

El papel de las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno en algunas enfermedades neurodegenerativas

Diego Rolando Hernández Espinosa^{a,b}, Vanessa Barrera Morín^b, Oliva Briz Tena^b, Esli Abril González Herrera^b, Kevin David Laguna Maldonado^b, Alicia Sofía Jardínez Díaz^b, Mijail Sánchez Olivares^b, Deyamira Matuz Mares^{b,*}



Resumen

Las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno son moléculas que se generan a partir del metabolismo celular fisiológico; sin embargo, cuando existe un desequilibrio entre la producción de radicales libres y los mecanismos antioxidantes se genera estrés oxidante. El estrés oxidante se ha asociado con el desarrollo y progresión de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y Huntington. Dado que el inicio del estrés oxidante es imperceptible y aún no se cuenta con estudios de laboratorio que determinen el impacto de los radicales libres en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, es importante dilucidar el papel de estos en los procesos neurodegenerativos con el fin de tener indicios sólidos sobre las posibles dianas de tratamiento y prevenir el daño progresivo en este tipo de enfermedades.

^aInstituto de Fisiología Celular. UNAM. Ciudad de México, México.

^bDepartamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México, México.

*Correspondencia: Deyamira Matuz Mares.

Correo electrónico: deyaqbq@comunidad.unam.mx

Recibido: 22-febrero-2018. Aceptado: 21-junio-2018.

Palabras clave: Enfermedades neurodegenerativas; radicales; oxígeno; nitrógeno.

The role of reactive oxygen and nitrogen species in some neurodegenerative diseases

Abstract

The reactive oxygen and nitrogen species are molecules that are generated from the physiological cellular metabolism. However, when there is an imbalance between the production of free radicals and the antioxidant mechanisms, oxidative stress is generated. Oxidative stress has been associated with the development and progression of neurodegenerative diseases such as Alzheimer, Parkinson and Huntington, given that the onset of oxidative stress is imperceptible and that there are still no laboratory studies that can determine the impact of free radicals in patients with neurodegenerative diseases. It is important to elucidate the role of free radicals in neurodegenerative processes in order to have solid indications about the possible treatment targets and to prevent the progressive damage in this type of diseases.

Key words: Neurodegenerative diseases; radicals; oxygen; nitrogen.



INTRODUCCIÓN

El oxígeno (O_2) es necesario para la vida de la mayoría de los seres vivos, ya que actúa en la respiración mitocondrial como aceptor final de 4 electrones, dando lugar a 2 moléculas de agua y la formación de ATP^{1,2}. Cuando la reducción del O_2 es parcial, se generan especies reactivas de oxígeno (ERO) y radicales libres¹. De este modo, cuando el O_2 capta un electrón, se produce el radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), que puede dar lugar a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y al radical hidroxilo (OH^{\cdot})^{3,4}. Otro radical es el óxido nítrico (NO), que al reaccionar con el $O_2^{\cdot-}$ forma especies reactivas de nitrógeno y oxígeno (ERNO) como el anhídrido nitroso (N_2O_3) y el peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$)⁵.

A bajas concentraciones, el NO actúa como un regulador esencial de la presión sanguínea, como protector cardiovascular, como inhibidor de la agregación plaquetaria y también en la adhesión leucocitaria; sin embargo, resulta perjudicial a niveles elevados, ya que afecta el funcionamiento celular mediante la oxidación de proteínas^{6,7}, activa al factor nuclear kappa-B (NF-kB)⁸ y actúa como mediador de inflamación induciendo a la ciclooxi-

genasa (COX)⁹, además de estar involucrado en la apoptosis neuronal, entre otros efectos¹⁰.

Es necesario aclarar la diferencia entre una ERO, un radical y un radical libre. Las ERO son compuestos derivados del oxígeno, algunos de los cuales son radicales libres y otros dan origen a alguno ellos^{11,12}. Un radical es una molécula que tiene un electrón desapareado en el último orbital y se define como radical libre cuando se encuentra de manera independiente a otras moléculas. Por ejemplo, el radical hidroxilo (OH^{\cdot}) es una molécula que se deriva del O_2 , que no está asociado a proteínas y que es capaz de oxidar a los fosfolípidos de las membranas, iniciando reacciones en cadena de lipoperoxidación¹³.

La producción de ERO se da a nivel subcelular en las mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, membrana nuclear y en el citoplasma de diversas células¹⁴, en las cuales existen fuentes como las NADPH oxidasas (NOX), una familia de enzimas que utiliza NADPH para reducir al O_2 , generando $O_2^{\cdot-}$ y la óxido nítrico sintasa (NOS) que produce el NO^{15,16}. De entre todas estas, la fuente de mayor producción de ERO ocurre en la mitocondria, esto debido principalmente, a que cuenta con 11 sitios que pueden

El estrés oxidante es el desequilibrio entre la generación de ERO y ERNO y los mecanismos antioxidantes en un sistema biológico, donde los primeros sobrepasan la capacidad de las defensas antioxidantes de dicho sistema. Las ERO y las ERNO eventualmente interactúan con estructuras moleculares, tales como ácido desoxirribonucleico (DNA), proteínas, lípidos y carbohidratos, lo que conduce a alteraciones de la actividad de las vías metabólicas y membranas que, sumado a una inadecuada respuesta antioxidante, causa la acumulación de agregados intracelulares, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad y apoptosis. El estrés oxidante se asocia con daño molecular, que eventualmente resulta en algunas patologías.

generar O_2^- y H_2O_2 . Seis de estos sitios operan con el potencial del par $NADH/NAD^+$ (complejo I) y los 5 restantes operan con el par ubiquinol/ubiquinona (complejo III)^{17,18} (**figura 1**).

EL ESTRÉS OXIDANTE

El estrés oxidante es el desequilibrio entre la generación de ERO y ERNO y los mecanismos antioxidantes en un sistema biológico, donde los primeros sobrepasan la capacidad de las defensas antioxidantes de dicho sistema¹⁹. Las ERO y las ERNO eventualmente interactúan con estructuras moleculares, tales como ácido desoxirribonucleico (DNA), proteínas, lípidos y carbohidratos, lo que conduce a alteraciones de la actividad de las vías metabólicas y membranas que, sumado a una inadecuada respuesta antioxidante, causa la acumulación de agregados intracelulares, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad y apoptosis. El estrés oxidante se asocia con daño molecular, que eventualmente resulta en algunas patologías como: cáncer, enfermedades neurodegenerativas y diabetes^{20,21}, entre otras (**figura 2**).

Adicionalmente, el incremento en la producción de radicales libres promueve la entrada masiva de

Ca^{2+} a la mitocondria, lo que hace que se forme el poro de transición en la membrana mitocondrial interna (PTM), llevando a un colapso en el gradiente de potencial electroquímico de protones, lo que provoca una disminución en los niveles de ATP y un aumento en las ERO. La disminución en la producción de ATP resulta en la despolarización de la membrana plasmática y la entrada de Ca^{2+} a través de varios canales iónicos, lo que produce a la pérdida de la función neuronal y la muerte de la célula^{22,23}.

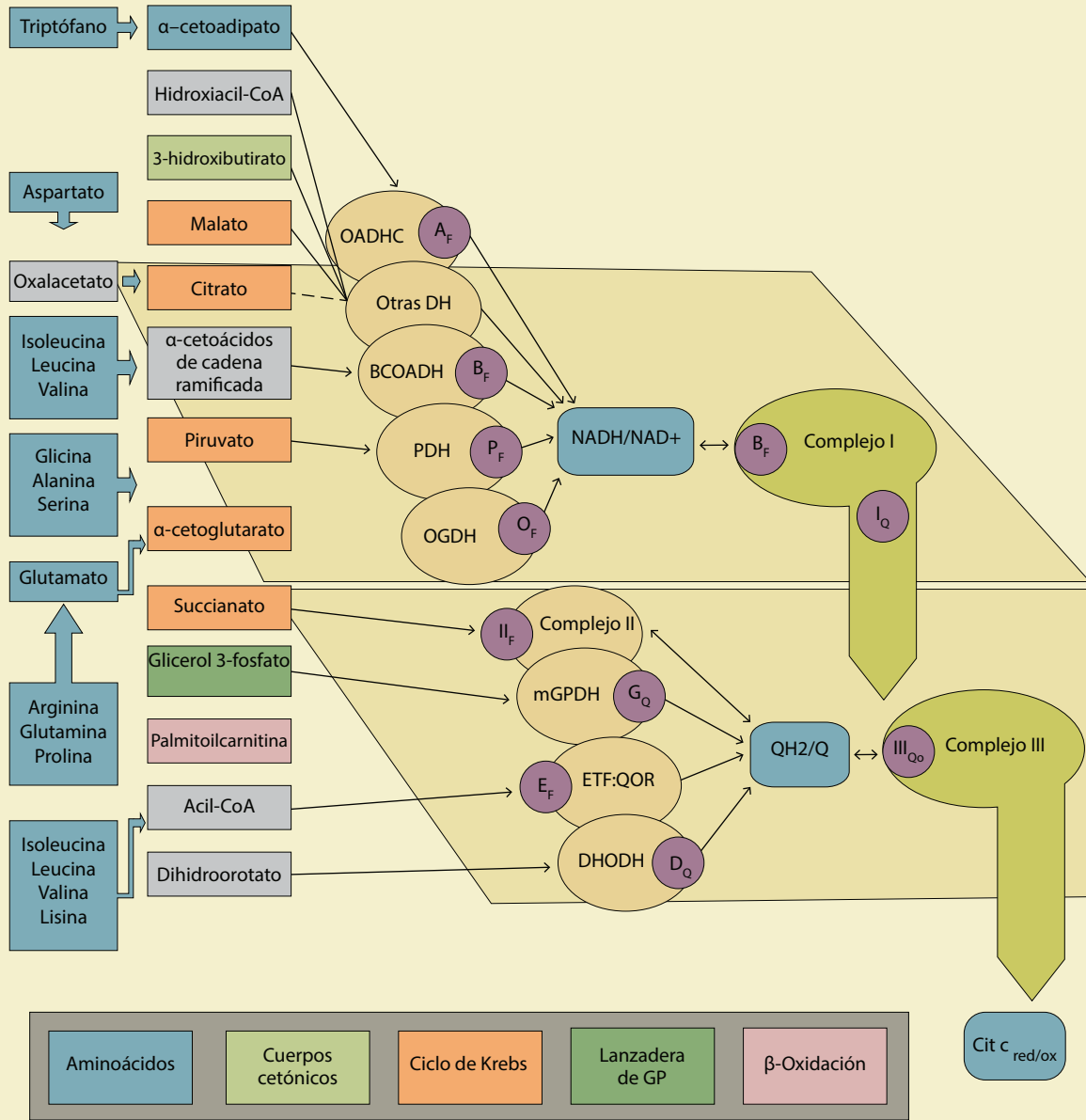
El estrés oxidante en el sistema nervioso

En el caso del sistema nervioso (SN), las ERO y las ERNO juegan un papel fundamental en el mantenimiento del estado fisiológico, ya que regulan vías de señalización en procesos de supervivencia, desarrollo, plasticidad, muerte e inflamación²⁴⁻²⁶. Sin embargo, el SN es particularmente vulnerable al estrés oxidante debido al elevado consumo de oxígeno que se requiere para mantener su alta tasa metabólica, con la consecuente producción de grandes cantidades de ERO^{27,28} y una menor capacidad de los mecanismos antioxidantes en comparación con otros tejidos^{29,30}.

De esta manera, el estrés oxidante es un factor fundamental en diversos procesos de muerte neuronal, tales como la necrosis y la apoptosis. En la necrosis, la muerte es el resultado de la pérdida de la integridad de las membranas, debido a la lipoperoxidación, el daño oxidante al DNA y a las proteínas estructurales³¹. Por otro lado, la apoptosis no sólo se caracteriza por la pérdida del potencial de la membrana mitocondrial y la liberación de citocromo C, sino también por la peroxidación proteica que resulta en la disfunción de la ATP sintasa, disfunción de los complejos de la cadena transportadora de electrones y la disminución de la concentración de mecanismos antioxidantes como el glutatión^{32,33}. Las ERO provenientes de las NOX regulan positivamente a la fosfolipasa C y al diacilglicerol, lo que conlleva a un aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} y a la activación de caspasas efectoras, fenómeno que sin lugar a dudas contribuye significativamente a la muerte celular¹⁸ (**figura 3**).

El daño al SN en las patologías crónicas como

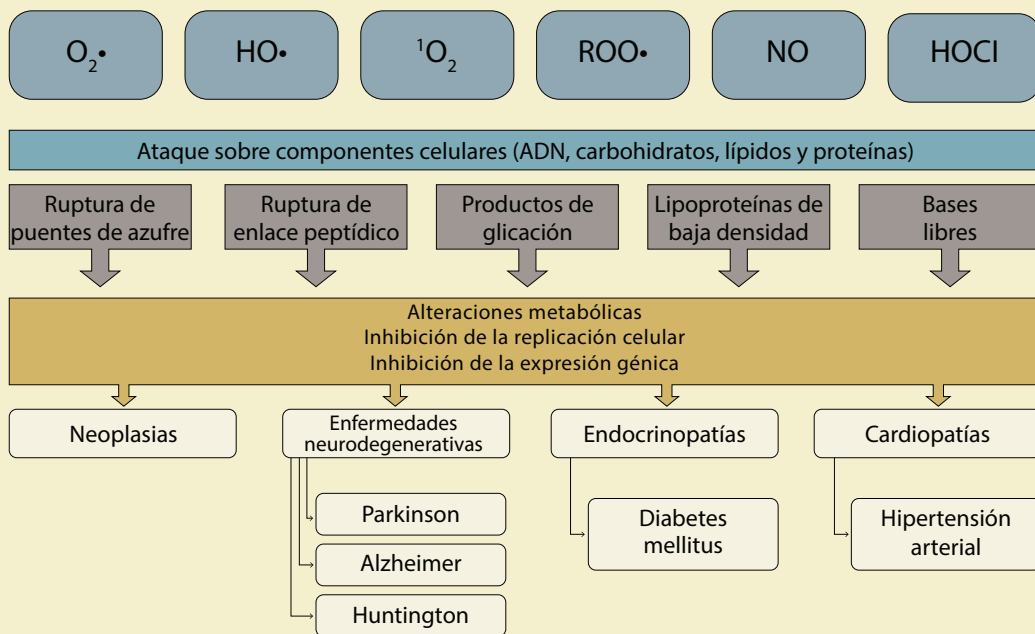
Figura 1. Principales sitios de producción de ERO en la cadena respiratoria



Tomado y modificado de Brand et al., 2015. Se muestran los sitios de producción del O₂⁻ y H₂O₂ durante el flujo de electrones de la cadena respiratoria a partir de diferentes metabolitos. Los sustratos metabólicos se agrupan en 5 bloques de diferente color, que corresponden al cintillo de la parte inferior de la figura: aminoácidos, cuerpos cetónicos, ciclo de Krebs, lanzadera de glicerol 3 fosfato (GP) y β-Oxidación. En orden descendente se encuentra a las siguientes enzimas: α-cetoadipato deshidrogenasa (OADHC), otras deshidrogenasas (DH), deshidrogenasa de α-cetoácidos de cadena ramificada (BCOADH), piruvato deshidrogenasa (PDH), α-cetoglutarato deshidrogenasa, flavoproteína transportadora de electrones-ubiquinona oxidoreductasa (ETF:QOR), complejo II, glicerol 3 fosfato deshidrogenasa mitocondrial (mGPDH), dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH).

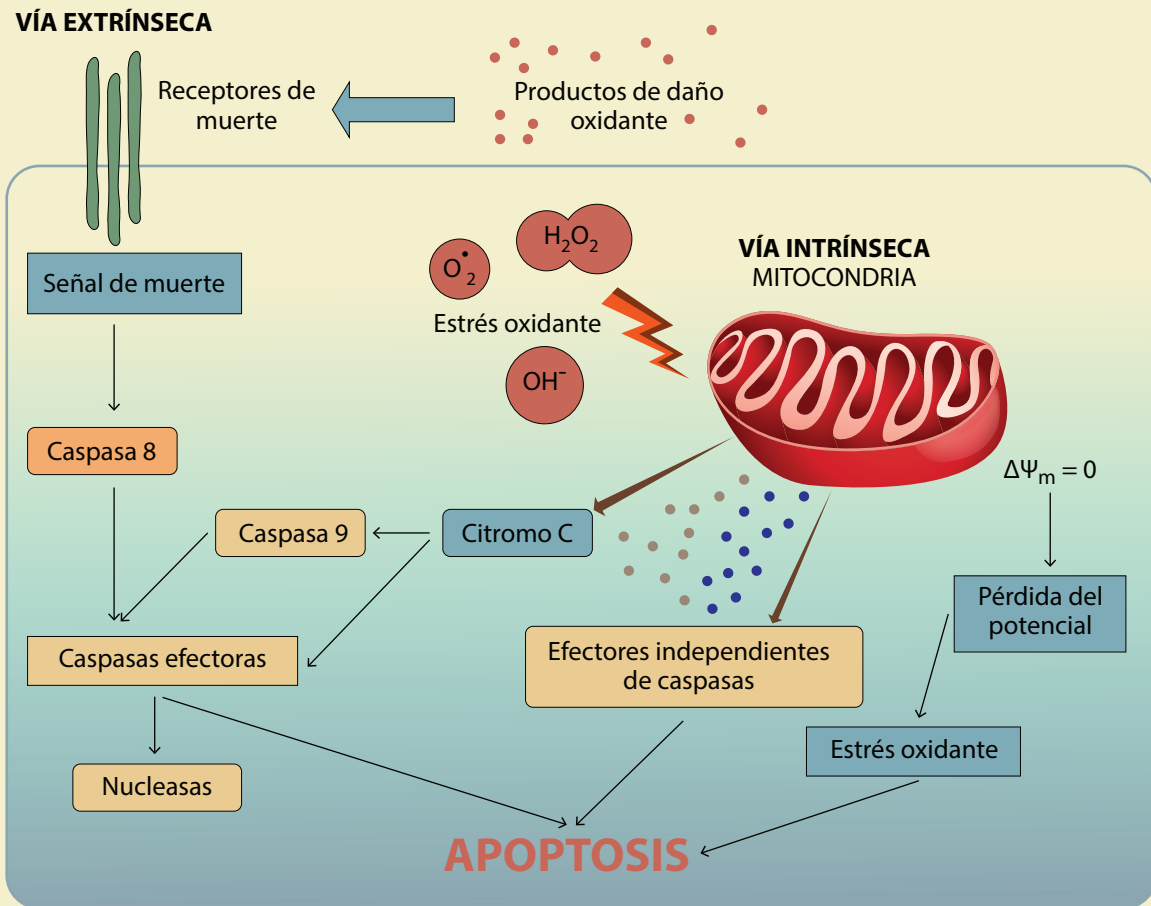


Figura 2. El papel de las ERO y ERNO en la fisiopatología de algunas enfermedades



Se especifican algunos de los mecanismos de daño celular asociados al estrés oxidante.

Figura 3. Participación de las ERO en el proceso de apoptosis



Las ERO participan en las cascadas de señalización que culminan en la muerte apoptótica, ya sea por la producción de daño a biomoléculas, las cuales se liberan al espacio extracelular y son interpretadas como señales extrínsecas de muerte o provocando daño por estrés oxidante, activando vías intrínsecas.

las enfermedades de Huntington, Parkinson y Alzheimer, se caracteriza por la muerte neuronal debido al estrés oxidante³⁴, lo que favorece la neuroinflamación que a su vez es responsable de daño secundario. La producción de ERO es un elemento clave en el inicio y la progresión de las enfermedades neurodegenerativas, por lo que resulta susceptible de ser un blanco terapéutico sobresaliente³⁵.

Actualmente se tiene bien dilucidado el papel que tienen los radicales libres y las ERO en las enfermedades neurodegenerativas, y se ha encontrado

una especial asociación con las patologías como, la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Huntington (EH), entre otras¹⁴.

Según reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2006, la enfermedad neurodegenerativa con mayor prevalencia en el mundo es la EA seguida por la EP³⁶, sin embargo, el boletín epidemiológico de México en el año 2015, reporta 2,295 casos de EA, de los cuales, la mayor prevalencia se presenta en pacientes de sexo femenino,



mientras que para la EP se reportaron 7,127 casos, con mayor prevalencia en el sexo masculino^{37,38}.

ENFERMEDADES Y ESTRÉS (figura 4)

La enfermedad de Alzheimer

La EA es una enfermedad que se caracteriza por la pérdida gradual de la memoria, que progresivamente compromete otras funciones cognitivas, asociándose a trastornos conductuales que llevan al paciente a un estado de invalidez social y dependencia^{30,39}. Las funciones cognitivas que se alteran en esta enfermedad incluyen la memoria, el lenguaje, la orientación temporo-espacial, las habilidades constructivas, el pensamiento abstracto, la capacidad para resolver problemas y las habilidades motoras adquiridas (praxias), todo esto debido a la muerte de las neuronas piramidales del hipocampo y de la corteza parietal^{40,41}. Entre los hallazgos histológicos propios de la EA se encuentran la acumulación de fibrillas intraneuronales y extracelulares, ovillos neurofibrilares (agregados de proteína tau fosforilada) y placas seniles (agregados filamentosos de péptido beta-amiloide [A β])⁴².

La EA está relacionada con una sobreproducción y depósito extracelular de péptido A β , así como el aumento de la generación de NO, los cuales conducen a vías neurotóxicas que cursan con estrés oxidante, ex-

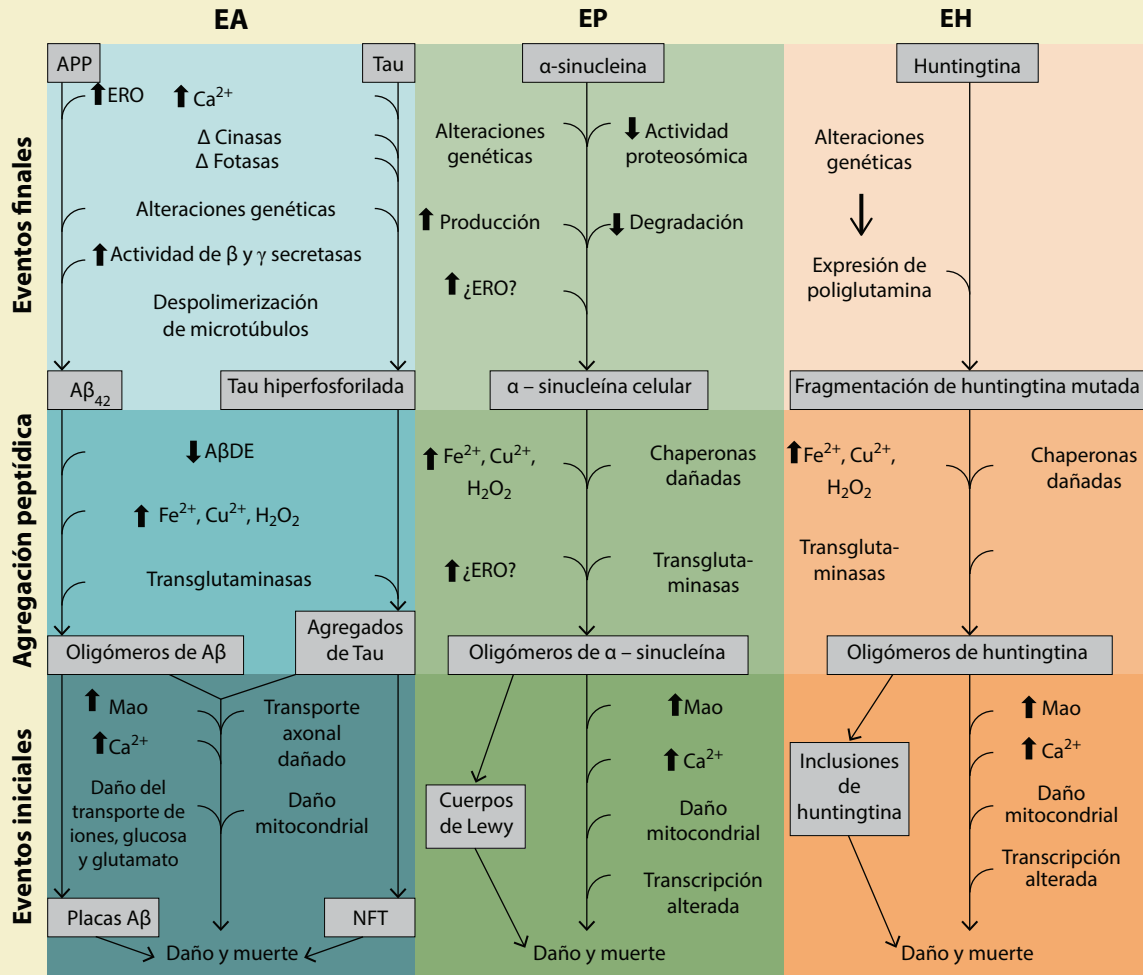
citotoxicidad e inflamación, que convergen en apoptosis y necrosis por liberación de citocromo C, factor inductor de apoptosis y activación de caspasas^{43,44}.

La proteína precursora de amiloide es una péptido membrana de tejido neuronal y no neuronal (por ejemplo, piel e intestino), que al ser escindida por la β y γ secretasa da como resultado el péptido β amiloide. Este proceso de proteólisis favorece la agregación del péptido β amiloide en oligómeros solubles que forman fibras que se depositan como placas seniles en el citoplasma de las células neuronales^{40,45-47}.

El péptido A β es capaz de unirse a diferentes componentes mitocondriales, uno de ellos es la proteína de unión β -amiloide alcohol deshidrogenasa (ABAD, por sus siglas en inglés), enzima con papel citoprotector que lleva a cabo la detoxificación de aldehídos como el 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE), un derivado de la peroxidación de lípidos que se utiliza como marcador de estrés oxidante^{47,48}. La interacción entre el péptido A β y ABAD inhibe a la enzima, lo que conduce a la disfunción mitocondrial y a la generación de ERO⁴⁸.

El receptor de productos de glicación avanzada se activa por el efecto peroxidante de la proteína A β , con lo cual se favorece la producción de ERO en la microglía y en las células endoteliales⁴⁷.

Figura 4. Participación del estrés oxidante en las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson y Huntington)



Tomado y modificado de Mark, P. Mattson. Magnus, T. Nature Reviews Neuroscience. 2006. Diferencias entre poblaciones neuronales en la producción y/o eliminación de proteínas anormales que son responsables de la vulnerabilidad neuronal relacionada con la EA, EP y EH. Las proteínas responsables de la fisiopatología en EA son Aβ y tau, en EP la α-sinucleína y en EH la huntingtina. Factores genéticos y relacionados con la edad pueden aumentar las cantidades de proteínas patógenas entre las que se incluyen: Aβ42 en EA-mutaciones en APP o presenilinas (γ-secretasa), especies de oxígeno reactivo (ERO) y reducciones en enzimas que degradan Aβ (AβDE) tales como neprilisina y enzima degradadora de insulina. Tau en EA- ERO, fosforilación y calcio. α-sinucleína en EP-mutaciones en α-sinucleína, parkin, DJ-1, UCH-L1, PINK1 o LRRK-2, ROS y deterioro del proteasoma. EH-expansiones de poliglutamina en huntingtina (Htt), ROS y daño y reparación del ADN. El proceso de agregación de proteínas en sí mismo se ve reforzada por el aumento de la concentración de proteínas, alteraciones postraduccionales tales como modificaciones oxidativas (inducidas por peróxido de hidrógeno, hierro y cobre, por ejemplo) y fosforilación, las acciones del calcio y transglutaminasas y/o proteína chaperona insuficiente. Aunque las proteínas involucradas pueden diferir, existe un considerable solapamiento en los mecanismos por los que dañan y matan a las neuronas.



Adicionalmente, el péptido A β provoca inhibición del complejo IV de la cadena de transporte de electrones y de diversas ATPasas, lo cual contribuye a la generación de ERO y ERNO y a un aumento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna al Ca²⁺ contribuyendo a la apertura del PTM⁴⁷, como parte de una de las vías de señalización proapoptótica en los astrocitos^{44,49}, oligodendrocitos y células endoteliales corticales e hipocampales, lo cual se relaciona con el deterioro de la memoria^{50,51}.

La enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas con mayor prevalencia en el adulto⁵². Se caracteriza por degeneración de las neuronas dopaminérgicas ubicadas en la sustancia *nigra pars compacta* (SNpc). En cortes histológicos *post mortem* de la corteza cerebral de pacientes diagnosticados con EP se pueden encontrar cuerpos de Lewy (depósitos de α -sinucleína mal plegada, precursor de la neuromelanina, de la cual no se conoce una función específica)⁵³.

La vía anatómica que se encuentra dañada en los pacientes con EP es la vía nigroestriatal, la cual en condiciones normales se encarga del control fino de los ganglios basales⁵⁴. La disminución en la producción de dopamina en esta vía se manifiesta clínicamente con: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural, así como síntomas depresivos y deterioro de la función cognitiva⁵⁵.

La dopamina es una molécula inestable que se oxida para formar quinonas de dopamina (DAQ, por sus siglas en inglés) y radicales libres, los cuales se incrementan en condiciones de estrés oxidante^{56,57}. El metabolismo de la dopamina que se lleva a cabo por enzimas como la tirosinasa, monoaminoxidasa-B (MAO) y catecol O-metiltransferasa (COMT) en la membrana mitocondrial externa produce H₂O₂ y ácido dihidroxifenilacetaldehído^{56,58,59}. Si las barreras antioxidantes glutatión (GSH), glutatión peroxidasa y la glutatión peroxidasa no son capaces de reducir el H₂O₂, este puede reaccionar con metales de transición como el hierro para formar radicales OH \cdot , desencadenando la peroxidación lipídica de la membrana y la subsecuente muerte celular^{60,61}.

Las ERO y DAQ pueden modificar grupos sul-



fhidrilo en las proteínas de la cadena transportadora de electrones y afectar su actividad^{62,63}. Además, la modificación de grupos sulfhidrilo puede inducir la apertura del PTM. Esto se ha caracterizado ya que se puede prevenir la apertura del PTM⁶⁴ y la muerte neuronal al administrar NAD(P)H quinona reductasa (NQ01) in vivo a pacientes^{65,66}.

Por otro lado, las DAQ puede ciclarse, y formar aminocromos, que son altamente reactivos, por lo que conducen a la generación de O_2 y agotamiento del NADPH⁵⁴; Finalmente, los aminocromos puede formar aductos con proteínas tales como la α -sinucleína, que se relaciona con el estrés oxidante por un aumento de NO , O_2 y H_2O_2 ^{66,67}.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) se debe a la repetición del triplete: citosina, adenina y guanina (CAG) en el gen HD, localizado en el brazo corto del cromosoma 4, que codifica para una proteína rica en residuos de glutamina, llamada huntingtina (HTT). Por lo anterior esta se considera una enfermedad hereditaria, con patrón autosómico dominante^{68,69}. En condiciones fisiológicas, el número de repeticiones del triplete CAG oscila entre 9 y

36, mientras que la forma mutada de la proteína huntingtina (mHTT) tiene más de 36 repeticiones, lo que favorece su agregación y toxicidad en las células del sistema nervioso, principalmente las neuronas GABAérgicas del núcleo estriado (caudado y putamen)⁷⁰⁻⁷².

La función de la proteína HTT no se ha aclarado completamente, aunque se propone que participa en el movimiento de los microtúbulos y las vesículas sinápticas que contienen al factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)⁷³.

La enfermedad se caracteriza por deterioro motor, cognitivo y cambios en la personalidad. Se manifiesta por movimientos involuntarios (corea), que son cada vez más frecuentes, involucrando grupos musculares de cabeza, cuello y extremidades, lo que afecta sus actividades cotidianas, llevándolo a la pérdida de la autonomía y posteriormente a la muerte⁷⁴.

Las manifestaciones de la enfermedad pueden comenzar en cualquier momento de la vida; sin embargo, se presenta con mayor frecuencia entre los 35 y 50 años de edad. Los pacientes con EH cursan con neurodegeneración progresiva que los conduce a la muerte entre 15 y 20 años después de



su diagnóstico. Actualmente el tratamiento se ve limitado al control de los síntomas^{75,76}.

El número de repeticiones de CAG en el gen HTT es el principal factor de predicción de la edad de inicio de la enfermedad. Los pacientes con penetrancia reducida (entre 36 y 39 repeticiones) pueden o no presentar la enfermedad^{77,78}. Cuando la penetrancia es completa (más de 39 repeticiones) los pacientes presentan los síntomas de la enfermedad entre los 35 y 50 años^{79,80}, es importante mencionar que los pacientes con inicio temprano de la enfermedad presentan más de 60 repeticiones⁸¹.

Algunos cambios asociados a la EH son el aumento de lactato secundario a la disminución del catabolismo aerobio de la glucosa, particularmente en regiones como la corteza cerebral y los ganglios basales; también se han encontrado cambios morfológicos en las mitocondrias de neuronas corticales, disminución de la fosforilación oxidativa por reducción de la actividad de la cadena transportadora de electrones (complejos II, III, y IV) y despolarización de la membrana mitocondrial⁸¹.

En cultivos celulares el aumento en la agregación de mHTT produce cambios mitocondriales, como la reducción de la capacidad de la homeostasis del Ca^{2+} ligado a la excitotoxicidad mediada por los receptores tipo NMDA^{52,82}. Los cambios mitocondriales y la subsecuente mitofagia asociada con la agregación de mHTT son los responsables de la producción de ERO⁸³.

El daño oxidante se ha documentado en el tejido cerebral *post mortem*, linfoblastos y líquido cefalorraquídeo. Algunos de los indicadores de daño oxidante que se han observado en el cuerpo estriado y corteza cerebral de estos pacientes son el aumento en la concentración de malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal (productos de oxidación lipídica), incremento en la carbonilación y la nitración

de las proteínas^{83,84}, así como la disminución en el glutatión reducido e incremento de la glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa⁸⁵.

EL PAPEL DE LOS ANTIOXIDANTES EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Al tomar en cuenta el papel de EROS y ERNO en las enfermedades neurodegenerativas la manipulación de los niveles de los mismos parece ser un tratamiento prometedor para frenar la neurodegeneración⁴¹. Se propone que los antioxidantes pueden:

1. Disminuir la concentración de oxidantes.
2. Unirse a iones metálicos para evitar la formación de especies reactivas.
3. Transformar los peróxidos en productos menos reactivos.
4. Detener la propagación y el aumento de radicales libres.

Los antioxidantes se han clasificado en 2 principales sistemas: el enzimático (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa, entre otros) y no enzimático (vitamina E, vitamina C, glutatión, ácido lipoico, carotenoides y ubiquinona, entre otros)⁸⁷ (tabla 1).

CONCLUSIONES

El inicio del estrés oxidante es clínicamente imperceptible, es decir, no existe un estudio de laboratorio clínico con el que se pueda determinar la concentración de radicales libres, ERO o ERNO en el organismo, por lo cual se dificulta el actuar específicamente a este nivel en las enfermedades neurodegenerativas. Aunque se ha propuesto la suplementación con antioxidantes para contrarrestar la producción de radicales libres, los resultados de estos estudios son controversiales. Por lo anterior, es importante dilucidar el papel de los radicales libres en los procesos neurodegenerativos con el fin de tener indicios sólidos sobre las posibles dianas de tratamiento con la intención de retrasar o prevenir la progresión del daño en este tipo de enfermedades.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Tabla 1. Antioxidantes no enzimáticos y sus mecanismos propuestos en el tratamiento de EH, EA y EP			
Antioxidante	Mecanismo de acción	Efecto terapéutico propuesto	Cita
Vitamina E	Evita lipoperoxidación	Reduce el riesgo de EA y EP	85
Vitamina C	Eliminación del anión superóxido mediante la formación de semidehidroascorbato, el que es reducido por el glutatión	En uso conjunto con la vitamina E disminuye el depósito del péptido AB en la EA, y favorece el retraso en la pérdida neuronal en EA y EP	86,87
Glutatión	Destoxicante de radicales libres, peróxidos y xenobióticos	Disminuye la pérdida neuronal en la EA	27, 86
Ácido lipoico	Coenzima mitocondrial con acciones antioxidantes y quelante de metales	Retrasa la pérdida neuronal en la EA y la EP	87
Carotenoides	Evitan la lipoperoxidación	En conjunto con la vitamina E previene la pérdida neuronal, así como la peroxidación lipídica en mesencéfalo y cuerpo estriado en la EP	85, 27
Ubiquinona (CoQ ₁₀)	Inhibición de la lipoperoxidación	En uso conjunto con la vitamina E y la C retrasa el inicio de la disminución cognitiva en EA, EH y EP	21, 84, 85

EA: enfermedad de Alzheimer; EH: enfermedad de Huntington; EP: enfermedad de Parkinson.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los Doctores. Juan Pablo Pardo, Rolando E. Hernández Muñoz y al M. en C. Héctor Vázquez Meza por las críticas y comentarios al presente trabajo. ●

REFERENCIAS

- Bartosz, G. Reactive oxygen species: Destroyers or messengers? *Biochem Pharmacol.* 2009;77(8):1303-15.
- Molina-Heredia FP. El lado oscuro del oxígeno. [Internet]. [Actualizado abril 2012]. Disponible en: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/el-lado-oscuro-del-oxigeno_678. DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2012.04.1
- Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox-signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol.* 2017;11:613-19.
- Hancock JT, Desikan R, Neill SJ. Role of reactive oxygen species in cell signaling pathways. *Biochem Soc Trans.* 2001;29(Pt 2):345-50.
- Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of Nitric Oxide and its redox-activated forms. *Science.* 1992; 258(5090):1898-902.
- Socco S, Bovee RC, Palczewski MB, Hickok JR, Thomas DD. Epigenetics: The third pillar of nitric oxide signaling. *Pharmacol Res.* 2017;121:52-8.
- Naseem KM. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol Aspects Med.* 2005;26(1-2):33-65.
- Beuparlant P, Hiscott J. Biological and Biochemical inhibitors of the NF- κ B/Rel proteins and cytokine synthesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996;7(2):175-90.
- Clancy R, Varenika B, Huang W, Ballou L, Mukundan A, Amin AR, et al. Nitric oxide synthase/COX cross-Talk: nitric Oxide activates COX-1 but inhibits COX-2-derived prostaglandin production. *J Immunol.* 2000;165(3):1582-7.
- Nomura Y. Neuronal apoptosis and protection: effects of nitric oxide and endoplasmic reticulum-related proteins. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(7):961-3.
- Gutowski M, Kowalczyk S. A study of free radical chemistry: their role and pathophysiological significance. *Acta Biochim Pol.* 2013;60(1):1-16.
- San-Miguel A, Martín-Gil FJ. Importancia de las especies reactivas al oxígeno (radicales libres) y los antioxidantes en clínica. *Gac Med Bilbao.* 2009;106(3):106-13.
- Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991;91(3C):14S-22S.
- Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem.* 2006;97(6):1634-58.
- Takac I, Schröder K, Brandes RP. The Nox family of NADPH oxidases: friend or foe of the vascular system. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(1):70-8.
- Bedard K, Krause KH. The NOx family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2007;87(1):245-313.
- Brand MD. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Bio Med.* 2016;100:14-31.
- Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res.* 2017;39(1):73-82.
- Dasuri K, Zhang L, Keller JN. Oxidative stress, neurodegeneration, and the balance of protein degradation and

- protein synthesis. *Free Radic Biol Med*. 2013;62:170-85.
20. Newsholme P, Rebelato E, Abdulkader F, Krause M, Carpinelli A, Curi R. Reactive oxygen and nitrogen species generation, antioxidant defense, and β -cell function: a critical role for amino acids. *J Endocrinol*. 2012;214(1):11-20.
 21. Alpay M, Kismali G, Meral O, Sel T, Ozmerdivenli R, Pasin O. Antioxidant therapy impresses in oxidative stress-induced kidney cells. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(2):89-94.
 22. Rottenberg H, Hoek JB. The path from mitochondrial ROS to aginfruns through the mitochondrial permeability transition pore. *Aging Cell*. 2017;16(5):943-55.
 23. Zoratti M, Szabò I. The mitochondrial permeability transition. *Biochim Biophys Acta*. 1995;1241(2):136-76.
 24. Grimm A, Eckert A. Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. *J Neurochem*. 2017;2017:1-14.
 25. Flippo KH, Strack S. Mitochondrial dynamics in neuronal injury, development and plasticity. *J Cell Sci*. 2017;130(4):671-81.
 26. Beckhauser TF, Francis-Oliveira J, De Pasquale R. Reactive Oxygen Species: Physiological and Physiopathological Effects on Synaptic Plasticity. *J Exp Neurosci*. 2016;10(S1):23-48.
 27. Li J, O W, Li W, Jiang ZG, Ghanbari HA. Oxidative Stress and neurodegenerative disorders. *Int J Mol Sci*. 2013;14(12):24438-75.
 28. Waldbaum S, Patel M. Mitochondrial oxidative stress in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010;88(1):23-45.
 29. Johri A, Chandra A, Beal MF. PGC-1 α , mitochondrial dysfunction, and Huntington's disease. *Free Radic Biol Med*. 2013;62:37-46.
 30. Hroudová J, Singh N, Fišar Z. Mitochondrial dysfunctions in neurodegenerative diseases: relevance to Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-93.
 31. Rego AC, Oliveira CR. Mitochondrial Dysfunction and Reactive Oxygen Species in Excitotoxicity and Apoptosis: Implications for the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases. *Neurochem Res*. 2003;28(10):1563-74.
 32. Simon HU, Haj-Yehia A, Levi-Schaffer F. Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction. *Apoptosis*. 2000;5(5):415-8.
 33. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signaling pathways by reactive oxygen species, *Biochimica et Biophysica Acta*. 1863;(2016):2977-92.
 34. Rastogi R, Geng X, Li F, Ding Y. NOX activation by subunit interaction and underlying mechanisms in disease. *Front Cell Neurosci*. 2017;10:301.
 35. Chiurchiù V, Orlacchio A, Maccarrone M. In modulation of oxidative stress and answers? The state of the art of redox therapeutic actions in neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7909380. doi: 10.1155/2016/7909380. Epub 2015 Dec 31.
 36. Liu Z, Zhou T, Ziegler AC, Dimitrion P, Zuo L. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:2525967. doi: 10.1155/2017/2525967.
 37. Corona-Vázquez T. Las enfermedades neurológicas. I. Su dimensión y repercusión social. *Gac Med Méx*. 2002;138(6):533-46.
 38. Dirección General de Información en Salud. Boletín Epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información. 2017, Vol. 34, Semana 51. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx>
 39. Fontan L. La enfermedad de Alzheimer: elementos para el diagnóstico y manejo clínico en el consultorio. *Biomedicina*. 2012;7(1):34-43.
 40. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep*. 2015;67(2):195-203.
 41. Geda YE, Schneider LS, Gitlin LN, Miller DS, Smith GS, Bell J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future. *Alzheimers Dement*. 2013;9(5):602-8.
 42. Martínez-Lage. Know Alzheimer. Respuestas concretas a dudas reales. STADA, Barcelona, Vanguard Grafic S.A., 2014.
 43. Dumont M, Flint Beal M. Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(5):1014-26.
 44. Ferreiro E, Oliveira CR, Pereira CM. The release of calcium from the endoplasmic reticulum induced by amyloid-beta and prion peptides activates the mitochondrial apoptotic pathway. *Neurobiol Dis*. 2008;30(3):331-42.
 45. Nowotny P, Kwon JM, Goate AM. Alzheimer disease. *Life Sci*. 2001;1-6.
 46. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(4):329-44.
 47. Korolev IO. Alzheimer's disease: a clinical and basic science review. *Medical Student Research Journal* 2014;4:24-33.
 48. Tillement L, Lecanu L, Papadopoulos V. Alzheimer's disease: effects of β -amyloid on mitochondria. *Mitochondrion*. 2011;11(1):13-21.
 49. Abramov AY, Canevari L, Duchon MR. β -Amyloid peptides induce mitochondrial dysfunction and oxidative stress in astrocytes and death of neurons through activation of NADPH oxidase. *J Neurosci*. 2004;24(2):562-75.
 50. Moreira PI, Santos MS, Oliveira CR. Alzheimer's disease: a lesson from mitochondrial dysfunction. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(10):1621-30.
 51. Mu Y, Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2011;6:85.
 52. Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica, Diagnóstico y tratamiento de la demencia en el adulto mayor en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2009.
 53. Dong XX, Wang Y, Qin ZH. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2009;30(4):379-87.
 54. Huang Y, Liu Z, Cao BB, Qiu YH, Peng YP. Treg cells protect dopaminergic neurons against MPP+ neurotoxic-

- ity via CD47-SIRPA interaction. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(3):1240-54.
55. Graumann R, Paris I, Martínez-Alvarado P, Rumanque P, Perez-Pastene C, Cardenas SP, et al. Oxidation of dopamine to aminochrome as a mechanism for neurodegeneration of dopaminergic systems in Parkinson's disease. Possible neuroprotective role of DT-diaphorase. *Pol J Pharmacol*. 2002;54(6): 573-9.
 56. Muñoz P, Huenchuguala S, Paris I, Segura-Aguilar J. Dopamine oxidation and autophagy. *Parkinsons Dis*. 2012; 2012:1-13.
 57. Segura-Aguilar J, Paris I, Muñoz P, Ferrari E, Zecca L, Zucca FA. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2014;129(6):898-915.
 58. Jenner P, Langston JW. Explaining ADAGIO: a critical review of the biological basis for the clinical effects of rasagiline. *Mov Disord*. 2011;26(13):2316-23.
 59. Cohen G, Farooqui R, Kesler N. Parkinson disease: a new link between monoamine oxidase and mitochondrial electron flow. *Proc Natl Aca Sci U S A*. 1997;94(10):4890-4.
 60. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2013; 3(4):461-91.
 61. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015; 389(9996):896-912.
 62. Van Laar VS, Dukes AA, Cascio M, Hastings TG. Proteomic analysis of rat brain mitochondria following exposure to dopamine quinone: implications for Parkinson disease. *Neurobiol Dis*. 2008;29(3):477-89.
 63. Hauser DN, Dukes AA, Mortimer AD, Hastings TG. Dopamine quinone modifies and decreases the abundance of the mitochondrial selenoprotein glutathione peroxidase 4. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:419-27.
 64. Berman SB, Hastings TG. Dopamine oxidation alters mitochondrial respiration and induces permeability transition in brain mitochondria: implications for Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1999;73(3):1127-37.
 65. Onyou H. Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol*. 2013 Mar;22(1):11-17. pISSN 1226-2560 • eISSN 2093-8144.
 66. Ganguly G, Chakrabarti S, Chatterjee U, Saso L. Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: cross talk in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:797-810.
 67. Paxinou E, Chen Q, Weisse M, Giasson BI, Norris EH, Rueter SM, et al. Induction of alpha-synuclein aggregation by intracellular nitrate insult. *J Neurosci*. 2001; 21(20):8053-61.
 68. Waxman EA, Giasson BI. Molecular mechanisms of α -synuclein neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1792(2):616-24.
 69. Ross RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:40.
 70. Dayalu P, Albin RL. Huntington disease: pathogenesis and treatment. *Neurol Clin*. 2015;33(1):101-14.
 71. Reiner A, Dragatsis I, Dietrich P. Genetics and neuropathology of Huntington's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2011;98:325-72.
 72. A novel gene containing a trinucleotide repeats that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell*. 1993;72(6):971-83.
 73. Yang SH, Li W, Sumien N, Forster M, Simpkins JW, Liu R. Alternative mitochondrial electron transfer for the treatment of neurodegenerative diseases and cancers: Methylene blue connects the dots. *Prog Neurobiol*. 2017;157:273-91.
 74. Koyuncu S, Fatima A, Gutierrez-Garcia R, Vilchez D. Proteostasis of Huntingtin in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1-18.
 75. Arroyave P, Riveros M. Enfermedad de Huntington. *Universitas Médica*. 2006;47(2):121-30.
 76. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):83-98.
 77. Arango-Lasprilla JC, Iglesias-Dorado J, Lopera F. Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión. *Rev Neurol*. 2003;37(8): 758-65.
 78. McGolgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2017.
 79. Arango J, Iglesias J, Lopera F. Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión. *Rev Neurol*. 2003;37(8):758-65.
 80. Myers R. Huntington's Disease Genetics. *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2004;1:255-62.
 81. Langbehn DR, Hayden MR, Paulsen JS; and the PRE-DICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): a review and validation study of statistical approaches. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(2):397-408.
 82. Ayala-Peña S. Role of oxidative DNA damage in mitochondrial dysfunction and Huntington's disease pathogenesis. *Free Radic Biol Med*. 2013;62:102-10.
 83. Caroll JB, Lerch JP, Franciosi S, Spreew A, Bissada N, Henkelman RM, et al. Natural history of disease in the YAC128 mouse reveals a discrete signature of pathology in Huntington disease. *Neurobiol Dis*. 2011;43(1):257-65.
 84. Johri A, Beal MF. Antioxidants in Huntington's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(5):664-74.
 85. Browne SE, Ferrante RJ, Beal MF. Oxidative stress in Huntington's disease. *Brain Pathol*. 1999;9(1):147-63.
 86. Tasset I, Sanchez F, Túniz I. The molecular bases of Huntington's disease: the role-played by oxidative stress. *Rev Neurol*. 2009;49(8):429-9.
 87. Liu Z, Zhou T, Ziegler AC, Dimitrion P, Zuo L. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Oxid Med Cell Longev*. 2017. doi: 10.1155/2017/2525967