

Daño oxidativo y respuesta antioxidante en pacientes con ataxia–telangiectasia (estudio de casos y controles)

Gretel Riverón Forment¹, Gisselle Lemus Molina², Araceli Paulina Lantigua Cruz³, Ligia Marcos Plascencia⁴, Amadosoro Bataille García⁵, Olivia Martínez Bonne⁶

¹Licenciada en Bioquímica. Master en Bioquímica Clínica. Investigadora auxiliar. Laboratorio de Estrés Oxidativo. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba

²Licenciada en Tecnología de la Salud (Microbiología). Aspirante a investigador. Laboratorio de Estrés Oxidativo. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba

³Doctora en ciencias. Especialista de II grado en Genética Clínica. Profesora titular e investigadora titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba

⁴Doctora en ciencias. Especialista de II grado en Nutrición y en Pediatría. Master en Nutrición. Investigadora auxiliar. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba

⁵Especialista I grado de Hematología. División de Ensayos Clínicos. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba

⁶Técnico I en Investigación, Innovación y Desarrollo. Laboratorio de Estrés Oxidativo. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba

RESUMEN

Objetivo: Determinar los marcadores de daño oxidativo y de defensa antioxidante en pacientes con ataxia–telangiectasia (AT).

Métodos: Investigación básica con carácter observacional analítico de casos y controles. Se incluyeron un total de 5 pacientes de ambos sexos y 15 niños sanos como controles. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de malonildialdehído y de productos avanzados de oxidación de proteínas, como marcadores de daño oxidativo. Se determinaron las actividades intraeritrocitarias de las enzimas antioxidantes cobre–zinc superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y los niveles de grupos tioles libres, como marcadores de defensa antioxidante.

Resultados: Los pacientes presentaron un aumento significativo en los niveles plasmáticos de malonildialdehído (0,95 μ M versus 0,54 μ M; $p=0,020$), así como un aumento en las actividades de la superóxido dismutasa (4612,0 U/g versus 3142,5 U/g hemoglobina (Hb); $p=0,010$) y la catalasa (2346,9 U/g Hb versus 1380,9 U/g Hb; $p=0,020$) en comparación con los controles.

Conclusiones: Estos hallazgos son indicativos de la presencia de un estado mantenido de estrés oxidativo en los pacientes con AT. Los resultados derivados de este estudio podrían ser el soporte para estudios posteriores que aborden la aplicación de estrategias terapéuticas basadas en la utilización de antioxidantes.

Palabras clave. Ataxias cerebelosas. Ataxia–telangiectasia. Daño oxidativo. Estrés oxidativo. Enzimas antioxidantes. Neuropediatría. Peroxidación lipídica.

INTRODUCCIÓN

Los radicales libres se producen como resultado de los procesos fisiológicos propios del organismo o son generados por la exposición a diversos factores ambientales. Constituyen moléculas extremadamente reactivas, con un tiempo de vida media limitado, capaces de modificar oxidativamente cualquier biomolécula en su vecindad, dando lugar a una serie de reacciones en cadena que amplifican el daño primario provocado

por las mismas (1).

Las especies reactivas más estudiadas son las derivadas del oxígeno y del nitrógeno, conocidas como especies reactivas del oxígeno (ERO) y del nitrógeno (ERN), respectivamente. En determinadas condiciones, sean anormales o no, cuando las concentraciones de estas especies se elevan, las macromoléculas esenciales se pueden modificar oxidativamente y afectarse las vías de señalización que son controladas por el estado *redox* celular, estableciéndose lo que se ha denominado como estrés oxidativo (EO) (1).

La ataxia–telangiectasia (AT) o síndrome de Louis–Bar, es un trastorno hereditario con un modo de herencia autosómico recesivo, que presenta un fenotipo clínico complejo. Se trata de una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia

Correspondencia: Lic. Gretel Riverón Forment. Centro Nacional de Genética Médica. Dirección: Ave. 146, No. 3102, esq. 31. Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: gretel.riveron@infomed.sld.cu

estimada de 1 en 100 000 nacimientos y se caracteriza por una extrema sensibilidad a las radiaciones ionizantes, inmunodeficiencia, telangiectasias oculocutáneas, susceptibilidad al cáncer, neurodegeneración progresiva, anomalías en el desarrollo y envejecimiento prematuro (2).

El gen responsable de la enfermedad, ATM (mutado en la ataxia–telangiectasia), localizado en 11 q22–23, codifica para la proteína quinasa atm. Esta proteína participa en múltiples vías de transducción de señales, las que pueden ser activadas como respuesta al daño provocado en el ADN por las radiaciones ionizantes y los agentes alquilantes. Recientemente, se ha descrito que esta proteína también funciona como un sensor del estado *redox* celular (3,4).

Los estudios realizados en modelos animales y en condiciones experimentales han mostrado que las células AT están sometidas a un estrés oxidativo constante y las mismas son extremadamente sensibles a agentes oxidantes, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el óxido nítrico (4,5). En correspondencia con estos hallazgos, el análisis de los efectos de las especies oxidantes, así como las modificaciones en el estado *redox* celular que puedan tener lugar en pacientes con AT, es un aspecto crucial para el estudio de los mecanismos patogénicos subyacentes y para la posible utilización de antioxidantes que contrarresten los daños celulares producidos por el EO (1,6).

Teniendo en cuenta que existe escasa información disponible sobre los niveles de productos oxidados y la capacidad de respuesta antioxidante enzimática en los pacientes con AT, pretendemos determinar los niveles de marcadores de daño oxidativo y las actividades de varias enzimas antioxidantes en un grupo de pacientes con esta enfermedad.

MÉTODOS

Diseño, participantes y contexto

Se realizó un estudio observacional, analítico, de casos y controles, que incluyó 5 pacientes con diagnóstico clínico de AT (2 niños y 3 niñas), en edades comprendidas entre los 5 y los 12 años; y 15 niños aparentemente sanos, como controles (10 niños y 5 niñas), en el mismo rango de edades de los pacientes.

Para la selección del grupo control, se comprobó previamente el estado de salud mediante anamnesis, examen físico y pruebas de laboratorio clínico (pruebas de función hepática, glicemia, creatinina, lipidograma, hemoglobina y leucograma) para descartar la presencia de otras enfermedades que pudieran relacionarse con el EO. Como se trata de una enfermedad de origen genético se tuvo en cuenta que estos niños no presentaran antecedentes familiares de AT. En ambos grupos se precisó que no

estuvieran utilizando suplementos vitamínicos o sustancias antioxidantes en el momento del estudio.

Todos los participantes fueron remitidos a la consulta de Genética clínica del Hospital pediátrico “Juan Manuel Márquez” (HJMM), desde el Instituto de Hematología e Inmunología y del Instituto de Neurología y Neurocirugía, en el periodo comprendido entre los años 2010 y 2012, para la realización de los estudios de EO, en el Laboratorio del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM).

Variables

En este estudio se utilizó como muestra biológica sangre venosa. La extracción se realizó en los laboratorios de los referidos centros asistenciales, en condiciones de ayuna de 12 horas.

Para las determinaciones de EO, se extrajeron 5 ml de sangre en un tubo con EDTA como anticoagulante. El plasma fue obtenido por centrifugación (250 g durante 15 minutos a 4 °C). Para la obtención del hemolisado, una vez separado el plasma, los eritrocitos fueron lavados 3 veces con solución de NaCl 0,9 % fría y se provocó la lisis celular con agua destilada fría (1:4). Todas las muestras fueron almacenadas por 10 días a –20 °C para la determinación de los marcadores.

Marcadores de daño oxidativo

- Determinación de la concentración de malonildialdehído. La concentración plasmática de malonildialdehído (MDA) se determinó a partir del método descrito en el ensayo BIOXYTECH® LPO–586TM (OXIS Research, Portland, USA). Los resultados fueron expresados en $\mu\text{mol/L}$.
- Determinación de la concentración de los productos avanzados de la oxidación de proteínas. La determinación en plasma de los productos avanzados de la oxidación de proteínas (PAOP) se realizó mediante la técnica espectrofotométrica descrita por Witko Sarsat (7). Los resultados fueron expresados en $\mu\text{mol/L}$.

Marcadores de defensa antioxidante

- Actividad de la enzima cobre–zinc (Cu–Zn) superóxido dismutasa intraeritrocitaria. La actividad intraeritrocitaria de la enzima Cu–Zn superóxido dismutasa (SOD1) se determinó mediante la técnica espectrofotométrica descrita por S. Marklund y G. Marklund (8). Este es un método cinético indirecto, que se basa en la capacidad de esta enzima para inhibir la reacción de autooxidación del pirogalol. Para el cálculo de la actividad se tiene en cuenta que 1 unidad de actividad enzimática (UAE) es capaz de inhibir el 50 % de la autooxidación del pirogalol. Las unidades fueron expresadas en % de inhibición/minuto/g de hemoglobina (U/g Hb).
- Actividad de la enzima catalasa intraeritrocitaria. La determinación de la actividad enzimática de la catalasa (CAT) se realizó mediante la técnica referida por H. Aebi (9). Este ensayo cinético directo se basa en la medición de la variación de la densidad óptica que tiene lugar como resultado de la descomposición del peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Las unidades de actividad enzimática fueron expresadas en mmoles de H_2O_2 transformados/minuto/g de hemoglobina (U/g Hb).
- Actividad de la enzima glutatión peroxidasa celular. La determinación de la actividad enzimática intraeritrocitaria de la glutatión peroxidasa celular (c–GPx) se realizó mediante la técnica referida por Paglia y Valentine (10).

Las unidades de actividad enzimática fueron expresadas en mU/ml.

- Actividad enzimática de glutatión reductasa. La determinación de la actividad enzimática intraeritrocitaria de la glutatión reductasa (GR) se realizó mediante la técnica referida por Carlberg y Mannervik (11). Este ensayo se basa en la oxidación de NADPH a NADP⁺, catalizada por la enzima presente en la muestra. Definiéndose como 1 UAE la cantidad de enzima que es capaz de catalizar la reducción de un μmol de GSSG por minuto a pH 7,2 y 25 °C. Las unidades de actividad enzimática fueron expresadas en mU/ml.
- Determinación de la concentración de tioles libres. La determinación de las concentraciones plasmáticas de tioles proteicos referidos como glutatión reducido (GSH) se realizó mediante la técnica referida por J. Sedlak y R. Lidsay (12). El GSH presente en la muestra desproteinizada reacciona con el reactivo de Ellman (5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico, DTNB) para rendir un compuesto coloreado que absorbe la luz a 412 nm. Los resultados fueron expresados en $\mu\text{mol/L}$.

Procesamiento estadístico

Los resultados se expresaron como medias \pm desviación estándar. Se compararon las medias aritméticas de cada una de las variables de respuesta para ambos grupos (pacientes y controles), mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Como criterio de significación se tomó el valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 13.0 para Windows.

Aspectos éticos

Todos los participantes fueron incluidos en el estudio luego de que sus representantes legales o tutores emitieran voluntariamente su consentimiento, siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en el 2013. El protocolo de la investigación fue sometido a la aprobación del Comité de ética de las investigaciones del CNGM.

RESULTADOS

La edad promedio de los niños incluidos en el estudio fue de 11 años. En relación con las variables de daño oxidativo, se evidenciaron diferencias significativas en relación a las concentraciones plasmáticas de MDA, entre los pacientes con AT y los controles. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de los PAOP entre los grupos, aunque se observó una tendencia al incremento en las concentraciones de este marcador de daño oxidativo a las proteínas, en el grupo de pacientes con AT (Tabla 1).

Las actividades intraeritrocitarias de las enzimas antioxidantes, SOD1 y CAT, mostraron un incremento significativo en el grupo con AT en comparación con los controles (Tabla 2). Este aumento concomitante en las actividades catalíticas de estas enzimas fue de 46 % en el caso de la SOD1 y de un 69 % para la CAT, sin diferencias en la relación que se establece entre estas enzimas (SOD1/CAT).

Tabla 1. Marcadores de daño oxidativo (n=20)

Marcadores	Pacientes n=5	Controles n=15	p
Malonildialdehído ($\mu\text{mol/l}$)	0,95 $\pm 0,48$	0,54 $\pm 0,23$	0,020
Productos avanzados de la oxidación de proteínas ($\mu\text{mol/l}$)	73,6 $\pm 68,5$	43,1 $\pm 34,7$	0,45

Tabla 2. Marcadores de daño oxidativo (n=20)

Marcadores	Pacientes (n=5)	Controles (n=15)	p
Superóxido dismutasa 1 (U/g Hb)	4612,0 $\pm 719,1$	3142,5 $\pm 901,9$	0,010
Catalasa (U/g Hb)	2346,9 $\pm 927,6$	1380,9 $\pm 402,5$	0,020
Superóxido dismutasa 1/catalasa	2,3 $\pm 0,6$	2,7 $\pm 0,9$	0,30
Glutatión peroxidasa celular (mU/ml)	18625,4 $\pm 16557,1$	33529,9 $\pm 21246,9$	0,24
Glutatión reductasa (mU/ml)	83,0 $\pm 46,6$	310,5 $\pm 283,3$	0,12
Glutatión reducido ($\mu\text{mol/l}$)	11,4 $\pm 9,2$	14,2 $\pm 9,7$	0,39

Las actividades intraeritrocitarias de la glutatión peroxidasa y de la glutatión reductasa no difirieron entre los grupos estudiados. Sin embargo, se observa una tendencia a que las actividades estén disminuidas en el grupo de pacientes con AT. No se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de los grupos tioles, referidos como glutatión reducido (GSH), entre los grupos de estudio.

DISCUSIÓN

Las alteraciones del estado *redox* celular pueden desempeñar un papel relevante en los mecanismos patogénicos de múltiples enfermedades neurodegenerativas. Entre las enfermedades más estudiadas se encuentran: la Enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la Esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la Ataxia de Friedreich (AF), la Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) y la Ataxia con deficiencia de vitamina E (ADVE) (13,14).

Se describe que varias de las alteraciones observadas en estas entidades pueden tener como factor común al EO. En las enfermedades neurodegenerativas se reporta el incremento de los productos finales de la peroxidación lipídica (PL), tanto en las regiones afectadas del cerebro, como a nivel sistémico, lo que sugiere que este evento constituye una de las causas principales del daño neuronal que se observa en estos desórdenes (13,15).

En el caso particular de la AT, varios reportes sugieren que el aumento del daño oxidativo observado y las alteraciones en el estado redox celular, resultan de la pérdida de la función del producto del gen ATM (4,16).

Los resultados obtenidos en la investigación, indican que los pacientes con AT presentan un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas del MDA, producto final de la PL. El aumento de este proceso oxidativo puede traer como consecuencia cambios en la permeabilidad y pérdida de la fluidez de las membranas celulares (5). En correspondencia con estos hallazgos, se reporta en un estudio similar el incremento a nivel sistémico de la PL. Los autores relacionan los cambios funcionales observados en las membranas de los eritrocitos, con el aumento del contenido de MDA (17). De manera similar, el incremento de los niveles del MDA está reportado para otros tipos de ataxias hereditarias, como la AF y la SCA2 (14,18).

El daño oxidativo a las proteínas, mediado por las ERO, trae como consecuencia la incorrecta degradación de las proteínas afectadas, así como la pérdida de su función biológica. En el sistema nervioso central, en particular, este evento está asociado con la muerte neuronal (19). En el presente estudio, no se encontraron diferencias para el indicador de daño oxidativo a las proteínas plasmáticas entre pacientes y controles, aunque se observó un aumento de este indicador en los pacientes. En correspondencia con estos hallazgos, en estudios realizados en ratas deficientes de la proteína atm (atm-/-), no se encontraron evidencias de daño oxidativo a las proteínas en los tejidos cerebrales analizados (20).

La SOD1 constituye una de las primeras líneas de defensa antioxidante a nivel intracelular, encargada de transformar el anión superóxido en H₂O₂. Posteriormente, la CAT lo descompone, por lo que forma parte primordial de la respuesta antioxidante a nivel del eritrocito (21).

Al analizar el incremento observado en los niveles del marcador de daño oxidativo a los lípidos, el aumento concomitante de las actividades de estas enzimas pudiera relacionarse con una elevación de las concentraciones intracelulares de las especies oxidantes que son sustratos de estas. Los hallazgos implicarían la necesidad de una relación crítica entre estas enzimas metabolizadoras de ERO para mantener una adecuada protección de las células AT frente a la toxicidad de las especies reactivas. Además, se ha descrito que el incremento de las actividades de estas enzimas metabolizadoras de ERO, puede aparecer en enfermedades crónicas como la AT, en las que se produce el incremento en la generación de estas

especies pro-oxidantes y establecerse un estado de estrés oxidativo mantenido (22). Por lo tanto, el aumento en las actividades de estas enzimas representaría la respuesta adaptativa de la célula a estas condiciones.

En relación con nuestros hallazgos, los estudios realizados en pacientes con AT y en modelos experimentales, reportan el incremento de la actividad de la SOD1 tanto en las regiones cerebrales afectadas como a nivel sistémico (3,6,20,23).

En lo referente a la actividad de la CAT, en la mayor parte de estos estudios se reporta la disminución de la actividad de esta enzima, a pesar de encontrar un aumento significativo de la actividad de la SOD1 (3,6,20). Estos hallazgos, que aparentemente pueden resultar contradictorios, podrían estar relacionados con la disminución de los niveles de NADPH, cofactor importante para la actividad de la CAT, el que se ha encontrado disminuido en modelos animales deficientes de la proteína atm (atm-/-) (6). En otras ataxias hereditarias, como la AF y la SCA2, también se han obtenido resultados similares, apreciando un incremento en las actividades de estas enzimas antioxidantes (14,24).

Las actividades de la GPx y la GR, enzimas que participan en el denominado "ciclo redox del glutatión", no difirieron entre los pacientes y los controles. En este sentido se ha descrito que en ausencia de la proteína atm, la cual ejerce funciones como sensor del estado redox celular, puede ocurrir la no activación de los mecanismos antioxidantes donde participan las enzimas relacionadas al glutatión, como es el caso de estas dos enzimas (23).

Acorde a estos resultados, en el modelo experimental deficiente de la proteína atm, no se reportan cambios en las actividades de estas enzimas a nivel cerebral (20). En un estudio similar, si se halló el incremento de la actividad de la glutatión peroxidasa solo a nivel del eritrocito, pero sin cambios en las actividades de las demás enzimas del ciclo del glutatión (23).

La determinación de los tioles proteicos libres permite la cuantificación de los grupos sulfidrilos referidos, fundamentalmente, a los residuos de cisteínas libres y al GSH presentes en una muestra desproteinizada (25). Este compuesto es muy estudiado en las enfermedades relacionadas con el EO, ya que es uno de los más sensibles a las perturbaciones oxidativas. Además, los niveles de GSH en sangre reflejan su contenido en tejidos menos accesible y de esta manera es un indicador del estado redox (22).

Los resultados obtenidos, mostraron que no existían diferencias significativas en cuanto al contenido de tioles proteicos libres entre los pacientes y los controles. El hecho de que no existan diferencias puede explicarse considerando los aspectos relacionados con los efectos de la regulación *redox* en las situaciones crónicas (22). En estas condiciones donde la concentración de las ERO son elevadas, estas pueden ser capaces de modular la expresión de los genes que codifican para los sistemas transportadores de cisteínas, logrando mantener niveles adecuados de GSH (1). De esta forma se lograría una protección adecuada de las células frente a las reacciones oxidativas.

Los resultados obtenidos indican la presencia de condiciones oxidativas a nivel sistémico, con alteraciones en la homeostasis *redox* celular en pacientes con AT. Los hallazgos derivados de esta investigación podrían ser el soporte para estudios posteriores, en los que se puede abordar la aplicación de estrategias terapéuticas basadas en la utilización de antioxidantes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jones DP. Redefining Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8:1865–79.
2. Ziv S, Brenner O, Amariglio N, Smorodinsky NI, Galron R, Carrion DV, et al. Impaired genomic stability and increased oxidative stress exacerbate different features of Ataxia-telangiectasia. *Hum Mol Genet*. 2005;14(19):2929–43.
3. Degan P, d'Ischia M, Pallardó FV, Zatterale A, Brusco A, Calzone R, et al. Glutathione levels in blood from ataxia telangiectasia patients suggests in vivo adaptive mechanisms to oxidative stress. *Clinical Biochemistry*. 2007;40:666–70.
4. Guo Z, Kozlov S, Lavin M, Person MD, Paull TT. ATM Activation by Oxidative Stress. *Science*. 2010;330(6003):517–21.
5. Watters DJ. Oxidative stress in ataxia telangiectasia. *Redox Report*. 2003;8(1):23–9.
6. Lavin MF, Gueven N, Bottle S, Gatti RA. Current and potential therapeutic strategies for the treatment of ataxia-telangiectasia. *Br Med Bull*. 2007;81-82:129-47.
7. Witko SV, Friedlander M, Nguyen KT, Capeillère BC, Thu NA, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int*. 1996;49:1304-13.
8. Marklund S, Marklund G. Involvement of superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem*. 1974;47:469–74.
9. Aebi H. Catalase in vitro. *Meth Enzymol*. 1984;105:121–6.
10. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*. 1967;70:158–69.
11. Carlberg I, Mannervik B. Glutathione reductase. *Meth Enzymol*. 1985;113:485–90.
12. Sedlak J, Lidsay RH. Estimation of total protein bound and non-protein sulfhydryl group in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem*. 1968;25:192–205.
13. Johnson WM, Wilson-Delfosse A, Mieyal JJ. Dysregulation of Glutathione Homeostasis in Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*. 2012;4(10):1399–440.
14. Riverón G, Martínez O, Gutiérrez R, Pandolfi A, Pupo J, Pereira N, Velázquez L. Oxidative damage and antioxidant enzymes in blood of patients with Spinocerebellar Ataxia Type 2. *Rev Cub Genet Comunit*. 2010;4(1):42–7.
15. Reed TT. Lipid peroxidation and neurodegenerative disease. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(7):1302–19.
16. Berni A, Meschini R, Filippi S, Palitti F, De Amicis A, Chessa L. L-Carnitine enhances resistance to oxidative stress by reducing DNA damage in Ataxia telangiectasia cells. *Mutation Research*. 2008;650:165–74.
17. Reichenbach J, Schubert R, Schindler D, Müller K, Böhles H, Zielen S. Elevated oxidative stress in patients with ataxia telangiectasia. *Antioxid Redox Signal*. 2002;4(3):465–9.
18. Bradley JL, Homayoun S, Hart PE, Schapira HV, Cooper JM. Role of oxidative damage in Friedreich's ataxia. *Neurochem Res*. 2004;29(3):561–7.
19. Baraibar MA, Liu L, Ahmed EK, Friguet B. Protein Oxidative Damage at the Crossroads of Cellular Senescence, Aging, and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:1-8.
20. Kamsler A, Daily D, Hochman A, Stern N, Shiloh Y, Rotman G, Barzilai A. Increased Oxidative Stress in Ataxia Telangiectasia Evidenced by Alterations in Redox State of Brains from Atm-deficient Mice. *Cancer Res*. 2001;61:1849–54.
21. Burak-Çimen MY. Free radical metabolism in human erythrocytes. *Clin Chim Acta*. 2008;390:1–11.
22. Novo E, Parola M. The role of redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis. *Fibrogenesis & Tissue Repair* 2012;5(Suppl1):S4.
23. Aksoy Y, Sanal O, Metin A, Tezcan I, Ersoy F, Oğuş H, Ozer N. Antioxidant enzymes in red blood cells and lymphocytes of ataxia-telangiectasia patients. *Turk J Pediatr*. 2004;46(3):204–7.
24. Tozzi G, Nuccetelli M, Lo Bello M, Bernardini S, Bellincampi L, Ballerini S, et al. Antioxidant enzymes in blood of patients with Friedreich's ataxia. *Arch Dis Child*. 2002;86(5):376–9.
25. Castellano-Higuera A, González-Reimers E, Alemán-Valls MR, Abreu-González P, Santolaria-Fernández F, Vega-Prieto de la M, et al. Cytokines and Lipid Peroxidation in Alcoholics UIT Chronic Hepatitis C Virus infection. *Alcohol & Alcoholism*. 2008;43(2):137–42.

Oxidative damage and antioxidant defense in patient with ataxia telangiectasia (case-control study)

ABSTRACT

Objective: To determine markers of oxidative damage and antioxidant defense in patients with ataxia-telangiectasia (AT).

Methods: We performed an observational case-control study. We included a total of 5 patients of both sexes and 15 healthy children as controls. Were determined plasma levels of malondialdehyde and advanced oxidation protein as markers of oxidative damage and the intraerythrocytic activities of antioxidant enzymes Cu-Zn superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and levels of free thiol groups, as markers of antioxidant defense.

Results: Patients showed a significant increase in plasma levels of malondialdehyde (0.95 µM versus 0.54 µM, p= 0.020) and an increase in the activities of superoxide dismutase (4612.0 U/g hemoglobin (Hb) versus 3142.5 U/g Hb, p= 0.010) and catalase (2346.9 U/g Hb versus 1380.9 U/g Hb, p= 0.020) compared to controls.

Conclusions: These findings are indicative of the presence of a maintained state of oxidative stress in patients with AT. The results from this study could be the support for other studies for the application of therapeutic strategies based on the use of antioxidants.

Key words. Ataxia–telangiectasia. Antioxidant enzymes. Cerebellar ataxia. Lipid peroxidation. Pediatric neurology. Oxidative stress. Oxidative damage.

Recibido: 14.10.2013. **Aceptado:** 21.12.2013.

Cómo citar este artículo (Estilo NLM): Riverón Forment G, Lemus Molina G, Lantigua Cruz AP, Marcos Plascencia L, Bataille García A, Martínez Bonne O. Daño oxidativo y respuesta antioxidante en pacientes con ataxia–telangiectasia (estudio de casos y controles). Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2014 [citado día, mes y año];4(1):1–6. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/216>

© 2014 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

ISSN 2225–4676

Editores: Dr. P. L. Rodríguez García y Dr.C. R. J. García García