



## EDITORIAL

### El estrés oxidativo en las enfermedades neurológicas: ¿causa o consecuencia?

#### Oxidative stress in neurological diseases: Cause or effect?

M.L. Díaz-Hung\* y M.E. González Fraguera

*Departamento de Neuroinmunoquímica, Centro Internacional de Restauración Neurológica, La Habana, Cuba*

Accesible en línea el 17 de octubre de 2013

El estrés oxidativo es una situación dinámica y compleja caracterizada por un desbalance entre la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la disponibilidad y acción de los antioxidantes<sup>1</sup>. El sistema nervioso central (SNC) consume grandes cantidades de oxígeno para llevar a cabo los procesos fisiológicos, lo que conduce a una elevada generación de radicales libres. Algunos factores hacen que el SNC sea susceptible al ataque de las ERO, como el déficit de mecanismos antioxidantes, la alta composición en ácidos grasos poliinsaturados y la selectividad de la barrera hematoencefálica, que reduce la difusión de algunos antioxidantes como la vitamina E<sup>2</sup>.

El estrés oxidativo ha sido estudiado fundamentalmente en las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer<sup>3</sup>, la enfermedad de Parkinson<sup>4,5</sup> y la esclerosis lateral amiotrófica<sup>6</sup>. En estas enfermedades se ha encontrado daño oxidativo incluso en etapas tempranas de la enfermedad, lo que indica que los radicales libres están relacionados con la etiología de estas.

El escape de las ERO de los mecanismos antioxidantes y su progresiva acumulación desencadenan los mecanismos de peroxidación lipídica, así como el daño estructural a las proteínas y el ADN<sup>7</sup>. Estas alteraciones moleculares resultan exacerbadas en las poblaciones neuronales

afectadas en determinados procesos patológicos. Así, en la enfermedad de Alzheimer se afectan específicamente las neuronas piramidales del hipocampo y la corteza parietal, y la sustancia negra compacta, las neuronas del estriado y las motoneuronas en la enfermedad de Parkinson, Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica, respectivamente. Desafortunadamente, los mecanismos que determinan la vulnerabilidad neuronal selectiva actualmente son desconocidos<sup>8</sup>.

Las diferentes poblaciones neuronales que aparecen en cada región del cerebro varían en su morfología y características bioquímicas. Debido a esta diversidad, es muy probable que cada población neuronal tenga una composición molecular única que determine su vulnerabilidad al estrés oxidativo. Estas diferencias se han observado entre las distintas poblaciones neuronales del hipocampo, la sustancia negra y en las neuronas de las cortezas cerebral y cerebelosa<sup>9</sup>.

Nuevas evidencias indican la presencia de estrés oxidativo en otras afecciones del SNC. Recientes estudios en niños con desórdenes de espectro autista mostraron que el desbalance entre las especies oxidantes/antioxidantes puede contribuir a la patogénesis de esta enfermedad. En estos pacientes se han encontrado cambios en la fluidez de las membranas, pérdida neuronal en el cerebelo y alteración de los marcadores de estrés oxidativo<sup>10</sup>.

Además, el estrés oxidativo ha sido asociado a la hiperexcitación neuronal. Los resultados en este sentido impulsaron los estudios del papel de las ERO en la epilepsia

\* Autor para correspondencia.  
Correos electrónicos: [mldiaz@neuro.ciren.cu](mailto:mldiaz@neuro.ciren.cu),  
[meili@infomed.sld.cu](mailto:meili@infomed.sld.cu) (M.L. Díaz-Hung).

y la epilepsia refractaria<sup>11</sup>. Estos sugieren que las crisis epilépticas resultan en un incremento en la oxidación de las macromoléculas celulares antes de que ocurra la muerte neuronal. El estrés oxidativo parece ser el resultado de la excitotoxicidad, ya que la muerte neuronal debido a las crisis involucra un exceso de calcio<sup>12</sup>. En pacientes con epilepsia refractaria a fármacos, el estado redox mejora luego de reseca el foco epiléptico<sup>13</sup>.

A pesar del cuerpo de evidencias que apoyan el estrés oxidativo como un factor patogénico en las enfermedades neurológicas, las experiencias clínicas en el uso de antioxidantes como neuroprotección han sido generalmente negativas, fundamentalmente con los antioxidantes clásicos como la vitamina C y E. No obstante, en el caso de los modelos animales de estas enfermedades, la terapia antioxidante ha mostrado resultados más alentadores<sup>14</sup>.

En conclusión, el estrés oxidativo se manifiesta como factor patogénico en una variedad de enfermedades neurológicas, aunque también pudiera estar relacionado con la etiología de estas. Se requieren estudios que permitan identificar los mecanismos de vulnerabilidad selectiva de las regiones cerebrales a las ERO, así como determinar la eficacia de la terapia antioxidante en estas afecciones.

## Bibliografía

- Du Z, Zhang H, Meng X, Guan Y, Wang H. Role of oxidative stress and intracellular glutathione in the sensitivity to apoptosis induced by proteasome inhibitor in thyroid cancer cells. *BMC Cancer*. 2013;9:56–9.
- Shucla V, Mishra S, Pant H. Oxidative stress in neurodegeneration. *Adv Pharmacol Sci*. 2011;2011:572634.
- Lovell M, Markesbery W. Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Res*. 2007;35:7497–504.
- Nikam S, Nikam P, Ahaley S, Sontakke A. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Indian J Clin Biochem*. 2009;24:98–101.
- Zhou C, Huang Y, Przedborski S. Oxidative stress in Parkinson's disease: A mechanism of pathogenic and therapeutic significance. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1147:104.
- Chi L, Ke Y, Luo C, Gozal D, Liu R. Depletion of reduced glutathione enhances motor neuron degeneration *in vitro* and *in vivo*. *Neuroscience*. 2007;144:991–1003.
- Markesbery W, Lovell M. Damage to lipids, proteins, DNA, and RNA in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64:954–6.
- Mattson M, Magnus T. Ageing and neuronal vulnerability. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:278–94.
- Wang X, Michaelis E. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front Ag Neurosci*. 2010;12:12.
- González-Fragueta M, Díaz-Hung M, Vera H, Maragoto C, Noris E, Blanco L, et al. Oxidative stress markers in children with autism spectrum disorders. *Br J Med Med Res*. 2013;3:307–17.
- Cardenas-Rodriguez N, Huerta-Gertrudis B, Rivera-Espinosa L, Montesinos-Correa H, Bandala C, Carmona-Aparicio L, et al. Role of oxidative stress in refractory epilepsy: Evidence in patients and experimental models. *Int J Mol Sci*. 2013;14:1455–76.
- Waldbaum S, Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: A contributing link to acquired epilepsy? *J Bioenerg Biomembr*. 2010;42:449–55.
- López J, González Fragueta ME, Lorigados L, Morales L, Riverón G, Bauza J. Oxidative stress markers in surgically treated patients with refractory epilepsy. *Clin Biochem*. 2007;40:292–8.
- Kamat C, Gadal S, Mhatre M, Williamson K, Pye Q, Hensley K. Antioxidants in central nervous system diseases: Preclinical promise and translational challenges. *J Alzheimers Dis*. 2008;15:473–93.