



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**"EL ESTRÉS OXIDATIVO Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA"**

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Montero Naranjo María José

Tutor: PhD. Bustillos Ortiz, Alcides Alberto

Ambato – Ecuador

Mayo 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de Tutor del Trabajo de Titulación sobre el tema: **EL ESTRÉS OXIDATIVO Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA** desarrollado por Montero Naranjo María José, estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y méritos suficientes que corresponden a lo establecido en las normas legales para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado por el H. Consejo de la Facultad Ciencias de la Salud.

Mayo 2023

EL TUTOR

PhD. Bustillos Ortiz Alcides Alberto

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el presente trabajo de titulación: **EL ESTRÉS OXIDATIVO Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**, como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de autoría y exclusiva responsabilidad del compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Mayo 2023

LA AUTORA

Montero Naranjo, María José

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Montero Naranjo María José con CC: 1804130530 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **"EL ESTRÉS OXIDATIVO Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA"** Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Mayo 2023

LA AUTORA

Montero Naranjo, María José

C.C. 1804130530

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: EL ESTRÉS OXIDATIVO Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA de Montero Naranjo María José, estudiante de la Carrera de Medicina

Mayo 2023

Parar su constancia firma

.....
Presidente/a

.....
1er Vocal

.....
2 do Vocal



REVISTA DE INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO I+D

PUBLICACIÓN SEMESTRAL

AMBATO - ECUADOR
P - ISSN: 1390 - 5546
E - ISSN: 2361 - 2357

INVESTIGACIÓN
& DESARROLLO

CARTA DE ACEPTACIÓN

La revista científica certifica la aceptación del artículo
titulado: El estrés oxidativo y su relación con enfermedades neurodegenerativas.

Revisión bibliográfica

Autores: María José Montero Naranjo, Alberto Bustillos

Ha sido aceptado para publicación en el volumen 17, el
26/01/2023



Revista Investigación y Desarrollo
Editor



Latindex

DEDICATORIA

A mi madre. Quien con su apoyo incondicional ha sido mi fortaleza para cruzar todos y cada uno de los obstáculos que se han presentado en este largo pero satisfactorio camino.

Montero Naranjo, María José

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a la vida por permitirme cumplir mi sueño de ser médico, por brindarme salud, fortaleza y perseverancia. A mis padres, en especial a mi mamá y hermano quienes siempre fueron mi apoyo en cada logro y en cada tropiezo. A mis abuelitos Beatriz y Fausto que con cada uno de sus consejos han sido pilar fundamental para concretar cada logro. A la Universidad Técnica de Ambato por ser el alma mater en mi formación, además a los docentes de la Carrera de Medicina por guiarme. Agradezco por ultimo y no menos importante a mi tutor de artículo PhD. Alberto Bustillos, que con su guía, paciencia y tiempo me ayudo en el desarrollo de este documento científico.

Montero Naranjo, María José

EL ESTRÉS OXIDATIVO Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

RESUMEN

En el campo de las enfermedades neurodegenerativas, se desconoce la causa exacta de estas afecciones. No obstante, se cree que el estrés oxidativo puede ser un factor importante en el daño celular, lo que lleva a un deterioro del sistema de reparación del ADN y una disfunción mitocondrial. Esto se debe a que el oxígeno tiene dos electrones sin pareja en su capa externa, lo que lo hace propenso a la formación de radicales libres. Se ha demostrado que los radicales libres participan en la fisiopatología de estas enfermedades. Normalmente, una cantidad adecuada de antioxidantes y ROS (especies reactivas de oxígeno) mantiene el equilibrio en la célula. La generación de ROS ocurre en varias partes de la célula, especialmente en las mitocondrias, que son importantes para producir energía. Los antioxidantes contrarrestan el estrés oxidativo al neutralizar los radicales libres y prevenir la cascada de reacciones que puede conducir a trastornos de salud y envejecimiento prematuro. La exposición al calentamiento global inducido por el cambio climático, incluyendo el aumento en la frecuencia e intensidad de las olas de calor, puede generar estrés y dañar el ADN, las proteínas y las células cerebrales, lo que aumenta el riesgo de neurodegeneración.

PALABRAS CLAVES: ESTRÉS OXIDATIVO, ANTIOXIDANTES, PARKINSON, ALZHEIMER

OXIDATIVE STRESS AND ITS RELATIONSHIP WITH NEURODEGENERATIVE DISEASES. BIBLIOGRAPHIC REVIEW

ABSTRACT

In the field of neurodegenerative diseases, the exact cause of these conditions is unknown. However, it is believed that oxidative stress may be a major factor in cell damage, leading to impairment of the DNA repair system and mitochondrial dysfunction. This is because oxygen has two unpaired electrons in its outer shell, making it prone to free radical formation. Free radicals have been shown to be involved in the pathophysiology of these diseases. Normally, an adequate amount of antioxidants and ROS (reactive oxygen species) maintains equilibrium in the cell. ROS generation occurs in various parts of the cell, especially in the mitochondria, which are important for energy production. Antioxidants counteract oxidative stress by neutralizing free radicals and preventing the cascade of reactions that can lead to health disorders and premature aging. Exposure to climate change-induced global warming, including increased frequency and intensity of heat waves, can generate stress and damage DNA, proteins and brain cells, increasing the risk of neurodegeneration.

KEYWORDS: OXIDATIVE STRESS, ANTIOXIDANTS, PARKINSON'S DISEASE, ALZHEIMER'S DISEASE

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas se han apuntalado hacia nuestra época siendo cada vez más frecuentes dentro de ello, la investigación relacionada a su aspecto bioquímico en especial al estrés oxidativo ha otorgado a la ciencia la oportunidad su entendimiento encaminado hacia el tratamiento (Nandi et al., 2019). El estrés oxidativo alberga varios radicales libres y moléculas derivadas del oxígeno molecular. Aunque las mitocondrias son un centro de oxígeno y ROS, existe un control homeostático en la célula para verificar el nivel de ROS en condiciones normales (Singh et al., 2019). Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan específicamente por apoptosis/necrosis y disfunción de las células neuronales, lo que provoca un efecto maligno en el sistema neural.

Al ser la parte más activa del cuerpo, el cerebro es más vulnerable al estrés oxidativo. consume un 20 % más de oxígeno que otras partes del cuerpo, también está enriquecido en metales con actividad redox que participan activamente en la generación de ROS (D. A. Butterfield et al., 2022).

La hipoxia-isquemia cerebral puede inducir un amplio espectro de respuestas biológicas que incluyen despolarización, excitotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación y apoptosis, y dan como resultado neurodegeneración (Carini et al., 2021). También se pueden activar varios mecanismos endógenos de adaptación y supervivencia que dan la oportunidad a las células afectadas de permanecer vivas, esperando señales auxiliares que eviten la apoptosis. Estas señales parecen ayudar a las células, según la intensidad, la cronicidad y la proximidad al área hipóxica central del tejido afectado (Wang et al., 2020).

La intención del presente artículo corresponde por lo tanto en describir la relación del estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas a partir de una revisión bibliográfica con el propósito de determinar los factores incidentes para la actualidad (A. Butterfield & Boyd-Kimball, 2019).

Metodología

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica narrativa que abarcó estudios relacionados con las enfermedades degenerativas, el estrés oxidativo, el Alzheimer y el Parkinson. Los términos de búsqueda se centraron principalmente en el título de los artículos y se utilizaron bases de datos como PubMed, SciELO y LILACS. Se consideraron para su inclusión en esta revisión los trabajos de texto completo tanto cuantitativos como cualitativos publicados en inglés, español y portugués entre 2019 y 2021. Se excluyeron del análisis los artículos que se centraban en casos clínicos o series de casos.

Resultados

La teoría del estrés oxidativo sugiere que la producción inapropiada de especies reactivas de oxígeno puede provocar neurodegeneración. La dopamina normalmente se descompone a través de la oxidación enzimática por la monoaminoxidasa y por la autooxidación a neuromelanina. La neuromelanina intraneuronal cumple una función doble. En primer lugar, puede actuar como un protector neuronal al prevenir la acumulación tóxica de metabolitos de catecolaminas y al eliminar metales reactivos y otros oxidantes. En segundo lugar, la liberación de neuromelanina por neuronas que mueren puede provocar inflamación crónica. Estos procesos metabólicos generan subproductos como peróxido de hidrógeno, aniones superóxido y radicales hidroxilo. También se pueden activar varios mecanismos endógenos de adaptación y supervivencia que permiten que las células afectadas sobrevivan y esperen señales auxiliares que eviten la apoptosis (Duong et al., 2020; Merelli et al., 2021). La intensidad, la cronicidad y la proximidad al área hipóxica central del tejido afectado influyen en cómo estas señales ayudan a las células. Estos mecanismos están presentes no solo en una gran variedad de patologías cerebrales que comúnmente afectan a las personas mayores, sino también en otras patologías como epilepsias refractarias, encefalopatías o traumatismos craneoencefálicos, donde pueden aparecer

características neurodegenerativas como secuelas de déficits cognitivos y/o déficits motores (Liu et al., 2021).

Enfermedad de Alzheimer (EA): La demencia de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza en el plano bioquímico por la acumulación de proteínas, incluyendo placas beta-amiloideas y ovillos neurofibrilares de proteína TAU. Estos ovillos están compuestos por isoformas de 3 y 4 repeticiones, siendo más propenso que las isoformas de 4 repeticiones se unan y estabilicen los microtúbulos (Ionescu-Tucker & Cotman, 2021; Luo et al., 2020). La disfunción mitocondrial que se produce en la EA conduce a neuroinflamación, daño oxidativo y apoptosis. Además, las placas beta-amiloideas pueden también afectar la función mitocondrial y la liberación de acetilcolina en el hipocampo, lo que provoca problemas de memoria. La glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3-beta) es también aumentada, lo que lleva a la fosforilación de TAU y ovillos neurofibrilares (Ionescu-Tucker & Cotman, 2021).

El estrés oxidativo se cree que desempeña un papel clave en la EA, con la acumulación de ROS que induce disfunción mitocondrial. La producción y agregación de péptido β amiloide ($A\beta$) se ve agravada por el estrés oxidativo, y esto puede promover la fosforilación de la proteína TAU y una mayor producción de $A\beta$, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad (Liu et al., 2021). La acumulación de $A\beta$ también se ha observado en las mitocondrias, lo que afecta la función respiratoria mitocondrial, aumenta la producción de ROS y cambia los potenciales de membrana mitocondrial en varias regiones del cerebro. Se sugiere que la disfunción mitocondrial inducida por $A\beta$ inhibe la producción eficiente de ATP y aumenta la generación de ROS en la EA (Browne et al., 2019).

Existen múltiples pruebas que sugieren la presencia de disfunción mitocondrial en la enfermedad de Alzheimer. En primer lugar, la reducción del metabolismo energético en el cerebro. Además, un estudio previo demostró que la disminución del metabolismo de la glucosa cerebral en pacientes con esta enfermedad se correlacionó con una disminución en la expresión de genes neuronales que codifican subunidades de la cadena transportadora de electrones mitocondrial (Konovalova et al., 2019). En segundo lugar, se ha encontrado una disminución en la actividad de enzimas clave del

metabolismo oxidativo, como el complejo α -cetoglutarato deshidrogenasa, complejo piruvato deshidrogenasa y la citocromo oxidasa, esta disminución se correlacionó con la gravedad clínica y la presencia de placas seniles. También se ha observado una actividad reducida del complejo IV en las mitocondrias del hipocampo y las plaquetas. En tercer lugar, la disfunción mitocondrial inducida por A β contribuye al deterioro de la homeostasis del calcio, lo que puede resultar en una sobrecarga de calcio y una disminución en su recaptación. La acumulación de calcio mitocondrial puede estar relacionada con una mayor producción de ROS y la apertura del poro de transición de permeabilidad (PTP), lo que puede resultar en la translocación de moléculas proapoptóticas desde la mitocondria al citosol y, finalmente, en la apoptosis (Ionescu-Tucker & Cotman, 2021; Talebi et al., 2022). Los aumentos en el calcio intracelular se pueden medir indirectamente mediante la actividad de la quinasa dependiente de calmodulina y la calpaína, las cuales se han encontrado en niveles elevados en la etapa temprana de la enfermedad de Alzheimer. Por último, se ha informado de un aumento del daño oxidativo en el ADN mitocondrial en pacientes con esta enfermedad, lo que puede resultar en más mutaciones (Carini et al., 2021).

Enfermedad de Parkinson (EP)

La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta en la vía nigroestriatal es la característica principal de la enfermedad de Parkinson (EP), un trastorno neurodegenerativo. Aunque el mecanismo exacto de la enfermedad aún no se entiende completamente, se cree que el estrés oxidativo es uno de los principales factores subyacentes a la fisiopatología de la enfermedad (D. A. Butterfield et al., 2022). Los radicales libres, que interactúan con los lípidos de la membrana, pueden provocar la peroxidación de lípidos tóxicos, que se ha encontrado que aumenta en la sustancia negra de los cerebros de los pacientes con EP (Percário et al., 2020). Esto puede causar neurotoxicidad y puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Además, se cree que el aumento del estrés oxidativo también puede contribuir al mal plegamiento de las proteínas, lo que se respalda por la evidencia de que el óxido nítrico, un radical libre que se encuentra en los cerebros de los pacientes

con EP, ataca a la proteína chaperona disulfuro isomerasa, que normalmente ayuda a prevenir la agregación localizada en el retículo endoplásmico y es responsable del despliegue y transporte de proteínas (Dionísio et al., 2021).

Estudios clínicos con terapia antioxidante en enfermedades neurodegenerativas

Los antioxidantes pueden ser clasificados como endógenos o exógenos. Las enzimas SOD, GPX y catalasa, junto con las moléculas no enzimáticas como ácido úrico, glutatión (GSH) y ácido ascórbico, son ejemplos de antioxidantes endógenos humanos, así como precursores y cofactores de antioxidantes (Quan et al., 2020). Los antioxidantes exógenos pueden ser naturales, como la N-acetilcisteína, o sintéticos, como el ácido α -lipoico. En la práctica clínica, se utilizan comúnmente antioxidantes como la vitamina E, que elimina la peroxidación de lípidos en el cerebro, la vitamina C, un reductor intracelular, la N-acetilcisteína, que actúa como precursor del GSH, y la coenzima Q10, un transportador de electrones (Moss, 2020). A pesar de los resultados prometedores obtenidos en estudios animales, la mayoría de los ensayos clínicos en humanos han mostrado resultados negativos en cuanto a la eficacia de los antioxidantes para tratar enfermedades neurodegenerativas (Martinez-Banaclocha, 2022).

Mitocondrias y estrés oxidativo

El ATP es crucial para el correcto funcionamiento, señalización y actividades de la célula, y es considerado como la moneda energética de la misma (Rekatsina et al., 2020). Las mitocondrias son las encargadas de producir ATP mediante la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa, y también juegan un papel importante en la producción de moléculas para combatir el estrés oxidativo, la muerte celular programada y otras funciones respiratorias en la célula (Liu et al., 2021; Zammit et al., 2021). Se cree que el enriquecimiento de las mitocondrias con enzimas redox y la disfunción mitocondrial son responsables de la producción de ROS en el entorno celular. Los biomarcadores de daño oxidativo incluyen lípidos, proteínas y ADN (Cenini et al., 2019). Las ROS pueden afectar negativamente a los lípidos

mediante la peroxidación de lípidos a malondialdehído (MDA), a las proteí­nas mediante la formación de carbonilos y al ADN mediante la oxidación de guanina a 8-oxo-desoxiguanosina (Spaas et al., 2021).

La cardiolipina (CL) es un fosfolípido que se encuentra en la membrana mitocondrial interna y está relacionado con las proteínas de la cadena de transporte de electrones, por lo que es un objetivo importante de las ROS (Monzani et al., 2019). La oxidación de la CL puede llevar a la disfunción de la cadena de transporte de electrones y la liberación de proteínas pro-apoptóticas. El daño oxidativo también afecta directamente a las proteínas y lípidos en las mitocondrias, obstaculizando la función bioenergética (Akanji et al., 2021).

Los niveles elevados de producción de ROS en las mitocondrias pueden provocar disfunción mitocondrial y afectar los procesos biológicos que conducen a diversas enfermedades. La dopamina participa en el catabolismo oxidativo, lo que puede explicar la mayor acumulación de mutaciones en el cerebro (Bongioanni et al., 2021). Es importante destacar que el daño oxidativo también puede afectar la función bioenergética a través de la regulación a la baja de la expresión de proteínas implicadas en la fosforilación oxidativa en el ADN mitocondrial y nuclear (Li & Chang, 2021; Sbodio et al., 2019).

Discusión

Debido a que el estrés oxidativo puede ser un mecanismo fisiopatológico común en varias enfermedades neurodegenerativas, se han estudiado diferentes marcadores periféricos del estrés oxidativo y la actividad antioxidante, como los peróxidos de lípidos circulantes, el GSH y las vitaminas C y E en la sangre. Se ha encontrado que los niveles plasmáticos de GSH pueden ser un predictor significativo de las funciones cognitivas en pacientes con Enfermedad de Alzheimer, sugiriendo que los niveles más bajos de GSH en plasma están relacionados con un deterioro cognitivo más grave (Schepici et al., 2020).

A pesar de que existen varios biomarcadores periféricos para evaluar el estrés oxidativo, sigue siendo un desafío medirlo en el cerebro humano. Hasta ahora, se han

intentado y utilizado diferentes métodos como la espectroscopía de resonancia magnética del glutatión (GSH), la vitamina C, la tomografía de emisión de positrones [62Cu] y la espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica (EPR) (Peng et al., 2020; Zangerolamo et al., 2021).

En la actualidad, se espera que la investigación se centre en el desarrollo de antioxidantes capaces de eliminar eficazmente los radicales libres y combatir el estrés oxidativo. Sin embargo, la principal barrera es la permeabilidad selectiva de la barrera hematoencefálica, que solo permite el paso de ciertas sustancias. Se han desarrollado varios objetivos terapéuticos antioxidantes que pueden proporcionar neuroprotección, evitar la producción de radicales libres y modular la homeostasis normal de los metales (Gantenbein & Kanaka-Gantenbein, 2021; Moss, 2020).

Conclusiones

El estrés oxidativo se ha identificado como un posible factor etiológico en varias enfermedades neurodegenerativas. La literatura científica proporciona evidencia de que los radicales libres (ROS/RNS) participan en la fisiopatología de estos trastornos.

Los antioxidantes combaten el estrés oxidativo al neutralizar los radicales libres y prevenir la cadena de reacciones que resultan en varios trastornos de salud y envejecimiento prematuro. En condiciones normales, el sistema antioxidante natural elimina activamente los ROS y mantiene el ambiente celular en equilibrio. La aparición del estrés oxidativo produce ROS que dañan las biomoléculas causando peroxidación de lípidos, mal plegamiento y agregación de proteínas, daño en el ADN y mutaciones.

Los ROS provocan una cascada de eventos que finalmente dañan las proteínas neuronales, lo que resulta en neuroinflamación y trastornos neurológicos que afectan la función cognitiva. Aunque los metales son importantes para las reacciones enzimáticas en el metabolismo y la señalización celular, la mutación en el ADN

mitocondrial y la acumulación de metales en el cerebro envejecido resultan en es oxidativo.

Bibliografía

- Akanji, M. A., Rotimi, D. E., Elebiyo, T. C., Awakan, O. J., & Adeyemi, O. S. (2021). Redox Homeostasis and Prospects for Therapeutic Targeting in Neurodegenerative Disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9971885>
- Bongioanni, P., Del Carratore, R., Corbianco, S., Diana, A., Cavallini, G., Masciandaro, S. M., Dini, M., & Buizza, R. (2021). Climate change and neurodegenerative diseases. *Environmental Research*, 201(March), 111511. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111511>
- Browne, D., McGuinness, B., Woodside, J. V., & McKay, G. J. (2019). Vitamin E and Alzheimer's disease: What do we know so far? *Clinical Interventions in Aging*, 14, 1303-1317. <https://doi.org/10.2147/CIA.S186760>
- Butterfield, A., & Boyd-Kimball, D. (2019). Redox Proteomics and Amyloid β -Peptide: Insights into Alzheimer Disease. *J Neurochem*, 176(10), 139-148. <https://doi.org/10.1111/jnc.14589>
- Butterfield, D. A., Favia, M., Spera, I., Campanella, A., Lanza, M., & Castegna, A. (2022). Metabolic Features of Brain Function with Relevance to Clinical Features of Alzheimer and Parkinson Diseases. *Molecules*, 27(3). <https://doi.org/10.3390/molecules27030951>
- Carini, G., Musazzi, L., Bolzetta, F., Cester, A., Fiorentini, C., Ieraci, A., Maggi, S., Popoli, M., Veronese, N., & Barbon, A. (2021). The Potential Role of miRNAs in Cognitive Frailty. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13(November), 1-14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.763110>

- Cenini, G., Lloret, A., & Cascella, R. (2019). Oxidative stress in neurodegenerative diseases: From a mitochondrial point of view. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2105607>
- Dionísio, P. A., Amaral, J. D., & Rodrigues, C. M. P. (2021). Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease. *Ageing Research Reviews*, 67(October 2020), 101263. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101263>
- Duong, P., Tenkorang, M. A. A., Trieu, J., McCuiston, C., Rybalchenko, N., & Cunningham, R. L. (2020). Neuroprotective and neurotoxic outcomes of androgens and estrogens in an oxidative stress environment. *Biology of Sex Differences*, 11(1), 1-18. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-0283-1>
- Gantenbein, K. V., & Kanaka-Gantenbein, C. (2021). Mediterranean diet as an antioxidant: The impact on metabolic health and overall wellbeing. *Nutrients*, 13(6). <https://doi.org/10.3390/nu13061951>
- Ionescu-Tucker, A., & Cotman, C. W. (2021). Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 107, 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.014>
- Konovalova, J., Gerasymchuk, D., Parkkinen, I., Chmielarz, P., & Domanskyi, A. (2019). Interplay between MicroRNAs and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23). <https://doi.org/10.3390/ijms20236055>
- Li, P., & Chang, M. (2021). Roles of p38-mediated signaling pathways in the regulation of oxidative stress and inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14). <https://doi.org/10.3390/ijms22147688>
- Liu, T., Song, Y., & Hu, A. (2021). Neuroprotective mechanisms of mangiferin in neurodegenerative diseases. *Drug Development Research*, 82(4), 494-502. <https://doi.org/10.1002/ddr.21783>

- Luo, F., Sandhu, A. F., Rungratanawanich, W., Williams, G. E., Akbar, M., Zhou, S., Song, B. J., & Wang, X. (2020). Melatonin and autophagy in aging-related neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(19), 1-31. <https://doi.org/10.3390/ijms21197174>
- Martinez-Banaclocha, M. (2022). N-Acetyl-Cysteine: Modulating the Cysteine Redox Proteome in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants*, *11*(2). <https://doi.org/10.3390/antiox11020416>
- Merelli, A., Repetto, M., Lazarowski, A., & Auzmendi, J. (2021). Hypoxia, Oxidative Stress, and Inflammation: Three Faces of Neurodegenerative Diseases. *Journal of Alzheimer's Disease*, *82*(s1), S109-S126. <https://doi.org/10.3233/JAD-201074>
- Monzani, E., Nicolis, S., Dell'Acqua, S., Capucciati, A., Bacchella, C., Zucca, F. A., Mosharov, E. V., Sulzer, D., Zecca, L., & Casella, L. (2019). Dopamine, Oxidative Stress and Protein–Quinone Modifications in Parkinson's and Other Neurodegenerative Diseases. *Angewandte Chemie - International Edition*, *58*(20), 6512-6527. <https://doi.org/10.1002/anie.201811122>
- Moss, D. E. (2020). Improving anti-neurodegenerative benefits of acetylcholinesterase inhibitors in alzheimer's disease: Are irreversible inhibitors the future? *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(10). <https://doi.org/10.3390/ijms21103438>
- Nandi, A., Yan, L. J., Jana, C. K., & Das, N. (2019). Role of Catalase in Oxidative Stress- And Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2019*. <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>
- Peng, B., Yang, Q., Joshi, R. B., Liu, Y., Akbar, M., Song, B. J., Zhou, S., & Wang, X. (2020). Role of alcohol drinking in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(7). <https://doi.org/10.3390/ijms21072316>
- Percário, S., Da Silva Barbosa, A., Varela, E. L. P., Gomes, A. R. Q., Ferreira, M. E. S., De Nazaré Araújo Moreira, T., & Dolabela, M. F. (2020). Oxidative Stress in Parkinson's

Disease: Potential Benefits of Antioxidant Supplementation. *Oxidative Medicine Cellular Longevity*, 2020(Figure 1). <https://doi.org/10.1155/2020/2360872>

Quan, H., Koltai, E., Suzuki, K., Aguiar, A. S., Pinho, R., Boldogh, I., Berkes, I., & Radak, Z. (2020). Exercise, redox system and neurodegenerative diseases. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1866(10), 165778. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165778>

Rekatsina, M., Paladini, A., Piroli, A., Zis, P., Pergolizzi, J. V., & Varrassi, G. (2020). Pathophysiology and Therapeutic Perspectives of Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, 37(1), 113-139. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01148-5>

Sbodio, J. I., Snyder, S. H., & Paul, B. D. (2019). Redox Mechanisms in Neurodegeneration: From Disease Outcomes to Therapeutic Opportunities. *Antioxidants and Redox Signaling*, 30(11), 1450-1499. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7321>

Schepici, G., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2020). Efficacy of sulforaphane in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 1-26. <https://doi.org/10.3390/ijms21228637>

Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2019). Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*, 24(8), 1-20. <https://doi.org/10.3390/molecules24081583>

Spaas, J., van Veggel, L., Schepers, M., Tiane, A., van Horssen, J., Wilson, D. M., Moya, P. R., Piccart, E., Hellings, N., Eijnde, B. O., Derave, W., Schreiber, R., & Vanmierlo, T. (2021). Oxidative stress and impaired oligodendrocyte precursor cell differentiation in neurological disorders. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(10), 4615-4637. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03802-0>

Talebi, M., Mohammadi Vadoud, S. A., Haratian, A., Talebi, M., Farkhondeh, T., Pourbagher-Shahri, A. M., & Samarghandian, S. (2022). The interplay between

oxidative stress and autophagy: focus on the development of neurological disease
Behavioral and Brain Functions, 18(1), 1-22. <https://doi.org/10.1186/s12993-022-00187-3>

Wang, X., Zhou, Y., Gao, Q., Ping, D., Wang, Y., Wu, W., Lin, X., Fang, Y., Zhang, J., & Shao, A. (2020). The Role of Exosomal microRNAs and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 3232869. <https://doi.org/10.1155/2020/3232869>

Zammit, C., Torzhenskaya, N., Ozarkar, P. D., & Calleja Agius, J. (2021). Neurological disorders vis-à-vis climate change. *Early Human Development*, 155, 105217. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105217>

Zangerolamo, L., Vettorazzi, J. F., Rosa, L. R. O., Carneiro, E. M., & Barbosa, H. C. L. (2021). The bile acid TUDCA and neurodegenerative disorders: An overview. *Life Sciences*, 272(February), 119252. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119252>