

RESEÑA

## CONTRIBUCION SOBRE LA PARTICIPACION DE LA GLUTATION S-TRANSFERASA COMO SISTEMA PROTECTOR EN LOS PROCESOS NEURODEGENERATIVOS

Lic. Julio César García Rodríguez.

Jefe de Grupo de Neurotoxicología, Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio, La Habana, Cuba.

4 de diciembre de 2002.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCION AL GRADO CIENTIFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS.

El siglo veintiuno encuentra un nuevo escenario para el desarrollo de las neurociencias que podemos resumirlo como: nuevos conocimientos en las bases genéticas de muchas enfermedades del sistema nervioso; áreas del sistema nervioso que participan en una función determinada y los mecanismos subyacentes; la neurobiología y su aplicación en modelos animales de enfermedades; las neuroimágenes y su aplicación en el campo del diagnóstico y la intervención.

En Cuba, existe una pirámide poblacional característica de los pueblos envejecidos, con un 14 % de nuestra población en el grupo de la tercera edad y el pronóstico es que aumentará al 20 % en el año 2005. El cuadro epidemiológico responde a este perfil etéreo, donde las enfermedades cuyo factor de riesgo es la edad, tienen una notable incidencia en la morbilidad y letalidad. Ejemplos de esto es el mal de Parkinson, cuya prevalencia en el país es de 134 por cada 100 000 habitantes, con un estimado de 14 740 pacientes.

A nivel celular, la muerte de poblaciones neuronales constituye el evento más importante en la mayoría de los procesos normales o patológicos que afectan al Sistema Nervioso Central (SNC) tales como el envejecimiento cerebral, la demencia senil, los accidentes vasculares encefálicos y las enfermedades neurodegenerativas. Estos procesos patológicos, agudos o crónicos del SNC, se plantea que puedan tener su origen en el denominado estrés oxidativo, el cual genera especies reactivas del oxígeno e incrementa los niveles de peroxidación lipídica, que son indicativos de un daño oxidativo, del cual se defiende la célula incrementando sus defensas antioxidantes, entre las que se encuentra la enzima glutatión S-transferasa (GST).

Como un componente importante para detener ese proceso se identifica al denominado Sistema Antioxidante del Glutatión, el cual mediante las enzimas óxido-reductasas y transferasas, como la glutatión S-transferasa, protege a las células de las sustancias oxidantes de origen endógeno y exógeno propiciando las condiciones óptimas para el desarrollo de la vida celular.

La GST representa una familia multifuncional de enzimas que están involucradas básicamente en los procesos de defensa contra el estrés tóxico y oxidativo en los tejidos, incluyendo un grupo de proteínas que participa en los eventos de detoxificación de una amplia variedad de compuestos de origen biológico y químico.

El glutatión( $\gamma$ -L-glutamil-L-cisteinil-glicina)(GSH), uno de los substratos naturales de la GST, participa como co-factor en múltiples reacciones del metabolismo animal, vegetal y en el transporte de aminoácidos hacia el interior de la célula. La reacción principal catalizada por la GST, es la conjugación al GSH de una amplia variedad de compuestos electrofílicos exógenos o endógenos. De esta forma, la enzima neutraliza los sitios activos del electrófilo y genera productos más hidrosolubles y por tanto, más fácilmente excretables.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se propuso como hipótesis de trabajo que "la actividad del sistema GST-GSH en el sistema nervioso central, debido a un desbalance redox natural o producido por noxas, se expresa en modificaciones en el perfil enzimático o en cambios en la actividad específica de las GST." Los objetivos del trabajo fueron, en primer lugar, evaluar la participación del sistema de la GST en la neuroprotección en modelos animales de trastornos neurodegenerativos. Se establecieron cuatro objetivos específicos: 1) Determinar la distribución regional de la GST en el Sistema Nervioso Central de la rata adulta joven, 2) Establecer las modificaciones inducidas por el envejecimiento en la distribución y actividad enzimática de la GST en la rata vieja; 3) Evaluar la influencia de la lesión de la sustancia nigra en ratas (como modelo experimental de la enfermedad de Parkinson) sobre la expresión y actividad de la GST; 4) Evaluar la influencia del contenido de GSH estriatal en la lesión de la sustancia nigra en ratas (como modelo de la enfermedad de Parkinson), así como su efecto sobre la actividad enzimática de la GST.

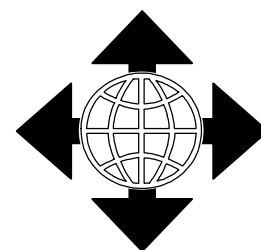
Para determinar la participación de la GST en la protección celular del SNC en trastornos neurodegenerativos, se utilizaron dos biomodelos, la rata vieja (24 meses de edad) y el modelo de la enfermedad de Parkinson (MEP) por lesión unilateral con 6-hidroxdopamina (6-OHDA). Con el primer biomodelo, se obtuvo la distribución de la GST en cinco regiones encefálicas, así como se establecieron las modificaciones inducidas por el envejecimiento en la distribución y actividad específica de la GST ( $AE_{GST}$ ) en dichas regiones. En el segundo biomodelo, se evaluó el efecto de la lesión con 6-OHDA sobre la cinética enzimática, su perfil molecular y su relación con la conducta rotatoria (CR) ante un agonista dopaminérgico. En los animales jóvenes se detectaron diferencias para la  $AE_{GST}$  ( $p < 0,001$ ) y ( $p < 0,05$ ), en las áreas del septo e hipocampo en relación con la corteza sensorimotora y cerebelosa, y entre estos y los animales viejos. En el MEP, se clasificaron los animales como parcialmente lesionados (PL) y totalmente lesionados (TL) en dependencia de su respuesta al nivel de dopamina (DA) estriatal y a su CR. Se encontraron diferencias ( $p < 0,05$ ) en relación con la  $AE_{GST}$ , parámetros cinéticos, DA, CR y en el perfil molecular para la GST cerebral purificada, entre estos grupos. La disminución de un 20 % de GSH, en el MEP, determinó que el 100 % de los animales quedaran TL, situación

evidenciada por su CR, la concentración de DA estriatal y la disminución de la  $AE_{GST}$ . Los resultados obtenidos en estos biomodelos, confirman que en los procesos de envejecimiento fisiológico (normal) ocurre una reducción en la  $AE_{GST}$  del cerebro de la rata, lo que es interpretado como una mayor vulnerabilidad al estrés tóxico u oxidativo. Se valoró, la contribución del Sistema GST-GSH ante la respuesta individual a la neurotoxina, las modificaciones detectadas en los parámetros cinéticos de la GST, su perfil molecular, y la  $AE_{GST}$  de las isoformas inducibles  $\alpha$ .

La tesis consta de ocho capítulos. El primero, presenta la introducción en la que se incluye la hipótesis de trabajo y sus objetivos. El segundo, corresponde a la revisión bibliográfica y en ella, se expone una visión actualizada sobre la GST y sus múltiples acciones en procesos agudos y crónicos y en particular, su acción en el sistema nervioso. El tercero, se refiere a los materiales y métodos utilizados, así como a las técnicas y el diseño de los experimentos realizados. El cuarto, presenta los resultados, los que dan paso al quinto capítulo donde se discuten los ensayos, en el mismo orden en que fueron realizados. Al final, se incluye una discusión general donde se integra de forma armónica, el conjunto de resultados alcanzados. Para ilustrarlos, se presentaron 12 figuras e igual número de tablas, así como una animación que los integra y muestra cómo puede defender el sistema GST-GSH al cerebro ante la acción de noxas. Los capítulos sexto y séptimo recogen de forma independiente las conclusiones y recomendaciones. El octavo, recoge en orden alfabético las 180 citas bibliográficas acotadas en el texto. En el noveno, se informan las referencias correspondientes a diez publicaciones científicas relacionadas directamente con la tesis. De ellas, siete en revistas internacionales de alto factor de impacto, dos publicaciones en libros, reconocimiento del Forum del CENPALAB y Premio de la Academia de Ciencias de Cuba en 1998.

El trabajo de tesis estuvo enmarcado en una de las líneas priorizadas de Salud en Cuba donde las patologías de la tercera edad son objeto creciente de atención. La novedad científica está dada por los resultados alcanzados, en especial, por la contribución encontrada del GSH a nivel estriatal en la defensa ante el ataque de sustancias neurotóxicas a las neuronas dopaminérgicas y constituye un nuevo aporte al conocimiento. Por otro lado, los efectos potenciadores de las lesiones producidas por el dietilmaleato y la 6-OHDA dieron evidencias del papel sobresaliente del GSH y la GST en la protección contra el daño neurológico producido por estas sustancias contra las neuronas dopaminérgicas de la nigra, lo cual pudiera tener aplicación práctica en personas expuestas a riesgo ocupacional. Todo lo cual constituye una novedad y un nuevo aporte al conocimiento en este biomodelo.

## ¿BUSCA PUBLICIDAD?



*La Revista CENIC Ciencias Biológicas le puede ayudar eficazmente a difundir su mensaje, así como a viabilizar sus contactos y propiciar intercambios y relaciones futuras con la comunidad científica nacional e internacional y sus instituciones respectivas.*

*Aproveche esta oportunidad que a módicos precios le ofrece para que su mensaje viaje y llegue con ella, a su círculo especializado de lectores.*

### TARIFAS (USD)

\$200	\$100	\$70	\$120	\$50	\$150	\$300	\$350
P	1/2P	1/3P	2/3P	1/4P	3/4P	2P	2P CENTRALES
\$850				\$500			
CONTRACUBIERTA (cuatricomía)				REVERSO DE CUBIERTA O DE CONTRACUBIERTA (cuatricomía)			

*La contratación por un año (tres números) de este servicio, le proporciona como beneficio adicional, un descuento del 15 %.*



Editorial CENIC

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, Fax: 208 9704, Ciudad de La Habana, Cuba.