

La enfermedad de Huntington: una visión biomolecular

J. Fernandes Leite

HUNTINGTON'S DISEASE: A BIMOLECULAR VISION

Summary. Introduction. *Huntington's disease is a genetic autosomal dominant progressive neurodegenerative disorder determined by mutation at the gene that codes for the protein huntingtin, whose function is unknown. Clinically hallmarked by chorea and behavioral disturbances, the diagnosis is confirmed by blood test for the disease's gene. Experimental models of the disease, and new tools for in vivo and in vitro investigation are contributing for understanding its pathophysiology. Development. The neurodegeneration is accomplished by apoptosis and predominantly strikes the striatum. Multiple evidence have emerged that oxidative stress, promoted by excess glutamate stimuli and iron deposits in the striatum play an important role, besides mitochondrial oxidative dysfunction and reduced blood cerebral perfusion. There is no curative therapy for Huntington's disease. Current treatment usually includes a neuroleptic for chorea and behavioral disturbances, and a serotonin-selective reuptake inhibitor when depression is present. There is a great hope that new knowledge about the pathophysiology of Huntington's disease will engage in a better treatment, but neurotransplantation is an alternative treatment under development. [REV NEUROL 2001; 32: 762-7]*

Key words. Apoptosis. CAG repeat. Neurodegeneration. Huntington's disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Huntington (EH) es una afección neurodegenerativa de carácter autosómico dominante, con penetración completa, cuya prevalencia es de 5 a 10 casos por cada 100.000 habitantes [1-3]. Las manifestaciones clínicas aparecen con mayor frecuencia entre los 35 y los 50 años de edad y se caracterizan por un cuadro progresivo de movimientos anormales e involuntarios de tipo coreico, que afectan con mayor frecuencia a los miembros inferiores y a la cara, relacionado con trastornos psiquiátricos y deterioro progresivo e irreversible de las funciones cognitivas [4]. La corea tiende a incapacitar, pero a medida que la enfermedad progresa se substituye lentamente por un cuadro de rigidez. Los trastornos psiquiátricos, como depresión, manía, perturbación obsesivo-compulsiva y ansiedad, pueden preceder a las manifestaciones motoras, mientras que las funciones cognitivas generalmente sólo se afectan en la fase más avanzada de la enfermedad, que evoluciona hacia un cuadro de demencia. El tiempo de vida media tras el inicio de las manifestaciones es de 15 a 20 años, y el óbito, frecuentemente, se produce por causa de aspiración o neumonía, trauma como consecuencia de una caída, o sepsis como consecuencia de úlceras de decúbito. La forma juvenil, o enfermedad de Westphal, que se manifiesta antes de los 20 años de edad y que corresponde al 10% de los casos, se produce con mayor frecuencia cuando el padre es el progenitor afectado (75 al 80% de los casos); se diferencia por presentar un menor tiempo de vida (aproximadamente ocho años), con predominio de la rigidez desde el principio y mayor probabilidad de convulsiones [1,4].

Estudios recientes permiten una comprensión mejor de la fisiopatología de la enfermedad, posibilitan una visión crítica del tratamiento actual y aportan nuevas esperanzas para un tratamiento más eficaz.

FISIOPATOGENIA

La EH es una de las ocho perturbaciones conocidas que se produ-

cen por mutaciones caracterizadas por el aumento del número de repeticiones del triplete CAG, el cual codifica el aminoácido glutamina. Las repeticiones de tripletes se encuentran generalmente en genes que codifican factores de transcripción (proteínas que regulan la expresión de otros genes) y en genes que regulan el desarrollo. En la EH, el gen afectado (*IT15*), localizado en el cromosoma 4, codifica la proteína huntingtina, con función aún desconocida, pero que posiblemente está implicada en el desarrollo embrionario normal, en la hematopoyesis y en la neurogénesis [5,6]. La huntingtina presenta normalmente hasta 35 residuos de glutamina en el extremo N-terminal, mientras que la forma mutante muestra 38 o más residuos y forma agregados cuya translocación hacia el núcleo parece ser un hecho crítico que induce la muerte neuronal por apoptosis (muerte celular programada) [7,8]. Las mutaciones por expansión de segmentos de trinucleótidos se denominan dinámicas o inestables, ya que tienden a aumentar de una generación a la siguiente. Como existe una relación inversa entre el tamaño de la expansión de un segmento de poliglutamina y la edad de aparición de las manifestaciones, en tales enfermedades puede producirse el fenómeno de 'anticipación', donde los descendientes presentan los síntomas a una edad anterior a la del progenitor afectado [5]. En la EH, la correlación clínica entre estos parámetros tan sólo es significativa para mutaciones con más de 60 o 70 repeticiones de CAG, pero, como la mayoría de los pacientes presentan entre 40 y 90 repeticiones, raramente se observa el fenómeno de la anticipación [1,9]. Al contrario que en otras enfermedades provocadas por la expansión de CAG, en la EH la inestabilidad de la mutación se produce cuando el padre es el progenitor afectado [5].

La neurodegeneración de la EH es algo selectiva, pues provoca una atrofia inicialmente más acusada en el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), lo que determina la dilatación de los ventrículos laterales. La atrofia cerebral es proporcional a la duración y a la gravedad de los síntomas [10] e implica activación de la apoptosis [11-14], acompañada por gliosis parcial [15]. Las hipótesis que tienden a explicar la muerte neuronal en la EH implican la disminución del metabolismo energético, alteraciones de la función mitocondrial, estrés oxidativo y neurotoxicidad con intervención de aminoácidos excitantes, como el glutamato, o por metabolitos endógenos del triptófano [16]. Es posible que diversos mecanismos se complementen en la promoción de la lesión celular.

Recibido: 14.09.00. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 07.12.00.

Servicio Médico del Ministério Público Federal. Brasília, Brasil.

Correspondencia: Dr. Júlio Fernandes Leite. SQN 214, Bloco E, Apto. 609. Asa Norte, Brasília, DF Brasil. CEP 70873-050. E-mail: julio1@pr1.mpf.gov.br

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Alteraciones del metabolismo energético y de la función mitocondrial

El cerebro consume una fracción elevada (20%) del oxígeno circulante en relación con su peso relativo (2%), ya que las neuronas presentan una actividad metabólica elevada y normalmente obtienen la energía, de manera casi exclusiva, a partir del metabolismo aeróbico de la glucosa, que depende fundamentalmente de la perfusión sanguínea. El proceso de fosforilación oxidativa mitocondrial constituye la principal vía de síntesis de ATP en condiciones aeróbicas y es la más eficaz. Consiste en el transporte de electrones a través de una cadena de cinco complejos enzimáticos localizados en la membrana mitocondrial interna, que se encuentran interrelacionados mediante moléculas del coenzima Q_{10} o del citocromoc. Este proceso tiene como misión oxidar los equivalentes reductores ($NADH$ y $FADH_2$) y canalizar el flujo de electrones hacia el aceptor final del hidrógeno, el oxígeno. La energía liberada en estas reacciones se utiliza para bombear protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana, generando un gradiente de pH a través de la membrana mitocondrial interna, cuya energía se emplea en la producción de ATP, a partir de ADP y fosfato inorgánico (Pi) [17].

En la EH se produce un déficit del 55% en la actividad de los complejos mitocondriales II y III y de un 25% del complejo IV, en el caudado y el putamen [8]. Los déficits del complejo II se caracterizan por la disminución de la oxidación de los sustratos dependientes del $FADH_2$, como el succinato, y en la oxidación normal de los dependientes del $NADH$, como el malato, mientras que el bloqueo del complejo III altera la oxidación de ambos. Pero cualquier déficit enzimático que afecta a la cadena respiratoria, independientemente de su localización, atañe de manera importante al metabolismo celular, limitando el ciclo del ácido cítrico y la oxidación del piruvato, que pasa a ser metabolizado a lactato y así se reduce la producción de ATP [17].

La cintigrafía computarizada (SPECT) muestra que en la EH tiene lugar una disminución de la perfusión sanguínea cerebral, detectada incluso en portadores presintomáticos de la mutación. En la forma adulta de la enfermedad, la disminución de la perfusión tiende a ser generalizada, mientras que en la enfermedad de Westphal se limita a los núcleos caudados, generalizándose a medida que la enfermedad progresa [18, 19]. Estudios realizados con tomografía por emisión de positrones de F-18 fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en pacientes con EH y portadores presintomáticos revelan la disminución del patrón típico de la actividad metabólica cerebral en los núcleos de la base, correlacionada con el grado de disfunción motora, así como en los lóbulos frontales y parietales [8]. Puede producirse un aumento en la concentración de lactato, una disminución del N-acetil-aspartato (NAA), un marcador de la integridad neuronal, y una disminución de la creatina y de la relación NAA/colina en el cuerpo estriado, que se ha puesto de manifiesto gracias a la resonancia magnética espectroscópica en pacientes y portadores presintomáticos de la mutación [20-22]. La disminución de la creatina se correlaciona con la expansión del CAG y con los déficits motores y cognitivos [22]. También se produce un aumento de la relación lactato/piruvato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes [23]. Las alteraciones del metabolismo energético pueden producirse en tejidos periféricos de los pacientes, que presentan una disminución de la relación fosfocreatina/Pi y de la actividad del complejo I mitocondrial en el músculo y las plaquetas. Las alteraciones metabólicas musculares se acompañan de alteraciones morfológicas en las fibras musculares, las cuales se presentan dentadas, anguladas y con aumento de las mitocondrias grandes con crestas anormales [8].

Existen, por lo tanto, numerosas evidencias de la implicación de la función mitocondrial y del metabolismo energético en la EH.

Estrés oxidativo

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son moléculas generadas principalmente en la mitocondria durante el transporte de electrones en la cadena de fosforilación oxidativa, que, antes de convertir el oxígeno en agua, originan los radicales superóxido (O_2^-) e hidroxilo (OH), además del peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ligados a las enzimas de la cadena. Casualmente, los electrones escapan de la cadena de oxidación y generan radicales libres [17]. La formación de radicales libres es responsable del consumo de cerca del 2% del oxígeno usado en la respiración [24]. Las ERO pueden generar reacciones en cadena con moléculas de todas las estructuras celulares, ya sean proteínas, lípidos de membrana, ácidos nucleicos, y alteran su función. Estas alteraciones se denominan de estrés oxidativo. Debido a su localización en la matriz mitocondrial, a la falta de histonas y a sus mecanismos de reparación limitados, el ADN mitocondrial es el blanco principal del ataque de las ERO [8, 25]. En la EH se produce un aumento de las deleciones del ADN mitocondrial en los lóbulos temporal y frontal de la corteza, así como un aumento de la concentración de 8-hidroxi-deoxiguanosina, un marcador de la lesión oxidativa del ADN, en el caudado y en la corteza frontal [16, 26, 27].

Los principales antioxidantes endógenos que actúan en el cerebro son las enzimas superóxido dismutasas ($SOD-CuZn$ y $SOD-Mn$) y el sistema glutatión [28]. Las SOD degradan el O_2^- y genera H_2O_2 . La peroxidasa del glutatión es una enzima dependiente de selenio y glutatión reducida, que cataliza la transformación de H_2O_2 en agua. La glutatión se oxida al regenerar la vitamina C, oxidada en la regeneración de la vitamina E. La glutatión reductasa es una enzima que regenera la glutatión reducida. Los antioxidantes endógenos inhiben la apoptosis neuronal, inducida por diversos estímulos, y su disfunción está relacionada con el desarrollo de la neurodegeneración, como sucede en la esclerosis lateral amiotrófica [29-31]. En la EH se produce un aumento en la concentración de glutatión oxidada en el caudado [8].

Metales de transición, como el hierro y el cobre, agravan el estrés oxidativo, puesto que, a través de las reacciones espontáneas de Fenton o Haber-Weiss, se originan más ERO [32]. El estriado normalmente presenta concentraciones relativamente elevadas de hierro, que aumentan con la edad. El estrés oxidativo, así como la reducción del pH intracelular, produce un aumento de la concentración de hierro libre, debido a la oxidación y transferencia desde la ferritina, y de enzimas dependientes de hierro [33, 34]. Los complejos mitocondriales I, II y III, cuyas actividades disminuyen en la EH, contienen enzimas dependientes del hierro [8, 26]. En la EH se produce un aumento precoz y significativo de la concentración de hierro en el cuerpo estriado [9, 33], lo que probablemente contribuye a la selectividad de la pérdida neuronal de la enfermedad.

La aconitasa es una enzima dependiente del hierro y, como tal, es inactivada cuando el ión hierro se transfiere por oxidación o por ataque de los radicales libres [35]. Participa en el ciclo del ácido cítrico que proporciona equivalentes reductores ($NADH$ y $FADH_2$), tanto en el citoplasma como en la matriz mitocondrial. Además de participar en la fosforilación oxidativa, los equivalentes reductores colaboran en la regeneración de los sistemas antioxidantes en los que participa el glutatión. En la EH, la actividad de la aconitasa se reduce un 92% en el núcleo caudado, un 73% en el putamen y un 48% en la corteza [36], disminuyendo el metabolismo energético y la actividad antioxidante neuronal. Por otro lado, la activi-

dad del enzima hemoxigenasa, que libera el hierro del grupo hemo y permite que sea metabolizado en bilirrubina, aumenta en la EH. La actividad hemoxigenasa aumenta en presencia de metales de transición y en situaciones de estrés oxidativo, considerándose un marcador del estrés mencionado anteriormente [27]. El hierro, por lo tanto, posiblemente participa en un ciclo perjudicial de retroalimentación del estrés oxidativo en la EH.

La reacción ferroxidasa permite el secuestro del hierro por la ferritina y se cataliza por la ceruloplasmina; esta última representa así un sistema antioxidante, pero en presencia del radical peroxinitrito se vuelve pro-oxidante, debido a la liberación de iones cobre, capaces de formar OH a partir de H₂O₂. Parece ser que la ceruloplasmina está implicada en la efusión del hierro celular, pues su déficit produce un aumento de la concentración de hierro en diversos órganos, principalmente en los núcleos de la base [37]. La concentración de la ceruloplasmina cerebral aumenta en la EH, precisamente en las áreas menos afectadas por la pérdida neuronal [38].

El ácido ascórbico, aunque sea directamente un antioxidante, en presencia de metales como el hierro y el cobre aumenta la producción de radicales libres, debido a su capacidad de reducir Fe³⁺ y Cu²⁺ en Fe²⁺ y Cu¹⁺ [32]. La concentración cerebral del ácido ascórbico es aproximadamente 10 veces mayor que la plasmática [39]. Por lo tanto, el uso de suplementos de ácido ascórbico con la finalidad de disminuir el estrés oxidativo en la EH podría ser perjudicial, debido al aumento de la concentración de hierro en las áreas afectadas.

Desequilibrio del circuito neuronal y neurotoxicidad

La expresión de la huntingtina no es exclusiva de las áreas cerebrales afectadas por la neurodegeneración. Se verifica que algún tipo de neurotransmisión puede contribuir en la pérdida neuronal preponderante en el cuerpo estriado [33]. En la EH, la pérdida de neuronas del cuerpo estriado que presentan receptores D2 de la dopamina hacen posible la inhibición gabérgica en la parte externa del globo pálido, provoca la desinhibición del tálamo y el exceso de excitación del tálamo sobre la corteza motora [1]. El aminoácido glutamato es el principal neurotransmisor excitante del sistema nervioso central y el cuerpo estriado recibe una densa estimulación glutamatérgica de la corteza. Las neuronas del estriado presentan receptores del glutamato en abundancia, principalmente los sensibles a la N-metil-D-aspartato (NMDA), que alteran la permeabilidad de los iones Ca²⁺, Na⁺ y K⁺. Los agonistas de los receptores de la NMDA provocan degeneración del cuerpo estriado y constituyen un modelo experimental de la EH [35].

El aumento de la liberación del glutamato en el estriado puede contribuir en el estrés oxidativo a través de la inhibición por competitividad de la absorción del aminoácido cisteína, cuya disponibilidad es un factor limitante en la síntesis de glutatión [40]; pero otros factores están implicados en la neurotoxicidad con intervención del glutamato. Modelos experimentales de la EH en animales transgénicos ponen de manifiesto un aumento de la sensibilidad al glutamato y potencial de reposo más despolarizado en el estriado [41]. La disminución en la producción neuronal de ATP, como sucede en la EH, determina el cierre de los canales y bombas iónicas dependientes de ATP, despolarizando la membrana y perjudicando la restauración del potencial de reposo. El bloqueo de los receptores NMDA por Mg²⁺, dependiente del potencial de membrana, se vuelve ineficaz, de manera que incluso bajas concentraciones de glutamato se vuelven capaces de activar a sus receptores, aumentando la concentración intracelular de Ca²⁺. El calcio puede participar en la muerte celular a través de mecanismos que implican la activación de la óxido nítrico sintetasa, la fosfolipasa A₂ (PLA₂), proteasa y

proteincinasas. El aumento de la producción de óxido nítrico, que origina el potente radical peroxinitrito, contribuye en el aumento del estrés oxidativo y en la concentración de hierro libre [8]. Igual que el Ca²⁺, la isquemia aumenta la actividad PLA₂, que resulta al aumentar la concentración de lípidos bioactivos como factor de activación plaquetaria (PAF) y prostaglandinas, que estimulan respectivamente la liberación de glutamato presináptico y en la glía, potenciando su excitotoxicidad [42,43]. El PAF también produce contracción de las arterias cerebrales, disminuyendo la perfusión sanguínea, y a través de la activación de la proteincinasa C estimula más la activación de PLA₂, constituyendo un ciclo vicioso que contribuye en la excitotoxicidad [44].

Otras áreas menos afectadas por la EH también presentan una alta densidad de receptores NMDA, como las capas superficiales de la neocorteza y del hipocampo. Mientras tanto, la elevada concentración de hierro en el estriado podría actuar de manera sinérgica con el glutamato, aumentando el estrés oxidativo [35]. El estrés oxidativo también contribuye en la excitotoxicidad del glutamato, ya que los radicales libres inhiben la captación del mismo por parte de las células de la glía, aumentando su concentración extracelular [45]. Por lo tanto, la neurotoxicidad inducida por glutamato está íntimamente relacionada con el estrés oxidativo.

Ciertos metabolitos endógenos del triptófano en la vía de la síntesis del dinucleótido de adenina y nicotinamida (NAD), las quinureninas, como el ácido quinolínico, pueden provocar la muerte neuronal debido al aumento de la producción de H₂O₂ y la excitotoxicidad por estímulo de los receptores del glutamato, lo cual estimuló el interés en la adopción de dietas restrictivas de triptófano en el tratamiento de la EH [46]. Sin embargo, la concentración cerebral de ácido quinolínico no aumenta en la EH y es bastante inferior a la necesaria para activar los receptores del glutamato [47,48]. Además, algunas quinureninas, como el ácido quinurénico, son antagonistas de los receptores del glutamato y estimulan la síntesis del factor del crecimiento neuronal, inhibiendo la excitotoxicidad [47,49]. La concentración cerebral del ácido quinurénico, que disminuye en la hipoglucemia y en la disfunción del metabolismo energético, disminuye en la EH [47,48]. Si se considera aún que el triptófano es el precursor de la serotonina, un importante neurotransmisor implicado en la modulación del afecto y la cognición; que el NAD es importante en el metabolismo oxidativo y en la regeneración de antioxidantes y que dos tercios del NAD se originan en el metabolismo del triptófano y apenas un tercio de la niacina, la restricción del triptófano probablemente sería perjudicial para la función neuronal, especialmente en la EH. La disminución del triptófano aún se relaciona con la recurrencia de la depresión, disminución de la actividad neuronal en varias áreas cerebrales, entre ellas el núcleo caudado, y la disminución de la formación de la memoria a largo plazo [50,51]. En la EH la concentración sérica del triptófano parece ser inversamente proporcional al déficit cognitivo y al tiempo de vida [52].

TRATAMIENTO ACTUAL

No hay un tratamiento actual curativo para la EH. El tratamiento se dirige hacia la reducción de la corea y de los trastornos psiquiátricos. Siempre que se presente, la depresión se ha de tratar, preferentemente, con antidepresivos de menor efecto anticolinérgico, con inhibidores de la provisión de la serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina o venlafaxina), nefazodona o trazodona [53].

El tratamiento de la corea se basa en el uso de inhibidores de los receptores D2 de la dopamina, como neurolépticos del grupo de las fenotiacinas (mesoridacina, tioridacina, acetofenacina y perfenaci-

na) o compuestos heterocíclicos (haloperidol, loxapina, molindona, pimocida y risperidona). Mientras tanto, debido a los importantes efectos colaterales de esos medicamentos, como la sedación, reducción de la función cognitiva, de la actividad motora y la hipotensión, su uso puede no ser justificable, excepto en casos de corea de gran amplitud y que causan caídas frecuentes [53]. La clozapina es un neuroléptico atípico, inhibidor de los receptores D1 de la dopamina, que puede proporcionar una discreta mejora de la corea y raramente produce discinesia tardía, pero su uso en la EH también es limitado debido a los efectos colaterales [54]. Otras indicaciones para el uso de neurolépticos en la EH son las perturbaciones psicóticas (delirios y alucinaciones), tratadas con dosis menores que las usadas en los trastornos psiquiátricos primarios y cuyo empleo puede suspenderse con la regresión de los síntomas [55].

Como los receptores D2 de la dopamina presinápticos normalmente inhiben la liberación del glutamato en las vías córtico-estriadas excitantes, los neurolépticos aumentan la liberación del glutamato en el estriado, lo cual puede relacionarse con el desarrollo de la discinesia tardía, un trastorno neurológico clínico y patológicamente semejante a la corea de la EH, provocada por el uso crónico de neurolépticos [56]. Además, tanto los neurolépticos convencionales como los atípicos producen un aumento de la actividad de los receptores del glutamato [57]. Por lo tanto, es posible que el uso crónico de neurolépticos en portadores de la EH contribuya a la pérdida neuronal.

Los medicamentos que inhiben la liberación de glutamato, como la lamotrigina y el riluzol, son capaces de disminuir la corea de la EH [58,59], así como las sustancias que inhiben los receptores del glutamato, como la remacemida [48].

Otra forma de tratamiento que va despertando interés es el trasplante de tejido cerebral embrionario o fetal [60]. Todavía existen importantes cuestiones técnicas y éticas que dificultan la terapia en esta dirección. Una alternativa, que aún no se ha desarrollado, sería el cultivo de tejidos de células neuronales viables para el trasplante [61].

PERSPECTIVAS

Los avances en la comprensión de los mecanismos implicados en la neurodegeneración en general y en la EH permiten vislumbrar estrategias de intervención alternativas al tratamiento actual, objetivando principalmente el retraso de la evolución de la enfermedad. Parece improbable que, en ausencia de una terapia específica para compensar la mutación, sea posible mejorar tantas alteraciones metabólicas a través de un tratamiento monoterapéutico.

El tocoferol es antioxidante y parece retrasar la evolución de la enfermedad e inhibir el acúmulo de hierro en los núcleos de la base, en un modelo experimental de neurodegeneración inducido por una neurotoxina [62,63]. La creatina mejora el metabolismo energético en modelos experimentales de la EH, atenuando la reducción de la producción de ATP, el aumento del ácido láctico y la muerte neuronal [64]. La coenzima Q₁₀ es antioxidante, inhibe la excitotoxicidad por glutamato *in vitro* y reduce la concentración de lactato en el estriado de pacientes con EH [8,23,65]. La nicotinamida, un precursor del NADH, aumenta el flujo sanguíneo cerebral, previene la disminución de la producción de ATP y el aumento de lactato, inducidos por neurotoxina en el cuerpo estria-

do, previene la lesión cerebral inducida por isquemia, inhibe la expresión de NOS en células de la glía y está bien tolerada [66,67].

El extracto de *Ginkgo biloba* podría ser beneficioso en diversos aspectos: desempeña una función antagonista a la PAF; posiblemente aumenta el flujo sanguíneo cerebral; mejora la función respiratoria mitocondrial en condiciones normales y en hipoxia, actuando sobre los complejos I y III [42,68]; inhibe la apoptosis neuronal inducida por peróxido de hidrógeno, glutamato y otros factores [69-71]; disminuye la relación glutamato/GABA en la corteza y en el hipocampo, a través de la activación de la enzima glutamato descarboxilasa, dependiente de la piridoxina [72], e inhibe la peroxidación lipídica inducida por el hierro [73].

El uso del litio no produce mejoras en la corea de la EH [74], pero el descubrimiento de su efecto protector contra la apoptosis inducida por glutamato, ácido quinolínico y otros factores, recomienda su aplicación en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas [75-77].

El papel central del hierro en el estrés oxidativo de la EH sugiere que el uso de quelantes del hierro o la dieta deficitaria en hierro, con el fin de mantener sus reservas en el límite inferior de la normalidad, podría ser útil como tratamiento antioxidante [78-80].

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie omega-3 (N-3) son componentes estructurales importantes de los fosfolípidos de membrana, concentrándose principalmente en la retina, cerebro y espermatozoides, y contribuyendo en la fluidez de la membrana. Producen dilatación arterial, a través de la síntesis del óxido nítrico en el endotelio. Inhiben la PLA₂, reduciendo la concentración de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (omega-6), como prostaglandinas, leucotrienos y PAF, además de originar eicosanoides menos activos [81]. Por consiguiente, en teoría, podrían reducir la excitotoxicidad con intervención del glutamato. Estudios con animales confirman que los ácidos grasos N-3 reducen la lesión cerebral inducida por isquemia o excitotoxicidad, así como la actividad dopaminérgica en el estriado y la actividad motora [82].

La deshidroepiandrosterona (DHEA) es un neuroesteroide antioxidante que presenta efectos neurotróficos e inhibe la peroxidación lipídica neuronal inducida por H₂O₂ y la neurotoxicidad inducida por el hierro, cobre o glutamato [83-86]. La melatonina es un antioxidante endógeno sintetizado a partir del triptófano y secretado por la glándula pineal. Administrado de manera periférica, se difunde rápidamente por los tejidos y ultrapasa fácilmente la barrera hematoencefálica, penetrando en las neuronas [87].

CONCLUSIONES

Los avances del conocimiento sobre la fisiopatogenia de la EH, obtenidos a través de estudios *in vitro* y *in vivo*, con modelos experimentales de la enfermedad o pacientes, sugieren la participación del estrés oxidativo, a través del aumento de estímulos glutamatérgicos y de la concentración de hierro en el cuerpo estriado, además de alteraciones de la perfusión sanguínea cerebral, de la función mitocondrial y del metabolismo energético. A pesar de estos avances, el tratamiento de la EH constituye aún un gran reto. Las expectativas giran en torno a la mejora del tratamiento a través de estrategias que versan sobre la neuroprotección o las técnicas de trasplante de tejido o células neuronales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bird TD. Alzheimer's disease and other primary dementias. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, eds. Principles of internal medicine. 14 ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 2348-55.
2. Rosenblatt A, Ranen NG, Nance MA, Paulsen JS. A physician's guide to the management of Huntington disease. Montreal: Huntington Society of Canada; 1999.
3. Burguera JA, Solís P, Salazar A. Estimación de la prevalencia de la en-

- fermedad de Huntington por el método de captura-recaptura en la Comunidad Valenciana. *Rev Neurol* 1997; 25: 1845-7.
4. Deus-Yela J, Pujol J, Espert R. Deterioro neuropsicológico en la enfermedad de Huntington. *Rev Neurol* 1997; 25: 1257-68.
 5. Margolis RL, McInnis MG, Rosenblat A, Ross CA. Trinucleotide repeat expansion and neuropsychiatric disease. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1019-31.
 6. Metzler M, Helgason CD, Dragatsis I, Zhang T, Gan L, Pineault N, et al. Huntingtin is required for normal hematopoiesis. *Hum Mol Genet* 2000; 12: 387-94.
 7. Petersen A, Mani K, Brundin P. Recent advances on the pathogenesis of Huntington's disease. *Exp Neurol* 1999; 157: 1-18.
 8. Grunewald T, Beal MF. Bioenergetics in Huntington's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 893: 203-13.
 9. Dexter DT, Jenner P, Schapira AH, Marsden CD. Alterations in levels of iron, ferritin, and other trace metals in neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Ann Neurol* 1992; 32 (Suppl): S94-100.
 10. Halliday GM, McRitchie DA, Macdonald V, Double KL, Trent RJ, McCusker E. Regional specificity of brain atrophy in Huntington's disease. *Exp Neurol* 1998; 154: 663-72.
 11. Portera-Cailliau C, Hedreen JC, Price DL, Koliatsos VE. Evidence for apoptotic cell death in Huntington disease and excitotoxic animal models. *J Neurosci* 1995; 15: 3775-87.
 12. Sawa A, Wiegand GW, Cooper J, Margolis RL, Sharp AH, Lawler JF Jr, et al. Increased apoptosis of Huntington disease lymphoblasts associated with repeat length-dependent mitochondrial depolarization. *Nat Med* 1999; 5: 1194-8.
 13. Sánchez I, Xu CJ, Juo P, Kakizaka A, Blenis J, Yuan J. Caspase-8 is required for cell death induced by expanded polyglutamine repeats. *Neuron* 1999; 22: 623-33.
 14. Liu YF. Expression of polyglutamine-expanded Huntingtin activates the SEK1-JNK pathway and induces apoptosis in a hippocampal neuronal cell line. *J Biol Chem* 1998; 273: 28873-7.
 15. Myers RH, Vonsattel JP, Paskevich PA, Kiely DK, Stevens TJ, Cupples LA, et al. Decreased neuronal and increased oligodendroglial densities in Huntington's disease caudate nucleus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50: 729-42.
 16. Jiménez-Jiménez FJ, Ortí-Pareja M, Molina-Arjona JA. Alteraciones mitocondriales en las enfermedades neurodegenerativas. *Rev Neurol* 1998; 26 (Supl 1): S112-7.
 17. Rubio JC, Martín MA, Del Hoyo P, De Bustos F, Campos Y, Arenas J. Déficit de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial. *Rev Neurol* 1998; 26 (Supl 1): S15-20.
 18. Hurlley RA, Jackson EF, Fisher RE, Taber KH. New techniques for understanding Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 173-5.
 19. Harris GJ, Codori AM, Lewis RF, Schmidt E, Bedi A, Brandt J. Reduced basal ganglia blood flow and volume in pre-symptomatic, gene-tested persons at risk for Huntington's disease. *Brain* 1999; 122: 1667-78.
 20. Rudkin TM, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. *Arch Neurol* 1999; 56: 919-26.
 21. Jenkins BG, Rosas HD, Chen YC, Makabe T, Myers R, MacDonald M, et al. 1H NMR spectroscopy studies of Huntington's disease: correlations with CAG repeat numbers. *Neurology* 1998; 50: 1357-65.
 22. Sánchez-Pernaute R, García-Segura JM, Alba AB, Víaño J, Yébenes JG. Clinical correlation of striatal 1H MRS changes in Huntington's disease. *Neurology* 1999; 53: 806-12.
 23. Koroshetz WJ, Jenkins BG, Rosen BR, Beal MF. Energy metabolism defects in Huntington's disease and effects of coenzyme Q₁₀. *Ann Neurol* 1997; 41: 160-5.
 24. Floyd RA. Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 236-45.
 25. Graff C, Clayton DA, Larsson NG. Mitochondrial medicine-recent advances. *J Intern Med* 1999; 246: 11-23.
 26. Schapira AH. Mitochondrial involvement in Parkinson's disease, Huntington's disease, hereditary spastic paraplegia and Friedreich's ataxia. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1410: 159-70.
 27. Browne SE, Ferrante RJ, Beal MF. Oxidative stress in Huntington's disease. *Brain Pathol* 1999; 9: 147-63.
 28. Pavón N, Vidal L, Blanco L, Álvarez-Fonseca P, Torres-Montoya A, Lorigados L, et al. Factores que desencadenan la muerte neuronal en enfermedades neurodegenerativas. *Rev Neurol* 1998; 26: 554-60.
 29. Keller JN, Kindy MS, Holtsberg FW, St Clair DK, Yen HC, Germeyer A, et al. Mitochondrial manganese superoxide dismutase prevents neural apoptosis and reduces ischemic brain injury: suppression of peroxynitrite production, lipid peroxidation, and mitochondrial dysfunction. *J Neurosci* 1998; 18: 687-97.
 30. Greenlund LJ, Deckwerth TL, Johnson EM Jr. Superoxide dismutase delays neuronal apoptosis: a role for reactive oxygen species in programmed neuronal death. *Neuron* 1995; 14: 303-15.
 31. Apostolski S, Marinikovic Z, Nikolic A, Blagojevic D, Spasic MB, Michelson AM. Glutathione peroxidase in amyotrophic lateral sclerosis: the effects of selenium supplementation. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1998; 17: 325-9.
 32. Buettner GR, Jurkiewicz BA. Catalytic metals, ascorbate and free radicals: combinations to avoid. *Radiat Res* 1996; 145: 532-41.
 33. Bartzokis G, Cummings J, Perlman S, Hance DB, Mintz J. Increased basal ganglia iron levels in Huntington disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 569-74.
 34. Siesjo BK, Bendek G, Koide T, Westerberg E, Wieloch T. Influence of acidosis on lipid peroxidation in brain tissues in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 253-8.
 35. Gardner PR. Superoxide-driven aconitase FE-S center cycling. *Biosci Rep* 1997; 17: 33-42.
 36. Tabrizi SJ, Cleeter MW, Xuereb J, Taanman JW, Cooper JM, Schapira AH. Biochemical abnormalities and excitotoxicity in Huntington's disease brain. *Ann Neurol* 1999; 45: 25-32.
 37. Harris ZL, Durley AP, Man TK, Gitlin JD. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 10812-7.
 38. Loeffler DA, LeWitt PA, Juneau PL, Sima AA. Increased regional brain concentrations of ceruloplasmin in neurodegenerative disorders. *Brain Res* 1996; 738: 265-74.
 39. Agus DB, Gambhir SS, Partridge WM, Spielholz C, Baselga J, Vera JC. Vitamin C crosses the blood-brain barrier in the oxidized form through the glucose transporters. *J Clin Invest* 1997; 100: 2842-8.
 40. Froissard P, Monroq H, Duval D. Role of glutathione metabolism in the glutamate-induced programmed cell death of neuronal-like PC12 cells. *Eur J Pharmacol* 1997; 326: 93-9.
 41. Levine MS, Klapstein GJ, Koppel A, Gruen E, Cepeda C, Vargas ME, et al. Enhanced sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor activation in transgenic and knockin mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci Res* 1999; 58: 515-32.
 42. Bazan NG. The neuromessenger platelet-activating factor in plasticity and neurodegeneration. *Prog Brain Res* 1998; 118: 281-91.
 43. Sanzgiri RP, Araque A, Hayden PG. Prostaglandin E(2) stimulates glutamate receptor-dependent astrocyte neuromodulation in cultured hippocampal cells. *J Neurobiol* 1999; 41: 221-9.
 44. Nogami K, Hirashima Y, Endo S, Takaku A. Involvement of platelet-activating factor (PAF) in glutamate neurotoxicity in rat neuronal cultures. *Brain Res* 1997; 754: 72-8.
 45. Piani D, Frei K, Pfister HW, Fontana A. Glutamate uptake by astrocytes is inhibited by reactive oxygen intermediates but not by other macrophage-derived molecules including cytokines, leukotrienes or platelet-activating factor. *J Neuroimmunol* 1993; 48: 99-104.
 46. Pascoe M. Huntington's disease and low tryptophan diet. *Med Hypotheses* 1993; 41: 325-6.
 47. Moroni F. Tryptophan metabolism and brain function: focus on kynurenine and other indole metabolites. *Eur J Pharmacol* 1999; 375: 87-100.
 48. Doble A. The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease: implications for therapy. *Pharmacol Ther* 1999; 81: 163-221.
 49. Stone TW. Development and therapeutic potential of kynurenic acid and kynurenic derivatives for neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 149-54.
 50. Smith KA, Morris JS, Friston KJ, Cowen PJ, Dolan RJ. Brain mechanisms associated with depressive relapse and associated cognitive impairment following acute tryptophan depletion. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 525-9.
 51. Riedel WJ, Klaassen T, Deutz NE, Van Someren A, Van Praag HM. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 141: 362-9.
 52. Leblhuber F, Walli J, Jellinger K, Tilz GP, Widner B, Laccone F, et al. Activated immune system in patients with Huntington's disease. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 747-50.
 53. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9 ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 431-59.
 54. Van Vugt JP, Siesling S, Vergeer M, Van der Velde EA, Roos RA. Clozapine versus placebo in Huntington's disease: a double blind randomized comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 35-9.
 55. Standaert DG, Young AB. Treatment of central nervous system degenerative disorders. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9 ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 503-17.
 56. Tsai G, Goff DC, Chang RW, Flood J, Baer L, Coyle JT. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1207-13.
 57. Banerjee SP, Zuck LG, Yablonsky-Alter E, Lidsky TI. Glutamate agonist activity: implications for antipsychotic drug action and schizophrenia. *Neuroreport* 1995; 6: 2500-4.
 58. Kremer B, Clark CM, Almqvist EW, Raymond LA, Graf P, Jacova C, et al. Influence of lamotrigine on progression of early Huntington disease: a randomized clinical trial. *Neurology* 1999; 53: 1000-11.
 59. Rosas HD, Koroshetz WJ, Jenkins BG, Chen YI, Hayden DL, Beal MF, et al. Riluzole therapy in Huntington's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 326-30.

60. Kopyov OV, Jacques S, Lieberman A, Duma CM, Eagle KS. Safety of intra-atrial neurotransplantation for Huntington's disease patients. *Exp Neurol* 1998; 149: 97-108.
61. Hurlbert MS, Gianani RL, Hutt C, Freed CR, Kaddis FG. Neural transplantation of hNT neurons for Huntington's disease. *Cell Transplant* 1999; 8: 143-51.
62. Peyser CE, Folstein M, Chase GA, Starkstein S, Brandt J, Cockrell JR, et al. Trial of d-alpha-tocopherol in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1771-5.
63. Lan J, Jiang DH. Desferrioxamine and vitamin E protect against iron and MPTP-induced neurodegeneration in mice. *J Neural Transm* 1997; 104: 469-81.
64. Matthews RT, Yang L, Jenkins BG, Ferrante RJ, Rosen BR, Kaddurah-Daouk R, et al. Neuroprotective effects of creatine and cyclocreatine in animal models of Huntington's disease. *J Neurosci* 1998; 18: 156-63.
65. Overvad K, Diamant B, Holm L, Holmer G, Mortensen SA, Stender S. Coenzyme Q₁₀ in health and disease. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 764-70.
66. Ayoub IA, Lee EJ, Ogilvy CS, Beal MF, Maynard KI. Nicotinamide reduces infarction up to two hours after the onset of permanent focal cerebral ischemia in Wistar rats. *Neurosci Lett* 1999; 259: 21-4.
67. Fujimura M, Tominaga T, Yoshimoto T. Nicotinamide inhibits inducible nitric oxide synthase mRNA in primary rat glial cells. *Neurosci Lett* 1997; 228: 107-10.
68. Janssens D, Remacle J, Drieu K, Michiels C. Protection of mitochondrial respiration activity by bilobalide. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 109-19.
69. Ahlemeyer B, Mowes A, Krieglstein J. Inhibition of serum deprivation - and staurosporine- induced neuronal apoptosis by Ginkgo biloba extract and some of its constituents. *Eur J Pharmacol* 1999; 367: 423-30.
70. Wei T, Ni Y, Hou J, Chen C, Zhao B, Xin W. Hydrogen peroxide-induced oxidative damage and apoptosis in cerebellar granule cells: protection by ginkgo biloba extract. *Pharmacol Res* 2000; 41: 427-33.
71. Kobayashi MS, Han D, Packer L. Antioxidants and herbal extracts protect HT-4 neuronal cells against glutamate-induced cytotoxicity. *Free Radic Res* 2000; 32: 115-24.
72. Sasaki K, Hatta S, Haga M, Ohshika H. Effects of bilobalide on gamma-aminobutyric acid levels and glutamic acid decarboxylase in mouse brain. *Eur J Pharmacol* 1999; 367: 165-73.
73. Dumont E, D'Arbigny P, Nouvelot A. Protection of polyunsaturated fatty acids against iron-dependent lipid peroxidation by a Ginkgo biloba extract (EGB 761). *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17: 83-8.
74. Vestergaard P, Baastrup PC, Petersson H. Lithium treatment of Huntington's chorea. A placebo-controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 1977; 56: 183-8.
75. Chen RW, Chuang DM. Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity. *J Biol Chem* 1999; 274: 6039-42.
76. Chalecka-Franaszek E, Chuang DM. Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 8745-50.
77. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 1999; 46: 929-40.
78. Sarco DP, Becker J, Palmer C, Sheldon RA, Ferrero DM. The neuroprotective effect of deferoxamine in the hypoxic-ischemic immature mouse brain. *Neurosci Lett* 2000; 282: 113-6.
79. Miyajima H, Fujimoto M, Kohno S, Kaneko E, Gitlin JD. CSF abnormalities in patients with aceruloplasminemia. *Neurology* 1998; 51: 1188-90.
80. Polla BS. Therapy by taking away: the case of iron. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 1345-9.
81. Kishida E, Yano M, Kasahara M, Masuzawa Y. Distinctive inhibitory activity of docosahexaenoic acid against sphingosine-induced apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1391: 401-8.
82. Reiton JK, Strijbos PJ, Cooper AL, Rothwell NJ. Dietary N-3 fatty acids inhibit ischaemic and excitotoxic brain damage in the rat. *Brain Res Bull* 1993; 32: 223-6.
83. Robel P, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA) is a neuroactive neurosteroid. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 774: 82-110.
84. Cardounel A, Regelson W, Kalimi M. Dehydroepiandrosterone protects hippocampal neurons against neurotoxin-induced cell death: mechanism of action. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 145-9.
85. Bastianetto S, Ramassamy C, Poirier J, Quirion R. Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 66: 35-41.
86. Kimonides VG, Khatibi NH, Svendsen CN, Sofroniew MV, Herbert J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 1852-7.
87. Reiter RJ, Cabrera J, Sainz RM, Mayo JC, Manchester LC, Tan DX. Melatonin as a pharmacological agent against neuronal loss in experimental models of Huntington's disease, Alzheimer's disease and Parkinsonism. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 890: 471-85.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON: UNA VISIÓN BIOMOLECULAR

Resumen. Introducción. La enfermedad de Huntington es una dolencia neurodegenerativa hereditaria de carácter autosómico dominante, que se caracteriza por movimientos involuntarios (corea) y demencia progresiva, sin tratamiento curativo. Objetivo. El objetivo de este trabajo es, a través del análisis del conocimiento disponible sobre los mecanismos implicados en la neurodegeneración de la enfermedad, ofrecer una visión crítica sobre el tratamiento convencional y, fundamentalmente, aportar nuevas estrategias de intervención. Desarrollo. La neurodegeneración de la enfermedad de Huntington implica apoptosis, que afecta principalmente a los núcleos de la base y está acompañada por: 1. Disminución de la perfusión sanguínea cerebral; 2. Disminución de la actividad metabólica, con aumento de la concentración de lactato; 3. Disfunción de los complejos mitocondriales II y III; 4. Acúmulo de hierro, y 5. Excitotoxicidad por desinhibición de los estímulos glutamatérgicos córtico-estriados. El acúmulo de hierro y la excitotoxicidad con intervención del glutamato posiblemente actúan de modo sinérgico, aumentando el estrés oxidativo en el cuerpo estriado. La participación de metabolitos del triptófano es cuestionable. El tratamiento de la corea con inhibidores de los receptores D2 de la dopamina es útil en algunos casos, pero posiblemente produce un aumento de la concentración del glutamato en el cuerpo estriado y, como ocurre con los neurolépticos atípicos, aumenta la actividad de los receptores del glutamato, pudiendo así contribuir en la excitotoxicidad. Mientras se desarrolla la técnica de tratamiento que consiste en el trasplante de tejido cerebral, el uso de antioxidantes, como la coenzima Q₁₀ y el tocoferol, así como de suplementos nutricionales, como la creatina y la nicotinamida, además de la restricción nutricional del hierro y el uso de quelantes del hierro, merecen especial atención como estrategias que no son mutuamente excluyentes y de bajo coste en la prevención de la neurodegeneración de la enfermedad de Huntington. [REV NEUROL 2001; 32: 762-7]

Palabras clave. Apoptosis. Enfermedad de Huntington. Neurodegeneración. Repetición del triplete CAG.

DOENÇA DE HUNTINGTON: UMA VISÃO BIOMOLECULAR

Resumo. Introdução. A doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa hereditária de carácter autossômico dominante, que se caracteriza por movimentos involuntários (coréia) e demência progressiva, sem tratamento curativo. Objectivo. O objectivo deste trabalho é, através da análise do conhecimento disponível sobre os mecanismos envolvidos na neurodegeneração da doença, lançar uma visão crítica sobre o tratamento convencional e, principalmente, sugerir novas estratégias de intervenção. Desenvolvimento. A neurodegeneração da doença de Huntington envolve apoptose, afeta principalmente os núcleos da base e é acompanhada por: 1. Diminuição da perfusão sanguínea cerebral; 2. Diminuição da actividade metabólica, com aumento da concentração de lactato; 3. Disfunção de complexos enzimáticos mitocondriais II e III; 4. Acúmulo de ferro, e 5. Excitotoxicidade por desinibição de estímulos glutamatérgicos córtico-estriais. O acúmulo de ferro e a excitotoxicidade mediada por glutamato possivelmente atuam de modo sinérgico aumentando o estresse oxidativo no estriado. A participação de metabolitos de triptofano é questionável. O tratamento da coréia com inibidores de receptores D2 de dopamina é útil em casos seleccionados, mas possivelmente produz aumento da concentração de glutamato no estriado e, assim como os neurolépticos atípicos, aumenta a actividade dos receptores de glutamato, podendo contribuir para a excitotoxicidade. Enquanto a técnica de tratamento através de transplante de tecido cerebral se desenvolve, o uso de antioxidantes, como coenzima Q₁₀ e tocoferol, de suplementos nutricionais, como creatina e nicotinamida, além de restrição nutricional de ferro ou uso de quelantes de ferro, merecem atenção como estratégias não mutuamente excluentes e de baixo custo na prevenção da neurodegeneração da doença de Huntington. [REV NEUROL 2001; 32: 762-7]

Palavras chave. Apoptose. Doença de Huntington. Neurodegeneração. Repetição do triplete CAG.