

Artículo de  
investigación

# Mecanismos de daño celular en enfermedades neurodegenerativas

SÁNCHEZ ENRÍQUEZ SERGIO, RAMÍREZ MORA ANTONIO ENRIQUE, VÁZQUEZ LÓPEZ LUCÍA DEL SAGRARIO, BRENDA IVETTE CABRALES BECERRA, MIGUEL A. DOMÍNGUEZ HERNÁNDEZ Y MERCEDES E. GONZÁLEZ HITA

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo de enfermedades crónicas de la sustancia gris, caracterizadas por pérdida neuronal progresiva, con afectación secundaria de la sustancia blanca; se presentan en ausencia de un factor desencadenante identificable en pacientes sin déficit neuro-

lógico previo (1,2). Diversos factores genéticos y ambientales participan en la etiología de las enfermedades neurodegenerativas produciendo alteraciones de los sistemas cognoscitivos, sensitivos y motores (1). El patrón de neurodegeneración es selectivo y simétrico afectando a uno o varios grupos de

## RESUMEN

Los trastornos neurodegenerativos son enfermedades crónicas y progresivas de causa genética y ambiental. Las manifestaciones clínicas dependen de la zona anatómica afectada en el sistema nervioso. Existen diversas hipótesis etiológicas que incluyen alteraciones metabólicas encefálicas, resistencia central a la insulina, estrés oxidativo, excito-toxicidad, proceso inflamatorio, infección por priones y tóxicos ambientales, entre otras. Se han descrito mutaciones génicas asociadas a las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y atrofia muscular espinal. En el caso de la enfermedad de Huntington, ataxias espino-cerebelosas, ataxia de Friedreich y atrofia muscular espino-bulbar, el factor etiológico común es la presencia de repeticiones excesivas de fragmentos 3-5 nucleótidos. Otros factores comunes en la patogenia son la producción y acumulación de proteínas anormales y/o metabolismo alterado de las mismas, lo que repercute en sistemas celulares vitales que conducen a la muerte neuronal selectiva probablemente mediada por apoptosis.

**Palabras clave:** Apoptosis. Beta amiloide. Demencia. Enfermedades neurodegenerativas. Repeticiones de trinucleótidos. Trastornos del movimiento.

## ABSTRACT

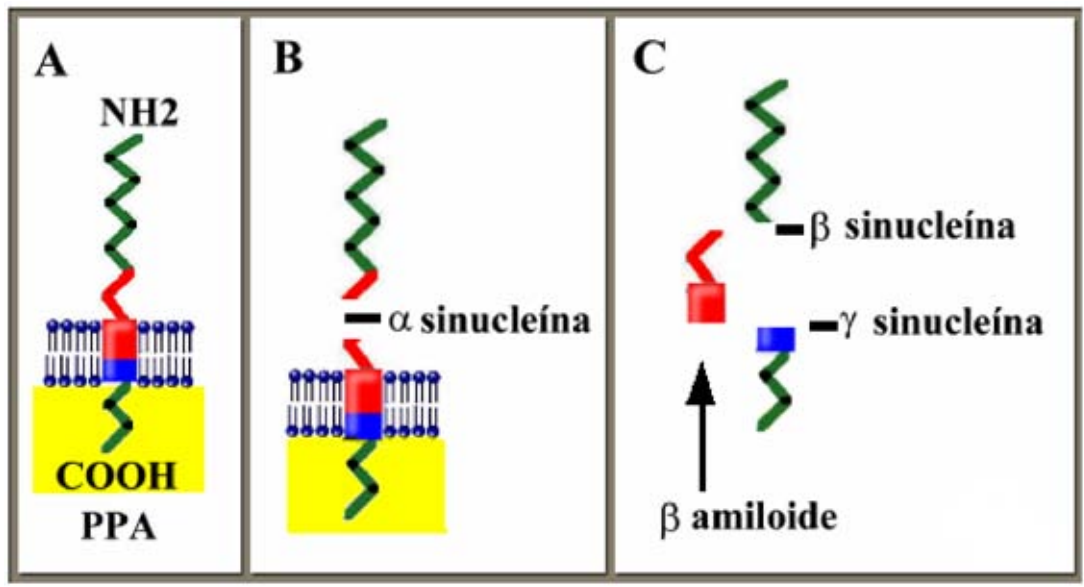
Neurodegenerative disorders are chronic and progressive diseases caused by genetic and environmental factors.

The clinical manifestations are dependent on the affected area on the Central Nervous System. Several etiologic factors which include encephalic metabolic derangements, central insulin resistance, oxidative stress, inflammatory process, prions and xenobiotics are involved.

Besides these factors, gene mutations are related to Alzheimer disease; Parkinson disease, amyotrophic lateral sclerosis and muscular-spinal atrophy have been found. In Huntington disease, cerebellar-spinal ataxias, Friedreich's ataxia and muscular-spinal-bulbar atrophy, excessive repeats of 3 to 5 nucleotides fragments have been detected. These neurological disorders have in common production and accumulation of aberrant proteins with abnormal metabolism, which conduce to selective neuronal death probably by apoptosis.

**Key words:** Apoptosis. Beta-amyloid. Dementia. Movement disorders. Neurodegenerative diseases. Trinucleotide repeats.

FIGURA 1. ESTRUCTURA DE LA PROTEÍNA PRECURSORA DE AMILOIDE (PPA) Y PROCESAMIENTO POR LAS ISOZIMAS DE LA SINUCLEÍNA.



En el panel A se muestra la proteína precursora de amiloide, con su extremo amino (-NH<sub>2</sub>) extracelular, su región transmembranal y su extremo carboxilo (-COOH) intracelular. En el panel B, se muestra la acción de la α-sinucleína la cual libera al extremo amino junto con un fragmento de la región transmembranal. En el panel C, se muestra la acción de la β-sinucleína que, libera exclusivamente al extremo amino extracelular, y de la γ-sinucleína que libera al extremo intracelular junto con un fragmento de la región transmembranal. El fragmento más pequeño es el beta amiloide 42, que es el más amiloidogénico.

neuronas. Así, las lesiones localizadas en la corteza cerebral causan demencia y las que afectan zonas subcorticales se manifiestan por alteraciones del movimiento. La pérdida sináptica es el primer evento patológico que ocurre en muchas enfermedades neurodegenerativas (3).

Algunas enfermedades neurodegenerativas presentan patrones de herencia mendeliana clásica. Por ejemplo, en la enfermedad de Huntington, se pueden demostrar antecedentes familiares (4). Por el contrario, en la enfermedad de Alzheimer (5), la enfermedad de Parkinson (6) y la esclerosis lateral amiotrófica (7) sólo entre el 1 al 10% de los casos se heredan, generalmente con patrón autosómico dominante. En las ataxias espinocerebelosas, los signos y síntomas son difíciles de clasificar porque las variantes de la enfermedad sólo se pueden distinguir a través de la identificación del genotipo (8,9). Los factores genéticos desencadenantes son múltiples y complejos. Por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer se observa un cuadro clínico y patológico similar, a pesar de que se pueden afectar distintos genes, esto sugiere diferentes mecanismos patogénicos. En otras enfermedades, errores en la replicación del DNA producen un aumento en el número de repeticiones de trinucleótidos generando una cadena de poli-residuos de aminoácidos en la proteína codificada, la cual puede interferir en la fisiología celular conduciendo eventualmente a la neurodegeneración. En estas alteraciones, se afectan tanto los heterocigotos como los homocigotos, sugiriendo que el cambio bioquímico causado por la mutación ocasiona una ganancia en la función de la

proteína, la cual es tóxica para la célula. En contraste, en los problemas autosómicos recesivos las manifestaciones de la enfermedad se deben a pérdida de la función de la proteína. Todas estas condiciones tienen en común anomalías en la producción, transporte, agregación y degradación de las proteínas, que conducen a cambios celulares específicos y en última instancia a la muerte neuronal probablemente por apoptosis (1).

#### ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS DE LA CORTEZA CEREBRAL

##### *Enfermedad de Alzheimer*

Es la enfermedad neurodegenerativa con más alta incidencia, la causa más común de demencia (10,11), (Tabla I y II). La etiología es desconocida en el 90-95% de los casos (Alzheimer esporádico, clásico idiopático) y el 5 al 10% restantes pertenecen a la variante de inicio temprano (antes de los 60-65 años) (12).

##### *Hipótesis de la cascada amiloide*

Es la hipótesis etiológica más aceptada de la enfermedad de Alzheimer, y propone que el mecanismo responsable de los cambios patológicos en el encéfalo es el aumento en el depósito del beta amiloide (βA) (5,11,13). Además, considera que la angiopatía amiloidea y los ovillos neurofibrilares son mecanismos patológicos secundarios. El βA deriva de la proteína precursora de amiloide. Las isoenzimas de la secretasa procesan a la proteína precursora de amiloide originando

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Características patológicas	Marcadores	Características clínicas
<b>Alzheimer</b>		
Atrofia de corteza e hipocampo, ensanchamiento de surcos cerebrales en lóbulos frontal, parietal y temporal. PS y ON, angiopatía amiloidea, cuerpos de Hirano. Dilatación ventricular.	Deficiencia de BDNF, CAT, sinaptofisina y acumulo de amiloide. Apo E4, $\alpha$ -2 macroglobulina.	Frecuencia del 47% en >85 años. Demencia, trastornos del talante, desorientación, afasia, amnesia, enfermedades intercurrentes. Sobrevida 5-20 años.
<b>Huntington</b>		
Atrofia del lóbulo frontal, parietal y ganglios basales, dilatación ventricular. Disminución de neuronas gabaérgicas, encefalina y sustancia P	Disminuye GABA, Ach, GD, CAT, sustancia P, CCK, metencefalina y receptores de DA, 5-HT y Ach. Aumento de DA y NA.	Frecuencia 1/7000-10,000 casos. Corea, atetosis, demencia y parkinsonismo, inicia 4-5 década de la vida; sobreviva 15 años; muerte por infección.
<b>Parkinson</b>		
Palidez de la SNi y del locus coeruleus, pérdida de neuronas adrenérgicas de la SNi, gliosis, CL, PS y ON.	Agotamiento de DA	Frecuencia del 1 al 3%. Cara inexpresiva, rigidez demencia, bradicinesia y marcha festinante.
<b>Ataxia espino-cerebelosa</b>		
Inclusiones nucleares de neuronas de Purkinje y vías cerebelosas del tallo cerebral (AEC1), inclusiones nucleares de neuronas del núcleo dentado, SNi y núcleos del puente (AEC3).	Las inclusiones con componentes del complejo U-P, chaperona HDJ2 /HSDJ	Ataxia, afectación de la médula espinal y nervios periféricos, distonía, parkinsonismo, nistagmus, oftalmoplejía, amaurosis e hiperreflexia.
<b>Ataxia de Friedreich</b>		
Pérdida axonal y gliosis en columnas posteriores de la médula espinal, tractos cortico-espinales y espino-cerebelosos; degeneración de neuronas en médula espinal, tallo cerebral y cerebelo; corazón hipertrófico con destrucción miocárdica multifocal.	Disminución de frataxina en músculo, corteza cerebelosa y cerebral.	Frecuencia en blancos 1/50,000. Inicia en 1ª y 2ª década de la vida. Ataxia, piramidalismo, disartria, hiporreflexia, deformidad ósea, amaurosis, parestesias, cardiopatía hipertrófica, sordera y DM. Discapacidad en 5 años y muerte de causa pulmonar o cardíaca.
<b>Esclerosis Lateral Amiotrófica</b>		
Adelgazamiento de raíces anteriores de la médula, atrofia pre-rolándica; gliosis reactiva, pérdida de neuronas del asta anterior, raíces anteriores, núcleo del hipogloso, ambiguo y motor del trigémino. Inclusiones neuronales, axones tumefactos de motoneuronas	----	Inicia 5ª-6ª década de la vida, atrofia muscular generalizada, debilidad asimétrica de manos, dificultad tareas motoras finas, calambres, amiotrofia, espasticidad, hiperreflexia y fasciculaciones, muerte en 3-5 años.

PS=placas seniles; ON=ovillos neurofibrilares; SNi=sustancia nigra; CL=cuerpos de Lewy; AEC= ataxia espino-cerebelosa; BDNF=factor nervioso derivado del cerebro; CAT=colina-acetiltransferasa; GABA=ácido-gama-amino-butírico; Ach=acetilcolina; GD=glutamato descarboxilasa; CCK=colecistocinina; DA=dopamina; 5-HT=5-hidroxitriptamina; NA=noradrenalina; U-P=ubiquitina-proteosoma; DM=diabetes mellitus.

diferentes tipos de  $\beta$ A, siendo el más amiloidogénico el constituido por 42 aminoácidos (Figura 1) (11,14). Recientemente se ha descrito una interacción entre la enzima deshidrogenasa alcohólica de unión al  $\beta$ A (ABAD) y la proteína precursora de amiloide. La enzima ABAD se sobre-expresa en neuronas de pacientes con enfermedad de Alzheimer y cuando se expresa en conjunto con mutaciones de la proteína precursora de amiloide se aumenta la producción y toxicidad

de las especies reactivas de oxígeno, (Tabla I y II). Al inhibir la actividad de la enzima ABAD evita la formación de especies reactivas de oxígeno y la muerte celular (5,15).

La tomografía por emisión de positrones se utiliza como marcador de imagen para  $\beta$ A y se ha demostrado una retención 2 veces mayor de dicho marcador en áreas corticales de sujetos con enfermedad de Alzheimer temprana comparados con controles. La tomografía por emisión de positrones es un

TABLA II. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.

Enfermedad	Patrón de herencia	Alteración Génica	Locus o Loci	Proteína alterada
Alzheimer de inicio temprano	AD (7% de los casos), penetrancia completa	APP37	7 mutaciones en el gen APP en el cromosoma 21	APP/ $\beta$ A42 Tau
		PS137	más de 50 mutaciones en PS1 en ma 14q. cromosoma 1	PSEN 1
		PS237		PSEN 2
Enfermedad de Huntington	AD penetrancia completa	HD de 210 kb	4p 16.3	Huntingtina
Parkinson	AD	SNCA (PARK1) A53T, A30P	4q21.3	$\alpha$ sinucleína
	AR	Parkina (PARK2)	6q25.2-27	parkina
	AD	PARK3	2p13	-----
	AD	PARK4	4p15	-----
	AD	UCHL1 (PARK5)	4p14	UCHL1*
	AR	PARK6	1p35-36	PINK1**
	AR	PARK7	1p36	DJ-1
	AD	PARK8	12p11.2-q13.1	-----
	AD	PARK10	1p32	-----
Ataxia espinocerebelosa	AD, algunas con fenómeno de anticipación	SCA1 SCA2 R-CAG SCA3 SCA6	-----	Ataxina 1 Ataxina 2 Ataxina 3 Canal de calcio dependiente de voltaje $\alpha$ -1 A
		SCA8 à R-CTG SCA10à R-ATTCT	13q21 22q13-qter	----- -----
Ataxia de Friedreich	AR	FRDAà R-GAA	9q13	Frataxina (210 a.a.)
Esclerosis lateral amiotrófica	AD	SOD1	Cromosoma 21	Superóxido dismutasa 1
Atrofia muscular espinal	AR	SMN NAIP	5q12.2-q13.3 62	-----

AD=Autosómico dominante; AR=Autosómico recesivo

\* Región C terminal de la hidrolasa L1 de ubiquitina. \*\*quinasa 1 inducido por PTEN (delección en el cromosoma 10 del homólogo de fosfatasa y tensina)

marcador diagnóstico de alta sensibilidad para enfermedad de Alzheimer (89%) (16).

#### Placas seniles

Las placas seniles son estructuras complejas que contienen  $\beta$ A, proteínas tau, ubiquitina,  $\alpha$ 1-antitripsina, apo E, presenilina 1 y 2,  $\alpha$ 2-macroglobulina y una proteína denominada componente no amiloideo de las placas (1,5,13,17). El  $\beta$ A y sus agregados son neurotóxicos directamente y por incremento en la concentración de calcio intraneuronal y de algunas proteínas cinasas (18).

La inactivación genética de los mecanismos antioxidantes propicia la neurodegeneración inducida por tau, lo cual

sugiere que el estrés oxidativo es mediador de la neurotoxicidad inducida por tau (19).

#### Ovillos neurofibrilares

La concentración de los ovillos neurofibrilares tiene más correlación clínica con la enfermedad de Alzheimer que la de las placas neuríticas (5). Los ovillos neurofibrilares se localizan en la región perinuclear de las neuronas de la corteza entorrinal, hipocampo, amígdala, prosencéfalo basal y en las neuronas distróficas que forman la parte externa de las placas seniles y se conservan aún después de la muerte de la neurona que los originó (1). Los ovillos están constituidos por agregados de la proteína microtubular tau hiperfosforilada

que forma filamentos basófilos helicoidales (17,18). Tau es la proteína axonal más abundante asociada a los microtúbulos, que facilita el ensamblaje de los mismos (20,21). Otros componentes de los ovillos son la proteína 2 asociada a los microtúbulos, la ubiquitina,  $\beta$ A y apo E. Los ovillos y las placas seniles también se encuentran en la enfermedad de Parkinson y en la esclerosis lateral amiotrófica, lo que sugiere que son la consecuencia final de los procesos fisiopatológicos celulares, que reflejan la organización anormal de los elementos del citoesqueleto (18).

#### ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR

##### *Mutaciones de la proteína precursora de amiloide*

Las mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide explican menos del 1% de todos los casos de Alzheimer de inicio temprano (1,11).

##### *Presenilina*

Se han identificado más de 100 mutaciones en el gen de presenilina 1 (*PSEN1*) con locus en 14q, que explican un 50% de los casos de Alzheimer de inicio temprano. Sólo en dos casos familiares se identificaron mutaciones del gen de presenilina 2 (*PSEN2*) localizado en el cromosoma 1 (5,13,22,23). Estos genes codifican proteínas transmembranales muy relacionadas entre sí, sin función reconocida aunque pudieran participar en la transducción de señales (1) y con el complejo cuerpo fibroso-organelo membranoso, durante la espermatogénesis. El FMBO es un organelo especializado que puede participar en el transporte de proteínas solubles y transmembranales. Existe evidencia de la participación de las PSEN en el transporte o procesamiento de la proteína precursora de amiloide (17), ya que las mutaciones en *PSEN1* y *PSEN2* elevan la producción del  $\beta$ A42 (17,18). La expresión conjunta del gen *PPA* (proteína precursora de amiloide) y *PSEN 1* incrementa la concentración cerebral de  $\beta$ A42 en mayor proporción que cuando se expresan de manera individual, lo cual sugiere un efecto sinérgico de los mismos (17). La proteína PSEN 1 está relacionada al procesamiento de la proteína precursora de amiloide, favoreciendo la producción de  $\beta$ A42 y actúa como diana de las caspasas (1,5,17). Sin embargo, las mutaciones en los genes del *PPA*, *PSEN1* y *PSEN2* son raras en la enfermedad de Alzheimer esporádica (12).

#### ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ESPORÁDICA

La presencia del alelo  $\beta$ -4 de apo E, en el locus 19q, aumenta el riesgo para desarrollar enfermedad de Alzheimer esporádica (5,11,17,21,22,24). En personas homocigotas para el alelo  $\epsilon$ -4 la enfermedad inicia 10-20 años antes, que en los portadores de los alelos  $\epsilon$ -2 o  $\epsilon$ -3; por el contrario, en heterocigotas se adelanta 5 a 10 años (1,12).

##### *Apo E4 y ovillos neurofibrilares*

La apo E4 se produce en las neuronas, principalmente en astrocitos (1). Cuando se mezclan apo E-3 o apo E-2 con la proteína tau se forma un precipitado, lo que no ocurre con apo E4, en consecuencia tau se encuentra libre y puede formar homodímeros produciendo los filamentos helicoidales que son precursores de los ovillos (13,20). Así mismo, el gen para el *R-LDL* aumenta la susceptibilidad

para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer esporádica, ya que este receptor puede unir tanto a la apo E4 como a 2-macroglobulina (1).

##### *$\alpha$ 2-macroglobulina*

Otro locus que aumenta el riesgo para desarrollar enfermedad de Alzheimer esporádica se localiza en el cromosoma 12, en el gen que codifica a la  $\alpha$ 2-macroglobulina (un inhibidor de proteasas séricas), su delección se reporta en 30% de estos pacientes (1).

##### *Otras posibles etiologías*

Se han propuesto otras hipótesis etiológicas de la enfermedad de Alzheimer como son alteraciones metabólicas cerebrales, infección por priones (25-27), ingesta excesiva de aluminio y silicatos, reducción de colina acetiltransferasa y de acetil colina, excitotoxicidad (5,10,21,28), proteinasas de cisteína (2,29,30), estrés oxidativo (5,15,28,31-33) y resistencia neuronal a la insulina (34), sin embargo estas no son concluyentes.

##### *Demencia con cuerpos de Lewy*

La demencia con cuerpos de Lewy es la enfermedad neurodegenerativa más común después de enfermedad de Alzheimer, se caracteriza por una distribución generalizada de los cuerpos de Lewy en la corteza cerebral y los núcleos del tronco encefálico. Los cuerpos de Lewy son grandes inclusiones citoplasmáticas eosinófilas de núcleo denso, reborde pálido, conformados por filamentos finos que tienen un núcleo densamente empaquetado y un borde laxo (compuestos por  $\alpha$ -sinucleína ubiquitinizada, parkina, sinfilina, proteínas de vesículas sinápticas, neurofilamentos, subunidades proteasómicas y glucoproteínas) (5,18). La alfa-sinucleína es el componente principal de los cuerpos de Lewy en las sinucleopatías, como la demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer variante con cuerpos de Lewy y enfermedad de Alzheimer. De acuerdo al procesamiento del mRNA (por *splicing* alternativo), se obtienen las isoformas 112, 126 y 140 de alfa-sinucleína. La expresión del mRNA de la alfa-sinucleína 112 está elevada en pacientes con enfermedad de Alzheimer, en la variante con cuerpos de Lewy y demencia de cuerpos de Lewy, en tanto que disminuyen los niveles de alfa-sinucleína 126. Estas observaciones apoyan el papel fundamental que juega la alfa-sinucleína 126 en el cerebro normal, probablemente para la prevención de la agregación de alfa-sinucleína (35).

#### ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS DE LOS GANGLIOS BASALES Y DEL TRONCO ENCEFÁLICO

Los ganglios basales, en especial la vía nigroestriada, regulan las vías de comunicación entre el tálamo y la corteza motora. La afectación de estas zonas del cerebro se asocian a alteraciones del movimiento que se clasifican según se manifiesten por reducción de movimientos voluntarios o por incremento de los involuntarios (22,25,36).

##### *Enfermedad de Huntington*

En la enfermedad de Huntington existe pérdida de neuronas gabaérgicas del estriado. Esto ocasiona disfunción de los circuitos que modulan al sistema motor, dando lugar a

coreoatetosis (22,37). Previo al desarrollo de la enfermedad de Huntington disminuyen los niveles de compuestos de colina en la zona frontal, en el transporte transmembranal, en la conducción axonal y disfunción de los oligodendrocitos (38,39).

#### Genética

El locus 4p16.3 contiene al gen *HD* de 210 kb que codifica una proteína de función desconocida de 348 kD denominada huntingtina, que se distribuye ampliamente en el organismo (4,5,37). La mutación de la huntingtina en ratones produce muerte prematura (1). En la enfermedad de Huntington se ha identificado un aumento en las repeticiones del trinucleótido inestable CAG en el marco abierto de lectura del primer exón del gen *HD* (5,18,22,37,38). Las personas normales tienen en promedio 19 repeticiones de CAG, mientras que, los pacientes con la enfermedad de Huntington tienen más de 40 repeticiones. Las repeticiones generan una proteína huntingtina alargada a expensas de una cola de poliglutamina de hasta 150 residuos (1,5,18,22,38), la cual se asocia con enfermedad de Huntington de inicio temprano (1,5,40).

#### Alteraciones del sistema ubiquitina-proteosoma

Los sistemas de la ubiquitina y el proteosoma se encargan de la degradación intracelular de las proteínas aberrantes, como los fragmentos no degradados de la huntingtina, que forman un complejo que ingresa al núcleo originando inclusiones intranucleares presentes sólo en las neuronas afectadas (1). Dado que la huntingtina es una diana potencial para la caspasa 3, es probable que la apoptosis sea uno de los mecanismos que originan la muerte celular en la enfermedad de Huntington (1,6,37).

#### Agregación de proteínas

La Huntingtina con exceso de repeticiones de poliglutamina produce daño neuronal al formar agregados (estabilizados covalentemente por la transglutaminasa) (5,18,38) y por alterar la producción de energía de la glucólisis, ya que inhibe a la gliceraldeído 3 fosfato deshidrogenasa. La huntingtina daña sólo a los grupos neuronales que expresan la proteína 1 asociada con huntingtina (38).

#### Excito-toxinas

La muerte neuronal en enfermedad de Huntington se asocia con la acción de excito-toxinas endógenas y exógenas como el glutamato-aspartato y el kainato-quinolinato, respectivamente. La excito-toxicidad depende en parte de la concentración de  $Ca^{++}$  (28,37).

#### Enfermedad de Parkinson

La característica patológica distintiva de la enfermedad de Parkinson esporádica son los cuerpos de Lewy (5,18,41,42,43), estos se encuentran presentes principalmente en las neuronas productoras de melanina de la sustancia nigra y en las células colinérgicas del núcleo basal de Meynert (18,41). Además, los pacientes con demencia y enfermedad de Parkinson a menudo contienen placas seniles y ovillos neurofibrilares (12).

Los axones de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra terminan en el núcleo estriado y su degeneración en la enfermedad de Parkinson secundaria se asocia

a la reducción de dopamina en este núcleo (23,42). Esto produce un incremento en la relación acetil colina:dopamina en las neuronas nigroestriadas que conduce a muchos de los trastornos del movimiento característicos de la enfermedad de Parkinson esporádica (43). La gravedad del daño motor es proporcional al déficit de dopamina, los signos de parkinsonismo se presentan cuando se pierden el 80% de las neuronas de la sustancia nigra. El tratamiento con L-dopa corrige parcialmente el trastorno motor, sin embargo, no corrige la etiología ni la progresión de la enfermedad. Esto apoya el papel de la deficiencia de dopamina en la etiología de la enfermedad de Parkinson secundaria (23). Esta enfermedad no inicia en la sustancia nigra, pero si la afecta por el proceso patobiológico original, por ejemplo la agregación de proteínas, que disparan procesos adicionales específicos de las neuronas dopaminérgicas que incluyen al estrés oxidativo, disminución de los niveles de glutatión, aumento del hierro, presencia de neuromelanina, alteración en la homeostasis del calcio y excitotoxicidad. Esto conlleva a un aumento en la pérdida celular en la sustancia nigra, causando degeneración nigroestriada y aparición de síntomas (43).

En algunos casos de enfermedad de Parkinson con patrón autosómico dominante se han identificado mutaciones en la  $\alpha$ -sinucleína, (Ala53Thr y Ala30Pro) (1,12,45). La  $\alpha$ -sinucleína se localiza en las terminales presinápticas, se cree que es la proteína precursora del componente no amiloideo de las placas en enfermedad de Alzheimer (que participa en la plasticidad neuronal) (41). Una de las proteínas más importantes para el desarrollo de la variante autosómica recesiva de la enfermedad de Parkinson es la parkina. La mutación homocigota de parkina produce un déficit de la misma, aunque algunos casos de enfermedad de Parkinson son heterocigotos (5,12,41).

Las mutaciones en la proteína DJ-1 se relacionan con la variante autosómica recesiva de la enfermedad de Parkinson. DJ-1 se asocia con transformación oncogénica, expresión génica, selección de mRNA, actividad de chaperonas y respuesta al estrés oxidativo. El gen *PINK-1* se asocia al desarrollo de enfermedad de Parkinson de inicio temprano, pero se desconocen sus funciones (5,41).

#### Otras posibles causas

La enfermedad de Parkinson esporádica se puede iniciar por toxinas ambientales como, el 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), un herbicida y producto contaminante en la elaboración sintética de heroína, que se convierte a la forma iónica  $MPP^+$ , por acción de la mono-amino-oxidasa B (MAO-B) (42). Este compuesto inhibe al complejo I de la cadena respiratoria en la sustancia nigra, disminuye la síntesis de ATP y promueve la producción de especies reactivas de oxígeno. Además, el  $MPP^+$  estimula la producción de óxido nítrico que por sí mismo inhibe al complejo I de la cadena respiratoria (5,23,28,41). El uso de 7-nitroindazol (inhibidor de la síntesis de óxido nítrico), previene la destrucción de neuronas dopaminérgicas y los signos parkinsonianos (15,31,32). De manera semejante, el insecticida rotenona también inhibe al complejo I y ocasiona un síndrome parecido a la enfermedad de Parkinson con depósitos de proteínas semejantes a los cuerpos de Lewy (5).

### Ataxias espinocerebelosas

Las ataxias espinocerebelosas son un conjunto de enfermedades autosómico dominantes. Se han identificado ocho tipos genéticos (1,2,3,6,7,8,12 y 15) que se deben a expansiones inestables de repeticiones del trinucleótido CAG que codifican colas de poliglutamina (9,18,46). Las proteínas resultantes, llamadas ataxinas no son homólogas, y sus funciones son desconocidas. En la ataxia tipo 1 las inclusiones intranucleares están formadas por componentes del complejo ubiquitina-proteosoma, por la chaperona HDJ-2/HSDJ (proteína implicada en la degradación de proteínas ubiquitinizadas) y fragmentos anormalmente alargados de ataxina 1 que se encuentran en las neuronas de Purkinje muertas y en las conexiones cerebelosas del tallo cerebral. En la enfermedad de Machado Joseph ó ataxia tipo 3 (subtipo más común), las inclusiones intranucleares se limitan al núcleo dentado del cerebelo, sustancia nigra y núcleos basales del puente. En la ataxia tipo 6, el número de las repeticiones (de 21 a 27) es menor que en otras ataxias, su gen codifica un canal de calcio  $-1A$  dependiente de voltaje. La ataxia tipo 8 se asocia a una cola de CTG en el cromosoma 13q21-35.

### Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich es la más común de las ataxias hereditarias y es causada por aumento en el número de repeticiones del trinucleótido GAA, localizado en el primer intrón del gen *FRDA*, en el cromosoma 9q13 que codifica la proteína frataxina de 210 aminoácidos (33,38). En músculo, corteza cerebelosa y cerebral de pacientes con ataxia de Friedreich se encuentran niveles bajos de frataxina parcialmente degradada. En la ataxia de Friedreich esporádica, el 95% de los casos son homocigotos, los restantes tienen un alelo con aumento en las repeticiones de GAA y una mutación puntual en el otro alelo, confirmando que esta enfermedad es causada por pérdida de la función de un gen (38). La frataxina se encuentra en el soma y axones neuronales, los cuales son ricos en mitocondrias. Un defecto en la frataxina causa acumulación de hierro en la mitocondria, seguida por muerte neuronal (1,22).

### ENFERMEDADES DEGENERATIVAS CON AFECCIÓN DE NEURONAS MOTORAS

Estas enfermedades neurodegenerativas son un grupo de trastornos esporádicos que afectan en grado variable a las neuronas motoras, su evolución y progresión es variable y afectan a cualquier grupo de edad. Se manifiestan con paresia, hiperreflexia, espasticidad, signo de Babinski y demencia (1).

### Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Lou Gehrig, es la enfermedad más común de las neuronas motoras (5,18). La causa de la espasticidad, parálisis y muerte, es la degeneración progresiva de neuronas motoras superiores e inferiores (47). 5-10% de los casos de esclerosis lateral amiotrófica presentan herencia clásica, ya sea autosómica dominante o recesiva, y los casos restantes son esporádicos (4,6,47). En 95% de los casos la muerte ocurre en el transcurso de 3 a 5 años (1). El óxido nítrico y las especies reactivas de oxígeno tienen un papel importante en el desarrollo de la esclerosis

lateral amiotrófica (32,48), ya que en 2-3% de los casos familiares se han identificado mutaciones en el gen *SOD1* (que codifica para la superóxido dismutasa tipo 1) (5,7,18), con locus en el cromosoma 21. Estas mutaciones generan un fenotipo de ganancia de función que conduce a la muerte de neuronas motoras (1,5,49). Por el contrario, cuando las neuronas motoras sobre-expresan bcl-2 conjuntamente con mutaciones de *SOD1* prolongan su sobrevivida, esto sugiere a la apoptosis como mecanismo de muerte. Los ratones con una carencia completa de *SOD1* sobreviven por lo menos 18 meses sin evidencia de pérdida de neuronas motoras (1,7,18), es decir, la ganancia en la función de este gen es más letal para las neuronas que su pérdida. Las mutaciones en la subunidad p150 de la dinactina y alsina causan neurodegeneración motora (49). Previa a la muerte neuronal existe tumefacción axonal, formación de complejos con ubiquitina (50) y  $\alpha$ -sinucleína. Aunque su papel etiológico no está plenamente definido, investigaciones recientes reportan la acumulación de dichos complejos en la esclerosis lateral amiotrófica (51). Además, se han descrito mutaciones en la subunidad 2 del receptor de glutamato en neuronas motoras de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y algunos presentan mitocondrias de morfología anormal, en músculo, hígado y motoneuronas espinales, que producen muerte celular programada (5,47,52).

### Atrofia muscular espinal

La atrofia muscular espinal es un conjunto de alteraciones con herencia autosómica recesiva, que afectan motoneuronas de segundo orden en niños y adolescentes (1).

La forma más común de atrofia muscular espinal, es la tipo 1 o enfermedad de Werdnig-Hoffmann, inicia a los cuatro meses de vida, conduciendo a la muerte en los primeros tres años. La forma intermedia (tipo 2), aparece entre los 3-15 meses muriendo el paciente a los 4 años. La enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander (tipo 3) inicia a los 2 años y pueden sobrevivir hasta la adultez (53).

El hallazgo patológico típico de la atrofia muscular espinal, es la presencia de fibras atróficas y anguladas panfasciculares y fibras hipertróficas dispersas (53). Dos genes en el cromosoma 5q13 se asocian a la atrofia muscular espinal, el más importante es el gen *SMN* (supervivencia de la neurona motora) (54). En esta enfermedad se observa una duplicación del gen *SMN*, con una copia centromérica y la otra telomérica. Las dos copias difieren por un par de bases en los exones 7 y 8. 95% de los casos tienen deleciones en el gen telomérico de la *SMN*. En algunos pacientes poco afectados, hay ausencia completa de la expresión del gen telomérico de *SMN*, pero existe sobre-expresión del gen centromérico. El segundo gen *NAIP* (codifica la proteína inhibidora de la apoptosis neuronal) (1), la cual puede ser neuroprotectora, ya que su deleción se asocia a un fenotipo clínico más grave (53,54).

### Atrofia muscular bulbo-espinal

La atrofia muscular bulbo-espinal o síndrome de Kennedy, es un trastorno con herencia recesiva ligada al X de inicio en la vida adulta (55). Se caracteriza por amiotrofia distal, signos bulbares e insensibilidad androgénica, ocasionada por expansión de repeticiones de CAG en el gen *SBMA* en Xq11-12,

el cual codifica el receptor androgénico (38). La afectación surge cuando existen más de 40 repeticiones. Histológicamente hay degeneración de las neuronas motoras superiores de la médula espinal y del tronco encefálico (56).

### CONCLUSIONES

Avances importantes en el conocimiento de la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas, se han alcanzado por la identificación de algunos genes asociados y de proteínas aberrantes; presencia de un metabolismo inadecuado de proteínas, producción de especies reactivas de oxígeno y contacto con tóxicos ambientales, entre otros. A pesar de esto no se ha logrado aclarar en su totalidad la etiología de estas enfermedades. Sin embargo, han permitido avances en la búsqueda de los mecanismos moleculares de daño celular y de blancos terapéuticos potenciales de algunas de las patologías neurodegenerativas.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Martin JB. "Molecular basis of the neurodegenerative disorders". *N Engl J Med* 1999; 340:1970-1980
- Friedlander RM. "Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases". *N Engl J Med* 2003; 348: 1365-75.
- Wishart T, Parson S, Gillingwater T. "Synaptic Vulnerability in Neurodegenerative Disease". *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65, number 8.
- Guzmán-López A, Montes-Recinas S, Espinosa B, Centeno E, Rembao D, Sánchez A. "Localización ultraestructural de residuos glicosilados en las células de Purkinje en la enfermedad de Huntington". *Arch neurocién (Mex)* 2001; suplemento: 2-3.
- Bossy-Wetzell E, Schwarzenbacher R, Lipton SA. "Molecular pathways to Neurodegeneration". *Nat Med* 2004. suplement July: S2-S9.
- Weiner WJ., Singer C., Shulman L.M., Bennett D. A., Goetz C. G. Evans D. A. "Parkinsonism and Parkinson's Disease". *Eur J Hum Genet* 2004; 334:1611-1612.
- Rowland-Lewis P, Shneider NA. "Amyotrophic Lateral Sclerosis". *N Engl J Med* 2001; 344:1688-1700.
- Ochoa-Morales A, Alonso-Villatela ME. "Ataxia: efectos psicosociales". *Arch Neurocién (Mex)* 2001; 6: 108-11.
- Rasmussen A, Yescas P, Matsura T, Ruano L, Ochoa A, Ashizawa T, et al. "Caracterización clínica y molecular de un nuevo tipo de ataxia autosómica dominante: ataxia espinocerebelosa tipo 10 (SCA10)". *Arch-Neurocién (Mex)* 2001; suplemento: 23-4.
- Ruiz-Sandoval JL, Otero-Siliceo. "Aspectos bioquímicos de la enfermedad de Alzheimer". *Arch Neurocién (Mex)* 1997; 2: 86-97.
- Jeffrey L. "Alzheimer disease". *JAMA* 2002; 287: 2335-8.
- Nussbaum RL, Ellis CE. "Alzheimer's disease and parkinson's disease". *N Engl J Med* 2003; 348: 1356-64
- Cabrera-Gómez JA, López-Saura P. "Interferón alfa y enfermedad de Alzheimer". *Arch Neurocién (Mex)*; 5: 65-73.
- Tokuda T, Calero M, Matsubara E, Vidal R, Kumar A, Permanne B, et al. "Lipidation of apolipoprotein E influences its isoform-specific interaction with Alzheimer's amyloid  $\beta$  peptides". *Biochem J* 2000; 348: 359-65.
- Andersen JK. "Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence?". *Nat Med* 2004. suplement July: S18-S25.
- Edison P, Archer A, Hinz R, Hammers A, Pavese N, Tay Y, Hotton G, Cutler D, Fox N, Kennedy A, Rossor M, Brooks D. "Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer Disease: an (11C)PIB and (18F)FDG PET study". *Neurology* 2007;68:501-508.
- Koo EH, Kopan R. "Potencial role of presenilin-regulated signaling pathways in sporadic neurodegeneration". *Nat Med* 2004. suplement July: S26-S33.
- Ross CA, Poirier MA. "Protein aggregation and neuro-degenerative Diseases". *Nat Med* 2004. suplement July: S10-S17.
- Santagata D, Fulga T, Duttaray A, Feany M, et al. "Oxidative stress mediates tau-induced neurodegeneration in Drosophila". *J Clin Invest* 2007;117:236-45.
- Infante-Velázquez EJ, Pérez Del Campo YH, Díaz-Pérez MJ, Barnet-Domínguez JA, Ortega-Pérez MA. "Las tautopatías". *Rev Mex Neurocién* 2002; 3: 165-67.
- Mena-López R, García-Sierra F. "Bases neuropatológicas y moleculares de la enfermedad de Alzheimer". *Arch Neurocién (Mex)* 1998; 2:164-73.
- Sánchez-Corona J, Flores-Martínez SE, Gallegos Arreola MP. "Aspectos genéticos de las enfermedades neurodegenerativas". *Arch Neurocién (Mex)* 1998; 3: 160-3.
- Corona-Vázquez T. "Las enfermedades neurológicas, su dimensión y repercusión social". *Gac Med Mex* 2002; 138: 533-5.
- Velásquez-Pérez L, Alonso-Vilatelá ME, Yescas-Gómez P, Guerrero-Camacho J, Rodríguez Agudelo Yaneth, Quijano-Martínez MC, et al. "Frecuencias, determinación de la ApoE y otros factores asociados a la enfermedad de Alzheimer en pacientes atendidos en el INNN Manuel Velasco Suárez". *Arch Neurocién (Mex)* 2000; suplemento: 6-7.
- Prusiner SB. "Neurodegenerative diseases and prions". *N Engl J Med* 2001; 344: 1516-26.
- Asanuma M, Miyazaki I, Ogawa N. "Neuroprotective effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on neurodegenerative diseases". *Curr Pharm Des* 2004; 10: 695-700
- Soto C, Castilla J. "The controversial protein-only hypothesis of prion Propagation". *Nat Med* 2004. suplement July: S63-S67.
- Tornero D, Ceña V, González-García C, Jordan J. "Papel del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial en los procesos neurodegenerativos". *Rev Neurol* 2002; 35: 354-361.
- Jordán J, Galindo MF, Ceña V, González García C. "Cisteína proteasa y neurodegeneración". *Rev Neurol* 2000; 34: 333-40.
- Waldmeier PC, Tatton WG. "Interrupting apoptosis in neurodegenerative disease: potential for effective therapy?". *Drug Discov Today* 2004. 9: 210-8.
- Boje KM. "Nitric oxide neurotoxicity in neurodegenerative diseases". *Front Biosci* 2004. 9: 763-76
- Emerit J, Edeas M, Bricaire F. "Neurodegenerative diseases and oxidative Stress". *Biomed Pharmacother* 2004; 58:39-46.
- DiMauro S, Schon EA. "Mitochondrial respiratory-Chain diseases". *N Engl J Med* 2003; 348: 2656-68.
- Schubert M, Gautam D, Surjo D, Ueki K, Baudler S, Schubert D, et al. "Role for neuronal insulin resistance in neuro-degenerative diseases". *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101 3100-5.
- Beyer K, Humert J, Ferrer A, Lao J, Carrato C, López D, Ferrer I, Ariza A. "Low Alpha-Synuclein 123 mRNA levels in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease". *Neuro Report* Vol 17 No 12 21 August 2006.
- Jiménez-Jiménez FJ, Pilés-Galdón S, Muñoz-Farjas E, Aguilar-Barberá M. "Síndromes parkinsonianos". *Arch neurocién (Mex)* 2000; 5: 84-95.
- Alonso-Villatela ME, Ochoa A, Ruiz-López I. "Enfermedad de Huntington". *Arch Neurocién (Mex)* 1998; 3: 38-46.
- Rosenberg RN. "DNA-Triplet Repeats and Neurologic Disease" (ed). *N Engl J Med* 1996; 335:1222-1224.
- Gómez A, Alegret M, Muñoz E, Sainz A, Monte G y tolosa E. "Decreased frontal choline and neuropsychological performance in preclinical Huntington disease". *Neurology* 2007;68:906-910.
- Ruiz-López I, Alonso-Villatela ME, Rodríguez-Agudelo Y, Ochoa-Morales A, Díaz-Olavarrieta C, Martínez-Aranda C, et al. "El papel del psiquiatra en el diagnóstico predictivo de la enfermedad de Huntington". *Arch Neurocién (Mex)* 1997; 2: 167-70.
- Villa M, Przedborski S. "Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's Disease". *Nat Med* 2004. suplement July: S58-S62.
- Samii A, Nutt JG, Ransom BR. "Parkinson's disease". *Lancet* 2004; 363: 1783-93.
- Colín-Barenque L, Avila-Costa MR, Espinosa-Villanueva J, Manchado-Salas J. "Análisis ultraestructural comparativo en pacientes con enfermedad de Parkinson y ratas viejas". *Arch neurocién (Mex)* 2000; 5: 168-73.
- Lang A. "The Progression of Parkinson Disease A hypothesis". *Neurology* 2007;68:948-952.
- Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. "The new mutation E46K of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia". *Ann Neurol* 2004;55: 164-73.
- Rasmussen A, Yescas P, Matsura T, Ochoa A, Ashizawa T, Guerrero J, et al. "Diagnóstico molecular de ataxia espinocerebelosa 1 y 2 (SCA1 y SCA2) en el INNN". *Arch Neurocién (Mex)* 2000; suplemento: 19-20.
- Martin L. "Mitochondriopathy in Parkinson Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis". *J Neuropathol/Exp Neurol* Vol. 65, No. 12, December 2006, pp 1103-1110.



48. Boll-Woehrle MC, Murillo-Bonilla LM, Montes S, Zubeldía-Alcaraz M, Rios-Castañeda C. "Nitritos, nitratos y actividad SOD en el LCR de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica". *Arch Neurocién (Mex)* 2001; suplemento: 4-5.
49. Hafezparast M, Ahmad-Annuar A, Hummerich H, Shah P, Ford M, Baker C, et al. "The paradigms for the identification of new genes in motor neuron degeneration. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord" 2003; 4: 249-57.
50. Nakano T, Nakaso K, Nakashima K, Ohama E. "Expression of ubiquitin-binding protein p62 in ubiquitin-immunoreactive intraneuronal inclusions in amyotrophic lateral sclerosis with dementia: analysis of five autopsy cases with broad clinico-pathological spectrum". *Acta Neuropathol (Berl)* 2004;334:359-64.
51. Reinstein E, Clechanover A. Narrative Review: "Protein Degradation and Human Diseases: The Ubiquitin Connection". *Ann Intern Med.* 2006;145:676-684.
52. Kawahara Y, Ito K, Sun H, Aizawa H, Kanazawa I, Kwak S. "Glutamate receptors: RNA editing and death of motor neurons". *Nature* 2004; 427: 801.
53. Finsterer J, Stollberger C. "Cardiac involvement in Werdnig-Hoffmann's spinal muscular atrophy". *Cardiology* 1999; 92:178-82.
54. Boda B, Mas C, Giudicelli C, Nepote V, Guimiot F, Levacher B, et al. "Survival motor neuron SMN1 and SMN2 gene promoters: identical sequences and differential expression in neurons and non-neuronal cells". *Eur J Hum Genet.* 2004[Epub ahead of print].
55. Mariotti C, Castellotti B, Pareyson D, Testa D, Eoli M, Antozzi C, et al. "Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgen receptor gene in male patients and heterozygous females: a clinical and molecular study of 30 families". *Neuromuscul Disord* 2000;10:391-7.
56. Jinnai K, Nishimoto K, Itoh K, Hashimoto K, Takahashi K. "Association of spinal and bulbar muscular atrophy with myotonic dystrophy type 1". *Muscle Nerve* 2004 ;29:729-33.

**SERGIO SÁNCHEZ ENRÍQUEZ\***  
**ANTONIO ENRIQUE RAMÍREZ MORA\***  
**LUCÍA DEL SAGRARIO VÁZQUEZ LÓPEZ\*\*\***  
**BRENDA IVETTE CABRALES BECERRA\***  
**MIGUEL A. DOMÍNGUEZ HERNÁNDEZ\*\*\*\***  
**MERCEDES E. GONZÁLEZ HITA\*\*\*\*\***

Laboratorio de Bioquímica, Departamento de Biología Molecular y Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara. Asociación Mexicana de Egresados de Ciencias de la Salud.

\*\*\*Médico especialista, Maestría en Farmacología, Doctorado en Biología Molecular en Medicina, Profesor Docente Titular, Presidente de la Academia de Bioquímica y de la Asociación Mexicana de Egresados de Ciencias de la Salud (AMECIS A.C.)

\*Médico Cirujano Partero.

\*\*\*Médico Cirujano Partero. Especialista en Dermatología

\*\*\*\*Doctorado en Bioquímica. Profesor Investigador Titular

\*\*\*\*\*Doctor en Bioquímica y Nutrición (Massachusetts Institute of Technology). Profesor Investigador Titular.

**Correspondencia**

Dr. en C. Sergio Sánchez Enríquez. Sierra Mojada 950, Edificio P, planta baja, colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, México. C.P. 44340 Tel. /fax 10585287 serlucis@hotmail.com

*Conflicto de interés nulo*



Gaetano Ficana