

Radicais Livres e Neurodegeneração. Entendimento Fisiológico: Base para Nova Terapia?

Weyler Galvão Pôrto¹

RESUMO

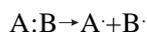
Radicaís livres (RL) são toda e qualquer substância capaz de vida independente e que contém um ou mais elétrons não-emparelhados. RL são implicados como agentes causais e/ou conseqüência de atividades patológicas. Os seres humanos constantemente formam radicaís livres e outras espécies reativas do oxigênio por meio de síntese deliberada e também por efeito colateral de reações químicas adversas. Eles são removidos por agentes de defesa antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos. Quando essas defesas são inadequadas, ocorre estresse oxidativo que pode danificar substratos orgânicos. Em menor proporção, o estresse oxidativo causa certas condições clínicas. No entanto, é mais comum que o estresse oxidativo seja uma conseqüência de patologias. Atualmente, acredita-se que determinadas patologias neurodegenerativas, em sua gênese, têm ligação direta com a atividade de radicaís livres. Entre elas se encontram a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a doença de Huntington, a esclerose lateral amiotrófica, a esquizofrenia, a degeneração de gânglios da base, a atrofia sistêmica múltipla e a degeneração supranuclear progressiva. O entendimento adequado sobre os radicaís livres é mister para a manipulação adequada destes como possível fonte de futuros medicamentos.

Unitermos: Radicaís livres, neurodegeneração, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, síndrome de Down, esquizofrenia.

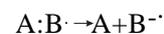
O que são?^{1,2,3}

Toda espécie capaz de existência independente e que contém um ou mais elétrons não-emparelhados é denominada radical livre. Exemplos: superóxido (O_2^-), radical hidroxila ($\cdot OH$) e óxido nítrico ($\cdot NO$). Podem-se citar, em adição, espécies reativas do oxigênio não-radicaís (sem elétrons emparelhados), oriundas do metabolismo do oxigênio, como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), *singlet* oxigênio ($^1\Delta g$), ácido hipocloroso ($HOCl$) e ozônio (O_3). Outros radicaís livres de menos interesse incluem radicaís sulfúricos centrais e os radicaís com carbono central.

Radicaís livres podem ser formados a partir da clivagem de uma ligação covalente entre dois átomos quando cada átomo recebe um elétron cada:



Ou por reações de transferência de elétrons:



Uma vez formado o radical, ele pode reagir com moléculas, radicaís ou não-radicaís, em larga escala. Um radical pode doar ou remover um elétron, ou simplesmente adicionar-se a um não-radical, caracterizando uma reação em cadeia como a peroxidação de lipídeos ou lesão do DNA.

Um radical pode reagir com outro radical combinando seus elétrons desemparelhados e formar uma ligação covalente. Dois radicaís podem, no entanto, desaparecer ou mesmo causar muito mais espécies danosas:



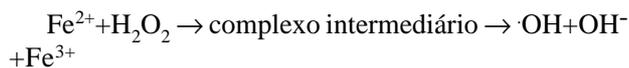
Sob condições fisiológicas, o peroxidonitrito decompõe-se rapidamente em um grande número de subs-

¹ Pós-graduando, nível doutorado, do Departamento de Psicobiologia de Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

tâncias tóxicas que incluem o íon nitrônio (NO_2^+), o dióxido de nitrogênio (NO_2) e o $\cdot\text{OH}$. *Per se*, o peroxinitrito é um importante mediador de ações oxidativas, oxidando diretamente uma grande variedade de substratos orgânicos, incluindo lipídeos, proteínas, grupos não-protéicos SH, ferro, enxofre e zinco. Na presença de metais catalisadores de reações oxidativas (Fe^{3+} , Cu^{2+}), o peroxinitrito pode formar produtos intermediários como íons ferro nitrônio símile, os quais agirão sobre resíduos de tirosina em proteínas. Essa ação sobre tirosina pode bloquear a transdução por atividade fosforilativa e também ativar proteínas antigênicas.

Metais de transição

O potencial de causar danos em substratos biológicos por ação de O_2^- ou H_2O_2 não é devido somente a suas ações diretas nesses substratos, mas a subsequentes formações de mais substâncias reativas $\cdot\text{OH}$. A formação de $\cdot\text{OH}$ é, no entanto, altamente dependente da ação de metais de transição. Metais de transição têm fraca ligação atômica e podem influenciar mudanças no estado de oxidação dos substratos. Vários metais de transição podem reagir diretamente com H_2O_2 para formar $\cdot\text{OH}$. A quebra de H_2O_2 por ação de íon ferroso é conhecida como reação de Fenton:



Fe^{3+} pode também reagir mais com H_2O_2 , embora com velocidade de reação muito reduzida. Agentes redutores como glutatone e ascorbato ou superóxido podem, no entanto, estimular reação de Fenton. A reação de H_2O_2 com cobre é também conhecida e é fonte produtora de radicais livres mais poderosa do que o próprio ferro.

Fontes de radicais livres

Quatro fontes parecem ser responsáveis pela produção da grande maioria dos radicais livres conhecidos:

- 1) *elétrons oriundos da cadeia respiratória mitocondrial* envolvendo complexo coenzima NADH Q redutase e outras formas reduzidas de coenzima Q. Cerca de 10^{12} moléculas de O_2 são processadas por cada célula de rato diariamente, e a reação de moléculas de oxigênio parcialmente reduzidas é, aproximadamente, de 2%, culminando com a produção de $2 \times 10^1 \text{O}_2$ e H_2O_2 por célula por dia.

- 2) *escape de elétrons oriundos do citocromo P-450 e citocromo b_5 no retículo endoplasmático*. P-450 pode também metabolizar toxinas que, por sua vez, podem reagir com oxigênio, originando mais radicais livres;
- 3) *células fagocitárias* destroem bactérias ou vírus de células infectadas por atividade de óxido nítrico, superóxido ou peróxido de hidrogênio. Infecções crônicas podem perpetuar grandes aumentos na produção de radicais livres;
- 4) *peroxissomas*, quando degradando tecido lipídico ou outras moléculas, produzem H_2O_2 como produto intermediário.

Certo volume de O_2 produzido parece ser um “acidente” químico causado por reações de auto-oxidação das catecolaminas, gliceraldeído, formas reduzidas de riboflavina e derivados de FMN e FAD ou por decomposição de oxiemoglobina. H_2O_2 é produzido como um componente intermediário normal da atividade de várias enzimas, especialmente expressadas no cérebro (MAO, tirosina hidroxilase, L-amino oxidase).

Três fontes exógenas podem ainda aumentar significativamente a produção de radicais livres. São as substâncias *redox-cycling* como paraquat, diquat, alloxan, e doxurobicina, química oriunda da queima de cigarro e da radiação ionizante.

Mecanismos da lesão oxidativa

Radicais livres produzidos em volume suficiente para ativar mecanismos de defesa contra o estresse oxidativo conseqüente e/ou concomitantemente podem culminar em distúrbios metabólicos e celulares, incluindo quebra da fita de DNA (com frequência, um efeito precoce), aumento de Ca^{2+} livre intracelular, lesão do mecanismo de transporte iônico de membrana ou outras proteínas específicas, oxidação de resíduos de cisteína, proteínas citoplasmáticas e peroxidação de lipídeos.

Um extenso número de diferentes lesões pode ocorrer no DNA devido à ação de radicais livres, especialmente $\cdot\text{OH}$. Essas podem ser quebra de “braço” (simples ou duplos) de DNA, oxidação de resíduos de carboidratos e extensa modificação de todas as quatro bases. Timina é convertida em timina glicol e 5-hidroxi-metiluracil (excretado em urina humana e pode ser usado como índice de quanto o DNA está sendo atacado por radicais livres); 8-hidroxi-2-desoxiguanosina é outro produto de lesão do DNA, formado pelo ataque de $\cdot\text{OH}$ sobre guanina do DNA. Como resultado, a atividade de glicosilase é

perdida, o que leva a um aumento apreciável na taxa de mutação espontânea. Têm-se, em média, por volta de 10.000 ataques ao DNA/célula/dia em humanos, os quais são abortados por DNA *repair system*, o que tende a se acumular com o processo de envelhecimento. O DNA de mitocôndrias (mtDNA) é particularmente suscetível ao ataque de radicais livres; mtDNA, quando comparado ao DNA nuclear, apresenta uma tendência de lesão 10 vezes maior em cérebros humanos. A vulnerabilidade apresentada pelo mtDNA é consistente com sua proximidade à cadeia respiratória mitocondrial e seu contínuo fluxo de espécies reativas do oxigênio, falta de proteção dada pelas histonas e mecanismos reparadores eficientes.

Lípide-peroxidação é uma modificação em ácidos graxos poliinsaturados por oxidação não-enzimática (PUFA), os quais são elementos constitucionais de membranas celulares. Entre as espécies reativas capazes de iniciar peroxidação de PUFA, encontram-se $\cdot\text{OH}$, $\text{NO}_2\cdot$ e $\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$. Esses radicais são capazes de subtrair hidrogênio das cadeias de PUFA para formar espécies reativas lipídicas ou radical lipídico ($\text{L}\cdot$). Radicais lipídicos são estabilizados depois de reestruturação molecular e, nessa forma, estes tendem a se combinar com oxigênio, produzindo radical peroxil ($\text{LOO}\cdot$). O radical peroxil produzido tem suficiente potencial oxidativo para atacar o hidrogênio de cadeias adjacentes de PUFA, formando peróxidos lipídicos (LOOH) e novos radicais lipídicos, além de perpetuar a reação oxidativa. Ferro e cobre são conhecidos como aceleradores da decomposição de peróxidos lipídicos. A reação química que ocorre nos lipídios leva a uma infinidade de produtos finais, incluindo hidrocarbonatados e aldeídos que facilitaram intra e intermoleculares *cross-links* entre diferentes proteínas. Em geral, lesão a lipídios e proteínas de membrana celular, aqui no caso neuronal, resultará em um decréscimo de fluidez membranar, na inativação de enzimas metabólicas chave como $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ e na intensificação da perda de potencial de membrana e homeostase iônica, como é o caso do Ca^{2+} . Cálcio livre intracelular aumentado é mediador da estimulação de fosfolipase A2, e a subsequente liberação de ácido araquidônico leva à intensa geração de radicais livres. Despolarização aumenta o consumo de ATP pela $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, o qual aumenta a fosforilação oxidativa e intensifica a produção de superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$).

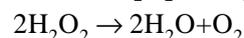
Sistemas antioxidantes de defesa

No intuito de manter a integridade celular contra ataques de radicais livres, os organismos desenvol-

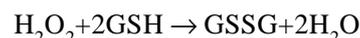
veram sistemas de defesa denominados antioxidantes, como os que serão citados:

- a) sistema enzimático: antioxidantes preventivos que estão envolvidos em um mecanismo de proteção contra iniciação de reações dos radicais livres. Entre estes temos: superóxido desmutase, catalase, Se-dependente glutathiona peroxidase (GPX), fosfolípido hidroxiperoxidase glutathiona peroxidase (PHGPX) e Se-independente glutathiona peroxidase (citosólica e microsomal glutathiona transferase).

A defesa primária contra superóxido é dada pela superóxido desmutase (SOD), a qual eficientemente catalisa a conversão de dois $\text{O}_2^{\cdot-}$ em H_2O_2 e O_2 . Existem três diferentes formas de SOD: citosólica Cu/ZnSOD, mitocondrial MnSOD e uma forma de alto peso molecular em fluidos extracelulares. H_2O_2 formado por desmutação de $\text{O}_2^{\cdot-}$ ou gerado por atividade enzimática é antioxidado por uma cooperação de catalase e GPX. A ação de catalase decompõe H_2O_2 em H_2O e O_2 :



GPX catalisa a oxidação de glutathiona (GSH) em GSSG, clivando peróxido de hidrogênio:



As razões matemáticas entre GSH reduzida sobre oxidada em células normais são mantidas altas, reduzindo-se GSSG em GSH em uma reação de volta. Isso é obtido por ação de enzimas glutathiona redutase, a qual catalisa a reação:



Em adição, visando eliminar H_2O_2 , GPX também participa das reações em cadeia, que visam desintoxicação de radicais lípide-peroxil.

- b) sistema não-enzimático: estão envolvidos na proteção contra propagação de reações oxidativas em cadeia. São incluídos aqui: lipofílico α -tocoferol e coenzima Q reduzida (ubiquinol) e glutathiona hidrofílico, ascorbato e ácido úrico. Proteção também é dada por seqüestração de íons metálicos e proteínas carreadores, tipo hemopexina e haptoglobulina (heme-livre e heme-proteínas).

A reação em cadeia envolvida na lípide-peroxidação é bloqueada pelo α -tocoferol, doando seu átomo de hidrogênio para $\text{LOO}\cdot$ para formar radical α -tocoferol, o qual é menos reativo e pode ser reduzido de volta para α -tocoferol por um grande número de compostos biológicos, incluindo ascorbato, GSH e ubiquinóis. Ascorbato também remove um grande número de radicais livres, reagindo não cataliticamente e diretamente com $\text{O}_2^{\cdot-}$, $\cdot\text{OH}$, $\text{LOO}\cdot$, e GSH reage com H_2O_2 , O_2 e OH e também contribui para metabolismo xenobiótico e preservação de ascorbato.

Ferro e cobre estão envolvidos na geração de espécies reativas tóxicas, oriundas de espécies menos reativas. Elementos que carregam esses íons como ferritina, transferrina, lactoferrina, ceruloplasmina, albumina, entre outros, podem ser considerados pertencentes a um mecanismo de defesa antioxidante não-enzimático. Ceruloplasmina é de especial interesse, pois ela se liga ao cobre, impedindo sua atividade como catalisador de reações e também funciona como uma ferroxidase para íon ferroso. Mutações no gene que codifica a ceruloplasmina resultam em aparecimento tardio de neurodegeneração associado com acúmulo de ferro nos gânglios da base.

c) Mecanismos de reparo: incluem sistema reparador de DNA e sistema reparador de proteínas lesadas. As enzimas envolvidas na reparação de DNA são DNA-glicosilase, DNA AP endonuclease, DNA-ligase. Agem por excisão ou por recombinação. Em adição, a ativação de polissintase (ADP-ribose) promove também reparação de DNA. No entanto, seu excesso levará a um mecanismo de resposta, o suicídio celular, com extensa lesão ao DNA. Sistemas proteolíticos, que reconhecem proteínas lesadas, estão presentes tanto em citosol quanto em mitocôndria de células de mamíferos.

Doenças neurodegenerativas associadas ao estresse oxidativo^{4,5,6,7,8,9,10}

Sob condições fisiológicas normais, existe um equilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigênio e sua eliminação pelo sistema oxidante. Quando há um desequilíbrio entre produção e eliminação com tendência para predomínio de produção, diz-se que existe o estresse oxidativo. Esse acontece como resultado do mecanismo de proteção defeituoso, aumento anormal da geração de espécies reativas ou ambos, ou mesmo como resultado de lesão radical direta, possivelmente de origem ambiental.

Certas características do cérebro o fazem particularmente vulnerável ao estresse oxidativo. O consumo de oxigênio pelo cérebro representa 20% do total de O₂ consumido em repouso por um indivíduo adulto. Mitocôndrias são encontradas em corpos celulares neuronais, mas também em dendritos, axônios e botões sinápticos. As membranas celulares são particularmente ricas em cadeias laterais de PUFA. Existe pouca catalase em substância cinzenta e branca e moderadas quantidades de GPX e GSH. Em contraste, Cu-ZnSOD tem relativamente alta expressão em neurônios (principalmente em neuromelanina - substância negra e neurônios motores), fazendo

parte de 0,1% a 1% da quantidade total de proteína solúvel. Algumas áreas, como globo pálido e substância negra, são ricas em ferro. Transferrina em líquido cefalorraquiano é saturado com ferro. Um grande número de enzimas expressadas no cérebro produz peróxido de hidrogênio como produto de sua atividade metabólica e, também, este é gerado por oxidação do ascorbato e catecolaminas. NO é formado nos neurônios como resultado do fluxo de Ca²⁺ associado com a ativação do receptor NMDA. Cálcio intraneural elevado pode também ativar a produção de superóxido por xantina oxidase.

Doenças como a de Alzheimer, esquizofrenia, esclerose lateral amiotrófica, Parkinson, Huntington e outras doenças degenerativas dos gânglios da base, atrofia sistêmica múltipla e degeneração supranuclear progressiva são teorizadas tendo a atividade dos radicais livres como mediadores. Alguns achados, como os que serão citados abaixo, corroboram com a idéia de que o estresse oxidativo, aqui, está envolvido como possível agente causal.

Doença de Parkinson^{2,3}

Marcadores do estresse oxidativo como 8-hidroxi-2-desoxiguanosina e lípide-peroxidação estão aumentados no sistema nigroestriatal de pacientes com doença de Parkinson (DP). Embora o ferro total esteja aumentado na substância negra desses pacientes, os níveis de ferritina podem estar normais ou, em alguns casos, diminuídos. Componentes antioxidantes em células da substância negra estão alterados: GSH está abaixo do normal, concentrações de Cu-ZnSOD e de MnSOD estão acima do normal. Interessante observar que as enzimas envolvidas na síntese de GSH não estão mais ativadas do que o normal. No entanto, a atividade da γ -glutamiltanspeptidase, enzima que é responsável pela degradação do excesso e potencialmente tóxico GSSG, está dobrada em quantidade. Uma diminuição na atividade no Complexo I da cadeia respiratória mitocondrial é observada. Esse defeito é similar àquele observado em parkinsonismo induzido por MPTP/MPP⁺. Nenhum desses dados indica com precisão se o estresse oxidativo é evento primário ou secundário em células nigrais. No entanto, é possível que a progressão da doença seja uma consequência das lesões contínuas a elementos neuronais causados por radicais livres.

Esquizofrenia^{11,12}

Estudos têm demonstrado que atividades periféricas de enzimas antioxidantes, bem como outros índices de

lípide-peroxidação em plasma, hemácias e líquido cefalorraquiano, podem estar anormais em pacientes esquizofrênicos. Questiona-se se os achados são resultado da patologia primária ou do tratamento com neurolépticos. Por outro lado, acredita-se que a atividade enzimática antioxidante esteja associada ao à deterioração escolar, observado desde a infância até a adolescência. Acredita-se, ainda, que a desregulação metabólica dos radicais livres, também relacionada à atividade antioxidante alterada, associa-se a discinesia tardia, sintomas negativos, sinais neurológicos e pobre função pré-morbidade, bem como anormalidades tomográficas. Aqui também estudos elucidativos sobre o papel exercido pelos radicais livres/antioxidantes e pelo tratamento de esquizofrenia requerem sistemática investigação.

Esclerose lateral amiotrófica ou doença do neurônio motor^{2,3,13,14}

A evidência mais convincente da atividade das espécies reativas do oxigênio na patogênese da neurodegeneração tem vindo da ligação da esclerose lateral amiotrófica familiar (ELAF) com defeitos no gene SOD1, responsável pela codificação de Cu-ZnSOD ou SOD citoplasmática. Têm sido descritas 44 diferentes mutações heterozigóticas e 1 homozigótica em mais de 110 famílias. Atividade SOD1 enzimática em pacientes portadores de ELAF mostra diminuição dessa em torno de 25% a 80% quando comparada a indivíduos normais, em hemácias, linfoblastos e células neuronais. Cu-ZnSOD é homodímero, e espera-se que mutações heterozigóticas causem 50% de redução em atividade enzimática. Em alguns casos, o dímero mutante pode ser responsável por um efeito dominante negativo na atividade e na longevidade da subunidade *wild-type*. No entanto, a atividade de Cu-ZnSOD em hemácias de pacientes com ELAF homozigóticos e mutação Asp90Ala é essencialmente normal. A atividade específica da enzima é também totalmente mantida em células COS-1 com gene SOD1 humano carregando mutação Gly37Arg. Quando a mesma mutação é introduzida em camundongos transgênicos, os animais desenvolvem características clínicas de ELA, com níveis de SOD1 em medula espinhal aumentada de 9 a 14 vezes. No entanto, camundongos expressando o gene humano SOD1 *wild-type* apresentaram valores similares de Cu-ZnSOD, porém sem sinais clínicos. Camundongos transgênicos expressando outros SOD1 mutantes, humanos ou *muridae*, também desenvolvem degeneração do neurônio-motor e podem apresentar níveis de Cu-

ZnSOD normal ou aumentado no cérebro. Superexpressão do gene SOD1 humano causa estresse oxidativo e conseqüente lesão neuronal para, finalmente, levar a mudanças degenerativas vistas na síndrome de Down. No entanto, não está claro por que camundongos transgênicos, expressando SOD1 normal em nível similar dos camundongos com ELAF *like*, não apresentaram nenhuma mudança degenerativa mesmo após dois anos de estudos. O mecanismo pelo qual a expressão de SOD1 mutante leva à perda de neurônio motor em camundongos transgênicos é desconhecida, mas é pouco provável envolver inadequado manejo do superóxido. É provável que enzimas mutantes possam precipitar, formando agregados citoplasmáticos tóxicos devido a suas mudanças na conformação e meia-vida mais curta, facilitando, assim, lesões protéicas por peroxinitrito ou falha no acoplamento de cobre, inibido por potentes resíduos tóxicos formados.

Síndrome de Down^{15,16}

Alterações genéticas dentro da região 21q22 apresentam importante papel na patogenia da síndrome de Down. SOD1 é um gene que aqui é afetado, duplicado e superexpressado. Algumas alterações clínicas observadas na síndrome podem ser devidas à alteração da atividade de SOD1. Realmente, camundongos que expressam SOD1 humano apresentam alterações em junções neuromusculares da língua, muito semelhantes àquelas observadas em pacientes com Down. Células de rato PC12 e camundongos L expressando SOD1 humano têm apresentado alterações nas propriedades neurológicas de recaptção de neurotransmissores, aumento da lípide-peroxidação e alta resistência ao paraquat. Neurônios corticais fetais de pacientes com síndrome de Down apresentam aumento de 3 a 4 vezes nas espécies reativas do oxigênio e elevado nível de lípide-peroxidação que precede a morte celular neuronal. Morte essa que pode ser prevenida com o uso de antioxidantes enzimáticos ou não-enzimáticos. A alteração na expressão do gene SOD1 pode levar ao estresse oxidativo celular neuronal.

Doença de Alzheimer^{7,17,18,19,20}

Existe alguma evidência no sentido de se aceitar a atividade de espécies reativas na gênese da demência de Alzheimer. A toxicidade de β -amilóide resultante da produção elevada de H_2O_2 e conseqüente lípide-peroxidação é inibida por catalase e vitamina E. De maneira interessante, $A\beta_{1-40}$ requer

horas para espontaneamente produzir níveis detectáveis de radicais livres, enquanto isso é feito em minutos pelo fragmento aminoácido 11 A β ₂₅₋₃₅. Espécies reativas do oxigênio derivado do metabolismo de A β inibem a quantidade de glutamato e podem levar à morte celular por um mecanismo bem definido de citotoxicidade. Em adição, a atividade de Na⁺K⁺ATPase pode estar reduzida e pode resultar na quebra da homeostase iônica. A interação de A β com apolipoproteínas E3 e E4 é dependente de oxigênio e não é quebrada por detergente iônico. Em Alzheimer, radicais livres não são somente oriundos de atividade de A β , mas também das atividades de PHF-tau, AGE-tau, transcrição via NF-kB, aumento β APP e liberação de peptídeos A β .

Conclusão

Concluimos, após breve exposição, que radicais livres estão envolvidos não somente com a atividade patológica, mas também com a fisiologia intrínseca do neurônio. A atividade oxidativa dos radicais livres na célula humana, não somente no sítio neuronal mas em todo o organismo, é um processo evolutivo da célula aeróbica que culminou com a vida tal qual nós a conhecemos. O interesse por essas substâncias, nos últimos tempos, tem criado distorções conceituais e sobretudo terapêuticas sem nenhuma sustentação científica. Acreditamos que o entendimento adequado sobre tais elementos pode tornar viável novas possibilidades terapêuticas, em um breve futuro, para patologias de difícil convivência dos pacientes, cuidadores e profissionais de saúde, como o são as referidas nesse texto. No momento, temos de concreto que o estresse oxidativo pode ser causa, ou mesmo consequência, de doenças neurodegenerativas. Porém, ainda não há evidências clínicas, suficientemente fortes, de que a reposição dessa ou daquela substância controlaria tais doenças, apesar da extensa literatura sobre o tema.

SUMMARY

Physiological association between free radicals and neurodegenerative conditions: basis for a new treatment?

A free radical is defined as any compound able to exist independently, which contains one or more unpaired electrons. Free radical reactions have been implicated in the pathology of several diseases as a causal factor and/or as a consequence. Radicals and other reactive oxygen compounds are constantly

being formed in the human body as a result of regular synthesis and chemical side-reactions. Enzymatic and nonenzymatic antioxidant defense systems are responsible for their elimination. Oxidative stress, which occurs when antioxidant defenses are inadequate, can damage lipids, proteins, carbohydrates and DNA. A few clinical conditions are a result of oxidative stress, but more often this stress comes up with a disease. Sometimes the oxidative stress makes a significant contribution to the disease pathology. Today it's believed that several pathologies are directly related to free radicals activity. Neurodegenerative diseases are strictly related to their activity. Alzheimer disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease, Down's syndrome, schizophrenia as well as other degenerative conditions, such as basal ganglia degeneration, multiple systemic atrophy and progressive supranuclear degeneration, are linked to free radicals activity and strongly associated as a causal factor. A better understanding of free radicals and their actions could be a basis for a potential new drug therapy.

Keywords

Free radicals, neurodegeneration, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease, Down's syndrome, schizophrenia.

Referências

- Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 2nd edition. Oxford: Clarendon Press, 1989.
- Porto WG. Cu-Zn superoxide dismutase and Mn superoxide dismutase in motor neurone disease and Parkinson's disease. MSc thesis, King's College, University of London, 1996.
- Radunovic A, Porto WG, Zeman S, Leigh PN. Increased mitochondrial superoxide dismutase activity in Parkinson's disease but not amyotrophic lateral sclerosis motor cortex. *Neurosci Lett*, 239(2-3):105-8, 1997.
- Beal MF. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol*, 38:357-66, 1995.
- Cadet JL. Free radical mechanisms in the central nervous system: an overview. *Int J Neurosci*, 40(1-2):13-8, 1988.
- Gerlach M, Bem-Shachar D, Riederer P, Youdim MBH. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J Neurochem*, 63(3):793-807, 1994.
- Holscher C. Possible causes of Alzheimer's disease: amyloid fragments, free radicals, and calcium homeostasis. *Neurobiol Dis*, 5(3):129-41, 1998.
- Jenner P. Oxidative damage in neurodegenerative disease. *Lancet*, 344:796-8, 1994.

9. Lohr JB, Browning JA. Free radical involvement in neuropsychiatric illnesses. *Psychopharmacol Bull*, 31(1):159-65, 1995.
10. Olanow CW. A radical hypothesis for neurodegeneration. *TINS*, 16(11): 439-44, 1993.
11. Mukerjee S, Mahadik SP, Scheffer R, Correnti EE, Kelkar H. Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis. *Schizophr Res*, 19(1):19-26, 1996.
12. Reddy RD, Yao JK. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 55(1-2):33-43, 1996.
13. Brown Jr-RH. Amyotrophic lateral sclerosis: recent insights from genetics and transgenic mice. *Cell*, 80:687-92, 1995.
14. Wong PC, Borchelt DR. Motor neuron disease caused by mutations in superoxide dismutase 1. *Curr Opin Neurol*, 8:294-301, 1995.
15. Abraham KB, Schickler M, Sapoznikov D, Yarom R, Groner Y. Down's syndrome: Abnormal neuromuscular junction in tongue of transgenic mice with elevated levels of human Cu/Zn-superoxide dismutase. *Cell*, 54:823-9, 1988.
16. Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature*, 378:776-9, 1995.
17. Behl C, Davis JB, Lesley R, Schubert D. Hydrogen peroxide mediates amyloid β -protein toxicity. *Cell*, 77:817-27, 1994.
18. Harris ME, Carney JM, Cole PS, Hensley K, Howard BJ, Martin L et al. A β -Amyloid peptide-derived, oxygen dependent free radicals inhibit glutamate uptake in cultured astrocytes: implications for Alzheimer's disease. *Neuro Report*, 6:1875-9, 1995.
19. Retz W, Gsell W, Munch G, Rosler M, Riederer P. Free radicals in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Suppl)*, 54:221-36, 1998.
20. Yan SD, Yan SF, Chen X, Chen M, Kuppasamy P, Smith MA et al. Non-enzymatically glycosylated tau in Alzheimer's disease induces neuronal oxidant stress resulting in cytokine gene expression and release of amyloid β -peptide. *Nature Med*, 1(7):693-9, 1995.

Endereço para correspondência:

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina
Disciplina de Neurologia – Setor de Neurologia do
Comportamento
Rua Botucatu, 862 – 1º andar
CEP 04023-062 – São Paulo, SP
Tel: (0xx11) 5539-0155 – Fax: (0xx11) 5572-5092
E-mail: wwwgalvao@zaz.com.br