

Mecanismos de degeneración secundaria en el sistema nervioso central durante los trastornos neuronales agudos y el daño en la sustancia blanca

J.S. Guimarães^a, M.A.M. Freire^a, R.R. Lima^b, R.D. Souza-Rodrigues^b,
A.M.R. Costa^b, C.D. dos Santos^b, C.W. Picanço-Diniz^c, W. Gomes-Leal^b

MECANISMOS DE DEGENERACIÓN SECUNDARIA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DURANTE LOS TRASTORNOS NEURONALES AGUDOS Y EL DAÑO EN LA SUSTANCIA BLANCA

Resumen. Introducción. Las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos cerebrales o las lesiones de la médula espinal, tienen una elevada incidencia en todo el mundo. Se pueden identificar dos patrones lesivos claros tras estos episodios destructivos: un daño primario, consecuencia temprana del episodio patológico primario, y una degeneración neuronal secundaria (DNS), un grupo de episodios patológicos que inducen la degeneración tardía en células que no están afectadas por el daño primario o que sólo lo están parcialmente. Este mecanismo patológico es un importante factor que contribuye a los déficit funcionales y es el objetivo de enfoques terapéuticos. Hay varios factores implicados en la etiología de la DNS, incluyendo la excitotoxicidad, la inflamación y el estrés oxidativo. Objetivo. Revisar los principales mecanismos que subyacen en la DNS tras los trastornos neuronales agudos. Desarrollo. Se tratan los hallazgos más recientes sobre el proceso desencadenante de la DNS, así como su importancia para la degeneración de las vías de la sustancia blanca. Conclusiones. La caracterización de los episodios que subyacen en la DNS es de gran importancia para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos suficientemente eficaces para disminuir los déficit funcionales y contribuir a la mejora de la calidad de vida de quienes padecen enfermedades neurológicas. Para una mejor eficacia neuroprotectora de la sustancia gris y de la sustancia blanca, estos enfoques terapéuticos deben validarse en modelos experimentales, tanto de enfermedades cerebrales como de la médula espinal, que simulen eficazmente los trastornos neuronales. [REV NEUROL 2009; 48: 304-10]

Palabras clave. Excitotoxicidad. Inflamación. Lesiones cerebrales agudas. Neurodegeneración. Neuroprotección. Sustancia blanca.

INTRODUCCIÓN

Durante los trastornos neuronales agudos, como lesiones del sistema nervioso central (SNC) y accidentes cerebrovasculares, tanto la sustancia gris como la blanca resultan afectadas, causando una degeneración neuronal intensa y déficit funcionales graves posteriores [1]. Sin embargo, durante mucho tiempo, la mayoría de estudios se centraron solamente en la sustancia gris, dejando de lado la sustancia blanca [2]. Recientemente se ha observado que las lesiones de la sustancia blanca son muy importantes para el origen de los déficit funcionales y un factor fundamental en el pronóstico de enfermedades neurológicas en el SNC de los seres humanos [3].

Aceptado tras revisión externa: 02.02.09.

^aLaboratorio de Neurobiología Celular. Instituto Internacional de Neurociencia Edmon y Lily Safra de Natal (IINN-ELS). Natal, RN. ^bLaboratorio de Neuroprotección y Neuroregeneración Experimental. ^cLaboratorio de Neuroanatomía Funcional. Instituto de Ciencias Biológicas. Instituto de Ciências Biológicas. Universidad Federal de Pará. Belém, PA, Brasil.

Correspondencia: Dr. Wallace Gomes Leal. Laboratorio de Neuroprotección y Neuroregeneración Experimental. Instituto de Ciências Biológicas. Universidad Federal de Pará. 66075-900 Belém, PA, Brasil. Fax: +55 91 3201-7891. E-mail: freire@natalneuro.org.br

Agradecimientos. Al Dr. Antonio Pereira Jr., por la lectura crítica del manuscrito, y a la UFPA, por su apoyo al Laboratorio de Neuroprotección y Neuroregeneración Experimental.

Este trabajo formaba parte de los requisitos para el máster obtenido por J.S.G. (PPGNBC/UFPA).

Apoyo financiero de Associação Alberto Santos Dumont para Apoio à Pesquisa (AASDAP), CNPq, CAPES y FAPESP, Brasil.

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

En esta revisión se presentan los principales mecanismos implicados en la fisiopatología de los trastornos neuronales agudos y se tratan los hallazgos más recientes sobre los procesos responsables de la degeneración de la sustancia blanca en las enfermedades del SNC.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS NEURONALES AGUDOS

Los trastornos neurodegenerativos agudos tienen elevadas tasas de frecuencia en varias regiones del mundo [4,5] y constituyen la tercera causa más frecuente de muerte en Europa y en Estados Unidos, por detrás de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer [4,5].

Los traumatismos craneales representan más del 85% de todos los casos de lesiones craneales letales con daño cerebral isquémico como consecuencia [6]. En Estados Unidos, los estudios epidemiológicos calculan que entre 28 y 55 millones de personas ya han sufrido algún tipo de traumatismo cerebral o medular.

Cada año se notifican unos dos millones de casos nuevos; 75.000 de ellos fallecen y un número similar de casos acaban en déficit funcionales permanentes [4,5]. En el Reino Unido, las causas más comunes de lesiones cerebrales agudas incluyen accidentes de tráfico (36-48%), violencia (5-29%), caídas (17-21%) y actividades recreativas (7-16%) [5,7,8]. Uno de cada 300.000 hogares tiene al menos uno de sus miembros con un déficit funcional permanente debido a un traumatismo craneal [4,5].

Los accidentes de tráfico son la principal causa de fallecimiento entre las personas menores de 35 años de edad en Estados Unidos [4,5]. El 70% de los casos nuevos se relaciona con

traumatismos cerebrales [4,7]. La tasa de lesiones cerebrales y síndromes conmocionales persistentes o transitorios es de alrededor de 370 casos por 100.000 habitantes, tres veces superior a la esquizofrenia [4,5]. En ese país, el coste anual del tratamiento de pacientes con traumatismo cerebral alcanza los 7.000 millones de dólares [9].

Se ha desarrollado una serie de modelos experimentales de enfermedades neurodegenerativas y se han determinado algunos de los principales mecanismos responsables de la degeneración neuronal secundaria (DNS) tras la patología primaria [10]. Teniendo en cuenta la gran incidencia de enfermedades neuropatológicas crónicas y agudas, los estudios sobre los mecanismos patológicos que subyacen en estos episodios son de vital importancia para desarrollar nuevos enfoques terapéuticos [11, 12]. Algunos fármacos consecuencia de este esfuerzo de investigación ya se han lanzado al mercado para el uso en humanos o se están sometiendo a pruebas [13]. Entre los posibles factores responsables de la muerte celular en enfermedades patológicas agudas, los mecanismos excitotóxicos e inflamatorios siguen siendo los conceptos centrales y constituyen los objetivos potenciales de la intervención terapéutica [12].

Por consiguiente, la comprensión de los mecanismos excitotóxicos e inflamatorios que subyacen tanto en las enfermedades patológicas crónicas como en las agudas resulta crucial para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos. En esta revisión se trata la fisiopatología de los trastornos neuronales agudos y las consecuencias de los episodios patológicos en las vías de la sustancia blanca del SNC.

MECANISMOS DE DNS

La DNS consiste en episodios destructivos que pueden afectar a células que no estaban afectadas por la lesión primaria o que sólo lo estaban parcialmente [14]. El daño neuronal primario inicia un proceso de degeneración y muerte celular con la liberación de mediadores químicos al entorno extracelular que, al actuar en las células vecinas inicialmente preservadas por el traumatismo primario, fomentan una mayor pérdida celular [14]. Se ha descrito que, incluso después de la interrupción del estímulo que desencadenó el daño neuronal primario, puede producirse una lesión adicional de las neuronas mientras persistan estas sustancias dañinas en la matriz extracelular. El grado del daño neuronal secundario es proporcional a la extensión de la lesión inicial y cuanto más intenso y duradero sea el traumatismo primario, más intensa será la liberación de mediadores del daño neuronal secundario. Estos episodios se producen simultáneamente, de manera que, en algún momento, la misma región posee células que degeneran a través de la degeneración neuronal primaria, debido al daño secundario, y también células neuronales todavía intactas, preservadas del estímulo agresor [15].

Como se ha descrito, las neuronas y sus axones que no estaban afectadas por el daño primario o que sólo lo estaban parcialmente, pueden degenerar más adelante si no se protegen mediante intervención terapéutica. En las enfermedades neurodegenerativas, una lesión primaria en la sustancia gris podría difundirse por la sustancia blanca, o viceversa, induciendo daño axonal y un aumento significativo del déficit funcional [16].

Varios factores están implicados en la fisiopatología de la DNS tras los trastornos neuronales agudos [17]. Entre ellos, la excitotoxicidad, la inflamación y el estrés oxidativo tienen una importancia considerable para la pérdida de tejido [18-20].

Muerte celular excitotóxica en las enfermedades neurodegenerativas

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del SNC de los mamíferos y está presente en concentraciones milimolares en la sustancia gris [17]. La respuesta postsináptica, mediada por el glutamato, se produce a través de la acción farmacológica de los receptores ionotrópicos y metabotrópicos con características bien definidas. Los receptores metabotrópicos se asocian a un sistema que conlleva la participación de proteínas G y funciona mediante la liberación de mensajeros secundarios, los cuales activan la movilización de canales de calcio en la membrana de la célula [17]. Los receptores ionotrópicos glutamatérgicos se dividen en tres tipos de acuerdo con sus agonistas selectivos: AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato), NMDA (N-metil-D-aspartato) y kainato (ácido kaínico). Cada uno constituye un canal iónico activado por glutamato y puede ser permeable a los iones de sodio, potasio y calcio [17].

Las neuronas glutamatérgicas comprenden alrededor del 80% de la población total de neuronas de la corteza cerebral [21], de manera que este aminoácido desempeña un papel clave en la fisiología del SNC. Su concentración, tanto extracelular como en la hendidura sináptica, está estrictamente controlada por mecanismos que implican a enzimas y transportadores en neuronas glutamatérgicas y neuroglíocitos [22,23]. En algunas enfermedades patológicas, como el estado epiléptico, la isquemia, el traumatismo cerebral y de medular y la intoxicación por metales [17,18,20,24], estos mecanismos son ineficaces para mantener las concentraciones fisiológicas de glutamato en el tejido neuronal. Por consiguiente, las concentraciones de este neurotransmisor se pueden elevar varias veces en relación con las enfermedades fisiológicas normales, incluyendo la muerte celular por excitotoxicidad [12,18,19].

A finales de la década de los cincuenta surgieron los primeros indicios de que el glutamato puede tener un papel neurotóxico. Estas confirmaciones fueron revisadas y ampliadas por Olney, quien confirmó la neurotoxicidad de este aminoácido [25]. La excitotoxicidad fue el término utilizado originalmente para referirse a la capacidad del glutamato y sus agonistas de mediar en la muerte neuronal [25]. Sin embargo, los diferentes subtipos de receptores relacionados con la excitotoxicidad del glutamato no participan de la misma forma en este fenómeno, ya que los receptores NMDA se activan más rápidamente durante la muerte neuronal que los receptores AMPA y kainato [18].

La liberación sistémica de glutamato en animales jóvenes y adultos causa una hinchazón aguda tanto en las dendritas como en el cuerpo celular en aproximadamente 30 minutos, lo que se precede de la degeneración de los organelos intracelulares y de pincosis. En la fase final de este proceso se observa necrosis y fagocitosis de residuos celulares por macrófagos [18]. Aunque generalmente se considera que los neuroglíocitos no resultan afectados, esto parece no ser cierto ya que, recientemente, se ha notificado tumefacción y activación glial durante la lesión excitotóxica [26]. Los oligodendrocitos son especialmente vulnerables a la excitotoxicidad mediada por receptores no NMDA [27].

La elevada concentración de glutamato extracelular, normalmente después de un traumatismo o daño isquémico en el SNC, tiene como resultado una activación elevada de los receptores ionotrópicos glutamatérgicos y, por consiguiente, la disfunción de la bomba de sodio-potasio con una entrada de iones de sodio y cloruro, lo cual origina un aumento de la absorción de agua y un incremento del volumen del cuerpo celular. Poste-

riormente, la entrada de calcio puede desencadenar un aumento secundario de su concentración intracelular. Esta entrada o liberación de reservas intracelulares iónicas puede aumentar su nivel celular, sobrepasando así la capacidad de sus mecanismos reguladores. Tales episodios pueden causar un trastorno metabólico, con la consiguiente activación de varios enzimas, como proteasas, lipasas, fosfatasa y endonucleasas, lo cual afecta directamente a la estructura celular e induce la formación de radicales libres que pueden mediar en la muerte celular [12,28,29] (Figura).

La inyección experimental de agonistas glutamatérgicos como el NMDA produce degeneración neuronal manifiesta tanto en el cerebro como en la médula espinal [1, 16]. La muerte neuronal aguda va seguida de episodios inflamatorios, incluyendo el reclutamiento de macrófagos y la activación glial [1,16], similar a los fenómenos observados durante la lesión nerviosa aguda en humanos [30].

Posteriormente, algunos estudios que usaron antagonistas de receptores glutamatérgicos para la inducción de neuroprotección en modelos experimentales de trastornos neurológicos mostraron su eficacia como agentes neuroprotectores en experimentos con animales [12]. Sin embargo, este enfoque fue ineficaz para los trastornos neuronales en humanos [31]. Entre las posibles razones se incluye una baja penetración por la barrera hematoencefálica, una protección inadecuada de la sustancia blanca y el trastorno de las funciones neuronales normales mediadas por los receptores glutamatérgicos [31,32]. Este último punto indica que el bloqueo de tales receptores puede ser beneficioso en una fosa temporal, pero muy perjudicial en otra [32]. Además, los estudios sugieren que el bloqueo de otras membranas receptoras, incluyendo los canales iónicos dependientes de pH y de voltaje, las bombas de sodio y calcio y los canales no selectivos de calcio, puede llevar a enfoques terapéuticos potenciales [33].

Como se ha indicado, parecen existir dos componentes excitotóxicos: un componente agudo dependiente de sodio y cloruro, caracterizado por una hinchazón neuronal inmediata, y uno caracterizado por niveles elevados de calcio, que lleva a la degeneración neuronal [33].

Estrés oxidativo y enfermedades neurodegenerativas

El estrés oxidativo es uno de los principales atributos patológicos durante la isquemia y la inflamación [34] y constituye una de las

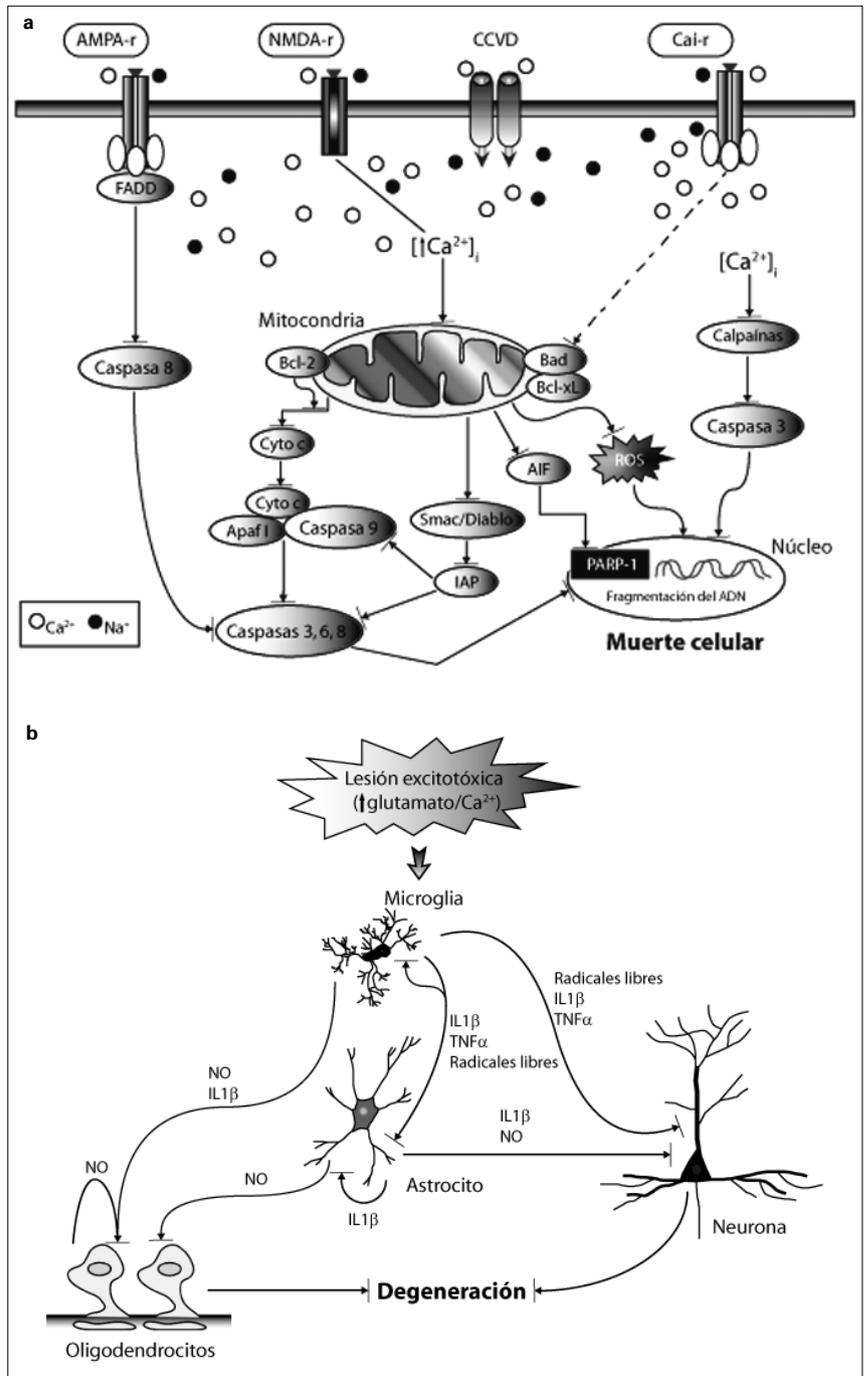


Figura. Mecanismos celulares y moleculares de degeneración secundaria causada por excitotoxicidad y respuesta inflamatoria. a) La activación de los receptores AMPA (AMPA-r) y kainato (Kai-r) genera una entrada de iones de sodio (Na⁺) y calcio (Ca²⁺), con la subsecuente despolarización de la membrana de la célula y la activación de canales de calcio dependientes de voltaje (CCVD), lo que contribuye al aumento de la entrada de este ión. Su consiguiente aumento intracelular provoca una producción ampliada de especies reactivas del oxígeno (ROS) por mitocondria, muy perjudicial para la célula. Además, la liberación de citocromo c de la mitocondria (Cyto c), al interactuar con el factor activador de la proteasa apoptótica (Apaf 1), activa caspasas que, a largo plazo, conducen a la muerte celular por apoptosis. Otros mediadores apoptóticos incluyen el factor inductor de la apoptosis (AIF) –que activa la poli-(ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1) en el núcleo de las células–, el enzima Smac/Diablo –que al bloquear la acción de las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP) aumenta la actividad de caspasas– y las calpains, enzimas proteolíticas calciodependientes. Todos estos fenómenos tienen como resultado la fragmentación del material genético de la célula, caracterizando así la muerte celular por apoptosis. b) El aumento de los niveles de glutamato extracelular provoca la activación astrocítica y microglial, liberando varias especies químicas altamente reactivas como los radicales libres, la interleucina-1 beta (IL1β), el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y el óxido nítrico (NO), que actúan directamente tanto en las neuronas como en las células gliales, como los oligodendrocitos, y provocan su degeneración. Esquemas basados en referencias [12,17,27,36-38,43-45,47]. FADD: proteína asociada a Fas de dominio mortal.

posibles causas de enfermedades como el accidente cerebrovascular, la lesión medular, el traumatismo cerebral y la esclerosis múltiple. El estrés oxidativo resulta de la generación de gran cantidad de derivados de especies reactivas del oxígeno (ERO) durante la enfermedad patológica, lo que puede provocar degradación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos [35] y, por tanto, la muerte celular por necrosis o apoptosis (Figura).

Cuando las ERO exceden sus niveles normales, pueden contribuir a un trastorno indiscriminado de la integridad estructural y funcional de las células, y a la modificación del ADN celular, de las proteínas y de los lípidos [36,37]. Sin embargo, las células tienen una variedad de mecanismos de defensa antioxidantes y reparan la acción de las ERO producida durante el metabolismo anaeróbico del cerebro. En algunas circunstancias, estos sistemas fallan y el estrés oxidativo provoca la producción de ERO oxidantes, que inhiben las defensas del cuerpo debido a un desequilibrio en la producción de prooxidantes y radicales libres. El estrés oxidativo aumenta gradualmente durante la respiración anaeróbica en un marco de isquemia y revascularización [34,38].

En los trastornos neuronales agudos, la activación microglial provoca un aumento de la producción de radicales libres por la activación excesiva del enzima NADPH oxidasa [39,40]. Se ha demostrado que este enzima produce daño neuronal en modelos experimentales de las enfermedades de Parkinson [41] y de Alzheimer [42], así como en otros tipos de demencia [42]. Su bloqueo constituye un enfoque terapéutico prometedor para varias enfermedades del SNC [39,40].

Los mecanismos responsable de la inducción del estrés oxidativo tras la liberación de un exceso de glutamato parece que conlleva dos fases: una disminución inicial del enzima xantina oxidasa y una fase tardía con la producción de radicales libres, muy relacionada con la disfunción mitocondrial [34]. La liberación de citocromo C también puede provocar daño mitocondrial [43] y este fenómeno puede ser el destino final de la cascada bioquímica responsable de la muerte celular por apoptosis debido a la activación de receptores glutamatérgicos [44], así como a la liberación/activación de otros inductores de apoptosis, como el enzima mitocondrial Smac/Diablo, que actúa bloqueando las proteínas inhibitoras de la apoptosis [45].

Respuesta inflamatoria en las enfermedades neurodegenerativas

La respuesta inflamatoria fue descrita por primera vez por los egipcios, pero fue el romano Cornelio Celso quien primero definió este fenómeno por sus rasgos característicos: calor, rojez, hinchazón y dolor, presentes comúnmente en los tejidos inflamados [46].

La inflamación es la primera respuesta del sistema inmunitario a la invasión de patógenos, ya que participa en la protección del tejido contra estos agentes nocivos y favorece la curación; generalmente es beneficiosa para el organismo porque limita la supervivencia y la proliferación de agentes destructivos, fomenta la reparación del tejido y recupera y mantiene los niveles de energía necesarios para la supervivencia de éste [47,48]. Sin embargo, una respuesta inflamatoria prolongada y exacerbada mediada por citocinas proinflamatorias potencialmente citotóxicas, como la interleucina-1 beta (IL-1 β), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el óxido nítrico (ON) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), pueden ser muy perjudiciales tanto para el tejido periférico como para el nervioso [47].

Se considera el SNC como un lugar inmune privilegiado. En general, un estímulo equivalente en el parénquima de los tejidos periféricos lleva a una respuesta inflamatoria muy sutil en el parénquima nervioso [49,50]. Parte de este privilegio inmune se asocia a conexiones de la vasculatura cerebral (barrera hematoencefálica), responsables de limitar la entrada de moléculas grandes y células circulantes en el parénquima nervioso [50].

Los signos muestran que la respuesta inflamatoria puede estar implicada en mecanismos responsables de la exacerbación de la DNS en una serie de enfermedades neurodegenerativas, como la isquemia cerebral, el traumatismo cerebral y la lesión medular, caracterizadas por una pérdida sustancial de células con déficit funcionales graves [1,50].

La implicación de la respuesta inflamatoria en numerosas enfermedades neurodegenerativas se ha investigado mediante modelos experimentales adecuados. Estos estudios caracterizaron el proceso de reclutamiento y activación de células inflamatorias (leucocitos y microglía), así como el aumento de la expresión de factores de transcripción que coordinan la respuesta inflamatoria [47,48].

Durante la respuesta inflamatoria aguda en el SNC se produce el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos en el lugar de la lesión. La microglía (macrófagos residentes del SNC) desempeña un papel importante durante este proceso. Tras la lesión, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión como selectinas P y E [51,52], que interactúan con receptores ubicados en la membrana de neutrófilos, se adhieren al endotelio, cruzan la pared vascular y penetran en el parénquima nervioso [53].

Tras la infiltración de los neutrófilos, los monocitos emigran a la región nerviosa dañada, donde las quimiocinas son sintetizadas por las células ubicadas en esta región y guían la migración de células inflamatorias desde el flujo sanguíneo a la región dañada [53,54]. Entonces, la microglía responde rápidamente a la lesión, retrae sus extensiones y adquiere una forma ameboide. Estas células son fagocitos importantes para la eliminación de residuos y la liberación de un gran número de mediadores inflamatorios [55,56].

A pesar de su importante función fagocítica, se cree que las células microgliales contribuyen al fenómeno de DNS en varias enfermedades patológicas, incluyendo la lesión medular, la isquemia y las enfermedades neurodegenerativas, tanto en modelos *in vivo* como *in vitro* [53,55]. En estos trastornos patológicos, las células microgliales pueden sintetizar y liberar sustancias potencialmente perjudiciales, como ON, radicales libres, enzimas proteolíticos, TNF- α e IL-1 β [57]. Se ha notificado que durante la isquemia cerebral o la lesión excitotóxica, las células microgliales liberan ON e IL-1 β , que podrían contribuir al proceso de DNS [38,58] (Figura).

Al igual que la microglía, los macrófagos parecen contribuir a la neurodegeneración en algunas enfermedades experimentales [59,60]. Tras la lesión mecánica del estriado de ratas se ha notificado una acumulación de macrófagos y activación microglial, un crecimiento de las fibras dopaminérgicas estriadas tras la lesión y una expresión significativa de factores de crecimiento derivados del cerebro por células microgliales [59], lo cual apoya la hipótesis de que los factores neurotróficos podrían estar implicados en los procesos neurodegenerativos como la regeneración axónica.

La contribución de la respuesta inflamatoria –y, en algunos casos, los mediadores inflamatorios específicos– se ha asociado a numerosas enfermedades neurodegenerativas crónicas, como

infecciones (meningitis, virus de la malaria cerebral y virus de inmunodeficiencia humana), esclerosis múltiple y enfermedades de Alzheimer y de Parkinson [61-63]. Los estudios ponen de manifiesto que una respuesta inflamatoria crónica tiene consecuencias devastadoras en el entorno celular y, por tanto, es posible suponer que este fenómeno puede desempeñar una papel crucial en el desarrollo de estas enfermedades [61,62]. Así, se cree que los componentes celulares de la respuesta inflamatoria pueden contribuir enormemente al aumento del área de la lesión secundaria en las enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas.

Degeneración de la sustancia blanca y enfermedades del SNC

En los seres humanos, la sustancia blanca corresponde a aproximadamente el 50% del volumen cerebral total. Por consiguiente, las lesiones en tales regiones contribuyen de forma significativa a los déficit vistos en estados alterados [27].

Las vías de la sustancia blanca del SNC tienen la importante función de transportar señales neuronales desde la médula espinal hasta el cerebro, y viceversa. En los estudios clásicos de neuropatología experimental se obviaron los cambios patológicos de estas vías [2]. Sin embargo, los nuevos enfoques sugieren que en varios trastornos neuronales, incluyendo el traumatismo cerebral y medular, el accidente cerebrovascular, la malaria cerebral, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica, tanto la muerte de células gliales como la lesión directa de las vías de la sustancia blanca podrían ser la causa principal de déficit funcionales subsiguientes durante el fenómeno de DNS [3,64].

Un factor importante que apoya esta hipótesis reside en el déficit funcional significativo observado en el SNC tras las lesiones isquémicas y traumáticas, que tienen como resultado la disfunción de la sustancia blanca en vez de la disfunción de la sustancia gris [65]. Los efectos perjudiciales de una alteración patológica primaria en el SNC (p. ej., anoxia o traumatismo) se exacerban durante la DNS, es decir, el área de la lesión se extiende a las regiones adyacentes o incluso distantes del lugar de la lesión primaria [66]. Durante este fenómeno, además de los mecanismos inflamatorios y la neurotoxicidad mediada por glutamato, la isquemia postraumática, el desequilibrio iónico y metabólico, la generación de radicales libres y otros factores parece que contribuyen a la muerte celular [18,53].

Se cree que el déficit funcional generado tras una lesión traumática cerebral y medular, un accidente cerebrovascular u otras enfermedades patológicas crónicas y agudas, puede ser provocado principalmente por la degradación de las vías de la sustancia blanca, las células gliales y la mielina que cubre el cilindro axonal [27,67]. En la médula y en el cerebro se han descrito cambios en el citoesqueleto de los oligodendrocitos tanto en los modelos experimentales isquémicos como en los excitotóxicos [68-71], lo que revela un claro enlace entre los mecanismos excitotóxicos o inflamatorios y la disfunción de la sustancia blanca [27,67]. La imposibilidad de los estudios clínicos de desarrollar agentes terapéuticos eficaces para las enfermedades del SNC puede deberse, en gran medida, a la incapacidad de estos agentes de proteger la sustancia blanca [13].

La lesión aguda de la médula espinal en los seres humanos es un trastorno patológico importante que provoca déficit funcionales permanentes en los individuos afectados, que se deben principalmente a la disfunción de las vías de la sustancia blanca [72]. Este trastorno se produce por la compresión de vértebras fracturadas, que puede provocar el aplastamiento del parénquima de la médula espinal [72]. En los seres humanos, las lesiones

masivas de la sustancia blanca de la médula pueden provocar paroplejía permanente en caso de accidentes traumáticos. La lesión implica a varios segmentos y se caracteriza por la expansión secundaria de cavidades necróticas [72]. Se observa una respuesta inflamatoria seguida de lesión axonal y degeneración tardía de la mielina y los oligodendrocitos [1,16], lo que sugiere que la degeneración secundaria de la sustancia blanca puede ser una consecuencia de los fenómenos inflamatorios [1,16]. Asimismo, los mecanismos relacionados con la formación excesiva de radicales libres y procesos inflamatorios podrían conllevar la expansión de la lesión primaria tras la lesión aguda de la médula [52]. En los casos isquémicos, la implicación de la mielina, de los cuerpos de oligodendrocitos y de los axones constituyen fenómenos histopatológicos de gran importancia que contribuyen enormemente a los déficit funcionales [70,73,74].

Los mecanismos moleculares que a largo plazo conducen a un daño de la sustancia blanca parecen conllevar la excitotoxicidad mediada por los receptores AMPA/kainato y la inversión de la actividad de las ATPasas transportadoras de glutamato encontrada en la mielina, concomitante con la entrada de sodio y calcio. Además, la síntesis de especies químicas reactivas como el ON parece contribuir eficazmente a la fisiopatología de la lesión axonal en el traumatismo medular agudo [75].

Hasta principios de la presente década se creía en la inexistencia de receptores NMDA en la sustancia blanca [71,76]. Las alteraciones en esta región, observadas en modelos experimentales, se atribuyeron a la activación inespecífica de receptores no NMDA (AMPA y kainato) por parte del glutamato liberado desde las neuronas o células gliales, que sufrían degeneración en la sustancia blanca, o incluso por otras sustancias en la propia sustancia blanca [71,76].

Antiguamente se investigaba el uso de antagonistas de receptores glutamatérgicos para la neuroprotección [66]. Sin embargo, a pesar de la eficacia de estos antagonistas en estudios experimentales, los ensayos clínicos en humanos evidenciaron la ineficacia de estos compuestos, principalmente debido a la falta de protección de la sustancia blanca y al bloqueo del efecto fisiológico de los receptores glutamatérgicos [13,77]. Como se ha indicado, numerosos estudios han sugerido que la activación excesiva de receptores no NMDA (AMPA/kainato) sería importante para los mecanismos que suceden en la sustancia blanca nociva durante los trastornos neuronales agudos [67,71]. En esos estudios, el bloqueo de estos receptores fue eficaz para proteger la sustancia blanca [67,71], lo que sugiere la falta de una cantidad significativa de receptores NMDA en esta región del SNC [67,71]. Sin embargo, el descubrimiento de la presencia de estos receptores en oligodendrocitos [20,27,78,79], que se pueden activar durante la lesión tisular [27], sugiere un papel activo en los mecanismos de lesión de receptores NMDA de la sustancia blanca, siendo posible, así, la evaluación del grado de neuroprotección inducido por antagonistas no competitivos de estos receptores en la región mencionada [80,81].

La memantina es un bloqueador de baja afinidad de receptores de NMDA [81], que actúa como un inhibidor de la activación de estos receptores sin una interferencia excesiva en su actividad fisiológica, minimizando los efectos colaterales de este procedimiento [80,81]. Fármacos como la memantina protegen eficazmente la sustancia blanca en modelos experimentales de enfermedades neurológicas y pueden emplearse en ensayos clínicos sobre seres humanos en un futuro cercano [81]. Estos estudios abren un nuevo campo de investigación en el que el

bloqueo selectivo de receptores glutamatérgicos tipo NMDA se convierte en un enfoque terapéutico prometedor para la protección de la sustancia blanca, minimizando los déficit funcionales en los trastornos neuronales en seres humanos [80,81]. Además, la neurogénesis también aparece como un candidato potencial para reducir los déficit relacionados con los trastornos neurodegenerativos en el sistema nervioso [82,83].

CONCLUSIONES

La fisiopatología de las enfermedades del SNC es extremadamente compleja, pero los fenómenos histopatológicos –que in-

cluyen excitotoxicidad, inflamación y estrés oxidativo– desempeñan un papel fundamental en la DNS. Una comprensión más completa de estos fenómenos es vital para poder aplicar enfoques neuroprotectores a los trastornos neurodegenerativos en seres humanos. Además, resulta crítica la protección de las distintas regiones del SNC para la reducción de los déficit funcionales que subyacen en estos trastornos neuronales. Por consiguiente, la protección de las vías de la sustancia blanca del SNC es muy importante si se tiene en cuenta que la degeneración tardía de cuerpos celulares de oligodendrocitos, de la capa de mielina y de los axones es crucial para la génesis de déficit funcionales durante los trastornos neuronales.

BIBLIOGRAFÍA

- Gomes-Leal W, Corkill DJ, Freire MAM, Picanco-Diniz CW, Perry VH. Astrocytosis, microglia activation, oligodendrocyte degeneration, and pyknosis following acute spinal cord injury. *Exp Neurol* 2004; 190: 456-67.
- Coleman MP, Perry VH. Axon pathology in neurological disease: a neglected therapeutic target. *Trends Neurosci* 2002; 25: 532-7.
- Medana IM, Esiri MM. Axonal damage: a key predictor of outcome in human CNS diseases. *Brain* 2003; 126: 515-30.
- Kraus JF, Black MA, Hessol N, Ley P, Rokaw W, Sullivan C, et al. The incidence of acute brain injury and serious impairment in a defined population. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 186-201.
- Kraus JF, Hooten EG, Brown KA, Peek-Asa C, Heye C, McArthur DL. Child pedestrian and bicyclist injuries: results of community surveillance and a case-control study. *Inj Prev* 1996; 2: 212-8.
- Graham DI, Adams JH, Nicoll JA, Maxwell WL, Gennarelli TA. The nature, distribution and causes of traumatic brain injury. *Brain Pathol* 1995; 5: 397-406.
- Kong LB, Lekawa M, Navarro RA, McGrath J, Cohen M, Margulies DR, et al. Pedestrian-motor vehicle trauma: an analysis of injury profiles by age. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 17-23.
- Kraus JF, Conroy C. Mortality and morbidity from injuries in sports and recreation. *Annu Rev Public Health* 1984; 5: 163-92.
- McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury. *Lancet* 2002; 359: 417-25.
- Petty MA, Wettstein JG. Elements of cerebral microvascular ischaemia. *Brain Res Rev* 2001; 36: 23-34.
- Campos-Romo A. Evaluación de alteraciones motoras en modelos animales de enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2008; 46: 167-74.
- Choi D. Antagonizing excitotoxicity: a therapeutic strategy for stroke? *Mt Sinai J Med* 1998; 65: 133-8.
- Dewar D, Yam P, McCulloch J. Drug development for stroke: importance of protecting cerebral white matter. *Eur J Pharmacol* 1999; 375: 41-50.
- Yamaura I, Yone K, Nakahara S, Nagamine T, Baba H, Uchida K, et al. Mechanism of destructive pathologic changes in the spinal cord under chronic mechanical compression. *Spine* 2002; 27: 21-6.
- Sánchez-Gómez MV, Matute C. Activation of AMPA and kainate glutamate receptors impairs the viability of oligodendrocytes in vitro. *Int J Dev Biol* 1996; Suppl 1: S187-8.
- Gomes-Leal W, Corkill DJ, Picanco-Diniz CW. Systematic analysis of axonal damage and inflammatory response in different white matter tracts of acutely injured rat spinal cord. *Brain Res* 2005; 1066: 57-70.
- Arundine M, Tymianski M. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 657-68.
- Choi DW. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol* 1992; 23: 1261-76.
- Choi DW. Glutamate receptors and the induction of excitotoxic neuronal death. *Prog Brain Res* 1994; 100: 47-51.
- Karadottir R, Cavalier P, Bergersen LH, Attwell D. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia. *Nature* 2005; 438: 1162-6.
- Somogyi P, Tamas G, Lujan R, Buhl EH. Salient features of synaptic organisation in the cerebral cortex. *Brain Res Rev* 1998; 26: 113-35.
- Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 2001; 65: 1-105.
- Medina-Ceja L, Guerrero-Cazares H, Canales-Aguirre A, Morales-Villagrán A, Feria-Velasco A. Características estructurales y funcionales de los transportadores de glutamato: su relación con la epilepsia y el estrés oxidativo. *Rev Neurol* 2007; 45: 341-52.
- Aschner M, Yao CP, Allen JW, Tan KH. Methylmercury alters glutamate transport in astrocytes. *Neurochem Int* 2000; 37: 199-206.
- Olney JW. Excitotoxicity: an overview. *Can Dis Wkly Rep* 1990; 16 (Suppl 1E): 47-58.
- Dusart I, Marty S, Peschanski M. Glial changes following an excitotoxic lesion in the CNS –II. Astrocytes. *Neuroscience* 1991; 45: 541-9.
- Matute C, Alberdi E, Domercq M, Sánchez-Gómez MV, Pérez-Samaritín A, Rodríguez-Antigüedad A, et al. Excitotoxic damage to white matter. *J Anat* 2007; 210: 693-702.
- Arundine M, Chopra GK, Wrong A, Lei S, Aarts MM, MacDonald JF, et al. Enhanced vulnerability to NMDA toxicity in sublethal traumatic neuronal injury in vitro. *J Neurotrauma* 2003; 20: 1377-95.
- Li XG, Florence SL, Kaas JH. Areal distributions of cortical neurons projecting to different levels of the caudal brain stem and spinal cord in rats. *Somatosens Mot Res* 1990; 7: 315-35.
- Lynch DR, Dawson TM. Secondary mechanisms in neuronal trauma. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 510-6.
- Ikonomidou C, Turski L. Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? *Lancet Neurol* 2002; 1: 383-6.
- Lo EH. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke. *Nat Med* 2008; 14: 497-500.
- Besançon E, Guo S, Lok J, Tymianski M, Lo EH. Beyond NMDA and AMPA glutamate receptors: emerging mechanisms for ionic imbalance and cell death in stroke. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 268-75.
- Lewen A, Matz P, Chan PH. Free radical pathways in CNS injury. *J Neurotrauma* 2000; 17: 871-90.
- Reynolds A, Laurie C, Mosley RL, Gendelman HE. Oxidative stress and the pathogenesis of neurodegenerative disorders. *Int Rev Neurobiol* 2007; 82: 297-325.
- Dawson VL, Dawson TM. Nitric oxide in neurodegeneration. *Prog Brain Res* 1998; 118: 215-29.
- Dawson VL, Dawson TM, London ED, Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 6368-71.
- Love S. Oxidative stress in brain ischemia. *Brain Pathol* 1999; 9: 119-31.
- Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 57-69.
- Qin L, Block ML, Liu Y, Bienstock RJ, Pei Z, Zhang W, et al. Microglial NADPH oxidase is a novel target for femtomolar neuroprotection against oxidative stress. *FASEB J* 2005; 19: 550-7.
- Wu DC, Teismann P, Tieu K, Vila M, Jackson-Lewis V, Ischiropoulos H, et al. NADPH oxidase mediates oxidative stress in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 6145-50.
- Zekry D, Epperson TK, Krause KH. A role for NOX NADPH oxidases in Alzheimer's disease and other types of dementia? *IUBMB Life* 2003; 55: 307-13.
- Buki A, Okonkwo DO, Wang KK, Povlishock JT. Cytochrome c release and caspase activation in traumatic axonal injury. *J Neurosci* 2000; 20: 2825-34.
- Atlante A, Calissano P, Bobba A, Giannattasio S, Marra E, Passarella S. Glutamate neurotoxicity, oxidative stress and mitochondria. *FEBS Lett* 2001; 497: 1-5.
- Adrain C, Creagh EM, Martin SJ. Apoptosis-associated release of Smac/Diablo from mitochondria requires active caspases and is blocked by Bcl-2. *EMBO J* 2001; 20: 6627-36.
- Amin AR. A need for a 'whole-istic functional genomics' approach in complex human diseases: arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 76-9.
- Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 734-44.

48. Allan SM, Rothwell NJ. Inflammation in central nervous system injury. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358: 1669-77.
49. Perry VH, Bell MD, Brown HC, Matyszak MK. Inflammation in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 636-41.
50. Schnell L, Fearn S, Klassen H, Schwab ME, Perry VH. Acute inflammatory responses to mechanical lesions in the CNS: differences between brain and spinal cord. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 3648-58.
51. Bell MD, Perry VH. Adhesion molecule expression on murine cerebral endothelium following the injection of a proinflammatory or during acute neuronal degeneration. *J Neurocytol* 1995; 24: 695-710.
52. Zhang Z, Krebs CJ, Guth L. Experimental analysis of progressive necrosis after spinal cord trauma in the rat: etiological role of the inflammatory response. *Exp Neurol* 1997; 143: 141-52.
53. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999; 22: 391-7.
54. Raivich G, Bohatschek M, Kloss CU, Werner A, Jones LL, Kreutzberg GW. Neuroglial activation repertoire in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function. *Brain Res Rev* 1999; 30: 77-105.
55. Streit WJ. Microglial response to brain injury: a brief synopsis. *Toxicol Pathol* 2000; 28: 28-30.
56. Streit WJ. Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. *Glia* 2002; 40: 133-9.
57. Minghetti L, Levi G. Microglia as effector cells in brain damage and repair: focus on prostanooids and nitric oxide. *Prog Neurobiol* 1998; 54: 99-125.
58. Takahashi JL, Giuliani F, Power C, Imai Y, Yong VW. Interleukin-1beta promotes oligodendrocyte death through glutamate excitotoxicity. *Ann Neurol* 2003; 53: 588-95.
59. Batchelor PE, Liberatore GT, Wong JY, Porritt MJ, Frerichs F, Donnan GA, et al. Activated macrophages and microglia induce dopaminergic sprouting in the injured striatum and express brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 1999; 19: 1708-16.
60. Batchelor PE, Porritt MJ, Martinello P, Parish CL, Liberatore GT, Donnan GA, et al. Macrophages and microglia produce local trophic gradients that stimulate axonal sprouting toward but not beyond the wound edge. *Mol Cell Neurosci* 2002; 21: 436-53.
61. Lou J, Lucas R, Grau GE. Pathogenesis of cerebral malaria: recent experimental data and possible applications for humans. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 810-20.
62. Popovich PG, Jones TB. Manipulating neuroinflammatory reactions in the injured spinal cord: back to basics. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 13-7.
63. Kim YS, Joh TH. Microglia, major player in the brain inflammation: their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Exp Mol Med* 2006; 38: 333-47.
64. Gentleman SM, Nash MJ, Sweeting CJ, Graham DI, Roberts GW. Beta-amyloid precursor protein (beta APP) as a marker for axonal injury after head injury. *Neurosci Lett* 1993; 160: 139-44.
65. Blight AR, Decrescito V. Morphometric analysis of experimental spinal cord injury in the cat: the relation of injury intensity to survival of myelinated axons. *Neuroscience* 1986; 19: 321-41.
66. Faden AI, Simon RP. A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol* 1988; 23: 623-6.
67. Kanellopoulos GK, Xu XM, Hsu CY, Lu X, Sundt TM, Kouchooukos NT. White matter injury in spinal cord ischemia: protection by AMPA/kainate glutamate receptor antagonism. *Stroke* 2000; 31: 1945-52.
68. Irving EA, McCulloch J, Dewar D. Intracortical perfusion of glutamate in vivo induces alterations of tau and microtubule-associated protein 2 immunoreactivity in the rat. *Acta Neuropathol* 1996; 92: 186-96.
69. Irving EA, Nicoll J, Graham DI, Dewar D. Increased tau immunoreactivity in oligodendrocytes following human stroke and head injury. *Neurosci Lett* 1996; 213: 189-92.
70. Irving EA, Yatsushiro K, McCulloch J, Dewar D. Rapid alteration of tau in oligodendrocytes after focal ischemic injury in the rat: involvement of free radicals. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 612-22.
71. Li S, Stys PK. Mechanisms of ionotropic glutamate receptor-mediated excitotoxicity in isolated spinal cord white matter. *J Neurosci* 2000; 20: 1190-8.
72. Sadowsky C, Volshteyn O, Schultz L, McDonald JW. Spinal cord injury. *Disabil Rehabil* 2002; 24: 680-7.
73. Petty MA, Wettstein JG. White matter ischaemia. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 31: 58-64.
74. Yam PS, Dewar D, McCulloch J. Axonal injury caused by focal cerebral ischemia in the rat. *J Neurotrauma* 1998; 15: 441-50.
75. Guizar-Sahagún G, García-López P, Espitia AL, Grijalva I, Franco-Bourland RE, Madrazo I. Transitory expression of NADPH diaphorase (NOS) in axonal swellings after spinal cord injury. *Neuroreport* 1998; 9: 2899-902.
76. Agrawal SK, Nashmi R, Fehlings MG. Role of L- and N-type calcium channels in the pathophysiology of traumatic spinal cord white matter injury. *Neuroscience* 2000; 99: 179-88.
77. De Keyser J, Sulter G, Luiten PG. Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right thing? *Trends Neurosci* 1999; 22: 535-40.
78. Salter MG, Fern R. NMDA receptors are expressed in developing oligodendrocyte processes and mediate injury. *Nature* 2005; 438: 1167-71.
79. Verkhatsky A, Kirshhoff F. NMDA Receptors in glia. *Neuroscientist* 2007; 13: 28-37.
80. Bakiri Y, Hamilton NB, Karadottir R, Attwell D. Testing NMDA receptor block as a therapeutic strategy for reducing ischaemic damage to CNS white matter. *Glia* 2008; 56: 233-40.
81. Stys PK, Lipton SA. White matter NMDA receptors: an unexpected new therapeutic target? *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 561-6.
82. Arias-Carrión O, Drucker-Colín R. Neurogénesis como estrategia terapéutica para regenerar el sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2007; 45: 739-45.
83. Kokovay E, Shen Q, Temple S. The incredible elastic brain: how neural stem cells expand our minds. *Neuron* 2008; 60: 420-9.

MECHANISMS OF SECONDARY DEGENERATION IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM DURING ACUTE NEURAL DISORDERS AND WHITE MATTER DAMAGE

Summary. Introduction. *Acute neurodegenerative diseases, including stroke and traumatic brain and spinal cord injury, possess an elevated worldwide incidence. Two distinct lesive patterns can be identified after these destructive events: primary damage, an early consequence of the primary pathological event, and secondary neural degeneration (SND), a group of pathological events inducing late degeneration in cells not or even only partially affected by the primary damage. This pathological mechanism is an important contributing factor for functional deficits and target for therapeutic approaches. Several factors are involved on the SND etiology, including excitotoxicity, inflammation, and oxidative stress. Aim. To review the main mechanisms underlying the SND occurring after acute neural disorders. Development. The more recent findings about the eliciting processes of SND degeneration are discussed, as well as their significance to degeneration of white matter tracts. Conclusions. The characterization of the events underlying SND is of fundamental importance for the development of new therapeutic approaches effective enough to decrease the functional deficits, contributing to the improvement of the quality of life of people suffering neurological diseases. These therapeutic approaches must be validated in experimental models of both brain and spinal cord diseases, which effectively simulate human neural disorders protecting both gray and white matters for a better neuroprotective efficacy. [REV NEUROL 2009; 48: 304-10]*

Key words. *Acute cerebral damage. Excitotoxicity. Inflammation. Neurodegeneration. Neuroprotection. White matter.*