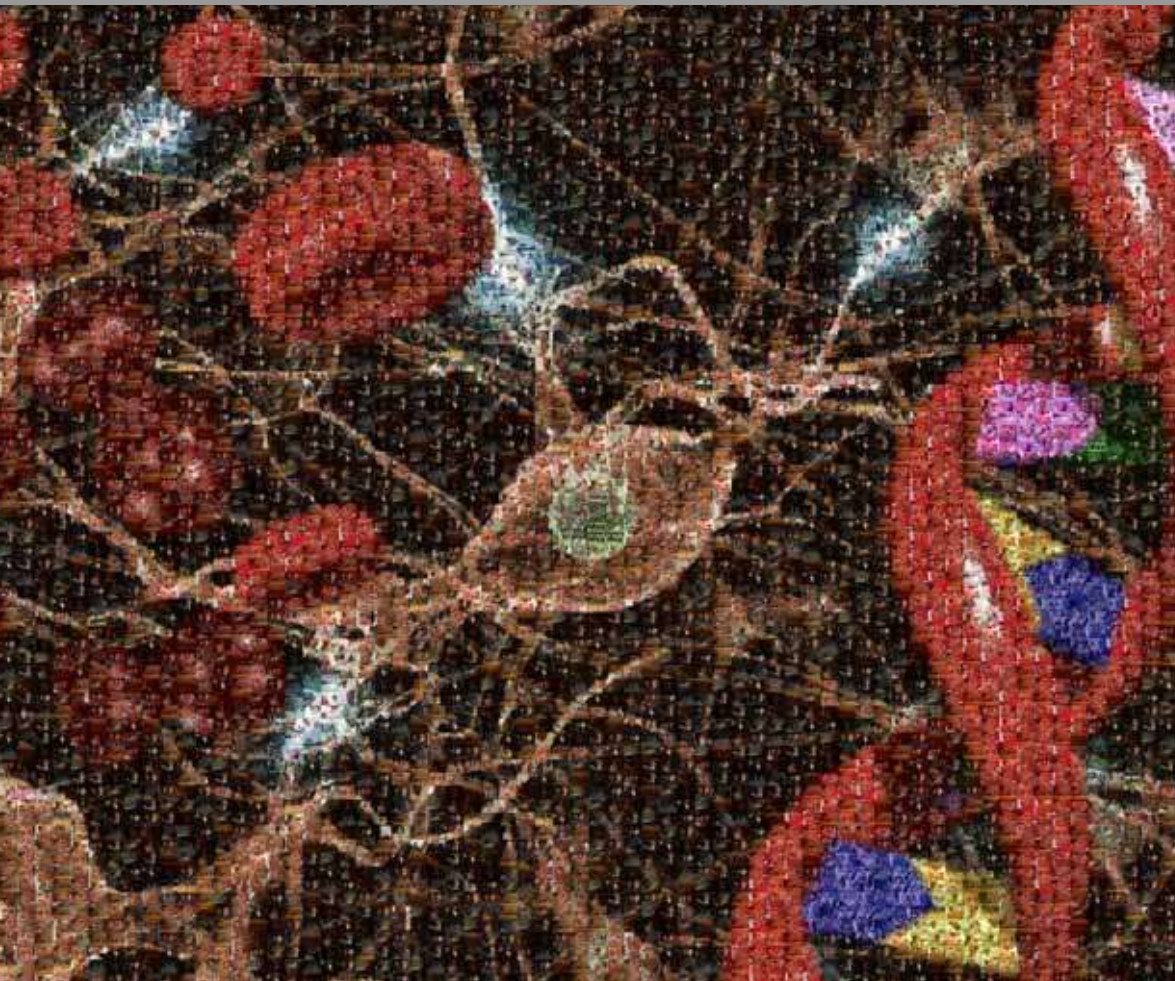




# ENVEJECIMIENTO HUMANO UNA VISIÓN TRANSDISCIPLINARIA

**GOBIERNO  
FEDERAL**

**SALUD**



**Instituto de  
Geriátría**



Red Temática  
Envejecimiento,  
Salud y Desarrollo Social



**Vivir Mejor**

**Dr. José Ángel Córdova Villalobos**

*Secretario de Salud*

**Dr. Luis Miguel Gutiérrez Robledo**

*Director General del Instituto de Geriátria*

**Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez**

*Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud*

**Dr. J. Héctor Gutiérrez Ávila**

*Director de Investigación*

**Dr. Mauricio Hernández Ávila**

*Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud*

**Dra. Flor Ma. de Guadalupe Ávila Fematt**

*Directora de Enseñanza y Divulgación*

**Lic. Laura Martínez Ampudia**

*Subsecretaria de Administración y Finanzas*

**Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg**

*Comisionado Nacional de Protección Social en Salud*

**Lic. Miguel Ángel Toscano Velasco**

*Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*

**Dr. Germán Fajardo Dolci**

*Comisionado Nacional de Arbitraje Médico*

**Dr. Romeo S. Rodríguez Suárez**

*Titular de la Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad*

**Dra. María de los Ángeles Fromow Rangel**

*Titular de la Unidad Coordinadora de Vinculación y Participación Social*

**Lic. Fernando Álvarez del Río**

*Titular de Análisis Económico*

**Lic. Bernardo E. Fernández del Castillo**

*Director General de Asuntos Jurídicos y Derechos Humanos*

**Lic. Carlos Olmos Tomasini**

*Director General de Comunicación Social*

**LA MUERTE DE LAS  
NEURONAS Y LAS  
ENFERMEDADES DE  
ALZHEIMER Y PARKINSON**

**LUIS BERNARDO TOVAR Y ROMO**

## INTRODUCCIÓN

Todas las células en nuestro cuerpo cumplen con un ciclo de vida que refleja el ciclo de vida de los individuos: nacen, cumplen con una función y mueren. La muerte celular es un proceso fisiológico, finamente regulado, necesario para el funcionamiento armónico de todos los sistemas en un organismo. La tasa de recambio, es decir, el número de células que mueren con respecto al número de nuevas células generadas, debe mantenerse en un estado estable para conservar la homeostasis; dicha tasa varía según el tipo y función de cada célula. Cuando existe un desbalance hacia la generación o pérdida de células, ocurren alteraciones sistémicas que causan padecimientos complejos como las neoplasias o las enfermedades degenerativas. En el caso de las neuronas, si la muerte celular ocurre de manera irregular, se originan las enfermedades neurodegenerativas; ejemplos de éstas son las enfermedades de Alzheimer y Parkinson que ocurren principalmente en la vejez.

En este capítulo mencionaré de manera general las alteraciones que ocurren en estas dos enfermedades, describiré algunos tipos de alteraciones que tienen lugar en los procesos de neurodegeneración y cómo es el control del ciclo de vida de las células, con especial referencia a las células postmitóticas –aquellas que se encuentran en un estado estable en el que ya no se reproducen–, y mencionaré algunas de las posibles causas de las alteraciones del ciclo celular que pueden dar origen a las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Asimismo, comentaré cómo afecta al sistema nervioso la pérdida de la capacidad de las neuronas para comunicarse entre sí, causando también alteraciones presentes en algunas de las enfermedades neurodegenerativas como la de Alzheimer.

Terminaré con un muy breve análisis de las contribuciones mexicanas al entendimiento de los procesos que generan estas enfermedades y una corta discusión sobre hacia dónde deben dirigirse los esfuerzos en materia de investigación básica para tratar estos problemas apremiantes.

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia en individuos mayores de 60 años. Con el incremento en la expectativa de vida de los seres humanos, la incidencia de la enfermedad de Alzheimer, cuyo principal factor de riesgo es el envejecimiento, va en aumento. La

enfermedad de Alzheimer se manifiesta principalmente por una fuerte pérdida de la memoria, disminución de la capacidad para realizar las tareas cotidianas, alteraciones del juicio, desorientación, cambios en la personalidad, dificultad para aprender y pérdida de patrones lingüísticos.

Los síntomas se dividen en tres etapas; la primera se caracteriza por la pérdida de la memoria de corto plazo, la incapacidad de reconocer los lugares familiares y de seguir un itinerario y desorientación en tiempo y espacio. En la segunda, hay un fuerte deterioro de todos los aspectos de la memoria, además de la pérdida del habla, movimientos torpes y desorganizados e interrupción de la capacidad para reconocer estímulos previamente aprendidos o nuevos. También existe un deterioro de la personalidad caracterizado por la pérdida del juicio y de la capacidad de pensamiento abstracto y puede culminar en un estado psicótico. En algunos casos hay la aparición de focos epilépticos. En la tercera etapa el deterioro intelectual es severo y el paciente pierde todo contacto con el mundo real, no reconoce a sus familiares y puede no reconocer su propia imagen frente al espejo. La muerte del individuo ocurre en un plazo de 6 a 12 años después de iniciada la enfermedad (Arias, 1999).

La enfermedad de Alzheimer afecta principalmente a la corteza cerebral, aunque las zonas de lesión parecen implicar selectivamente ciertas poblaciones neuronales. En el cerebro de los pacientes aparecen dos alteraciones típicas de esta enfermedad: las placas seniles, que consisten en un conjunto de ramificaciones o brazos deformados de las células del cerebro que rodean un núcleo de proteínas aglomeradas, y las marañas neurofibrilares, que son depósitos anormales de una proteína que se ensambla formando filamentos helicoidales. Las marañas neurofibrilares pueden encontrarse en las mismas regiones cerebrales donde están las placas seniles.

Estas alteraciones ocurren en estructuras que están conectadas con la corteza cerebral en regiones encargadas de controlar procesos como la atención y vigilancia y el ciclo sueño-vigilia. Además de la presencia de las placas y marañas hay una pérdida neuronal masiva en las áreas del cerebro afectadas. Sin embargo, la presencia de las placas seniles y de las marañas neurofibrilares no es exclusiva de la enfermedad de Alzheimer; las marañas neurofibrilares aparecen en una variedad de neuropatologías y las placas seniles incluso están presentes en una gran proporción de ancianos sin demencia. No obstante, en éstos, las estructuras de las placas seniles parecen ser diferentes (Arias, 1999).

## ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es un padecimiento neurodegenerativo caracterizado principalmente por movimientos involuntarios temblorosos, rigidez muscular y lentitud de los movimientos voluntarios. Ocurre en la adultez media-mayor, generalmente entre los 50 y 80 años de edad, y su frecuencia muestra el más alto nivel entre los 65 y 75 años con una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100 mil individuos entre estas edades. La incidencia termina aproximadamente a los 80 años, por lo que, superada esta edad, es casi seguro que una persona no desarrollará esta enfermedad, contrariamente a lo que sucede con la enfermedad de Alzheimer, cuyo riesgo de padecerla se incrementa con la edad de forma directa (Tapia, 1999).

La enfermedad de Parkinson se genera por la muerte de las neuronas dopaminérgicas (neuronas que se comunican con otras liberando el neurotransmisor dopamina) de un núcleo motor del cerebro medio llamado sustancia nigra. Este núcleo establece conexiones sinápticas con la corteza cerebral y con otras estructuras del sistema nervioso central.

Una alteración histopatológica que aparece en las neuronas sobrevivientes de la sustancia nigra es la presencia de estructuras proteicas llamadas cuerpos de Lewy, los cuales se localizan en los somas o en las dendritas neuronales. Los cuerpos de Lewy, como las placas seniles de la enfermedad de Alzheimer, además están presentes en 10% de los cerebros de las personas mayores de 60 años de edad (Tapia, 1999).

La muerte de las neuronas dopaminérgicas altera un circuito neuronal donde los somas que se encuentran en la sustancia nigra envían conexiones a otra estructura del cerebro llamada estriado. Cuando se pierden estas neuronas, se pierde también la concentración de dopamina en el estriado y en la sustancia nigra. La pérdida de la innervación dopaminérgica en el estriado causa finalmente una menor excitabilidad de la corteza. El desbalance entre la excitación y la inhibición de diferentes regiones del cerebro puede ser la razón de las anomalías motoras de la enfermedad de Parkinson (Tapia, 1999).

### Mecanismos de neurodegeneración

¿Cómo se mueren las neuronas en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson? Los mecanismos mediante los

cuales se originan las enfermedades neurodegenerativas no se conocen con precisión; sin embargo, algunos procesos celulares y moleculares que llevan a la muerte de las neuronas se tienen bien estudiados. La muerte neuronal en las enfermedades neurodegenerativas es un proceso que ocurre muy lentamente en comparación con la muerte neuronal que resulta de accidentes como traumatismos o infartos cerebrales, e involucra la participación de diferentes eventos como: el estrés oxidante, alteraciones en las concentraciones de calcio dentro y fuera de las células, malformaciones en las estructuras de las proteínas y, en algunos casos, la vulnerabilidad a una estimulación excitadora excesiva de las neuronas (Tovar-y-Romo, et al., 2009).

**Estrés oxidante.** El estrés oxidante (llamado también estrés oxidativo) es generado por una producción incrementada de moléculas tóxicas derivadas del oxígeno y del nitrógeno, o por una disminución en las defensas antioxidantes celulares. La consecuencia de este fenómeno es la oxidación de todas las macromoléculas celulares –ácidos nucleicos, lípidos y proteínas–, misma que participa en la inducción de la muerte neuronal a través de diferentes mecanismos, incluyendo la activación de programas de muerte neuronal.

**Homeostasis del calcio.** El calcio funge como un regulador muy importante de diversos procesos celulares, y su concentración adentro y afuera de las células debe ser mantenida en un equilibrio constante. Tal equilibrio es regulado en las neuronas a través de la entrada y la salida del calcio a la célula, de su unión a proteínas y de su almacenaje intracelular. La regulación de la concentración del calcio dentro de las células es estricta ya que éste gobierna muchas funciones celulares y, bajo condiciones fisiológicas, puede dirigir múltiples procesos de manera independiente. Sin embargo, un exceso en la concentración de calcio al interior de las neuronas genera alteraciones metabólicas severas y eventualmente la muerte neuronal. Las consecuencias de tal exceso son la activación de enzimas que rompen los componentes estructurales de las células, alteraciones en organelos como las mitocondrias y el retículo endoplásmico, disminución en la cantidad de las moléculas que proveen de energía a las neuronas y generación de moléculas tóxicas derivadas del oxígeno, entre otras.

**Agregación de proteínas.** La acumulación y el apelmazamiento de proteínas con estructuras alteradas y la

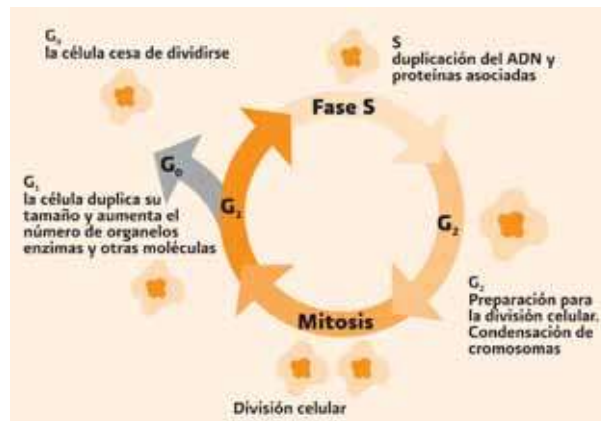
formación de grandes conglomerados de éstas son fenómenos comunes en las enfermedades neurodegenerativas. Estos eventos ocurren ya sea debido a mutaciones específicas en las proteínas alteradas, o a modificaciones químicas que sufren las mismas, como en el caso de la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer. Cuando estas proteínas pierden su forma natural y se aglomeran en grandes complejos, forman inclusiones insolubles adentro de las neuronas, aunque en algunas ocasiones estos agregados se acumulan fuera de las mismas. Aun cuando no se sabe con precisión si la acumulación de agregados de proteínas induce la muerte neuronal o, por el contrario, participa en la protección de las neuronas, este fenómeno causa alteraciones celulares como el bloqueo del proteasoma, la estructura intracelular que tiene la función de deshacer las proteínas que ya no sirven, y esto puede tener consecuencias severas en otros procesos celulares como la regulación de la expresión de los genes.

**Excitotoxicidad.** La excitotoxicidad es un proceso de muerte neuronal generado por una excitación excesiva de las neuronas que han sido sometidas a una estimulación muy fuerte. Los neurotransmisores, que son las moléculas a través de las cuales las neuronas se comunican químicamente, pueden ser de dos tipos: excitadores o inhibidores. El neurotransmisor excitador más abundante en el sistema nervioso de los mamíferos es un aminoácido llamado glutamato, el cual ha sido involucrado en la mayoría de los eventos de neurodegeneración causados por la excitotoxicidad. Los procesos intracelulares que llevan a la muerte neuronal en este tipo de eventos están estrechamente ligados a alteraciones en la concentración de calcio en el interior de las neuronas y a la producción de moléculas tóxicas derivadas del oxígeno que generan un estrés oxidante (Tovar-y-Romo y Tapia, 2007).

### El ciclo celular y sus alteraciones en las enfermedades neurodegenerativas

El ciclo de vida de las células se llama ciclo celular y tiene cuatro estadios importantes denominados  $G_1$ , S,  $G_2$  y M. En la fase S se duplica el material genético de la célula de forma tal que después de la división celular ambas células hijas tengan la misma cantidad de información genética. En la etapa M ocurre el proceso de división celular llamado mitosis. La etapa  $G_2$  es un estado intermedio entre la duplicación del genoma y la división celular y la etapa  $G_1$  es el estado en que se encuentran las células entre ciclos de proliferación. Si la proliferación celular es continua, las células

hijas seguirán el ciclo dividiéndose exponencialmente. Existe un estadio alternativo denominado  $G_0$ , donde las células completamente maduras ya no se dividen y permanecen por largos periodos de tiempo cumpliendo con sus funciones dentro de los tejidos. Las neuronas son células completamente diferenciadas cuyo ciclo celular está permanentemente detenido en el estadio  $G_0$ , por lo que se denominan células postmitóticas. Por el contrario, algunos tipos de células gliales –que son células que cumplen con funciones importantes para el mantenimiento de las neuronas en el sistema nervioso– permanecen en un ciclo celular activo, por lo que proliferan y se renuevan con constante regularidad.



El control adecuado de la progresión del ciclo celular es de vital importancia para el mantenimiento de las neuronas. Aunque éstas se encuentran en el estadio  $G_0$ , retienen la habilidad de reactivar su ciclo celular en respuesta a daños en el sistema nervioso. Se ha demostrado que alteraciones del control del ciclo celular que promueven una reentrada al ciclo en las células postmitóticas promueven la muerte celular en lugar de la proliferación. Aunque el mecanismo subyacente a este fenómeno no se conoce con exactitud, se sabe que existen algunos genes cuyos efectos median el detenimiento del ciclo en las neuronas y la pérdida de su función genera una muerte neuronal masiva después de la reentrada al ciclo (Wang, et al., 2009).

En la enfermedad de Alzheimer se ha demostrado que algunos de los factores necesarios para la progresión del ciclo celular están elevados de manera anormal en el cerebro de los pacientes, lo que surge que en las neuronas terminalmente diferenciadas hay una reentrada al ciclo celular. También se han encontrado neuronas con el doble de la cantidad normal de material genético en cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer

analizados post mórtem. Estas neuronas reentraron al ciclo y terminaron la fase S pero no continuaron más allá y están detenidas en la fase M. Asimismo, se ha hallado que los cambios en los controladores del ciclo celular generalmente preceden a la muerte neuronal. La mitosis no se completa ya que no hay evidencia de la condensación de la cromatina o de la formación de los husos mitóticos, dos procesos indispensables para la progresión a la fase M. Al parecer, el vínculo entre la elevación en la expresión de los controladores del ciclo celular y la muerte de las neuronas en la enfermedad de Alzheimer se encuentra en la acción tóxica de la proteína tau, químicamente modificada por las enzimas que dirigen el progreso del ciclo celular. A pesar de las numerosas evidencias científicas que indican la presencia de promotores del ciclo celular en las neuronas de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer, el mecanismo por el cual las neuronas postmitóticas reactivan el ciclo celular no se tiene bien entendido (Wang, et al., 2009).

En la enfermedad de Parkinson se ha detectado la presencia de proteínas controladoras del ciclo celular en los cuerpos de Lewy; los cambios en esas proteínas también han sido encontrados en modelos experimentales de Parkinson inducido farmacológicamente en animales de laboratorio. Al mismo tiempo, se sabe que cuando estas proteínas son inhibidas –como sucede en la etapa G<sub>1</sub> del ciclo celular– hay una protección contra la muerte neuronal en modelos experimentales de la enfermedad de Parkinson (Wang et al., 2009).

### **La plasticidad sináptica y sus alteraciones en la enfermedad de Alzheimer y en el envejecimiento**

La mayoría de las alteraciones manifestadas por los pacientes que sufren la enfermedad de Alzheimer no son debidas a la muerte neuronal, sino que tienen su origen en una mala comunicación entre las neuronas de la corteza y de otras estructuras cerebrales como el hipocampo. Este fenómeno también es potenciado por la pérdida de la capacidad que tienen las neuronas para formar nuevas comunicaciones o sinapsis. A esta capacidad se le conoce como plasticidad sináptica; si bien el término es un tanto ambiguo, se refiere en general a cómo las experiencias que tiene un individuo –ya sea a través de la información obtenida por los sentidos o mediante los procesos mismos del cerebro como el aprendizaje y la memoria– modifican la estructura del cerebro y su conectividad mediante la formación de nuevos ensamblajes neuronales.

Se sabe que la pérdida de las sinapsis es la principal causa de las alteraciones cognitivas en la enfermedad de Alzheimer y que esta pérdida no es homogénea en el cerebro, sino que afecta selectivamente a ciertas regiones; una de las que sufren mayor afectación es el hipocampo. Por otra parte, se ha propuesto que algunos de los mismos factores que están involucrados en el control del ciclo celular pueden dirigir procesos relacionados con la plasticidad sináptica. En este sentido, algunos autores piensan que las neuronas adquirieron evolutivamente la capacidad de utilizar en el control de la plasticidad sináptica a los mecanismos moleculares desarrollados para la proliferación y que una falla de los mismos puede ser la causa de la muerte neuronal en la enfermedad de Alzheimer (Arendt, 2009). La plasticidad sináptica no sólo se pierde en patologías como la enfermedad de Alzheimer, sino en procesos naturales como el envejecimiento. En los ancianos hay una pérdida de la capacidad de retención de la memoria espacial y de otras funciones asociadas a la actividad del hipocampo. Las causas que subyacen a estos deterioros no son muy claras pero se ha encontrado que el número de sinapsis entre la corteza y el hipocampo parece reducirse con la edad. Estos cambios estructurales en la morfología neuronal son, sin embargo, muy discretos y ocurren a lo largo de toda la vida (Jessberger y Gage, 2008). La buena noticia es que, como lo demuestran múltiples estudios experimentales, una vida física e intelectualmente activa echa a andar mecanismos celulares y moleculares que refuerzan las conexiones sinápticas y previenen el deterioro cognitivo relacionado con la pérdida de las mismas en la vejez (Mora et al., 2007).

### **Estado del arte de la investigación en neurodegeneración en México**

Una búsqueda rápida en PubMed, una de las bases de datos de mayor uso para la consulta de publicaciones científicas, revela que la contribución de las publicaciones mexicanas en diversos campos del estudio de la neurodegeneración es relativamente reducida en comparación con la producción global. Sin embargo, se encuentra en un nivel competitivamente similar al de países latinoamericanos cuya contribución a estos campos resulta relevante (Tabla 1).

Prácticamente todas las contribuciones en el campo de investigación básica hechas por grupos mexicanos en los últimos cinco años provienen de instituciones públicas, entre las cuales destacan la Universidad Nacional Autónoma de

	ENFERMEDAD DE PARKINSON		ENFERMEDAD DE ALZHEIMER		ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA		NEURO-DEGENERACIÓN	
	ARTÍCULOS	%	ARTÍCULOS	%	ARTÍCULOS	%	ARTÍCULOS	%
ALEMANIA	839	6.33	1004	5.17	152	5.10	829	6.27
ARGENTINA	60	0.45	44	0.23	5	0.17	53	0.40
AUSTRALIA	270	2.04	435	2.44	61	2.04	211	1.59
BRASIL	180	1.36	227	1.17	22	0.74	154	1.16
CANADÁ	502	3.79	581	3.51	128	4.29	515	3.89
CHILE	20	0.15	55	0.28	4	0.13	42	0.32
CHINA	575	4.34	863	4.45	70	2.35	701	5.30
COREA DEL SUR	173	1.31	203	1.05	18	0.60	407	3.08
E.U.A.	2461	18.58	4983	25.68	558	18.71	3525	26.65
ESPAÑA	411	3.10	596	3.07	33	1.11	481	3.64
FRANCIA	468	3.53	658	3.39	110	3.68	367	2.77
INDIA	156	1.18	169	0.87	24	0.80	197	1.49
ISRAEL	207	1.56	184	0.95	29	0.97	132	1.00
ITALIA	596	5.25	998	5.14	261	8.75	623	4.71
JAPÓN	809	6.11	1103	5.68	316	10.59	1133	8.56
MÉXICO	45	0.34	43	0.22	10	0.34	77	0.58
REINO UNIDO	406	3.07	549	2.83	80	2.68	363	2.74
SUIZA	106	0.80	210	1.08	30	1.01	126	0.95
OTROS	4862	36.76	6400	32.98	1072	35.94	3293	24.89
<b>TOTAL</b>	<b>13246</b>		<b>19405</b>		<b>2983</b>		<b>13229</b>	

Tabla 1. Número de artículos publicados por país en los campos de las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y neurodegeneración en los últimos cinco años.

Información obtenida de PubMed, base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)). Se tomó en cuenta únicamente el país de la institución del autor correspondiente que firma el artículo; no se consideraron los países de las instituciones a las que están afiliados los coautores para evitar duplicidades. Se consideraron artículos tanto de investigación básica como clínica con las palabras clave: "Parkinson's", "Alzheimer's", "amyotrophic lateral sclerosis", y la suma de "neuronal death" y "neurodegeneration", menos la combinación de ambas para la categoría de neurodegeneración. No se tomaron en cuenta los artículos de revisión, cuya cantidad indicada por PubMed se sustrajo del total de artículos publicados. La consulta en PubMed se realizó entre el 1 y el 5 de marzo de 2010.

México, el Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Los estudios en los campos de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, así como en el campo general de la neurodegeneración, son más abundantes en comparación con estudios sobre otros procesos neurodegenerativos como la esclerosis lateral amiotrófica, un fenómeno que es paralelo al número de publicaciones por campo en todos los países y que probablemente se deba al número de pacientes afectados por estas enfermedades.

En el campo de la enfermedad de Alzheimer, en un análisis de las publicaciones de ciencia básica –entendida ésta como el estudio de los mecanismos biológicos que llevan a la generación de la enfermedad y distinguida claramente de la evaluación de biomarcadores o de estudios o pruebas clínicas de cualquier nivel– se hace notar que tales publicaciones abordan principalmente temas como la bioquímica de la

proteínas tau y  $\beta$ -amiloide, el estrés oxidante, la señalización intracelular y el metabolismo de la acetilcolina. En el caso de la enfermedad de Parkinson, los temas son más variados y cubren el metabolismo de la dopamina, procesos enzimáticos, células troncales, inflamación, mecanismos hormonales, fármacos protectores y mecanismos de neurodegeneración de neuronas nigro-estriatales. En los estudios sobre neurodegeneración, los temas cubiertos son aún más diversos y abarcan principalmente la química de las estructuras aberrantes de proteínas mal plegadas, el estrés oxidante, la excitotoxicidad, el metabolismo energético, la inflamación y la terapia celular (Figura 1).

Aunque no se distinguen particularmente artículos publicados en las revistas de más alto impacto, la colectividad de las aportaciones mexicanas publicadas en revistas científicas internacionales indexadas en los últimos cinco años contribuyen de manera importante



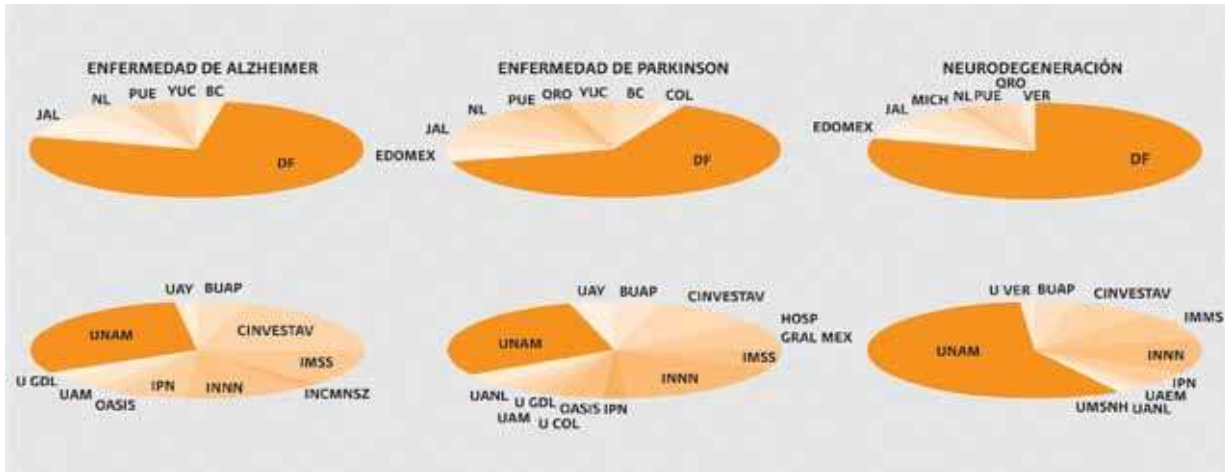


Figura 1. Distribución de las publicaciones mexicanas en revistas internacionales indexadas en los últimos 5 años.

Las gráficas muestran la participación en las publicaciones por entidad federativa y por institución. Información obtenida de PubMed, base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)). Se tomó en cuenta únicamente la institución del autor correspondiente que firma el artículo; no se consideraron las instituciones a las que los coautores están afiliados para evitar duplicidades. Se consideraron artículos tanto de investigación básica como clínica con las palabras clave: "Parkinson's", "Alzheimer's" y la suma de "neuronal death" y "neurodegeneration", menos la combinación de ambas para la categoría de neurodegeneración. No se tomaron en cuenta los artículos de revisión. La consulta en PubMed se realizó entre el 1 y el 5 de marzo de 2010. BC, Baja California; Col, Colima; DF, Distrito Federal; Edomex, Estado de México; Jal, Jalisco; Mich, Michoacán; NL, Nuevo León; Pue, Puebla; Qro, Querétaro; Ver, Veracruz; Yuc, Yucatán; BUAP, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; CINVESTAV, Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados; HOSP GRAL MEX, Hospital General de México; IMSS, Instituto Mexicano del Seguro Social; INCMNSZ, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"; INNN, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"; IPN, Instituto Politécnico Nacional; OASIS, Hospital Oasis of Hope; U COL, Universidad de Colima; U GDL, Universidad de Guadalajara; U VER, Universidad Veracruzana; UAEM, Universidad Autónoma del Estado de México; UAM, Universidad Autónoma Metropolitana; UANL, Universidad Autónoma de Nuevo León; UAY, Universidad Autónoma de Yucatán; UMSNH, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo; UNAM, Universidad Nacional Autónoma de México.

al entendimiento de los procesos que subyacen a las enfermedades neurodegenerativas. Muchos de los grupos mexicanos de diversas instituciones de investigación que abordan los temas de neurodegeneración pueden contribuir de manera trascendental al avance del entendimiento de estos fenómenos, esclareciendo también de qué manera participan el envejecimiento y su biología en estos procesos. Los retos que tienen por delante las investigaciones mexicanas en el campo de la neurodegeneración no son diferentes a los del resto del mundo. A pesar del gran avance que se tiene en el entendimiento de los diversos procesos que ocurren en las enfermedades neurodegenerativas, las principales interrogantes sobre su origen quedan aún por ser contestadas. Como ejemplo, queda por ser resuelto de qué manera el envejecimiento es un promotor de la vulnerabilidad a la enfermedad de Alzheimer, en qué radica la selectividad de la muerte de una población específica de neuronas en una enfermedad neurodegenerativa,

cómo puede detenerse el proceso de neurodegeneración una vez que ha empezado y cómo podrían revertirse sus efectos. El producto principal de la investigación básica es la generación del conocimiento que, eventualmente, permita desarrollar estrategias de prevención y tratamiento para este tipo de enfermedades. En este sentido, y dado que la atención a estos padecimientos resultará una prioridad en materia de salud en el corto plazo, debido entre otros factores al fenómeno de envejecimiento poblacional que experimenta México, el impulso a la investigación básica sobre los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a las enfermedades neurodegenerativas debe entenderse como prioritario. Asimismo, estimular las colaboraciones para la investigación entre diversos grupos mexicanos e internacionales resultará, con toda certeza, en un avance significativo del conocimiento que eventualmente se traducirá en la atención que los pacientes necesitan para tener una mejor calidad de vida.

## REFERENCIAS

- Arendt, T., 2009. Synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 118, pp. 167-179.
- Arias, C., 1999. Enfermedad de Alzheimer. En: *Enfermedades neurodegenerativas, mecanismos celulares y moleculares*. México: Fondo de Cultura Económica. Cap. X.
- Jessberger, S. y Gage, F.H., 2008. Stem cell-associated structural and functional plasticity in the aging hippocampus. *Psychology and Aging*. 23, pp. 684-691.
- Mora, F. et al., 2007. Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Research Reviews*, 55, pp. 78-88.
- Tapia, R., 1999. Enfermedad de Parkinson. En: *Enfermedades neurodegenerativas, mecanismos celulares y moleculares*. México: Fondo de Cultura Económica. Cap. VIII.
- Tovar-y-Romo L.B. et al., 2009. Experimental models for the study of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular Neurodegeneration*, 4, p. 31 doi:10.1186/1750-1326-4-31.
- Tovar-y-Romo, L.B. y Tapia, R., 2007. Excitotoxicity as a mechanism of motoneuron death in amyotrophic lateral sclerosis. En: L. Massieu, C. Arias y J. Morán, eds., *The neurochemistry of neuronal death*. Kerala, India: Research Signpost. Cap. 11.
- Wang, W. et al., 2009. Neural cell cycle dysregulation and central nervous system diseases. *Progress in Neurobiology*. 89, pp. 1-17.