



# MITOFAGIA EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Autor: Alfonso Bellver Landete

Convocatoria: Junio 2019

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El sistema nervioso central está compuesto por el encéfalo y la médula espinal, siendo su componente básico las neuronas. Estas células tienen una estructura compleja, generalmente compuesta por el soma, las dendritas y el axón, y forman una red de comunicación que permite la transmisión de los impulsos nerviosos a través del proceso de la sinapsis. En el proceso de la sinapsis, se produce la transferencia de información desde la neurona presináptica hasta la neurona postsináptica, mediante mensajeros químicos llamados neurotransmisores. Cuando un potencial de acción viaja a lo largo del axón y llega a la terminal axónica de la neurona presináptica, se produce la liberación de los neurotransmisores que pasan al espacio sináptico, donde serán capaces de unirse a los receptores de membrana de la neurona postsináptica. Como consecuencia de la unión de los neurotransmisores a los receptores postsinápticos, se transmite una señal excitatoria o inhibitoria.

Como consecuencia de la degeneración progresiva y/o muerte de las neuronas, se favorece el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. En estas patologías se impide una correcta transmisión del impulso nervioso y un deterioro de los movimientos (ataxias) y/o capacidades cognitivas (demencia). Las enfermedades neurodegenerativas más características son:

- **ALZHEIMER** → Demencia caracterizada por la aparición de ovillos neurofibrilares y placas amiloides que comienza con un deterioro cognitivo y funcional al que se le suman alteraciones de carácter psicológico y de conducta. Algunos de los factores que más contribuyen al desarrollo de esta enfermedad son la edad (en especial, a partir de los 65 años), la genética y el ambiente.

- **PARKINSON** → Patología asociada a la repentina muerte de las neuronas dopaminérgicas de la materia negra cerebral y la inclusión de proteínas citoplasmáticas llamadas Cuerpos de Lewy, cuyo componente principal es el  $\alpha$ -sinucleína. La deficiencia de dopamina resultante, deriva en el desarrollo de trastornos y síntomas motores. Algunos de los factores que más contribuyen al desarrollo de esta enfermedad son la genética y el ambiente.

## OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo consiste en conocer la importancia de la dinámica y autofagia mitocondrial en los procesos de neurodegeneración. Asimismo, determina la implicación de las mitocondrias y otros componentes citoplasmáticos en estos procesos. Por otra parte, trata de buscar cualquier relación existente entre las diferentes enfermedades neurodegenerativas y pretende identificar las dianas terapéuticas o estrategias que permitan prevenir o ralentizar la progresión de estas patologías.

## METODOLOGÍA

La metodología seguida para la realización del trabajo ha consistido en una amplia revisión bibliográfica de artículos científicos sobre las mitocondrias y las enfermedades neurodegenerativas. Para ello, se empleó la base de datos bibliográfica Medline (PubMed) y Google Academics, tratando de restringir la búsqueda a los artículos más actuales y completos relativos a esta temática. Por otra parte, se consultaron ciertas webs oficiales, libros y revistas en formato físico para apoyar la información recopilada.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### I. DINÁMICA MITOCONDRIAL (FUSIÓN/FISIÓN).

Las mitocondrias son orgánulos altamente dinámicos que continuamente sufren procesos de fusión y fisión para regular su tamaño, número y morfología. Los defectos en la dinámica mitocondrial pueden provocar la acumulación anormal de las mitocondrias y contribuir a la disfunción celular.

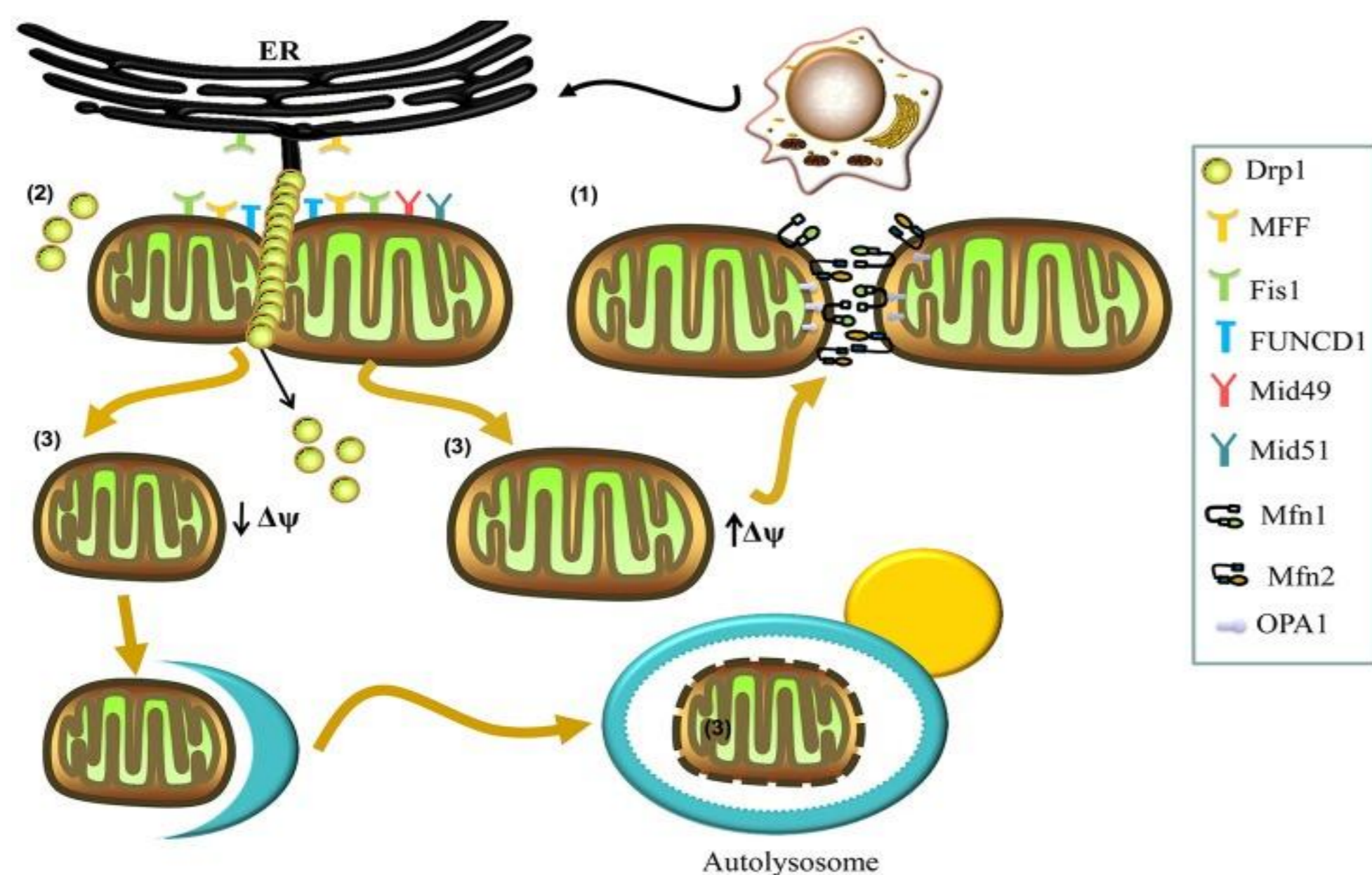
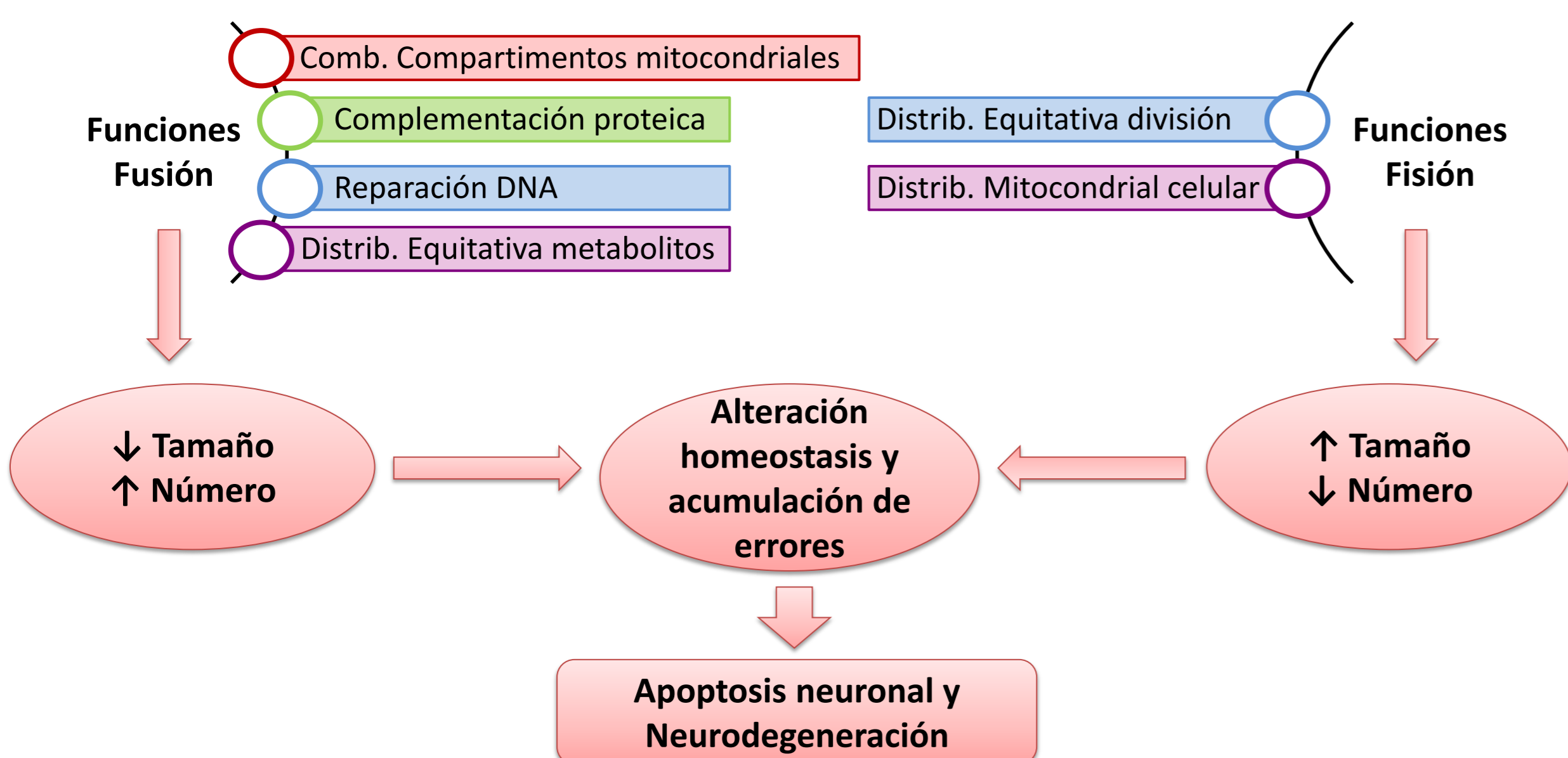


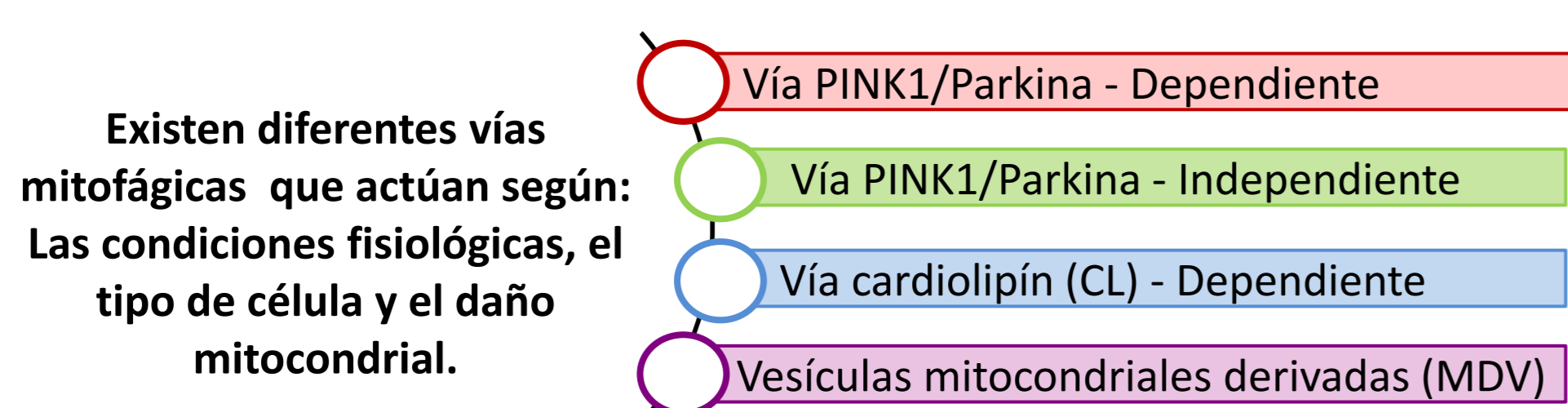
Figura 1. Modificada de Zhu T, et al. Mecanismos de la dinámica mitocondrial.

Las neuronas son células que requieren un alto aporte energético. Por ello, cualquier alteración o disfunción mitocondrial supondría un problema a la hora de obtener energía en forma de ATP a través de la respiración celular. Esta deficiencia energética, por consiguiente, puede producir procesos de neurodegeneración e imposibilitar la correcta sinapsis entre las neuronas, desarrollándose patologías como el Alzheimer o Parkinson.



### II. MITOFAGIA ↔ AUTOFAGIA MITOCONDRIAL

Para evitar la apoptosis neuronal y/o la neurodegeneración asociada a alteraciones mitocondriales tiene lugar la mitofagia. Este proceso permite la eliminación de las mitocondrias disfuncionales o dañadas con el fin de evitar la acumulación de errores y desequilibrios de la homeostasis mitocondrial.



Para evitar el aumento de especies reactivas del oxígeno (ROS), calcio y citocromo C en el citosol asociado a las mitocondrias dañadas, las diferentes vías actuarán a través de distintos mecanismos favoreciendo el aclaramiento de estos orgánulos afectados. Esto previene la pérdida neuronal y sináptica.

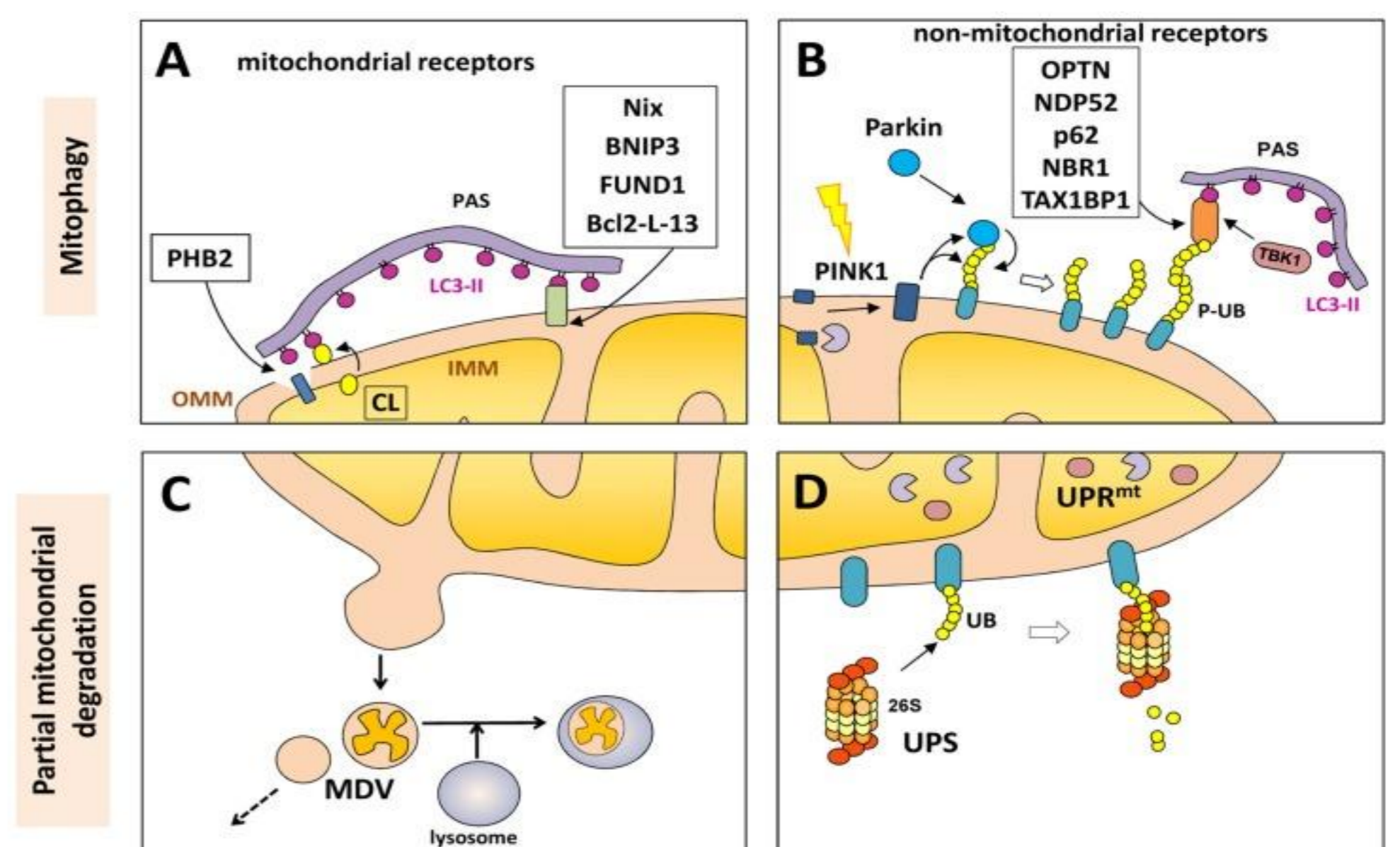
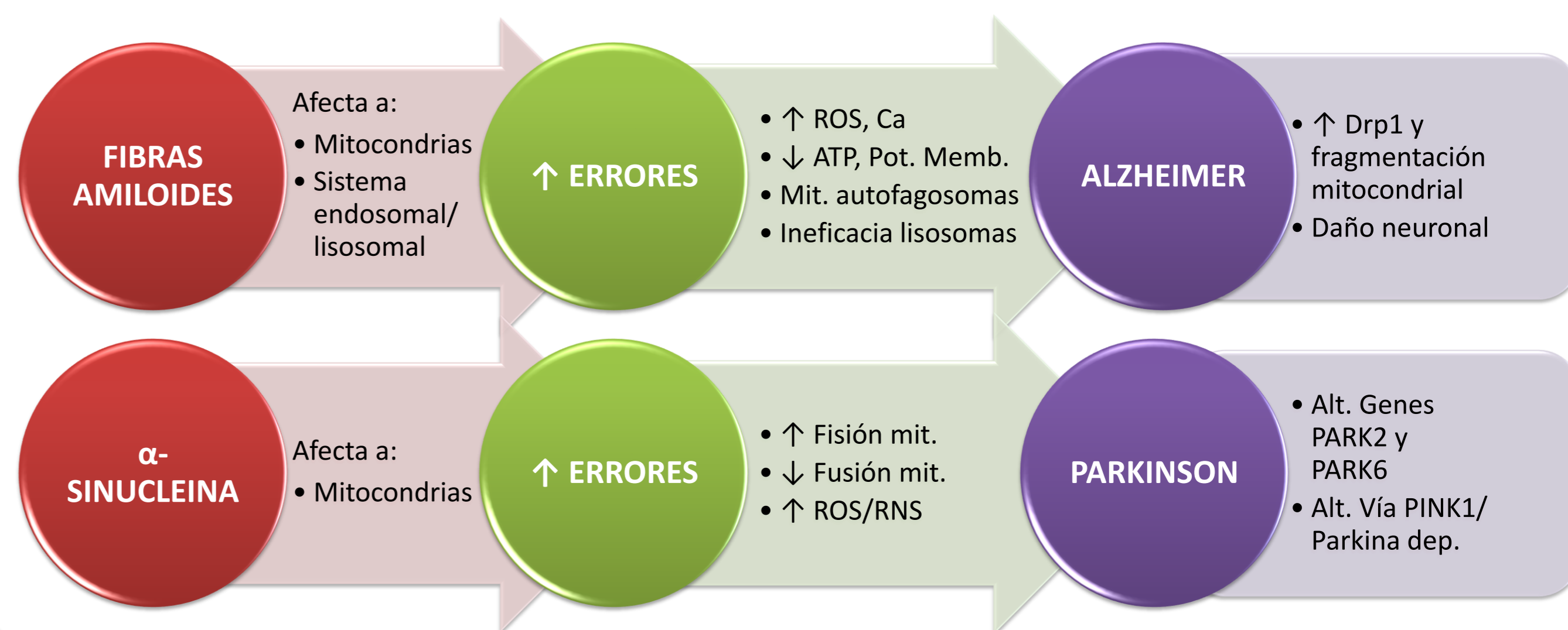


Figura 2. Modificada de Martínez-Vicente M. Vías mitofágicas.

### III. RELACIÓN PROCESOS MITOCONDRIALES.



## CONCLUSIONES

- Las mitocondrias son orgánulos indispensables para la viabilidad y funcionalidad de las neuronas.
- Existe una estrecha relación entre la dinámica mitocondrial y la mitofagia con las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y Parkinson.
- El tratamiento que tiene como diana terapéutica a las mitocondrias y sus procesos aún están en situación de investigación y desarrollo. Son preferibles otros tratamientos, aunque se cree que la actividad farmacológica a estos niveles supondrá un gran avance.

## BIBLIOGRAFÍA

- Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. Lancet. 2006;368(9533): 387-403.
- Prince M, Albanese E, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction and Analysis of Protective and Modifiable Factors. 2014.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015;386(9996): 896-912.
- Martínez-Vicente M. Neuronal mitophagy in neurodegenerative diseases. Front Mol Neurosci. 2017;10:64.
- Zhu T, Chen JL, Wang Q, et al. Modulation of Mitochondrial Dynamics in Neurodegenerative Diseases: An Insight Into Prion Diseases. Front Aging Neurosci. 2018;10:336.