

# ¿Se oxida el cerebro?

Juan Pedro Bolaños

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular  
Universidad de Salamanca

Oxidar, según la RAE, es (a) producir óxido al reaccionar el oxígeno con una sustancia, (b) que un átomo o un ion pierda electrones, o (c) hacer que alguien o algo deje de funcionar correctamente. Cuando se me invitó a contribuir a la revista de la SEBBM con un artículo con este interrogativo título, y tras leer el resultado de la correspondiente consulta a la RAE, comprendí lo generalizada que está la idea de que nuestro cerebro deja de funcionar correctamente a través de un proceso de oxidación. Así, que nuestro cerebro enferma o se deteriora con el paso del tiempo es un hecho incuestionable; ahora bien, que sea precisamente un proceso de oxidación el responsable, no parece haberse demostrado inequívocamente.

Existen sin duda datos estadísticamente muy significativos que demuestran gloriosas correlaciones entre la severidad de enfermedades neurológicas y la abundancia de moléculas oxidadas, principalmente ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y glúcidos. Ahora bien, por todos es sabido que las correlaciones no demuestran la causalidad de un fenómeno: el mero progreso de una neuropatología, cualquiera que sea su origen, podría desencadenar mayor oxidación de esas moléculas. Es decir, la oxidación (si existe) de nuestro cerebro podría estar relacionada con otros factores inherentes a la enfermedad, lo que nos lleva a admitir que aunque se oxide nuestro cerebro, podría perfectamente tratarse de un epifenómeno. Por lo tanto, la pregunta pertinente a formular sería “¿es la oxidación (si es que existe) del cerebro, causa o consecuencia de la enfermedad cerebral?”

Pero antes de intentar contestar a esta pregunta, detengámonos momentáneamente para repasar estos conceptos. Si descartamos que se forma óxido en nuestro cerebro y nos centramos en el punto de vista de la química *redox*, conviene recordar que la oxidación de cualquier átomo está necesariamente acoplada a la reducción de otro. Es más, el concepto *redox* en bioquímica está inseparablemente unido a la conservación de la energía y su utilización en trabajo biológico. Así, los nutrientes, o mejor dicho las moléculas procedentes de los nutrientes que son utilizables biológicamente, lo son porque están reducidas. El potencial *redox* de estas moléculas reducidas es muy negativo y el proceso de transferencia de electrones desde estas moléculas hacia las oxidadas (con potenciales

*redox* más positivos) libera paquetes discretos de energía, cuya cantidad puede calcularse con la ecuación de Nernst. Aprovechar; es decir, emplear esta energía para formar un enlace covalente o un gradiente iónico a ambos lados de una membrana, representan dos buenos ejemplos de conservación de la energía biológica.

Probablemente el lugar de la célula donde mayor actividad *redox* haya sea la membrana interna de la mitocondria (Figura 1). Allí, la cadena transportadora de electrones, mediante un proceso termodinámicamente muy favorecido formado por numerosas y sucesivas reacciones *redox*, transfiere electrones desde NADH (a través del complejo I), *succinato* (a través del complejo II), y otros metabolitos reducidos a la ubiquinona, que se convierte en ubiquinol. El complejo III reduce el citocromo *c* con los electrones del ubiquinol, y el complejo IV transfiere los electrones del citocromo *c* (junto con protones de la matriz mitocondrial) al O<sub>2</sub>, formando H<sub>2</sub>O. La energía liberada por las reacciones *redox* catalizadas por los complejos I, III y IV se aprovecha para generar un gradiente de protones (H<sup>+</sup>) a ambas partes de la membrana interna mitocondrial. El paso de estos protones, a través de la ingeniosa máquina biológica ATP sintasa, se emplea para formar el enlace entre ADP y Pi, conservando así la energía *redox* en forma de ATP. Siendo un lugar con tanta actividad *redox*, no debería sorprendernos que la mitocondria sea el compartimento celular con mayor potencial para oxidar.

El complejo IV transfiere, desde el citocromo *c*, cuatro electrones de casi una vez al O<sub>2</sub> para formar, junto con los H<sup>+</sup> transferidos, H<sub>2</sub>O. Sin embargo, el complejo I y, posiblemente en menor medida desde un punto de vista fisiológico el complejo III, son también capaces de transferir electrones (desde NADH y ubiquinol, respectivamente) al O<sub>2</sub>, si bien con la particularidad de que sólo le transfieren un único electrón por molécula de oxígeno. Esto genera una molécula con un electrón desapareado: anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), líder de las denominadas especies reactivas de oxígeno (o, en inglés, *Reactive Oxygen Species*, o ROS). El metabolismo del O<sub>2</sub><sup>•-</sup> normalmente progresa a través de la captación de un electrón más (y dos H<sup>+</sup>) mediante la reacción catalizada por la superóxido dismutasa, que lo transforma en peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; otra ROS), seguido de la transformación en H<sub>2</sub>O a través



de la glutatión peroxidasa o catalasa, entre otras enzimas. En su conjunto, estos sistemas que metabolizan ROS reciben el nombre de antioxidantes, puesto que se asume que eliminar ROS es una forma de prevenir, evitar o revertir oxidación celular. Sin embargo, este es un concepto que habría que revisar, tal y como se podrá deducir tras la lectura completa de este artículo. En cualquier caso, de esta breve descripción se desprende claramente la idea de que la formación de ROS es inherente al metabolismo energético.

Vinculando estos conceptos bioenergéticos con la pregunta formulada en el título de este artículo, y a juzgar por la generalizada idea de que nuestro cerebro se oxida; esto es, que pierde electrones, nos podríamos preguntar igualmente si nuestro deterioro neurológico se debe a la acumula-

ción de átomos que se oxidan (estrés *oxidativo*), o a la acumulación de átomos que se reducen (¿estrés reductivo?). Resolver empíricamente esta disyuntiva pasa necesariamente por la demostración de que es posible

evitar la oxidación de nuestro cerebro. En algunos modelos animales (ratón) de enfermedades neurológicas, la administración de ciertos antioxidantes antes del inicio de los síntomas de la enfermedad, ha generado protección oxidativa y funcional del cerebro. Sin embargo, los ensayos clínicos con antioxidantes realizados en pacientes que padecen enfermedades neurológicas, entre las que están Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Lateral

Amiotrófica, Huntington e Ictus, han fallado estrepitosamente. ¿Por qué hay diferencia entre los resultados de los ensayos preclínicos y los clínicos? ¿Debemos >>>

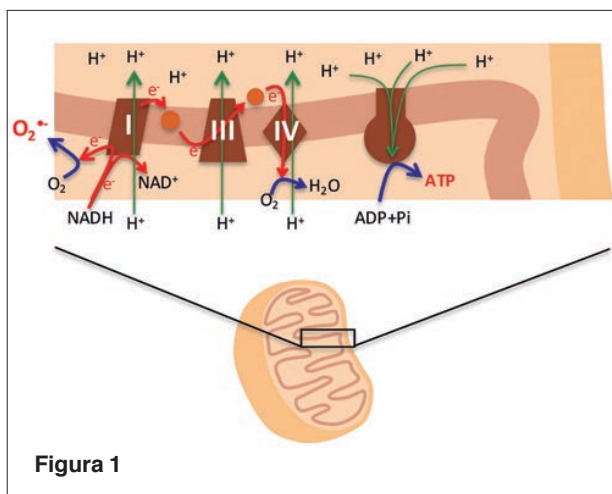


Figura 1





>>> descartar la hipótesis de que los ROS están implicados en el origen o progreso de las enfermedades neurológicas?. Hay que tener en cuenta que los pacientes reclutados en esos estudios ya mostraban síntomas evidentes de enfermedad al comienzo del ensayo. Por tanto, debemos interpretar que el cerebro ya estaba oxidado (y por tanto la presencia de antioxidantes es irrelevante) o que los antioxidantes no se emplearon con la dosis y/o vía de administración adecuada. Además, la farmacocinética en humanos de los antioxidantes es una gran desconocida; por lógica imposibilidad técnica, no se monitorizó el estado *redox* de los cerebros de los pacientes antes, durante o después de los ensayos clínicos. Por tanto, debemos interpretar que los ensayos clínicos con antioxidantes en enfermedades neurológicas no son concluyentes.

Resulta muy llamativo observar que, de los ensayos clínicos con antioxidantes en enfermedades neurológicas antes mencionado, un importante número de ellos tuvo que ser suspendido por claras evidencias de empeoramiento de los pacientes tratados con el fármaco frente a los que recibieron el placebo. Si asumimos que los antioxidantes utilizados en estos estudios fueron, desde el punto de vista bioquímico, efectivos, ¿debemos entonces interpretar que es contraproducente para nuestro cerebro eliminar los ROS?. Hay tres situaciones que podrían ayudarnos a comprender esta aparente paradoja.

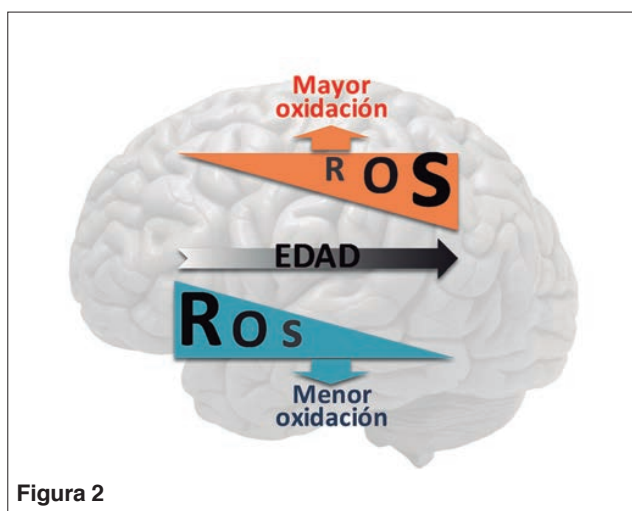


Figura 2

Estudios realizados en ratón con características genéticas muy particulares han demostrado que la menor producción de ROS por la mitocondria a lo largo de la vida joven produce envejecimiento no saludable >>>



o fragilidad. Por el contrario, permitir que las mitocondrias produzcan los ROS que espontáneamente deban producir durante la juventud, desencadena envejecimiento saludable. De estos estudios se puede concluir que la producción de ROS, especialmente durante etapas tempranas de nuestra vida, ejerce un clarísimo efecto beneficioso (*hormesis*). Quedaría por detallar dónde están los límites superiores e inferiores de abundancia de ROS, así como la ventana de tiempo durante la cual estos ROS deben actuar para mostrar este efecto beneficioso (*Figura 2*). Estableciendo meticulosamente cuáles son estos límites y su relación con la evolución del funcionamiento cerebral, será de gran ayuda para convertir estos estudios básicos en aproximaciones terapéuticas frente a la *oxidación* de nuestro cerebro.

Empleando modelos experimentales de enfermedades neurológicas se ha observado un *exceso* de expresión de enzimas antioxidantes antes del inicio de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, tras la aparición de los síntomas, el cerebro se oxida y pierde su función. De estos estudios se deduce que la erradicación de ROS durante etapas de la vida en las que estamos (o deberíamos estar) sanos, tiene consecuencias negativas para nuestro cerebro durante el envejecimiento. Este fenómeno, llamado estrés *reductivo*,

podría, al menos en parte, explicar el fracaso de los ensayos clínicos con antioxidantes en enfermedades neurológicas antes mencionado. Por extensión, podríamos concluir que el (ab)uso de antioxidantes y la consecuente eliminación indiscriminada de ROS,

**LAS NEURONAS**, disponen de una maquinaria oxidativa mitocondrial mucho más eficiente que los astrocitos y, además, son más dependientes del correcto funcionamiento de la mitocondria para mantener la función y la supervivencia.

paradójicamente, *oxida* nuestro cerebro. Sin embargo, estos resultados no aclaran por qué en ensayos preclínicos, los antioxidantes han mostrado protección frente a *oxidación* y *función* cerebral en modelos de enfermedad neurológica. Quizás la explicación esté en que las conclusiones de los estudios realizados en ratón de laboratorio no incluyen la influencia ambiental; esto es, el estilo de vida, entre los factores que determinan el resultado final. >>>



»» Por último, es importante tener presente que nuestro cerebro está constituido por una compleja red de cuatro tipos celulares: neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y microglía. Sin embargo, la inmensa mayoría de lo que conocemos acerca del metabolismo energético y *redox* de este tejido es el resultado del estudio del tejido como un todo. Por tanto, cabe preguntarse ¿cuál es la contribución de cada uno de los cuatro tipos celulares en el funcionamiento global del tejido?. Los datos sobre el estado *redox* del cerebro y su relación con la función ¿suceden de forma idéntica en todos estos tipos celulares?. Los estudios más recientes procuran discernir la contribución metabólica y *redox* de cada tipo celular en la *función* cerebral. Las células mejor conocidas son las neuronas y los astrocitos, quizás porque son mayoritarias y están bien intercomunicadas. Las neuronas disponen de una maquinaria oxidativa mitocondrial mucho más eficiente que los astrocitos y, además, son más dependientes del correcto funcionamiento de la mitocondria para mantener función y supervivencia. Por tanto, habida cuenta de la inherente relación entre metabolismo energético y *redox*, tal y como se ha indicado antes, no es descabellado especular que el estado *redox* de estos dos tipos celulares es diferente. En efecto, recientemente se ha observado que la producción *fisiológica* de ROS por la mitocondria de los astrocitos es, sorprendentemente, un orden de magnitud superior al de las neuronas. Esto es debido a que la cadena transportadora de electrones mitocondrial se organiza de forma muy diferente en ambas células. Cabe preguntarse ¿se trata de un fenómeno de *hormesis* y, por tanto, debemos *respetar* esta diferencia intercelular en la producción de ROS mitocondrial para mantener sano el cerebro?, o ¿este exceso de ROS mitocondrial por los astrocitos es el responsable de la *oxidación* del tejido? Para responder a esta pregunta hay que investigar la influencia de la modulación del

metabolismo energético y *redox* de cada tipo celular en la *oxidación* y *función* del cerebro.

En resumen, no se resuelve con un *sí* o un *no* a una pregunta aparentemente tan sencilla. Somos, envejecemos y nos *oxidamos* como consecuencia del resultado de un diálogo entre nuestros genes y el ambiente, y nuestro cerebro no está fuera de este juego. El cerebro es especialmente complejo, dada la diversidad celular de su estructura y lo rebuscado de la mente que nos entorpece la obtención de conclusiones contundentes. Las diferencias interindividuales en el estilo de vida humano, junto con la ausencia de factores ambientales en los estudios preclínicos, frena el esclarecimiento de la posible relación entre oxidación y (dis)función cerebral, así como los mecanismos implicados. Diseccionando la contribución del estado metabólico y *redox* de cada tipo celular en la función del tejido nos ayudará, sin duda, a comenzar a dilucidar si nuestro cerebro se *oxida*, por qué se *oxida* y, en su caso, qué influencia ejerce sobre la función integrada de este órgano. ■

#### PARA LEER MÁS

Camandola S, Mattson MP. "Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration". *EMBOJ*. 36(2017) 1474-92.

Kamat CD, Hensley K. "Antioxidants in central nervous system diseases: preclinical promise and translational challenges". *J Alzheimers. Dis*. 15 (2008) 473-93.

Latorre A, Pellicer A, Enríquez JA. "Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing". *Nature*. 535 (2016) 561-65.

López Fabuel I, Bolaños JP. "Complex I assembly into supercomplexes determines differential mitochondrial ROS production in neurons and astrocytes". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113(2016) 13063-8.

Sastre J, Pallardo FV, Viña J. "The role of mitochondrial oxidative stress in aging". *Free Radic Biol Med*. 35 (2003) 1-8.