

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO PRECOZ DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

M. CHOUZA MONTERO; G. VÁZQUEZ ROCHA & S. VILLAR PAZOS

mchouza@alumnos.uvigo.es, gavazquez@alumnos.uvigo.es, savillar@alumnos.uvigo.es

Alumnos 5º Bioloxía, Materia: Bioloxía Celular (2009/2010), Universidade de Vigo

Profesor: Manuel Megías Pacheco

Resumen: Actualmente, debido a su mayor prevalencia, la neurodegeneración se ha constituido como una de las patologías clínicas más relevantes, volcándose el esfuerzo científico en la determinación de sus causas subyacentes, los factores de riesgo que determinan la susceptibilidad a padecerla y las posibles dianas terapéuticas eficaces para su prevención y tratamiento temprano. En este sentido, se están estudiando diferentes enfoques que van desde la neuroprotección y neurorrestauración hasta la importancia primaria de evitar los posibles factores que determinan su aparición.

Palabras clave: prevención, neurodegeneración, Alzheimer, Parkinson, ELA, factores neurotróficos, terapia génica.

Resumo. Hoxe en día, debido a súa maior prevalencia, a neurodexeneración constitúese como unha das patoloxías clínicas máis relevantes, volcándose o esforzo científico na determinación das súas causas subxacentes, os factores de risco que determinan a susceptibilidade a padecela e as posibles dianas terapéuticas eficaces para a súa prevención e tratamento temperán. Neste senso, estanse estudando diferentes enfoques que van dende a neuroprotección e neurorrestauración ata a importancia primaria de evitar os posibles factores que determinan a súa aparición.

Palabras chave: prevención, neurodexeneración, Alzheimer, Parkinson, ELA, factores neurotróficos, terapia xénica.

INTRODUCCIÓN

La terminología general de **enfermedades neurodegenerativas** agrupa diversas entidades clínicas que se caracterizan por la pérdida de la correcta funcionalidad neuronal, un **daño celular** irreversible y finalmente la **muerte** de poblaciones neuronales particulares sin que todavía se conozca el fundamento de esta selectividad. Dependiendo de las estructuras nerviosas en las que se localicen las lesiones anatomopatológicas, los pacientes pueden desarrollar **disfunciones motoras, declive cognoscitivo y/o trastornos neuropsiquiátricos**, provocando la muerte del individuo tras un periodo de padecimiento más o menos largo.

La **Enfermedad de Alzheimer (EA)** es la demencia degenerativa primaria más común en los **ancianos** (60-75%), afecta a personas de edad tardía (a partir de los 65 años) aumentando su prevalencia a partir de los 85. El inicio de EA suele ser insidioso pero de progreso lento y constante. Después de un largo periodo asintomático, esta enfermedad suele caracterizarse, en una etapa inicial, por un deterioro en la **memoria reciente** (deterioro cognitivo leve, DCL) y en la atención, a la que le siguen otros **deterioros cognitivos** como la apraxia (pérdida de

la capacidad de realizar movimientos aprendidos), afasia (pérdida de la capacidad de producir o comprender el lenguaje), degeneración de la orientación visuoespacial, disfunciones sensoriales e incapacidad para el razonamiento; todo esto conlleva un deterioro profundo del individuo y alteraciones en la personalidad. La causa inicial de la enfermedad es desconocida, aunque actualmente se sabe que tanto factores genéticos como ambientales influyen en los cambios neuropatológicos del cerebro, siendo el diagnóstico clínico complicado. La EA se caracteriza por la formación de **ovillos neurofibrilares** (Fig. 1), provocados por la hiperfosforilación de la proteína **Tau**, la presencia de **placas amiloides** (Fig. 2), debido al metabolismo anormal de la proteína β -amiloide ($A\beta$), la disminución del transporte y niveles de acetilcolina (por disminución de la actividad de CAT) (García *et al.*, 2006) y la disfunción y muerte neuronal progresiva.

Estos cambios afectan a la neocorteza, las estructuras límbicas (hipocampo, amígdala y sus cortezas asociadas) y núcleos del encéfalo anterior basal, principalmente. Se ha observado que procesos inflamatorios y oxidativos median también en el avance de la

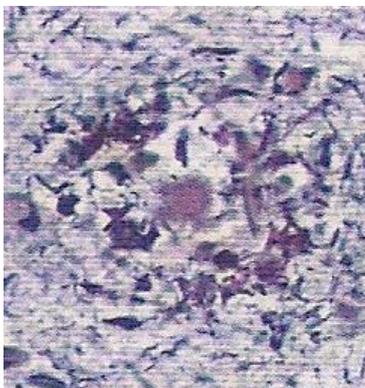


Fig. 1. Ovillos neurofibrilares que rodean y desplazan al núcleo de neuronas. Tomado de *Atlas de histopatología*, Milikowski & Berman. 2001, Marbán S.L.



Fig. 2. Placas amiloides teñidas con plata. Tomado de *Atlas de histopatología*, Milikowski & Berman. 2001, Marbán S.L.

enfermedad. La enfermedad se puede presentar como EA familiar (5%) de inicio precoz o temprano y esporádica, o de inicio tardío.

La **Enfermedad de Parkinson (EP)** constituye uno de los trastornos neurodegenerativos capitales tradicionalmente relacionados con la senectud (1-4% de la población sexagenaria). Sin embargo, mejoras en la metodología diagnóstica han revelado que cerca del 50% de los pacientes padece la enfermedad con anterioridad, existiendo, incluso, variantes de manifestación precoz (pacientes menores de 40 años). Semiológicamente, se caracteriza por la tétada cardinal: **rigidez, bradicinesia** (movimientos lentos)/**acinesia** (ausencia de movimiento), **tremor estático e inestabilidad postural**; existen, además, síntomas secundarios, tanto motores como neuropsiquiátricos, que se manifiestan paralelamente a la evolución clínica: marcha dificultosa, amimia (pérdida de la utilización de los gestos), anosmia (pérdida del olfato), alteraciones sensitivas y, en una minoría significativa, depresiones y/o demencia (Fernández, 2007). La patogenia estriba en la selectiva y progresiva muerte de las neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la substantia nigra (Fig. 3), lo que facilita la vía motora indirecta, acarreado una aumentada inhibición del núcleo talámico ventro-lateral (VLN). Esto suspende las vías tálamo-corticales excitadoras con el concomitante desplome del control motor superior (vía corticoespinal). Igualmente, poblaciones neuronales dopaminérgicas extranigricas se ven diezadas (vías mesocortical, mesolímbico y tuberoinfundibular), generando los problemas disautonómicos y neuropsiquiátricos propios de la

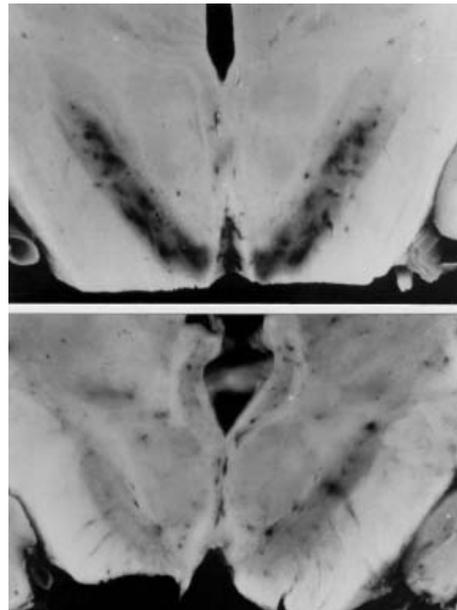


Fig. 3. Contraposición de secciones transversales del mesencéfalo de un cerebro sano (arriba) y uno aquejado de Enfermedad de Parkinson (abajo). Obsérvese la despigmentación característica en la porción medial, topográficamente coincidente con la substantia nigra, núcleo mesencefálico basal implicado en la modulación del control motor (sistema nigroestriatal), producto de la selectiva muerte de la población neuronal de la pars compacta del núcleo. Esta población se compone de neuronas dopaminérgicas que acumulan el metabolito neuromelanina como un subproducto de la ruta biosintética del neurotransmisor dopamina. Tomado de Neuropathology and Neuroimaging Laboratory, "Mind, Brain and Behavior Course", Józefowicz, Millar, Powers & James. Department of Neurology, University of Rochester, 2000.

enfermedad. El centro neurálgico del mecanismo molecular subyacente es la aparición de un ambiente celular de estrés oxidativo que precipita la gradual mengua celular nigrica asociada, fisiológicamente y en la población general, con la edad (Dunnett y Björklund, 1999; Fernández, 2007).

La **ELA (esclerosis lateral amiotrófica)** es una **neuropatía** caracterizada por la **muerte** selectiva de las **motoneuronas** que envían sus axones hasta la uniones neuromusculares desde los núcleos medulares del asta anterior; también se observa degeneración de los tractos descendentes que

se proyectan desde el **córtex motor** y el **tronco encefálico**. Como consecuencia de estas lesiones, los pacientes pierden de forma progresiva la capacidad de programar y ejecutar **órdenes motoras**. La muerte de las **motoneuronas** impide la salida de la información integrada en las estructuras cerebrales, por lo que los **sistemas corporales** se desconectan del sistema nervioso central: el cuerpo se convierte en una masa anérgica y flácida que conserva su sensibilidad y sus capacidades cognitivas; este es quizás el aspecto más dramático y devastador de la enfermedad. La enfermedad se manifiesta en la edad adulta, siendo habitual su aparición entre los 40-70 años. Los primeros síntomas suelen ser **calambres, descoordinación y pérdida de fuerza**, posteriormente el paciente sufre una **parálisis ascendente**, es incapaz de mantener la postura y la cabeza erguida. Ya en una fase avanzada de la enfermedad, presentan una severa dificultad para hablar, deglutir y ventilar. La **ELA** suele conllevar la muerte del paciente entre 3-5 años tras el diagnóstico, sin que exista un tratamiento eficaz. Como ocurre en la mayoría de neuropatías degenerativas, se ha descrito una alteración genética sólo en un mínimo porcentaje de los casos (tipo familiar: alrededor del 10%); en los casos restantes la enfermedad parece expresarse en una forma inexplicable e indiscriminada. Todavía no se conoce con exactitud cuál es la causa que subyace al daño celular específico.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Existen diversos factores de riesgo que es importante conocer durante la **fase preclínica** de la EA, principalmente como herra-

amienta para un **diagnóstico precoz** ya que, aunque no se consideran la causa de la enfermedad, pueden estar relacionados con una transición desde un estadio asintomático a una situación de enfermedad diagnosticable (Fig. 4).

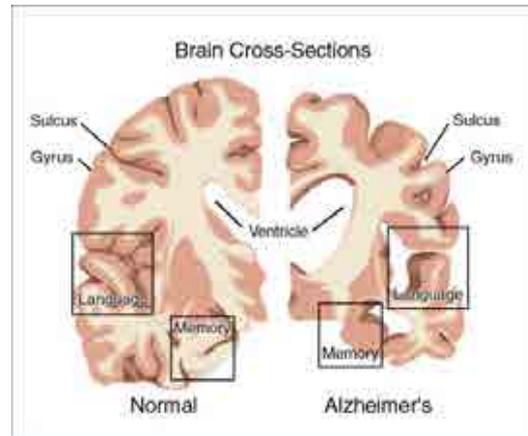


Fig. 4. Contraposición de la representación de dos hemisferios, el de la mitad izquierda correspondería a un individuo sano y el de la derecha al de un individuo aquejado de Alzheimer. Se observa una retracción cortical generalizada, atrofia notable hipocampal, dilatación ventricular y retracción de los surcos.

La asociación entre **factores genéticos** y EA es clara. Algunos pueden determinar la presencia de la EA familiar de inicio precoz (autosómica dominante), son las mutaciones que afectan al gen de la **presenilina1** (PS-1), las más comunes, al de la **proteína precursora del amiloide** (APP) y al de la **presenilina2** (PS-2). Otros, como la posesión del alelo **apo ε4** del gen **APOE**, se asocian a un mayor riesgo y al adelanto de los síntomas en la EA de inicio tardío (Barranco-Quintana *et al.*, 2005). Cabe destacar la relación entre el padecimiento del Síndrome de Down y EA, ya que en sujetos downianos se observan lesiones características de EA, lo que puede ser debido a la enzima **BACE2**. Los daños que confieren los factores de riesgo ambientales son notables, y mayores que los factores de riesgo genéticos

descritos (excepto el alelo $\epsilon 4$); la importancia de estos factores radica en que son modificables. La **edad** es el marcador de riesgo por excelencia en esta enfermedad. El **sexo** femenino ve incrementado el riesgo en etapas postmenopáusicas por la deficiencia estrogénica; además, la alta prevalencia de EA en mujeres frente a hombres puede ser debida a la mayor expectativa de vida. La **hipercolesterolemia** se correlaciona con la amiloidogénesis y con un mayor depósito de proteína β -amiloide en las placas neuríticas, asociado a la proteína de transporte lipídico ApoE4. Individuos con el alelo $\epsilon 4$ en homocigosis tienen elevados niveles de colesterol en sangre y un riesgo incrementado de padecer la enfermedad. Debido a que en la EA hay déficit de la producción de **insulina cerebral**, de sus receptores y de los factores IGF-1 e IGF-2, la diabetes también es considerada factor de riesgo. Por último, cabe destacar factores como la dieta, hipertensión, virus, depresión, educación, estado civil, etc.

Las causas que producen la EA no están definidas, pero sí se puede decir que existen diferentes factores que pueden actuar como preventivos frente a esta dolencia. Desde el punto de vista genético, se sabe que la presencia de **Apo-E2** actuaría de forma preventiva. Una parte de la prevención está basada en subsanar los factores de riesgo; algunos estudios han publicado el efecto beneficioso de la **dieta mediterránea** sobre el Alzheimer debido a su riqueza en suplementos vitamínicos antioxidantes (vitaminas E y C), que pueden actuar como neuroprotectores y mitigadores de deterioros cognitivos producidos por la edad, su contenido en ácidos grasos poliinsaturados

y folatos, y la restricción calórica (aumento significativo de riesgo de Alzheimer con niveles elevados de homocisteína junto con factores de riesgo) (Barranco-Quintana *et al.*, 2005). Es recomendable el control de los factores de riesgo vasculares para eludir la aparición de la enfermedad; así, el uso de **estatinas** disminuye la susceptibilidad debido a que reducen el nivel de colesterol, además de evitar la formación de β -amiloide. La realización de **ejercicio físico** permite desencadenar diversos procesos de neuroprotección y estimulación neuronal. Por otro lado, los **estrógenos** (en concreto el 17β -estradiol), en mujeres postmenopáusicas, podrían ser utilizados como terapia neuroprotectora, ya que actúan sobre el NGF (que atenúa la atrofia de neuronas colinérgicas) y promueve un aumento en la síntesis del neurotransmisor acetilcolina; además, actúan como antioxidantes (evitando el daño producido por el estrés oxidativo mediado por los radicales libres liberados por la degradación de la A β), y pueden prevenir la muerte celular producida por el péptido β -amiloide. Hoy en día se sabe que la inflamación forma parte de la fisiopatología de la EA; esto llevó a concluir que los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINES) tomados de forma prolongada pueden reducir el riesgo un 50% o enlentecer su avance, ya que bloquean factores específicos de la respuesta inflamatoria. Los nuevos AINES, inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX2), no presentan efectos secundarios agudos (Barranco-Quintana *et al.*, 2005).

Un diagnóstico precoz siempre es una buena herramienta para prevenir la progresión de la enfermedad en etapas iniciales.

Las pruebas de cribado son la primera opción. Estos test evalúan diferentes capacidades cognitivas; el más usado es el **Minimal Test de Folstein**, que evalúa memoria, orientación, atención y lenguaje. Para medir la fluidez verbal se utiliza el **Set-test de Isaacs**. El **Test del Dibujo del Reloj** valora lenguaje, memoria y coordinación visuoespacial, que implican la participación de diferentes zonas cerebrales. El **Test de Alteración de Memoria (T@M)** es una prueba novedosa que informa sobre el estado de la memoria global. Estos test van a discriminar ancianos sanos de pacientes con DCL y EA, pero actualmente se están poniendo a prueba test que pueden ayudar a determinar si un DCL puede desencadenar una EA. Estos cuestionarios presentan una sensibilidad y especificidad limitadas, por lo que deben ser acompañados de técnicas de neuroimagen (funcional o estructural) y uso de marcadores bioquímicos para la obtención de un diagnóstico definitivo fiable. Mediante estudios volumétricos con resonancia magnética (RM) se puede detectar la **atrofia hipocampal** en pacientes con EA o con DCL con pronóstico de EA. La progresión de la enfermedad puede ser medida por estudios longitudinales. Además, la RM permite ver la disminución del volumen sanguíneo cerebral regional y determinar en pacientes con EA familiar la atrofia años antes de que comiencen los síntomas. Técnicas tomográficas como PET permiten localizar los depósitos de A β y el metabolismo cerebral regional, o como SPECT que permite, entre otras cosas, ver la densidad de neurotransmisores, receptores y proteínas transportadoras (Néstor *et al.*, 2004; Martínez *et al.*, 2008). La determinación de

varios biomarcadores bioquímicos ofrece elevada fiabilidad. El análisis del líquido cefalorraquídeo indica una disminución de la proteína **A β 42** y un aumento de la Tau fosforilada en enfermos con EA. Por el contrario, en plasma de enfermos con EA precoz o en familiares asintomáticos de pacientes con EA familiar, los niveles de **A β 42** se incrementan y los niveles de neurosina aparecen disminuidos, este último biomarcador ayuda a predecir la evolución del paciente con DCL hacia EA (Martínez *et al.*, 2008).

Cuando se obtiene un diagnóstico en etapas iniciales de la enfermedad es relativamente fácil aplicar tratamientos que actúen como preventivos o desaceleradores de la enfermedad. Entre estos tratamientos podríamos situar los ya citados **AINES**, la terapia hormonal con **estrógenos** y las **estatinas**. Asimismo, la administración de **vitamina E** y **seleginina** no mejoraría las funciones cognitivas pero sí atenuaría la progresión de la enfermedad; **Ginkgo biloba** tiene capacidad antioxidante y mejora el flujo sanguíneo cerebral, por lo que podría mejorar ligeramente la memoria de estos pacientes; se está estudiando el papel de la **nicotina** en la protección celular y control de la formación de A β . Actualmente, existen medicamentos disponibles para retrasar el avance de EA, como son el **donepezil** (Aricept) y **rivostigmina** (Exelon), los cuales tratan la hipoactividad colinérgica. Además, en pacientes de grado moderado, se está usando la **memantina**, un antagonista de NMDA que evita la entrada masiva de calcio (producida por la sobreactivación de GLU) y con ello, la muerte neuronal. Otras vías de prevención a estudiar son el tratamiento empleando fármacos potenciadores de neu-

rotransmisores excitadores, para contrarrestar la hipofunción glutamatérgica cortical, o el tratamiento con amapakina, que parece mejorar la memoria en modelos animales. En estudios con ratones transgénicos se ha detectado que la inmunización repetida con APP previene y elimina el depósito amiloide, aunque el estudio iniciado en humanos fue parado en fase II por los elevados efectos secundarios ante esta **vacuna** (García *et al.*, 2006).

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La distribución de la **EP** es universal, afectando sin distinción racial o de sexo, aunque se ha descrito un discreto predominio masculino. Son importantes factores de riesgo la exposición a **pes-ticidas** (dieldrina, reteno-na) y los **conta-minantes ambientales** (MPTP: molécula asociada a la heroína), ambos relacionados con el estrés oxidativo (Fernández, 2007). Igualmente, el consumo de agua de pozo (lavado de pesticidas), la exposición a **solventes orgánicos y meta-les** (especialmente combinaciones férricas), y la **hipercolesterolemia** se han relacionado en grado variable con la EP. Contrariamente, el consumo de tabaco y de café, elevadas concentraciones de urato en suero y líquido cefalorraquídeo, y el empleo de fármacos antihipertensivos son factores protectores. Algunos autores defienden la intervención de algún agente ambiental bacteriano o vírico en el proceso patogénico (Fernández, 2007).

El diagnóstico clínico se efectúa en base a los **signos TRAP** (según *Jankovic*): **rigidez** (agarrotamiento articular e hipertonia muscular), **bradicinesia/acinesia** (ralentización o ausencia motora), **tremor estático**

(temblor oscilatorio de la porción apendicular distal) e **inestabilidad postural**; la co-evaluación de otros signos motores (reflejos primitivos, "signo del aplauso"), alteraciones respiratorias y **síntomas no motores** (trastornos cognitivos y conductuales, trastornos del sueño y sensitivos) poseen una elevada sensibilidad diagnóstica. Otros exámenes útiles englobarían el **test de Levodopa o Apomorfina** (evalúa la receptividad dopaminérgica; una respuesta positiva es indicativa de EP) y test clínicos sencillos que valoran 3 niveles jerárquicos (**test UPDRS**); aspectos conductuales y anímicos, desenvolvimiento de actividades cotidianas y examen motor). Enfocados hacia un diagnóstico precoz, se evalúan **signos preclínicos** que exhiben una prevalencia variable: contracción unilateral de hombros y brazos (casi un 100% de casos), hiposmia/anosmia (90% de casos), hiperhidrosis y astenia (más del 50%), trastornos conductuales en el sueño R.E.M. (sueños violentos acompañados de habla y golpes; 60% de casos), estreñimiento, síndrome depresivo, anhedonia/hipersexualidad y otros trastornos de personalidad (Fernández, 2007; Arias y Moris, 2009).

Diversos estudios en pedigrís con alta prevalencia de EP han identificado mutaciones génicas implicadas en las formas de EP familiar (1-2% de casos clínicos), con patrones de herencia autosómica tanto dominante como recesiva. Sin embargo, ninguna posee una alta penetrancia y los patrones de expresividad son muy variables. Las mutaciones más frecuentes se asocian al **gen PARK 2** o **ubiquitín-ligasa** (15% en distintas formas de EP-familiar) y **PARK 8** (LRKK2 o dardarina, 10% de EP-familiar y

un 6% de EP-esporádico) (Dunnett y Björklund, 1999; Fernández, 2007). En múltiples casos de EP-esporádica se observó la duplicación del gen **PARK 1 (α-sinucleína)**. Actualmente se busca la determinación de factores genéticos de riesgo y protectores frente a la EP, al igual que analizar las interacciones genético-ambientales que determinen la susceptibilidad que otorgan ciertas variantes enzimáticas (**Cyt p450, NOS 2A, PINK-1 y otros polimorfismos**) (Arias y Moris, 2009).

Recientemente, el empleo de técnicas de neuroimagen ha resultado provechoso en el diagnóstico diferencial y preclínico: (1) **SPECT**; el **DaT-SCAN**, con el marcador presináptico **FP-CIT** (Proteína transportadora de Dopamina), permite determinar la relación síntomas motores-déficit dopaminérgico (distingue entre tremor parkinsoniano, no parkinsoniano y parkinsonismo vascular) y la evaluación de la densidad de receptores D₂ estriatales, mediante marcaje postsináptico (discernimiento entre EP y otros parkinsonismos en estadios iniciales); (2) **PET**; en la EP existe una captación asimétrica en presencia de **¹⁸F-Dopa** (marcador preclínico vinculable con la gravedad y duración de la enfermedad); (3) **gammagrafía cardíaca con ¹²³I-BZM**; evalúa el estadio de la inervación post-ganglionar cardíaca por el SNP simpático, afectado en las fases iniciales de la EP; (4) **sonografía transcraneal**; cerca del 90% de los enfermos de EP exhiben hiperecogenicidad en la substantia nigra en comparación con los controles (estadios muy precoces; relacionado con el depósito de hierro y transferrina) (Arias y Moris, 2009).

Estudios metabólicos arrojaron diferencias

no significativas en la concentración de diversas moléculas biomarcadoras en los fluidos corporales. Únicamente se evidenciaron incrementos en los índices séricos de **8-OHdG, glutatión, interleucina-6, hierro** y una caída uricémica (Dunnett y Björklund, 1999). Recientemente, se han emprendido estudios inmunológicos para la detección de Ac-antineuromelanina en estadios preclínicos y clínicos iniciales (Arias y Moris, 2009).

La patogénesis de la EP implica una cascada de eventos interrelacionados que constituirían presumibles dianas para terapias neuroprotectoras (estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y de la vía ubiquitina-proteosoma, excitotoxicidad asociada a glutamato, neuroinflamación y apoptosis neuronal). Se ha testado el efecto de la **vitamina E** y el **deprenil (selegilina)** como posibles agentes antioxidantes, habiéndose encontrado, en el segundo caso, una significativa ralentización sobre la progresión temprana de la EP (efecto antiapoptótico del metabolito desmetil-deprenil, posiblemente, actuando sobre la transcripción). Una amplia gama de terapias antioxidantes alternativas se encuentran en proceso de estudio ("carroñeros" de radicales libres, agentes pro-glutatión, celadores iónicos y moléculas inhibitoras del metabolismo de dopamina). Otra diana terapéutica la constituirían las aferencias glutaminérgicas neocorticales y subtalámicas que, ante la degeneración nigra, se vuelven hiperactivas incrementando el ciclo oxidativo. En este sentido, la aplicación de bloqueantes de los **receptores NMDA e inhibidores neuronales de NOS** han demostrado un efecto mitigador sobre el declive dopaminérgico en modelos animales (primates tratados con MPTP); igual-

mente, la inactivación subtalámica por estimulación cerebral profunda o la administración de agonistas de dopamina y antagonistas de receptores NMDA (**remacemida**) podrían ejercer un efecto neuroprotector (Fig. 5). Por otra parte, se han realizado estudios, tanto en modelos animales como en pacientes con EP, con factores neurotróficos (NF) y antiapoptóticos capaces de promover el crecimiento de células nigroestriales. El **factor neurotrófico derivado de células gliales (FNGD)** resulta de gran interés por sus potentes efectos *in vivo*, especialmente la estimulación de la movilización y función dopaminérgica tanto en neuronas nigricas lesionadas como sanas; sin embargo, queda por determinar la mejor vía de administración (intraputaminal, intraventricular, etc.) para evitar efectos colaterales indeseados. Igualmente, quimioterápicos que actúen a nivel mitocondrial podrían constituir buenas dianas terapéuticas, especialmente aquellos implicados en la inhibición de: (1) apertura del megacanal mitocondrial, (2) liberación de moléculas inductoras de la apoptosis y (3) de moléculas activadoras de caspasas (Fig. 5).

Se han desarrollado numerosas investigaciones en el ámbito de la **terapia génica** orientadas, particularmente, hacia la **neurorestauración** en la EP. Se ha demostrado en modelos animales de EP (roedores con lesión por 6-OHDA y primates tratados con MPTP) el efecto promotor de la regeneración dopaminérgica y la mejora en los déficits motores derivados de la inyección intraestriatal de un vector vírico que expresa GDNF y un virus adenoasociado que sobreexpresa proteasas antiapoptóticas. Asimismo, se logró la mejoría motora mediante la

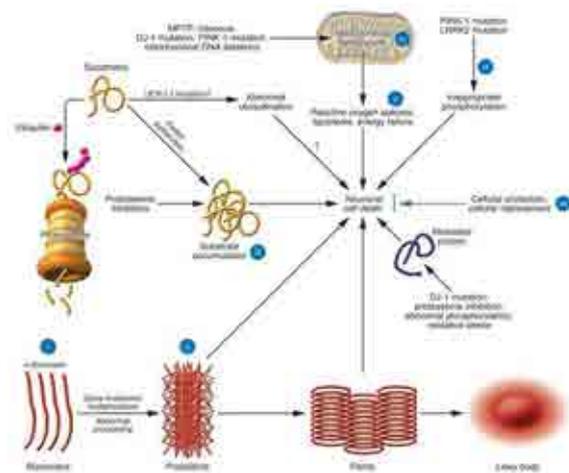


Fig. 5. Modelo teórico de neurodegeneración de la población neuronal dopaminérgica en la Enfermedad de Parkinson. Los pasos numerados constituyen diversas estrategias terapéuticas: (i) silenciamiento génico para reducir los niveles intracelulares de α -sinucleína; (ii) inhibición del procesamiento y agregación de la α -sinucleína; (iii) retroalimentación negativa (downregulation) de la síntesis de sustratos citotóxicos y retroalimentación positiva (upregulation) de la función proteosómica; (iv) optimización de la función mitocondrial con factores CoQ10 o PINK-1; (v) tamponamiento oxidativo mediante quelantes de radicales libres y antioxidantes; (vi) bloqueo de LRRK2 mediante inhibición de actividad quinasa o incremento de actividad PINK-1; (vii) terapia neuroprotectora mediante factores neurotróficos (administración pulsátil, terapia génica, etc.). Tomado de *Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: Molecules to Medicine*. Savitt, Dawson & Dawson. *The Journal of Clinical Investigation*. July, 2006.

introducción, vía vectores víricos, de factores potenciadores de la expresión de GABA en el núcleo subtalámico. Las investigaciones más punteras contemplan estrategias no invasivas que se valdrían de nanotransportadores intravenosos, capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) e introducir genes exógenos directamente en las células diana (Dunnett y Björklund, 1999; Fernández, 2007).

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Como ya se mencionó, tan sólo entre un **5%** y un **10%** de los casos de **ELA** se vinculan con la existencia de un carácter familiar heredable, es decir, se revelan estirpes con una expresión intergeneracional y vertical

de la enfermedad (autosómica dominante). En estos casos la identificación de las mutaciones patogénicas se convertirá en una herramienta de utilidad preclínica en la que los individuos podrán categorizarse de forma prematura en un grupo de **riesgo genético**, pudiendo incluso anunciar la susceptibilidad real de padecer la enfermedad en función de la penetrancia de los genes alterados. Por otro lado, en la mayoría de los casos de **ELA**, todavía no se ha acertado a relacionar la degeneración de las motoneuronas con algún factor de riesgo conocido; por el momento no se ha hallado ningún determinante epidemiológico que explique la susceptibilidad individual a desarrollar una **forma esporádica** de **ELA**, lo que impide promocionar los beneficios de prevenir conductas o exposiciones nocivas.

Recientemente, se produjo un avance trascendental en los esfuerzos que se vienen dando para desentrañar la etiopatología que conduce a la **muerte neuronal**: se descubrió que, hasta en un 20% de los casos de **ELA familiar**, aparecía una alteración en el gen de la enzima **cobre-zinc superóxido dismutasa** (*SOD1*). Esta proteína del equipamiento enzimático de defensa celular frente al **estrés oxidativo** cataliza la conversión en **peróxido de hidrógeno** (H_2O_2) del radical **superóxido** (O_2^-), que puede agredir la homeostasis celular al reaccionar de forma espontánea con macromoléculas, alterando su estructura y correcta funcionalidad. Hasta el día de hoy se han descrito más de un centenar de mutaciones puntuales en los loci de la **superóxido dismutasa**, que se relacionan con el tipo familiar de **ELA**; sin embargo, sigue siendo una incógnita cómo esta codificación alterada trans-

forma su actividad enzimática. Se ha confirmado que la actividad de la **superóxido dismutasa** disminuye a la mitad en los pacientes con una variedad familiar de **ELA** de este tipo. Como alternativa a la toxicidad asociada al detrimento de la actividad de la **SOD1** se ha propuesto una nueva hipótesis que relaciona el daño celular con la adquisición de una función perjudicial de la **SOD1** concedida por las mutaciones que alberga; también se ha observado en ratones transgénicos que desarrollan una neuropatía motoneuronal por un aumento de la actividad de la **SOD1**. En la actualidad se está desarrollando una ardua labor de investigación que permitirá esclarecer el modo en que las mutaciones quiebran el equilibrio a favor del estrés oxidativo. Se está invirtiendo un gran esfuerzo en el diseño de ratones transgénicos a los que se les ha introducido en su genoma alelos mutantes que codifican para las cadenas de la enzima heterodimérica; esta manipulación provoca en los ratones una patología neuromuscular similar a la **ELA**. Por el momento, los resultados experimentales obtenidos en modelos animales no parecen arrojar conclusiones extrapolables a neuropatías humanas, por lo que cualquier aseveración sería todavía inoportuna y prematura. Hasta el momento, el empleo de **antioxidantes** no ha tenido efectos terapéuticos demostrados en los pacientes de **ELA** (González *et al.*, 1999; Esquerda, 2006).

Para plantear estrategias terapéuticas para combatir la enfermedad sería de gran utilidad el reconocimiento de los factores diferenciales que justifican la vulnerabilidad de las **motoneuronas**. El fundamento de una neurodegeneración tan específica y letal todavía es incierto, pero se recurre a sus

particularidades citoquímicas como motivo de su fragilidad; por ejemplo, la longitud de sus axones, la arquitectura de su citoesqueleto o la carencia de un sistema eficaz de tamponamiento de calcio intracelular, ya que expresan niveles nimios de proteínas citosólicas fijadoras de calcio. De hecho, se cree que la expresión abundante de **parvoalbúmina** y **calbindina** es la responsable de la mayor resistencia de las motoneuronas que inervan los músculos oculares extrínsecos frente a los mecanismos de agresión desencadenados por la **ELA**. También las **motoneuronas** de los núcleos medulares sacros que inervan los esfínteres gozan de una resistencia excepcional frente a la enfermedad, por lo que los pacientes conservan en principio el control sobre la micción y la defecación. Está ampliamente aceptada la intervención de la **exotoxicidad** mediada por el neurotransmisor excitatorio **glutamato** en los mecanismos patogénicos de la **ELA**. A mediados de los años 90, se relacionó la deficiencia de la expresión en membrana del transportador específico **GLT1** (EAAT2) de la **astroglía** con el desarrollo de formas esporádicas y familiares de **ELA**, lo que se relaciona con una disminución de la capacidad del tejido nervioso de retirar el glutamato del espacio extracelular. Una $[Ca^{2+}]_{int}$ elevada, relacionada con la acumulación excesiva del neurotransmisor, se relaciona con una situación de estrés oxidativo. Se está llevando a cabo una búsqueda incesante de **fármacos** que colaboren en la eliminación del **glutamato**, potenciando además la expresión de **GLT1** en los astrocitos. En esta labor se han hallado resultados sorprendentes, ensayando a ciegas con más de un millar de terapias prees-

critas para patologías no relacionadas, encontrando que, con la administración de **penicilina** o alguno de sus derivados semi-sintéticos en modelos animales de **ELA**, se producía una mejoría en la sintomatología de los ejemplares enfermos, prolongándose además su esperanza de vida. El único tratamiento prescrito en la actualidad, el **riluzol**, limita la excitotoxicidad, sin embargo sus beneficios son muy discretos (Esquerda, 2006).

En la actualidad se producen hallazgos prometedores en **terapia neuroprotectora** con vistas a enlentecer la rápida progresión de la enfermedad y facilitar la vida del paciente. Se han generado grandes expectativas con el descubrimiento de **factores neurotróficos** que, *in vitro*, demuestran una función protectora adicional que mejora la supervivencia de las **motoneuronas**. Se ha demostrado que la protección sólo es eficaz si afecta de forma simultánea al **axón** y al **soma celular**, esto es coincidente con las evidencias que apoyan una degeneración primaria de la **sinapsis neuromuscular** y su avance retrógrado. Entre los factores ensayados que arrojan resultados positivos en la protección de neuronas motoras se encuentran: (1) **el factor neurotrófico derivado del ganglio ciliar** (CNTF); (2) **el factor neurotrófico derivado de las células de la glía** (GDNF); (3) **la cardiotrofina 1** (CT-1), etc. Un caso de especial interés lo constituye la administración terapéutica del **factor de crecimiento endotelial vascular** (VEGF).

Un equipo de la compañía *Oxford Biomedica* ha probado la utilidad en **terapia génica**, administrando **vectores víricos** que portaban el gen de VEGF a través de una inyec-

ción intramuscular en ratones knock-out para esta proteína y que desarrollaron un trastorno neuromuscular similar a **ELA**. Los **virus** diseñados invadirían las motoneuronas a través de sus terminales axónicos y se transportarían retrógradamente hasta el soma neuronal, donde se sintetizaría **VEGF** a partir del genoma vírico manipulado (Fig. 6).

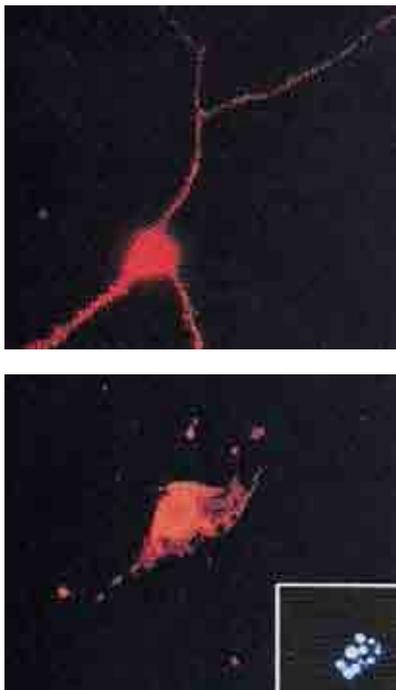


Fig. 6. Motoneurona sana en cultivo (arriba), en la que puede observarse su axón diferenciado con claridad. Una motoneurona en proceso de degeneración (abajo) adquiere un perfil distorsionado y posee un axón atrofiado. Además, se forman acúmulos impropios de DNA en el núcleo (recuadro en la imagen inferior). Tomado de *Combatir la esclerosis lateral amiotrófica*. Aebisher & Kato, *Investigación y Ciencia*. Enero 2008.

Se observó que este tratamiento retrasaba la aparición de las lesiones en estas neuronas y frenaba la progresión de la **ELA**. Otros grupos de investigación han probado vías alternativas para la administración de **VEGF**; así, también se ha observado un retardo en la degeneración de las neuronas motoras cuando se bombea este factor a través de un catéter hacia el **líquido cefalo-**

rraquideo. Hasta el momento, ya se han identificado varios **polimorfismos** en la secuencia promotora del gen de **VEGF** como factores de riesgo para padecer la enfermedad, y se ha confirmado una depleción de los niveles plasmáticos de **VEGF** en los pacientes. También se ha ensayado la utilidad en **terapia génica** del factor **IGF-1**, resultando en una protección aumentada de las **motoneuronas** y también de las células vecinas. En los últimos años se ha demostrado de forma definitiva que la práctica habitual de **ejercicio físico** previene la degeneración neuronal, ya que estimula la producción de factores tróficos y potencia la longevidad neuronal; esta mejoría de la sintomatología parece relacionarse con la estimulación de la producción de **IGF-1** asociada a la actividad física (Esquerda, 2006; Aebisher y Kato, 2008).

CONCLUSIÓN

Por lo tanto, tras lo expuesto anteriormente, la **prevención** podría evitar la aparición de la enfermedad si fuese posible la evasión de factores de riesgo tanto ambientales como genéticos. Un **diagnóstico precoz** permitirá iniciar terapias neuroprotectoras de forma temprana, evitando o retardando la aparición de las lesiones anatómo-celulares, de esta forma las **terapias** en estadios iniciales de la enfermedad eludirían el trastorno progresivo de la calidad de vida del paciente. El futuro es alentador gracias a una intensa labor de investigación en innovadoras terapias que están obteniendo resultados esperanzadores en muchos modelos animales. **En cualquier caso está claro que siempre es preferible prevenir que curar.**

BIBLIOGRAFÍA

- AEBISCHER, P. & KATO, A.C. 2008. Combatir la Esclerosis Lateral Amiotrófica. *Investigación y Ciencia*. 60-67.
- ARIAS, M. & MORIS, G. 2009. Diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*. 48:21-25.
- BARRANCO-QUINTANA, J.L., ALLAM, M.F., DEL CASTILLO, A.S. & NAVAJAS, R.F. 2005. Factores de riesgo de la Enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*. 40:613-618.
- DUNNETT, S.B. & BJÖRKLUND, A. 1999. Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's Disease. *Nature*. 399:32-39.
- ESQUERDA, J.E. 2006. Esclerosis Lateral Amiotrófica. *Mente y cerebro*. 17:83-92.
- FERNÁNDEZ, E. 2007. Bases moleculares de la Enfermedad de Parkinson. *Mente y cerebro*. 22:81-87.
- GARCÍA, P.J., ECHEVERRÍA, A., GARCÍA, A. & CONTRERAS, A. 2006. Nuevas opciones terapéuticas en la Enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*. 42:478-481.
- GONZÁLEZ, M.E., CATELLANO, O. & GONZÁLEZ, M. 1999. Estrés oxidativo en las neurodegeneraciones. *Revista de Neurología*, 28:504-511.
- JÓZEFOWICZ, M. & POWERS, J. 2000. Mind, Brain and Behavior Course. *En: Neuropathology and Neuroimaging Laboratory*.
- MARTÍNEZ, M., MENÉNDEZ, M., CALATAYUD, M.T. & PÉREZ, P. 2008. Biomarcadores para la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. *Archivos de Medicina*. 4:3.
- MILIKOWSKI, C. & BERMAN, I.. 2001. Atlas de histopatología. Marbán S.L. Madrid.
- NESTOR, P.J., SCHELTENS P. & HODGES J.R. 2004. Advances in the early detection of Alzheimer's Disease. <http://www.nature.com/nm/journal/v10/n7s/full/nrn1433.html>.
- SAVITT, J.M., DAWSON, V.L & DAWSON, T.M. 2006. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *The Journal of clinical Investigation*. 116: 1744-1754.