

Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer

F.J. Jiménez-Jiménez, H. Alonso-Navarro, L. Ayuso-Peralta, T. Jabbour-Wadiah

OXIDATIVE STRESS AND ALZHEIMER'S DISEASE

Summary. Introduction. According to the oxidative stress hypothesis, the pathogenesis of several diseases should be related with an excessive production of prooxidant substances (free radicals, transition metals), the deficiency of antioxidant defensive mechanisms, or both. Oxidative stress has been implicated in the pathogenesis of aging of the brain and several neurological diseases, including Alzheimer's disease (AD). Development. In recent years there are many data suggesting a possible role of oxidative stress in the pathogenesis of AD. These include the demonstration of increased oxidation of lipids, proteins and deoxyribonucleic acid, alterations in mitochondrial function and the possible role of amyloid beta and its precursor protein in the oxidative reactions in experimental models (cortical neuronal cultures and transgenic animals). Conclusions. Many studies show increased oxidative stress in the brain of patients with AD, although its possible role on the pathogenesis of this disease are controversial. [REV NEUROL 2006; 42: 419-27]

Key words. Alzheimer. Central nervous system. Free radicals. Neuronal death. Oxidative stress.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha publicado un gran número de estudios que analizan el posible papel de las reacciones oxidativas en la patogenia del envejecimiento tisular y de muchas enfermedades. Estas reacciones son mediadas por los llamados 'radicales libres' o 'especies reactivas de oxígeno' que generan los seres vivos como resultado del metabolismo aerobio y cuya producción aumenta ante cualquier lesión tisular. También intervienen los metales de transición (que tienen dos estados de valencia) a través de su reacción con el peróxido de hidrógeno. Por otra parte, los organismos vivos poseen algunos mecanismos defensivos contra las reacciones oxidativas. La presencia de estrés oxidativo se debe a un exceso de producción de sustancias prooxidantes, y al déficit de mecanismos de defensa contra la oxidación, o a ambos factores [1-6].

Los radicales libres más importantes en biología humana son el superóxido (O_2^-), el hidroxilo (OH^\bullet), el óxido nítrico (NO^\bullet), el tiil (RS^\bullet) y el triclorometil (CCl_3^\bullet). Producen la oxidación de lípidos, proteínas, hidratos de carbono y ácido desoxirribonucleico (ADN) [1-6]. Los principales mecanismos defensivos contra el estrés oxidativo se resumen en la tabla [1-6].

Las reacciones oxidativas se relacionan con la patogenia de algunas enfermedades neurológicas, especialmente con enfermedades neurodegenerativas como las de Parkinson y Alzheimer (EA), y con la esclerosis lateral amiotrófica, pero también con la enfermedad cerebrovascular isquémica, los traumatismos craneales y medulares, etc. A lo largo de la presente revisión se expondrán los datos más relevantes con respecto a los distintos aspectos del estrés oxidativo en la EA.

PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

La mayoría de los estudios ha demostrado un aumento de los

marcadores de peroxidación lipídica en los cerebros de los pacientes con EA, incluidas las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), malonil-dialdehído (MDA) [7-15], 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) [16-18] y algunos isoprostanos [19], especialmente en el córtex temporal y el hipocampo. No obstante, algunos autores no han encontrado dicho aumento de peroxidación lipídica [20,21]. Recientemente se ha descrito un aumento de los marcadores de peroxidación lipídica en el epitelio olfatorio, en el cual no se han observado datos sugerentes de oxidación de las proteínas y del ADN [22].

Las membranas plasmáticas de las neuritas distróficas seniles parecen ser más sensibles al depósito de amiloide β y a los procesos de peroxidación lipídica que las membranas de las neuritas normales o de otras células de las placas seniles [23].

La fluidez de la membrana mitocondrial está disminuido en el córtex cerebral de los pacientes con EA, dato que parece deberse a un aumento de los procesos de peroxidación lipídica [24,25]. Los fosfolípidos de membrana derivados de fostatidil-etanolamina y fosfatidil-inositol disminuyen en el hipocampo y los primeros también en la corteza parietal [26,27]. El cociente lipofosfatidilcolina/fosfatidilcolina está reducido en el líquido cefalorraquídeo (LCR) [28].

Un dato potencialmente interesante es el hecho de que algunos productos de la peroxidación lipídica, como el MDA y el HNE, son capaces de modificar la estructura de la apolipoproteína E3 (apoE3) y alterar su metabolismo en los cultivos celulares [29]. En los ratones transgénicos para el estudio de la EA, se ha observado que la peroxidación lipídica precede a la formación de las placas amiloides [30].

Las concentraciones de HNE en el LCR ventricular de los pacientes con EA han aumentado [31]. Los niveles de los marcadores de MDA y TBARS en el suero/plasma de los pacientes con EA se han descrito como normales [32-34] o aumentados [35-37], los de HNE como aumentados [34], los de la 8-epi-PGF2- α se han descrito como normales [38] y los del radical hidroxilo como aumentados [39]; los niveles de MDA en eritrocitos también se han visto como aumentados en un único estudio [40]. Recientemente se ha descrito un incremento de los isoprostanos en el LCR, el plasma y la orina de los pacientes con un deterioro cognitivo leve; se piensa que estas alteraciones están presentes antes del comienzo sintomático de la demencia [41].

Aceptado tras revisión externa: 31.08.05.

Departamento de Medicina-Neurología. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid, España

Correspondencia: Dr. F.J. Jiménez-Jiménez. Marroquina, 14, 3.º B. E-28030 Madrid. Fax: +34 913 280 704. E-mail: fjjimenez.hupa@salud.madrid.org

Estudio presentado en la Reunión Extraordinaria de los grupos de Neuroquímica, Neurofarmacología y Neurogeriátrica de la SEN, celebrada en Soria.

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

OXIDACIÓN DE PROTEÍNAS

Carney et al [42] describieron una acumulación de proteínas oxidadas en el córtex frontal. Hensley et al [43] estudiaron cuatro marcadores biológicos de oxidación de proteínas y observaron un aumento significativo de las concentraciones de todos ellos en el hipocampo y la corteza parietal inferior y normalidad de las mismas en el cerebelo de los pacientes con EA, a la vez que coincidían con regiones ricas en placas seniles. Lyras et al [20] encontraron un aumento de la concentración de carbonil-proteínas en el lóbulo parietal, sin diferencias significativas con respecto a los controles en otras áreas cerebrales, si bien otros autores han obtenido hallazgos similares en otras áreas cerebrales [44-47]. Smith et al [48] detectaron también un aumento de carbonil libre en lesiones intraneuronales. Los niveles de carbonil-reductasa también están aumentados en el cerebro de los pacientes con EA [49]. Los productos finales de glicación de proteínas, que aumentan con el envejecimiento, parecen estar incrementados en el LCR de los pacientes con EA [50], son capaces de aumentar la peroxidación lipídica [51] e incluso se colocan con los depósitos de MDA neuronales y gliales los en pacientes con EA [14].

OXIDACIÓN DEL ADN

Mecocci et al [52] describieron un aumento de la concentración del indicador del daño del ADN 8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8-OHdG) en el lóbulo parietal de los pacientes con EA. En algunos estudios también se ha visto un aumento de la oxidación de algunas bases del ADN en la corteza parietal, temporal, occipital y frontal y en el hipocampo [20,53,54], que incluso puede estar presente en los estadios iniciales de la EA [54,55] y que parece ser mayor en los ovillos neurofibrilares, las neuritas distóficas y los astrocitos reactivos [55].

Te Koppele et al [56] no han encontrado diferencias de niveles de 8-OHdG entre el cerebro de los pacientes con EA y de los controles. Este producto sí está aumentado en los linfocitos [57-59] y se ha descrito como normal en los linfoblastos [60].

En el LCR se ha visto un aumento de la concentración de 8-OHdG en el ADN intacto y una disminución de la concentración del mismo en su forma libre [61,62] y un aumento de 8-hidroxi-guanosina (8-OHG) [63].

En lo que se refiere a estudios sobre las proteínas que intervienen en la reparación del ADN, Hermon et al [64] han encontrado un aumento de la concentración de los genes de las proteínas ERCC-80 y 89 en el cerebro de los pacientes con EA, lo que se ha interpretado como una posible respuesta al daño oxidativo de éste. Asimismo, las placas seniles de los cerebros de pacientes con EA se tiñen con el factor redox-1 (Ref-1), mientras que el nivel de tinción de los cerebros control es mínimo [65]. En las neuronas de los pacientes con EA (sobre todo piramidales pequeñas de las capas tres y cinco de la corteza), y en menor grado en los astrocitos, se ha encontrado un aumento de poli-ADP-ribosilación de proteínas nucleares, lo que sugiere un aumento de la actividad de reparación del ADN [66].

METALES DE TRANSICIÓN

Algunos autores han descrito un incremento de la concentración de hierro en el hipocampo [67], mientras que otros han observado concentraciones normales de hierro y ferritina en el córtex cerebral y el hipocampo de los pacientes con EA [68]. Sí parece

Tabla. Mecanismos defensivos contra la oxidación.

Unión a metales de transición
Ferritina
Transferrina
Hemosiderina
Ceruloplasmina
Neuromelanina
Interrupción de la cadena oxidativa (<i>chain-breakers</i>)
Superóxido dismutasas (SOD: Cu/Zn-SOD o SOD-1 citosólica; Mn-SOD o SOD-2 mitocondrial; Cu/Zn-SOD extracelular o SOD-3)
Catalasa
Glutatión-peroxidasa (GPx) y glutatión-reductasa (GR)
Reacción directa con radicales libres (<i>scavengers</i>)
Ácido ascórbico o vitamina C (paradójicamente, en concentraciones bajas actúa como prooxidante)
α -tocoferol o vitamina E
β -caroteno (en menor grado, vitamina A o retinol)
Ácido úrico
Melatonina (también actúa por estimulación de GPx)
Disminución de generación de radicales libres: proteína antiapoptótica Bcl-2

haber una acumulación de hierro y de aluminio en las placas seniles [68,69] y en los ovillos neurofibrilares [68,70], que podría contribuir al estrés oxidativo [71].

Estudios que han utilizado emisión de rayos X inducida por partículas (PIXE) han mostrado un aumento de las concentraciones de hierro, calcio, fósforo y sulfuro en las placas seniles y en el tejido circundante de los pacientes con EA [72]. En trabajos con resonancia magnética se ha encontrado un incremento de la concentración de hierro ligado a la ferritina en el caudado y el putamen, siendo normal en la corteza frontal [73].

El aumento del subtipo genético C2 de la transferrina en el córtex de los pacientes con EA puede facilitar el aumento de depósitos de hierro [74,75]. Una de las proteínas reguladoras del hierro, IRP-2, está aumentada en las lesiones intraneuronales, incluidos los ovillos neurofibrilares, las placas seniles y las fibrillas del neuropilo, mientras que la IRP-1 presenta niveles similares en el cerebro de los pacientes con EA y en los controles [76]. Las concentraciones de hierro [77] y de transferrina [78] son normales en el LCR. Los niveles plasmáticos de hierro se ven normales [77] o aumentados [36].

La concentración de ceruloplasmina está incrementada en el LCR [78], disminuida en las sustancias gris y blanca de la circunvolución temporal superior [79], y aumentada en el hipocampo, la corteza entorrinal y frontal y el putamen de los pacientes con EA [80]. Estudios con análisis de la activación de neutrones instrumental han mostrado una disminución de la concentración de cobre [81], un incremento de zinc y hierro [81,82] y de selenio y mercurio [82] en algunas áreas cerebrales, particularmente en el hipocampo y la amígdala. Los niveles de cobre en el LCR se han descrito normales [77] y los niveles séricos también se han descrito normales [77] o aumentados [83].

Los niveles de manganeso en el suero y en el LCR son normales [77] y los de zinc se han encontrado normales en el suero y disminuidos en el LCR, hecho que se ha interpretado como resultado de la interacción del zinc con la proteína amiloide β o con la proteína precursora del amiloide (APP) [77].

Un dato potencialmente interesante es la capacidad de generación de radicales libres en los leucocitos polimorfonucleares humanos que tienen las partículas de aluminio-silicato, si bien esto puede no ser extrapolable a la etiopatogenia de la EA [84].

HEM-OXIGENASA

La hem-oxigenasa es una enzima que degrada al prooxidante hem, y se comporta por ello como un factor defensivo contra los procesos oxidativos. Dicha enzima aumenta en los cerebros de los pacientes con EA, y se colocaliza con los ovillos neurofibrilares, las neuritas de las placas seniles, la degeneración granulo-vacuolar, las fibrillas del neuropilo y los astrocitos positivos para la tinción con la proteína fibrilar ácida glial [85,86]. También se ve incrementada en el epitelio olfatorio [22].

La APP se une a la hem-oxigenasa e inhibe su actividad enzimática, lo que aumenta la toxicidad de aquella [87,88]. Por otra parte, el amiloide 1-40 y el amiloide 1-42 aumentan los niveles de ARN mensajero (ARNm) y de proteínas para hem-oxigenasa-1 en la astrogliá de rata en cultivo [89].

ÓXIDO NÍTRICO (NO)

Los niveles de nitratos y nitritos se han encontrado disminuidos en la corteza frontal de los pacientes con EA comparados con los controles jóvenes [12], y resultan normales en el LCR y en el plasma de éstos comparados con los controles de edad y sexo similares [90].

En los ovillos neurofibrilares de pacientes con EA se ha detectado nitrotirosina, pero no en los cerebros de los controles sin dichas estructuras, lo que implica al NO y a la formación del radical libre peroxinitrito en la patogenia de la EA asociada al estrés oxidativo [91,92]. La nitrotirosina se ha detectado en las neuronas, los astrocitos y los vasos sanguíneos en los pacientes con EA y no en los controles, y se colocaliza con la expresión anormal de sintasa de NO (NOS) neuronal en las células corticales piramidales [93].

Los productos finales de glicación avanzada se colocalizan con la NOS inducible en los pacientes con EA [94], en los cuales se ha descrito un aumento de los niveles cerebrales del producto de nitración 5-nitro- γ -tocopherol [95].

Los niveles de dimetilargininasa, que intervienen en la regulación de la actividad de la NOS, aumentan en las neuronas de los pacientes con EA sometidas a estrés oxidativo [96] y disminuyen [97] o son normales [98] en el LCR de los pacientes con EA.

La producción de NO por macrófagos humanos parece que se ve estimulada tanto por la apoE como por el amiloide β [99], el cual también aumenta la producción de NO por astrocitos [100]. Finalmente, se ha descrito la presencia de inmunorreactividad a 3-nitrotirosina en el epitelio olfatorio de los pacientes con EA, lo que no se observa en los controles no dementes [101].

MECANISMOS DEFENSIVOS CONTRA LA OXIDACIÓN

La actividad de monoaminoxidasa B disminuye en el córtex frontal, temporal y parietal [102].

Los datos con respecto a las actividades de superóxido dismutasas (SOD) y catalasa en el córtex son controvertidos [7,103,104]. Gsell et al [104] encontraron un aumento de la actividad de SOD en el núcleo basal de Meynert en relación con la edad, pero sin diferencias entre los pacientes con EA y los controles, así como una reducción de la actividad de catalasa en el córtex parietotemporal, los ganglios basales y la amígdala de los pacientes con EA. Marcus et al [11] hallaron una disminución de SOD en la corteza frontal y temporal y de catalasa en la corteza temporal. Aksenov et al [105] describieron normalidad del ARNm para Mn-SOD y un aumento del de Cu/Zn-SOD, catalasa, GPx y GR en el hipocampo y en el lóbulo parietal inferior.

Se ha descrito un aumento de la inmunorreactividad a los anticuerpos policlonales contra Cu/Zn-SOD, Mn-SOD y catalasa en las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, con un patrón similar al observado para anticuerpos antiubiquitina [71]. Furuta et al [106] han descrito una mayor reactividad a Cu/Zn-SOD en las neuronas piramidales y a Mn-SOD en los astrocitos reactivos en el proceso de neurodegeneración, que se coexpresan con la proteína tau.

Las actividades de GPx y GR aumentan en el cerebro según algunos autores [10], mientras que otros describen una actividad normal de GPx en varias áreas cerebrales [11]. La actividad de la glutatión-transferasa está disminuida en la amígdala, el hipocampo y el parahipocampo, el lóbulo parietal inferior, el núcleo basal de Meynert y el LCR ventricular según un estudio [107] y es normal en el hipocampo según otro [109]. Las concentraciones de glutatión se han visto normales en el plasma [109] y el LCR [110] y en los linfoblastos de los pacientes con EA y las mutaciones del gen *APP* [111].

Ceballos-Picot et al [33] han encontrado actividades normales de Cu/Zn-SOD, GPx y GR y concentraciones normales de selenio en los eritrocitos, mientras que describieron aumento de las concentraciones plasmáticas de GPx en los pacientes con EA. Bourdel-Marchasson et al [35] describieron actividades normales de Cu/Zn-SOD y GPx, y Repetto et al [112] encontraron aumento de la actividad de catalasa en los eritrocitos. Meseguer et al [113] hallaron concentraciones de selenio normales en el plasma y en el LCR. Famulari et al [114] describieron un aumento de las concentraciones hemáticas de Cu/Zn-SOD, catalasa, glutatión y de la capacidad antioxidante en los pacientes con EA, mientras que Thome et al [115] detectaron una disminución de Mn-SOD y normalidad de Cu/Zn-SOD y lactoferrina en el suero. De Leo et al [116] describieron aumento de la expresión de ARNm de la Mn-SOD en los linfocitos. La actividad total de SOD se ha presentado como normal [36] o disminuida [39].

La inmunorreactividad de Cu/Zn-SOD y Mn-SOD ha aumentado en el epitelio olfatorio de los pacientes con EA con respecto a los controles, dato que podría ser un interesante marcador de dicha enfermedad [117].

La concentración de vitamina E se ha encontrado disminuida [118,119] o normal [32] en el LCR y disminuida [35,59,119,121] o aumentada [37] en el plasma. Los niveles plasmáticos de retinol están disminuidos [35,59,121,122], los de vitamina C son normales [120], disminuidos [59,121,122] o aumentados [37], y los de β -caroteno son normales [120] o disminuidos [59,121,122]. Los niveles del antioxidante ácido úrico en el plasma son normales [32] o disminuidos [121]. En un estudio reciente se ha descrito una reducción de los niveles de retinol, vitaminas E y C, el β -caroteno y de ácido úrico en los pacientes con un deterioro cognitivo leve similar al que los mismos autores encon-

traron en los pacientes con EA [121]. Según un único estudio, el consumo de dosis altas de vitaminas E y C parece reducir el riesgo de padecer EA [123].

La concentración de coenzima Q₁₀ está aumentada en el cerebro, lo que se ha interpretado como una posible respuesta de intento de protección contra el estrés oxidativo [124], y los niveles plasmáticos se han encontrado normales [125].

La concentración de la tiorredoxina está disminuida y la actividad de la enzima tiorredoxina-reductasa aumentada en el cerebro de los pacientes con EA. Esta última enzima tiene un papel protector contra la toxicidad del amiloide β en los cultivos de las neuronas del hipocampo [126]. La concentración de quinona-reductasa (NQO1) está aumentada en las neuronas del hipocampo y en los ovillos neurofibrilares [127], al igual que la actividad de la ubiquinona-oxidoreductasa en las neuronas piramidales del hipocampo [128,129].

COMPLEJOS MITOCONDRIALES

Algunos autores han descrito disminución de la actividad del complejo IV (citocromo-oxidasa o COX) mitocondrial en el cerebro [130-132] y en las plaquetas [133,134], si bien otros estudios no encontraron diferencias significativas en la actividad de COX en el cerebro [135,139], las plaquetas [140] y los linfocitos [141] de los pacientes con EA. La expresión del ARNm que codifica algunas de las subunidades de la COX ha disminuido [142,143] y la inhibición farmacológica selectiva de la COX en un modelo animal es capaz de causar algunas alteraciones de la memoria similares a las de la EA [144].

Se ha descrito una reducción de la actividad de COX, un aumento de la producción de radicales libres y de la actividad de las enzimas antioxidantes como la GPx, GR y SOD en los híbridos transmitocondriales (híbridos de citoplasma de células de teratocarcinoma a los que se le ha sustituido su ADN mitocondrial por el de células de sujetos a estudio) de plaquetas de los pacientes con EA con respecto a los controles [145]. Este hallazgo supondría que la disminución de la actividad de la COX podría estar determinada por el ADN mitocondrial.

En el cerebro de pacientes con EA se ha detectado un aumento de las mutaciones puntuales del ADN mitocondrial en la corteza parietal, el hipocampo y el cerebelo [146], pero algunos estudios no encontraron la mutación 414 en el cerebro, la sangre y los fibroblastos [147]. Ser portador o no del alelo apoE-ε4 parece relacionarse con los haplogrupos del ADN mitocondrial [148].

PAPEL DE LA PROTEÍNA AMILOIDE β EN EL ESTRÉS OXIDATIVO

La aplicación aguda y crónica de los fragmentos 25-35 y 1-42 del amiloide β a cultivos de células del córtex cerebral [149,153] y los procesos de glicación de la proteína tau con los filamentos pareados helicoidales inducen estrés oxidativo [154].

Los fragmentos 1-42 y 1-40 de proteína amiloide β humana son capaces de generar por sí mismos una producción de peróxido de hidrógeno por un mecanismo que involucra la reducción de Fe³⁺ o Cu²⁺ mediante una reacción de Fenton [155,156]. El fragmento 25-35 de proteína amiloide β es capaz también de inducir un daño oxidativo del ADN mitocondrial [157], así como inducir la muerte neuronal apoptótica, que es mediada por el peróxido de hidrógeno, HNE y caspasa-3 y que puede ser prevenida por vitamina E y N-acetilcisteína [158,159].

En modelos de ratones transgénicos de EA con aumento de la expresión de la APP y en otros modelos experimentales se ha observado aumento del daño oxidativo [160], de la peroxidación lipídica [161] –que precede a la formación de la placa amiloide [30,162]–, de la producción de nitrotirosina [161] y de la expresión de Cu/Zn-SOD y de hem-oxigenasa-1 en los alrededores de los depósitos de amiloide β [163]. También se ha descrito aumento del estrés oxidativo en los ratones transgénicos con mutaciones de presenilina-1 [164].

El pretratamiento con algunos antioxidantes como la idebenona y el α-tocoferol parece prevenir la aparición de trastornos de aprendizaje y memoria causados por el amiloide β (1-42) en ratas [165]. La vitamina E también parece prevenir el daño oxidativo a las proteínas inducido por el amiloide β 25-35 [165]. Algunos estudios no mostraron aumento de la viabilidad de las células en el cultivo del tratamiento con vitamina E, al contrario de lo que sucede con la N-acetilcisteína, la ciclosporina y el ditiotreitól, que sí tienen un efecto protector [166]. No obstante, otros estudios han demostrado un efecto protector tanto de la vitamina E como de los inhibidores de caspasa-3 [167].

OTRAS ALTERACIONES

Se ha descrito aumento de la actividad de las enzimas glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa [168] y 6-fosfogluconato-dehidrogenasa [168,169] (enzimas que intervienen en la vía hexosa-monofosfato) en el cerebro de los pacientes con EA, se sugiere que este hallazgo se debe a un aumento del metabolismo de los peróxidos cerebrales. Sin embargo, los complejos piruvato-dehidrogenasa, alfa-cetoglutarato-dehidrogenasa y citocromo-oxidasa, enzimas que participan en el ciclo de Krebs, están disminuidos [170].

La actividad de la fosfatasa ácida en el cerebro de los pacientes con EA está aumentada, especialmente en las placas seniles [171]. También se ha visto incrementada en el LCR [171]. Los niveles de bilirrubina, antioxidante catalizado por la hemoxigenasa, también están aumentados en el LCR [172]. Recientemente se ha descrito disminución de los niveles plasmáticos de melatonina [36].

La expresión del protooncogén Bcl-2, que participa en la muerte celular apoptótica, está aumentada en el cerebro de los pacientes con EA, lo que se ha interpretado también como un posible mecanismo defensivo contra la oxidación [173]. Las células del neuroblastoma humano que sobreexpresan la Bcl-xL están relativamente protegidas del daño oxidativo y apoptosis inducidos por amiloide β [174].

El ser portador del genotipo apoE-ε4 no parece influir en los niveles de la mayoría de antioxidantes y marcadores de lipoperoxidación (MDA, vitamina E, ácido úrico, glutatión reducido, GPx, SOD y catecol-ortometil-transferasa), con excepción de la disminución del ácido úrico plasmático y de la catecol-ortometil-transferasa en los eritrocitos [175]. Sin embargo, sí parece influir en el desarrollo del estrés oxidativo inducido por amiloide β [176]. En los animales transgénicos con deficiencia de apoE-ε4 se ha descrito un aumento de TBARS y una disminución del α-tocoferol y de la actividad de SOD en el hipocampo [177]. La producción de NO parece ser mayor en los animales transgénicos que expresan apoE-ε4 y en los macrófagos de humanos portadores de dicho alelo cuando se comparan con los equivalentes de apoE-ε3 [178].

CONCLUSIONES

En los últimos años se han presentado numerosos datos que parecen sugerir un posible papel del estrés oxidativo en la patogénesis de la EA. Éstos incluyen la demostración de un aumento de los procesos oxidativos de los lípidos, las proteínas y el ADN,

alteraciones en las concentraciones de algunos factores prooxidantes y antioxidantes en el cerebro y en otros tejidos, alteraciones de la función mitocondrial y del papel del amiloide β y la APP en los procesos oxidativos en modelos experimentales (cultivos de neuronas corticales y animales transgénicos).

BIBLIOGRAFÍA

- Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119: 598-620.
- Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem* 1992; 59: 1609-23.
- Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J* 1995; 9: 526-33.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *Lancet* 1984; 1: 1396-8.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen radicals and the nervous system. *Trends Neurosci* 1985; 8: 22-6.
- Jiménez-Jiménez FJ, De Bustos F, Gasalla T, Ortí-Pareja M. Estrés oxidativo y sistema nervioso central. *Neurología* 1996; 11 (Supl 3): 13-22.
- Subbarao KV, Richardson JS, Ang LC. Autopsy samples of Alzheimer's cortex show increased peroxidation in vitro. *J Neurochem* 1990; 55: 342-5.
- Hajimohammadreza I, Brammer M. Brain membrane fluidity and lipid peroxidation in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1990; 112: 333-7.
- Palmer AM, Burns MA. Selective increase in lipid peroxidation in the inferior temporal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1994; 645: 338-42.
- Lovell MA, Ehmann WD, Butler SM, Markesbery WR. Elevated thiobarbituric acid reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 1594-601.
- Marcus DL, Thomas C, Rodríguez C, Simberkoff K, Tsai JS, Strafaci JA, et al. Increased peroxidation and reduced antioxidant enzyme activity in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1998; 150: 40-4.
- DiCiero Miranda M, De Bruin VM, Vale MR, Viana GS. Lipid peroxidation and nitrite plus nitrate levels in brain tissue from patients with Alzheimer's disease. *Gerontology* 2000; 46: 179-84.
- Karelson E, Bogdanovic N, Garlind A, Winblad B, Zilmer K, Kullisaar T, et al. The cerebrospinal areas in normal brain aging and in Alzheimer's disease: noticeable differences in the lipid peroxidation level and in antioxidant defense. *Neurochem Res* 2001; 26: 353-61.
- Dei R, Takeda A, Niwa H, Li M, Nakagomi Y, Watanabe M, et al. Lipid peroxidation and advanced glycation end products in the brain in normal aging and in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002; 104: 113-22.
- Yu WF, Nordberg A, Ravid R, Guan ZZ. Correlation of oxidative stress and the loss of the nicotinic receptor alpha 4 subunit in the temporal cortex of patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2003; 338: 13-6.
- Sayre LM, Zelasko DA, Harris PL, Perry G, Salomon RG, Smith MA. 4-hydroxynonenal-derived advanced lipid peroxidation and products are increased in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1997; 68: 2092-97.
- Markesbery WR, Lovell MA. Four-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, is increased in the brain in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 33-6.
- Gotz ME, Wacker M, Luckhaus C, Wanek P, Tatschner T, Jellinger K, et al. Unaltered brain levels of 1,N2-propanodeoxyguanosine adducts of trans-4-hydroxynonenal in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2002; 324: 49-52.
- Pratico D, MY Lee V, Trojanowski JQ, Rokach J, Fitzgerald GA. Increased F2-isoprostanes in Alzheimer's disease: evidence for enhanced lipid peroxidation in vivo. *FASEB J* 1998; 12: 1777-83.
- Lyras L, Cairns NJ, Jenner A, Jenner P, Halliwell B. An assessment of oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in brain from patients with Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1997; 68: 2061-9.
- Reich EE, Markesbery WR, Roberts LJ 2nd, Swift LL, Morrow JD, Montine TJ. Brain regional quantification of F-ring and D-/E-ring isoprostanes and neuroprostanes in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2001; 158: 293-7.
- Perry G, Castellani RJ, Smith MA, Harris PL, Kubat Z, Ghanbari K, et al. Oxidative damage in the olfactory system in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003; 106: 552-6.
- Praprotnik D, Smith MA, Richey PL, Vinters HV, Perry G. Plasma membrane fragility in dystrophic neuritis in senile plaques of Alzheimer's disease: an index of oxidative stress. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 91: 1-5.
- Mecocci P, Cherubini A, Beal MF, Cecchetti R, Chionne F, Polidori MC, et al. Altered mitochondrial membrane fluidity in AD brain. *Neurosci Lett* 1996; 207: 129-32.
- Mecocci P, Beal MF, Cecchetti R, Polidori MC, Cherubini A, Chionne F, et al. Mitochondrial membrane fluidity and oxidative damage to mitochondrial DNA in aged and AD human brain. *Mol Chem Neurobiol* 1997; 31: 53-64.
- Prasad MR, Novell MA, Yatin M, Dhillon H, Markesbery WR. Regional membrane phospholipids alterations in Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 1998; 23: 81-8.
- Guan Z, Wang Y, Cairos NJ, Lantos PL, Dallner G, Sindelar PJ. Decrease and structural modifications of phosphatidylethanolamine plasmalogen in the brain with Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 740-7.
- Mulder C, Wahlund LO, Teerlink T, Blomberg M, Veerhuis R, Van Kamp GJ, et al. Decreased lysophosphatidylcholine/phosphatidylcholine ratio in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2003; 110: 949-55.
- Montine TJ, Huang DY, Valentine WM, Amarnath V, Saunders A, Weisgraber KH, et al. Crosslinking of apolipoprotein E by products of lipid peroxidation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 202-10.
- Pratico D, Urdu K, Leight S, Trojanowski JQ, Lee VM. Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer amyloidosis. *J Neurosci* 2001; 21: 4183-7.
- Novell MA, Ehmann WD, Mattson MP, Markesbery WR. Elevated 4-hydroxynonenal in ventricular fluid in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 457-61.
- Ahlskog JE, Uitti RJ, Low PA, Tyce GM, Nickander KK, Petersen RC, Kokmen E. No evidence for systemic oxidant stress in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Mov Disord* 1995; 10: 566-73.
- Ceballos-Picot I, Merad-Boudia M, Nicole A, Thevenin M, Hellier G, Legrain S, Berr C. Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of Alzheimer's type: place of the extracellular glutathione peroxidase. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 579-87.
- McGrath LT, McGleenon BM, Brennan S, McColl D, McLroy S, Passmore AP. Increased oxidative stress in Alzheimer's disease as assessed with 4-hydroxynonenal but not malondialdehyde. *QJM* 2001; 94: 485-90.
- Bourdel-Marchasson I, Delmas-Beavieux MC, Peuchant E, Richard-Harston S, Decamps A, Reigner B, et al. Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients. *Age Ageing* 2001; 30: 235-41.
- Ozcankaya R, Delibas N. Malondialdehyde, superoxide dismutase, melatonin, iron, copper, and zinc blood concentrations in patients with Alzheimer disease: cross-sectional study. *Croat Med J* 2002; 43: 28-32.
- Polidori MC, Mecocci P. Plasma susceptibility to free radical-induced antioxidant consumption and lipid peroxidation is increased in very old subjects with Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis* 2002; 4: 517-22.
- Feillet-Coudray C, Tourtauchaux R, Niculescu M, Rock E, Tauveron I, Alexandr-Gouabau MC, et al. Plasma levels of 8-epiPGF2alpha, an in vivo marker of oxidative stress, are not affected by aging or Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 463-9.
- Ihara Y, Hayabara T, Sasaki K, Fujisawa Y, Kawada R, Yamamoto T, et al. Free radicals and superoxide dismutase in blood of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 1997; 153: 76-81.
- Bermejo P, Gómez-Serranillos P, Santos J, Pastor E, Gil P, Martín-Aragón S. Determination of malonaldehyde in Alzheimer's disease: a comparative study of high-performance liquid chromatography and thiobarbituric acid test. *Gerontology* 1997; 43: 218-22.
- Pratico D, Clark CM, Liun F, Rokach J, Lee VY, Trojanowski JQ. Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 972-76.
- Carney JM, Smith CD, Carney AM, Butterfield DA. Aging and oxygen-induced modifications in brain biochemistry and behavior. *Ann NY Acad Sci* 1994; 738: 44-53.
- Hensley K, Hall N, Suramanian R, Cole P, Harris M, Aksenov M, et al. Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histo-

- pathology and biomarkers of protein oxidation. *J Neurochem* 1995; 65: 2146-56.
44. Aksenova MV, Aksenov MY, Payne RM, Trojanowski JQ, Schmidt ML, Carney JM, et al. Oxidation of cytosolic proteins and expression of creatine kinase BB in frontal lobe in different neurodegenerative disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 158-65.
 45. Gabbita SP, Aksenov MY, Novell MA, Markesbery WR. Decrease in peptide methionine sulfoxide reductase in Alzheimer's disease brain. *J Neurochem* 1999; 73: 1660-6.
 46. Aksenov MY, Aksenova MV, Butterfield DA, Geddes JW, Markesbery WR. Protein oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2001; 103: 373-83.
 47. Korolainen MA, Goldsteins G, Alafuzoff I, Koistinaho J, Pirttila T. Proteomic analysis of protein oxidation in Alzheimer's disease brain. *Electrophoresis* 2002; 23: 3428-33.
 48. Smith MA, Sayre LM, Anderson VE, Harris PL, Beal MF, Kowall N, et al. Cytochemical demonstration of oxidative damage in Alzheimer's disease by immunohistochemical enhancement of the carbonyl reaction with 2,2-dinitrophenylhydrazine. *J Histochem Cytochem* 1998; 46: 731-5.
 49. Balcz B, Kirchner L, Cairns N, Fountoulakis M, Lubec G. Increased brain protein levels of carbonyl reductase and alcohol dehydrogenase in Down syndrome and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2001; 61 (Suppl): S193-201.
 50. Shuvaev VV, Laffont I, Serot JM, Fujii J, Taniguchi N, Siest G. Increased protein glycation in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 397-402.
 51. Gasic-Milenkovic J, Loske C, Munich G. Advanced glycation end-products cause lipid peroxidation in the human neuronal cell line SH-SY5Y. *J Alzheimer Dis* 2003; 5: 25-30.
 52. Mecocci P, MacGarvey U, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994; 36: 747-51.
 53. Gabbita SP, Lovell MA, Markesbery WR. Increased nuclear DNA oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1998; 71: 2034-40.
 54. Nunomura A, Perry G, Aliev G, Hirai K, Takeda A, Balraj EK, et al. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 759-67.
 55. Iida T, Furuta A, Nishioka K, Nakabeppu Y, Iwaki T. Expression of 8-oxoguanine DNA glucosylase is reduced and associated with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002; 103: 20-5.
 56. Te Koppele JM, Lucassen PJ, Sakke AN, Van Asten JG, Ravid R, Swaab DF, et al. 8OHdG levels in brain do not indicate oxidative DNA damage in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 819-26.
 57. Mecocci P, Polidori MC, Ingegneri T, Cherubini A, Chionne F, Cecchetti R, et al. Oxidative damage to DNA in lymphocytes from AD patients. *Neurology* 1998; 51: 1014-7.
 58. Morocz M, Kalman J, Juhasz A, Sinko I, McGlynn AP, Downes CS, et al. Elevated levels of oxidative DNA damage in lymphocytes from patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 47-53.
 59. Mecocci P, Polidori MC, Cherubini A, Ingegneri T, Mattioli P, Catani M, et al. Lymphocyte oxidative DNA damage and plasma antioxidants in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 794-8.
 60. Lahiri DK, Xy Y, Klaunig J, Baiyewu O, Ogunniyi A, Hall K, et al. Effect of oxidative stress on DNA damage and beta-amyloid precursor proteins in lymphoblastoid cell lines from a Nigerian population. *Ann NY Acad Sci* 1999; 893: 331-6.
 61. Lovell MA, Gabbita SP, Markesbery WR. Increased DNA oxidation and decreased levels of repair products in Alzheimer's disease ventricular CSF. *J Neurochem* 1999; 72: 771-6.
 62. Lovell MA, Markesbery WR. Ratio of 8-hydroxyguanine in intact DNA to free 8-hydroxyguanine is increased in Alzheimer disease ventricular cerebrospinal fluid. *Arch Neurol* 2001; 58: 392-6.
 63. Abe T, Tohgi H, Isobe C, Murrata T, Sato C. Remarkable increase in the concentration of 8-hydroxyguanosine in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2002; 70: 447-50.
 64. Hermon M, Cairns N, Egly JM, Fery A, Dabudova O, Lubec G. Expression of DNA excision-repair-cross-complementing proteins p80 and p89 in brain of patients with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1998; 251: 45-8.
 65. Tan Z, Sun N, Schreiber SS. Immunohistochemical localization of redox factor-1 (Ref-1) in Alzheimer's hippocampus. *Neuroreport* 1998; 9: 2749-52.
 66. Love S, Barber R, Wilcock GK. Increased poly(ADP-ribosylation) of nuclear proteins in Alzheimer's disease. *Brain* 1999; 122: 247-53.
 67. Morris CM, Kerwin JM, Edwardson JA. Non haem iron histochemistry of the normal and Alzheimer's disease hippocampus. *Neurodegeneration* 1994; 3: 267-75.
 68. Jellinger K, Paulus W, Grundke-Iqbal I, Riederer P, Youdim MB. Brain iron and ferritin in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1990; 2: 327-40.
 69. Youdim MBH. Iron in the brain: implications for Parkinson's and Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med* 1988; 55: 97-101.
 70. Good PF, Perl DP, Bierer LM, Schmeidler J. Selective accumulation of aluminum and iron in the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: a laser microprobe (LAMMA) study. *Ann Neurol* 1992; 31: 286-92.
 71. Pappolla MA, Omar RA, Kim KS, Robakis NK. Immunohistochemical evidence of antioxidant stress in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1992; 140: 621-28.
 72. Watt F. Nuclear microscope analysis in Alzheimer's and Parkinson's disease: a review. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand)* 1996; 42: 17-26.
 73. Bartzokis G, Tishler TA. MRI evaluation of basal ganglia ferritin iron and neurotoxicity in Alzheimer's and Huntington's disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand)* 2000; 46: 821-33.
 74. Van Rensburg SJ, Carstens ME, Potocnik FC, Aucamp AK, Taljaard JJ. Increased frequency of the transferrin C2 subtype in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1993; 4: 1269-71.
 75. Van Rensburg SJ, Carstens ME, Potocnik FC, Van der Spuy G, Van der Walt BJ, Taljaard JJ. Transferrin C2 and Alzheimer's disease: another piece of the puzzle found? *Med Hypotheses* 1995; 44: 268-72.
 76. Smith MA, Wehr K, Harris PL, Siedlak SL, Connor JR, Perry G. Abnormal localization of iron regulatory protein in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1998; 788: 232-6.
 77. Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, Aguilar MV, Meseguer I, Mateos-Vega CJ, González-Muñoz MJ, et al. Cerebrospinal fluid levels of transition metals in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998; 105: 479-88.
 78. Loeffler DA, DeMaggio AJ, Juneau PL, Brickman CM, Mashour GA, Finkelman JH, et al. Ceruloplasmin is increased in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease but not Parkinson's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994; 8: 190-7.
 79. Connor JR, Tucker P, Johnson M, Snyder B. Ceruloplasmin levels in the human superior temporal gyrus in aging and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1993; 159: 88-90.
 80. Loeffler DA, LeWitt PA, Juneau PL, Sima AA, Nguyen HU, DeMaggio AJ, et al. Increased regional brain concentrations of ceruloplasmin in neurodegenerative disorders. *Brain Res* 1996; 738: 265-74.
 81. Deibel MA, Ehmann WD, Markesbery WR. Copper, iron, and zinc imbalances in severely degenerated brain regions in Alzheimer's disease: possible relation to oxidative stress. *J Neurol Sci* 1996; 143: 137-42.
 82. Cornett CR, Markesbery WR, Ehmann WD. Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology* 1998; 19: 339-45.
 83. Squitti R, Lupoi D, Pasqueletti P, Dal Forno G, Vernieri F, Chiovranda P, et al. Elevation of serum copper levels in Alzheimer's disease. *Neurology* 2002; 59: 1153-61.
 84. Evans PH, Klinowski J, Yano E, Urano N. Alzheimer's disease: a pathogenic role for aluminosilicate-induced phagocytic free radicals. *Free Radic Res Commun* 1989; 6: 317-21.
 85. Smith MA, Kutty RK, Richey PL, Yan SD, Stern D, Chader GJ, et al. Heme oxygenase-1 is associated with the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1994; 145: 42-7.
 86. Schipper HM, Cisse S, Stopa EG. Expression of heme oxygenase-1 in the senescent and Alzheimer's-diseased brain. *Ann Neurol* 1995; 37: 758-68.
 87. Takahashi M, Snyder SH. Interaction of amyloid precursor proteins and heme oxygenase. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14 (Suppl) 1: S67-71.
 88. Takahashi M, Dore S, Ferris CD, Tomita T, Sawa A, Wolosker H, et al. Amyloid precursor proteins inhibit heme oxygenase activity and augment neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Neuron* 2000; 28: 461-73.
 89. Ham D, Schipper HM. Heme oxygenase-1 induction and mitochondrial iron sequestration I astroglia exposed to amyloid peptides. *Cell Moll Biol* 2000; 46: 587-96.
 90. Navarro JA, Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, Benito-León J, Ortí-Parera J, Gasalla T, et al. Cerebrospinal fluid nitrate levels in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 411-4.
 91. Good PF, Werner P, Hay A, Olanow CW, Perl DP. Evidence of neuronal oxidative damage in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996; 149: 21-8.
 92. Smith MA, Richey Haris PL, Sayre LM, Beckman JS, Perry G. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1997; 17: 2653-7.
 93. Luth HJ, Munch G, Arendt T. Aberrant expression of NOS isoforms in Alzheimer's disease is structurally related to nitrotyrosine formation. *Brain Res* 2002; 953: 135-43.
 94. Wong A, Luth HJ, Deuther-Conrad W, Dukic-Stefanovic S, Gasic-Milenkovic J, Arendt T, et al. Advanced glycation endproducts co-localize with inducible nitric oxide synthase in Alzheimer's disease. *Brain Res* 2001; 920: 32-40.

95. Williamson KS, Gabbita SP, Mou S, West M, Pye QN, Markesbery WR, et al. The nitration product 5-nitro-gamma-tocopherol is increased in the Alzheimer brain. *Nitric Oxide* 2002; 6: 221-7.
96. Smith MA, Vasak M, Knipp M, Castellani RJ, Perry G. Dimethylargininase, a nitric oxide regulatory protein, in Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 898-902.
97. Abe T, Tohgi H, Murata T, Isobe C, Sato C. Reduction in asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in the cerebrospinal fluid during aging and in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2001; 312: 177-9.
98. Mulder C, Wahlund LO, Blomberg M, De Jong S, van Kamp GJ, Scheltens P, et al. Alzheimer's disease is not associated with altered concentrations of the nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine in cerebrospinal fluid. *J Neural Transm* 2002; 109: 1203-8.
99. Vitek MP, Snell J, Dawson H, Colton CA. Modulation of nitric oxide production in human macrophages by apolipoprotein-E and amyloid-beta peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 391-4.
100. Akama KT, Albanese C, Pestell RG, Van Eldik LJ. Amyloid beta-peptide stimulates nitric oxide production in astrocytes through an NFkB-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 5795-800.
101. Getchell ML, Shah DS, Buch SK, Davis DG, Getchell TV. 3-nitrotyrosine immunoreactivity in olfactory receptor neurons of patients with Alzheimer's disease: implications for impaired odor sensitivity. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 663-73.
102. Saura J, Luque JM, Cesura AM, Da Prada M, Chan Palay V, Huber G, et al. Increased monoamine oxidase B activity in plaque associated astrocytes of Alzheimer brains revealed by quantitative enzyme radioautography. *Neuroscience* 1994; 62: 15-30.
103. Chen L, Richardson JS, Caldwell JE, Ang LC. Regional brain activity of free radical defense enzymes in autopsy samples from patients with Alzheimer's disease and from nondemented controls. *Int J Neurosci* 1994; 75: 83-90.
104. Gsell W, Conrad R, Hieckthier M, Sofic E, Frolich L, Wichart I, et al. Decreased catalase activity but unchanged superoxide dismutase activity in brains of patients with dementia of Alzheimer type. *J Neurochem* 1995; 64: 1216-23.
105. Aksenov MY, Tucker HM, Nair P, Aksenova MV, Butterfield DA, Estus S, Markesbery WR. The expression of key oxidative stress-handling genes in different brain regions in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 1998; 11: 151-64.
106. Furuta A, Price DL, Pardo CA, Troncoso JC, Xu ZS, Taniguchi N, et al. Localization of superoxide dismutases in Alzheimer's disease and Down's syndrome neocortex and hippocampus. *Am J Pathol* 1995; 146: 357-67.
107. Lovell MA, Xie C, Markesbery WR. Decreased glutathione transferase activity in brain and ventricular fluid in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51: 1562-6.
108. Aksenov MY, Markesbery WR. Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2001; 302: 141-5.
109. McCaddon A, Hudson P, Hill D, Barber J, Lloyd A, Davies G, et al. Alzheimer's disease and total plasma amino thiols. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 254-60.
110. Konings CH, Kuiper MA, Teerlink T, Mulder C, Scheltens P, Wolters EC. Normal cerebrospinal fluid glutathione concentrations in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 168: 112-5.
111. Cecchi C, Latorraca S, Sorbi S, Iantomasi T, Favilli F, Vincenzini MT, et al. Glutathione level is altered in lymphoblasts from patients with familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1999; 275: 152-4.
112. Repetto MG, Reides CG, Evelson P, Kohan S, De Lustig ES, Llesuy SF. Peripheral markers of oxidative stress in probable Alzheimer patients. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 643-9.
113. Meseguer I, Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, Aguilar MV, Mateos-Vega CJ, González-Muñoz MJ, et al. Cerebrospinal fluid levels of selenium in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1999; 106: 309-15.
114. Famulari AL, Marschoff EF, Llesuy SF, Kohan S, Serra JA, Domínguez RO, et al. The antioxidant enzymatic blood profile in Alzheimer's and vascular diseases. Their association and a possible assay to differentiate demented subjects and controls. *J Neurol Sci* 1996; 141: 69-78.
115. Thome J, Gsell W, Rosler M, Kornhuber J, Frolich L, Hashimoto E, et al. Oxidative-stress associated parameters (lactoferrin, superoxide dismutases) in serum of patients with Alzheimer's disease. *Life Sci* 1997; 60: 13-19.
116. De Leo ME, Borrello W, Passantino M, Palazzotti B, Mordente A, Daniele A, et al. Oxidative stress and overexpression of manganese superoxide dismutase in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1998; 250: 173-6.
117. Kulkarni-Narla A, Getchell TV, Schmitt FA, Getchell ML. Manganese and copper-zinc superoxide dismutases in the human olfactory mucosa: increased immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1996; 140: 115-25.
118. Tohgi H, Abe T, Nakanishi M, Hamato F, Sasaki K, Takahashi S. Concentrations of alpha-tocopherol and its quinone derivative in cerebrospinal fluid from patients with vascular dementia of the Binswanger type and Alzheimer type dementia. *Neurosci Lett* 1994; 174: 73-6.
119. Jiménez-Jiménez FJ, De Bustos F, Molina JA, Benito-León J, Tallón-Barranco A, Gasalla T, et al. Cerebrospinal fluid levels of alpha-tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1997; 104: 703-10.
120. Sinclair AJ, Bayer AJ, Johnston J, Warner C, Maxwell SR. Altered plasma antioxidant status in subjects with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 840-5.
121. Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A, Mariani E, Mattioli P, Cherubini A, et al. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 915-9.
122. Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, De Bustos F, Ortí-Pareja M, Benito-León J, Tallón-Barranco A, et al. Serum levels of beta-carotene, alpha-carotene and vitamin A in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 1999; 6: 495-7.
123. Morris MC, Beckett LA, Scherr PA, Hebert LE, Bennett DA, Field TS, et al. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12: 121-6.
124. Edlund C, Soderberg M, Kristensson K. Isoprenoids in aging and neurodegeneration. *Neurochem Int* 1994; 25: 35-8.
125. De Bustos F, Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, García-Redondo A, Gómez-Escalonilla C, Porta-Etessam J, et al. Serum levels of coenzyme Q10 in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2000; 107: 233-9.
126. Lovell MA, Xie C, Gabbita SP, Markesbery WR. Decreased thioredoxin and increased thioredoxin reductase levels in Alzheimer's disease brain. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 418-27.
127. Raina AK, Templeton DJ, Deak JC, Perry G, Smith MA. Quinone reductase (NQO1), a sensitive redox indicator, is increased in Alzheimer's disease. *Redox Rep* 1999; 4: 23-7.
128. Wang Y, Santa-Cruz K, DeCarli C, Johnson JA. NAD(P)H:quinone oxidoreductase activity is increased in hippocampal pyramidal neurons of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 525-31.
129. SantaCruz KS, Yazlovitskaya E, Collins J, Johnson J, DeCarli C. Regional NAP(P)H:quinone oxidoreductase activity in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 63-9.
130. Kish SJ, Bergeron C, Rajput A, Dozic C, Mastrogiano F, Chang LG, et al. Brain cytochrome oxidase in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1992; 59: 776-9.
131. Mutisya EM, Bowling AC, Beal MF. Cortical cytochrome oxidase activity is reduced in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1994; 63: 2179-84.
132. Parker WD, Parks J, Filley CM, Kleinschmidt-De Masters BK. Electron transport chain defects in Alzheimer's disease brain. *Neurology* 1994; 44: 1090-6.
133. Parker WD, Filley CM, Parks JK. Cytochrome oxidase deficiency in Alzheimer's disease. *Neurology* 1990; 40: 1302-3.
134. Parker WD, Mahr NJ, Filley CM, Parks JK, Hughes D, Young DA, et al. Reduced platelet cytochrome c oxidase activity in Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44: 1086.
135. Blanchard BJ, Park T, Fripp WJ, Lerman LS, Ingram VM. A mitochondrial DNA deletion in normally aging and in Alzheimer brain tissue. *NeuroReport* 1993; 4: 799-802.
136. Corral-Debrinski M, Horton T, Lott MT, Shoffner JM, McKee AC, Beal MF, et al. Marked changes in mitochondrial DNA deletion levels in Alzheimer brains. *Genomics* 1994; 23: 471-6.
137. Petruzella V, Chen X, Schon EA. Is a point mutation in the mitochondrial ND2 gene associated with Alzheimer's disease? *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 186: 491-7.
138. Lin FH, Lin R. A comparison of single nucleotide primer extension with mispairing PCR-RLFP in detecting a point mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 189: 1202-6.
139. Kosel S, Egensperger R, Mehraein P, Graeber MB. No association of mutations at nucleotide 5460 of mitochondrial NADH dehydrogenase with Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203: 745-9.
140. Van Zuylen AJ, Bosman GJCGM, Ruitenbeek W, Van Kalmthout PJC, De Grip WJ. No evidence for reduced thrombocyte cytochrome oxidase activity in Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 1246-7.
141. Molina JA, De Bustos F, Jiménez-Jiménez FJ, Benito León J, Gasalla T, Ortí-Pareja M, et al. Respiratory chain enzyme activities in isolated mitochondria of lymphocytes from Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48: 636-8.
142. Chandrasekaran K, Giordano T, Brady DR, Stoll J, Martin LJ, Rapo-

- port SI. Impairment in mitochondrial cytochrome oxidase gene expression in Alzheimer's disease. *Mol Brain Res* 1994; 24: 336-40.
143. Simonian NA, Hyman BT. Functional alterations in Alzheimer's disease: diminution of cytochrome oxidase in hippocampal formation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 580-5.
 144. Bennett MC, Diamond DM, Stryker SL, Parks JK, Parker WD Jr. Cytochrome oxidase inhibition: a novel animal model of Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992; 5: 93-101.
 145. Swerdlow RH, Parks JK, Cassarino DS, Maguire DJ, Maguire RS, Bennet JP, et al. Cybrids in Alzheimer's disease: a cellular model of the disease? *Neurology* 1997; 49: 918-25.
 146. Chang SW, Zhang D, Chung HD, Zassenhaus HP. The frequency of point mutations in mitochondrial DNA is elevated in the Alzheimer's brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273: 203-8.
 147. Simon DK, Lin MT, Ahn CH, Liu GJ, Gibson GE, Beal MF, et al. Low mutational burden of individual acquired mitochondrial DNA mutations in brain. *Genomics* 2001; 73: 113-6.
 148. Carrieri G, Bonafe M, De Luca M, Rose G, Varcasia O, Bruni A, et al. Mitochondrial DNA haplogroups and APOE4 allele are non-independent variables in sporadic Alzheimer's disease. *Hum Genet* 2001; 108: 194-8.
 149. Cafe C, Torri C, Bertorelli L, Angeretti N, Lucca E, Forloni G, et al. Oxidative stress after acute and chronic application of beta-amyloid fragment 25-35 in cortical cultures. *Neurosci Lett* 1996; 203: 61-5.
 150. Sopher BL, Fukuchi K, Kavanagh TJ, Furlong CE, Martin GM. Neurodegenerative mechanisms in Alzheimer disease. A role for oxidative damage in amyloid beta protein precursor-mediated cell death. *Mol Chem Neuropathol* 1996; 29: 153-68.
 151. Yatin SM, Varadarajan S, Link CD, Butterfield DA. In vitro and in vivo oxidative stress associated with Alzheimer's amyloid beta-peptide (1-42). *Neurobiol Aging* 1999; 20: 325-30.
 152. Brera B, Serrano A, De Ceballos ML. Beta-amyloid peptides are cytotoxic to astrocytes in culture: a role for oxidative stress. *Neurobiol Dis* 2000; 7: 395-405.
 153. Butterfield DA, Castegna A, Lauderback CM, Drake J. Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 655-64.
 154. Yan SD, Yan SF, Chen X, Fu J, Chen M, Kuppusamy P, et al. Non-enzymatically glycosylated tau in Alzheimer's disease induces neuronal oxidant stress resulting in cytokine gene expression and release of amyloid beta-peptide. *Nat Med* 1995; 1: 693-9.
 155. Huang X, Atwood CS, Hartshorn MA, Multhaup G, Goldstein LE, Scarpa RC, et al. The Abeta peptide of Alzheimer's disease directly produces hydrogen peroxide through metal ion reduction. *Biochemistry* 1999; 38: 7609-16.
 156. Huang X, Cuajungco MP, Atwood CS, Hartshorn MA, Tyndall JD, Hanson GR, et al. Cu(II) potentiation of Alzheimer abeta neurotoxicity. Correlation with cell-free hydrogen peroxide production and metal reduction. *J Biol Chem* 1999; 274: 37111-6.
 157. Bozner P, Grishko V, LeDoux SP, Wilson GL, Chyan YC, Pappolla MA. The amyloid beta protein induces oxidative damage of mitochondrial DNA. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 1356-62.
 158. Vélez-Pardo C, Ospina GG, Jiménez del Río M. Abeta(25-35) peptide and iron promote apoptosis in lymphocytes by an oxidative stress mechanism: involvement of H₂O₂, caspase-3, NF-kappaB, p53 and c-Jun. *Neurotoxicology* 2002; 23: 351-65.
 159. Tamagno E, Robino G; Obbili A, Bardini P, Aragno M, Parola M, Danni O. H₂O₂ and 4-hydroxynonenal mediate amyloid beta-induced neuronal apoptosis by activating JNKs and p38MAPK. *Exp Neurol* 2003; 180: 144-55.
 160. Smith MA, Hirai K, Hsiao K, Pappolla MA, Harris PL, Siedlak SL, et al. Amyloid-beta deposition in Alzheimer transgenic mice is associated with oxidative stress. *J Neurochem* 1998; 70: 2212-5.
 161. Matsuoaka Y, Picciano M, La Francois J, Duff K. Fibrillar beta-amyloid evokes oxidative damage in a transgenic Mols model of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2001; 104: 609-13.
 162. Drake J, Link CD, Butterfield DA. Oxidative stress precedes fibrillar deposition of Alzheimer's disease amyloid beta-peptide (1-42) in a transgenic *Caenorhabditis elegans* model. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 415-20.
 163. Pappolla MA, Chyan YJ, Omar RA, Hsiao K, Perry G, Smith MA, Bozner P. Evidence of oxidative stress and in vivo neurotoxicity of beta-amyloid in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: a chronic oxidative paradigm for testing antioxidant therapies in vivo. *Am J Pathol* 1998; 152: 871-7.
 164. LaFontaine MA, Mattson MP, Butterfield DA. Oxidative stress in synaptosomal proteins from mutant presenilin-1 knock-in mice: implications for familial Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2002; 27: 417-21.
 165. Yamada M, Tanaka T, Han D, Senzaki K, Kameyama T, Nabeshima T. Protective effects of idebenone and alpha-tocopherol on beta-amyloid-(1-42)-induced learning and memory deficits in rats: implication of oxidative stress in beta-amyloid-induced neurotoxicity in vivo. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 83-90.
 166. Yatin SM, Aksenov M, Butterfield DA. The antioxidant vitamin E modulates amyloid beta-peptide-induced creatine kinase activity inhibition and increased protein oxidation: implications for the free radical hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 1999; 24: 427-35.
 167. Eckert A, Steiner B, Marques C, Leutz S, Romig H, Haass C, et al. Elevated vulnerability to oxidative stress-induced cell death and activation of caspase-3 by the Swedish amyloid precursor protein mutation. *J Neurosci Res* 2001; 64: 183-92.
 168. Russell RL, Siedlak SL, Raina AK, Bautista JM, Smith MA, Perry G. Increased neuronal glucose-6-phosphatase dehydrogenase and sulfhydryl levels indicate reductive compensation to oxidative stress in Alzheimer disease. *Arch Biochem Biophys* 1999; 370: 236-9.
 169. Martins RN, Harper CG, Stokes GB, Masters CL. Increased cerebral glucose-6-phosphatase dehydrogenase activity in Alzheimer's disease may reflect oxidative stress. *J Neurochem* 1986; 46: 1042-5.
 170. Gibson GE, Sheu KF, Blass JP. Abnormalities of mitochondrial enzymes in Alzheimer disease. *J Neural Transm* 1998; 105: 855-70.
 171. Omar R, Pappolla M, Argain I, Davis K. Acid phosphatase activity in senile plaques and cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 166-9.
 172. Kimpara T, Takeda A, Yamaguchi T, Arai H, Okita N, Takase S, et al. Increased bilirubins and their derivatives in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 551-4.
 173. Migheli A, Cavalla P, Piva R, Giordana MT, Schiffer D. Bcl-2 protein expression in aged brain and neurodegenerative diseases. *Neuroreport* 1994; 5: 1906-8.
 174. Luetjens CM, Lankiewicz S, Bui NT, Krohn AJ, Poppe M, Prehn JH. Up-regulation of Bcl-xL in response to subtoxic beta-amyloid: role in neuronal resistance against apoptotic and oxidative injury. *Neuroscience* 2001; 102: 139-50.
 175. Fernandes B, Proenca MT, Nogueira AJ, Grazina MM, Oliveira LM, Fernandes AI, et al. Influence of apolipoprotein E genotype on blood redox status of Alzheimer's disease patients. *Int J Mol Med* 1999; 4: 179-86.
 176. Lauderback CM, Kanski J, Hackett JM, Maeda N, Kindy MS, Butterfield DA. Apolipoprotein E modulates Alzheimer's Abeta(1-42)-induced oxidative damage to synaptosomes in an allele-specific manner. *Brain Res* 2002; 924: 90-7.
 177. Ramassamy C, Krzykowski P, Averill D, Lussier-Cacan S, Theroux L, Christen Y, et al. Impact of apoE deficiency on oxidative insults and antioxidant levels in the brain. *Brain Res Mol Brain Res* 2001; 86: 76-83.
 178. Colton CA, Brown CM, Cook D, Needham LK, Xu Q, Czapiga M, et al. ApoE and the regulation of microglial nitric oxide production: a link between genetic risk and oxidative stress. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 777-85.

ESTRÉS OXIDATIVO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Resumen. Introducción. Según la hipótesis del estrés oxidativo, la patogenia de algunas enfermedades se relacionaría con el exceso de producción de sustancias prooxidantes (radicales libres, metales de transición), el déficit de mecanismos de defensa contra la oxidación, o ambos factores. El estrés oxidativo se ha implicado en la patogenia del envejecimiento cerebral y de algunas enfermedades neurológicas, incluida la enfermedad de Alzheimer (EA). Desarrollo. En los últimos años se han presentado numerosos datos que parecen sugerir un posible papel del estrés oxidativo en la patogenia de la EA. Éstos incluyen la demostración de un aumento de los

STRESS OXIDATIVO E DOENÇA DE ALZHEIMER

Resumo. Introdução. Segundo a hipótese do stress oxidativo, a patogenia de algumas doenças relacionar-se-iam com o excesso de produção de substâncias pró-oxidantes (radicais livres, metais de transição), o déficit de mecanismos de defesa contra a oxidação, ou ambos os factores. O stress oxidativo implicou-se na patogenia do envelhecimento cerebral e de algumas doenças neurológicas, incluindo a doença de Alzheimer (DA). Desenvolvimento. Nos últimos anos apresentaram-se numerosos dados que parecem sugerir um possível papel do stress oxidativo na patogenia da DA. Estes incluem a demonstração de um aumento dos processos oxi-

procesos oxidativos de lípidos, proteínas y ácido desoxirribonucleico, alteraciones en las concentraciones de algunos factores prooxidantes y antioxidantes en el cerebro y en otros tejidos, alteraciones de la función mitocondrial y del papel del amiloide y su proteína precursora en los procesos oxidativos en modelos experimentales (cultivos de neuronas corticales y animales transgénicos). Conclusiones. Existen muchos estudios que muestran un aumento del estrés oxidativo en el cerebro de los pacientes con EA, si bien su posible papel en los procesos patogénicos de la misma es controvertido. [REV NEUROL 2006; 42: 419-27]

Palabras clave. Enfermedad de Alzheimer. Estrés oxidativo. Muerte neuronal. Radicales libres. Sistema nervioso central.

dativos de lípidos, proteínas e ácido desoxirribonucleico, alterações nas concentrações de alguns factores pró-oxidantes e antioxidantes no cérebro e em outros tecidos, alterações da função mitocondrial e do papel do amiloide β e a sua proteína precursora nos processos oxidativos em modelos experimentais (culturas neuronais corticais e animais transgénicos). Conclusões. Existem muitos estudos que mostram um aumento do stress oxidativo no cérebro dos doentes com DA, se bem que o seu possível papel nos processos patogénicos da mesma é controverso. [REV NEUROL 2006; 42: 419-27]

Palavras chave. Doença de Alzheimer. Morte neuronal. Radicais livres. Sistema nervoso central. Stress oxidativo.