



Efectos neuroprotectores de moléculas provenientes de *Solanum lycopersicum* y su potencial uso en la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Ana Laura Valdez-Arellanes^a, Karla Ximena Alcaraz-Madrigal^a, Antoni García-Baeza^a, Karla Ramírez-Estrada^a.

^a Laboratorio de metabolismo celular, centro de laboratorios especializados (CELAES). Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Nuevo León, Pedro de Alba S/N, Niños Héroes, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza, N.L. México.

Palabras clave

Tomate,
Enfermedades
neurodegenerati
vas,
Neuroprotector

Resumen

El tomate (*Solanum lycopersicum*) es una de las plantas más consumida a nivel mundial. Su ingesta es comúnmente asociada a la reducción de enfermedades crónicas degenerativas. Esto último debido a que es rico en metabolitos secundarios como lo son carotenoides, flavonoides, compuestos fenólicos y otros como glicoalcaloides, muchos de estos compuestos tienen un gran potencial benéfico para el tratamiento de diferentes enfermedades, entre estas se incluyen las neurodegenerativas (END). Estas son consideradas un problema de salud pública y las terapias actuales para estas enfermedades ofrecen un beneficio limitado a los síntomas, sin evitar el progreso de la neurodegeneración. A la fecha se siguen buscando nuevas y mejores estrategias para la prevención o atenuación y cura de estas enfermedades, una de ellas es el uso de compuestos bioactivos y fitoquímicos procedentes de plantas con capacidad neuroprotectora. La presente revisión recopila evidencia que respalda el efecto protector o benéfico de los metabolitos secundarios presentes en el tomate en las principales enfermedades neurodegenerativas.

*Autor de
Correspondencia
karla.ramirezst@uanl.edu.mx

Palabras clave: Tomate, metabolitos secundarios, enfermedades neurodegenerativas, neuroprotección.

Recibido

15 dic 2020

Aceptado

25 dic 2020

Introducción

Las plantas han sido y seguirán siendo una parte fundamental del desarrollo de la humanidad; representan una fuente importante de nutrientes y de moléculas bioactivas. Sin lugar a dudas, toda la población mundial consume plantas y sus subproductos como apoyo nutricional, así mismo, gran parte de los individuos depende de remedios herbolarios para

tratar de mantener su salud, ya sea como su propia medicina tradicional o como medicina complementaria y/o alternativa^{1, 2}. Desde la perspectiva farmacéutica, es bien sabido y estudiado que muchos compuestos extraídos de diversas fuentes vegetales poseen actividades biológicas y farmacológicas. Históricamente muchos de los medicamentos más importantes para uso humano se han obtenido de las plantas, desde la morfina descubierta a principios del siglo XIX hasta el paclitaxel y la artemisinina descubiertos recientemente^{3, 4}. Resulta complicado saber con certeza el momento exacto en que las antiguas sociedades humanas comenzaron a utilizar las plantas como remedios medicinales. Los primeros indicios los encontramos en Mesopotamia en el 2600 A.C. Se sabe que usaban aceites esenciales derivados de plantas como *Cupressus sempervirens* (Ciprés) o *Glycyrrhiza glabra* (regalíz) como remedios para tratar algunas dolencias. De hecho, aun se siguen usando actualmente como remedios tradicionales para tratar resfriados y algunos procesos inflamatorios^{5, 6}.

El enfoque multidisciplinario de la etnobotánica y la farmacognosia ha sido clave (y continúa siéndolo) en el descubrimiento e identificación taxonómica de plantas medicinales a lo largo de la historia; así como el estudio de los compuestos químicos inherentes a ellas y que ejercen los efectos curativos⁷. Es de esta manera, que muchos extractos vegetales se han podido incluir en las farmacopeas pues se han creado protocolos estandarizados para la preparación de medicamentos basados en planta, también llamados medicamentos herbolarios⁸. Este tipo de medicamentos se encuentran bajo un paraguas de regulación diferente a los medicamentos convencionales ya que son tratados como productos naturales, sin embargo, deben seguir ciertos lineamientos para asegurar su calidad, inocuidad y funcionalidad⁹.

Evidentemente la capacidad farmacológica de las plantas va más allá, pues sus perfiles fitoquímicos han revelado una gran cantidad de compuestos bioactivos. El perfeccionamiento de las técnicas de aislamiento e identificación de moléculas con actividad biológica en las plantas medicinales ha dejado una estela de medicamentos usados actualmente en la medicina convencional. Ejemplo de ello, como ya mencionamos, son la morfina (sedante), el paclitaxel (antitumoral) y la artemisinina (antimalárico) que son medicamentos que se utilizan con gran éxito en la medicina convencional actual^{3, 4}.

Aunque en las compañías farmacéuticas existan otros y nuevos enfoques de cómo desarrollar nuevos medicamentos, los productos naturales siguen siendo una fuente importante y viable de compuestos, no solo a través de la búsqueda directa en organismos vegetales, sino como parte de programas informáticos que se basan en sus fórmulas, interacciones y mecanismos moleculares. Después de todo, el descubrimiento de productos naturales y desarrollo de medicamentos a base de estos para

la prevención y el tratamiento de enfermedades continúa atrayendo la atención mundial.

Una de las ventajas más importantes de las plantas, es la gran cantidad de moléculas distintas que se pueden encontrar en ellas como parte de su metabolismo secundario. Esta enorme diversidad de metabolitos que podemos extraer de las especies vegetales, juegan un papel importante en la búsqueda de moléculas o mezclas de ellas para la prevención y cura de muchas de las enfermedades actuales y sus síntomas, en donde también se incluye a las enfermedades neurodegenerativas, como lo son; el Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Huntington (EH) y la esclerosis múltiple (EM), citando a las más comunes. Estas enfermedades a la fecha suponen ya un problema para la salud pública a nivel mundial. La prevalencia e incidencia de estas enfermedades aumenta con la edad, por lo que se estima que a medida que envejece la población mundial, mayor será el número de casos de estas enfermedades, por lo cual resulta importante encontrar la manera de evitar o tratar estas enfermedades ¹⁰. Compuestos como alcaloides, terpenos, flavonoides, polifenoles, y glucósidos que son encontrados y extraídos de plantas, tienen un enorme potencial de protección contra los mecanismos neurovegetativos, así como de ayudar a la mejora de procesos cognitivos. Una planta rica en compuestos con potencial en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas es el tomate. La planta de tomate (*Solanum lycopersicum*) contiene una gran cantidad de metabolitos secundarios, entre ellos podemos mencionar a los carotenoides como el licopeno que se encuentra en mayor proporción, el β -caroteno y la luteína. Además, esta especie vegetal contiene compuestos fenólicos bioactivos tales como; los ácidos hidrocínámicos, donde incluimos el ácido cafeico, clorogénico y los flavonoides como lo son la naringenina, rutina y quercetina. Otros compuestos presentes son los glicoalcaloides y las lectinas ^{11, 12}. El fruto también es rico en vitaminas como ácido ascórbico, tocoferoles y otras como la vitamina A, K, B1, B2, B3, y minerales como potasio, sodio, magnesio, cobre, calcio, hierro, azufre, fósforo ¹³. Todos estos compuestos presentes tanto en la planta entera como en el fruto tienen un alto potencial, debido a sus características químicas, para ayudar a evitar y tratar las enfermedades neurodegenerativas.

En este texto revisaremos las principales características de las enfermedades neurovegetativas más comunes (EA, EP, ELA, EH y EM) y los estudios hechos con extractos de productos naturales vegetales que se han probado con éxito para atenuar los mecanismos relacionados con estas enfermedades. Principalmente nos enfocaremos en los estudios realizados con la planta del tomate y su actividad neuroprotectora enfocada a las enfermedades neurodegenerativas antes mencionadas.

Enfermedades neurodegenerativas y sus tratamientos actuales.

Las enfermedades neurodegenerativas (END) representan una amenaza a la salud pública a nivel mundial. La prevalencia e incidencia de estas enfermedades aumenta con la edad, por lo que se estima que a medida que envejece la población mundial, mayor será el número de casos de este tipo de patologías. Son consideradas como una causa común de mortalidad y morbilidad mundialmente, particularmente afectando la población geriátrica. La enfermedad principal que afecta la población mundial es el Alzheimer (EA), seguida de la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis múltiple (EM), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), y finalmente la enfermedad de Huntington (EH) ¹⁴. La OMS estima que a medida que la población mundial envejece se multiplicarán los casos de demencia. Se calcula que para el 2050 pasarán de 50 millones a 152 millones de personas con demencia, siendo el Alzheimer la causa del 60-70% de los casos. La prevalencia de la EA es de aproximadamente el 30% en adultos mayores de 85 años, pero la incidencia aumenta exponencialmente con la edad, entre los 65 a 75 años aumenta 0.5% cada año y a partir de los 85 años aumenta del 6-8% por año ¹.

Por otro lado, se sabe que la EP tiene una incidencia promedio de 20 casos por cada 100 000 habitantes de 55 años, la cual aumenta con la edad pasando a 120 casos por cada 100 000 habitantes de 70 años ¹⁵.

De todas las enfermedades neurodegenerativas mencionadas, la ELA y la EH son las que pueden aparecer más temprano en la vida de un individuo, en promedio a los 30 a 40 años de edad. La prevalencia de La EH es de 4 a 10 casos por cada 100 000 habitantes, mientras que para la ELA es de 1 caso por cada 100 000 habitantes y se han presentado más casos en hombres que en mujeres ^{14, 16, 17}.

Estas enfermedades causan el deterioro o la muerte de distintos tipos de neuronas; lo que origina problemas neurológicos y neuropsicológicos, que varían según la enfermedad. La fisiopatología de estas enfermedades es variada, unas causan la alteración de la memoria y de las funciones cognitivas y otras tienen un efecto en las habilidades del habla, movimiento y respiración de la persona. En muchas de estas enfermedades la etiología exacta se desconoce, por lo que se han propuesto teorías e hipótesis que tratan de explicar cuáles podrían ser los mecanismos más probables que desatan cada enfermedad.

Las END se catalogan como un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por una degeneración progresiva de la estructura y función del sistema nervioso central o del sistema nervioso periférico. Los mecanismos conocidos que están involucrados en estos padecimientos son el estrés oxidativo, la agregación de proteínas y la activación extra de los receptores glutamato, estos mecanismos son acumulativos y

representan procesos sucesivos que generan la vulnerabilidad de las células en el cerebro. Además, existen otros factores como la predisposición genética, edad, el medio ambiente, incluso trastornos vasculares tienen un papel importante en la patogenia de estas enfermedades ¹⁸.

Encontrar un tratamiento efectivo para estas enfermedades es crucial, por lo que se siguen buscando alternativas que ayuden tanto a prevenirlas como a parar o aminorar su progresión. A continuación, revisaremos brevemente las 5 principales enfermedades neurodegenerativas, sus síntomas, lo que se conoce del mecanismo fisiopatológico y los tratamientos alopáticos actuales.

Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurodegenerativo causante principal de la demencia en adultos mayores. Se caracteriza por la pérdida masiva de neuronas y la señalización interrumpida entre las células del cerebro, trayendo consigo una disminución progresiva de la memoria, el lenguaje y otras funciones cognitivas que son acompañadas por un deterioro simultáneo de comportamiento interpersonal, emocional y familiar o esporádica. La EA de tipo familiar solo representa alrededor del 1% de los casos y se debe a la descendencia autosómica dominante de una mutación genética específica, los genes identificados donde se presentan las mutaciones son: el gen de la proteína precursora del amiloide (APP) y los genes de las presenilinas 1 y 2 (PSEN1 y PSEN2) ²⁰. La EA de tipo esporádica es la más común y compleja, siendo esta la que se presenta en la mayoría de los casos. La causa principal no se conoce, se cree que es el resultado de una combinación de factores genéticos y ambientales, así mismo se considera que la edad es un factor de riesgo. La EA de tipo esporádica se caracteriza por lesiones en el tejido del cerebro causadas por ovillos neurofibrilares, a causa de una alteración por la proteína Tau, y placas amiloides que son agregaciones del péptido β -amiloide (A β) ²¹. Lo que se sabe del mecanismo fisiopatológico de la EA es que comienza con la acumulación del A β , esto surge como resultado del aumento de la producción de A β y una disminución de la degradación por las enzimas degradadoras de amiloide. La formación de estos agregados desencadena una serie de eventos celulares que causan una respuesta inmune. Así mismo la apolipoproteína E (ApoE), contribuye a la agregación de A β . Estos agregados o placas amiloides causan la activación de la microglía y respuestas inflamatorias crónicas, generando óxido nítrico (NO), especies reactivas de oxígeno (ROS) y citocinas proinflamatorias como el TNF α , IL-1 β y IL-6, esto eventualmente causa la muerte celular ²¹. El mecanismo de neurodegeneración también es atribuido a los ovillos neurofibrilares, formados por proteínas tau anormales (hiper fosforiladas) que se acumulan en el citoplasma de las neuronas, esto causa la pérdida de la sinapsis y muerte neuronal ²². En el mecanismo por el cual se forman los ovillos neurofibrilares intervienen

principalmente fragmentos de la apolipoproteína épsilon 4 (Apo-E4). La Apo-E4 y sus fragmentos aumentan la fosforilación de la proteína tau, por lo tanto, generan una acumulación en el cuerpo neuronal y en las dendritas²³.

El tratamiento aprobado para la EA es sintomático, solo trata los síntomas de la enfermedad, pero no detiene o retrasa la progresión de la misma. Actualmente se están realizando estudios con medicamentos que podrían tratar la enfermedad, pero ninguno ha sido aprobado.

En la EA múltiples neurotransmisores se ven afectados, pero uno de los principales es la acetilcolina debido a que las neuronas colinérgicas, encargadas de la producción de acetilcolina, son de las primeras que se deterioran²³. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa bloquean la enzima acetilcolinesterasa cuya función es degradar la acetilcolina en la sinapsis colinérgica, al inhibir la enzima se aumentan los niveles de acetilcolina y se potencia la transmisión colinérgica²⁴.

En la enfermedad de Alzheimer además de las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares, también se presenta la excitotoxicidad que causa un aumento del calcio intracelular, resultando en la apoptosis neuronal. La excitotoxicidad es causada por una sobre estimulación de glutamato o también una sobreestimulación del receptor de glutamato N-metil D-aspartato (NMDA). La memantina es un antagonista del receptor NMDA, por lo que actúa bloqueando dicho receptor, evitando la sobreestimulación por glutamato, lo cual tiene como resultado la prevención de apoptosis neuronal y mejora de los síntomas al restaurar la función de las neuronas dañadas²⁴.

Hoy en día, se utilizan dos grupos de medicamentos para el tratamiento sintomático del Alzheimer, los inhibidores de la acetil colinesterasa y un antagonista del glutamato. Dentro de los inhibidores de la acetil colinesterasa se han aprobado tres medicamentos, la rivastigmina, el donepezilo y la galantamina, se utilizan principalmente para el tratamiento del Alzheimer leve a moderado. Solo se ha aprobado un antagonista del glutamato, la memantina, que es utilizada en los casos moderados a severos de Alzheimer²².

Enfermedad de Parkinson (EP)

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común en la población mundial, esta es progresiva y se debe principalmente a la muerte de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro. La sustancia negra es una región del encéfalo que tiene un rol importante regulando los movimientos motores, ya que es donde se produce la dopamina un neurotransmisor que desempeña funciones de movimiento, memoria, aprendizaje, atención, etc. La sustancia negra se divide en dos regiones, la sustancia nigra pars compacta (SNpc) y la sustancia nigra pars reticulata (SNpr). La SNpc es

donde se encuentran las neuronas dopaminérgicas que se encargan de producir la dopamina ²⁴.

Al igual que la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson puede ser de tipo familiar, que representa solo el 5% de los casos o de tipo esporádica con el restante 95%. La enfermedad de Parkinson de tipo familiar presenta un historial de familiares afectados por la enfermedad y variantes genéticas conocidas. Mientras que en la EP esporádica hay una ausencia de historia familiar y se asocia a factores ambientales y variantes genéticas no conocidas. Los genes asociados a los dos tipos de la enfermedad son el gen de la α -sinucleína (SNCA), el gen kinasa 2 de repetición rica en leucina (LRRK2), el gen de glucocerebrosidasa (GBA) y el gen de la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) ²⁵.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza principalmente por temblores en reposo, rigidez muscular, bradiquinesia (lentitud motriz), disminución o ausencia del control de los movimientos voluntarios y alteraciones posturales. A lo largo de la progresión de la enfermedad las habilidades motoras disminuyen considerablemente, lamentablemente el tratamiento sintomático disponible actualmente, solo disminuye la rapidez de la progresión ¹⁵.

La etiología de la enfermedad involucra diversos mecanismos, como lo son la agregación anormal de proteínas, el metabolismo alterado de la dopamina, deficiencias en la función mitocondrial, estrés oxidativo, necrosis y apoptosis. Una característica de la enfermedad de Parkinson son los agregados de α -sinucleína, ubiquitina y otras proteínas que conforman los cuerpos de Lewy.

Las neuronas afectadas en esta patología son las dopaminérgicas, esto se debe principalmente a la alta demanda energética que tienen, lo que las hace vulnerables al deterioro por diversas vías. El estrés oxidativo que surge por la eliminación deficiente de las especies reactivas de oxígeno, debido al daño oxidativo del ADN mitocondrial que a su vez afecta la capacidad del glutatión para eliminar los radicales libres, causa la muerte neuronal. Además, el aumento de la concentración de la α -sinucleína en las neuronas forma protofibrillas que posteriormente propicia la formación de agregados de esta proteína dentro de los cuerpos de Lewy lo que a su vez genera citotoxicidad en las neuronas dopaminérgicas ²⁶.

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson se puede dividir en dos, el tratamiento de los síntomas motores y el tratamiento de los síntomas no motores, en la actualidad no se cuenta con un tratamiento que prevenga o retrase la progresión de la enfermedad. El tratamiento para los síntomas motores consiste en el utilizar levodopa (L-dopa), agonistas dopaminérgicos e inhibidores de la monoaminoxidasa-B (MAO-B), en casos de pacientes jóvenes con temblores los medicamentos

anticolinérgicos, como trihexifenidilo, pueden ser útiles. En el tratamiento de los síntomas no motores se incluye el tratamiento para el deterioro cognitivo y la depresión asociada a esta enfermedad. Se utiliza el inhibidor de la acetilcolinesterasa, rivastigmina, para tratar el deterioro cognitivo. La depresión asociada se trata con inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina y con antidepresivos tricíclicos ²⁷.

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

La esclerosis lateral amiotrófica, es una enfermedad neurodegenerativa mortal, donde hay una pérdida progresiva de las neuronas motoras superiores e inferiores. La enfermedad se presenta entre los 50 a 65 años y aumenta su incidencia conforme aumenta la edad, es de rápida progresión por lo que llega a ser mortal dentro de los dos a tres años posterior a su inicio. La incidencia de ELA es de 1 caso por cada 100 000 habitantes y se han presentado más casos en hombres que en mujeres. El 95% de los casos de ELA son de tipo esporádico, mientras que el 5% son de tipo familiar. La ELA de tipo familiar se asocia a una mutación en el gen que codifica para la enzima superóxido dismutasa 1 (SOD1). Por otro lado, la de tipo esporádico aún se desconoce su etiología exacta, pero se atribuye a la existencia de genes susceptibles y algunos factores ambientales. Algunos de los posibles genes susceptibles en la ELA de tipo esporádica son el gen de la endonucleasa apurínica, gen de angiogenina, gen del factor de crecimiento endotelial vascular, entre otros ²⁸. Ambos tipos de ELA se caracterizan por debilidad muscular, espasmos y calambres, en las etapas más avanzadas de la enfermedad se desarrollan síntomas de disnea y disfagia. Los efectos de atrofia en los músculos del sistema respiratorio tienen como consecuencia infecciones y eventualmente parálisis que lleva a la muerte ¹⁷.

La excitotoxicidad es considerada como el principal mecanismo involucrado en la patogenia de esta enfermedad. Esta sucede a consecuencia de la acumulación de altas cantidades de glutamato que ocasionan una sobre estimulación de los correspondientes receptores, la activación de estos receptores induce la muerte neuronal ²⁹.

Otro mecanismo al cual se asocia la neurodegeneración en la ALS es la disfunción mitocondrial de las células de la medula espinal, lo que desencadena el mecanismo de apoptosis y muerte neuronal.

Al igual que en las otras enfermedades neurodegenerativas no se cuenta con un tratamiento que detenga o retrase la enfermedad, el tratamiento es sintomático enfocado en maximizar la función, la calidad de vida y los años de vida. Se conoce poca evidencia de medicamentos específicos para ELA por lo que se utiliza el tratamiento estándar para cada uno de los síntomas ³⁰. Dentro del manejo principal de los síntomas de ELA se incluyen; la sialorrea (babeo), secreciones bronquiales, afectación pseudobulbar (reír o llorar sin razón), calambres, espasticidad, ansiedad, depresión, disnea,

y dolor. Actualmente, el único tratamiento con el que se cuenta que es ELA-específico, es el riluzol. La evidencia sugiere que la excitotoxicidad por glutamato causa apoptosis neuronal en ELA, el riluzol actúa inhibiendo la liberación presináptica de glutamato y por tanto podría ejercer un efecto neuroprotector ³¹.

Enfermedad de Huntington (EH)

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante, donde las neuronas del cerebro sufren un desgaste debido a un defecto en el cromosoma 4, en el cual existe una expansión inestable de la repetición de CAG en la parte codificante de la región del gen IT-15. Este gen codifica para la proteína de Huntington y la mutación característica de esta enfermedad genera una proteína dañada altamente tóxica que afectan las neuronas destruyéndolas. Esta enfermedad se presenta a una edad temprana, entre los 30 a 40 años, con una prevalencia de 4 a 10 casos por cada 100 000 habitantes. En las etapas tempranas de la EH se observan trastornos progresivos emocionales, psiquiátricos y cognitivos. Las etapas posteriores se caracterizan por disfunción motora (disonía, bradiquinesia y ataxia principalmente), demencia y el deterioro gradual de las facultades mentales, que incluyen la comprensión, razonamiento, juicio y memoria. La mayoría de los pacientes eventualmente fallecen debido a una neumonía por aspiración debido a disfagia ¹⁶.

El mecanismo patológico de esta enfermedad se presenta por múltiples vías celulares. La proteína de Huntington o huntingtina se encuentra en todo el cuerpo, pero hay una mayor concentración en el cerebro. Sus funciones no se han definido con certeza, pero se ha encontrado evidencia de su interacción con más de 200 proteínas las cuales ayudan a mediar el transporte axonal de vesículas y organelos. Además, se ha demostrado que la unión de la huntingtina al factor de transcripción silenciador RE1 (REST) permite la transcripción del factor neurotrófico derivado del cerebro o FNDK que ayuda en la supervivencia y actividad de las neuronas estriatales. Por último, también se le ha encontrado actividad anti-apoptótica, ya que la huntingtina se une a la caspasa-3, la cual es necesaria en la señalización de la apoptosis, inhibiendo este proceso ³². La mutación en el gen de la huntingtina causa un desdoblamiento parcial de la proteína por lo que sufre una escisión proteolítica en el citoplasma, lo que aumenta la toxicidad celular debido entre otras cosas, a que no cumple sus funciones ³².

El objetivo del tratamiento en esta enfermedad es mejorar la calidad de vida, eliminando o aminorando los síntomas del paciente. Los síntomas que se tratan se pueden clasificar en tres, síntomas motores, síntomas psiquiátricos y síntomas cognitivos. La evidencia en la que se basa el tratamiento farmacológico es poca, por lo que la decisión en que fármacos utilizar para tratar los síntomas es basado en la experiencia clínica ³³.

Esclerosis múltiple (EM)

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune del sistema nervioso central que afecta adultos jóvenes, entre los 20 a 45 años. La prevalencia de la enfermedad es de 100 casos por cada 100 000 habitantes y se presenta más en mujeres que en hombres, siendo la proporción de 2:1 respectivamente. Se desconoce la etiología exacta de la enfermedad, pero se cree que las personas que padecen esclerosis múltiple tienen una susceptibilidad genética y un factor no genético que desencadene la enfermedad, como un virus o factores ambientales. En la EM hay lesiones inflamatorias a causa de la formación de placas desmielinizadas en la sustancia blanca del cerebro y medula espinal. Los axones mielinizados son atacados por el sistema inmune, causando la destrucción de la mielina y los axones, teniendo como resultado la discapacidad neurológica. Los síntomas que se desarrollan a causa de la enfermedad son consecuencia de las lesiones del SNC, los cuales son: problemas de visión, trastornos motores que afectan la habilidad de caminar y el control de las manos, descoordinación, incontinencia urinaria, espasmos, y otros síntomas no tan comunes como la pérdida de la percepción del tacto, dolor y temperatura ^{34, 35}.

A diferencia de otras enfermedades neurodegenerativas, la esclerosis múltiple sí cuenta con tratamientos que retrasan o detienen la progresión de la enfermedad. El tratamiento de la esclerosis múltiple se divide en tres categorías: el manejo de brotes, DMTs (tratamientos que retrasan la progresión de la enfermedad) y el tratamiento sintomático ³⁶. El tratamiento de los brotes o exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple se tratan por lo general con antiinflamatorios, dosis altas de corticoesteroides orales o intravenosos ³⁷. La elección de los fármacos para el tratamiento sintomático dependerá de los síntomas que se presenten, entre ellos se encuentran: fatiga, depresión, espasticidad, incontinencia urinaria, constipación, disfunción sexual, incontinencia fecal, dolor, ataxia y oscilopsia (ilusión óptica donde los objetos están en movimiento).

En el caso de los DMTs se debe tener en cuenta el tipo de EM que presenta el paciente, ya que puedes ser una esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) o una esclerosis múltiple progresiva. La EMRR se caracteriza por brotes definidos donde se presentan síntomas nuevos o se exacerbaban los que ya se presentan, los DMTs funcionan para tratar la EMRR. En el caso de la EM progresiva, la utilización de DMTs no es efectiva, ya que esta se caracteriza por un deterioro progresivo y constante donde no existe la presencia de brotes ²⁶.

Dentro de los DMTs se encuentra el interferón beta (IFN β) y el acetato de glatiramer (Copaxone), los cuales son los primeros DMTs aprobados para su uso en la EM. Copaxone y IFN β reducen la tasa de recaída o de brotes

hasta un 30%, se desconoce el mecanismo exacto por el que actúan en la EM, pero ambos poseen efectos inmunomoduladores ³⁸.

Productos naturales en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Como ya hemos mencionado previamente, existe una gran cantidad de metabolitos secundarios vegetales que se han probado con éxito para el tratamiento o prevención de distintas patologías. Las plantas siguen siendo una fuente inagotable de moléculas bioactivas, por lo que muchos fitocompuestos siguen descubriéndose.

Estudios recientes han revelado el potencial de diversos productos naturales derivados del metabolismo secundario vegetal para el tratamiento y prevención de las enfermedades neurodegenerativas. Compuestos tales como los flavonoides, alcaloides, carotenoides, fenoles, catequinas y terpenos han mostrado un gran potencial para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas ³⁹. La tabla 1 recopila la información que se tiene hasta el momento respecto a las actividades de diferentes extractos vegetales y compuestos del metabolismo secundario vegetal con potencial efecto para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Muchos de estos compuestos bioactivos, presentan múltiples efectos positivos en las células neuronales y han demostrado tener diferentes mecanismos con diversas dianas moleculares por lo que actúan de una forma amplia y compleja.

Tabla 1. Efectos neuroprotectores de compuestos y extractos vegetales. Productos naturales que han demostrado ser útiles en el tratamiento enfermedades neurodegenerativas por medio de modelos y estudios que comprueben su actividad neuroprotectora.

Nombre científico	Tipo de extracto / compuesto	Modelo de estudio (in vivo in vitro)	Tipo de estudio	Tipo de actividad neuroprotectora	Ref.
Alzheimer					
<i>Curcuma Linn</i>	<i>longa</i> Curcumina 100mg	3 pacientes con demencia	Medición de síntomas neuropsiquiátricos (Neuropsychiatric Inventory-Brief Questionnaire)	Mejora de los síntomas y calidad de vida.	(40)

<i>Lactuca capensis</i>	Extracto metanólico	20 ratas Wistar	Evaluación motora y cognitiva utilizando laberinto en Y y laberinto de brazo radial. Ensayos para la determinación de la actividad de la anticolinesterasa, SOD, GPX, además de la determinación de la oxidación proteica y lipídica en el hipocampo. Determinación niveles de expresión de los genes BDNF y IL-1 β por qRT-PCR.	Mejora de la memoria, reducción de la actividad anticolinesterasa, reducción de la oxidación de lípidos y proteínas, reducción de apoptosis en el hipocampo.	(41)
<i>Carthamus tinctorius</i>	Extracto acuoso	15 ratas Wistar	Evaluación del comportamiento mediante el laberinto acuático de Morris. Evaluación de la activación de la microglía por inmunohistoquímica (identificación células CD11b y CD45 positivas). Detección niveles citocinas (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) por ELISA. Determinación NOS y qRT-PCR para evaluar la expresión del ARNm iNOS, YM-1, y CD206.	Incremento de la memoria, reducción de marcadores inflamatorios y pérdida neuronal en el hipocampo. Inhibición de la activación de las células gliales.	(42)

<i>zTabernaemontana divaricata</i> (raíz)	Extracto etanólico	Ratones ICR	Medición de la peroxidación de lípidos. Test de reconocimiento de nuevos objetos. Detección de placas amiloides y determinación de densidad neuronal por histoquímica.	Prevención de la pérdida de memoria y del daño en el hipocampo.	(43)
<i>Smallanthus sonchifolius</i> (raíces y hojas)	Extracto etanólico	Ratas Wistar	Test de memoria y test de comportamiento. Medición de la peroxidación de lípidos. Detección de placas amiloides por histoquímica.	Disminución del estrés oxidativo en el hipocampo, prevención de déficit de memoria y disminución del daño en el hipocampo.	(44)
Parkinson					
<i>Capsicum annuum</i> (fruto)	Extracto metanólico	Ratones albinos-suizos	Medición de la peroxidación de lípidos. Determinación de NO, actividad de la colinesterasa y la cantidad de proteína ácida fibrilar glial.	Inhibe el aumento de niveles de óxido nítrico, restaura los niveles de GSH, restaura la actividad de la colinesterasa y previene la degeneración neuronal.	(45)
<i>Coeloglossum viride</i> var. <i>bracteatum</i>	Extracto	Ratones C57BL/6 J Cultivos primarios de neuronas corticales	Medición de apoptosis neuronal (ensayo TUNEL), viabilidad celular y determinación de la integridad neuronal.	Inhibe la excitotoxicidad inducida por glutamato (in vivo) y previene la pérdida de neuronas dopaminérgicas.	(46)

<i>Oxalis corniculata</i>	Extracto etanólico	Ratones C57	Determinación actividad locomotora, prueba de coordinación motora (rotarod), laberinto en cruz elevado y test de plancha con agujero.	Mejoría en la retención y recuperación de la memoria.	(47)
<i>Olea europea</i> L. (hojas)	Extracto etanólico	Ratas Wistar	Prueba de coordinación motora (rotarod) y prueba de suspensión por la cola. Medición de la actividad de SOD, CAT y la peroxidación de lípidos.	Suprime el estrés oxidativo. (Disminuye la peroxidación de lípidos y aumenta la actividad de enzimas antioxidantes).	(48)
<i>Sophora tomentosa</i> (hojas)	Extracto acuoso	Ratones C57BL/6	Pruebas de comportamiento y función motora. Detección de neuronas TH-positivas. Medición de la dopamina estriatal, la actividad de SOD, CAT, GSH y la peroxidación de lípidos. Determinación de la expresión de α -sinucleína, TH, GSK-3 β por western blot.	Alivia déficits motores, restaura los niveles de dopamina estriatal, restaura niveles de GSH y de enzimas con actividad antioxidantes.	(49)
<i>Tinospora cordifolia</i> (parte aérea)	Extracto etanólico	Ratas Wistar	Evaluación de la actividad locomotora. Determinación de dopamina por HPLC. Evaluación de la peroxidación de lípidos. Localización de hierro en	Aumenta niveles de dopamina, reduce el estrés oxidativo y disminuye el grado de catalepsia.	(50)

				sustancia nigra.	
<i>Tribulus terrestris</i>	Extracto		Ratones albinos-suizos	Pruebas de función motora (rotarod). Determinación de niveles de dopamina. Medición de actividad de SOD, CAT, GSH y la peroxidación de lípidos. Ensayos para determinar el daño al ADN.	Mejora la disfunción motora, atenúa los marcadores inflamatorios, reduce los marcadores de daño del ADN, suprime el estrés oxidativo (aumenta GSH y actividad de enzimas antioxidantes) y mejora los niveles de dopamina estriatal. (51)
<i>Zingiber zerumbet (L.) Smith (rizomas)</i>	Extracto en acetato de etilo	en	Ratas Sprague Dawley	Observación de la presencia de temores. Determinación de la actividad de SOD, CAT, GPX, GSH y la peroxidación de lípidos.	Disminuye la oxidación de proteínas y la peroxidación de lípidos, aumenta niveles de GSH y la actividad de enzimas antioxidantes, además previene daño neuronal. (52)
ALS (Esclerosis lateral amiotrófica)					
<i>Alpinia oxyphylla</i> (fruto)	Extracto etanólico		Ratones C57BL/6	Test arbitrario para evaluar síntomas. Evaluación del grado de desmielinización, inflamación, daño axonal y gliosis en células de la medula espinal.	Reducción de los síntomas derivados de la enfermedad. Reducción de la desmielinización, gliosis e inflamación en la médula espinal. (53)

				Determinación de citocinas, y niveles de expresión de T-bet y RORyt.	Reducción de la infiltración de células inmunes en la médula espinal y cerebro.	
<i>Radix rehmanniae</i>		Extracto hidroalcohólico	Ratones C57BL/6	Determinación del grado de inflamación y desmielinización. Determinación de células t CD3+ infiltradas y células CD11b+ por inmunofluorescencia y citometría de flujo.	Reducción de la inflamación y la desmielinización en la médula espinal. Reducción de células inmunes y NOS en la médula espinal. Reducción de los signos clínicos. Inhibición de la señalización de NF-κB.	(54)
<i>Juglans regia</i> (nuez)		Extracto metanólico	Línea celular de microglía de ratón (HAPI)	Determinación de Ca ²⁺ intracelular y la expresión de calmodulina.	Reducción de NOS.	(55)
Huntington						
<i>Withania somnifera</i> (raíz)		Extracto	Ratas Wistar	Pruebas de comportamiento y función motora. Medición de actividad de SOD, CAT, GPX, LDH y la peroxidación de lípidos.	Reduce estrés oxidativo y disfunción mitocondrial.	(56)
<i>Ginseng coreano</i> (raíz)	rojo	Extracto acuoso	Ratones ICR	Pruebas de comportamiento. Determinación del daño estriatal. Medición de niveles de expresión de genes MAPKs (p-JNK, p-	Actividad antiinflamatoria: Inhibición de la activación de las vías de señalización MAPKs y NF-κB, inhibición de	(57)

					ERK, p-p38) y NF- κ B, además de la expresión caspasa-3 por Western blot.	la activación microglia y de los mediadores proinflamatorios.
Esclerosis múltiple						
<i>Panax (raíz)</i>	<i>ginseng</i>	Extracto acuoso	Ratas Lewis		Evaluación inmunohistoquímica para determinar desmielinización. Medición niveles de expresión de genes MAPKs (p-JNK, p-ERK, p-p38), NF- κ B, actina y GAPDH por Western blot. Determinación niveles de ARNm de citocinas inflamatorias, COX-2 y factores de crecimiento por PCR.	Alivio de la desmielinización en la médula espinal mediante la inhibición de la fosforilación en la señalización de p38 MAPK y NF- κ B
						(58)
	<i>Curcuma longa</i>	Curcumina aislada y encapsuladas en nanopartículas	60 ratas Wistar		Cuantificación de la expresión de genes de mantenimiento, TGF α , TGF β , IL-4, IL-17, NF- κ B, BDNF, por RT-qPCR.	Reducción de la inflamación y estrés oxidativo, activación glial, reducción de la desmielinización, remielinización.
						(59)
	<i>Curcuma longa</i>	Curcumina aislada y encapsuladas en nanopartículas	Ratas de Lewis		Ensayos histoquímicos para determinar la densidad de astrocitos y microglía en el sitio de la lesión.	Reducción de la inflamación y estrés oxidativo, activación glial, reducción de la desmielinización,
						(60)

<i>Punica granatum</i> (semillas)	Aceite esencial encapsulado en nanoemulsión	Modelo murino	Evaluación de la encefalomielite autoinmune experimental (aparición síntomas neurológicos). Histoquímica para determinar el grado de desmielinización.	Reduce el daño neuronal al disminuir la oxidación de lípidos y la desmielinización.	(61)
<i>Ginkgo biloba</i>	Extracto estandarizado principalmente en glucósidos de flavonoides y terpenoides	22 pacientes de esclerosis múltiples	Estimación grado de inteligencia (National Adult Reading Test) y cuantificación de la discapacidad (Expanded Disability Status Scale).	Mejoras en los síntomas derivados de la esclerosis múltiple	(62)

***Solanum lycopersicum* principales metabolitos secundarios.**

El tomate (*Solanum lycopersicum*), es una planta perteneciente a la familia *Solanaceae* cuyo fruto es de los más importantes económicamente y consumidos en el mundo, es originaria de América del sur donde aún se pueden encontrar tomates silvestres a lo largo de la costa occidental ⁶³. El tomate desde el punto de vista nutricional posee una alta flexibilidad de ser combinado con un gran número de alimentos y posee una gran cantidad de componentes nutricionales. Este fruto, contiene vitaminas y minerales, así como una amplia gama de fitoquímicos, los cuales poseen diversas actividades biológicas importantes para el ser humano ¹².

Los principales metabolitos secundarios con los que cuenta esta planta y su fruto son: carotenoides tales como, el β -caroteno, luteína y el licopeno, el cual se encuentra en mayor cantidad. Además, contiene compuestos fenólicos incluyendo los ácidos hidrocínámicos, como lo son el ácido cafeico, clorogénico y flavonoides como naringenina, rutina y quercetina, otros compuestos presentes en el fruto maduro del tomate, son los glicoalcaloides y las lectinas ^{11, 12}. Como ya se mencionó, esta fruta también es rica en vitaminas, como el ácido ascórbico, tocoferoles y otras como la vitamina A,K B1,B2,B3, además de minerales como potasio, sodio, magnesio, cobre, calcio, hierro, azufre, fósforo, todo esto hacen del tomate una importante planta con alto potencial para la búsqueda de moléculas de interés antropocéntrico ¹³.

Los compuestos fenólicos y los carotenoides son las principales moléculas bioactivas presentes en los tomates maduros (64). Es bien sabido y estudiado que los polifenoles reducen el estrés oxidativo y, por lo tanto, contrarrestan varios problemas fisiológicos relacionados a este proceso celular. Dentro de los carotenoides presentes en el tomate, el licopeno es el que se encuentra en mayor cantidad en los frutos maduros representando entre un 80 al 90% del total de contenido de carotenoides ⁶⁵. Múltiples propiedades bioactivas se le atribuyen a este metabolito secundario, incluyendo la neuro-protección; estudios ha demostrado que ha logrado exitosamente inhibir la disfunción mitocondrial y por tanto la neurotoxicidad ⁶⁶, esto último debido a que posee una fuerte actividad antioxidante pues tiene la capacidad para actuar como un eliminador de radicales libres, con el doble de capacidad que el β -caroteno ¹¹.

El β -caroteno, es el segundo carotenoide más abundante en el fruto de tomate ⁶⁵. Se han encontrado importantes funciones biológicas a este metabolito. Esta molécula puede aumentar la función inmunológica protegiendo a las células fagocíticas del daño auto oxidativo, lo que mejora la respuesta proliferativa de linfocitos B y T, estimula las funciones de las células T efectoras, mejora la actividad de macrófagos, células T citotóxicas y la capacidad tumoricida de las células NK, así mismo, aumenta la producción de ciertas interleucinas, y posee una importante capacidad antioxidante, todo esto en conjunto ha mostrado tener importantes funciones neuroprotectoras ^{65, 67}.

La luteína es un miembro de la familia xantofila de los carotenoides. La luteína, además de encontrarse en los cloroplastos de las plantas, se ha detectado en tejidos humanos especialmente en la región macular de la retina, donde se ha propuesto que protege contra la luz azul dañina ⁶⁸. Recientemente se ha aclarado que la luteína se acumula también preferentemente en el cerebro humano, y su acumulamiento en el tejido neural se ha relacionado positivamente con la función cognitiva por lo que resulta de suma importancia su estudio ⁶⁹.

Estos compuestos del metabolismo vegetal del tomate han cobrado gran importancia en el estudio de sus efectos neuroprotectores los cuales se encuentran enlistados en la tabla 2 y que describiremos en la siguiente sección.

Tabla 2. Extractos y metabolitos secundarios del tomate con actividad neuroprotectora.

Enfermedad	Compuesto/ extracto	Modelo de estudio	Efectos benéficos	Referencia
Alzheimer	Licopeno	Células neuronales	Inhíbe estrés oxidativo, mejora la función mitocondrial	(70)
		SH-SY5Y	Inhíbe la apoptosis	(66)
	Luteína	Personas mayores de 60 años	Mejor rendimiento mental	(71)
		Fibrillas de proteína beta amiloide	Inhíbe la formación de agregados de la proteína beta amiloide	(72)
	Extracto etanólico	Ratones hembra albinos sin pelo	Mejora de la cognición, formación de sinapsis en el hipocampo	(73)
	β - caroteno	Proteína beta amiloide	Antioxidante Inhíbe la formación de agregados de la proteína beta amiloide	(74)
Parkinson	β - caroteno	ABTS	Antioxidante	
	Licopeno	Ratones con Parkinson inducido por MPTP	Antioxidante	(75)
Esclerosis lateral amiotrófica	Luteína		Antioxidante	
	Licopeno	Receptores EphA4 y HDAC	Antioxidante	(76)
	β - caroteno	Pacientes con ELA	Antioxidante, previene neuro inflamación y apoptosis	

Huntington	Lycopeno	Ratas wistar hembras	Antioxidante	(77)
	Luteína	Ratas Sprague-Dawley	Antioxidante, mitiga anomalías conductuales	(78)
Esclerosis múltiple	Extracto acuoso	Leucocitos, macrófagos	Mejora y atenúa los procesos inflamatorios	(79)
	Luteína	Ratas Wistar machos	Reduce la expresión de citocinas proinflamatorias	(80)

ABTS: Ácido 2, 2'-azinobis (3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico). MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. EphA4: receptor 4 de efrina tipo A. HDAC: histona desacetilasa. ELA: esclerosis lateral amiotrófica.

***Solanum lycopersicum* y su potencial uso en el tratamiento y prevención de las enfermedades neurodegenerativas.**

En esta sección abordaremos los principales estudios que se han generado en torno a las moléculas y extractos derivados de la planta del tomate y sus efectos neuroprotectores, así como el o los mecanismos descritos e hipotetizados de dicha acción en las diferentes patologías neurodegenerativas previamente descritas (tabla 2).

Enfermedad de Alzheimer

Como se describió anteriormente, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la pérdida masiva de neuronas y la señalización interrumpida entre las células del cerebro. La acumulación extracelular del péptido β -amiloide ($A\beta$), de los nudos intracelulares de la proteína tau fosforilada, y los radicales libres provocan la oxidación de lípidos, proteínas y ADN, ocasionando neurotoxicidad ⁸¹.

Se han estudiado diferentes compuestos y extractos de tomate con importante actividad neuroprotectora relacionada con los mecanismos fisiopatológicos de la EA. Uno de los compuestos mejor estudiados, es el licopeno, el cual es un excelente agente antioxidante que ha demostrado disminuir el estrés oxidativo, la oxidación de lípidos, proteger el ADN y evitar el daño mitocondrial, lo que contribuye a retrasar el proceso neurodegenerativo ^{66, 70, 71}, Figura 1 A. Estudios realizados con β -caroteno han encontrado que este compuesto posee una importante actividad anti-oligomerizadora, pues es capaz de evitar la agregación extracelular del péptido β -amiloide ⁸² Figura 1 B. Por otro lado, el β -sitosterol ha demostrado tener la capacidad de atenuar la acumulación de la proteína $A\beta$ ya que inhibe la expresión de la β -secretasa, enzima encargada de liberar el péptido $A\beta$ ⁷⁴ Figura 1 C. Estos tres compuestos como

se describen tienen una importante actividad neuroprotectora y son capaces de atenuar el avance de la EA por diferentes mecanismos.

Otros estudios realizados con el extracto etanólico de tomate han demostrado apoyar en la mejora de la función cognitiva, la cual es un importante indicativo en evolución de la EA, el posible mecanismo relacionado a esta actividad biológica es la inducción de la proliferación de células neuronales mediada por el factor neurotrófico derivado del FNDC y la formación de sinapsis en el hipocampo⁶⁶ Figura 1 D.

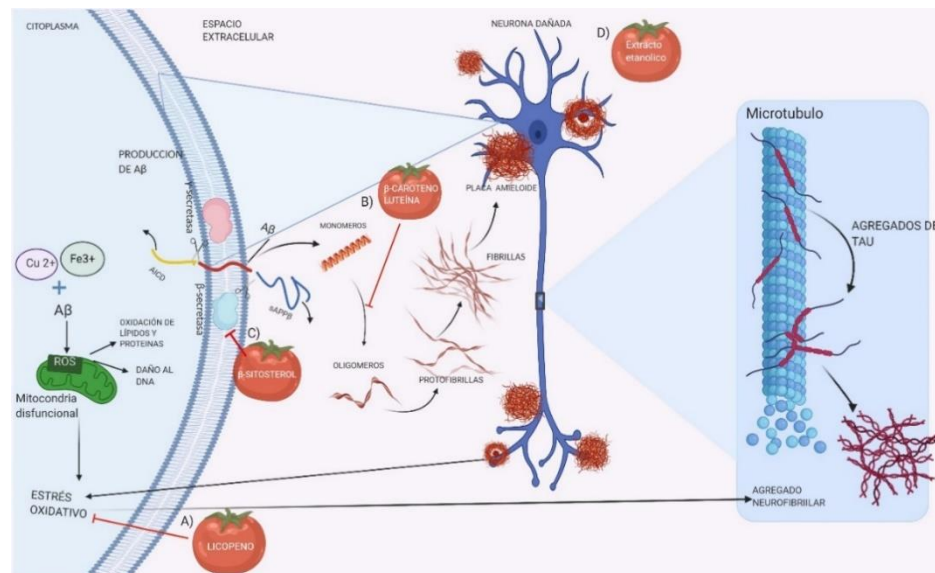


Figura 1. Mecanismos por los cuales extractos y metabolitos secundarios derivados del tomate ejercen un efecto neuroprotector en la enfermedad de Alzheimer. A) Licopeno inhibe el estrés oxidativo debido a su capacidad antioxidante. B) b-caroteno y la luteína poseen una acción antiagregante. C) b-sitosterol actúa inhibiendo a las enzimas que se encargan de liberar el péptido beta amiloide (Ab). D) Extracto etanólico del fruto de tomate induce la proliferación de celular neuronales.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad del Parkinson se caracteriza por tener una pérdida de neuronas en la sustancia nigra del cerebro, es progresiva. Esta enfermedad puede ser causada por diversos factores incluyendo el estrés oxidativo y la acumulación de la proteína α -sinucleína¹⁸.

Se ha demostrado el importante papel que el licopeno puede desempeñar en el tratamiento de esta patología, esta molécula elimina los radicales libres

presentes disminuyendo así el estrés oxidativo celular ⁸³, además posee un potente efecto neuroprotector pues es capaz de revertir la destrucción de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, debido a que inhibe la apoptosis neuronal inducida por iones en el tejido del hipocampo ⁸⁴. Otros estudios también han demostrado que esta importante molécula puede evitar el agotamiento en los niveles de dopamina estriatal mediante la atenuación del estrés oxidativo ^{85,86}, Figura 2. No solo el licopeno puede estar actuado evitando la evolución de la EP, se ha observado que la mezcla de moléculas contenidas en el extracto acuoso de semillas de tomate atenúa de manera muy marcada el estrés oxidativo evitando neurotoxicidad ⁸⁴ en un modelo de EP en ratones.

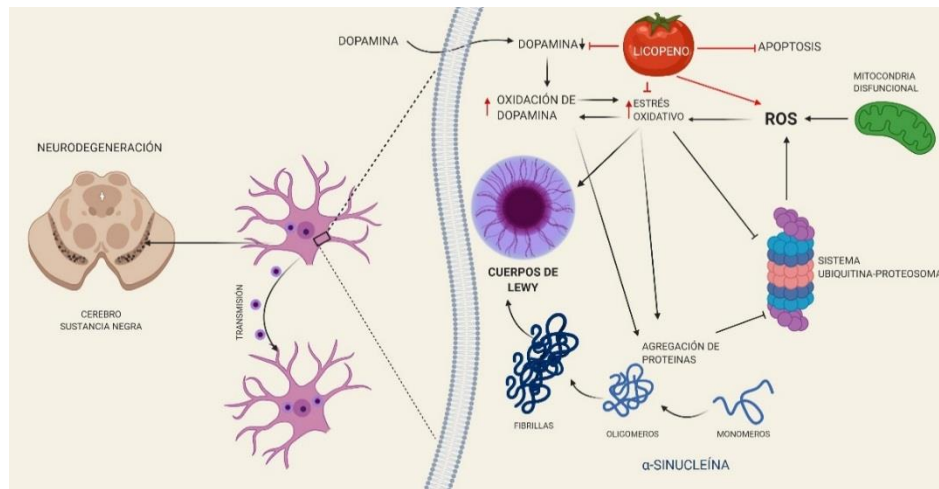


Figura 2. Mecanismos por los cuales el licopeno ejerce un efecto neuroprotector en la enfermedad de Parkinson. El licopeno actúa a diferentes niveles de la patología, principalmente regulando los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS).

Esclerosis Lateral Amiotrófica.

La esclerosis lateral amiotrófica se caracteriza por la muerte progresiva de las neuronas motoras de la corteza, el tronco cerebral y la médula espinal. Se sabe que presenta una excitotoxicidad por glutamato, lo que conlleva a una mayor estimulación de los receptores del Ca²⁺. Todo esto da como resultado una mayor y anormal cantidad de Ca²⁺ en las neuronas motoras. Estos procesos provocan la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las mitocondrias, lo que desencadena la muerte celular.

Estudios con β-caroteno y luteína han demostrado que son capaces de atenuar la progresión de la ELA, el β-caroteno reacciona con los radicales de oxígeno y otorga una estabilidad a la membrana ^{76, 87} Figura 3. Por otro lado, la luteína protege contra los productos de radicales peroxilo ⁸⁷. Ambos

compuestos ayudan a prevenir la disfunción mitocondrial, las interrupciones en el transporte de glutamato, la agregación de proteínas y la inflamación evitando la muerte neuronal ⁸⁷ Figura 3.

Aunado a esto se realizaron estudios en donde se probó en cultivo celular el tratamiento con extracto de piel de tomate rico en licopeno, este mostró un aumento significativo en la viabilidad celular, así como la disminución de la producción de ROS, la reducción en la fragmentación del ADN, aumento en los niveles de ATP y la restauración del potencial de membrana mitocondrial. Figura 3. Por tanto, este extracto tiene un alto potencial para proteger las células del daño oxidativo y evitar la neurodegeneración a través de su poder antioxidante ⁸⁸.

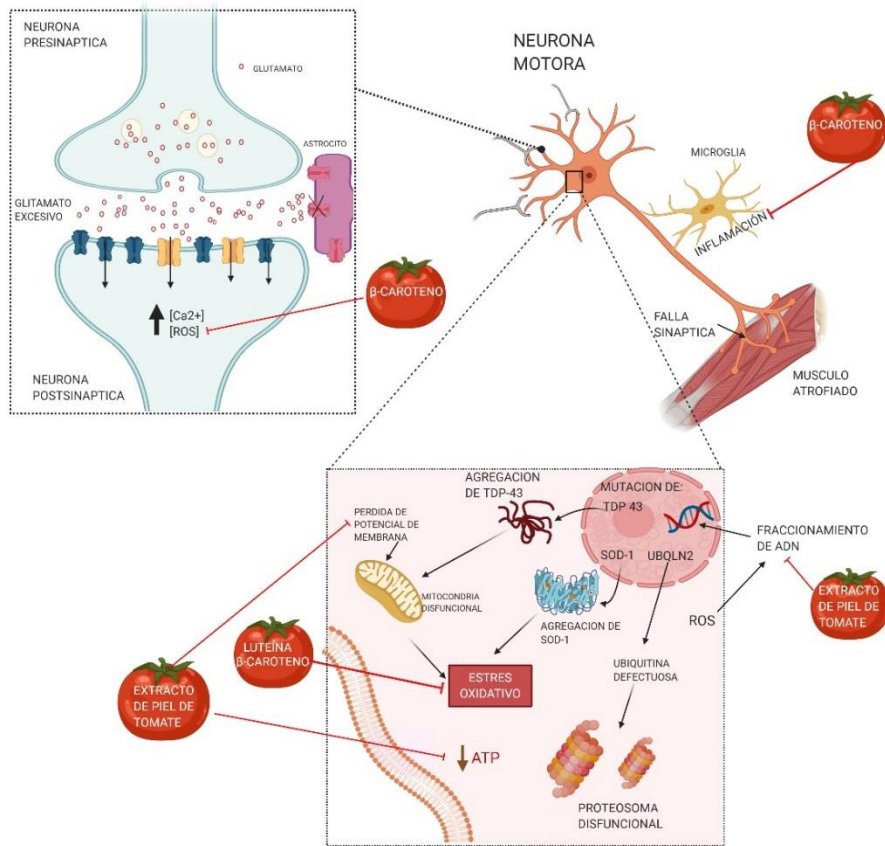


Figura 3. Mecanismos por los cuales extractos y metabolitos secundarios derivados del tomate ejercen su efecto neuroprotector en la esclerosis lateral amiotrófica. La luteína y b-caroteno intervienen en diferentes puntos, incluyendo la inhibición del estrés oxidativo, la inflamación y los niveles de calcio. El extracto de tomate también a mostrado ser efectivo y tener diferentes dianas.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo, hereditario autosómico dominante, su defecto genético conlleva una repetición no estable del trinucleótido CAG dentro del primer axón del gen IT-15, el cual codifica para una proteína llamada huntingtina. Dicha proteína tiende a plegarse anormalmente lo que involucra una serie de mecanismos que conllevan a una disfunción intracelular y mitocondrial ⁸⁹.

Una consecuencia del funcionamiento anormal mitocondrial es la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS), que genera un círculo vicioso dañando aún más a las mitocondrias.

Pocos estudios se han llevado a cabo con moléculas de tomate relacionadas con esta enfermedad. Sin embargo, entre estos, nuevamente tenemos al licopeno, el cual desempeña un papel muy importante de neuroprotección restaurando el estado antioxidante celular, debido a que neutraliza los radicales libres lo que disminuye este estrés ⁷⁷, de igual atenúa la disfunción mitocondrial lo que evita la reducción de la respiración mitocondrial ⁹⁰ figura 4 A. De igual manera, se ha demostrado que la luteína ayuda a restablecer la actividad del complejo mitocondrial, restaurando la enzima de defensa antioxidante en el cerebro y mejorando los niveles de enzimas mitocondriales, con esto ayuda a preservar el ATP normal, sus funciones y detener la muerte celular ⁷⁸ Figura 4 B.

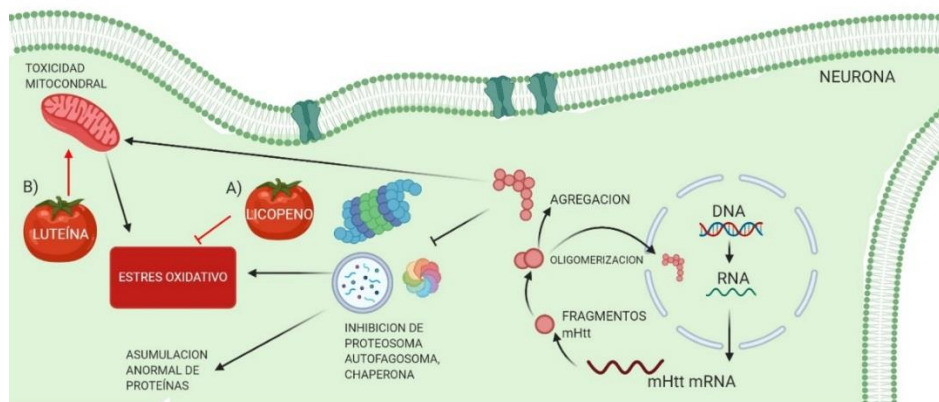


Figura 4. Mecanismos por los cuales los metabolitos secundarios derivados del tomate ejercen su efecto neuroprotector en la enfermedad de Huntington. A) El licopeno, actúa restaurando el estado antioxidante celular. B) La luteína ayuda a restablecer la actividad del complejo mitocondrial y detener la muerte celular ⁷⁸ Figura 4 B.

Esclerosis múltiple (EM)

Como ya se describió en secciones anteriores la esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa autoinmune, inflamatoria y desmielizante ⁹¹.

La inflamación en esta enfermedad, es iniciada por las células Th1 que cruzan la barrera hematoencefálica después de la activación en la periferia, se cree que se activan reconociendo a un antígeno similar a la mielina presentado por las células presentadoras de antígeno, posteriormente producen citocinas proinflamatorias (IFN- γ) y reclutan otras células inmunes, como los linfocitos B que liberan anticuerpos contra la mielina, las células T que atacan a los oligodendrocitos y monocitos que liberan citoquinas que contribuyen a la desmielinización figura 5.

Dentro de punto de vista de regulación de la inflamación, se han realizado estudios con compuestos y extractos derivados del tomate que han demostrado gran potencial para tratar de atenuar el progreso de la EM. El extracto acuoso de tomate ha mostrado disminuir la producción de óxido nítrico, citocinas, TNF- α y otras IL que se encuentran en los procesos inflamatorios ⁷⁹. Un estudio en donde utilizaron una combinación de licopeno, β -caroteno y luteína demostró una inhibición en la secreción de TNF- α y de NO entre otros compuestos relacionados en los procesos de inflamación ⁹², Figura 5.

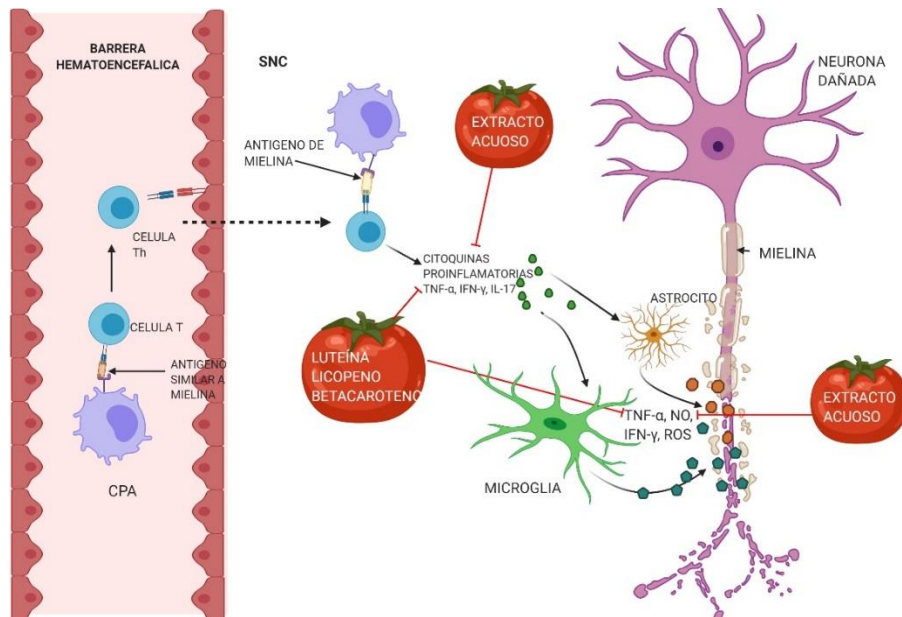


Figura 5. Mecanismos por los cuales extractos y metabolitos secundarios derivados del tomate ejercen un efecto neuroprotector en la esclerosis múltiple (EM). A) Licopeno inhibe el estrés oxidativo debido a su capacidad antioxidante. El extracto acuoso de piel de tomate y la mezcla de diferentes moléculas del tomate han mostrado su actividad antioxidante e inmunoreguladora.

Conclusión.

Existen aproximadamente 40 fármacos comercializados y aceptados por la FDA que se usan como tratamiento en distintas enfermedades neurológicas y neurodegenerativas. Sin embargo, aún no se cuenta con un medicamento que pueda curar, restaurar o detener completamente alguna de estas patologías. Debido a esto, aun se siguen investigado activamente extractos y moléculas del metabolismo secundario vegetal que puedan ejercer efectos neuroprotectores, que ayuden a disminuir los efectos que se generan en estas patologías.

Aunque el estudio de los mecanismos de acción de estos compuestos parece desafiante, existen evidencias suficientes como para explorar el efecto neuroprotector de plantas como el tomate, ya que sus moléculas tienen un alto potencial, tanto asiladas como en extractos complejos. Resulta interesante el poder sinérgico de las moléculas ya que al tener una mezcla es posible atacar diferentes dianas de la fisiopatología de las diferentes END. Aun es necesario ahondar en concentraciones y realizar más estudios donde se integren todos los componentes de las diferentes enfermedades y los mecanismos de acción de las moléculas. Sin embargo, hay un mar de posibilidades que aún se pueden explorar para entender y tratar de mejorar el proceso fisiopatológico de las END.

Referencias

1. Organization WH 2014-2023. WHO Traditional Medicine Strategy. WHO Press; Geneva, Switzerland. 2013.
2. Jonas WB, Eisenberg D, Hufford D, Crawford C. *Forsch Komplementarmed.* 2013;20(1):65–72.
3. Saxena M, Saxena J, Nema R, Singh D, Gupta and A. *J Pharmacogn Phytochem.* 2013;1(6):168–82.
4. Phillipson JD. *Phytochemistry.* 2007;68(22–24):2960–72.
5. Jamshidi-Kia F, Lorigooini Z, Amini-Khoei H. *J HerbMed Pharmacol.* 2018;7(1):1–7.
6. Gurib-Fakim A. *Mol Aspects Med.* 2006;27(1):1–93.
7. Leonti M, Stafford GI, Cero MD, Cabras S, Castellanos ME, Casu L, et al. *J Ethnopharmacol.* 2017;198:417–31.
8. Palhares RM, Drummond MG, Dos Santos Alves Figueiredo Brasil B, Cosenza GP, Das Graças Lins Brandão M, Oliveira G. *PLoS One.* 2015;10(5):1–29.
9. Cañigüeral S, Tschopp R, Ambrosetti L, Vignutelli A, Scaglione F, Petrini O. *Pharmaceut Med.* 2008;22(2):107–18.
10. Checkoway H, Lundin J I KSN. *IARC Sci Publ.* 2011;163:407–19.
11. Pinela J, Oliveira MBPP, Ferreira ICFR. Bioactive Compounds of Chestnuts as Health Promoters. *Nat Bioact Compd from Fruits Veg as Heal Promot Part II.* 2016;132–54.
12. Crozier A, Yokota T, Jaganath IB, Marks S, Saltmarsh M, Clifford MN. Secondary Metabolites in Fruits, Vegetables, Beverages and Other

-
- Plant-based Dietary Components. In: Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet. 2007. p. 208–88.
13. Dūma M, Alsina I, Dubova L, Erdberga I. Bioactive compounds in tomatoes at different stages of maturity. *Proc Latv Acad Sci Sect B Nat Exact, Appl Sci.* 2018;72(2):85–90.
 14. Erkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD. *Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases.* [cited 2020 Dec 21]; Available from: <http://cshperspectives.cshlp.org/>
 15. William Dauer SP. *Neuron.* 2003;39:889–909.
 16. Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E.. *Physiol Rev* [Internet]. 2010 Jul [cited 2020 Dec 21];90(3):905–81: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00041.2009>
 17. Sara Zarei, Karen Carr, Luz Reiley, et al. *Surg Neurol Int.* 2015;6(171).
 18. Rao A V., Balachandran B. *Nutr Neurosci.* 2002;5(5):291–309.
 19. Singh N, Pandey BR, Verma P. *Int J Pharm Sci Drug Res* [Internet]. 2011;3(3):162–72. Available from: www.ijpsdr.com
 20. Fernández-viadero C, Rodríguez E, Combarros O. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;48(1):39–44.
 21. Marco A. Meraz-Ríos Danira, Toral-Rios Diana, Franco-Bocanegra JV-H and VC-P. *Front Integr Neurosci.* 2003;7.
 22. Takashima A. *J Sport Heal Sci.* 2016;5(4):391–2.
 23. Huang Y, Mucke L. *Cell.* 2012;148(6):1204–22.
 24. James Sonne, Vamsi Reddy MB. *Neuroanatomy, Substantia Nigra.* StatPearls Publ. 2020;
 25. Shulman J M, De Jager P L FMB. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2011;6:193–222.
 26. Gómez-Chavarín M, Roldan-Roldan G, Morales-Espinosa R, Pérez-Soto G, Torner-Aguilar C. *Arch Neurociencias.* 2012;17(1):26–34.
 27. Armstrong MJ, Okun MS. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(6):548–60.
 28. Schymick JC, Talbot K, Traynor BJ. *Hum Mol Genet.* 2007;16.
 29. Bogaert E, D'Ydewalle C, Van Den Bosch L. *CNS Neurol Disord - Drug Targets.* 2012;9(3):297–304.
 30. Hobson E V., McDermott CJ. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(9):526–38.
 31. Miller R, Mitchell J, Lyon M, Moore D. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). In: *The Crochane Library.* 2006.
 32. Schulte J, Littleton JT. *Curr Trends Neurol.* 2011;5:65–78.
 33. McColgan P, Tabrizi SJ. *Eur J Neurol.* 2018;25(1):24–34.
 34. Goldenberg MM. *Pharm Ther.* 2012;37(3).
 35. Custodio N, Montesinos R, López-Góngora M. *An la Fac Med.* 2018;79(4):338.
 36. Doshi A, Chataway J. *Clin Med.* 2016;16:53–9.
 37. Hart FM, Bainbridge J. *Am J Manag Care;* 2016. vol22, p. 159–70.
 38. Gholamzad M, Ebtakar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, et al. *Inflamm Res.* 2019;68(1):25–38.
 39. Sharifi-Rad M, Lankatillake C, Dias DA, Docea AO, Mahomoodally MF,

-
- Lobine D, et al. *J Clin Med*. 2020;9(4):1061.
40. Hishikawa N, Takahashi Y, Amakusa Y, Tanno Y, Tuji Y, Niwa H, et al. *AYU (An Int Q J Res Ayurveda)*. 2012;33(4):499.
 41. Postu PA, Noumedem JAK, Cioanca O, Hancianu M, Mihasan M, Ciorpac M, et al. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):111–22.
 42. Zhang L, Zhou Z, Zhai W, Pang J, Mo Y, Yang G, et al. *Metab Brain Dis*. 2019 Jun;34(3):927–39.
 43. Khongsombat O, Nakdook W, Ingkaninan K. *J Tradit Complement Med*. 2018;8(1):184–9.
 44. Martinez-Oliveira P, de Oliveira MF, Alves N, Coelho RP, Pilar BC, Güllich AA, et al. *J Funct Foods*. 2018 Sep;48:665–75.
 45. Abdel-Salam OME, A Sleem A, Youness ER, N. Yassen NNY, Shaffie N, A. *J Pharm Pharmacol Res*. 2018;02(03):60–77.
 46. Pan RY, Ma J, Wu HT, Liu QS, Qin XY, Cheng Y. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–9.
 47. Aruna K, Rajeswari PDR, Sankar SR. *J Appl Pharm Sci*. 2017;7(3):148–53.
 48. Sarbishegi M, Charkhat Gorgich EA, Khajavi O, Komeili G, Salimi S. *Metab Brain Dis*. 2018;33(1):79–88.
 49. Chang H-C, Liu K-F, Teng C-J, Lai S-C, Yang S-E, Ching H, et al. *Nutrients*. 2019;11(2):252.
 50. Kosaraju J, Chinni S, Roy PD, Kannan E, Antony AS, Kumar MNS. *Indian J Pharmacol*. 2014;46(2):176–80.
 51. Alzahrani S, Ezzat W, Elshaer RE, Abd El-Lateef AS, Mohammad HMF, Elkazaz AY, et al. *J Physiol Pharmacol*. 2018;69(6):979–94.
 52. Ibrahim FW, Zainudin UN, Latif MA, Hamid A. *Sains Malaysiana*. 2018;47(10):2337–47.
 53. Huang KK, Lin MN, Hsu YL, Lu IH, Pan IH, Yang JL. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2019;2019.
 54. Li W, Wu H, Gao C, Yang D, Yang D, Shen J. *Front Physiol*. 2018;9(JUL):1–13.
 55. Thangthaeng N, Poulouse SM, Fisher DR, Shukitt-Hale B. *Nutr Res*. 2018;49:88–95.
 56. Kumar P, Kumar A. *J Med Food*. 2009;12(3):591–600.
 57. Jang M, Lee MJ, Kim CS, Cho IH. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2013;2013:8–10.
 58. Lee MJ, Chang BJ, Oh S, Nah SY, Cho IH. *J Ginseng Res*. 2018 Oct;42(4):436–46.
 59. Mohajeri M, Sadeghizadeh M, Najafi F, Javan M. *Neuropharmacology*. 2015 Aug;99:156–67.
 60. Naeimi R, Safarpour F, Hashemian M, Tashakorian H, Ahmadian SR, Ashrafpour M, et al. *Neurosci Lett*. 2018 May;674:1–10.
 61. Gabizon R, Binyamin O, Larush L, Frid K, Keller G, Friedman-Levi Y, et al. *Int J Nanomedicine*. 2015 Nov;10(1):7165.
 62. Johnson SK, Diamond BJ, Rausch S, Kaufman M, Shiflett SC, Graves L. *Explor J Sci Heal*. 2006;2(1):19–24.
 63. Kimura S, Sinha N. *Cold Spring Harb Protoc*. 2008;3(11).

-
64. Chaudhary P, Sharma A, Singh B, Nagpal AK. *J Food Sci Technol*. 2018;55(8):2833–49.
 65. Szabo K, Cătoi AF, Vodnar DC. *Plant Foods Hum Nutr*. 2018;73(4):268–77.
 66. Hwang S, Lim JW, Kim H. *Nutrients*. 2017;9(8):1–15.
 67. Eldahshan OA, Singab ANB. *J Pharmacogn Phytochem*. 2013;2(1):225–34.
 68. Koushan K, Rusovici R, Li W, Ferguson LR, Chalam K V. *Nutrients*. 2013;5(5):1823–39.
 69. Mohn E, Neuringer M, Johnson E, Rubakhin S, Erdman J, Kuchan M, et al. *Foods*. 2015;4(4):547–64.
 70. Qu M, Jiang Z, Liao Y, Song Z, Nan X. *Neurochem Res*. 2016;41(6):1354–64.
 71. Grodzicki W, Dziendzikowska K. *Antioxidants*. 2020;9(3):1–18.
 72. Lakey-Beitia J, Jagadeesh Kumar D, Hegde ML, Rao KS. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):1–22.
 73. Bae JS, Han M, Shin HS, Shon DH, Lee ST, Shin CY, et al. *Nutrients*. 2016;8(11):1–12.
 74. Ono K, Yamada M. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12(2):180–8.
 75. Ciulla M, Marinelli L, Cacciatore I, Di Stefano A. *Biomolecules*. 2019;9(7).
 76. Carrera-Juliá S, Moreno ML, Barrios C, de la Rubia Ortí JE, Drehmer E. *Front Physiol*. 2020;11(February):1–30.
 77. Sandhir R, Mehrotra A, Kamboj SS. *Neurochem Int*. 2010;57(5):579–87.
 78. Binawade Y, Jagtap A. *J Med Food*. 2013;16(10):934–43.
 79. Schwager J, Richard N, Mussler B, Raederstorff D. *Molecules*. 2016;21(2).
 80. Miller ED, Dziedzic A, Saluk-Bijak J, Bijak M. *Nutrients*. 2019;11(7).
 81. Fakhoury M. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16:508–18.
 82. Singh N, Pandey BR, Verma P. *Int J Pharm Sci Drug Res*. 2011;3(3):162–72.
 83. Prema A, Janakiraman U, Manivasagam T, Arokiasamy JT. *Neurosci Lett*. 2015;599:12–9.
 84. Gokul K, Muralidhara. *Neurochem Res*. 2014;39(7):1382–94.
 85. Przybylska S. *Int J Food Sci Technol*. 2020;55(1):11–32.
 86. Saini RK, Rengasamy KRR, Mahomoodally FM, Keum YS. *Pharmacol Res*. 2020;155:104730.
 87. Fitzgerald KC, O'Reilly ÉJ, Fondell E, Falcone GJ, McCullough ML, Park Y, et al. *Ann Neurol*. 2013;73(2):236–45.
 88. Reshmitha TR, Thomas S, Geethanjali S, Arun KB, Nisha P. *J Funct Foods*. 2017;28:147–56.
 89. Gil JM, Rego AC. *European Journal of Neuroscience*. 2008. vol 27, p. 2803–20.
 90. Chen D, Huang C, Chen Z. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;111(October 2018):791–801. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.151>
 91. Schaeffer J, Cossetti C, Mallucci G, Pluchino S. *Multiple Sclerosis. Neurobiol Brain Disord Biol Basis Neurol Psychiatr Disord*. 2015;1:497–

-
- 520.
92. Hadad N, Levy R. Free Radic Biol Med [Internet]. 2012;53(7):1381–91.
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.078>