, se han desarrollado análogos de glutatión para el tratamiento de estas enfermedades, por ejemplo la administración de monoetiléster de GSH en cobayos incrementa los niveles de GSH en un modelo de deficiencia de vitamina C; otro ejemplo es el análogo YM 737 que protege contra la isquemia experimental en rata. Las ventajas de estos componentes, a diferencia del GSH, es que tienen mayor facilidad para cruzar la barrera hematoencefálica y ser transformados rápidamente en glutatión en su forma reducida en el tejido neural; sin embargo, estos fármacos aún no están disponibles para el uso en humanos (8, 31).

Diferentes estudios han mostrado que la terapia antioxidante puede retrasar o disminuir los síntomas relacionados con las enfermedades neurodegenerativas por ejemplo, efectos benéficos cognitivos en pacientes con EA y disminución de algunos síntomas en pacientes con EP. Pero ya que los síntomas se presentan después de iniciado el proceso fisiopatológico, existe duda si la terapéutica preventiva con antioxidantes tendría efectos benéficos o positivos sobre la salud humana (32); sin embargo, sería un punto de recomendación que en sujetos con alta probabilidad de desarrollo de enfermedad de tipo neurodegenerativa, del neurodesarrollo o del envejecimiento, se determinen niveles séricos de GSH o en fluido cerebroespinal e iniciar un tratamiento temprano para retrasar las complicaciones causadas por la presencia de estrés oxidativo (33, 34).

En conclusión, es evidente la asociación del estrés oxidativo con los procesos neurodegenerativos; debido a sus características antioxidantes, el glutatión representaría una de las primeras líneas de defensa en contra del estrés oxidativo y aunque su papel no sea tan evidente en algunos padecimientos, es importante señalar que este metabolito es utilizado por diferentes enzimas que detoxifican y que su restitución podría mejorar o retrasar el daño ocasionado por el agente fuente de estrés oxidativo (Fig. 4).



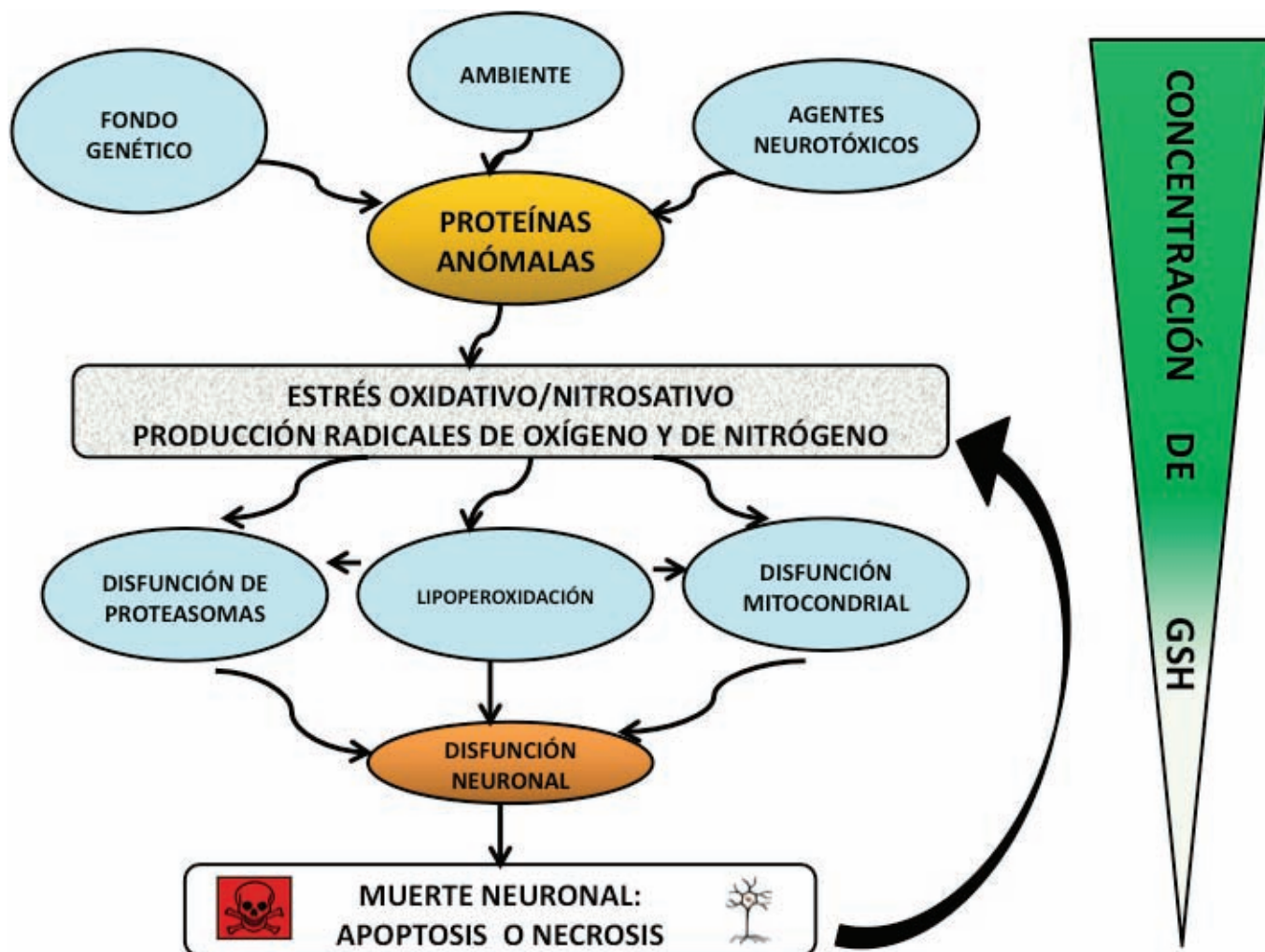


Figura 4. Relación del glutatión con las enfermedades neurodegenerativas, la esquizofrenia, el envejecimiento y la isquemia cerebral. Se muestra que a medida que ocurren los eventos fisiopatológicos que desencadenan la disfunción neuronal, disminuye gradualmente la concentración de glutatión, y en consecuencia sus funciones biológicas (antioxidante, neuromodulador, detoxificante, etc.). La interacción de factores ambientales, genéticos y tóxicos, lleva a la generación de proteínas con conformaciones anómalas, lo que conduce a la generación de estrés oxidativo y nitrosativo. La generación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno tiene como consecuencias: la propagación de la lipoperoxidación, la disfunción mitocondrial, la disfunción de los proteasomas y, la disfunción neuronal y glial, lo que culmina en la muerte neural, por necrosis o apoptosis.

REFERENCIAS

1. Sistema Nacional de Información en Salud. Estadísticas 2000-2008. www.sinais.salud.gob.mx, accesado el día 11 abril 2011.
2. Castrejón Sosa M (2007) Radicales libres y sistemas antioxidantes. En: Bioquímica: un enfoque básico aplicado a las ciencias de la vida. Editores: Diaz-Zagoya JC, Juárez-Oropeza MA. McGraw-Hill Interamericana, México. pp 611-628.
3. Halliwell B (2006) Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem* 97: 1634-1658.
4. Halliwell B, Gutteridge JMC (2007) Free radicals in biology and medicine. Fourth Edition. Oxford University Press, New York, USA, p. 851.
5. Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, Shi S, Tieu K, Hammond CL (2009) Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem* 390: 191-214.
6. Franco R, Cidlowski JA (2009) Apoptosis and glutathione: beyond an antioxidant. *Cell Death Differ* 16: 1303-1314.
7. McEligot AJ, Yang S, Meyskens FL (2005) Redox regulation by intrinsic species and extrinsic nutrients in normal and cancer cells. *Annu Rev Nutr* 25: 261-295.
8. Dringen R, Gutterer JM, Hirrlinger J (2000) Glutathione metabolism in brain, metabolic interaction between astrocytes and neurons in the defense against reactive oxygen species. *Eur J Biochem* 267: 4912-4916.
9. Aoyama K, Watabe M, Nakaki T (2008) Regulation of neuronal glutathione synthesis. *J Pharmacol Sci* 108: 227-238.
10. Takizawa S, Matsushima K, Shinohara Y, Oga-wa S, Komatsu N, Utsonomiya H, Watanabe K (1994) Immunohistochemical localization of glutathione peroxidase in infarcted human brain. *J Neurol Sci* 122: 66-73.
11. Janaky R, Ogita K, Pasqualotto BA, Bains JS, Oja SS, Yoneda Y, Shaw CA (1999) Glutathione and signal transduction in the mammalian CNS. *J Neurochem* 73: 889-902.
12. Farooqui T, Farooqui AA. (2011) Lipid-Mediated Oxidative Stress and Inflammation in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis* doi:10.4061/2011/247467.
13. Martin HL, Teismann P (2009) Glutathione: a review on its role and significance in Parkinson's disease. *FASEB J* 23: 3263-3272.
14. Bain JS, Shaw CA (1997) Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death. *Brain Res Rev* 25: 335-358.
15. Heales SJ, Lam AA, Duncan AJ, Land JM (2004) Neurodegeneration or neuroprotection: the pivotal role of astrocytes. *Neurochem Res* 29: 513-519.
16. Liu H, Wang H, Shenvi S, Hagen TM, Liu RM (2004) Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease. *Ann N Y Acad Sci* 1019: 346-349.
17. Ghosh N, Ghosh R, Mandal SC (2011) Antioxidant protection: A promising therapeutic intervention in neurodegenerative disease. *Free Radic Res* DOI: 10.3109/10715762.2011.574290.
18. Bento-Abreu A, Van Damme P, Van Den Bosch L, Robberecht W (2010) The neurobiology of the amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci* 31: 2247-2265.
19. Do QM, Cabungcal JH, Frank A, Steullet P, Cuenod M (2009) Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* 19: 220-230.
20. Gawryluk JW, Wang JF, Andrezza AC, Shao L, Young LT (2011) Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 14: 123-130.
21. Raffa M, Mechri A, Othman LB, Fendri C, Gaha L, Kerkeni A (2009) Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 1178-1183.
22. Micó JA, Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, Parellada M, Moreno D, Fraguas D, Graell M, Gil J, Irazusta J, Castro-Fornieles J, Soutullo C, Arango C, Otero S, Navarro A, Baeza I, Martínez-Cengotitabengo M, González-Pinto A (2011) Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study. *BMC Psychiatry* 11: 26.
23. Gravina P, Spoletini I, Masini S, Valentini A, Vanni D, Paladini E, Bossù P, Caltagirone C, Federici G, Spalletta G, Bernardini S (2011) Genetic polymorphisms of glutathione S-transferases GSTM1, GSTT1, GSTP1 and GSTA1 as risk factors for schizophrenia. *Psychiatry Res* 187: 454-456.
24. Allen CL, Bayraktutan U (2009) Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke* 4: 461-470.
25. Mizui T, Kinouchi H, Chan P (1992) Depletion of brain glutathione by buthionine sulfoximine enhances cerebral ischemic injury in rats. *Am J Physiol* 262: 313-317.

26. Riddle DR (2007) Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms. *Frontiers in Neuroscience*. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA.
27. Strehler EE (2010) Plasma membrane Ca²⁺-ATPases: Targets of oxidative stress in brain aging and neurodegeneration. *World J Biol Chem* 26:271-280.
28. Hernández-Corbacho MJ, Jenkins RW, Clarke CJ, Hannun YA, Obeid LM, Snider AJ, Siskind LJ (2011) Accumulation of Long-Chain Glycosphingolipids during aging is prevented by caloric restriction. *PLoS One* 6:e20411.
29. Friedman M (1994) Improvement in the safety by foods by SH-containing amino acids and peptides. *J Agric Food Chem* 42: 3-20.
30. Deana OM, van den Buuse M, Berka M, Copolova DL, Mavrosa C, Bush AI (2011) N-acetyl cysteine restores brain glutathione loss in combined 2-cyclohexene-1-one and d-amphetamine-treated rats: Relevance to schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett* doi:10.1016/j.neulet.2011.05.027.
31. Brambilla D, Mancuso C, Scuderi MR, Bosco P, Cantarella G, Lempereur L, Benedetto G, Pezzino S, Bernardini R (2008) The role of antioxidant supplement in immune system, neoplastic, and neurodegenerative disorders: a point of view for an assessment of the risk/benefit profile. *Nutr J* 30:7-29.
32. Halliwell B (2011) Free radicals and antioxidants – quo vadis? *Trends Pharmacol Sci* 32:125-130.
33. Lee HP, Zhu X, Casadesus G, Castellani RJ, Nunomura A, Smith MA, Lee HG, Perry G (2010) Antioxidant approaches for the treatment of Alzheimer disease. *Expert Rev Neurother* 10:1201-1208.
34. Surendran S, Rajasankar S (2010) Parkinson's disease: oxidative stress and therapeutic approaches. *Neurol Sci* 31:531-540.