

Implicaciones del estrés oxidativo en algunas enfermedades neurológicas

Implications of oxidative stress in some neurological diseases

Franklin Vargas ¹

Rebeca Caires ²

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela^{1,2}

vargas2212@gmail.com¹

cairesmugarra@gmail.com²

Fecha de recepción: 13/12/2022

Fecha de aceptación: 11/03/2023

Pág: 127 – 137

Resumen

Los radicales libres acarrearán daños que con el tiempo producen patologías graves. Esto ocurre cuando no hay un equilibrio o balance adecuado entre los factores oxidantes (radicales libres) y los factores antioxidantes, como “*scavengers*” (secuestradores de radicales) y/o enzimas antioxidantes. El cerebro se considera vulnerable al estrés oxidativo, provocando enfermedades neurodegenerativas como es la Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer disease, AD), Parkinson (Parkinson disease, PD), Ataxia de Friedrich y Enfermedad de Huntington entre otras. Los radicales libres son capaces también de atacar a los lípidos de la membrana celular, modificando su fluidez y el mal funcionamiento de moléculas importantes. Son también capaces de atacar las proteínas de las membranas, así como el transporte de sustancias vitales. En este trabajo se describen los procesos redox y su cascada de radicales libres de las principales especies reactivas oxidantes involucradas en el estrés oxidativo de algunos componentes del Sistema Nervioso. Se presenta también la relación directa de estos procesos con enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Alzheimer, estrés oxidativo, Parkinson, radicales libres, sistema nervioso.



Esta obra está bajo licencia CC BY-NC-SA 4.0.

Abstract

Free radicals cause damage, which at the same time is observed with the presence of severe pathologies. This occurs when there is not an adequate equilibrium or balance between oxidizing factors (free radicals) and antioxidant factors (such as scavengers and/or antioxidant enzymes). The brain is considered vulnerable to oxidative stress, causing neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Friedrich's ataxia, Huntington's disease among others. Free radicals are also capable of attacking membrane lipids, modifying its fluidity, and the malfunctioning of important molecules. They are also capable of attacking membrane proteins, thus affecting the transport of vital substances. In this work the redox processes and their cascade of free radicals of the main reactive oxidant species involved in the oxidative stress of some components of the nervous system are described. The direct relationship of these processes with neurodegenerative diseases is also detailed.

Key words: Alzheimer, free radicals, nervous system, oxidative stress, Parkinson.

Introducción

Los radicales libres son moléculas que poseen uno o más electrones desapareados, siendo altamente inestables debido a que no han completado su octeto electrónico, situación que los hace reactivos. Estos son productos espontáneos de los procesos de oxidación celular cuando falla algún mecanismo antioxidante, viéndose aumentada la cantidad de especies reactivas en comparación con los antioxidantes.

Es importante mencionar que la célula posee mecanismos de defensa ante el daño que pueda causar un radical libre; como también un mecanismo para mantener controladas las cantidades de radicales libres en la célula, evitando daños irreversibles. Dentro de estas moléculas capaces de neutralizar el efecto de los radicales libres se encuentran las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT), las cuales actúan efectivamente disputando el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno (Halliwell y Gutteridge, 2007). Cuando por algún motivo, la acción de estas enzimas falla, o su acción no es suficiente, los niveles de especies reactivas aumentan exponencialmente, manteniendo a la célula en estrés oxidativo. De esta manera se van oxidando moléculas de importancia vital, llevando a la célula a un daño oxidativo causante de muchas enfermedades. En el presente trabajo nos enfocaremos en las enfermedades más comunes del Sistema Nervioso.

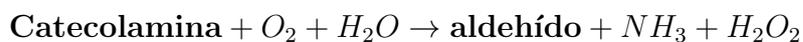
El cerebro se considera vulnerable al estrés oxidativo, debido a los elevados factores pro oxidantes y disminuida defensa antioxidante presente en las células de dicho órgano. Los altos niveles de metales en algunas regiones del cerebro facilitan la formación de radical hidroxilo por

medio de la reacción de Fenton. A su vez, altos niveles de calcio intracelular [Ca^{2+}], producto de la actividad neuronal (esto es luego de la despolarización de la membrana), liberan ácido araquidónico, posteriormente generando especies reactivas de oxígeno (ROS) a partir de las reacciones de la ciclooxygenasa y lipoxigenasa (Singh, 2005). El cerebro, además, contiene altos niveles de óxido nítrico utilizados en la síntesis de compuesto en el endotelio y neuronas. Estos eNOS y nNOS, promueven la formación de peroxinitrito altamente reactivo.

El metabolismo de las catecolaminas está involucrado en la generación de ROS, donde el superóxido puede ser generado a partir de la formación de semiquinona, y el peróxido de hidrógeno liberado como un producto de la síntesis de catecolaminas por tirosina hidrolasa y degradación por mono-aminoxidasa (Sies, 1985).

Producción de peróxido de hidrógeno

Las enzimas peroxisomales están compartimentadas en tipos celulares específicos. En las neuronas, los peroxisomas que contienen la catalasa, están localizados en los cuerpos celulares para catecolamina. La enzima monoamina oxidasa (MAO) cataliza la deaminación oxidativa de neurotransmisores de catecolamina. Esta enzima utiliza la reserva citoplasmática de neurotransmisores de catecolamina, mostrando un incremento en la actividad, cuando dichas neuronas son activadas debido a la toma del mecanismo asociado con la membrana axonal. La reacción de la enzima es la siguiente:

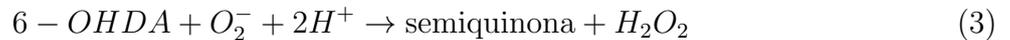
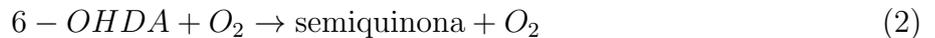
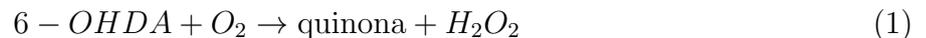


Ha sido demostrado que la generación de peróxido de hidrógeno utiliza como sustrato la serotonina o la dopamina (The Science Information Network (SINET) de 1980). También se ha asociado la generación de H_2O_2 con microperoxisomas y con otras enzimas como la D-amino ácido oxidasa, la α -hidroxiácido oxidasa, la xantinoxidasa, entre otras (Singh, 2005).

Producción de superóxido y peróxido por neurotoxinas

El oxígeno molecular (O_2) reacciona espontáneamente con el 6-OHDA de forma rápida a pH fisiológico, ocurriendo de igual forma para las neuronas catecolaminérgicas, y generando como producto final el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Para verificar la reacción y la aparición de sus productos o desaparición de los reactantes, se monitorea la coloración de la quinona con un espectrofotómetro, o puede determinarse el consumo de O_2 con un electrodo, y añadiendo catalasa se determina la aparición del H_2O_2 . Ahora bien, el superóxido que se genera es un intermediario de la reacción, el cual se determina con la adición de la SOD.

Las reacciones que representan lo mencionado anteriormente, generación de peróxido de hidrógeno y de superóxido, son las siguientes:



Es importante mencionar que en estas reacciones el ácido ascórbico puede actuar como pro-oxidante con la subsecuente formación de peróxido de hidrógeno.

Las neurotoxinas, como son la 6-OHDA y 6-ADA, también son potentes fuentes generadoras del radical hidroxilo. Así pues, especies con propiedades oxidantes en presencia del radical hidroxil ($\cdot OH$) han sido detectadas en la auto-oxidación de las neurotoxinas anteriormente mencionadas. Esto ha sido determinado mediante la formación del gas etileno, sub-producto de la reacción de auto-oxidación, el cual se deriva del metilo o del correspondiente análogo ceto ácido, 2-ceto-4-metiltiobutirato. Se hace importante destacar que la formación de metilo es debido a la catalasa, y la formación del etileno es generado por la superóxido dismutasa. Estas reacciones son características de la reacción catalizada por metales de Haber-Weiss.

Defensa anti-oxidante del sistema nervioso

El sistema nervioso posee, al igual que otros sistemas, una defensa con enzimas antioxidantes. La ruta para la detoxificación del peróxido de hidrógeno es la glutatióna peroxidasa (*GPx*). Esto fue demostrado en homogenizados de cerebro de ratas pretratadas. El metabolismo de la dopamina está ligado a la oxidación de GSH por acción de la GPx. La inhibición de la oxidación de la GSH por acción de la pargilina (inhibidor de MAO) indican que la oxidación de GSH proviene de la generación de H_2O_2 por la MAO (Marker et al., 1981).

La catalasa (CAT) está presente en cantidades trazas en el cerebro y localizada en partículas subcelulares, como son las peroxisomas. Es de mencionar que las peroxisomas de cerebro y nervios periféricos son de menos tamaño en comparación con los del hígado, por lo que se le llama “micro-peroxisomas”.

El cerebro también posee la superóxido dismutasa (SOD) en ambas formas, la SOD cobre-zinc y la SOD de manganeso. Estudios demuestran la elevada actividad específica de la superóxido dismutasa en células gliales en comparación con las neuronas (Savolainen, 1978).

En contraste con la catalasa y la glutatióna peroxidasa, las cuales muestran actividad relativamente disminuida en el cerebro, la superóxido dismutasa se muestra de forma abundante

en el cerebro. Haciendo referencia a la defensa antioxidante, el cerebro posee una actividad sumamente disminuida en comparación con otros órganos, de enzimas antioxidantes como la catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (*GPx*) y superóxido dismutasa (SOD), pudiendo esto causar los elevados niveles de ROS en estos tejidos y de ahí su deterioro. A partir de este hecho es que el estrés oxidativo se ha sido sugerido como el principal factor en la patogénesis de muchos desórdenes neurodegenerativos crónicos como son la enfermedad de Alzheimer (AD), Parkinson (PD), Esclerosis amiotrófica lateral (ALS), Ataxia de Friedrich (FRDA), enfermedad de Huntington, neuropatía diabética, entre otras.

El estrés oxidativo, ocurre inicialmente en enfermedades específicas, en fuentes de sitio restringido como es las células β amiloide en el córtex cerebral de cerebros con AD, α -nucleicos de cerebros con PD, y en el canal de Ca^{2+} acoplado al receptor de glutamato en el sistema motor de ALS en la médula espinal. La pérdida de neuronas en algunos desórdenes se considera como resultado de la acción de varios daños oxidativos, estimulación excitotóxica, disfunción de proteínas importantes y factores genéticos. Por tanto, una perturbación en la homeostasis redox puede generar consecuencias dramáticas, permitiendo la acumulación o pérdida de proteínas en células del cerebro. Varios de los desórdenes neurológicos, como los anteriormente mencionados, se les asocia su causa a la producción anormal de proteínas (Migliore y Coppédé, 2009).

Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer disease, AD)

La AD es una enfermedad cerebral neurodegenerativa, la forma más común de demencia, caracterizada clínicamente por la pérdida progresiva de la memoria, habilidades de lenguaje, orientación espacial y temporal. Neuropatológicamente, se ha encontrado en pacientes con AD plaquetas extracelulares seniles y agregados de péptidos beta amieloides ($A\beta$) (depósitos extracelulares amieloides); este es un producto del procesamiento proteolítico de su precursor, sus siglas APP (Maccioni et al., 2001).

Las dos mayores formas de l péptido β -amiloide ($A\beta$) producidas por APP, en condiciones normales es de 40 a 42 residuos en longitud. En individuos normales, la forma más común producida son $A\beta_{40}$ muy cortas, en cambio, en los individuos con AD, presentan mutaciones en tres genes, APP, PSNE1 y PSNE2, genes responsables de la forma fAD y de la acumulación de péptidos β -amiloide ($A\beta$) (Migliore y Coppédé, 2009). También, en estos mismos pacientes, se han encontrado elevados niveles de productos provenientes de la peroxidación lipídica, proteínas modificadas por oxidación y oxidación en las bases del ADN y ARN en cerebro y fluido cerebroespinal de estos mismos pacientes, comparado con individuos normales.

La AD se clasifica dentro de dos formas, la fAD (forma familiar de AD) y la sAD (forma esporádica de AD), las cuales se diferencian en los factores genéticos, dándose la sAD en individuos menores de 60 años y, fAD en individuos sobre los 60 años.

Ahora bien, el estrés oxidativo ha sido relacionado con el AD desde la década del 90 por varios grupos, pudiendo ser explicado a través de la hipótesis de que el estrés oxidativo en repetidos casos ha mostrado estar asociado con la toxicidad de péptidos β -amiloide ($A\beta$) y con los factores de riesgo esporádicos de AD, como es la edad y el genotipo de la apolipoproteína E4 (Singh, 2005). Uno de los factores destacados en la sAD es la edad, factor que trae consigo la acumulación de ROS, lo cual conlleva a la vulnerabilidad del cerebro para el desarrollo de la enfermedad. La apolipoproteína E4 es el segundo factor más importante, el cual juega un rol primordial en el metabolismo lipídico del cerebro. La Apo E4 (forma *iso*) no contiene los amino ácidos que contienen la E2 ni la E3. Estudios realizados sugieren que la presencia de Apo E4 incrementa la susceptibilidad al daño oxidativo, pudiendo ser una causa para la predisposición de la AD.

El estrés oxidativo observado en AD puede ser provocado por:

1. Incremento de metales como Fe, Al y Hg, capaces de estimular la generación de radicales libres por reacción de Fenton.
2. Incremento de la peroxidación lipídica y disminución de los ácidos grasos poliinsaturados en el cerebro con AD, aumento de un aldehído producto de la peroxidación lipídica en fluidos ventriculares en AD.
3. Incremento de la oxidación de proteínas y ADN en cerebros con AD.
4. Disminución del metabolismo energético y del citocromo c oxidasa en el cerebro con AD.
5. Aumento en productos finales de glicosilación (AGE) en agregados neurofibrilares.
6. Generación de radicales libres por los péptidos β -amiloides ($A\beta$) (Markesbery, 1997).

Han sido detectados biomarcadores de estrés oxidativo en cerebros con AD, y en fluidos biológicos como orina, sangre, albúmina y en tejidos periféricos como células sanguíneas y fibroblastos. En estudios realizados se ha detectado que el estrés oxidativo es uno de los eventos tempranos de la enfermedad de Alzheimer, lo cual precede a la formación de placas amiloides y a la fase de demencia, perdiendo fuerza la hipótesis anteriormente planteada (Migliore y Coppédé, 2009).

Se ha demostrado que existe una relación entre el ambiente oxidativo y el incremento en el desarrollo del AD. Esto se determinó mediante análisis de peroxidación lipídica *in vitro* y a través de estudios post-mortem de peroxidación lipídica en cerebros con AD inducida por $A\beta$. Pudiendo así explicar la relación entre el riesgo a AD con modificaciones en ApoE, algunos de los cambios funcionales y estructurales del cerebro con AD, y soportar el rol del péptido β -amiloide ($A\beta$) como inductor del estrés oxidativo causante de la neuro-degeneración

observada en AD (Butterfield et al., 1999).

Se hace importante destacar que estudios recientes han demostrado el efecto del α -tocoferol (vitamina E) sobre la disminución de la progresión de la AD (Butterfield et al., 2002). Debido a su efecto antioxidante sobre el $A\beta$ que es asociada a la generación de radicales libres y al estrés oxidativo. Este hecho se relaciona con la evidencia existente de la peroxidación lipídica de membranas, oxidación de proteínas y daños de peroxinitritos en grupos con AD.

Enfermedad de Parkinson (Parkinson disease, PD)

La enfermedad de Parkinson es el segundo desorden neurodegenerativo más común después del AD. Esta enfermedad está caracterizada por la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas que contienen melanina en la sustancia negra (Schapira, 2008). La forma familiar de esta enfermedad es transmitida a través del modelo Mendeliano, y es causado por varias mutaciones en diferentes genes responsables del PD (aproximadamente 8 genes). En el caso de la PD esporádica, la cual es más común, resulta de las interacciones gen-gen y gen-ambiente, disminuyéndose la actividad neuronal y llevándola a la muerte, proceso evidenciado con el envejecimiento. En los casos de PD, se evidencia una disfunción mitocondrial y un incremento en el daño oxidativo de los lípidos, proteínas y ácidos nucleídos.

Evidencia de lo planteado anteriormente, son las grandes alteraciones en la defensa antioxidante, evidenciándose además una disminución de las concentraciones de GSH [6]. Estudios han demostrado que mutaciones en DJ-1 (antioxidante) resulta en una disfunción de la respuesta antioxidante, ya que este, DJ-1, protege a las neuronas dopaminérgicas del estrés oxidativo, a través del aumento en la regulación (“*upstream*”) de la síntesis de la glutatona (GSH) y, en los casos de mutantes de α -sinucleicos, con el incremento de la expresión de la proteína 70.

Estos estudios permiten mencionar la relación que existe entre varias proteínas asociadas a la PD, como PINK1, DJ-1, α -sinucleína, quinasa 2 rica en Leu, entre otras. Estas se encuentran asociadas a la mitocondria (Migliore y Coppedé, 2009). Se reafirma así la relación entre el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial y con ello la generación de la Enfermedad de Parkinson.

Así como en AD, en estudios recientes se plantea como tratamiento para la PD el uso de antioxidantes como “*scavengers*” para los radicales libres, buscando de esta forma neutralizarlos y así detener la degeneración de las células (Uttara et al., 2009).

Mutaciones en la α -sinucleína, en su duplicación o alteraciones indirectas sobre su manejo, determinan la acumulación intracelular de la misma y con ello su oligomerización espontánea. La α -sinucleína mutante, protofibrillas y agregados protéicos intracelulares podrían alterar

la función del proteosoma. La incapacidad para eliminar de forma adecuada la α -sinucleína provoca la aparición de los cuerpos de Lewy. La dopamina, participa en la generación de radicales libres de oxígeno (ROS) y puede unirse con las protofibrillas, aumentando su toxicidad, provocando así la muerte celular.

Es importante mencionar que uno de los aspectos más característicos en los desórdenes neurodegenerativos es la vulnerabilidad selectiva de la población neuronal afectada por los radicales libres. Las neuronas dopaminérgicas están particularmente expuestas al estrés oxidativo, debido a que el metabolismo de la dopamina genera una serie de moléculas que son tóxicas si no son eliminados adecuadamente. La dopamina se comporta como un compuesto generador de radicales libres, pudiendo auto-oxidarse a pH fisiológico, formando especies dopamina-quinonas tóxicas, radical superóxido y peróxido de hidrógeno. La dopamina también puede ser desaminada enzimáticamente por la SOD a un metabolito no tóxico y a peróxido de hidrógeno. Por tanto, el metabolismo de la dopamina genera grandes concentraciones de ROS, pudiendo activar éstos cascadas apoptóticas e inducir muerte neuronal.

El estrés oxidativo *per se* genera oxidaciones como consecuencia de la depleción de anti-oxidantes celulares, tales como Vitamina E y Glutación reducido, aumentando la peroxidación lipídica en membrana plasmática, daño al ADN y alteraciones al plegamiento proteico. Además del daño oxidativo general, existen evidencias de que la interacción entre α -sinucleína y metabolitos de dopamina determina la neurodegeneración preferencial de neuronas dopaminérgicas.

Esclerosis Amiotrófica Lateral (ALS)

La esclerosis amiotrófica lateral (ALS), es una enfermedad neurodegenerativa relacionada con la edad. Está caracterizada por una degeneración progresiva del asta anterior de las células de la médula espinal y de las neuronas motoras corticales. ALS es predominantemente esporádica (sALS), siendo aproximadamente del 5-10 % de origen familiar (fALS), para la cual se han encontrado 8 genes responsables de la ALS. La Cu/Zn-SOD, es una enzima "scavenger" para los radicales libres producidos principalmente de la respiración mitocondrial. En PD se han encontrado modificaciones para los genes que codifican dicha enzima, identificadas SOD1 y ALS1. Se ha encontrado que mutaciones en SOD1 son las responsables de aproximadamente el 20 % de fALS, y esto además ha permitido investigar sobre el rol del daño en la SOD1 sobre la patogénesis de la PD (Migliore y Coppédé, 2009). Evidencias recientes indican que la toxicidad de la SOD1 podría reducir la protección nuclear en contra al daño oxidativo del ADN, punto que reafirma la relación de la patogénesis con el daño oxidativo.

Ataxia de Friedrich (FRDA)

Enfermedad neurodegenerativa hereditaria. Está caracterizada por neurodegeneración, cardiopatía y diabetes. Se observa una degeneración o mal funcionamiento de la corteza cerebral. La FRDA es resultado del déficit de un gen mitocondrial, frataxina, como resultado de la expansión de un triplete en el ADN (GAA). Para la fisiopatología de la FRDA ha sido sugerido que podría ser causa de la oxidación mediada por la inactivación de la enzima mitocondrial aconitasa, la cual está aumentada generalmente en los procesos de envejecimiento, y aumentada debido a la ausencia de frataxina. Hay diferentes tipos de ataxia, la congénita, hereditaria y la no-hereditaria, siendo diferente la deficiencia en cuanto a reconocimiento y reparación de daños en el ADN, defectos mitocondriales como consecuencia de la deficiencia de nutrientes y/o metabolitos y anormalidades en el metabolismo del hierro como consecuencia de defectos en el almacenamiento (Migliore y Coppédé, 2009).

Estudios han demostrado fuertemente la relación del PD con componentes de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial e inflamación. Estudios han demostrado los niveles significativamente bajos de enzimas antioxidantes como SOD, GPx y catalasa, y de algunos antioxidantes como vitamina E, vitamina C, cobre, zinc y selenio. Y en cambio, niveles elevados, en comparación a sujetos normales, de los niveles de TBARS en plasma y de óxido nítrico, valores que indican la peroxidación que están sufriendo las membranas de dichas células (Nikam et al., 2009).

Enfermedad de Huntington

Es un desorden neurodegenerativo autosomal, caracterizado por movimientos crónicos involuntarios. La patología de la HD radica en una pérdida selectiva de las neuronas en el estriatum y córtex cerebral. Dicha patología se genera por la repetición de un triplete, el CAG, triplete que codifica para la glutamina. La mutación genera dicha proteína mutada, poliglutamina, la cual se acumula como agregados en el citoplasma o en el núcleo del estriatum y córtex (Migliore y Coppédé, 2009). También se ha encontrado en cerebros con HD, defectos en la actividad de los complejos II y III de la mitocondria y fallas en la actividad de la aconitasa. En estudios, se ha demostrado un aumento en la peroxidación lipídica, lo cual se relaciona con el incremento en el daño del ADN observado en cerebros con HD. También se ha observado una actividad disminuida de la glutatión sintetasa, una enzima susceptible al daño oxidativo. Esto hecho sugiere fuertemente la relación de la patología de HD con el daño causado por el estrés oxidativo (Singh, 2005).

Otras enfermedades o complicaciones dentro de ciertas patologías, también tienen consecuencias en el sistema nervioso, siendo su causa el daño por el estrés oxidativo. Algunas de estas enfermedades son la neuropatía diabética, Síndrome de Down, esquizofrenia, entre otros.

La *Neuropatía diabética* es una de las complicaciones más comunes en la diabetes. Esta neuropatía resulta en dolor, disminución de la movilidad, y posteriormente amputación de algún miembro. Clínicamente está caracterizado por un daño difuso o local, a fibras nerviosas periféricas, somáticas o autónomas. Esto permite clasificar la diabetes en dos grupos, basado en la correspondiente neuropatía, resultando así: Diabetes difusa, DPN, y la Diabetes autónoma, DAN, siendo ambas comunes, crónicas y progresivas (Edwards et al., 2008). En general dicha patología refleja un daño en nervios periféricos simples o múltiples, regiones branquiales o plexos lumbosacrales, o en las raíces de los nervios causado por la acumulación de especies reactivas. Existen evidencias que demuestran el daño celular en las zonas mencionadas, y una disminución en la actividad de enzimas antioxidantes.

Referente al *Síndrome de Down*, la cual es una enfermedad genética de nacimiento, se hace interesante destacar, que existe una sobre-expresión no solo del cromosoma 21, sino de los genes APP y SOD1, ambos genes están involucrados en la homeostasis metabólica de ROS, resultando este estrés oxidativo en un ataque a las proteínas, lípidos de membranas, ácidos nucleicos y disfunción mitocondrial (Migliore y Coppédé, 2009).

Con base en lo mencionado, y partiendo de las evidencias que sustentan los estudios presentados anteriormente, se podría inferir acerca de la importancia que tienen los radicales libres, y su efecto en el organismo. Además, que el estrés oxidativo podría ser uno de los principales agentes causantes de diversos desórdenes neurodegenerativos. De aquí la importancia de continuar haciendo estudios sobre la etiología y las consecuencias del estrés oxidativo sobre la función celular y la relación con diversas patologías, afirmándose que el daño oxidativo, es uno de los principales factores en la patogénesis de enfermedades.

Conclusiones

En el presente ensayo se describió de una forma explícita y detallada algunos de los mecanismos de oxidación involucrados con enfermedades neurológicas asociadas con el estrés oxidativo. Entre ellas Enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Ataxia de Friedrich y Enfermedad de Huntington. Estos mecanismos conllevan a un aumento de los procesos oxidativos de lípidos, proteínas y ácido desoxirribonucleico, alteraciones de los factores pro-oxidantes y anti-oxidantes en el cerebro. El estrés oxidativo está implicado en la patogénesis del envejecimiento cerebral y de estas enfermedades neurológicas.

Referencias

- Butterfield, D., Castegna, A., Lauderback, C. y Drake, J. (2002). Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. *Neurobiology of Aging*, 23(5), 655-664.
- Butterfield, D., Koppal, T., Subramaniam, R. y Yatin, S. (1999). Vitamin E as an antioxidant/free radical scavenger against amyloid beta-peptide-induced oxidative stress in neocortical synaptosomal membranes and hippocampal neurons in culture: insights into Alzheimer's disease. *Reviews in the Neuroscience*, 10(2), 141-149.
- Edwards, J., Vincent, A., Cheng, H. y Feldman, E. (2008). Diabetic Neuropathy: Mechanisms to Management. *Pharmacology & Therapeutics*, 120(1), 1-34.
- Halliwell, B. y Gutteridge, J. (2007). *Free radicals in biology and medicine*. 4th ed. Oxford U. Press.
- Maccioni, R., Muñoz, J. y Barbeito, L. (2001). The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Archives of Medical Research*, 32(5), 367-381.
- Marker, H., Weiss, C., Silides, D. y Cohen, G. (1981). Effects of low selenium diets on antioxidant status and MPTP toxicity in mice. *Journal of Neurochemistry*, 36, 589-593.
- Markesbery, W. (1997). Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radicals Biology and Medicine*, 23(1), 134-147.
- Migliore, L. y Coppedé, F. (2009). Environmental-Induced Oxidative Stress in Neurodegenerative Disorders and Aging. *Mutation Research*, 674, 73-84.
- Nikam, S., Nikam, P. y Ahaley, S. (2009). Role of free radical and antioxidant imbalance in pathogenesis of Parkinson's disease. *Biomedical Research*, 20(1), 55-58.
- Savolainen, H. (1978). Superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in rat brain. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 21, 173-176.
- Schapira, A. (2008). Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Neurochemical Research*, 33, 2502-2509.
- Sies, H. (1985). *Oxidative stress*. Academic pres. Capítulo 17.
- Singh, K. (2005). *Oxidative stress, disease and cancer*. Capítulo 20.
- Uttara, B., Singh, A., Zamboni, P. y Mahajan, R. (2009). Oxidative stress and neurodegenerative diseases A review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current Neuropharmacology*, 7(1), 65-74.