



Artículo de revisión

**La disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo en
la enfermedad de Alzheimer**

**Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in the
Alzheimer's disease**

María Antonia Morín Suárez¹  

Liana Yanet Rojas Rodríguez¹ 

Arturo Chi Maimó^{1,2} 

Yaima Hernández Rodríguez³ 

¹Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Enrique Cabrera”, La Habana, Cuba

² Policlínico Universitario “René Bedia”, La Habana, Cuba

³ Policlínico Universitario Boyeros, La Habana, Cuba

Recibido: 01/04/2023

Aceptado: 11/04/2023



Resumen

Introducción: la enfermedad de Alzheimer es el trastorno neuro-degenerativo de mayor prevalencia mundial y su etiología no ha sido dilucidada.

Objetivo: describir los efectos de la disfunción de la respiración mitocondrial, el estrés nitroso activo y la alteración en la homeostasis neuronal del Ca^{2+} en la génesis del Alzheimer

Métodos: se realizó una investigación tipo revisión documental. Para identificar los documentos revisados se consultó la base bibliográfica PubMed/Medline. Se incluyeron los trabajos entre enero 2021 y 2023.

Desarrollo: la influencia que tienen algunos mecanismos celulares en la génesis del Alzheimer como la disfunción mitocondrial, las alteraciones de la homeostasis del calcio neuronal

Conclusiones: la etiología de la enfermedad de Alzheimer no ha sido completamente esclarecida; los mecanismos que se postulan para explicarla son la hipótesis de la cascada mitocondrial, la neurotoxicidad del péptido amiloide β , la dis-regulación del metabolismo neuronal del Ca^{2+} y el desequilibrio de los procesos de fusión y fisión mitocondriales.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, estrés oxidativo, cadena respiratoria mitocondrial, disfunción sináptica.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is the most prevalent neurodegenerative disorder worldwide, and its etiology has not been elucidated.

Objective: To describe the effects of the dysfunction of mitochondrial respiration, active nitrous stress, and alteration in neuronal homeostasis of Ca^{2+} in the genesis of Alzheimer's disease.

Methods: A documentary review-type research was carried out. PubMed/Medline bibliographic database was consulted, including the works from January, 2021 to January, 2023 to identify the documents that would be reviewed.

Development: The influence that some cellular mechanisms have on the genesis of Alzheimer's disease, such as mitochondrial dysfunction and alterations in neuronal calcium homeostasis is addressed in the literature consulted.

Conclusions: The etiology of Alzheimer's disease has not been completely clarified; the mechanisms postulated to explain it are: the hypothesis of the mitochondrial cascade, the neurotoxicity of β amyloid peptide, the dysregulation of neuronal metabolism of Ca^{2+} , and the imbalance of mitochondrial fusion and fission processes.

Keywords: Alzheimer's disease, oxidative stress, mitochondrial respiratory chain, synaptic dysfunction.



Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo de mayor prevalencia en todo el mundo.⁽¹⁾ Se estima que para el 2050, 1 de cada 85 personas en el mundo padecerá la enfermedad y el 43 % de estos pacientes necesitará servicios de salud especializados.⁽²⁾ Además de que la incidencia de la EA aumenta, las terapias actuales no logran detener la progresión de la enfermedad,⁽³⁾ lo que mantiene la necesidad de investigar la fisiopatología de este trastorno degenerativo. Estudios experimentales recientes indican que las alteraciones del funcionamiento de los componentes de los complejos de la cadena transportadora de electrones (CTe⁻) y las especies reactivas derivadas del O₂ (EROs) originados en la respiración mitocondrial^(3,4) y en otros procesos localizados en la membrana plasmática (mediado por la NADPH oxidasa)^(3,5) y en el citosol (mediado por la xantina oxidasa, (XO)^(3,5) son factores importantes en la etiopatología de la EA. Debido a esto algunos marcadores del estrés oxidativo podrían servir como indicadores diagnósticos tempranos de la EA y como novedosas terapias contra esta enfermedad.

Este artículo tiene como objetivo describir los efectos de la disfunción de la respiración mitocondrial, el estrés nitroso activo y la alteración en la homeostasis neuronal del Ca²⁺ en la génesis del Alzheimer.

Método

Se realizó una investigación tipo revisión documental, del paradigma cualitativo, y nivel investigativo exploratorio. Para identificar los documentos que se revisarían fue consultada la base bibliográfica PubMed/Medline, Scielo y Ebsco, Elsevier, así como revistas cubanas de impacto. Fue diseñada una estrategia de búsqueda que se basó fundamentalmente en el uso de palabras clave, a la que se le añadió filtros para restringir sus resultados, de acuerdo con las herramientas que brindan estos motores de búsqueda.

La estrategia de búsqueda se basó fundamentalmente en el uso de palabras clave listadas en el MeSH (del inglés Medical Subject Headings), incluidas en su versión en español en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): *enfermedad de Alzheimer, calcio neuronal, cadena respiratoria mitocondrial y especies nitroso-activas*. Estas se combinaron con los operadores booleanos “AND” y “OR”. Los filtros, o límites activados incluidos, fueron: cualquier tipo de artículo con texto completo disponible, en idioma inglés o español y publicado entre enero de 2021 y enero de 2023.

Los artículos fueron analizados y se excluyeron los que la información que proveían estaba duplicada, no se trataba exactamente del tema, o se consideró que no brindaban datos relevantes. Se obtuvieron 95 artículos, circunscribiéndose el estudio a 50 que enfocaron estas temáticas con un enfoque actualizado.



La cadena transportadora de electrones como fuente de EROs

El oxígeno molecular (O_2) presente en la atmósfera es un bi-radical por tener dos electrones desapareados en su orbital electrónico más externo y es por tanto un radical libre.^(6,7) El 95% de la cantidad total del O_2 que se respira sufre una reducción tetravalente catalizada en el complejo IV (citocromo C oxidoreductasa) de la CT e^- y se convierte en agua, lo cual resulta indispensable para la obtención de energía metabólica o ATP^(8,9). Por otra parte la interacción del O_2 como bi-radical y las flavoenzimas respiratorias en la CTe $^-$ facilita reacciones de reducción univalente ($1e^-$) del O_2 , lo que provoca la síntesis de O_2^- (anión superóxido), H_2O_2 (peróxido de hidrógeno) y HO·(radical hidroxilo), denominados especies reactivas derivadas del O_2 (EROs); aunque el H_2O_2 , no es un radical.^(10,11) En otras palabras, aunque la reducción tetravalente del O_2 al final de la CTe $^-$, es un proceso eficiente⁽¹²⁾, dado que el O_2 sufre reducciones univalentes, por lo que la generación de EROs se considera un subproducto de la respiración aeróbica mitocondrial aún en condiciones normales.⁽¹³⁾

La producción de EROs y sus interacciones con otras moléculas radicálicas y no radicálicas en diferentes localizaciones sub-celulares es importante. Aunque la producción está contrarrestada fisiológicamente por mecanismos antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos que disminuyen los efectos deletéreos de las EROs, éstos no son suficientes y se produce un estado pro-oxidante, el estrés oxidativo.^(12,14) El cerebro representa el 2% del peso corporal, utiliza el 15 % del gasto cardíaco y consume el 20% del O_2 en cada inspiración,⁽¹⁵⁾ características que junto a su poca capacidad antioxidante y su alto contenido de ácidos grasos poli-insaturados fácilmente oxidables lo hacen un órgano vulnerable al estrés oxidativo.⁽¹⁶⁾ En este sentido la literatura actual hace referencia a la importancia del estrés oxidativo en trastornos degenerativos como la enfermedad de Alzheimer (EA).^(12,16)

La mitocondria es el organelo sub-celular cuya función fundamental es la producción de energía metabólica por medio de la transferencia de e^- a través de los complejos I, II, III y IV de la cadena respiratoria para la síntesis de ATP en el complejo V o ATP sintetasa, proceso denominado fosforilación oxidativa (FO). Los cuatro complejos de la cadena transportadora de e^- , son agentes reductores multi-enzimáticos que contienen metales de transición, catalizan sucesivas reacciones de óxido-reducción (reacciones redox) y son diversos en su composición química.

El complejo I se denomina NADH/Coenzima Q oxido-reductasa y está compuesto por más de 40 proteínas, mientras que el Complejo II sólo tiene 4. Los complejos I, III y IV existen y funcionan como un super-complejo multi-enzimático, mientras que el II constituye un punto de contacto molecular entre el ciclo de los ácidos tricarbóxicos (C de Krebs) y la CTe $^-$. La Coenzima Q y el citocromo c son portadores electrónicos móviles que facilitan la transferencia de e^- a través de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM).

El complejo IV o citocromo-oxidasa posee grupos prostéticos que contienen dos grupos hemo y dos átomos de cobre (Cu^{2+}) y utiliza un mecanismo de óxido-reducción que consiste en acumular los equivalentes de reducción para luego transferirlos al O_2 , la reducción a dos moléculas de H_2O , y la

disminución de EROs.⁽¹²⁾ No obstante la efectividad de este mecanismo de reducción tetravalente del O₂ en el complejo IV en condiciones normales determina que del 0,1 al 1% o 2% del O₂ que es consumido en la respiración mitocondrial se convierte en O₂^{•-}.^(12,13) Los autores de la presente revisión coinciden en lo planteado en la literatura, al reconocer que la mitocondria es por tanto la fuente principal de EROs, debido a que la producción de O₂^{•-} a pesar del efecto antioxidante de las superóxido dismutasas, mitocondrial (SOD- Mn o SOD-2) y citosólica (SOD-Cu²⁺/Zn²⁺ o SOD-1) aporta hasta el 90% de las EROs de origen endógeno.^(17,18)

La mayor parte de las EROs generadas en la Cte⁻ en condiciones fisiológicas se originan en los complejos I¹⁹ y III; pero el aporte particular de cada complejo a la cantidad total de O₂^{•-} mitocondrial varía según los tejidos u órganos, el estado fisiopatológico de los mismos y el potencial redox de los componentes de la CTe⁻.¹⁷ En condiciones normales el complejo I (NADH CoQ oxido reductasa) constituye la fuente principal de EROs mitocondrial en el tejido cerebral,⁽²⁰⁾ mientras que en situaciones patológicas como la isquemia o en la apoptosis, el complejo IV está inhibido y el complejo III es el principal generador del O₂^{•-} mitocondrial.⁽²¹⁾

Interrelaciones metabólicas del estrés oxidativo y del estrés nitroso- activo

El estrés oxidativo una vez producido activa otros generadores de EROs debido a que existe una interrelación de los procesos que constituyen fuentes celulares de EROs : la CTe⁻, las distintas isoformas NADPH oxidasas de las membranas, plasmática, del retículo endoplásmico (RE) y de los endosomas (ES), las óxido nítrico sintasas (NOS_s) y la xantino oxidasa citosólica (X.O).^(10,22,23) Las moléculas de O₂^{•-} generadas en el complejo I son liberadas a la matriz mitocondrial y sufren dismutación enzimática a H₂O₂ por la SOD-Mn (SOD-2). Las generadas en el complejo III son liberadas a la matriz y al espacio inter-membranoso, llegan al citosol a través de las acuaporinas y son convertidas igualmente a H₂O₂ por la SOD- Cu²⁺/Zn²⁺.^(24,25)

En el citosol el O₂^{•-} remanente activa a la NADPH oxidasa de la membrana plasmática.^(17,24) La activación de la NADPH oxidasa es regulada de forma indirecta por la SOD-Mn(SOD-2) de las mitocondrias cuya actividad catalítica modula la concentración mitocondrial de O₂^{•-}. La SOD-2 se estimula por la angiotensina II, pues ésta al unirse a su receptor promueve la generación de O₂^{•-} mediante la activación de las NADPH oxidasas 1 y 2 de la membrana plasmática y del retículo endoplásmico.⁽²³⁾ Lo anterior pone de manifiesto cómo la generación del O₂^{•-} mitocondrial influye en la activación de los mecanismos enzimáticos que dan lugar al aumento de la formación de O₂^{•-} citosólico y cómo los niveles de O₂^{•-} tanto en la mitocondria como en el citosol dependen de la actividad catalítica de las SODs en esos compartimentos.

Las SODs producen las moléculas de H₂O₂, que en presencia de metales de transición como hierro (Fe^{3+/2+}) y cobre (Cu^{2+/1+}) según la reacción de Haber- Weiss^{5, (10,12)} dan lugar al radical hidroxilo (HO[•]), el cual es una especie radicalica químicamente muy reactiva⁵. Por otra parte el O₂^{•-} de las células



endoteliales generadas por las NADPH oxidasas 1 y 2 de la membrana plasmática de estas células es convertido a H_2O_2 por la SOD extracelular (SOD-3).

Las NADPH oxidasa 1 y 2 de las membranas del RE y los endosomas son otra fuente de $O_2^{\cdot-}$ en el citosol que sufre dismutación enzimática a H_2O_2 mediada por la SOD-1. Las moléculas de H_2O_2 generadas en la membrana plasmática, en el RE o en los endosomas (ES) abren los canales de K^+ de las membranas mitocondriales mediante la activación de la subunidad ϵ de la proteína quinasa C (PKC- ϵ), provoca un influjo de K^+ hacia la mitocondria, disminuye el potencial de membrana mitocondrial, inhibe así el funcionamiento del complejo I de la CTe $^-$ y aumenta la formación de $O_2^{\cdot-}$ mitocondrial. ^(26,27)

El $O_2^{\cdot-}$ puede reaccionar con el NO^{\cdot} (óxido nítrico), el cual es el producto de la reacción catalizada por las isoenzimas óxido nítrico sintasas (NOS_s) que utilizan la L- arginina como sustrato. Esta reacción con el NO^{\cdot} produce otra molécula no radical altamente reactiva que es el peroxinitrito ($ONOO^-$). El $ONOO^-$ oxida una variedad de biomoléculas en la propia célula o en células adyacentes con la producción del radical anión carbonato ($CO_3^{\cdot-}$), el dióxido de nitrógeno radical (NO_2^{\cdot}) y el HO^{\cdot} . ⁽²⁴⁾ El $ONOO^-$ además está en equilibrio con el ácido peroxinitroso ($ONOOH$), el cual en un ambiente hidrofóbico puede sufrir fisión homolítica y se transforma en un origen adicional de HO^{\cdot} . ^(10,23)

La disfunción mitocondrial en la etiopatogenia de la EA

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia de mayor prevalencia mundial y constituye un trastorno degenerativo crónico y progresivo caracterizado por una pérdida de la memoria, el pensamiento y la personalidad. ^(15,17) A partir de estudios histopatológicos de muestras de tejido cerebral de pacientes fallecidos con la EA ha sido demostrado que este trastorno presenta dos características fundamentales que son los depósitos extracelulares de sustancia amiloide β originados del clivaje de la proteína precursora de la sustancia amiloide β (PPA β) y las proteínas tau hiperfosforiladas que se acumulan dentro de las neuronas y forman filamentos en doble hélice. Estos compuestos afectan principalmente el tejido neuronal de la corteza pre-frontal, temporal, del hipocampo y regiones subcorticales esenciales para la función cognitiva. ^(10,27,28)

La etiología del Alzheimer no ha sido esclarecida y actualmente constituye un importante campo de investigación; entre los factores a tener en cuenta respecto a su origen están la predisposición genómica, el déficit en la producción de acetilcolina, la acumulación del péptido amiloide β , la cascada mitocondrial y la pérdida de la homeostasis neuronal del Ca^{2+} . ⁽²⁹⁾

El ADN mitocondrial heredado por vía materna determina la función y durabilidad de las mitocondrias, ⁽³⁰⁾ cuyo nivel basal del funcionamiento mitocondrial está determinado genéticamente; y está influido por factores ambientales. ⁽²⁶⁾ Sin embargo sólo en el 10% de los pacientes estudiados se ha podido establecer la existencia de mutaciones en los genes que codifican el PPA β , involucrada en la formación de los depósitos de sustancia amiloide β . ^(17,27) Por lo tanto se postula que el Alzheimer en la

mayoría de los casos es un trastorno neurodegenerativo adquirido,^(15,17,31,32) cuyo principal factor de riesgo es el envejecimiento,⁽²⁵⁾ además de la diabetes mellitus entre otros factores.⁽³³⁾

A partir del estudio de la evolución clínica de los pacientes con la EA se conoce que tiene un largo período de latencia antes que aparezcan los síntomas y que el diagnóstico sea realizado. Este período se conoce como trastorno cognitivo ligero (TCL), durante el cual no hay depósito de sustancia amiloide β , ni de proteínas tau.^(32,34) Se desconoce si la acumulación del péptido amiloide β y las proteínas tau llevan al desarrollo de la EA o si éstos son marcadores histológicos que aparecen producto de la enfermedad.⁽³⁵⁾

Existen evidencias clínicas y experimentales que indican que el desarrollo de la placas de sustancia amiloide β por sí sólo no provoca la neurotoxicidad y que otros procesos bioquímicos como la disfunción en la dinámica y la regulación de la actividad mitocondrial están alterados.^(29,31,32) No se conoce en detalles el mecanismo por el cual llega la sustancia amiloide β a la matriz mitocondrial desde las placas extracelulares^(19,33) y cómo esta sustancia afecta la función mitocondrial, aunque hay varios estudios que han demostrado que el péptido amiloide β provoca un déficit en el metabolismo energético y puede permear no sólo la membrana plasmática sino también las membranas mitocondriales externa e interna.^(34,35)

Otro estudio con similares resultados ha reportado que en el cerebro de las zonas afectadas del tejido nervioso de pacientes con la EA, las PPA β se acumulan en los canales mitocondriales que sirven para importar proteínas desde el citosol, tales como las subunidades IV y Vb de la citocromo oxidasa que son codificadas en el ADN nuclear. Esto afecta la actividad de este complejo enzimático e incrementa la generación de EROs a partir de la disfunción del mismo.^(29,30,36) Este grupo realizó otros estudios recientes donde utilizaron ratones Tg para obtener un modelo experimental de EA con la sobreexpresión de una forma mutante de la PPA β y se constató niveles disminuidos de actividad citocromo oxidasa, de la síntesis de ATP neuronal y de la utilización de la glucosa comparados con el grupo control.^(31,32,37)

Los resultados de otros estudios anteriores habían sugerido que la disminución del metabolismo de la glucosa en el tejido cerebral en la EA está asociada con una expresión neuronal reducida de genes nucleares. Específicamente con genes que codifican algunas de las subunidades de los diferentes complejos de la CTe- y algunas enzimas necesarias en la degradación oxidativa de la glucosa y en el ciclo de Krebs, como la piruvato deshidrogenasa y la α cetoglutarato deshidrogenasa, lo cual altera el mecanismo de la respiración celular y facilita el aumento de la producción de EROs.^(28,36,37)

Hipótesis de la cascada mitocondrial

Acorde a la hipótesis de la cascada mitocondrial propuesta por Swerdlow y Khan en 2004^{30,37} para explicar la etiopatogenia de la EA adquirida y de aparición tardía; también llamado Alzheimer esporádico, la disfunción mitocondrial es el evento primario que causa los depósitos de sustancia amiloide β , el acúmulo intracelular de proteínas tau hiperfosforiladas, la muerte neuronal y la



degeneración sináptica que caracterizan a la EA.^(26,29) Resultados de estudios experimentales y clínicos posteriores indican también que la disfunción mitocondrial es un evento temprano en la etiopatogenia del Alzheimer.^(10,25,38) El tejido neuronal en pacientes que sufren la EA muestra un metabolismo energético disminuido, la degradación oxidativa de la glucosa se mantiene en una línea basal o sufre una disminución longitudinal que se correlaciona con la progresión clínica de la enfermedad.^(4,27,37)

Aunque el origen y los mecanismos de la disfunción mitocondrial y por tanto del metabolismo energético neuronal no han sido completamente esclarecidos, existen evidencias científicas que sustentan la hipótesis de que estas alteraciones y el daño oxidativo provocado ocurren previo al debut de la enfermedad y antes de la aparición del péptido amiloide β lo que apunta a la disfunción mitocondrial neuronal como causa principal de la transformación amiloidogénica de la PPA β .^(10,26,36) Según la hipótesis de la cascada mitocondrial el péptido amiloide β , es visto como un marcador de envejecimiento neuronal; pero no como causa de la EA aunque el funcionamiento mitocondrial está afectado progresivamente por la agregación del péptido amiloide β y las proteínas tau una vez que estos eventos acumulativos comienzan a producirse.^(28,37,38)

Por tanto, los autores de la presente investigación consideran esencial entender cómo se produce el déficit energético mitocondrial para poder idear nuevas terapias capaces de detener la progresión de la enfermedad. Una de las teorías que explican la influencia del péptido amiloide β en el funcionamiento mitocondrial es su capacidad de unión a los grupos hemo del complejo IV, lo que altera el funcionamiento de éste, interfiere así el metabolismo energético celular y aumentan la formación de EROs en la mitocondria.⁽³⁹⁾ Por otra parte existe un grupo de evidencias que demuestran que en los estadios tempranos de la EA hay desbalance entre los procesos de fusión y fisión mitocondriales que lleva a disminución del porcentaje de mitocondrias dentro de las neuronas así como cambios en el tamaño y la forma mitocondriales en las células nerviosas.^(35,39,40) Además del desequilibrio de estos procesos de fisión y fusión, de la agregación de la sustancia amiloide β , de las proteínas tau y de la alteración del metabolismo energético neuronal, la afectación en el funcionamiento del complejo citocromo c oxidoreductasa es el evento más referenciado por la mayoría de los investigadores en la etapa inicial del Alzheimer^(4,5,10,28,39,40) y tiene por lo tanto un peso importante en la etiopatogenia de la enfermedad.

Es necesario enfatizar que el trastorno de la respiración celular origina mayor estrés oxidativo ya que las EROs mitocondriales tienen diversas moléculas blancas como los propios componentes de la CTe-, los fosfolípidos de las membranas plasmáticas de las neuronas y el ADN mitocondrial y nuclear.^{4,40} De manera que las interacciones del estrés oxidativo y la disfunción de la CTe – crean un círculo que se auto-amplifica y contribuyen en la patogénesis del Alzheimer.

La alteración de la homeostasis neuronal del Ca²⁺

La mayor parte del ATP neuronal se consume en modular los flujos de iones en las membranas, plasmática, del RE y de los ES, los cuales controlan a su vez los niveles intracelulares de Ca²⁺.⁽⁴²⁾ Los

niveles de Ca^{2+} en los distintos compartimientos neuronales determinan las señales esenciales en la transmisión sináptica y las comunicaciones inter y para-celulares en este tejido. Muchos reportes apoyan la hipótesis del Ca^{2+} , la cual postula que la elevación de este importante catión en las neuronas constituye el mecanismo principal de la transformación amiloidogénica, la muerte neuronal y el declive cognitivo del Alzheimer.^{42,43} Al margen de si la alteración del metabolismo del Ca^{2+} sea causa o efecto, se cuenta con suficiente evidencia que demuestra que en la EA niveles elevados de Ca^{2+} en las neuronas son elevados y esto implica una sobrecarga en la mitocondria y en el RE.^(44,45) La causa del trastorno del calcio está relacionada con la excesiva producción de EROs, el desequilibrio metabólico y la disfunción mitocondrial que caracterizan a la EA.⁽⁴⁶⁾

El sistema de intercambio $\text{Na}^{1+}/\text{Ca}^{2+}$ constituye el principal mecanismo de eflujo mitocondrial de Ca^{2+} en las células excitables^(44,46) y es por lo tanto un blanco para modular la sobrecarga mitocondrial de Ca^{2+} . Los resultados de un reciente estudio con múltiples modelos experimentales de EA demuestran que existe una disfunción del eflujo mitocondrial de Ca^{2+} dependiente de la edad y que la expresión de los genes que codifican para las proteínas del sistema de intercambio $\text{Na}^{1+}/\text{Ca}^{2+}$ en las membranas celulares se pierde en la corteza frontal de pacientes con EA esporádica y familiar.^(40,42,43)

Estos resultados pudieran ser un punto de unión entre la hipótesis de la cascada mitocondrial y la alteración en la homeostasis intracelular del Ca^{2+} , pues acorde con estos investigadores existen factores iniciadores como el envejecimiento y la disminución del metabolismo energético celular que provocan un incremento de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial que tiende a incrementar la síntesis de ATP en la FO. Este mecanismo inicialmente compensatorio se convierte en una mala adaptación ya que provoca una sobrecarga mitocondrial de Ca^{2+} y a su vez origina una severa disfunción mitocondrial.^{47,48} Estudios histopatológicos post-mortem de cerebro de pacientes con EA han demostrado un importante daño oxidativo que determinaría alteración en el sistema de eflujo mitocondrial de Ca^{2+} , alteración total del metabolismo celular, a la necrosis neuronal y por tanto a la neurodegeneración.⁽³⁷⁾

Marcadores diagnósticos de la EA

Los sub-productos del ataque oxidativo a los fosfolípidos de las membranas celulares son aldehídos reactivos como el 4-hidroxinonal, el malondialdeído (MDA) y además los isoprostanos, que se originan de la peroxidación del ácido araquidónico.^(4,37) En estudios clínicos se ha comprobado que la concentración de isoprostanos en el líquido cefaloraquídeo (LCR), la sangre y la orina están significativamente aumentados en pacientes con la EA y sus niveles se correlacionan con la severidad de la enfermedad⁵⁰. Otro estudio clínico similar determinó que las personas con TCL presentaron igualmente niveles significativamente altos de isoprostanos en el LCR, el plasma y la orina comparado con el grupo de sujetos controles de la misma edad.^(37,49)

Resultados similares evidencian niveles elevados de MDA en el hipocampo, la corteza temporal, occipital y los glóbulos rojos^(4,37,49) en estudios post-mortem de pacientes con una enfermedad avanzada. Otros marcadores del daño oxidativo como los altos niveles de proteínas oxidadas, productos

glicosilados y modificaciones oxidativas del ARN y de los ADNs nuclear y mitocondrial han sido encontrados en tejido cerebral post mortem de pacientes con la EA y en tejidos periféricos de pacientes con TCL^(37,49) y de portadores del gen que codifica la Apolipoproteína E-4 (ApoE -4)⁽⁴⁴⁾ el cual es un factor de riesgo de padecer la forma esporádica del Alzheimer. Otro indicador diagnóstico de la EA es medir la degradación oxidativa de la glucosa mediante la tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (TEP-FDG). Se ha constatado que el metabolismo neuronal de la glucosa está reducido en los pacientes con TCL o en aquellos en estadios prodrómicos de la EA,⁽⁴⁹⁾ así como en los portadores del gen de la ApoE-4.⁽⁴⁴⁾ Esto es relevante pues la disminución de metabolismo de la glucosa asociada a la disfunción mitocondrial temprana ha sido demostrado en múltiples modelos experimentales de EA^(27,32) y en pacientes que padecen la enfermedad^(30,33,34) y pudiera ser la causa del estrés oxidativo^(26-28,31,33,50) y de la disfunción sináptica que caracterizan a la etapa inicial de este trastorno neurodegenerativo.

Conclusiones

La etiología de la EA no ha sido completamente esclarecida. Los mecanismos que se postulan para explicarla son la hipótesis de la cascada mitocondrial, la neurotoxicidad del péptido amiloide β , la disregulación del metabolismo neuronal del Ca^{2+} y el desequilibrio de los procesos de fusión y fisión mitocondriales. No está claro si estos eventos son causa o consecuencia de la enfermedad; no obstante todos cursan con un aumento en la producción de EROs.

Entre estos mecanismos, la alteración del funcionamiento mitocondrial es un evento primario que ocurre precozmente y origina un gran incremento en la generación de $\text{O}^{\cdot-}$ mitocondrial y consecuentemente un estrés oxidativo neuronal. Por esta razón medir el metabolismo energético mitocondrial, la utilización de la glucosa y los marcadores del daño oxidativo constituyen ya un novedoso abordaje diagnóstico – terapéutico del Alzheimer que en el futuro próximo se aplicará en la práctica médica por lo que es esencial una constante actualización del tema y una mejor comprensión del mismo.

Referencias bibliográficas

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(5):459–80.
2. Cornutiu G. The epidemiological scale of Alzheimer's disease. *J Clin Med Res.* 2015; 7(9):657–66.
3. Moreira PI, Carvalho C, Zhu X, Smith M.A, Perry G et al. Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2010; 1802: 2– 10.
4. Wang W, Fanpeng Z, Xiaopin MA, Perry G, Zhu X. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Molecular Neurodegeneration.* 2020;5:30 <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00376-6>



5. Memar MY, Ghotaslou R, Samiei M, Adibkia K. Antimicrobial use of reactive oxygen therapy: current insights *Infection and Drug Resistance* 2018; 11 567–576.
6. Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4, 180–183.
7. Santos S. Coronavirus (Covmediid-19) sepsis: revisiting mitochondrial dysfunction in pathogenesis, aging, inflammation, and mortality *Inflammation Research.* 2020; 69:1077–1085 <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01389-z>
8. Van der Blik AM, Sedensky MM, Morgan PG. Cell biology of the mitochondrion. *Genetics.* 2017; 207:843–71. <https://doi.org/10.1534/genet.ics.117.300262>
9. Wimalawansa SJ, Vitamin D deficiency: Effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. *Biology* 2019, 8, 30.
10. Zhang L, Wang X, Cueto R, Effia C, Zhang Y, Tand H, et al. Biochemical basis and metabolic interplay of redox regulation. *RedoxBiology.*2019; 6: 101284, <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101284>.
11. Fakouri NB, Hansen TL, Desler C, Anugula S, Rasmussen, LJ. From powerhouse to perpetrator—Mitochondria in health and disease. *Biology.* 2019; 8: 35.
12. Fridovich I. Fundamental aspects of Reactive Oxygen Species, or What's the Matter with Oxygen? *Annals of the New York Academy of Sciences* Volume 893, Issue 1: OXIDATIVE/ENERGY METABOLISM IN NEURODEGENERATIVE DISORDERS Nov 1999 Pages xi-xiii, 1-439 page IRWIN FRIDOVICH https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07814.xopen_in_new Publisher John Wiley & Sons, LtdISSN0077-8923eISSN1749-6632 Online 6 February 2006; Pages13 – 18.
13. Naviaux RK. Incomplete healing as a cause of aging: The role of mitochondria and the cell danger response. *Biology* 2019; 8: 27.
14. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2019; 20(3):148–60.
15. Barcelos PD, Haas RH. Coq10 and aging. *Biology* 2019, 8, 28.
16. Sang S, Pan X, Chen Z, Zeng F, Pan S, Liu H, et al. Thiamine diphosphate reduction strongly correlates with brain glucose hypometabolism in Alzheimer's disease, whereas amyloid deposition does not. *Alzheimers Res Ther.* 2018; 10(1):26.
17. Lopez J, Le Douce A, Logan AM, James G, Bonvento MP, Murphy A. et al. Complex I assembly into super-complexes determines differential mitochondrial ROS production in neurons and astrocytes, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2016; 113:13063–13068.
18. Hekimi S, Wang Noe A. Mitochondrial ROS and the effectors of the intrinsic apoptotic pathway in aging cells: the discerning killers!. *Front. Genet.* 2016; 7: 161.
19. Jones PD, Sies H. The redox code, *Antioxidants Redox Signal.* 2015; 23: 734–746.
20. Vida I, Martinez de Toda A, Garrido E, Carro JA, Molina S, de la Fuente M. Impairment of several immune functions and redox state in blood cells of Alzheimer's disease patients. Relevant role of neutrophils in oxidative stress. *Frontiers in Immunology.*2018 vol. 8: p. 1974-84.



21. Daiber A, Di Lisa F, Oelze M, Kroller S, Steven S, Schulz E, et al. Crosstalk of mitochondria with nadph oxidase via reactive oxygen and nitrogen species signalling and its role for vascular function, Br. J. Pharmacol. 2017; 174: 1670–1689.
22. Kroller S, Steven S, Kossmann S, Scholz A, Daub S, Oelze M. et al. Molecular mechanisms of the crosstalk between mitochondria and nadph oxidase through reactive oxygen species-studies in white blood cells and in animal models. Antioxidants Redox Signal.2014; 20: 247–266.
23. Doughan AK, Harrison DG, Dikalov SI. Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction, Circ. Res.2008; 102: 488–496.
24. Mastroeni D, Khdour OM, Delvaux E, Nolz J, Olsen G, Berchtold N, et al. Nuclear but not mitochondrial-encoded oxidative phosphorylation genes are altered in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer’s disease. Alzheimers Dement. 2017;13 (5):510–9.
25. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: redox pathways in molecular medicine, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.2018; 115: 5839–5848.
26. Birnbaum JH, Wanner D, Gietl AF. Oxidative stress and altered mitochondrial protein expression in the absence of amyloid- β and tau pathology in iPSC-derived neurons from sporadic Alzheimer’s disease patients. Stem Cell Research.2018; vol. 27:121–130.
27. Monteiro dos Santos S, Rodrigues CF, Azulay C, Lima AR, Chagas M. Mitochondrial Dysfunction and Alpha-Lipoic Acid: Beneficial or Harmful in Alzheimer’s Disease? Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2019; Volume Article ID 8409329, 14 pages <https://doi.org/10.1155/2019/8409329>
28. Cadonic C, Golam Sabbir M,Albensi BC. Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer’s Disease Mol Neurobiol. 2016; 53:6078–6090,doi 10.1007/s12035-015-9515-5
29. Haas RH, Mitochondrial Dysfunction in Aging and Diseases of Aging Biology. 2019; 8 (48); doi: 10.3390/biology8020048.
30. Montgomery MK. Mitochondrial dysfunction and diabetes: Is mitochondrial transfer a friend or foe? Biology. 2019; 8(33).
31. Weise CM, Chen K, Chen Y, Kuang X, Savage CR, Reiman EM, et al. Left lateralized cerebral glucose metabolism declines in amyloid-beta positive persons with mild cognitive impairment. Neuroimage Clin. 2018; 20:286–96.
32. Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer’s disease. J Alzheimers Dis. 2018; 62 (3):1403–16.
33. Magalingam KB, Radhakrishnan A, Ping NS, Haleagrahara N, Current concepts of neurodegenerative mechanisms in Alzheimer's disease. BioMed Research International, 2018; Article ID 3740461, 12 pages.
34. Croteau E, Castellano CA, Fortier M, Bocti C, Fulop T, Paquet N, et al. A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer’s disease. Exp Gerontol. 2018; 107:18–26.



35. D'Souza AR, Minczuk M. Mitochondrial transcription and translation:overview. *Essays Biochem.* 2018; 62(3):309–20.
36. Weidling I, Swerdlow RH. Mitochondrial dysfunction and stress responses in Alzheimer's disease. *Biology* 2019; 8 (39).
37. Swerdlow RH, Khan SM. A Mitochondrial cascade hypothesis for sporadic Alzheimer's disease. *Med. Hypotheses.*2004; 63:8–20.
38. Swerdlow RH, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: An update. *Exp. Neurol.* 218 (2009) 308–315.
39. Santos RX, Correia SC, Wang X, Perry G, Smith MA, Moreira PI, Zhu X. Alzheimer's disease: diverse aspects of mitochondrial malfunctioning. *Int J Clin. Exp. Pathol.* 2017;3(6):570–581.
40. Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2018; 62(3):1403–16.
41. Bermejo P, Gomez P, Santos J, Pastor E, Gil P, Martin S. Determination of malonaldehyde in Alzheimer's disease: a comparative study of high-performance liquid chromatography and thiobarbituric acid test *Gerontology.*1997; 43:218–222.
42. Calvo M, Hernando E, Nunez L, Villalobos C. Amyloid beta oligomers increase ER-mitochondria Ca²⁺ cross talk in young hippocampal neurons and exacerbate aging-induced intracellular Ca²⁺ remodeling. *Front. Cell Neurosci.* 2019;13: 22 -7.
43. Sarasija S. et al. Presenilin mutations deregulate mitochondrial Ca²⁺ homeostasis and metabolic activity causing neurodegeneration in *Caenorhabditis elegans*. *eLife* . 2018;7, <https://doi.org/10.7554/eLife.33052> (2018)
44. Luongo TS. The mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchanger is essential for Ca²⁺ homeostasis and viability. *Nature.* 2017; 545: 93–97.
45. Lee KS. Altered ER-mitochondria contact impacts mitochondria calcium homeostasis and contributes to neurodegeneration in vivo in disease models. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*2018; 115, E8844–E8853.
46. Devin PJ, Kolmetzky W, Tomar D, Di Meo A, Lombardi A.A. Impaired mitochondrial calcium efflux contributes to disease progression in models of Alzheimer's disease. *NATURE COMMUNICATIONS* | 2019; 10:3885 | <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11813-6>
47. Area E. A key role for MAM in mediating mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease. *Cell Death Dis.*2018; 9, 335.
48. Paranjpe MD, Chen X, Liu M, Paranjpe I, Leal JP, Wang R, et al. The effect of ApoE epsilon4 on longitudinal brain region-specific glucose metabolism in patients with mild cognitive impairment: a FDG-PET study. *Neuroimage Clin.* 2019; 22:101795.
49. Caldwell CC, Yao J, Brinton G. Targeting the prodromal stage of Alzheimer's disease: Bioenergetic and mitochondrial opportunities. *Neurotherapeutics.*2015; 12: 66-80.
50. Patel M. Targeting oxidative stress in central nervous system disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2016; 37: 768-778.



Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autoría

MAMS: ideó la investigación; describió la estrategia de búsqueda, análisis de los artículos recuperados, contactó adicionalmente a expertos en el tema a fin de obtener recomendaciones adicionales.

LYRR: contribuyó al análisis de los artículos recuperados, escribió el manuscrito.

ACM: evaluó el planteamiento del problema y la estrategia de búsqueda, contribuyó al análisis de los artículos recuperados, escritura del manuscrito.

YHR: contribuyó al análisis de los artículos recuperados, escribió el manuscrito.

Todos los autores participaron en la discusión de los resultados y han leído, revisado y aprobado el texto final del artículo

