

Estrés oxidativo y muerte neuronal. Una visión biomolecular

Almaguer Gotay Dennis,¹ Almaguer Mederos LE¹

RESUMEN

Los mecanismos mediante los cuales ocurre la muerte de las células en las enfermedades neurodegenerativas, permanecen total o parcialmente desconocidos a pesar de las investigaciones realizadas fundamentalmente en los últimos años. Los hallazgos más recientes muestran al estrés oxidativo como un importante fenómeno que puede ser parte de la maquinaria que se activa en padecimientos como las enfermedades de Huntington, Alzheimer, Parkinson, y otras como las ataxias espinocerebelosas. El presente trabajo muestra de forma didáctica aspectos que deben conocerse para comprender la posible relación entre un inadecuado estado redox y la apoptosis celular observada en las neurodegeneraciones. Además describe algunas de las formas mediante las cuales se forman las principales especies reactivas a nivel celular, así como los sistemas que se encargan de evitar los efectos adversos que éstas puedan ocasionar a nivel celular.

Palabras clave: enfermedades neurodegenerativas, Huntington, ataxias espinocerebelosas, apoptosis celular.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(4): 330-337

Oxidative stress and neuronal death. A biomolecular vision

ABSTRACT

The mechanisms by means of which cells death take place in different neurodegenerative diseases, still remain in partial darkness in spite of the intense investigations carried out in the last few years. The more recent discoveries have show that oxidative stress is an important phenomenon that can be part of the machinery that is activated in sufferings like Huntington disease, Alzheimer disease, Parkinson disease, and spinocerebellar ataxias. Here we shown in a didactic way, fundamental aspects that should be known to have a basic idea of processes related with alterations in apoptotic cell death and an inadequate redox balance. Also, here we describe some ways by which the main cell reactive species are formed, and the antioxidant systems by which cells are protected against oxidative damage.

Key words: Neurodegenerative diseases, Huntington, spinocerebellar ataxias, apoptotic cell.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(4): 330-337

INTRODUCCIÓN

La expectativa de vida del hombre se ha incrementado significativamente en los últimos años como resultado de los importantes avances alcanzados en diferentes campos de la ciencia. Sin embargo, aún son muchos los problemas de salud que enfrenta la humanidad; tal es el caso de dolencias comunes como el infarto del miocardio, la arritmia, la embolia cerebral, las hemorragias intraparenquimatosas, la ruptura de vasos anómalos y las enfermedades neurodegenerativas. Estas últimas

se caracterizan de forma general por presentar tasas de prevalencia relativamente bajas en la población mundial, y por generar importantes limitaciones psicosociales.

El impacto de estos padecimientos sobre la salud humana se debe esencialmente a la falta de terapias curativas efectivas; aunque investigaciones dirigidas a la identificación de los posibles mecanismos involucrados han permitido obtener evidencias científicas que muestran nuevas aristas en la búsqueda de un posible tratamiento. En la actualidad, los estudios realizados han demostrado la existencia de disfunción o muerte neuronal en regiones específicas del cerebro de pacientes afectados por la demencia de Alzheimer (AD) y enfermedades poliglutamínicas como la corea Huntington (HD), las ataxias espinocerebelosas SCA1, SCA2, SCA3, etc.; un hecho que aún permanece sin explicación y que pudiera estar asociado con la presencia de estrés oxidativo en las zonas cerebrales afectadas.¹⁻⁵

1. Departamento de Neurobiología Molecular.
Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias Carlos J. Finlay.

Correspondencia: Lic. Dennis Almaguer Gotay
Carretera Central, vía La Habana, Km. 5½.
Rpto. Óscar Lucero. Centro de Ataxia.
Correo electrónico: dalmaguer@clubdelphi.zzn.com.

El estrés oxidativo o desequilibrio redox puede definirse como un estado en el que la producción de radicales libres y los daños que éstos pueden generar, sobrepasan la capacidad de las células para eliminar las especies reactivas y promover una eficiente reparación de sus más importantes moléculas (ADN, proteínas y lípidos).^{6,7} La relación de este fenómeno con los procesos neurodegenerativos puede estar asociado con las propias características del cerebro humano; un órgano que presenta altos niveles de ácidos grasos fácilmente peroxidables,⁸ consume el 20% del oxígeno incorporado en el torrente sanguíneo, y no está específicamente enriquecido en enzimas antioxidantes.⁹

El presente trabajo persigue exponer de forma didáctica, aspectos que deben conocerse para comprender la posible relación entre un inadecuado estado redox y la apoptosis celular observada en las enfermedades neurodegenerativas, así como describir algunas de las vías mediante las cuales se forman a nivel celular las principales especies reactivas y los sistemas que se encargan de regular sus posibles efectos adversos.

Radicales libres. Génesis

Los radicales libres, moléculas con al menos un electrón desapareado, se caracterizan por su capacidad para interactuar con los centros nucleofílicos de las biomoléculas, modular la actividad de éstas o modificarla irreversiblemente y dar lugar a la formación de diferentes formas radicálicas (Tabla 1).

En condiciones normales la formación de radicales responde a diferentes vías, aunque puede ocurrir fundamentalmente como resultado de los procesos de respiración celular en la mitocondria (la fuente más importante de especies reactivas) y de la actividad catalítica de diferentes enzimas; sin embargo, este hecho puede variar dependiendo del radical en cuestión.

Formación del radical superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$)

La producción del radical libre anión superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$) no difiere en sentido general de la formación de otras especies reactivas, que son un subproducto del metabolismo oxidativo celular.

La vía más significativa de formación de éste, es el escape de electrones en un flujo que ejecuta la cadena de transporte electrónico mitocondrial (CTE) para garantizar la reducción total del oxígeno hasta agua y liberar la energía necesaria para la síntesis de ATP en la fosforilación oxidativa.^{10,11}

La CTE es un sistema multienzimático constituido por cuatro complejos (NADH-ubiquinona oxidoreductasa, succinato-ubiquinona oxidoreductasa, ubiquinona-citocromo C reductasa y citocromo C oxidasa), que transfieren cuatro electrones (uno a uno) desde los donantes NADH y succinato para producir en el 95% de las veces una reducción total del oxígeno molecular; mientras que un pequeño porcentaje (en torno al 5%) lo hacen mediante la reducción parcial, en la que el oxígeno sólo acepta un electrón.^{12,13}

Durante el proceso de reducción, una molécula de oxígeno más cuatro electrones y cuatro protones forman dos moléculas de agua y tres intermediarios altamente tóxicos, dos de los cuales son literalmente radicales libres (el anión superóxido e hidroxilo) mientras que el otro es una molécula que contribuye directamente con la formación de especies reactivas (peróxido de hidrógeno).^{12,13}

Algunos autores consideran que la formación del radical superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$) está estrechamente vinculado con la actividad del citocromo b556 y a la coenzima Q. Aunque ciertos estudios excluyen a esta última como posible fuente de formación de $\cdot\text{O}_2^-$ debido a que su ciclo redox ocurre completamente en la fase apolar de la bicapa fosfolipídica mitocondrial, y su oxidación es un proceso endergónico, lo cual explica la falta de espontaneidad del mismo.¹⁴⁻¹⁸

Tabla 1
Principales especies reactivas formadas intracelularmente

Nombre del radical o la especie reactiva	Especie reactiva del oxígeno	Especies reactivas del nitrógeno
Radical superóxido	$\cdot\text{O}_2^-$	-
Peróxido de hidrógeno	H_2O_2	-
Radical hidroxilo	$\cdot\text{OH}$	-
Radical alcóxido	$\text{RO}\cdot$	-
Radical peróxido	$\text{ROO}\cdot$	-
Óxido nítrico	-	$\text{NO}\cdot$
Dióxido de nitrógeno	-	$\text{NO}_2\cdot$
Peroxinitrito	-	$\text{ONOO}\cdot$

En el cerebro, la formación de $\cdot\text{O}_2^-$ además puede asociarse al metabolismo de las purinas. Un proceso en el que la adenosina es transformada en inosina, que a su vez es convertida en hipoxantina mediante la actividad de la enzima nucleósido fosforilasa, y reciclada como resultado del trabajo de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HPRT).¹⁹

Durante el metabolismo de las purinas, la hipoxantina que no es reciclada se oxida a xantina, luego ésta, en presencia de oxígeno molecular, es adicionalmente transformada en ácido úrico por acción de la xantina oxidasa; un proceso que conduce de forma concomitante a la formación del radical en cuestión y de H_2O_2 .²⁰⁻²¹

Formación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2)

Al igual que el $\cdot\text{O}_2^-$ la formación de H_2O_2 en las células puede responder a varias vías, pero fundamentalmente es el resultado de la reducción directa de la molécula de oxígeno (Figura 1), y de la actividad de algunas enzimas como la superóxido dismutasa (SOD)^{22,23} (Figura 2).

Formación del radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$)

La síntesis del radical hidroxilo, una de las especies radicálicas más oxidantes en el medio intracelular y al que se le atribuye en conjunto con el ONOO⁻ un papel protagónico en la peroxidación lipídica de las membranas,^{15,24} responde en parte a la interacción de la coenzima Q con el H_2O_2 ¹⁵ (Figura 3).

Otra importante fuente de este radical a nivel celular la constituye la participación del $\cdot\text{O}_2^-$ en la reacción de Fenton (Figura 4), ampliamente reportada en la literatura por constituir una de las vías fundamentales de su síntesis.²⁵

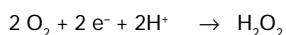


Figura 1. La formación de H_2O_2 en las células puede responder a varias vías, pero fundamentalmente es el resultado de la reducción directa de la molécula de oxígeno.

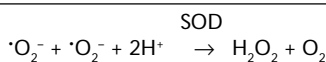


Figura 2. La formación de H_2O_2 en las células también es el resultado de la actividad de algunas enzimas como la superóxido dismutasa (SOD).

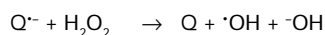


Figura 3. La síntesis del radical hidroxilo responde en parte a la interacción de la coenzima Q con el H_2O_2 .

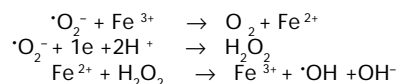


Figura 4. Una fuente importante del radical hidroxilo a nivel celular la constituye la participación del $\cdot\text{O}_2^-$ en la reacción de Fenton.

Formación de óxido nítrico y peroxinitrito (NO^\cdot y ONOO^-)

El NO^\cdot tiene como precursores biológicos la L-Arginina y la participación de un grupo de enzimas denominadas óxido nítrico sintetasas (NOS) que catalizan el paso de la L-Arginina a L-Citrulina y NO^\cdot , todo ello en presencia de O_2 y de NADPH. La formación de ONOO^- , a nivel celular, en cambio no responde a la acción de enzimas específicas sino que es el resultado de la interacción del óxido nítrico (NO^\cdot) y el radical superóxido.²⁶⁻²⁷

Defensas antioxidantes

En el curso del proceso evolutivo los organismos desarrollaron un sistema de defensa con características, propiedades y funciones específicas, todas orientadas a evitar los daños oxidativos y a regular la función de los radicales. El mismo se conformó por diferentes tipos de antioxidantes que ejercen su protección basándose en la transferencia de electrones a las especies reactivas para, de esta forma, saturar su afinidad electrónica.²⁸ Este sistema de defensa para su estudio se dividió en:

Antioxidantes primarios

Enzimas como la glutatión peroxidasa (GSH-Px), superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión s-transferasa (GST), que previenen la formación de nuevos radicales libres convirtiendo los existentes en moléculas menos perjudiciales, evitando de esta forma sus efectos adversos. De igual manera, esta clasificación engloba a proteínas que facilitan el secuestro de metales de transición involucrados en la formación de algunas especies reactivas del oxígeno.²⁸

Antioxidantes secundarios

Compuestos que participan en reacciones antioxidantes y que se encuentran de forma endógena en los organismos o son incorporados a través de la dieta. Éste es el caso de la vitamina A, la albúmina, el ácido úrico, la vitamina C, la vitamina E y otros.²⁸

Antioxidantes terciarios

Enzimas que participan en función de la reparación de biomoléculas dañadas por los radicales libres como las endonucleasas, exonucleasas y metionina sulfóxido reductasa.^{8,28}

Sistema enzimático de defensa celular

En el tejido nervioso las elevadas necesidades energéticas que impone el mantenimiento de los biopotenciales se suplen esencialmente por la oxidación total de la glucosa, consecuentemente el cerebro es una estructura altamente oxigenada; esto, unido a las altas concentraciones de hierro y de sustancias fácilmente oxidables como las catecolaminas y los lípidos polinsaturados, aumenta la susceptibilidad de este órgano al ataque de los radicales libres.^{29,30}

El control de la formación de EROs, que podría conducir a la pérdida neuronal por activación de la apoptosis, es un evento importante para el adecuado funcionamiento del cerebro. Por esta razón, a continuación se describen algunas de las características del sistema antioxidante primario en el sistema nervioso.

Superóxido dismutasa (SOD)

Bajo este nombre se incluye a una familia de metaloproteínas ampliamente distribuida en la naturaleza. Estas enzimas, presentes en todas las células que utilizan en su metabolismo al oxígeno,³¹ catalizan la reacción de dismutación del radical superóxido a peróxido de hidrógeno, por lo que constituyen el primer medio enzimático de defensa antioxidante^{22,32} (Figura 5).

A nivel intracelular existen dos formas de superóxido dismutasa; ambas difieren entre sí por los grupos prostéticos metálicos que forman parte de su estructura, y se nombran superóxido dismutasa Mn dependiente (SOD Mn) y superóxido dismutasa Cu/Zn dependiente (SOD Mn/Zn), respectivamente.³³

En los espacios intersticiales y en los fluidos extracelulares del tejido nervioso se encuentra una tercera forma denominada SOD extracelular (EC-SOD), que es una glucoproteína tetramérica caracterizada por contener como grupo prostético a los iones metálicos Cu y Zn, así como por presentar un nivel de expresión menor que el de las superóxido dismutasas restantes.³⁴

La EC-SOD no es inducida por su sustrato u otros oxidantes, y su regulación en las células individuales de los tejidos de mamíferos, responde de un modo coordinado a la presencia de citocina. Se cree que ésta elimina las moléculas del radical anión superóxido producido por la NAD(P)H oxidasa uni-

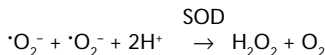


Figura 5. Superóxido dismutasa, una familia de metaloproteínas, catalizan la reacción de dismutación del radical superóxido a peróxido de hidrógeno.

da a las membranas o formada por las células inflamatorias.³⁵

La superóxido Cu/Zn dependiente se expresa marcadamente en el espacio intermembranoso mitocondrial, y en el citosol de las células nerviosas como una proteína soluble que existe en formas isoméricas, diferentes entre sí, por el contenido de iones metálicos.^{33,36}

La forma Mn dependiente es una proteína que se puede localizar a nivel citoplasmático, aunque se expresa fundamentalmente a nivel de la matriz mitocondrial; un hecho esencial para la supervivencia de la vida aerobia y el desarrollo de la resistencia celular a la toxicidad inducida por las sustancias reactivas de oxígeno.²¹

Esta enzima es un homotetrámero de 96 kDa que contiene en cada subunidad un átomo de Mn que cambia su estado de oxidación desde Mn(III) a Mn(II), volviendo de nuevo a Mn(III) durante los dos pasos que constituyen la reacción de dismutación del $\cdot\text{O}_2^-$.³⁷

Glutatión peroxidasa (GSH-Px)

Existen dos tipos de glutatión peroxidasa, una selenio dependiente (Se-GSH-Px) y otra que no contiene selenio (GSH-Px); ambas caracterizadas por la necesidad de utilizar al glutatión reducido (γ -glutamil cisteinil glicina) como agente reductor durante la transformación de H_2O_2 hasta H_2O ^{37,38} (Figura 6).

La Se-GSH-Px es una proteína tetramérica, en la cual cuatro átomos de selenio (cada uno por separado) son empleados como sustituyentes del azufre contenido en la cisteína que forma parte del centro activo. Esta enzima está formada por cuatro subunidades idénticas que contienen un residuo de selenocisteína; esencial para el avance de la actividad catalítica a desarrollar.³⁹

La actividad enzimática de la GPX selenio dependiente (GPX Se), que posibilita la reducción de peróxido de hidrógeno y de peróxidos orgánicos (H_2O_2 y ROOH), se ve muy afectada por el contenido en selenio de la dieta; un hecho no observado en el caso de la glutatión peroxidasa no dependiente de selenio que en cambio sólo presenta actividad frente a peróxidos orgánicos.⁴⁰

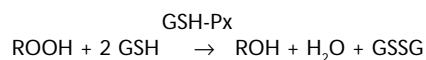
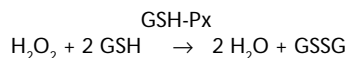


Figura 6. Ambos tipos de glutatión peroxidasa se caracterizan por la necesidad de utilizar al glutatión reducido (γ -glutamil cisteinil glicina) como agente reductor durante la transformación de H_2O_2 hasta H_2O .

En los mamíferos se han encontrado al menos cuatro formas de GPX. Se que es expresada de forma ubicua por diferentes genes, aunque el nivel de cada isoforma varía dependiendo del tipo de tejido; una de estas formas isoméricas, la GPX1, se expresa a nivel mitocondrial y citosólica.^{38,41} Por su parte, la GPX4 se localiza tanto en la fracción citosólica como en las membranas, donde reduce de forma directa y conjuntamente con la GPX1, a los hidroperóxidos de los fosfolípidos, peróxidos de ácidos grasos e hidroperóxidos de colesterol que se producen en las membranas peroxidadas y en las lipoproteínas oxidadas.³⁸

La GPX1 se encuentra predominantemente en eritrocitos, riñón e hígado, y la GPX4 se expresa mayoritariamente en células del epitelio renal y en los testículos. La GPX2 citosólica (GPX-G1) y la GPX3 extracelular (GPX-P) se detectan escasamente en la mayoría de los tejidos, excepto en el tracto intestinal y el riñón, respectivamente.³⁸

La mayor parte de la actividad glutatión peroxidasa se desarrolla en el citosol, aunque también se presenta en la matriz mitocondrial,⁴⁰ por lo que juega un papel protagónico a la hora de eliminar el H₂O₂ generado por la SOD y la monoaminoxidasa (MAO), una enzima relacionada con el metabolismo de neurotransmisores monoamínicos.¹⁷

Catalasa (CAT)

La catalasa es una proteína tetramérica formada por cuatro subunidades idénticas dispuestas tetraédricamente y que contiene cuatro grupos de ferro-protoporfirina por molécula.⁴² Esta enzima con actividad peroxidasa se encarga de catalizar la conversión de peróxido de hidrógeno a H₂O y O₂, mediante una reacción en la que se utilizan como agentes reductores a moléculas capaces de ceder átomos de hidrógeno, como el metanol, etanol, ácido fórmico, fenoles, etc.³⁷

La actividad catalítica de la catalasa se desarrolla sólo cuando en el medio existen concentraciones elevadas de H₂O₂ y de forma tan eficiente que la enzima no puede ser saturada por ninguna concentración de H₂O₂.^{37,38} (Figura 7).

La catalasa se halla principalmente en los peroxisomas,⁴³ aunque se ha descrito cierta actividad para esta enzima en las mitocondrias y en el citosol.⁴⁴ En el tejido nervioso la actividad de la catalasa es pobre; un hecho que conjuntamente con los bajos niveles de GSH-PX hacen al cerebro un órgano vulnerable a la acción del peróxido de hidrógeno y a otras especies reactivas.^{15,32}

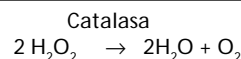


Figura 7. La actividad catalítica de la catalasa se desarrolla sólo cuando en el medio existen concentraciones elevadas de H₂O₂ y de forma tan eficiente que la enzima no puede ser saturada por ninguna concentración de H₂O₂.

Glutatión s-transferasa (GST)

Las GST citosólicas son un grupo de proteínas dimericas codificadas por genes independientes que se clasifican como Alpha, Kappa, Mu, Omega, Pi, Sigma, Theta, y Zeta, atendiendo a la secuencia de aminoácidos, sustrato específico y propiedades.

Sus subunidades contienen sitios activos para el glutatión reducido (GSH), así como uno para sustratos hidrofóbicos. Éstos determinan la selectividad ante los sustratos por degradar.⁴⁵

Estas enzimas conjugan al GSH con productos de la peroxidación (epóxidos, ortoquinonas y aldehídos como el 4-hidroxinonenal) para convertirlos en sustancias menos tóxicas, solubles en agua y por tanto más fácilmente excretables.^{45,46}

Apoptosis en las neurodegeneraciones.

Su relación con el estrés oxidativo

En las enfermedades neurodegenerativas, el deterioro del sistema nervioso está asociado con una alta mortalidad celular que responde a la activación y expresión de genes involucrados en la activación de las caspasas;⁴⁷ un grupo de enzimas que media directamente los eventos que se producen durante la apoptosis celular.⁴⁸

La apoptosis es un mecanismo especial que juega un importante papel en el desarrollo y la homeostasis de los organismos multicelulares. Ésta es el resultado de la puesta en marcha de una maquinaria que se activa en respuesta a un estímulo.⁴⁹

Diferentes estudios han aclarado las características morfológicas y bioquímicas de este proceso, destacándose en este sentido la irreversibilidad del mismo así como los cambios observados en el núcleo; tal es el caso de la densificación de la cromatina y su acumulación en zonas cercanas a las membranas nucleares de las células.⁵⁰

En este tipo de muerte celular, el retículo endoplasmático se dilata y forma vesículas mediante su unión con la membrana plasmática, evitándose de esta forma la liberación del contenido intracelular y las reacciones inflamatorias que esto pudiera originar.⁵¹ En estados avanzados se observará que la célula se empequeñece por la desintegración de determinados componentes del citoesqueleto.

Quizá la característica más marcada en la apoptosis, es la fragmentación del ADN cada 180 o

200 pares de bases; 146 pares de bases localizadas alrededor de las histonas que componen el nucleosoma y el resto presente en el fragmento de las cadenas de ADN que separa los nucleosomas. Esto ocurre así porque las endonucleasas cortan el ADN donde es accesible, es decir, entre dos nucleosomas.⁵⁰

Otra característica que ha sido observada en las células muertas por apoptosis es el incremento en la producción ROS, aunque al parecer las condiciones prooxidantes en general no son un prerrequisito para ésta.⁵¹ En las células del sistema nervioso, sin embargo, una vez destruido el equilibrio entre la formación de especies reactivas y la actividad antioxidante, tienen lugar una serie de reacciones que pueden promover la apoptosis celular;⁴⁹ ejemplo de ello son las lesiones oxidativas del ADN, que consisten en modificaciones de los nucleótidos pirimidínicos y en la ruptura de las cadenas de esta macromolécula.⁵²

La inactivación de proteínas mediante la transformación del grupo amino a carbonilo, en aminoácidos como la fenilalanina, tirosina, histidina y metionina,⁵² así como la peroxidación lipídica provocada por la oxidación de los lípidos,⁵³ constituyen de igual manera fuertes ejemplos de daños celulares ocasionados por las especies reactivas.

Actualmente se conoce que el daño oxidativo de los lípidos incrementa la permeabilidad de la membrana y disminuye su potencial, dos condiciones que facilitan la apertura de los canales de calcio (Ca^{2+}) como resultado de la sobreexcitación del receptor glutamato.⁵⁴ El incremento excesivo del Ca^{2+} intracelular es un aspecto que influye de forma determinante en la activación de una serie de enzimas dependientes de calcio, dentro de las que se destacan las endonucleasas, así como la fosfolipasa A2 (FLA2) y la óxido nítrico sintetasa constitutiva (nNOS), que participan respectivamente en la formación del radical $\cdot\text{O}_2^-$ y el $\text{NO}\cdot$.⁵⁵⁻⁵⁷

La producción excesiva de $\text{NO}\cdot$ facilita que este radical acompleje el Fe unido al azufre presente en los centros activos de algunas enzimas, provocando de esta forma la inhibición de la CTE y de la respiración celular.⁵⁷ La ruptura de la cadena respiratoria y el transporte de electrones en la membrana mitocondrial, producen como efecto principal la caída de la producción de ATP; un aspecto que por sí solo no es causa de apoptosis aunque sí fundamental en las etapas finales de la muerte celular programada.⁴⁹ Los cambios en la permeabilidad de las membranas además facilitan la liberación de los componentes mitocondriales, como es el caso factor inductor de apoptosis (AIF) y del citocromo C, que se une al ATP, así como a las proteínas caspasa-9 y Apaf-1 para formar un complejo conocido como apoptosoma, el cual permite la activación de la

caspasa 9, que una vez activada realiza la misma acción sobre la caspasa-3; comienza así la etapa degradativa donde los radicales libres del oxígeno contribuirán de forma muy importante oxidando todo el contenido de ésta.⁵⁸⁻⁶⁰

En conclusión, la alta producción de radicales que tiene lugar en la cadena de transporte electrónica de las células del sistema nervioso debido a su elevada demanda energética, aunada a la pobre actividad antioxidante enzimática y a las elevadas concentraciones de compuestos fácilmente oxidables, convierten al estrés oxidativo en un fenómeno que contribuye con los mecanismos que conducen a la muerte celular y, por tanto, a la pérdida neuronal observada en diferentes enfermedades neurodegenerativas.

REFERENCIAS

1. Sayre LM, Zelazco DA, Harris PLR, Perry G, Salomon RG, Smith MA. 4-Hidroxy-nonenal-derived advanced lipid peroxidation and products are increased in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1997; 68: 2092-7.
2. Perry G, Castellani RJ, Hirai K, Smith MA. Reactive oxygen species mediate cellular damage in Alzheimer disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 1998; 1: 45-55.
3. Martínez A. Anatomía patológica de la enfermedad de Huntington. *Rev Esp Patol* 2002; 35(4): 517-28.
4. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nature Medicine* 2004; S10-S517.
5. Zhang Y, Wang H, Li J, Jimenez DA, Levitan ES, Aizenman E, Rosenberg PA. Peroxynitrite-induced neuronal apoptosis is mediated by intracellular zinc release and 12-Lipoxygenase activation. *The Journal of Neuroscience* 2004; 24(47): 10616-27.
6. Ivanova E, Ivanov B. Mechanisms of the extracellular antioxidant defend. *Experimental Pathology and Parasitology* 2000; 4: 49-59.
7. Butterfield DA, Beverly J, La Fontaine MA. Brain oxidative stress in animal models of accelerated aging and the age-related neurodegenerative disorders, Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Current Medical Chemistry* 2001; 8: 815-28.
8. Velásquez MP, Prieto GB, Contreras CP. El envejecimiento y los radicales libres. *Ciencias* 2004; 75: 36-43.
9. Floyd RA, Carney JM. Free radical damage to protein and DNA: mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress. *Ann Neurol* 1992; 32: 522-7.
10. Bobiers A, Chance B. The generation mitochondrial of hydrogen peroxide. *Biochem J* 1973; 134: 704-16.
11. Flint BM. Energetics in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 2000; 23: 298-304.
12. López A, Miranda M, Hernández J, Castillo C, Benedito JL. Glutatión peroxidasa (GSH-PX) en las patologías asociadas a deficiencias de selenio en rumiantes. *Arch Me Vet* 1997; 29: 171-80.
13. Castillo C, Benedito JL, Alonso LM, Miranda M, Hernández J. Importancia del estrés oxidativo en el ganado vacuno: en relación con el estado fisiológico (preñez y parto) y la nutrición. *Arch Med Vet* 2001; 33(1).

14. Nohl H, Jordan W. The mitochondrial site of superoxide formation. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 138: 533-9.
15. Benzi G, Moretti A. Age and peroxidative stress related modifications of the cerebral enzymatic activities linked to mitochondria and the Glutathione System. *Free Rad Biol Med* 1995; 19: 77-101.
16. Turrens JF. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci Rep* 1997; 17: 3-8.
17. González F, Castellano B, González H. Estrés oxidativo en las neurodegeneraciones. *Rev Neurol* 1999; 28(5): 504-11.
18. Schon AE, Manfredi G. Neuronal degeneration and mitochondrial dysfunction. *J Clin Invest* 2003; 111: 303-12.
19. Linden J. Purinergic System. En: Siegel G. *Basic Neurochemistry*. 6 Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999.
20. Morrison RT. *Química orgánica. Tomo 1. Edición Revolucionaria*; 1987.
21. Blasco C. Tesis de doctorado. Importancia del estrés oxidativo en la diferencia de la longevidad entre machos y hembras. Universidad de Valencia; 2003. I.S.B.N: 84-370-5825-2.
22. Fridovich I. Advances in enzymology and related areas of molecular biology. *Meister A I* 1986; 58: 61-97.
23. Fridovich I. Superoxide anion radical, superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem* 1997; 272(30): 18515-17.
24. Mattson MP. Modification of ion homeostasis by lipid peroxidation: roles in neuronal degeneration and adaptive plasticity. *Trends Neurosci* 1988; 21(22): 53-7.
25. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science* 1994; 262: 689-94.
26. Kenneth J, Smith RK, Paul A, Felts. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species brain. *Pathology* 1999; 9: 69-92.
27. Wallace DA. Nitric oxide and nitric oxide synthase in Huntington's disease. *Journal of Neuroscience Research* 2001; 64: 99-107.
28. Viant D, Fonseca C, Ileana C, Clavel. Radicales libres y su papel en la homeostasia neuronal. *MEDISAN* 1999; 3(3): 5-11.
29. Olanow CW. A radical hypothesis for neurodegeneration. *TINS* 1993; 16: 439-44.
30. Olanow CW. A rationale for monoamine oxidase. Inhibition as neuroprotective therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 17.
31. Hassan HM, Fridovich I. Regulation of the synthesis of superoxide dismutase in *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 1977; 252: 7667-72.
32. Cooper AJ, Kristal BS. Multiple roles of glutathione in the central nervous system. *Biol Chem* 1997; 378: 793-802.
33. Warner DS, Sheng H, Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *The Journal of Experimental Biology* 2004; 207: 3221-31.
34. Mondola P, Bifulco M, Seru R, Annella T, Ciriolo MR, Santillo M. Presence of CuZn superoxide dismutase in human serum lipoproteins. *FEBS Letters* 2000; 467: 57-60.
35. Oury TD, Ho YS, Piantadosi CA, Crapo JD. Extracellular superoxide dismutase, nitric oxide, and central nervous system O₂ toxicity. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 9715-19.
36. Ischiropoulos H. Effect of aging on pulmonary superoxide dismutases. *Mech Ageing Dev* 1990; 52: 11-26.
37. Olalla LM, Manuel JM. Radicales libres de oxígeno y enzimas antioxidantes (online). <http://www.encuentros.uma.es/encuentros56/radicales.html>
38. Suzy A, Comhair A, Erzurum SC. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L246-L255.
39. Forstrom JW, Zakowski JJ, et al. Identification of the catalytic site of the rat liver glutathione peroxidase as selenocysteine. *Biochemistry* 1978; 17: 2639-44.
40. Ketterer B. Detoxication reactions of glutathione and glutathione transferases. *Xenobiotica* 1986; 16: 957-73.
41. Ren B, Huang W, Akesson B, Ladenstein. The crystal structure of seleno-glutathione peroxidase from human plasma at 2.9 Å resolution. *J Mol Biol* 1997; 268: 869-85.
42. Céspedes E, Hernández I, Llópiz N. Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar los radicales libres: catalasa. *Rev Cubana Invest Biomed* 1996; 15: 23-8.
43. Tolbert NE, Essner E. Microbodies: peroxisomes and glyoxysomes. *J Cell Biol* 1981; 3: 271s-83s.
44. Prasad TK, Anderson MD, Stewart CR. Acclimation, hydrogen peroxide, abscisic acid protect mitochondria against irreversible chilling injury in maize seedlings. *Plant Physiol* 1994; 105(2): 619-27.
45. Lo Bello M, Nuccetelli M, Caccuri AM, Stella L, Parker MW, et al. Human glutathione transferase P1-1 and nitric oxide carriers. *The Journal of Biological Chemistry* 2001; 276(45): 42138-45.
46. Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Progress in Neurobiology* 2000; 62: 649-71.
47. Robert M, Friedlander MD. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N Engl J Med* 2003; 348: 1365-75.
48. Liu X, Zou H, Slaughter C, Wang XD. DFF, a heterodimeric protein that functions downstream of caspase-3 to trigger DNA fragmentation during apoptosis. *Cell* 1997; 89: 175-84.
49. Roseto A, Brenner C. Apoptosis o la muerte celular programada. *Arch Argen Pediatr* 1999; 97(4): 253-75.
50. Kanduc D, Mittelman A, Serpico R, et al. Cell death: apoptosis versus necrosis. *Int J Oncol* 2002; 21: 165-70.
51. Jordán J. Apoptosis: muerte celular programada. *OFFARM* 2003; 22(6): 100-6.
52. Venereo GJ. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cubana Med Milit* 2002; 31(2): 126-33.
53. Reylli PM, Burkley GB. Tissue injury by free radicals and other toxic oxygen metabolites. *Br J Surg* 1990; 77: 1324-5.
54. Burdon RH, Gill V, Rice-Evans C. Cell proliferation and oxidative stress. *Free Radic Res Commun* 1989; 7: 49-59.
55. Pérez DL, Muguercia HL. Medicina crítica y estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed* 2000; 19(3): 196-8.
56. Rodrigo J, Alonso D, Fernández AP, Serrano J, López JC, Encinas JM, Fernández P, Castro S, Peinado MA, Pedrosa JA, Richard A, Martínez M, Santacana M, Bentura ML, Uttenthal L. El óxido nítrico: síntesis, neuroprotección y neurotoxicidad. *Anales*. (online). 1998. <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol123/n2/colab.html>.

57. Espulgues JV. NO as a signalling molecule in the nervous system. *British Journal of Pharmacology* 2002; 135: 1079-95.
58. Zou H, Henzel WJ, Liu X, Lutschg A, Wang X. Apaf-1, a human protein homologous to *C. elegans* CED-4, participates in cytochrome c-dependent activation of caspase-3. *Cell* 1997; 90: 405-13.

59. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulphide/glutathione couple. *Free Radical Biology & Medicine* 2001; 30(11): 1191-212.
60. Segura T, Galindo MF, Rallo-Gutiérrez B, et al. Dianas farmacológicas en las enfermedades neurodegenerativas. *Rev Neurol* 2003; 36(11): 1047-57.



Cursos y Congresos

Tanatología Médica.

Auditorio CMN 20 de Noviembre.

Dr. Federico Rebolledo Mota.

Quince lunes de 12 a 14 h,
a partir del 5 de junio 2006.

Sm20nov@yahoo.com.mx

IV Congreso Latinoamericano de Epilepsia

Septiembre 6 a 9.

Guatemala, Guatemala.

Informes: www.epilepsyguatemala2006.org

4o. Congreso Nacional de Neuropsicología

Cuernavaca, Morelos

15 al 18 de noviembre de 2006.

Informes: Tels.: (777) 329 7049, 322 4590 y 3224591.

Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, Cuernavaca,
Morelos. Dirección página web: www.amnp.org.mx.

Correo electrónico: congreso@amnp.org.mx