

EL GLUTATIÓN. CLAVE EN CÁNCER Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Rita Xóchitl Hernández Alarcón. Médico Cirujano y Partero, Especialista en Acupuntura Humana y Maestra en Ciencias por el Instituto Politécnico Nacional.

Introducción

El Glutati3n es una prote3na peque1a constituida por 3 amino3cidos: Glicina, ciste3na y 3cido glut3mico. Esta prote3na es un importante antioxidante, el cual es necesario para neutralizar las especies reactivas de ox3geno, pero tambi3n para la regeneraci3n de otros antioxidantes como la Vitamina C y la Vitamina E; por lo que se considera que el glutati3n es necesario para la 3ptima eliminaci3n de sustancias t3xicas del cuerpo (Kern, y otros, 2011). Muchas de las enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, envejecimiento, isquemia cerebral y procesos neurobiol3gicos como el autismo, tienen en com3n que, en diversos estadios de su desarrollo, existe un estr3s oxidativo importante (Mart3nez S3mano, Torres Duran, & Ju3rez Oropeza, 2012).

Palabras clave

Antioxidante, C3ncer, Especie reactiva de ox3geno (ROS), estr3s oxidativo, glutati3n, neurodegeneraci3n.

Especies reactivas de ox3geno y estr3s oxidativo

Las especies reactivas de ox3geno (ROS), son fisiol3gicamente producidas en el cuerpo y aumentan cuando existe alg3n da1o celular; los niveles normales de ROS median la se1alizacion celular resultando esenciales para la sobrevivencia de las c3lulas; sin embargo, el exceso de 3stos genera da1o y muerte celular. Para prevenir un da1o celular irreversible, cuando la concentraci3n de ROS comienza a elevarse, se inicia una respuesta adaptativa que consiste en un aumento de actividad de los sistemas de anti-oxidaci3n (Traverso, y otros, 2013).

El estr3s oxidativo ha sido relacionado en el desarrollo y progresi3n del c3ncer, envejecimiento, aterosclerosis, neurodegeneraci3n, autismo, etc.; adem3s de que, evidencia reciente demuestra que en etapas tempranas de estos estados, existen alteraciones en el metabolismo del glutati3n (Mart3nez S3mano, Torres Duran, & Ju3rez Oropeza, 2012).

El Glutati3n en el organismo

Existen dos tipos de formas en la que es posible encontrar al glutati3n en el organismo, la forma reducida (GSH) la cual es como se encuentra en mayor proporci3n en las c3lulas; y la forma oxidada (GSSG) que solo se encuentra en menos del 1 %.

En la c3lula, el GSH se encuentra en su mayor proporci3n en el citosol (90%), mientras que en la mitocondria se encuentra casi el 10% y en el ret3culo endopl3smico una m3nima parte. Su estructura qu3mica determina sus funciones potenciales; sin embargo, su principal funci3n es la detoxificaci3n de xenobi3ticos y algunos compuestos end3genos. Estas sustancias son electr3filos las cuales se conjugan con el GSH, reacci3n catalizada por la GSH-S-Transferasa (GST). Otra funci3n importante del glutati3n dentro del organismo es el mantenimiento del balance redox dentro de la c3lula y el estado redox (tiol-disulfuro) de las prote3nas (Traverso, y otros, 2013), (Mart3nez S3mano, Torres Duran, & Ju3rez Oropeza, 2012); la tiolaci3n reversible

de las proteínas interviene en la regulación de muchos procesos metabólicos como la actividad enzimática, transporte de proteínas, transducción y expresión de genes a través de la sensibilidad redox de los factores de transcripción nuclear como el AP-1, NF-kappas y p53; por lo que también tiene un papel muy importante en la apoptosis.

El Glutatión, como se mencionó anteriormente, es un tripéptido, que participa en las reacciones del metabolismo de aminoácidos como donante de grupos gamma glutamilos. Desde el punto de vista de la oxidorreducción, el glutatión reducido (GSH) es capaz de ceder electrones desde su grupo sulfidrido (SH) a una especie oxidada, como podría ser un lipoperóxido de membranas, funcionando así como un potente agente oxidante y rindiendo el producto oxidado (GSSG) (Benítez Zequeira, 2006).

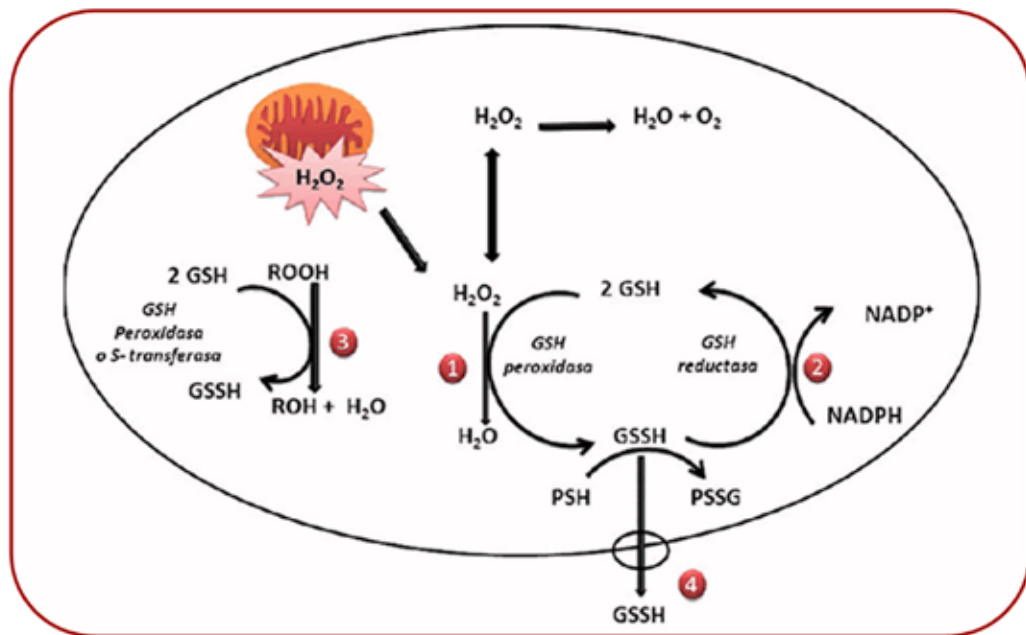


Fig. 1. Función antioxidante del GSH. 1) El peróxido de hidrógeno formado por el metabolismo aeróbico es metabolizado por la enzima GSH peroxidasa formando GSSG. 2) GSSG formado en la primera reacción es reducido por la enzima GSH reductasa utilizando NADPH como cofactor. 3) Los peróxidos orgánicos pueden ser reducidos por GSH peroxidasa. 4) El GSSG formado durante el estrés oxidativo no puede ser reducido a GSH es exportado de la célula para mantener el equilibrio redox. (Denzoin Vulcano, Soraci, & Tapia, 2012).

El Glutatión en el cerebro

Se considera que el glutatión funciona como una neurohormona o neuromodulador; también tiene funciones detoxificantes, por ejemplo, en la isquemia cerebral experimental se metaboliza por medio de la γ -GT para generar compuestos menos tóxicos, entre ellos el γ -glutamil glutamato que se forma por la combinación con glutamato, el cual es un componente que en condiciones de isquemia se incrementa y genera, por excitotoxicidad, muerte neuronal. Otro ejemplo de detoxificación es el asociado a los metabolitos oxidados de las catecolaminas, se ha observado que la deficiencia en la actividad de la glutatión-S-transferasa (GST) se asocia a daño y a menor supervivencia de las neuronas dopaminérgicas. Otra función se encuentra en el metabolismo de los leucotrienos, el leucotrieno C4 es producto de la transferencia del GSH al leucotrieno A4 mediante la SGT; el LTD4 es generado a partir del LTC4 en una reacción catalizada por la γ -GT. Ambos lípidos están relacionados con funciones neuroendócrinas y excitatorias.

El balance entre la producción de ERO y los mecanismos antioxidantes está alterado en el envejecimiento y en diversas enfermedades neurodegenerativas.

- **ENFERMEDAD DE PARKINSON:** es un trastorno crónico y progresivo, que se manifiesta por una combinación variable de temblor, rigidez, bradicinesia y una alteración característica

la marcha y la postura. Su característica patológica es la pérdida de neuronas productoras de dopamina que se encuentran en la sustancia negra de la pars compacta (SNpc) (Gómez Chavín, Roldán Roldán, Morales Espinosa, Pérez Soto, & Torner Aguilar, 2012). La etiología de esta enfermedad aun es desconocida parcialmente, pero se menciona una interacción de factores genéticos, ambientales y actualmente la inflamación subclínica como mecanismo principal. Se han sugerido varios procesos en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, entre los que se encuentran el estrés oxidativo, la inhibición del complejo I mitocondrial, la disfunción de los proteasomas, acumulación de la proteína α -sinucleína y la inflamación. Estudios postmortem señalan que existe una disminución en la cantidad del GSH en la sustancia nigra del 40-50% comparado con los controles; así como niveles incrementados de lipoperoxidación (Martínez Sámano, Torres Duran, & Juárez Oropeza, 2012).

-ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA): es la más frecuente de las demencias; se conoce como demencia a un síndrome de declinación progresiva de las funciones mentales: memoria, orientación, razonamiento y juicio, provocado por diversos tipos de lesiones orgánicas del cerebro (Reynaldo Fernández, Pardo Andréu, Guevara García, Cascudo Barral, & Carrasco García, 2008). La aparición de la enfermedad se ha relacionado con factores genéticos como las mutaciones en los genes que codifican las proteínas presenelinas 1 y 2 y factores ambientales. Los estudios patológicos muestran una desaparición de las neuronas piramidales del hipocampo y neuronas colinérgicas del prosencéfalo; también se han observado cúmulos de péptidos amiloides que pueden aumentar el calcio intracelular, la actividad de la NADPH oxidasa y en astrocitos aumentar la producción de ERO. El estrés oxidativo es propuesto como el mecanismo fisiopatológico inicial para el desarrollo de la EA, las concentraciones de GSH se encuentran disminuidas en pacientes con esta enfermedad en las áreas inominada y la corteza del cíngulo (Martinez Sámano, Torres Duran, & Juárez Oropeza, 2012).

- ESCLEROSIS LATERAL AMNIOTROFICA: es una enfermedad progresiva y de mal pronóstico que provoca debilidad de los músculos voluntarios, se caracteriza por la destrucción de las neuronas motoras en el tronco o tallo cerebral y del asta ventral de la médula espinal, además de las neuronas motoras de la corteza cerebral que forman el tracto corticoespinal que desciende a través de la médula espinal lateral que es la causa de la debilidad, atrofia muscular, fasciculaciones y espasticidad.

Una característica importante fisiopatológicamente hablando es la disfunción mitocondrial, con disminución en la actividad de los complejos I y IV de la cadena de transporte de electrones, también se ha observado alteraciones en el metabolismo del glutatión en enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, en desórdenes neurológicos agudos como la isquemia cerebral y en procesos fisiológicos como el envejecimiento (Martínez Sámano, Torres Duran, & Juárez Oropeza, 2012).

- ESQUIZOFRENIA: es una alteración que persiste durante por lo menos 6 meses e incluye por lo menos 1 mes de síntomas de la fase activa (dos o más de los siguientes: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico y síntomas negativos) (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 1995). Se ha propuesto como uno de sus principales causas el desbalance redox, ya que se ha encontrado disminución en los sistemas de defensa antioxidante y aumento en la peroxidación de lípidos; también se propone que el defecto genético en la síntesis del glutatión puede ser el evento inicial de la falla en las defensas antioxidantes, en contraste con las enfermedades neurodegenerativas, en donde la disminución del glutatión está acompañada del estrés oxidativo por disfunción de los complejos I y IV mitocondriales o por toxicidad de los péptidos amiloides.

En esta enfermedad se ha encontrado una disminución del glutatión en el líquido cerebroespinal de pacientes que la presentan; se han demostrado varios polimorfismos en los genes que codifican para las enzimas del metabolismo de glutatión, específicamente

de la GluCys sintetasa que es la enzima reguladora de la síntesis del glutatión.

También se ha observado polimorfismo en los genes de las isoenzimas de la GST y se ha deducido que la combinación de ellos tiene un mayor riesgo a la esquizofrenia.

Los receptores NMDA son sensibles al ambiente redox, su actividad disminuye en condiciones de estrés oxidativo; la deficiencia de GSH conduce a una respuesta disminuida de estos receptores; por el contrario, su funcionamiento adecuado incluye la estimulación del sistema tiorredoxina-perirredoxina, lo que explica que la hipofunción de estos receptores contribuya al estrés oxidativo. La dopamina disminuye la respuesta de los receptores NMDA cuando el GSH está disminuido, pero en concentración normal de GSH la dopamina estimula los receptores NMDA. Por otra parte, la mielinización mediada por los oligodendrocitos es sensible al estrés oxidativo, ya que en condiciones de incremento de ERO disminuye su proliferación celular y la mielinización, la disminución de este último proceso puede afectar la velocidad de conducción axonal y alterar los procesos de sincronización durante el desarrollo. La mielinización cortical está presente durante la adolescencia tardía en las regiones prefrontal y temporal, lo que podría explicar que el periodo clínico de la esquizofrenia se manifiesta en la etapa adulta. Durante el desarrollo en infantes y adolescentes de alto riesgo para desarrollar la esquizofrenia se ha observado que la mielinización es menor en comparación con individuos control de edades similares (Martínez Sámano, Torres Duran, & Juárez Oropeza, 2012).

- EVENTOS VASCULARES CEREBRALES (EVC): Es un síndrome caracterizado por el rápido desarrollo de signos neurológicos focales, que persisten por más de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular. Se clasifican en: isquemia y hemorragia. La primera es la consecuencia de la oclusión de un vaso y puede tener manifestaciones transitorias o permanentes, lo que implica un daño neuronal irreversible. En cuanto a la hemorragia intracerebral, la rotura de un vaso da lugar a una colección hemática en el parénquima cerebral o en espacio subaracnoideo (Arauz & Ruiz Franco, 2012). Existe suficiente evidencia que sostiene la participación del estrés oxidativo como mecanismo fundamental del daño cerebral por reperfusión. En un EVC tipo isquemia, existe una reducción en el flujo sanguíneo cerebral, generando un área central y una de penumbra; en la primera, existe muerte neuronal casi después de iniciado el evento y en la segunda, permanecen neuronas en bajo estado metabólico o no funcionales. después de la isquemia se acumula ácido láctico y se desarrolla acidosis tisular, promoviendo el estado pro-oxidante en el área. Diversos antioxidantes participan esta etapa, incluyendo el GSH, el cual se ha mostrado ser una de las primeras líneas de defensa, ya que sus niveles disminuyen rápidamente después del evento (Martínez Sámano, Torres Duran, & Juárez Oropeza, 2012).

-ENVEJECIMIENTO: es un fenómeno presente a lo largo del ciclo vital desde el mismo proceso de la concepción hasta la muerte (Alvarado García & Salazar Maya, 2014). Este proceso esta caracterizado por alteraciones que indican un desgaste gradual del genoma como la disminución del número de receptores celulares, aparición de proteínas anormales, la des represión de oncogenes, la disminución de la transcripción, la traducción y el procesamiento de RNA; además de que estos cambios se relacionan a su vez, con el aumento de ERO y su daño celular (Céspedes Miranda, Rodríguez Capote, Llópiz Janer, & Cruz Martí, 2000). Se considera que las ERO lesionan las células por diversos mecanismos como: 1. Alteraciones oxidativas acumuladas en el colágeno, la elastina y el DNA. 2. Ruptura de mucopolisacáridos mediante la degradación oxidativa. 3. Acumulación de sustancias metabólicamente inertes, como ceras y pigmentos, y fibrosis de arteriolas capilares (Zorrilla García, 2002).

El GSH se ha asociado con la longevidad, durante el envejecimiento las concentraciones de glutatión plasmático disminuyen, lo cual podría indicar que la disminución de este puede predisponer para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas propias de este grupo de pacientes (Martínez Sámano, Torres Duran, & Juárez Oropeza, 2012).

- **CANCER:** se considera que el suceso crucial en la carcinogénesis es el daño al DNA; actualmente se encuentran reportadas al menos 100 diferentes tipos de lesiones oxidativas de esta molécula; las cuales pueden ocurrir a nivel de las bases nitrogenadas o en la molécula del azúcar fundamentalmente, provocando mutaciones e inestabilidad genética. En relación a las mutaciones, pueden producirse en el próximo ciclo de replicación del DNA, por algún fallo en el mecanismo de reparación del daño oxidativo. Si las mutaciones ocurren en genes críticos en el desarrollo del cáncer en células germinales, pueden dar lugar a un aumento en el riesgo de cáncer en la descendencia. Por otra parte, si las mutaciones afectan estos genes críticos en células somáticas pueden dar origen al cáncer. Varios estudios brindan evidencias en donde se vincula el estrés oxidativo con la carcinogénesis:

1. El mecanismo de acción de muchos carcinógenos involucra al daño oxidativo. Este es el caso de los carcinógenos químicos como los hidrocarburos aromáticos poli cíclicos, el benceno, etc., y de cancerígenos físicos como las radiaciones.
2. Los oxidantes han sido implicados en cada una de las tres primeras etapas del proceso de carcinogénesis (inducción, promoción y progresión).
3. Los antioxidantes pueden bloquear estas etapas. El antioxidante N-acetil cisteína puede bloquear el efecto de incremento de estrés oxidativo y cáncer inducido por deficiencia del gen p53, quien codifica a un supresor tumoral implicado también en la modulación de ERO in vivo.
4. La deficiencia de genes que codifican enzimas antioxidantes incrementa el riesgo del cáncer (García Triana, Saldaña Bernabeu, & Saldaña García, 2013).

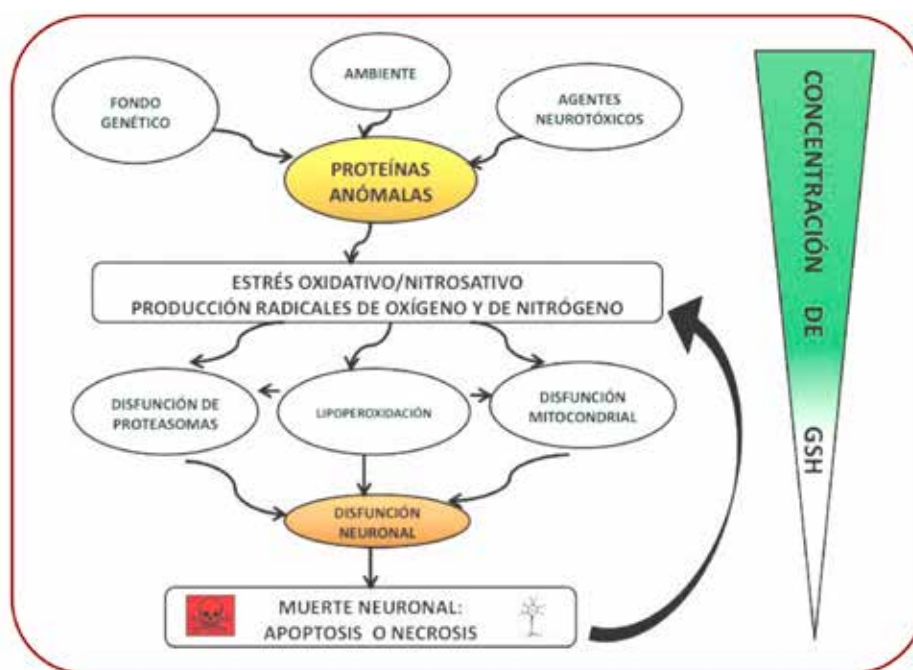


Fig. 2. A medida que ocurren los eventos fisiopatológicos que desencadenan la disfunción neuronal, disminuye gradualmente la concentración de glutatión, y en consecuencia sus funciones biológicas (antioxidante, neuromodulador, detoxificante, etc.). La interacción de factores ambientales, genéticos y tóxicos, lleva a la generación de proteínas con conformaciones anómalas, lo que conduce a la generación de estrés oxidativo y nitrosativo. La generación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno tiene como consecuencias: la propagación de la lipoperoxidación, la disfunción mitocondrial, la disfunción de los proteosomas y, la disfunción neuronal y glial, lo que culmina en la muerte neuronal, por necrosis o apoptosis (Martínez Sámano, Torres Duran, & Juárez Oropeza, 2012).

Dada la evidencia del daño que provoca el estrés oxidativo, podemos concluir que es causal importante para los procesos neurodegenerativos, el envejecimiento y para el mismo proceso cancerígeno, aunado a que el glutatión posee características antioxidantes importantes, podríamos considerar que este podría representar la primera línea de defensa contra la génesis de dichas enfermedades y procesos patológicos; por lo que su administración ayudaría a disminuir este daño, atenuando de esta manera la aparición y retrasando el desarrollo de ellos.