



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

ANÁLISIS DEL PAPEL PROTECTOR DE LOS POLIFENOLES EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Alumno: María Paz Garrancho Barnés

Octubre, 2014



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

ANÁLISIS DEL PAPEL PROTECTOR DE LOS POLIFENOLES EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Alumno: María Paz Garrancho Barnés

Octubre, 2014

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. ABSTRACT.....	5
2. RESUMEN	6
3. INTRODUCCIÓN	7
4. ESTRUCTURA Y CLASIFICACIÓN DE LOS POLIFENOLES.....	9
4.1 Ácidos fenólicos	9
4.2 Flavonoles	10
4.1.1 Flavonoles	10
4.1.2 Flavonas	11
4.1.3 Flavanonas	11
4.1.4 Isoflavonas.....	12
4.1.5 Antocianidinas	13
4.1.5 Flavonoles	14
4.3 Amidas polifenólicos	15
4.4 Otros polifenoles.....	15
5. PRINCIPALES MECANISMOS DE DAÑO CELULAR EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.....	17
5.1. Estrés oxidativo	17
5.2. Agregación amiloide	19
5.3. Metales pesados.....	20
6. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	21
6.1 Patogenia de la enfermedad.....	21
6.2 Papel protector de los polifenoles en la enfermedad de Alzheimer .	22
6.2.1 Polifenoles del té verde.....	22
6.2.2 Cúrcuma	23
6.2.3 Resveratrol	24
6.2.4 Ácido tánico	24
6.2.5 Ácido ferúlico	24

6.2.6 Polifenoles del vino (<i>Miricetina, Morin, quercetina, catequina, epicatequina, kaempferol</i>).....	24
6.2.7 <i>Silibinina</i>	25
6.2.8 <i>Baicaleina</i>	25
7. ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	26
7.1 Patogenia de la enfermedad.....	26
7.2 Papel protector de los polifenoles en la enfermedad de Parkinson .	27
7.2.1 <i>Resveratrol y Oxyresveratrol</i>	27
7.2.2 <i>Ácido tánico y ácido ferúlico</i>	28
7.2.3 <i>Quercetina</i>	28
7.2.4 <i>Baicaleina</i>	28
7.2.5 <i>Kaempferol</i>	28
7.2.6 <i>Cúrcuma</i>	29
7.2.7 <i>Polifenoles del té verde</i>	29
7.2.8 <i>Otros polifenoles</i>	29
8. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	31
8.1 Patogenia de la enfermedad.....	31
8.2 Papel protector de los polifenoles en la enfermedad de Huntington	31
8.2.1 <i>Polifenoles del té verde</i>	31
8.2.2 <i>Resveratrol</i>	32
8.2.3 <i>Fisetina</i>	32
8.2.4 <i>Naringenina y Hesperidina</i>	33
8.2.5 <i>Cúrcuma</i>	33
9. OBSERVACIONES FINALES.....	34
10. POSIBLES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	35
11. BIBLIOGRAFIA	36

1. ABSTRACT

In just a century the human population has shown a staggering increase in global life expectancy. However, the progressive increase in life expectancy has led to a significant increase in diseases associated with aging.

Oxidative stress plays a crucial role in the pathophysiology of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's. In these diseases it has been observed an increase in markers of oxidative damage, which involves oxidation of proteins, lipids, DNA and RNA.

Increased generation of reactive oxygen species, a deficit in antioxidant defenses, as well as the decrease in the efficiency of DNA repair mechanisms, proteolysis, and the loss of regulation of the immune system are factors contributing to increased oxidative stress which, in turn, lead to a progressive brain damage.

In recent years, numerous studies have supported the beneficial effects of polyphenols intake on health. Polyphenols are bioactive compounds found in plants and many of their effects are primarily due to their antioxidant properties.

The aim this bibliographic work, is to review the recent advances in the therapeutic role of polyphenols on different experimental models of Alzheimer's, Parkinson's and Huntington. Secondly, will review the mechanisms of action of those phenolic compounds which have shown a greater involvement in the development and progression of these neurodegenerative diseases.

2. RESUMEN

En apenas un siglo se ha mostrado un asombroso aumento en la esperanza de vida mundial. No obstante, el progresivo incremento de la esperanza de vida ha traído consigo un importante aumento de las enfermedades asociadas al envejecimiento.

El estrés oxidativo juega un papel crucial en la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas como: Alzheimer, Parkinson y Huntington. En estas enfermedades se ha observado un incremento de marcadores de daño oxidativo, los cuales involucran oxidación de proteínas, lípidos, ADN e incluso de ARN.

El incremento en la generación de especies reactivas de oxígeno, un déficit en las defensas antioxidantes, así como la disminución en la eficiencia de los mecanismos de reparación del ADN, la proteólisis, y la pérdida de regulación del sistema inmune son factores que contribuyen al aumento del estrés oxidativo y llevan al daño cerebral progresivo.

En los últimos años, numerosos estudios han avalado los efectos beneficiosos de la ingesta de polifenoles sobre la salud. Los polifenoles son compuestos bioactivos que se encuentran en los vegetales y muchos de sus efectos son fundamentalmente consecuencia de sus propiedades antioxidantes.

Con este trabajo de revisión bibliográfica, lo que se pretende en primer lugar es conocer los avances en el papel terapéutico de los polifenoles en modelos celulares y animales así como en estudios *in vitro* de las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington. En segundo lugar, se revisarán los mecanismos de actuación de aquellos compuestos fenólicos en los que se haya demostrado una mayor implicación en el desarrollo y progresión de estas enfermedades neurodegenerativas.

3. INTRODUCCIÓN

Trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y el mal de Huntington representan un problema clínico creciente de la salud pública en los países desarrollados con una importante carga socioeconómica [1].

La enfermedad de Alzheimer (EA), es un trastorno neurodegenerativo relacionado con la edad caracterizado clínicamente por la pérdida progresiva de la memoria y las funciones cognitivas. La EA se define por la acumulación de dos tipos de material fibroso: el péptido β -amiloide extracelular depositado en las placas seniles y la proteína tau anormal e hiperfosforilada que constituye las marañas neurofibrilares a nivel intracelular [2].

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo muy común que se caracteriza por la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y la simultánea pérdida de terminales nerviosas dopaminérgicas en el caudado-putamen, que es la principal área de proyección de las neuronas de la sustancia negra. Los pacientes con EP presentan temblor en reposo, movimientos lentos (bradiquinesia), rigidez, e inestabilidad postural [3].

La enfermedad de Huntington (EH) está determinada en el ámbito genético. La condición es autosómica dominante y resulta en el deterioro de neuronas del caudado y putamen, con un desarrollo progresivo de anormalidades conductuales, alteraciones cognitivas y movimientos espasmódicos involuntarios. Todas estas características clínicas son manifestaciones físicas de una mutación genética en el cromosoma 4, que produce una expansión anormal de repeticiones CAG en la región codificante del gen que codifica la proteína "huntingtina" [4].

Aunque cada una de las enfermedades antes mencionadas difieren en las vías y estructuras involucradas, también tienen características en común que incluyen inflamación, mutaciones genéticas, agregados inapropiados de proteínas (cuerpos de Lewy, placas amiloides), activación glial, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo [5]. Estos procesos finalmente conducen a la muerte neuronal y desempeñan un papel fundamental en el deterioro progresivo que presentan los pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

En los últimos años numerosos estudios han avalado los efectos beneficiosos de la ingesta de polifenoles sobre la salud [6]. Aunque frecuentemente estos efectos se atribuyen a las propiedades antioxidantes que presenta este grupo de compuestos [1], existen cada vez más evidencias que apoyan el papel beneficioso de muchos polifenoles mediante otras vías de acción independiente a su capacidad antioxidante. En este trabajo, se revisarán los principales mecanismos de daño progresivo que ocurren en cada una de las enfermedades neurodegenerativas mencionadas así como posibles implicaciones en la neuroprotección por compuestos fenólicos, analizando en cada caso el papel de estrés oxidativo, la agregación amiloide y más mecanismos de daño celular.

Los compuestos fenólicos son el grupo más extenso de sustancias no energéticas presentes en los alimentos de origen vegetal. En los últimos años se ha demostrado que una dieta rica en polifenoles vegetales puede mejorar la salud y disminuir la incidencia de enfermedades neurodegenerativas [7].

La capacidad de los polifenoles para modular la actividad de diferentes enzimas, y para interferir consecuentemente en mecanismos de señalización y en distintos procesos celulares, puede deberse, al menos en parte, a las características fisicoquímicas de estos compuestos, que les permiten participar en distintas reacciones metabólicas celulares de óxido-reducción. Así sus propiedades antioxidantes justifican muchos de sus efectos beneficiosos [7]. Esta revisión presenta información sobre el origen, la estructura y la distribución de los polifenoles. Se incluyen en ella algunos de los datos actuales sobre la biodisponibilidad de estos compuestos, y se recopilan los estudios más recientes que avalan los efectos beneficiosos de los mismos a nivel neuronal.

4. ESTRUCTURA Y CLASIFICACIÓN DE LOS POLIFENOLES

En la naturaleza existe una amplia variedad de compuestos que presentan una estructura molecular caracterizada por la presencia de uno o varios anillos fenólicos. Estos compuestos podemos denominarlos polifenoles. Se originan principalmente en las plantas, que los sintetizan en gran cantidad, como producto de su metabolismo secundario. Existen varias clases y subclases de polifenoles que se definen en función del número de anillos fenólicos que poseen y de los elementos estructurales que presentan estos anillos. Los principales grupos de polifenoles son: ácidos fenólicos (derivados del ácido hidroxibenzoico o del ácido hidroxicinámico), estilbenos, lignanos, alcoholes fenólicos y flavonoides.

4.1 Ácidos fenólicos

Los ácidos fenólicos son compuestos polifenólicos no flavonoides que se pueden dividir en dos tipos principales, ácido benzoico y derivados del ácido cinámico basados en C1-C6 y C3-C6 cadenas principales (Figura 1) [8]. Mientras que las frutas y verduras contienen muchos ácidos fenólicos, en granos y semillas, particularmente en salvado, los ácidos fenólicos están a menudo en la forma ligada [9, 10]. Estos ácidos fenólicos sólo pueden ser liberados o hidrolizados por hidrólisis ácida o alcalina, o por enzimas.

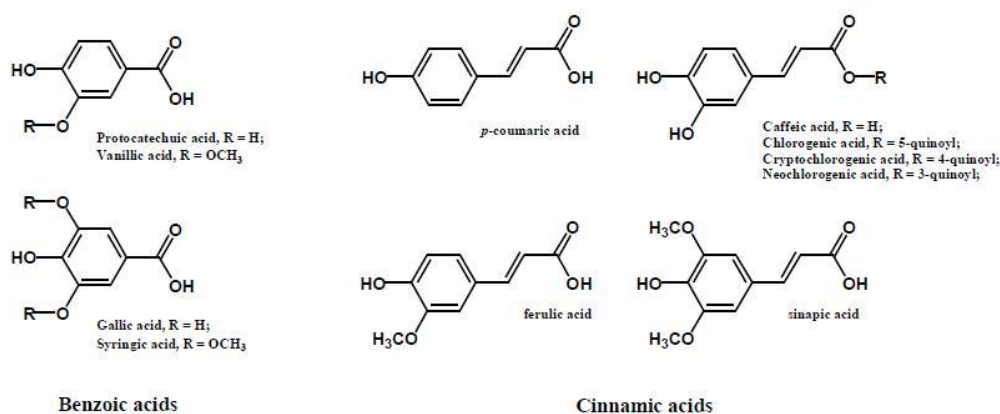


Figura 1. Ácidos fenólicos típicos en los alimentos: Izquierda, ácidos benzoicos; derecho, ácidos cinámicos.

4.2 Flavonoles

Los flavonoides, nombre que deriva del latín “flavus”, cuyo significado es “amarillo”, constituyen la subclase de polifenoles más abundante dentro del reino vegetal. El científico húngaro Albert Szent-Györgyi, premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1937, los descubrió en el siglo pasado cuando aisló de la cáscara de limón una sustancia, la citrina, y demostró que su consumo regulaba la permeabilidad de los capilares.

Los flavonoides son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común difenilpirano (C₆-C₃-C₆'), compuesto por dos anillos fenilo (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano heterocíclico. Los flavonoides se encuentran mayoritariamente como glucósidos, pero también pueden aparecer en forma libre (también llamados agliconas flavonoides). Además, se pueden presentar como sulfatos, dímeros ó polímeros. Existen varios subgrupos de flavonoides. La clasificación de estos compuestos se hace en función del estado de oxidación del anillo heterocíclico (anillo C) y de la posición del anillo B. Dentro de cada familia existen una gran variedad de compuestos, que se diferencian entre sí por el número y la posición de los grupos hidroxilos, y por los distintos grupos funcionales que pueden presentar (metilos, azúcares, ácidos orgánicos). Los principales subgrupos de compuestos flavonoides son: flavonoles, flavonas, flavanonas (dihidroflavonas), isoflavonas, antocianidinas y flavanoles [11].

4.1.1 Flavonoles

Los flavonoles se caracterizan por poseer un grupo ceto en el carbono C₄ y una insaturación entre los carbonos C₂ y C₃. Poseen además un grupo hidroxilo adicional en el carbono C₃. Representan el grupo más ubicuo de polifenoles presente en los alimentos. La quercetina es el compuesto más representativo. Las principales fuentes de flavonoles son las verduras y las frutas. El té y el vino son también alimentos ricos en flavonoles [7] (Figura 2).

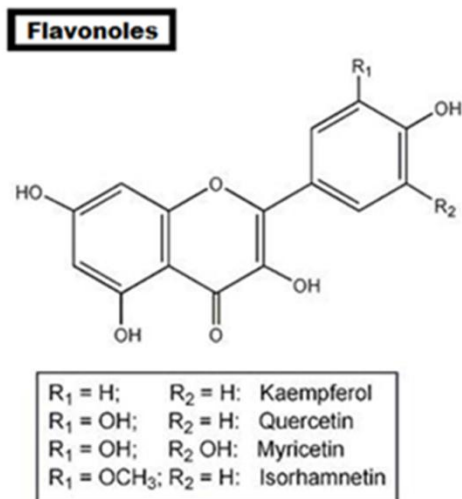


Figura 2. Núcleo estructural del grupo de flavonoides, flavonoles, y ejemplos de algunos compuestos característicos de este grupo [7]

4.1.2 Flavonas

Las flavonas poseen un grupo ceto en el carbono C4 y una insaturación entre los carbonos C2 y C3. Son los flavonoides menos abundantes en los alimentos. Perejil y apio representan la única fuente comestible de flavonas [7] (Figura 3).

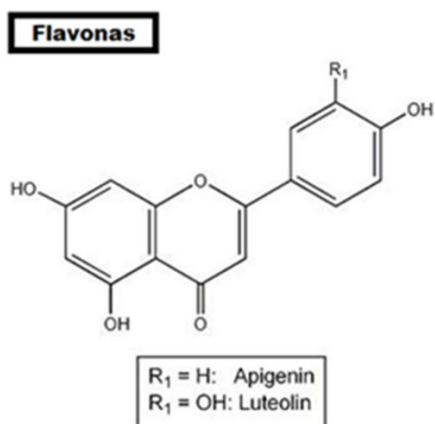


Figura 3. Núcleo estructural del grupo de flavonoides, flavonas, y ejemplos de algunos compuestos característicos de este grupo [7]

4.1.3 Flavanonas

Las flavanonas son análogos de las flavonas con el anillo C saturado. Se glucosilan principalmente por la unión de un disacárido en el carbono C7. Constituyen un grupo minoritario en los alimentos. Las flavanonas aparecen a

altas concentraciones en cítricos y en tomates, y también se encuentran en ciertas plantas aromáticas como la menta [7] (Figura 4).

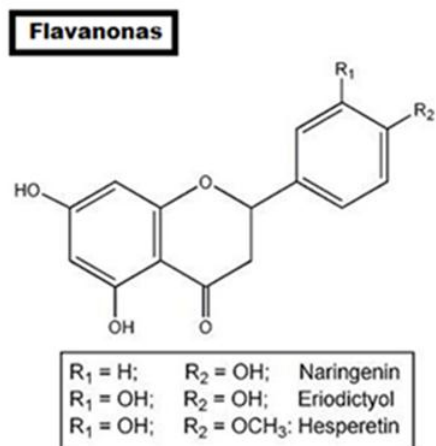


Figura 4. Núcleo estructural del grupo de flavonoides, flavanonas, y ejemplos de algunos compuestos característicos de este grupo [7]

4.1.4 Isoflavonas

Las isoflavonas poseen un anillo bencénico lateral en posición C3. Su estructura recuerda a la de los estrógenos. Las isoflavonas poseen grupos hidroxilos en los carbonos C7 y C4', al igual que sucede en la estructura molecular de la hormona estriol (uno de los tres estrógenos mayoritarios junto al estradiol y la estrona). Se pueden presentar como agliconas, o a menudo conjugadas con glucosa, pero son termosensibles y pueden hidrolizarse durante su procesamiento industrial y durante su conservación. Se presentan casi exclusivamente en plantas leguminosas, siendo la soja y sus derivados la principal fuente de isoflavonas [7,8] (Figura 5).

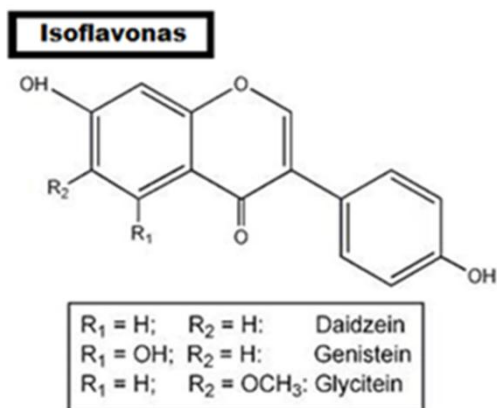


Figura 5. Núcleo estructural del grupo de flavonoides, isoflavonas, y ejemplos de algunos compuestos característicos de este grupo [7]

4.1.5 Antocianidinas

Las antocianidinas son compuestos hidrosolubles, y constituyen uno de los grupos más importantes de pigmentos vegetales. Las antocianidinas están ampliamente distribuidas en la dieta humana. Se pueden encontrar en ciertas variedades de cereales, en el vino tinto y en algunos vegetales, aunque aparecen mayoritariamente en las frutas [7, 8] (Figura 6).

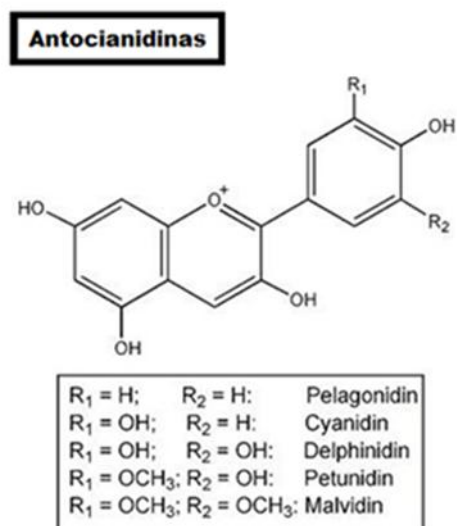


Figura 6. Núcleo estructural del grupo de flavonoides, antocianidinas, y ejemplos de algunos compuestos característicos de este grupo [7]

4.1.5 Flavanoles

Poseen el anillo C saturado y un grupo hidroxilo en el carbono C3. Pueden aparecer como monómeros o como polímeros con distintos grados de polimerización. Los flavanoles más representativos en los alimentos son de tipo flavan-3-ol, y estos pueden aparecer como monómeros (catequinas), como dímeros condensados entre sí y como oligómeros (procianidinas), o bien pueden aparecer como polímeros (proantocianidinas o taninos condensados). Epicatequina y catequina son los compuestos mayoritarios en frutas. Las catequinas también se encuentran en el vino y en el chocolate, que son las fuentes mayoritarias. En cambio, galocatequina, epigalocatequina y epigalocatequina galato aparecen principalmente en el té [12].

Algunos polifenoles son específicos de determinados alimentos (flavanonas en cítricos, isoflavanos en soja). Otros, como la quercetina, se pueden encontrar en un gran número de plantas (frutas, vegetales, cereales, leguminosas, té, vino, etc.). Generalmente, los alimentos contienen una mezcla compleja de polifenoles. Además, numerosos factores medioambientales como la luz, el grado de madurez o el grado de conservación, pueden afectar al contenido total de polifenoles [7, 8] (Figura 7).

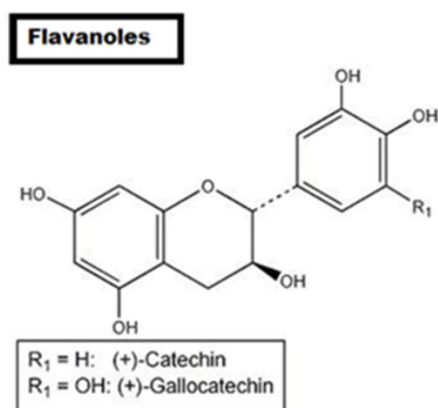


Figura 7. Núcleo estructural del grupo de flavonoides, flavanoles, y ejemplos de algunos compuestos característicos de este grupo [7]

4.3 Amidas polifenólicas

Algunos polifenoles pueden tener N sustituyentes funcionales. Dos de esos grupos de amidas polifenólicas son de importancia por ser los principales componentes de algunos alimentos: capsaicinoides en chiles [13] y en la avena avenanthramidas [14] (Figura 8). Capsaicinoides como la capsaicina son responsables del picor de los chiles y se ha demostrado que tienen importantes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, y que modulan el sistema de defensa oxidativo en las células. También se han encontrado actividades antioxidantes incluyendo la inhibición de la oxidación de LDL por avenanthramidas.

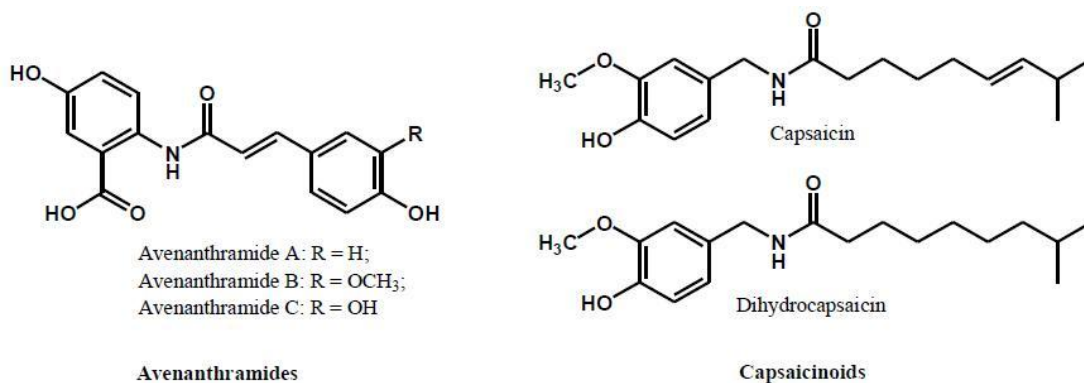


Figura 8. Amidas de polifenoles [8].

4.4 Otros polifenoles.

Además ácidos fenólicos, flavonoides y amidas polifenólicas, hay varios polifenoles no flavonoide que se encuentra en los alimentos que se consideran importantes para la salud humana. Entre ellos, el resveratrol es exclusivo de las uvas y el vino tinto; ácido elágico y sus derivados se encuentran en las bayas, por ejemplo, las fresas y las frambuesas, y en la piel de diferentes frutos secos. Existen lignanos en las formas unidas en lino, sésamo y muchos granos (Figura 9) [8]. La curcumina es un potente antioxidante de la cúrcuma. El ácido rosmarínico es un dímero de ácido cafeico y el ácido elágico es un dímero de ácido gálico. También existe en plantas un grupo conocido como taninos, pero

estos compuestos pueden poseer propiedades anti-nutritivos, por tanto, no será discutido en detalle en esta revisión [8].

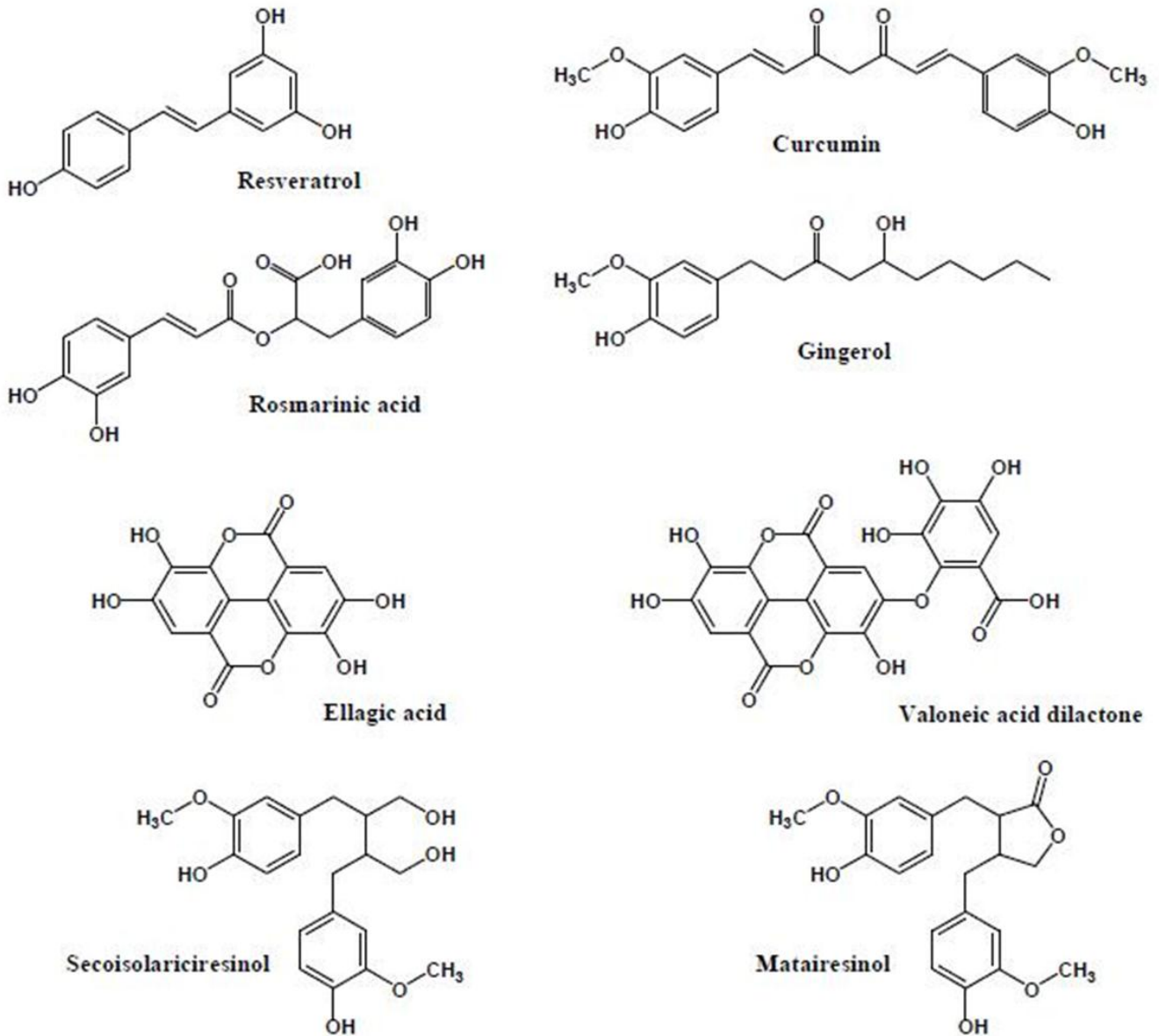


Figura 9. Otros polifenoles importantes [8].

5. PRINCIPALES MECANISMOS DE DAÑO CELULAR EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

5.1. Estrés oxidativo

Los radicales libres (RL) y las especies reactivas de oxígeno (ROS) son moléculas muy pequeñas altamente reactivas debido a la presencia de una capa de electrones de valencia no apareada generados normalmente por el metabolismo celular para la obtención de energía [15]. Los sistemas antioxidantes eliminan las ROS para mantener un equilibrio de óxido-reducción en el organismo. Los mecanismos de óxido-reducción desempeñan un papel importante en la fisiología de la célula, y abarcan desde renovación de membranas, fenómenos plásticos celulares, supervivencia de células en sistema nervioso durante etapas embrionarias, mitosis, migración celular, síntesis y liberación de hormonas, aumento en la transcripción de citoquinas durante procesos inflamatorios, participación en señalización celular y mecanismos de segundos mensajeros [16].

Bajo condiciones patológicas, existe un estado de estrés oxidativo donde el metabolismo celular aumenta la producción de radicales libres y ROS [17].

Las ROS producen oxidación de biomoléculas como lípidos y proteínas en la membrana celular. La oxidación de las moléculas que conforman la membrana altera su permeabilidad selectiva, lo que conduce a una pérdida del equilibrio osmótico de la célula. Todo lo anterior lleva a una entrada no controlada de sodio y agua, alterando las concentraciones de electrolitos. Cuando los propios mecanismos celulares no pueden contrarrestar estos cambios, se inicia una cadena de reacciones que involucran alteraciones de los canales iónicos, aumento en la liberación de calcio y de la producción de óxido nítrico (NO) [18]. El aumento en los niveles de calcio y NO estimula la producción de interleucinas inflamatorias causando gliosis e incrementando el estado de estrés oxidativo [19].

Las ROS también activan al factor nuclear kappa B (NFkB), produciendo una alteración en la regulación del sistema inmune. Una gran cantidad de evidencias indican que el incremento en la generación de ROS, y un déficit en

las defensas antioxidantes [20], así como la disminución en la eficiencia de los mecanismos de reparación del DNA y la proteólisis, además de una pérdida de regulación del sistema inmune, son factores que contribuyen primariamente al aumento de estrés oxidativo y llevan a daño cerebral progresivo.

Las modificaciones en las proteínas, como carbonilación, nitración y unión cruzada proteína-proteína, se asocian por lo general con pérdida de función y pueden llevar por un lado al desdoblamiento y degradación de las proteínas dañadas, o por el otro, a su agregación, resultando en acumulación en forma de inclusiones citoplásmicas, tal y como se observa en las enfermedades neurodegenerativas [21].

Los productos de la oxidación de lípidos incluyen los lipoperóxidos como malondialdehído y 4-hidroxi-2-trans-nonenal (4HNE). La neurona se deshace del 4HNE por medio de su conjugación al glutatión (GSH), reacción que es catalizada por la enzima glutatión-S-transferasa, seguida por la acción de la proteína 1, que remueve el complejo GSH-4HNE de la célula [22].

Las mitocondrias también son reguladores críticos de la muerte celular; existen fuertes evidencias de que las disfunciones mitocondriales ocurren de forma temprana y actúan causalmente en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas [17]. Las neuronas en el cerebro son bastante vulnerables a alteraciones metabólicas, por lo que una disminución en la producción de ATP por la mitocondria, pone en riesgo la viabilidad tanto de las mismas neuronas como de las células gliales, lo cual trae como consecuencia una alteración de la neurotransmisión y de las funciones normales del cerebro. El estrés oxidativo lleva a una pérdida de regulación de los niveles de calcio, por un aumento masivo de entrada de este ion a la célula, produciendo fallo mitocondrial y liberación del calcio secuestrado en la mitocondria. De igual manera, una generación anormal e incrementada de ROS por la mitocondria también pone en riesgo la viabilidad celular, pues muchos mecanismos amortiguadores pueden verse sobrepasados [23].

5.2. Agregación amiloide

El mecanismo de fibrillogénesis amiloide implica la formación de dímeros y oligómeros pequeños, seguidos por el crecimiento de fibrillas a través de una polimerización mediada por complejos para formar agregados [24]. La transición de la forma soluble a una forma insoluble consiste en la producción de productos intermedios, tales como formas oligoméricas, ligandos derivados de A β o ADDL (amyloid-beta derived diffusible ligands) y protofibrilares [25].

Este cambio conformacional es esencial para su neurotoxicidad. La formación de amiloide requiere enlaces de hidrógeno intermoleculares de las hebras de polipéptidos.

Estudios recientes muestran que la citotoxicidad de diferentes proteínas amiloidogénicas es a menudo debida a especies oligoméricas solubles intermedias [26,27]. El mecanismo citotóxico de estos oligómeros implica la interrupción de la homeostasis del calcio y el estrés oxidativo, desestabilización de las membranas, la inducción de la apoptosis mediante la interacción con diversos receptores, o la afección del sistema de control de calidad de las proteínas de la célula [28].

Hasta la fecha, al menos 28 proteínas han sido identificadas como proteínas amiloidogénicas en los seres humanos. Se pueden acumular en un tejido u órgano aislado (amiloidosis localizada) o ser generalizada (amilosis sistémica). En las formas sistémicas de amiloidosis todo tipo de órganos pueden estar involucrados mientras que en las formas localizadas de amiloidosis, la proteína amiloide se sintetiza y se deposita en un órgano específico [29], por ejemplo, en el cerebro en el caso de muchos tipos de trastornos neurodegenerativos.

Dentro de las amiloidosis localizadas se incluye la enfermedad de Alzheimer, ésta se ha relacionado con dos características principales: las agregaciones anormales de péptido β amiloide, formando una placa senil o amiloide y la hiperfosforilación de la proteína tau, responsable de la formación de ovillos o marañas neurofibrilares [30]. La enfermedad de Parkinson, patológicamente, se caracteriza por la presencia de agregados de proteínas insolubles, llamados cuerpos de Lewy. El principal constituyente de estos cuerpos de Lewy es α -sinucleína [31].

5.3. Metales pesados

El hierro es un oligoelemento necesario para el rendimiento normal de los procesos celulares. Debido a que tanto la deficiencia como el exceso de este metal son peligrosos, su absorción, la distribución y la acumulación deben ser estrictamente reguladas. Las alteraciones de la homeostasis del hierro y un aumento de su nivel pueden provocar sobrecarga y enfermedades neurodegenerativas [21].

Un quelante, o secuestrante, o antagonista de metales pesados, es una sustancia que forma complejos con iones de metales pesados. A estos complejos se los conoce como quelatos.

Los metales pesados no pueden ser metabolizados por el cuerpo humano y persisten en el organismo, donde ejercen sus efectos tóxicos cuando se combinan con uno o más grupos reactivos (ligandos) esenciales para las funciones fisiológicas normales. Los quelantes se utilizan para competir con los metales por los grupos reactivos fisiológicos, evitando o revirtiendo así sus efectos tóxicos e incrementando su excreción.

Los metales pesados, particularmente los que pertenecen a la serie de los metales de transición, pueden reaccionar con ligandos que contienen O, S y N, que en el organismo toman la forma de $-OH$, $-COO^-$, OPO_3H^- , $>C=O$, $-SH$, $-S-S-$. El complejo metálico resultante, conocido también como compuesto de coordinación, está formado por un enlace coordinado en el cual ambos electrones son aportados por el ligando.

La actividad quelante es importante para trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson cuyo objetivo es no solo eliminar el hierro de los tejidos del cerebro, sino también su redistribución en el sistema [22].

6. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

6.1 Patogenia de la enfermedad

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa asociada a la edad. Se caracteriza clínicamente por una disminución de la memoria episódica que se confunde a menudo con deficiencias cognitivas normales debido al envejecimiento por lo que resulta complicado diagnosticar la enfermedad durante las primeras etapas [34, 35].

Patológicamente, una de las principales características de EA es la presencia de placas séniles (PS) debido a un aumento en el número de péptido beta amiloide (A β) formado a partir del procesamiento amiloidogénico de la proteína precursora amiloide (APP), y un aumento en los ovillos neurofibrilares intracelulares (MNF) compuestas de proteína Tau hiperfosforilada y un estabilizador de microtúbulos de proteínas [36].

El principal componente de las placas seniles es una proteína de 4-kDa llamada beta-amiloide [37] A β es generada por la escisión proteolítica de APP, una proteína transmembrana de tipo I que desempeña un papel importante en el crecimiento de neuritas, el tráfico de la proteína neuronal, transducción de señales, el metabolismo del calcio, y otros [38]. En la vía amiloidogénica, APP se escinde por β -secretasa lo que resulta en la liberación de un gran derivado N-terminal llamado β -secretasa soluble (β -SAPP). El β -SAPP difiere de α -secretasa soluble escindida de APP (α -SAPP) por carecer de las regiones de A β en su extremo C-terminal cuya función está relacionada con la poda axonal y con la muerte celular neuronal [39]. La toxicidad del fragmento C-terminal (CTF), posiblemente, puede ser mediada por los productos finales de γ -secretasa y / o por la escisión de la caspasa incluyendo dominio intracelular de APP (AICD), C31, y Jcasp.

En un modelo de ratón transgénico, una mutación de la caspasa en el sitio de escisión de APP impidió que se produjeran cambios asociados en AD, lo que sugiere que la caspasa procedente de la división de APP podría ser crucial para la neurotoxicidad mediada por A β .

A continuación, en el siguiente paso, el 99-aminoácido CTF de APP, se escinde por el complejo γ -secretasa originando la liberación de fragmentos peptídicos libres de entre 39 y 43 aminoácidos denominado A β , P83, y AICD. Por lo tanto, la escisión de γ - secretasas es crítica para la cantidad y tipo de A β producido.

A β 40 representa la forma más abundante de A β en el cerebro, mientras que A β 42 muestra un aumento significativo con ciertas formas de AD [40]. A β 42 tiene dos aminoácidos hidrofóbicos adicionales en comparación con A β 40, que promueve una mayor formación fibrilar en A β 42 y se sabe que es más tóxico. La evidencia de toxicidad A β fue proporcionado por la patología molecular, la genética humana, y los descubrimientos de la biología celular [41,42,43]. El aumento de la hidrofobicidad de A β 42 posiblemente permite que éste péptido se integre dentro de la bicapa lipídica e inicie el proceso de daño celular.

Una vez que se produce A β , péptidos amiloides individuales (A β 42 en particular) se agregan para formar pequeños conjuntos de dímeros, trímeros, oligómeros, protofibrillas y grandes fibrillas insolubles.

Otra característica patológica de la enfermedad de Alzheimer es que existe un estrés oxidativo elevado debido en parte al aumento de la producción de especies de oxígeno y nitrógeno reactivo (ROS y RNS, respectivamente) [44, 45, 46].

Estas líneas de evidencia dan una idea de la progresión de la EA y una potencial relación causal entre dos características patológicas conocidas de esta enfermedad.

6.2 Papel protector de los polifenoles en la enfermedad de Alzheimer

6.2.1 Polifenoles del té verde

El ECGC (-)- epigallocatequina-galato, un miembro de una familia de flavanoles y el más abundante en extractos de té verde, es uno de los polifenoles del que mayor número de estudios hay y ha demostrado que inducen a una disminución de los niveles de A β y la deposición de placas en el cerebro de ratones transgénicos [47]. Se tiene constancia de que el ECGC convierte las fibras grandes de amiloide- β en fibras más pequeñas y en agregados de proteínas no tóxicos uniéndose directamente a agregados ricos en hoja- β y

mediando el cambio conformacional sin su desmontaje en monómeros o pequeños oligómeros difusibles [48].

El efecto protector de ECGC en las enfermedades neurodegenerativas además puede deberse a su actividad quelante de hierro y a la regulación de enzimas protectoras antioxidantes. En concreto, se ha demostrado que la ECGC atenúa la reducción de la viabilidad celular inducida por 3-hidroxiquinurenina (3-HK) un metabolito endógeno de triptófano que actúa como una potente neurotoxina en varios trastornos neurodegenerativos. Así mismo, inhibe el aumento de la concentración de ROS y la actividad caspasa-3 en cultivos neuronales presuntamente a través de su actividad antioxidante [49]. Por otro lado, en tejido de cerebro de rata, los extractos de té verde, inhiben la peroxidación de lípidos promovida por ascorbato de hierro en homogeneizados de membranas mitocondriales [50]. Como se ha mencionado anteriormente, la enfermedad de Alzheimer se asocia con la acumulación de hierro y se ha sugerido que procesos como la deposición de A β , la fosforilación de la proteína tau, y la formación de ovillos puede estar mediados por la interacción anormal con el exceso de hierro quelable. Además, el hierro iónico puede participar en la reacción de Fenton con la consiguiente generación de ROS, que se piensa que inicia los procesos de estrés oxidativo y la cascada inflamatoria que resulta en la producción de citoquinas citotóxicas [51-54].

6.2.2 Cúrcuma

Muchos estudios han investigado el uso de la cúrcuma como agente terapéutico en la enfermedad de Alzheimer, dirigido a la producción y el aclaramiento de amiloide- β , incluyendo la inhibición secretasa, el bloqueo de la agregación de A β de muchas maneras, tales como la inhibición de la formación de fibrillas, o la desestabilización de oligómero o formas fibrilares. La cúrcuma disminuye los niveles de A β atenuando la proteína amiloide β precursora de la maduración a nivel del retículo endoplasmático [55]. Otros estudios demostraron que la cúrcuma se une directamente a las especies amiloide- β para bloquear la agregación y la formación de oligómeros o fibrillas *in vitro* e *in vivo* [56].

6.2.3 Resveratrol

El resveratrol, un polifenol abundante en la uva y el vino tinto, es un potente inhibidor de la formación de fibrillas de amiloide beta, TTR y hIAPP. Se ha demostrado que el resveratrol puede inhibir la formación de fibrillas A β 42 y su citotoxicidad, pero no puede evitar la oligomerización de A β 42. Esto se debe a la unión de resveratrol a ambas estructuras monoméricas y fibrilares de A β , cambiando la conformación de los oligómeros de A β y atenuando la citotoxicidad de A β 42 [57].

6.2.4 Ácido tánico

El ácido tánico es un inhibidor de la fibrillización β -amiloide e inhibe el ensamblaje de los monómeros en fibrillas bien ordenadas [58].

6.2.5 Ácido ferúlico

El ácido ferúlico es un potente inhibidor de la formación de fibrillas de amiloide y la desestabilización de péptido amiloide beta. Este polifenol actúa inhibiendo la formación y extensión, así como por la desestabilización de las fibrillas de amiloide *in vitro* [59, 60]. El ácido ferúlico también reprime la formación de amilina amiloide y la reducción de la citotoxicidad de los islotes de amiloide [61].

6.2.6 Polifenoles del vino (*Miricetina, Morin, quercetina, catequina, epicatequina, kaempferol*)

Los polifenoles del vino tinto inhiben la formación de amiloide A β en el orden de importancia: miricetina = morin = quercetina > kaempferol > catequina = epicatequina [62] y el efecto de los polifenoles del vino relacionados en la formación de fibrillas de α -sinucleína está en el orden de: miricetina > kaempferol > catequina = epicatequina [63].

Miricetina ha demostrado inhibir la agregación de A β en un modelo de ratón transgénico [59] y también inhibe la agregación de IAPP [61, 64]. Morin inhibe la formación de amiloide hIAPP y desagrega fibras amiloides hIAPP preformadas *in vitro* [65]. Epicatequina mejora la transmisión sináptica a través de AMPc, elemento de respuesta a la unión proteica. En estudios de modelos transgénicos de ratones, el extracto de polifenoles de semilla de uva demostró que los polifenoles inhiben el plegamiento anormal de la proteína tau [66].

6.2.7 Silibinina

La silibinina atenúa la pérdida de memoria inducida por A β 25-35 [67, 68] y es un nuevo inhibidor de la agregación de A β [69]. Otros estudios demuestran que la silibinina inhibe la fibrilización de hIAPP a través de la supresión de la oligomerización tóxica de hIAPP [70].

6.2.8 Baicaleína

Se ha demostrado que la Baicaleína promueve el procesamiento no amiloidogénico de APP, reduciendo la producción de A β [71, 72].

7. ENFERMEDAD DE PARKINSON

7.1 Patogenia de la enfermedad

La enfermedad de Parkinson, clínicamente se caracteriza por diversos síntomas, incluyendo temblor, rigidez muscular, deterioro de los reflejos posturales y bradicinesia [73]. Patológicamente, La característica distintiva de la enfermedad de Parkinson son los cuerpos de Lewy [74, 75, 76, 77], estos se encuentran presentes principalmente en las neuronas productoras de melanina de la sustancia nigra y en las células colinérgicas del núcleo basal de Meynert [74,75]. Además, los pacientes con demencia y enfermedad de Parkinson a menudo contienen placas seniles y ovillos neurofibrilares [78].

Los axones de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra terminan en el núcleo estriado y su degeneración en la enfermedad de Parkinson secundaria se asocia a la reducción de dopamina en este núcleo [76,79]. Esto produce un incremento en la relación acetil colina:dopamina en las neuronas nigroestriadas que conduce a muchos de los trastornos del movimiento característicos de la enfermedad de Parkinson esporádica [77]. La gravedad del daño motor es proporcional al déficit de dopamina, los signos de parkinsonismo se presentan cuando se pierden el 80% de las neuronas de la sustancia nigra. El tratamiento con L-dopa corrige parcialmente el trastorno motor, sin embargo, no corrige la etiología ni la progresión de la enfermedad. Esto apoya el papel de la deficiencia de dopamina en la etiología de la enfermedad de Parkinson secundaria [79]. Esta enfermedad no inicia en la sustancia nigra, pero si la afecta por el proceso patobiológico original, por ejemplo la agregación de proteínas, que disparan procesos adicionales específicos de las neuronas dopaminérgicas que incluyen al estrés oxidativo, disminución de los niveles de glutatión, aumento del hierro, presencia de neuromelanina, alteración en la homeostasis del calcio y excitotoxicidad. Esto conlleva a un aumento en la pérdida celular en la sustancia nigra, causando degeneración nigroestriada y aparición de síntomas [77].

En algunos casos de enfermedad de Parkinson con patrón autosómico dominante se han identificado mutaciones en la α -sinucleína, (Ala53Thr y Ala30Pro) [78, 80].

La α -sinucleína se localiza en las terminales presinápticas, se cree que es la proteína precursora del componente no amiloideo de las placas en enfermedad de Alzheimer (que participa en la plasticidad neuronal) [75].

Las mutaciones en la proteína DJ-1 se relacionan con la variante autosómica recesiva de la enfermedad de Parkinson. DJ-1 se asocia con transformación oncogénica, expresión génica, selección de ARNm, actividad de chaperonas y respuesta al estrés oxidativo. El gen PINK-1 se asocia al desarrollo de enfermedad de Parkinson de inicio temprano, pero se desconocen sus funciones [75].

7.2 Papel protector de los polifenoles en la enfermedad de Parkinson

7.2.1 Resveratrol y Oxyresveratrol

Se ha demostrado que resveratrol inhibe la pérdida de neuronas dopaminérgicas en modelos de rata con EP [64]. El resveratrol también ha demostrado que puede reducir la inflamación neural en la EP mediante la reducción de los niveles de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en ARNm y TNF- α en la sustancia negra [65] junto con la atenuación del estrés oxidativo, la peroxidación de lípidos, y proteínas carbonilo (PC) en modelo de rata de la EP [66]. Por otro lado, Oxyresveratrol, que es un derivado de resveratrol, ha demostrado la atenuación del daño neural en células SH-SY5Y mediante la elevación de los niveles de SIRT1 y la regulación negativa de la expresión de la caspasa-3, c-Jun N-terminal quinasa (JNK), y factores de transcripción c-Jun [67]. Oxyresveratrol también, ha demostrado tener efecto neuroprotector a través de la regulación negativa de la vía JNK [85].

7.2.2 Ácido tánico y ácido ferúlico

El ácido tánico es el polifenol más potente inhibiendo al príon PrP^{sc} (forma infecciosa del príon que inhibe la formación de α -sinucleína y desestabiliza las fibrillas de α -sinucleína preformadas) [57]. Además, otro polifenol que también ha demostrado ser un potente inhibidor de la formación de α -sinucleína es el ácido ferúlico. Al igual que oxyresveratrol, ácido ferúlico, también ha demostrado tener un efecto neuroprotector a través de la regulación negativa de la vía JNK [84].

7.2.3 Quercetina

En un estudio, se investigó los efectos de la quercetina sobre un sistema neuronal-glial con neuroinflamación inducido por la toxina parkinsoniana 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP (+)). En primer lugar, se estableció que la quercetina defiende las células microgliales en contra de MPP (+) mediante los aumentos en los niveles de 3 citoquinas pro-inflamatorias (IL-6, IL-1 β y factor de necrosis tumoral alfa). La quercetina también disminuyen el estrés oxidativo inducido por MPP (+) en las células microgliales mediante la reducción de óxido nítrico sintasa, así como los radicales superóxido mitocondriales. Los resultados de este estudio revelaron que la quercetina rescata las células PC12 neuronales de la muerte apoptótica inducida por MPP [86]. Otros estudios también muestran que la quercetina proporciona neuroprotección en modelos de ratones con EP mediante la estimulación de la glutatión peroxidasa (GPx), superóxido dismutasa (SOD), Na(+), K(+) y ATPasa [87].

7.2.4 Baicaleína

Se ha descrito que la baicaleína inhibe la fibrilación de α -sinucleína y desagrega fibrillas preformadas [88-90], y esta inhibición es una consecuencia de la estabilización de oligómeros por baicaleína [91].

7.2.5 Kaempferol

Se ha demostrado que kaempferol, en combinación con quercetina, pero no con miricetina o resveratrol, protege a las células SH-SY5Y y neuronas primarias de la toxicidad de rotenona, una sustancia cristalina tóxica obtenida a partir de las raíces de plantas, ampliamente utilizado como insecticida. Se ha observado

que niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y carbonilos mitocondriales disminuyen significativamente. También se ha demostrado que la principal causa de los efectos antioxidantes y antiapoptóticos de kaempferol es el aumento de autofagia mitocondrial. La autofagia protege también de otras toxinas mitocondriales (1-metil-4-fenilpiridinio, paraquat) utilizadas para reproducir los rasgos típicos de la enfermedad de Parkinson [92].

7.2.6 Cúrcuma

La cúrcuma se une a oligómeros intermedios de la sinucleína implicados en la enfermedad de parkinson, acelera su agregación y disminuye la población de oligómeros intermedios tóxicos [93,94]. La cúrcuma se une a monómeros de α -sinucleína, previniendo la agregación y el aumento de la tasa de reconfiguración [95].

7.2.7 Polifenoles del té verde

En un estudio, la epigallocatequina-3-galato (EGCG), un importante polifenol del té verde, redujo la concentración de diclorodifenil-tricloroetano (DDT), sustancia que induce la muerte de células SHSY-5Y en neuroblastoma dopaminérgico. Estos resultados sugieren que el EGCG tiene un efecto protector contra la muerte celular inducida por DDT, y que las exposiciones previas a EGCG activan un mecanismo de protección endógena en las células dopaminérgicas que pueden mitigar la lesión celular inducida por plaguicidas organoclorados [96].

7.2.8 Otros polifenoles

Investigaciones recientes han demostrado que los conjugados tales como el 5-S-cisteinil-dopamina, poseen fuerte neurotoxicidad y pueden contribuir a la progresión de la patología de la enfermedad de parkinson. Se ha demostrado que los hidroxicinamatos de ácido cafeico y ácido p-cumárico, el alcohol hidroxifenetil, tirosol, y un extracto de vino Champagne rico en estos componentes proteger a las neuronas frente a la lesión inducida por 5-S-cisteinil-dopamina in vitro. La protección inducida por estos polifenoles es igual o mayor que la observada para los flavonoides, catequina, epicatequina y quercetina. Por ejemplo, el ácido p-cumárico evoca significativamente más

protección en 1µM (64,0 +/- 3,1%) que epicatequina (46,0 +/- 4,1%, p <0,05) y catequina (13,1 + / -3,0%, p <0,001) a la misma concentración. Estos datos indican que hidroxicinamatos, ácidos fenólicos y el alcohol fenólico también son capaces de inducir efectos neuroprotectores en una medida similar a la observada con flavonoides [97].

8. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

8.1 Patogenia de la enfermedad

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad hereditaria, de inicio tardío, enfermedad neurodegenerativa progresiva y mortal para la que, en la actualidad, no hay cura. Enfermedad de Huntington es causada por una expansión de repetición CAG inestable en el primer exón de la IT-15 gen que codifica la huntingtina (htt), una proteína de aproximadamente 350 kDa, funcionalmente implicado en la endocitosis mediada por clatrina, los procesos de transporte de vesículas y la regulación transcripcional [98, 99]. La expansión de trinucleótidos se traduce en un poliglutamina alargado (polyQ) y la enfermedad aparece cuando se supera el umbral patológico de 37 residuos de glutamina [100]. El trastorno se caracteriza por una pérdida progresiva de las neuronas corticales y del cuerpo estriado y la formación de inclusiones neuronales con adición de agregarse proteína htt [101, 102]. Hay evidencia de que la formación de agregados htt mutante está causalmente ligada a la neuropatología progresiva de la enfermedad [103], aunque no está claro si grandes estructuras fibrilares insolubles o conjuntos más pequeños de htt son los agentes tóxicos responsables del daño y la pérdida neuronal [104]. Por otra parte, la toxicidad podría derivarse de la contratación de otras proteínas que contiene polyQ, es decir, factores de transcripción o de tipo salvaje htt, en las inclusiones neuronales, lo que resultaría en una pérdida de sus funciones celulares normales.

8.2 Papel protector de los polifenoles en la enfermedad de Huntington

8.2.1 Polifenoles del té verde

Los datos obtenidos a partir de un estudio in vitro en modelos animales y levaduras, demuestran que los polifenoles del té verde son capaces de modular los primeros pasos en el proceso de agregación de una proteína que contiene polyQ-amiloidogénica [105]. Las actividades beneficiosas conocidas de EGCG

y sus derivados (GCG, GC, EGC), tales como la captación de radicales, la reducción de especies oxidativas reactivas o quelante de iones metálicos pueden contribuir a la disminución de la agregación htt y la toxicidad en los modelos in vivo de EH [106].

8.2.2 Resveratrol

Se ha observado que resveratrol exhibe efectos beneficiosos en un modelo de ratón transgénico con enfermedad de Huntington a través de la activación de SIRT1, una proteína sirtuina de mamífero que extiende la longevidad y aumenta la supervivencia neuronal a través de la activación de un sustrato importante de la SIRT1, proliferador de peroxisoma activado por los receptores gamma coactivador 1 alfa (PGC-1 α), un regulador principal del metabolismo de la energía, cuya función es significativamente afectada en la enfermedad de Huntington [107]. Además, los estudios han demostrado que la activación de la señal Ras-intracelular regulada por la quinasa, es la base para la neuroprotección por parte de resveratrol y fisetina en modelos de Huntington [108].

8.2.3 Fisetina

Se ha demostrado que la fisetina protege a las células PC12 de la expresión de huntingtina mutante. El tratamiento de fisetina en el momento de la inducción de la htt mutante aumenta la supervivencia celular [109].

Entre las vías implicadas en la enfermedad de Huntington, están involucradas la señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y en particular la cascada Ras-regulada por señal extracelular quinasa (ERK). Se ha demostrado que la protección por fisetina es dependiente de la activación de ERK y que la activación de ERK está implicada específicamente en la neuroprotección [110]. También se ha demostrado que fisetina reduce la activación de quinasa c-Jun N-terminal (JNK) por una disminución en la fosforilación en las células Htt PC12 Q103. La activación de JNK, se cree que contribuye a la muerte celular, por lo que en conjunto, estos resultados sugieren que fisetina es útil para la activación selectiva de ERK y por lo tanto para el tratamiento de Huntington.

Tanto fisetina como resveratrol tienen actividad antioxidante directa y también pueden aumentar los niveles intracelulares de glutatión, el principal antioxidante intracelular [111 – 113]. Además, tanto fisetina y el resveratrol pueden inducir varios factores de transcripción asociados con la protección de las células nerviosas del estrés incluyendo Nrf2 [112, 114]. Además estos polifenoles también pueden aumentar la actividad del proteasoma [115] y fisetina se ha demostrado que puede mantener los niveles de ATP en presencia de estrés tóxico [116].

8.2.4 Naringenina y Hesperidina

La naringenina y la hesperidina son polifenoles abundantes en frutas cítricas y se ha demostrado que poseen efectos protectores en la enfermedad de Huntington debido a su mecanismo de ácido nítrico contra el ácido 3-nitropropiónico, que presenta neurotoxicidad en modelos experimentales con ratas [117].

8.2.5 Cúrcuma

La cúrcuma tiene muchas propiedades beneficiosas demostradas incluyendo efectos sobre la agregación de proteínas y la transcripción, así como efectos anti-inflamatorios y anti-oxidantes [118, 119]. La cúrcuma es capaz de inhibir la agregación de A β in vitro. Por lo tanto, las muchas propiedades de la cúrcuma indican su potencial efecto protector para la enfermedad de Huntington.

En un estudio en el que se trataron ratones CAG140, un modelo de ratón knock-in (KI) de HD con concentraciones micromolares de cúrcuma, se observó que disminuyeron varias formas de agregados de huntingtina mutante. La cúrcuma también puede inhibir la formación de fibrillas de A β 40 in vitro [120] y, además, se ha demostrado que cruzar las membranas celulares y entrar en núcleos [121, 122]. Por lo tanto, es posible que inhiba directamente o retrase la formación de agregados.

9. OBSERVACIONES FINALES

En conclusión, las recientes evidencias científicas sugieren que las enfermedades neurodegenerativas están acompañadas del estrés oxidativo, acumulación de metales pesados, agregación amiloide, inflamación y disfunción mitocondrial. Varios mecanismos fisiológicos se alteran por estos cambios patológicos que contribuyen a la etiología de las enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y Huntington.

Los polifenoles son metabolitos secundarios de las plantas que exhiben potentes efectos con capacidad de modular las especies reactivas de oxígeno, disminuir el depósito de fibrillas amiloides, controlar la toxicidad de metales, la inflamación, la apoptosis, transducción de señales, canales iónicos y neurotransmisores.

Los polifenoles antioxidantes de la dieta, en particular, resveratrol, EGCG, quercetina y otros polifenoles de la fruta, son potentes neuroprotectores y su administración en suplementos dietéticos podría actuar como antioxidante en terapia neuroprotectora para el tratamiento de estas enfermedades. La mayoría de los estudios experimentales sugieren que los polifenoles dietéticos pueden activar las vías antioxidantes tales como Factor Nuclear Eritroide 2 (Nrf2) y Heme Oxigenasa (HO1). Los polifenoles aumentan las enzimas antioxidantes como la catalasa y la superóxido dismutasa (SOD1, SOD2). Los polifenoles también mejoran ayudan a la mejora de las capacidades cognitivas mediante la inhibición de la acetilcolinaesterasa (AChE) y Butirilcolinaesterasa (BChE). Además los polifenoles inducen la quelación de metales y modulan proteínas de autofagia y priones. Estas características, junto con la reducción de la toxicidad de A β , reducción de las lesiones neuronales y la activación de genes de supervivencia celular, nos demuestran que son de particular importancia para las enfermedades neurodegenerativas

10. POSIBLES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El futuro de la investigación en polifenoles debería centrarse en llevar a cabo ensayos clínicos en humanos para conocer los polifenoles más potentes y sus posibles combinaciones.

Otro tema de investigación importante sería el estudio de los derivados químicos y la formulación de polifenoles naturales para la generación de fármacos altamente eficaces para terapia de enfermedades neurodegenerativas.

Además, los polifenoles deben ser estudiados para evaluar el riesgo y evaluar la inocuidad y observar los posibles efectos indeseables.

En definitiva, el éxito en la investigación clínica de polifenoles decidirá su relevancia farmacológica para los seres humanos.

11. BIBLIOGRAFIA

- [1] Khushwant S. Bhullar and H. P. Vasantha Rupasinghe, "Polyphenols: Multipotent Therapeutic Agents in Neurodegenerative Diseases" Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Volume 2013, Article ID 891748, 18 pages
- [2] C. J. Phiel, C. A. Wilson, V. M. Y. Lee, and P. S. Klein, "GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid- β peptides," *Nature*, vol. 423, no. 6938, pp. 435–439, 2003.
- [3] K. U. Tufekci, R. Meuwissen, S. Genc, and K. Genc, "Inflammation in Parkinson's disease," *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, vol. 88, pp. 69–132, 2012.
- [4] S. Blanco, A. Suarez, S. Gandia-Pla et al. "Use of capillary electrophoresis for accurate determination of CAG repeats causing Huntington disease. An oligonucleotide design avoiding shadow bands," *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, vol. 68, no. 7, pp. 577–584, 2008.
- [5] M. Angoa Pérez, S. Rivas Arancibia. "Estrés oxidativo y neurodegeneración: ¿causa o consecuencia?," *Archivos de Neurociencias (Mex)*, vol. 12, no. 1, pp. 45-54, 2007.
- [6] Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol*. 2000 Apr;16(4):357-63.
- [7] M. Quiñones, M. Miguel y A. Aleixandre. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*. 2012;27(1):76-89
- [8] Rong Tsao. *Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols*. *Nutrients* 2010, 2, 1231-1246.
- [9] Kim, K.-H.; Tsao, R.; Yang R.; Cui, S.W. Phenolic acid profiles and antioxidant activities of wheat bran extracts and the effect of hydrolysis conditions. *Food Chem*. 2006, 95, 466-473.
- [10] Chandrasekara, A.; Shahidi, F. Content of insoluble bound phenolics in millets and their contribution to antioxidant capacity. *J. Agric. Food Chem*. 2010, 58, 6706-6714.

- [11] Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727-747.
- [12] Arts IC, Van De Putte B, Hollman PC. Catechin contents of foods commonly consumed in The Netherlands. 2. Tea, wine, fruit juices, and chocolate milk. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 1752-1757.
- [13] Davis, C.B.; Markey, C.E.; Busch, M.A.; Busch, K.W. Determination of capsaicinoids in habanero peppers by chemometric analysis of UV spectral data. *J. Agric. Food Chem.* 2007, 55, 5925-5
- [14] Bratt, K.; Sunnerheim, K.; Bryngelsson, S.; Fagerlund, A.; Engman, L.; Andersson, R.E.; Dimberg, L.H. Avenanthramides in oats (*Avena sativa* L.) and structure-antioxidant activity relationships. *J. Agric. Food Chem.* 2003, 51, 594-600.933.
- [15] McCord JM. Evolution of free radicals and oxidative stress. *A J Med* 2000; 108(8):652-9
- [16] Smythies J. Redox aspects of signaling by catecholamines and their metabolites. *Atioxid Redox Signal* 2000; 2(3):575-83.
- [17] Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006; 443(7113):787-95.
- [18] Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now?. *J Neurochem* 2006; 97(6):1634-58.
- [19] Sugaya K, Chou S, Xu S, McKinney M. Indicator of glial activation and brain oxidative stress after intraventricular infusion of an endotoxin. *Mol Brain Res* 1998;58 (1-2):1-9.
- [20] Olanow CW, Arendash GW. Metals and free radicals in neurodegeneration. *Curr Opin Neurol* 1994; 7(6):548-58.
- [21] Dalle-Donne I, Scaloni A, Giustarini D, Cavarra E, Tell G, Lungarella G, et al. Proteins as biomarkers of oxidative/nitrosative stress in diseases: the contribution of redox proteomics. *Mass Spectrom Rev* 2005; 24:55-99.
- [22] Paumi CM, Ledford BG, Smitherman PK, Townsend AJ, Morrow CS. Role of multidrug resistance protein 1 (MRP1) and glutathione-S-transferase A1-1 in alkylating agent resistance. Kinetics of glutathione conjugate formation and efflux govern differential cellular sensitivity to chlorambucil versus memphalan toxicity. *J Biol Chem* 2001; 276:7952-6

- [23] Foster KA, Galeffi F, Gerich FJ, Turner DA, Müller M. Optical and pharmacological tools to investigate the role of mitochondria during oxidative stress and neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 2006; 79:136-71.
- [24] Gazit, E., Mechanisms of amyloid fibril self-assembly and inhibition. Model short peptides as a key research tool. *FEBS J* 2005, 272, 5971-5978.
- [25] Rambaran, R. N., Serpell, L. C., Amyloid fibrils: abnormal protein assembly. *Prion* 2008, 2, 112-117.
- [26] Ferreira, S. T., Vieira, M. N. N., De Felice, F. G., Soluble Protein Oligomers as Emerging Toxins in Alzheimer's and Other Amyloid Diseases. *IUBMB Life* 2007, 59, 332-345.
- [27] Glabe, C. G., Structural classification of toxic amyloid oligomers. *J Biol Chem* 2008, 283, 29639-29643.
- [28] Malchiodi-Albedi, F., Paradisi, S., Matteucci, A., Frank, C., Diociaiuti, M., Amyloid oligomer neurotoxicity, calcium dysregulation, and lipid rafts. *Int J Alzheimers Dis* 2011, 2011, 906964.
- [29] Benson, M. D., Liepnieks, J. J., Yazaki, M., Yamashita, T., et al., A new human hereditary amyloidosis: the result of a stop-codon mutation in the apolipoprotein All gene. *Genomics* 2001, 72, 272-277.
- [30] Murphy, M. P., LeVine, H., 3rd, Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis* 2010, 19, 311-323.
- [31] Bendor, J. T., Logan, T. P., Edwards, R. H., The function of alpha-synuclein. *Neuron* 2013, 79, 1044-1066.
- [32] Gumienna-Kontecka E, Pyrkosz-Bulska M, Szebesczyk A, Ostrowska M. Iron chelating strategies in systemic metal overload, neurodegeneration and cancer. *Curr Med Chem.* 2014;21(33):3741-67.
- [33] Crisponi G. Editorial: the state of art in the treatment of metal toxicity. *Curr Med Chem.* 2014;21(33):3719-20.
- [34] Mattila J, Koikkalainen J, Virkki A, Simonsen A, van Gils M, Waldemar G, Soininen H, and Lotjonen J. A disease state fingerprint for evaluation of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 27: 163–176, 2011.
- [35] Waldemar G, Phung KT, Burns A, Georges J, Hansen FR, Iliffe S, Marking C, Rikkert MO, Selmes J, Stoppe G, and Sartorius N. Access to diagnostic evaluation and treatment for dementia in Europe. *Int J Geriatr Psychiatry* 22: 47–54, 2007.

- [36] Katzman R and Saitoh T. Advances in Alzheimer's disease. *FASEB J* 5: 278–286, 1991.
- [37] Hardy J, and Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297: 353–356, 2002.
- [38] Zheng H, and Koo EH. The amyloid precursor protein: beyond amyloid. *Mol Neurodegener* 1: 5, 2006.
- [39] Nikolaev A, McLaughlin T, O'Leary DD, and Tessier-Lavigne M. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. *Nature* 457: 981–989, 2009.
- [40] Naslund J, Schierhorn A, Hellman U, Lannfelt L, Roses AD, Tjernberg LO, Silberring J, Gandy SE, Winblad B, Greengard P, et al. Relative abundance of Alzheimer A beta amyloid peptide variants in Alzheimer disease and normal aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 8378–8382, 1994.
- [41] Butterfield DA. beta-Amyloid-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease. *Chem Res Toxicol* 10: 495–506, 1997.
- [40] Butterfield DA, Castegna A, Lauderback CM, and Drake J. Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. *Neurobiol Aging* 23: 655–664, 2002.
- [43] Walsh DM, and Teplow DB. Alzheimer's disease and the amyloid beta-protein. *Prog Mol Biol Transl Sci* 107: 101–124, 2012.
- [44] Butterfield DA, and Kanski J. Methionine residue 35 is critical for the oxidative stress and neurotoxic properties of Alzheimer's amyloid beta peptide 1–42. *Peptides* 23: 1299–1309, 2002.
- [45] Keller JN, Schmitt FA, Scheff SW, Ding Q, Chen Q, Butterfield DA, and Markesbery WR. Evidence of increased oxidative damage in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 64: 1152–1156, 2005.
- [46] Sultana R, Piroddi M, Galli F, and Butterfield D. Protein levels and activity of some antioxidant enzymes in hippocampus of subjects with amnesic mild cognitive impairment. *Neurochem Res* 33: 2540–2546, 2008.
- [47] Rezai-Zadeh, K., Shytle, D., Sun, N., Mori, T., et al., Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein

cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer transgenic mice. *J Neurosci* 2005, 25, 8807-8814.

[48] Bieschke, J., Russ, J., Friedrich, R. P., Ehrnhoefer, D. E., et al., EGCG remodels mature alpha-synuclein and amyloid-beta fibrils and reduces cellular toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107, 7710-7715.

[49] Matsushima H, Shimohama S, Chachin M, Taniguchi T, Kimura J. Ca²⁺ - dependent and Ca²⁺ -independent protein kinase C changes in the brain of patients with Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1996;67:317–23.

[50] Levites Y, Youdim MBH, Maor G, Mandel S. Attenuation of 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced nuclear factor-kappaB (NFkappaB) activation and cell death by tea extracts in neuronal cultures. *Biochem Pharmacol* 2002;63:21–9.

[51] Mogi M, Harada M, Riederer P, Narabayashi H, Fujita K, Nagatsu T. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett* 1994;165:208–10.

[52] Blum-Degen D, Muller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H, Riederer P. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 1995;202:17–20.

[53] McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev* 1995;21:195–218.

[54] Sakaguchi S, Furusawa S, Yokota K, Sasaki K, Takayanagi M, Takayanagi Y. The enhancing effect of tumour necrosis factor-alpha on oxidative stress in endotoxemia. *Pharmacol Toxicol* 1996;79: 259–65.

[55] Zhang, C., Browne, A., Child, D., Tanzi, R. E., Curcumin decreases amyloid-beta peptide levels by attenuating the maturation of amyloid-beta precursor protein. *J Biol Chem* 2010, 285, 28472-28480.

[56] Yang, F., Lim, G. P., Begum, A. N., Ubeda, O. J., et al., Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem* 2005, 280, 5892-5901.

[57] Feng, Y., Wang, X. P., Yang, S. G., Wang, Y. J., et al., Resveratrol inhibits beta-amyloid oligomeric cytotoxicity but does not prevent oligomer formation. *Neurotoxicology* 2009, 30, 986-995.

- [58] Ono, K., Hasegawa, K., Naiki, H., Yamada, M., Anti-amyloidogenic activity of tannic acid and its activity to destabilize Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *Biochimica et biophysica acta* 2004, 1690, 193-202.
- [59] Hamaguchi, T., Ono, K., Murase, A., Yamada, M., Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid-beta aggregation pathway. *Am J Pathol* 2009, 175, 2557-2565.
- [60] Ono, K., Hirohata, M., Yamada, M., Ferulic acid destabilizes preformed beta-amyloid fibrils in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 336, 444-449.
- [61] Aarabi, M. H., Mirhashemi, S. M., The role of two natural flavonoids on human amylin aggregation. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2012, 6, 2374-2379.
- [62] Ono, K., Yoshiike, Y., Takashima, A., Hasegawa, K., et al., Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols in vitro: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2003, 87, 172-181.
- [63] Ono, K., Yamada, M., Antioxidant compounds have potent anti-fibrillogenic and fibril-destabilizing effects for α -synuclein fibrils in vitro. *Journal of Neurochemistry* 2006, 97, 105–115.
- [64] Zelus, C., Fox, A., Calciano, A., Faridian, B. S., et al., Myricetin Inhibits Islet Amyloid Polypeptide (IAPP) Aggregation and Rescues Living Mammalian Cells from IAPP Toxicity. *Open Biochem J* 2012, 6, 66-70.
- [65] Noor, H., Cao, P., Raleigh, D. P., Morin hydrate inhibits amyloid formation by islet amyloid polypeptide and disaggregates amyloid fibers. *Protein Sci* 2012, 21, 373-382.
- [66] H. K. Reding, L. Ho, I. Santa-Maria, C. Diaz-Ruiz, J.Wang, and G. M. Pasinetti, "Ultrastructural alterations of Alzheimer's disease paired helical filaments by grape seed-derived polyphenols," *Neurobiology of Aging*, vol. 33, no. 7, pp. 1427–1439, 2012.
- [67] Lu, P., Mamiya, T., Lu, L. L., Mouri, A., et al., Silibinin attenuates amyloid beta(25-35) peptide-induced memory impairments: implication of inducible nitric-oxide synthase and tumor necrosis factor-alpha in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2009, 331, 319-326.

- [68] Lu, P., Mamiya, T., Lu, L. L., Mouri, A., et al., Silibinin prevents amyloid beta peptide-induced memory impairment and oxidative stress in mice. *Br J Pharmacol* 2009, 157, 1270-1277.
- [69] Yin, F., Liu, J., Ji, X., Wang, Y., et al., Silibinin: a novel inhibitor of Abeta aggregation. *Neurochem Int* 2011, 58, 399-403.
- [70] Cheng, B., Gong, H., Li, X., Sun, Y., et al., Silibinin inhibits the toxic aggregation of human islet amyloid polypeptide. *Biochem Biophys Res Commun* 2012, 419, 495-499.
- [71] Zhang, S. Q., Obregon, D., Ehrhart, J., Deng, J., et al., Baicalein reduces beta-amyloid and promotes nonamyloidogenic amyloid precursor protein processing in an Alzheimer's disease transgenic mouse model. *J Neurosci Res* 2013, 91, 1239-1246.
- [72] Song, S.-m., Wang, Y.-x., Xiong, L.-m., Qu, L.-b., Xu, M.-t., Interaction between baicalein and amyloid- β fibrils studied by fluorescence spectroscopy. *Chemical Research in Chinese Universities* 2013, 29, 20-25.
- [73] Stefanis, L., alpha-Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012, 2, a009399.
- [74] Ross CA, Poirier MA. "Protein aggregation and neurodegenerative Diseases". *Nat Med* 2004. supplement July: S10-S17.
- [75] Villa M, Przedborski S. "Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's Disease". *Nat Med* 2004. supplement July: S58-S62.
- [76] Samii A, Nutt JG, Ransom BR. "Parkinson's disease". *Lancet*; 363: 1783-93. 2004.
- [77] Colín-Barenque L, Avila-Costa MR, Espinosa-Villanueva J, Manchado-Salas J. "Análisis ultraestructural comparativo en pacientes con enfermedad de Parkinson y ratas viejas". *Arch neurocién (Mex)*; 5: 168-73. 2000.
- [78] Nussbaum RL, Ellis CE. "Alzheimer's disease and parkinson's disease". *N Engl J Med* 2003; 348: 1356-64.
- [79] Corona-Vázquez T. "Las enfermedades neurológicas, su dimensión y repercusión social". *Gac Med Mex*; 138: 533-5. 2002.
- [80] Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero, et al. "The new mutation E46K of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia". *Ann Neurol*;55: 164-73.2004.

- [81] D. J. Ho, N. Y. Calingasan, E. Wille, M. Dumont, and M. F. Beal, "Resveratrol protects against peripheral deficits in a mouse model of Huntington's disease," *Experimental Neurology*, vol. 225, no. 1, pp. 74–84, 2010.
- [82] F. Jin, Q. Wu, Y. F. Lu, Q. H. Gong, and J. S. Shi, "Neuroprotective effect of resveratrol on 6-OHDA-induced Parkinson's disease in rats," *European Journal of Pharmacology*, vol. 600, no. 1–3, pp. 78–82, 2008.
- [83] M. M. Khan, A. Ahmad, T. Ishrat et al., "Resveratrol attenuates 6-hydroxydopamine-induced oxidative damage and dopamine depletion in rat model of Parkinson's disease," *Brain Research*, vol. 1328, pp. 139–151, 2010.
- [84] J. Chao, M. S. Yu, Y. S. Ho, M. Wang, and R. C. C. Chang, "Dietary oxyresveratrol prevents parkinsonian mimetic 6-hydroxydopamine neurotoxicity," *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 45, no. 7, pp. 1019–1026, 2008.
- [85] H. Y. Kim and S. M. Lee, "Ferulic acid attenuates ischemia/ reperfusion-induced hepatocyte apoptosis via inhibition of JNK activation," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 45, no. 5, pp. 708–705, 2012.
- [86] J. Bournival, M. Plouffe, J. Renaud, C. Provencher, and M. G. Martinoli, "Quercetin and sesamin protects dopaminergic cells from MMP(+)-Induced neuroinflammation in a microglial (N9)-neuronal (PC12) coculture system," *Oxidative Stress and Cellular Longevity*, vol. 2012, Article ID 921941, 2012.
- [87] C. Lv, T. Hong, Z. Yang et al., "Effect of quercetin in the 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease," *Evidence Based Complement*
- [88] Caruana, M., Hogen, T., Levin, J., Hillmer, A., et al., Inhibition and disaggregation of alpha-synuclein oligomers by natural polyphenolic compounds. *FEBS Lett* 2011, 585, 1113-1120.
- [89] Zhu, M., Rajamani, S., Kaylor, J., Han, S., et al., The flavonoid baicalein inhibits fibrillation of alpha-synuclein and disaggregates existing fibrils. *J Biol Chem* 2004, 279, 26846-26857.
- [90] Meng, X., Munishkina, L. A., Fink, A. L., Uversky, V. N., Effects of various flavonoids on the α -synuclein fibrillation process. *Parkinson's Disease* 2010, 16.

- [91] Hong, D. P., Fink, A. L., Uversky, V. N., Structural characteristics of alpha-synuclein oligomers stabilized by the flavonoid baicalein. *J Mol Biol* 2008, 383, 214-223.
- [92] G. Filomeni, I. Graziani, D. D. Zio et al., "Neuroprotection of kaempferol by autophagy in models of rotenone-mediated acute toxicity: possible implications for Parkinson's disease," *Neurobiology of Aging*, 2010.
- [93] Pandey, N., Strider, J., Nolan, W. C., Yan, S. X., Galvin, J. E., Curcumin inhibits aggregation of alpha-synuclein. *Acta Neuropathol* 2008, 115, 479-489.
- [94] Singh, P. K., Kotia, V., Ghosh, D., Mohite, G. M., et al., Curcumin modulates alpha-synuclein aggregation and toxicity. *ACS Chem Neurosci* 2013, 4, 393-407.
- [95] Ahmad, B., Lapidus, L. J., Curcumin prevents aggregation in α -synuclein by increasing the reconfiguration rate. *Journal of Biological Chemistry* 2012.
- [96] K. K. Tai and D. D. Truong, "(-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a green tea polyphenol, reduces dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)-induced cell death in dopaminergic SHSY-5Y cells," *Neuroscience Letters*, vol. 482, no. 3, pp. 183–187, 2010.
- [97] D. Vauzour, G. Corona, and J. P. E. Spencer, "Caffeic acid, tyrosol and p-coumaric acid are potent inhibitors of 5-S-cysteinyldopamine induced neurotoxicity," *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 501, no. 1, pp. 106–111, 2010.
- [98] Colaboración de Enfermedades del Grupo de Investigación de Huntington. Un nuevo gen que contiene una repetición de trinucleótidos que se expande e inestable en los cromosomas de la enfermedad de Huntington. *Cell* 1993; 72 : 971 - 983 .
- [99] Harjes P. ,Wanker E.E. La búsqueda de la función de la huntingtina: interacción socios cuentan muchas historias diferentes . *Trends Biochem. . Sci* 2003; 28 : 425 - 433 .
- [100] Rubinsztein D.C. ,Leggo J. ,Coles R. ,Almqvist E. ,Biancalana V. ,Cassiman JJ ,Chotai K. ,Connarty M. ,Crauford D. ,Curtis A. ,et al. Caracterización fenotípica de las personas con 30 a 40 repeticiones de CAG en el gen de la enfermedad de Huntington (HD) revela casos de alta definición con 36 repeticiones y las personas de edad avanzada de apariencia normal, con 36 a 39 repeticiones . *Am. J. Hum. . Genet* 1996 ; 59 : 16 - 22 .

- [101] Vonsattel JP ,Myers R. H. ,Stevens T.J. ,Ferrante R. J. ,Aves E.D. ,Richardson E.P. Jr. Clasificación neuropatológico de la enfermedad de Huntington . J. Neuropathol. Exp. . Neurol 1985 ; 44 : 559 - 577 .
- [102] DiFiglia M. ,Sapp E. ,Caza K.O. ,Davies S.W. ,Bates G. P. ,Vonsattel JP ,Aronin N. La agregación de huntingtina en inclusiones intranucleares neuronales y neuritas distróficas en el cerebro . Ciencia 1997 ; 277 : 1990 - 1993 .
- [103] Yamamoto A. ,Lucas JJ ,Hen R. Reversión de la neuropatología y disfunción motora en un modelo condicional de la enfermedad de Huntington . Cell 2000 ; 101 : 57 - 66 .
- [104] Glabe C.G. ,Kayed R. Estructura común y la función tóxica de oligómeros de amiloide implica un mecanismo común de patogénesis . Neurología 2006 ; 66 : S74 - S78 .
- [105] Ehrnhoefer, D. E., Duennwald, M., Markovic, P., Wacker, J. L., et al., Green tea (-)-epigallocatechin-gallate modulates early events in huntingtin misfolding and reduces toxicity in Huntington's disease models. Hum Mol Genet 2006, 15, 2743-2751.
- [106] Mandel S.A. ,Avramovich-Tirosh Y. ,Reznichenko L. ,Zheng H. ,Weinreb O. ,Amit T. ,Youdim M.B. Actividades multifuncionales de catequinas del té verde en la neuroprotección. La modulación de los genes de supervivencia celular, el estrés oxidativo dependiente del hierro y de la vía de señalización de la PKC . Neurosignals 2005 ; 14 : 46 – 60
- [107] D. J. Ho, N. Y. Calingasan, E. Wille, M. Dumont, and M. F. Beal, "Resveratrol protects against peripheral deficits in amouse model of Huntington's disease," Experimental Neurology, vol. 225, no. 1, pp. 74–84, 2010.
- [108] P. Maher, R. Dargusch, L. Bodai, P. E. Gerard, J. M. Purcell, and J. L. Marsh, "Erk activation by the polyphenols fisetin and resveratrol provides neuroprotection in multiple models of Huntington's disease," HumanMolecular Genetics, vol. 20, no. 2, pp. 261–270, 2011.
- [109] Aiken C.T. Tobin A.J. Schweitzer E.S. A cell-based screen for drugs to treat Huntington's disease. Neurobiol. Dis. 2004; 16:546-555.
- [110] Apostol B.L., Illes K., Pallos J., Bodai L., Wu J., Strand A., Schweitzer E.S., Olson J.M., Kazantsev A., Marsh J.L., et al. Mutant huntingtin alters MAPK

signaling pathways in PC12 and striatal cells: ERK1/2 protects against mutant huntingtin-associated toxicity. *Hum. Mol. Genet.* 2006;15:273-285.

[111] Ishige K., Schubert D., Sagara Y. Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free Radic. Biol. Med.* 2001;30:433–446

[112] Maher P. A comparison of the neurotrophic activities of the flavonoid fisetin and some of its derivatives. *Free Radic. Res.* 2006;40:1105–1111.

[113] de Almeida L.M., Pineiro C.C., Leite M.C., Brolese G., Tramontina F., Feoli A.M., Gottfried C., Goncalves C.A. Resveratrol increases glutamate uptake, glutathione content and S100B secretion in cortical astrocyte cultures. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2007;27:661–668.

[114] Kode A., Rajendrasozhan S., Caito S., Yang S.R., Megson I.L., Rahman I. Resveratrol induces glutathione synthesis by activation of Nrf2 and protects against cigarette smoke-mediated oxidative stress in human lung epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008;294:L478–L488.

[115] Maher P. The flavonoid fisetin promotes nerve cell survival from trophic factor withdrawal by enhancement of proteasome activity. *Arch. Biochem. Biophys.* 2008;476:139–144.

[116] Maher P., Salgado K.F., Zivin J.A., Lapchak P.A. A novel approach to screening for new neuroprotective compounds for the treatment of stroke. *Brain Res.* 2007;1173:117–125.

[117] P. Kumar and A. Kumar, "Protective effect of hesperidin and naringin against 3-nitropropionic acid induced Huntington's like symptoms in rats: possible role of nitric oxide," *Behavioural Brain Research*, vol. 206, no. 1, pp. 38–46, 2010.

[118] Begum AN, Jones MR, Lim GP, Morihara T, Kim P, Heath DD, Rock CL, Pruitt MA, Yang F, Hudspeth B, et al.: Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2008, 326:196-208.

[119] Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB: Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008, 75:787-809.

[120] Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, Chen PP, Kaye R, Glabe CG, Frautschy SA, Cole GM: Curcumin inhibits

formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem* 2005, 280:5892-5901.

[121] Barry J, Fritz M, Brender JR, Smith PE, Lee DK, Ramamoorthy A: Determining the effects of lipophilic drugs on membrane structure by solid-state NMR spectroscopy: the case of the antioxidant curcumin. *J Am Chem Soc* 2009, 131:4490-4498.

[122] Kunwar A, Sandur SK, Krishna M, Priyadarsini KI: Curcumin mediates time and concentration dependent regulation of redox homeostasis leading to cytotoxicity in macrophage cells. *Eur J Pharmacol* 2009, 611:8-16.