

# **ENFERMEDAD DE HUNTINGTON: ESTADO DEL ARTE**

**CARLOS DANIEL RODAS SEPÚLVEDA  
NATALIA SIERRA GARCÍA**

**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
PEREIRA  
2014**

**ENFERMEDAD DE HUNTINGTON: ESTADO DEL ARTE**

**CARLOS DANIEL RODAS SEPÚLVEDA  
NATALIA SIERRA GARCÍA**

**Trabajo realizado como requisito para obtener el título de Médico Veterinario  
y Zootecnista**

**Director:  
Dr. OMAR BOTERO ZULUAGA**

**Asesor:  
Dr. JUAN CARLOS GONZALEZ CORRALES**

**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECCIA  
PEREIRA  
2014**

**Nota de aceptación**

---

---

Presidente jurado

---

Jurado

Pereira, 16 de Octubre de 2014

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de grado, el cual he culminado con mucho esfuerzo a mis padres y a mis abuelos los cuales siempre me brindaron su confianza y apoyo incondicional en este proceso de enseñanza que pronto finalizó. En especial a mi abuelo que aunque no se encuentra, siento que siempre me acompaña y sé que donde se encuentre estará orgulloso de mí.

A todas y cada una de las personas que de una u otra manera, contribuyeron a que lograra esta meta que me propuse en la vida, y que me ha permitido crecer intelectualmente como persona y como ser humano.

Natalia Sierra García

Este trabajo de grado está dedicado con todo mi amor y agradecimiento, a mis padres, quienes con su paciencia y dedicación me guiaron en el camino hacia el logro de tan anhelada meta propuesta desde el mismo momento en que inicié mis estudios, a ellos de los cuales me siento orgulloso y con quienes quiero compartir este logro y muchos más, ya que mi lucha continúa y quiero obtener muchos más logros para que ellos se sientan tan orgullosos de mí como yo me siento de ellos.

Carlos Daniel Rodas Sepúlveda

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores expresan sus agradecimientos a:

Todas las personas que intervinieron de una u otra manera en este gran proceso de formación y en esta etapa de nuestras vidas. Ante todo, a nuestros padres por brindarnos siempre su apoyo incondicional, por creer en nosotros y apoyar nuestros sueños, ellos son la base de la persona que hoy somos, gracias a su dedicación y sus enseñanzas hemos crecido como personas y como profesionales.

Durante este ciclo que se ha cumplido en la Universidad, hemos tenido la fortuna de conocer personas valiosas que sembraron en nosotros un gran amor por esta maravillosa profesión y nos dieron la oportunidad de compartir sus conocimientos, los cuales nos permitieron crecer y desarrollarnos en el medio, personas que se convirtieron en grandes amigos y colegas.

Por último agradecemos al director y el asesor de este trabajo, a los cuales les damos nuestra infinita gratitud por brindarnos toda su paciencia y dedicación en el desarrollo de este proyecto.

Natalia Sierra García  
Carlos Daniel Rodas Sepúlveda

## TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION.....	1
1. OBJETIVOS.....	2
1.1 OBJETIVO GENERAL.....	2
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	2
2. JUSTIFICACIÓN.....	3
3. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.....	4
4. ANATOMÍA PATOLÓGICA .....	6
5. FISIOPATOLOGÍA.....	9
6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	14
7. DIAGNÓSTICO.....	18
7.1 DIAGNÓSTICO MOLECULAR.....	19
8. EPIDEMIOLOGÍA .....	22
9. TRATAMIENTO .....	23
9.1 TRATAMIENTOS CON CÉLULAS MADRE .....	25
9.2 TRATAMIENTOS CON ANTIOXIDANTES.....	29
10. CONCLUSIONES.....	32
11. MATERIALES Y MÉTODOS.....	33
12. CRONOGRAMA .....	34
13. PRESUPUESTO .....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Gradación de la enfermedad de Huntington .....	8
---	---

## LISTA DE FIGURAS

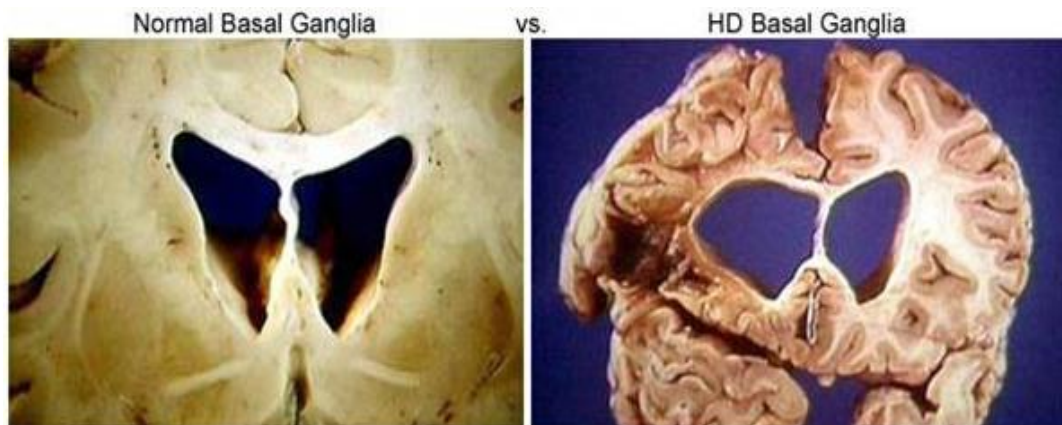
	<b>Pág.</b>
Figura 1. Normal Basal Ganglia vs HD Basal Ganglia.....	ix
Figura 2. Enfermedad de Huntington.....	5
Figura 3. Anatomía patológica de la enfermedad de Huntington .....	7
Figura 4. Corea de Huntington.....	10
Figura 5. Modelo o progresión de la enfermedad .....	11
Figura 6. Expansión de repeticiones de tripletes de nucleótidos .....	13
Figura 7. Estudio de movimiento .....	15
Figura 8. Trastornos psiquiátricos.....	16
Figura 9. Características y manifestaciones clínicas .....	18
Figura 10. Proceso de la enfermedad .....	19
Figura 11. Nuevos MSN han reducido inclusiones intranucleares neuronales .....	24
Figura 12. Soporte trópico desde MSCs .....	26
Figura 13. Imagen confocal de iPSCs trasplantado en el cerebro de rata 3 - NP ..	29



## RESUMEN

La enfermedad de Huntington es un desorden monogénico autosómico dominante, que genera un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida de neuronas en diferentes partes del cerebro. Se manifiesta principalmente en forma de alteraciones motoras (la conocida Corea de Huntington), alteraciones psiquiátricas y deterioro cognitivo. Se presenta a mayor o menor edad en relación con la cantidad de repeticiones trinucleóticas de CAG en el extremo N-terminal de la proteína Huntington, localizada en el brazo corto del cromosoma 4. Los tratamientos actuales no permiten detener el avance ni prevenir la aparición de la enfermedad, simplemente atacan los síntomas que se presentan. A través de la presente revisión bibliográfica se abordan los diferentes aspectos que producen la enfermedad, así como posibles soluciones, como son los tratamientos con células madres y con antioxidantes, que aportan nuevas luces ante este problema.

Figura 1. *Normal Basal Ganglia vs HD Basal Ganglia.*



The basal ganglia of the human brain, showing the impact of HD on brain structure in this region. Note especially that the brain of a person with HD has bigger openings due to the death of nerve cells in that region.

Source: Singer, Jonathan. Huntington's Disease. Online. Available at:  
<http://ist-socrates.berkeley.edu/~jmp/HD.html>

**Palabras Clave:** Enfermedad de Huntington, Corea de Huntington, Enfermedad de Huntington – Tratamiento, Enfermedad de Huntington – Diagnóstico, Enfermedad de Huntington – Etiología, Enfermedad de Huntington – Epidemiología.

## ABSTRACT

Huntington's disease is an autosomal dominant monogenic disorder that generates a neurodegenerative disorder characterized by loss of neurons in different parts of the brain. It occurs mainly in the form of motor impairment (known chorea), psychiatric disturbances and cognitive impairment. Occurs to varying age in relation to the number of CAG repeats trinucleóticas at the N-terminus of the Huntington protein, located on the short arm of chromosome 4. Current treatments do not block the progression or prevent the onset of extreme disease, simply address the symptoms that arise. Through this literature review the different aspects that cause the disease, and possible solutions are discussed, such as stem cell treatments with antioxidants that bring new light to this problem.

**Keywords:** Huntington disease, Corea de Huntington, Huntington -Treatment, Huntington - Diagnostic, Huntington - Etiology, Huntington - Epidemiology.

## **INTRODUCCION**

Esta revisión tiene como finalidad conocer la enfermedad de Huntington; principales causas, factores que influyen para su presentación, como se manifiesta sintomatológicamente, su epidemiología, y diagnóstico con el fin de proponer posibles opciones terapéuticas; a su vez dar información actualizada para contribuir a la investigación de la misma.

# **1. OBJETIVOS**

## **1.1 OBJETIVO GENERAL**

Conocer a fondo la enfermedad de Huntington y su desarrollo fisiopatológico en los modelos animales, a la vez tomando como base las actuales terapéuticas y su aplicabilidad primaria a nivel animal para luego extrapolarlas a la medicina humana, generando un marco teórico que sirva de insumo para orientar futuros trabajos de investigación con posibles opciones terapéuticas.

## **1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar una revisión bibliográfica completa de las causas, síntomas, epidemiología, etiología y diagnóstico de la enfermedad de Huntington, brindando así un marco teórico nutrido y reciente de la enfermedad.
- Identificar los tratamientos y la terapéutica en general propuesta por diferentes autores citados en la investigación, tomando tanto los tratamientos ya estudiados como los que actualmente se han propuesto como base para intervenir terapéuticamente la enfermedad.
- Ofrecer información actualizada y detallada, para contribuir a futuras investigaciones de la enfermedad de Huntington.

## 2. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad la enfermedad de Huntington no posee un tratamiento ni eficaz ni específico para detener la aparición de la enfermedad o prevenir su progreso, los diferentes enfoques terapéuticos son dirigidos básicamente al control de sus síntomas.

Mediante esta revisión se observan los tratamientos actuales y los que se encuentran en investigación y su aplicabilidad a nivel clínico, teniendo como base que todos estos son desarrollados e investigados generalmente en modelos animales, los cuales arrojarán ideas y nociones del efecto y aplicabilidad futura al ser humano; esta revisión se hace con el fin de generar un marco teórico y bibliográfico a nivel investigativo el cual servirá a futuro de modelo para proponer posteriores proyectos investigativos, sobre tratamientos enfocados en las líneas actuales de investigación, disminuyendo así, de esta forma las brechas que existen en el conocimiento sobre el control, manejo y la prevención de esta enfermedad.

Desde nuestro enfoque como MVZ, realizaremos esta monografía tomando como fin definir cuáles son los modelos animales actuales que se tienen como base investigativa, para los estudios de la prevención o tratamiento de la enfermedad, sirviendo de soporte desde la parte Médico Veterinaria para brindar una interpretación desde la parte anatomo-fisiopatológica de la enfermedad en los animales usados en estudio, y su relación terapéutica desde el conocimiento ciencia medico veterinarias para que estos sean extrapolados a nivel de la medicina humana. Este será el inicio de futuros estudios, el cual primeramente como lo haremos en esta monografía se basará en el estudio de la enfermedad a nivel bibliográfico, brindando información sobre lo que se espera encontrar y evidenciar a futuro al aplicarla directamente en un modelo animal, modelos que serán sometido a los nuevos tratamientos y enfoques terapéuticos que se desean establecer, generando así el inicio de grandes aportes a la ciencia humana para el tratamiento de la enfermedad; a su vez nosotros como médicos veterinarios hacemos un énfasis en la investigación biomédica la cual es una parte fundamental en nuestra formación universitaria.

### 3. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

*La palabra corea proviene del griego "κορεία" (choreia) que significa danza. Este término fue utilizado por primera vez por el médico alquimista Paracelso (1493- 1541) para describir la Corea o "baile de San Vito" (Chorea Sancti Viti), la cual probablemente se trató de una forma epidémica de corea histérica, que ocurrió en un contexto de fervor religioso<sup>1</sup>.*

"La enfermedad de Huntington (EH), fue descubierta por el investigador George Huntington en 1872. En sus escritos describió las características esenciales de la enfermedad: su naturaleza hereditaria, los movimientos involuntarios o Corea, la tendencia a la locura y el suicidio"<sup>2</sup>.

La Enfermedad de Huntington es un desorden mono-genético autosómico dominante que genera un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida progresiva neuronas que afecta áreas determinadas del cerebro, específicamente la corteza cerebral y los ganglios basales. Además, produce un deterioro progresivo en la función motora y cognitiva. Así mismo, trastornos emocionales, como: la demencia, la pérdida de peso, y el resultado invariablemente fatal prematuro, según Young<sup>3</sup>, Benraiss<sup>4</sup> y Chmielnicki<sup>5</sup>

El gen asociado a la EH se descubrió en 1993. Se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 4, se denomina IT15 y contiene una expansión de repeticiones trinucleóticas de citosina, adenina y guanina GAC (Poliglutamina) en la proteína de Huntington, huntingtina (The Huntington's Disease Collaborative Research Group <sup>6</sup>,

---

<sup>1</sup> RODRÍGUEZ PUPO, Jorge Michel, et al. Actualización en enfermedad de Huntington. CCM, Correo Científico Mágico. Revista virtual [online]. 2013, vol. 17, suppl. 1, [Citado el 9 de octubre de 2014]. Disponible en [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1560-3812013000500003&script=sci\\_abstract](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1560-3812013000500003&script=sci_abstract).

<sup>2</sup> ARROYAVE, P. y RIVEROS, M. Enfermedad de Huntington. En: Universitas Médica. 2006, vol. 47, no. 2, p. 121-130.

<sup>3</sup> YOUNG, A.B. Huntington in health and disease. En: The Journal of Clinical Investigation. 2003, vol. 111, no. 3, p. 299–302.

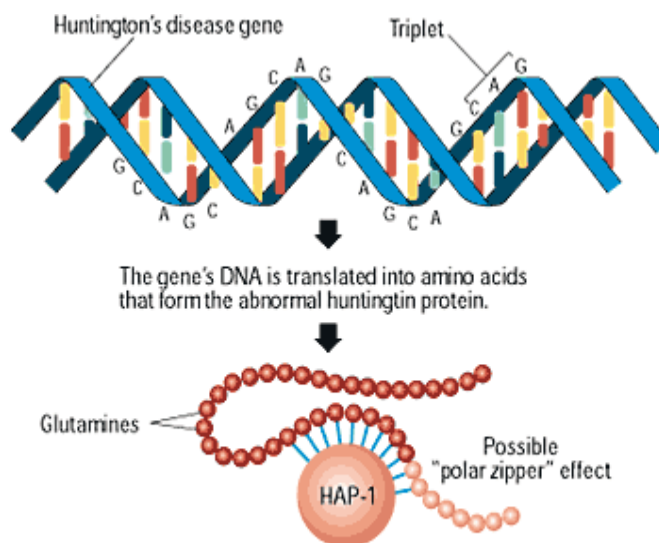
<sup>4</sup> BENRAISS, A., et al. Sustained mobilization of Endogenous neural progenitors delays disease progression in a transgenic model of Huntington's disease. En: Cell Stem Cell. 2013, vol. 12, no.6, p. 787–799.

<sup>5</sup> CHMIELNICKI, E., et al. Adenovirally expressed noggin and brain-derived neurotrophic factor cooperateto induce new medium spiny neurons from resident progenitor cells in the adult striatal ventricular zone. En: The Journal of Neuroscience. 2004, vol. 24, no. 9, p. 2133–2142.

<sup>6</sup> NEYLAN, T. Neurodegenerative disorders: George Huntington's description of hereditary chorea. En: The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2003, vol. 15, no. 1, p. 108.

7). El número de repeticiones de dicho triplete y la expansión del gen en el cromosoma 4 son finalmente los responsables de la pérdida neuronal y disfunción en todo el cerebro; en los cromosomas normales existe entre 9 y 39 repeticiones (18-19 de media), mientras que los cromosomas anormales presentan un número de tripletes GAC superior a 39 (hasta 120 o más) apreciaciones de Arango<sup>8</sup>, Ross y Tabrizi<sup>9</sup> van den<sup>10</sup>).

Figura 2. *Enfermedad de Huntington.*



<http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/genes.gif>

<sup>7</sup> DAS, U. y VADDADI, K. Essential fatty acids in Huntington's disease. *En: Nutrition*. 2004, vol. 20, no. 10, p. 942-947.

<sup>8</sup> ARANGO, J.; IGLESIAS, J. y LOPERA, F. Características clínicas y neuropsicológicas de la Enfermedad de Huntington: una revisión. *En: Revista de Neurología*. 2003, vol. 37, no. 8, p.758-76.

<sup>9</sup> ROSS, C. A. y TABRIZI, S. J. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *En: Lancet Neurology*. 2011, vol. 10, no. 1, p. 83–98.

<sup>10</sup> VAN DEN BOGAARD, S., et al. MRI biomarkers in Huntington's disease. *En: Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*. 2012, vol. 4, p. 1910–1925.

#### 4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

*Desde el punto de vista neuropatológico, la enfermedad se caracteriza por dos hechos. El primero es la pérdida de neuronas y gliosis que afecta al estriado (despoblación selectiva de neuronas medianas que produce una atrofia en el caudado-putamen) y en menor medida a la corteza cerebral (pérdida de células piramidales de proyección), y el segundo es la agregación de proteína huntingtina mutada en forma de cuerpos de inclusión intranucleares y de neuritas distróficas, detectables inmunocitoquímicamente en las neuronas de los territorios afectados<sup>11</sup>.*

El cerebro presenta una atrofia cortical de acuerdo a la evolución de la enfermedad, por lo general el hallazgo característico es la atrofia del estriado, en especial del núcleo caudado lo que genera un incremento del tamaño de las astas frontales de los ventrículos laterales esto se da por la pérdida de impronta de la cabeza del núcleo caudado. También se evidencia una lesión microscópica característica en las neuronas estriatales espinosas de tamaño mediano.<sup>12,13</sup>

A nivel neuroquímico se evidencia en los ganglios basales una disminución marcada de los niveles de neurotransmisores como GABA y su enzima sintética descarboxilada del ácido glutámico, también se encuentran reducidas otras sustancias como la acetilcolina, la sustancia P y las encefalinas<sup>14</sup>. De acuerdo a los autores, en personas vivas con la enfermedad en las cuales se ha realizado espectroscopía por resonancia magnética se encuentran niveles aumentados de lactato en los ganglios basales.

---

<sup>11</sup> MARTÍNEZ, A. Rábano. Anatomía patológica de la Enfermedad de Huntington. En: Revista Española de Patología. 2002, vol. 35, no.4, p. 517-528.

<sup>12</sup> AUCOIN J.S.; JIANG, P. y AZNAVOUR, N. Selective cholinergic denervation, independent from oxidative stress, in a mouse model of Alzheimer's disease. En: Neuroscience. 2005, vol. 132, no. 1, p.73-86.

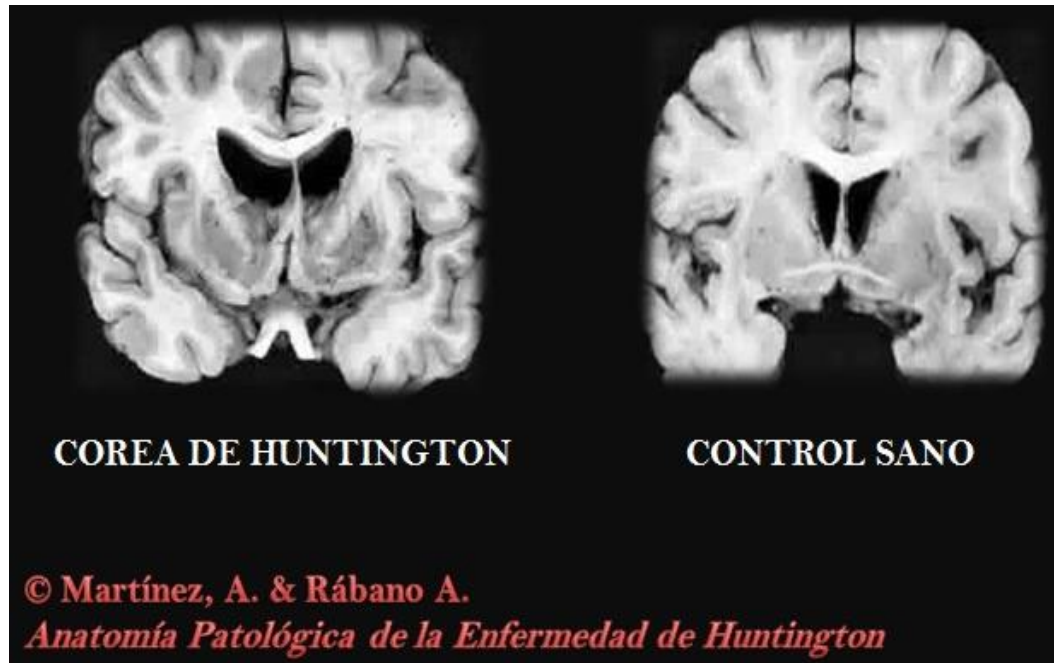
<sup>13</sup> RODRÍGUEZ PUPO. Op. cit. p. 549.

<sup>14</sup> PENNEY, J.B. y YOUNG, A.B. Striatal inhomogeneities and basal ganglia function. En: Movement Disorders. 1986, vol. 1, no. 1, p. 3-15.



En las interneuronas estriatales que no presentan las espinas dendríticas, presenta el proceso degenerativo, y los neurotransmisores (acetilcolina, somatostatina y neuropéptido) se encuentran preservados.<sup>15,16,17</sup>

Figura 3. *Anatomía patológica de la enfermedad de Huntington*



---

<sup>15</sup> ALBIN, R.L., et al. Preproenkephalin messenger RNA-containing neurons in striatum of patients with symptomatic and presymptomatic Huntington's disease: an in situ hybridization study. En: Annals of Neurology. Octubre, 1991, vol. 30, no. 4, p. 542–549.

<sup>16</sup> ALBIN, R.L.; REINER, A. y ANDERSON, K.D. Preferential loss of striato-external pallidal projection neurons in presymptomatic Huntington's disease. En: Annals of Neurology. Abril, 1992, vol. 31, no. 4, p.31:425–430.

<sup>17</sup> CICHETTI F, et al. Chemical anatomy of striatal interneurons in normal individuals and in patients with Huntington's disease. En: Brain Research. Brain Research Review. 2000, vol. 34, no. 1-2, p. 80–101.

Tabla 1. *Gradación de la enfermedad de Huntington*

GRADO	MACROSCOPIA	MICROSCOPIA
G.0	Normal	Normal (estudios cuantitativos muestran pérdida del 30-40% de las neuronas en la región periventricular de CDD) Aumento de oligodendrogía en un 50%
G.1	Normal	Pérdida neuronal leve (50% en estudios cuantitativos) en CDD (cola, parte medial de la cabeza) y PTM (parte dorsal), con gliosis moderada
G.2	Atrofia leve de cabeza del CDD (perfil ventricular convexo) y PTM	Pérdida neuronal y gliosis en cabeza, cuerpo y cola del CDD y en el PTM dorsal
G.3	Atrofia severa del CDD (perfil recto) y PTM. Atrofia leve de PLDext	Pérdida neuronal y gliosis severas en CDD y PTM dorsal. Gliosis leve en PLD
G.4	Atrofia muy severa de la cabeza del CDD (perfil cóncavo) y PTM. Atrofia severa del PLDext	Pérdida neuronal y gliosis severas en todo el CDD y PTM Pérdida neuronal y gliosis en PLDext Gliosis en el ACC

*CDD: núcleo caudado, PTM: putamen, PLDext: porción externa del pálido, ACC: núcleo accumbens*

Fuente: Martínez y Rabano<sup>18</sup>

---

<sup>18</sup> MARTÍNEZ. Op. cit. p. 519.

## 5. FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos por los cuales se induce la neuro-degeneración incluyen el efecto de proteólisis de la proteína huntingtina y la unión de esta a la adenofosfatasa monofosfatocíclica. Lo que genera una falla en la transcripción de genes necesarios para la actividad de la acetiltransferasa e inhiben la histona acetilasa, lo que altera el sistema ubiquitina-proteosoma.<sup>19, 20, 21</sup>

La Proteína huntingtina normal se caracteriza por poseer 34 glutaminas extra en el extremo terminal de la proteína lo que posiblemente la hace antiapoptótica. La proteína mutante por otro lado tiene en promedio 40 o más glutaminas en su extremo amino terminal. Esta proteína mutada es posiblemente la responsable del déficit neurotrófico de la enfermedad, el cual se da por la fusión anormal de las vesículas y las inclusiones amiloideas en las células estriatales.<sup>22, 23</sup>

La proteína mutante entra en el núcleo neuronal, pierde su función antiapoptótica y genera productos tóxicos neuronales afirman Das y Morton<sup>24</sup>. Se presenta una cascada compensatoria de eventos perjudiciales para los procesos moleculares y genéticos a nivel de las neuronas que conducen a la muerte neuronal.<sup>25</sup> Estos eventos patológicos incluyen procesos de estrés oxidativo, disfunción a nivel mitocondrial, inflamación neuronal, señales pro-apoptóticas, defectos bioenergéticos, el aumento de actividad de la transglutaminasa, y excitotoxicidad.<sup>26</sup>

---

<sup>19</sup> DAS. Op. cit. p. 942.

<sup>20</sup> SQUITIERI. Op. cit. p. 208.

<sup>21</sup> JANA, N.R., et al. Altered proteasomal function due to the expression of polyglutamine-expanded truncated N-terminal Huntington induces apoptosis by caspase activation through mitochondrial cytochrome C release. En: Human Molecular Genetics. 2001, vol. 10, no. 10, p. 1049–1059.

<sup>22</sup> THOMPSON, J., et al. Behavior in Huntington's disease: dissociating cognition-based and mood-based changes. En: The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2002, vol. 14, no. 1, p.37-43.

<sup>23</sup> BOROVECKI, F, et al. Genome-wide expression profiling of human blood reveals biomarkers for Huntington's disease. En: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005, vol. 102, no. 31, p. 11023–11028.

<sup>24</sup> MORTON, A.J.; FAULL, R.L. y EDWARDSON, J.M. Abnormalities in the synaptic vesicle fusion machinery in Huntington's disease. En: Brain Research Bulletin. 2001, vol. 56, no. 2, p. 111-117.

<sup>25</sup> FERRANTE. Op. cit. p. 2.

<sup>26</sup> IBID. p. 3.

Figura 4. Corea de Huntington



<http://conganat.uninet.edu/conferencias/C004/40.jpg>

A medida que las acumulaciones de poliglutaminas aumentan, la formación de fibrinas amiloides también aumenta, generando una asociación patológica directamente proporcional que genera mayor agregación a nivel neuronal, con un principio neuropatológico llamativo y característico donde se da una marcada atrofia estriatal con degeneración neuronal concomitante dentro del núcleo caudado, putamen y corteza cerebral <sup>27, 28, 29</sup>, adicional a esto se produce una inactivación funcional o una lesión en el NST (núcleo subtalámico), lo que conduce a una disminución de la actividad del complejo GPi/SNpr (globo pálido interno/sustancia nigra pars reticulata). El inicio del proceso degenerativo en las neuronas del cuerpo estriado se presenta en la subpoblación GABA-encefalina, donde se presenta una inhibición excesiva del NST (núcleo subtalámico) por el GPe (globo pálido externo) <sup>30</sup>. Al disminuir el efecto excitador del NST (núcleo subtalámico) sobre el complejo GPi/SNpr (globo pálido interno/sustancia nigra pars reticulata) se disminuye el efecto inhibitor de éste sobre el tálamo, esto conduce al aumento de la actividad tálamo cortical y, en último término, a la aparición de movimientos involuntarios de

---

<sup>27</sup> HERSCH, S.M.; ROSAS, H.R. y FERRANTE, R.J. Neuropathology and pathophysiology of Huntington's disease, En: R.L. Watts, W.C. Koller (Eds.), Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice, McGraw-Hill, New York, 2004, p. 502–523.

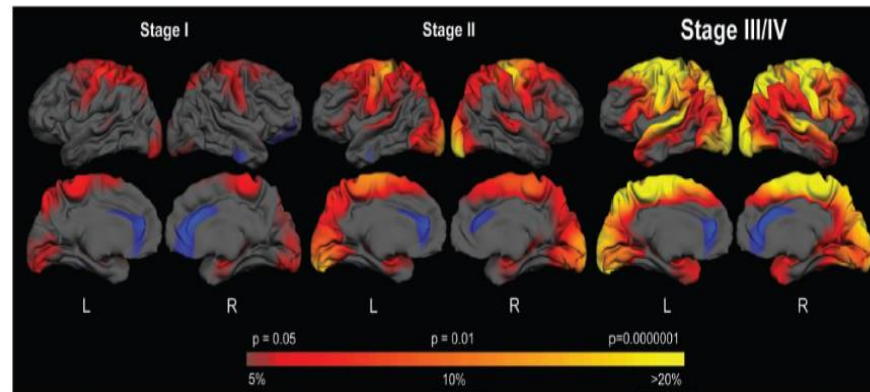
<sup>28</sup> ROSAS, H.D. et al. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. En: Brain. 2008, vol. 131, part 4, p. 1057–1068.

<sup>29</sup> KLOPPEL, S., et al. Frackowiak, Automatic detection of preclinical neurodegeneration: presymptomatic Huntington's disease, En: Neurology. 2009, vol. 72, no. 5, p. 426–431.

<sup>30</sup> RODRIGUEZ PUPO. Op. cit. 550.

la enfermedad de Corea de Huntington (The Huntington's Disease Collaborative Research Group).<sup>31</sup>

Figura 5. Modelo de progresión de la enfermedad<sup>32</sup>



A model of disease progression. HD subjects were grouped according to Stage. The colour scale at the bottom represents the significance of the thickness difference, with red to yellow indicating regions of more significant thinning in HD compared to matched controls,  $P < 0.05$  to  $P < 0.0000001$ . The magnitude of the thickness change is displayed as well, transitioning from red (5% loss) to yellow (>20% loss).

Cerebral cortex and the clinical expression of Huntingtons disease complexity and heterogeneity (Rosas et al., 2008)

Se ha encontrado también que en la Enfermedad de Huntington (EH) se genera una reducción en los factores de supervivencia en las células proneurotróficas (NTFS). Uno de los más importantes es el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)<sup>33, 34</sup>, esta es una proteína producida en la corteza cerebral necesaria para la supervivencia de las Neuronas espinosas medias (MSN).<sup>35, 36, 37</sup>

<sup>31</sup> VELÁZQUEZ PÉREZ, L. y RODRÍGUEZ LABRADA, R. Características generales de las Enfermedades poliglutámicas. En: Manifestaciones tempranas de la Ataxia espinocerebelosa tipo 2. Holguín: Ediciones Holguín, 2012. p. 11-32.

<sup>32</sup> ROSAS. Op. cit. p. 15

<sup>33</sup> BAQUET, Z.C.; GORSKI, J.A. y JONES, K.R. Early striatal dendrite deficits followed by neuron loss with advanced age in the absence of anterograde cortical brain-derived neurotrophic factor. En: The Journal of Neuroscience. Abril, 2004, vol. 24, no. 17, p. 4250–4258.

<sup>34</sup> ZUCCATO, C., et al. Systematic assessment of BDNF and its receptor levels in human cortices affected by Huntington's disease. En: Brain Pathology. 2008, vol. 18, no. 2, p. 225–238.

<sup>35</sup> ALTAR, C.A., et al. Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. En: Nature. 1997, no. 389, p.856–860.

<sup>36</sup> IVKOVIC, S., et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates maturation of the DARPP-32 phenotype in striatal medium spiny neurons: Studies in vivo and in vitro. En: Neuroscience. 1997, vol. 79, no. 2, p. 509–516.

<sup>37</sup> IBID. p. 509.

Se ha determinado la importancia del factor BDNF en la EH. Estudios donde se cruzaron ratones transgénicos R6/1 (modelo enfermedad de Huntington) (Mangiarini et al., 1996) con ratones heterocigóticos *bdnf* (deficientes en factor neurotrófico derivado del cerebro) (Ernfors et al., 1994)<sup>38</sup>, se evidenció un aumento en la velocidad de progresión de la enfermedad en los ratones con deficiencias en el BDNF (Altar et al, 1997; Canals et al, 2004). Caso contrario al cruzar ratones transgénicos con EH, con ratones que sobre-expresaban el gen de BDNF, el resultado fue una disminución de la progresión de la enfermedad y un aumento protector contra las disfunciones neuro-patológicas (Gharami et al, 2008; Xie et al, 2010). Aunque se encontró que después de 16 meses, los ratones manifestaban una actividad convulsiva epiléptica, aparentemente debido a que el nivel de BDNF no fue tolerado<sup>39</sup>.

Se ha encontrado en pacientes con EH y modelos experimentales de EH evidencia que señala un rol del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial en la mediación de la degeneración neuronal observada en EH. Se presentan daños oxidativos en el plasma, tejido cerebral postmortem, linfoblastos y cerebro fluido espinal de pacientes de EH. Algunos marcadores de estrés oxidativo como Hemo-oxigenasa, 3-nitrotirosina se encuentran en el cuerpo estriado y corteza de pacientes de EH en niveles mayores a pacientes de la misma edad sin la condición. Se ha encontrado también correlación entre peroxidación de los productos del plasma y el grado de severidad de EH del paciente. En estudios recientes se ha demostrado un incremento de estrés oxidativo global, reducción del sistema de antioxidantes correlacionado con el estado de la enfermedad.<sup>40</sup>

---

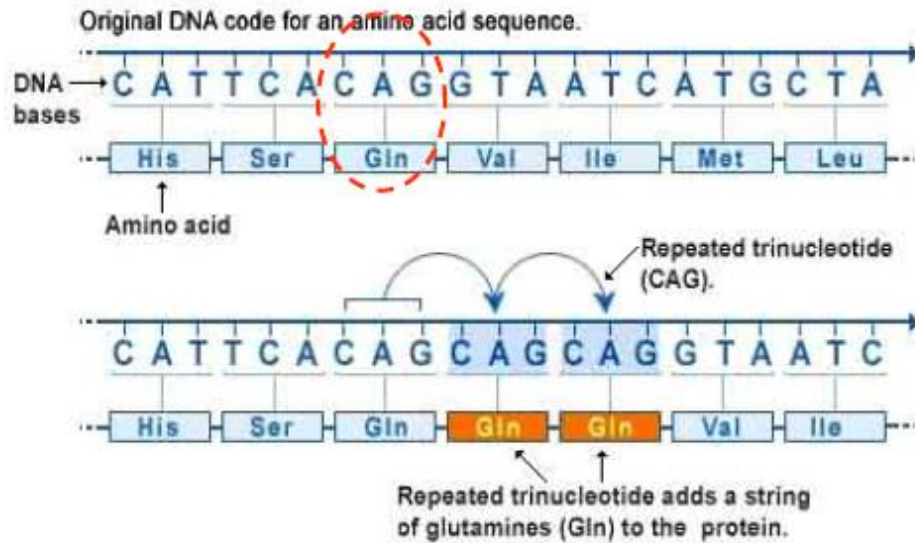
<sup>38</sup> ERNFORS, P.; LEE, K.F. y JAENISCH, R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. En: Nature. 1994, no. 368, p.147–150.

<sup>39</sup> XIE, Y.; HAYDEN, M.R. y XU, B. BDNF overexpression in the forebrain rescues Huntington's disease phenotypes in YAC128 mice. En: The Journal of Neuroscience. 2010, vol. 30, no. 44, p. 14708–14718.

<sup>40</sup> JOHRI, A., y BEAL, M. F. Antioxidants in Huntington's disease. En: Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2012, vol. 1822, no. 5, p. 664–674.

Figura 6. *Expansión de repeticiones de tripletes de nucleótidos*

### Expansión de repeticiones de tripletes de nucleótidos **CAG para glutamina**



U.S. National Library of Medicine



## 6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Huntington son los trastornos motores, las alteraciones psiquiátricas y el deterioro cognitivo.<sup>41,42,43</sup>

En cuanto a los trastornos motores estos son los más llamativos de la enfermedad en los estadios iniciales. Se presentan por la afección de los ganglios basales los cuales tienen que ver con las funciones de aprendizaje motor.<sup>44,45</sup> Inicia de forma común como tics, con algunos estados de agitación; estos movimientos involuntarios pasan a ser más frecuentes y reiterativos haciéndose evidentes en la cabeza, el cuello y las extremidades; se generan alteraciones al caminar, hablar o comer, e incluso, presencia de rigidez, bradicinesia o acinesia<sup>46,47</sup>, distonía, trastornos de los movimientos voluntarios<sup>48, 49</sup> y muestran problemas con los movimientos guiados visualmente, mostrando leves problemas de precisión, con enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos, hasta una dificultad severa de la motilidad ocular voluntaria<sup>50,51</sup>. Otros trastornos frecuentes en fases

---

<sup>41</sup> CUMMINGS, J.L. Behavioral and psychiatric symptoms associated with Huntington's disease. En: Advances in Neurology. 1995, no. 65, p.179-186.

<sup>42</sup> LOPERA, F., et al. Enfermedad de Huntington en familias antioqueñas. En: Acta Neurológica Colombiana. 1999, vol. 15, p. 87-96.

<sup>43</sup> MONTOYA, A., et al. Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. En: Journal of Psychiatry & Neuroscience. 2006, vol. 31, no. 1, p. 21–9.

<sup>44</sup> KEHOE, P., et al. Age of onset in Huntington disease: sex-specific influence of Apo lipoprotein E genotype and normal CAG repeat length. En: Journal of Medical Genetics. 1999, vol. 36, no. 2, p.108-11.

<sup>45</sup> TOST H., et al. Huntington's disease: phenomenological diversity of a neuropsychiatric condition that challenges traditional concepts in neurology and psychiatry. En: The American Journal of Psychiatry. 2004, vol. 161, no. 1, p. 28-34.

<sup>46</sup> SÁNCHEZ, R., et al. Bradykinesia in early Huntington's disease. En: Neurology. 2000, vol. 54, no. 1, p. 119-125.

<sup>47</sup> ARANGO, J. Op. cit. p. 759.

<sup>48</sup> QUARREL, O. y HARPER, P. The clinical neurology of Huntington's disease. En: Harper P, ed. Huntington's disease. 2 ed. London: WB Saunders, 1996. p. 3173.

<sup>49</sup> MURGOD, U., et al. A clinical study of patients with genetically confirmed Huntington's disease from India. En: Journal of Neurological Sciences. 2001, vol. 190, no. 1-2, p.73-78.

<sup>50</sup> LEIGH, R.J., et al. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. En: Neurology. 1983, vol. 33, no. 10, p.1268-1275.

<sup>51</sup> PELTSCH, A., et al. Saccadic impairments in Huntington's disease. En: Experimental Brain Research. 2008, vol. 186, no.3, p. 457–469.



avanzadas son la ataxia, los trastornos del lenguaje y de la deglución, así como incontinencia urinaria en fase terminal.<sup>52, 53,54</sup>

Figura 7. *Estudio de movimiento*



Javier Tellez, *Choreutics (Estudio de movimiento)* 2001

Otro tipo de manifestación de la enfermedad son los trastornos psiquiátricos los cuales muchas veces constituyen el primer síntoma de la enfermedad. Su prevalencia varía entre un 35 y un 73% de los pacientes<sup>55</sup>; por lo general abarcan una gran variedad de trastornos, como síntomas esquizofreniformes, ilusiones, depresión, alucinaciones, ansiedad, trastornos de personalidad, irritabilidad, impulsividad, abuso de sustancias, trastornos de la conducta sexual, apatía, agresividad, somnolencia diurna e insomnio nocturno, drogo-dependencia y fobias.

<sup>52</sup> AZZARELLI, A. Enfermedad de Huntington y degeneraciones de algunos núcleos subcorticales. *En: Neuropatología, diagnóstico y clínica*. Barcelona: Editorial Edisma. 2000. p. 603-20.

<sup>53</sup> JANKOVIC, J. Movement Disorders. *En: Bradley WG, et al. Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia: Editorial Elsevier Saunders, 2012, p. 1762-1801.

<sup>54</sup> IBID.

<sup>55</sup> MORRIS, M. Psychiatric aspects of Huntington's disease. *En: Harper PS ed. Huntington's disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1991. p. 81126.

Figura 8. *Trastornos psiquiátricos*



*Mregtastic.com/antepartum-blues*

Finalmente se encuentran los trastornos cognitivos los que inicialmente consisten en alteración de la memoria reciente, se alteran principalmente los procesos de recuperación de la información y el juicio, y a medida que avanza genera alteraciones del habla (lenguaje disártrico), hasta desarrollar demencia que incapacita al paciente para realizar las actividades de la vida diaria.<sup>56</sup> La demencia es de tipo subcortical, con predominio de bradifrenia (enlentecimiento del pensamiento), déficit de atención y de funciones ejecutivas (déficit de planificación y secuenciación) con ausencia de alteraciones corticales como afasia, apraxias y agnosias.<sup>57,58</sup>

En la búsqueda de la literatura se encontró que aunque la edad promedio de aparición de la enfermedad es de 38 años, según la expansión individual de la triplete GAC puede darse una relación genética que produce un inicio más temprano de la enfermedad.

En una expansión de tripletes por encima de 60, que se presenta en el 4% del total del espectro de mutaciones, la aparición es antes de los 20 años, con una frecuencia

---

<sup>56</sup> RODRÍGUEZ PUPO. Op. cit. p. 551.

<sup>57</sup> IBID.

<sup>58</sup> ROPPER, A.H. y SAMUELS, A. Degenerative Diseases of the Nervous System En: Adams & Vectors' Principles of Neurology. ed. 9a. Philadelphia: Ed. McGraw-Hill, 2009, p. 895-954.

de aparición entre el 8 a 10% de los casos. Se han encontrado relaciones de herencia y manifestación de la enfermedad con el sexo del padre portador.<sup>59,60</sup>

Cuando la expansión de tripletas es por encima de 80-100, se presenta un cuadro clínico con aparición por debajo de los 10 años (5% de todos los casos) y una progresión devastadora, tienen una presentación atípica con problemas en el aprendizaje, rigidez, distonía y convulsiones.

Las mutaciones de gran expansión también se han asociado con alteración en el metabolismo de los tejidos periféricos, con aumento de los agregados neuronales.<sup>61,62</sup>

---

<sup>59</sup> IBID.

<sup>60</sup> IBID.

<sup>61</sup> KEHOE. Op. cit. p. 108.

<sup>62</sup> IBID.

## 7. DIAGNÓSTICO

Para la detección de la enfermedad de Huntington es necesario llevar a cabo un examen físico y neurológico exhaustivo, aunque las herramientas más efectivas en la actualidad son las técnicas moleculares. El diagnóstico clínico de la EH se basa principalmente en la presencia de desórdenes de movimiento, disfunción cognitiva, problemas comportamentales acompañados por una historia familiar en la que se presenten signos como demencia, movimientos anormales, reflejos anormales, marcha con frecuencia amplia, lenguaje dubitativo y con articulación deficiente.<sup>63,64</sup>

Las pruebas diagnósticas de neuro-imagen como la tomografía computarizada y la resonancia magnética, muestran la atrofia a nivel encefálico del núcleo caudado y de la corteza cerebral. La confirmación de la enfermedad, así como el diagnóstico prenatal y pre-sintomático pueden ser realizados mediante técnicas de genética molecular, las cuales permiten observar la expansión patológica del triplete CAG en el gen IT15.<sup>65,66</sup> La EH presenta fenocopias.

Por las características y las manifestaciones clínicas de la enfermedad debe realizarse un diagnóstico diferencial entre ésta y otras enfermedades como la esquizofrenia, corea familiar benigna, ataxias hereditarias, acantocitosis neural, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, puesto que en algunos casos se pueden manifestar como fenocopias y dificultar el correcto tratamiento.

Figura 9. *Características y manifestaciones clínicas*



<http://radiopaedia.org/articles/huntington-disease>



<http://medgen.genetics.utah.edu/photographs/diseases/high/cns101.jpg>

<sup>63</sup> RODRIGUEZ PUPO. Op. cit. p. 552.

<sup>64</sup> WILD, E.J., et al. Huntington's disease phenocopias are clinically and genetically heterogeneous. En: Movement Disorders. 2008, vol. 23, no.5, p. 716-720.

<sup>65</sup> IBID.

<sup>66</sup> IBID.

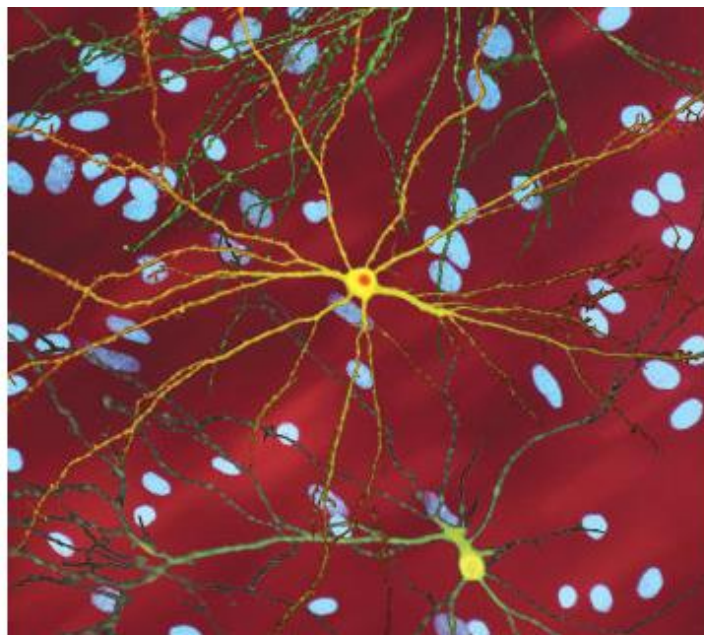
## 7.1 DIAGNÓSTICO MOLECULAR

En cuanto al diagnóstico molecular, se han logrado determinar los perfiles de expresión genética de esta patología, por medio de los cuales se puede generar información valiosa sobre la aparición y el avance progresivo de la enfermedad<sup>67</sup>.

Uno de los métodos de diagnóstico actuales es la llamada tecnología de microarreglos, la cual es una herramienta novedosa que se encarga de cuantificar los niveles de expresión de un gran número de genes de forma simultánea.

También se encarga de identificar todas las diferencias encontradas en la expresión génica en un momento dado, posibilitando una comparación entre las células patológicas y las células normales.<sup>68</sup>

Figura 10. *Proceso de la enfermedad*



Neuronas espinosas medianas (amarillo) con inclusiones nucleares (naranja), que se producen como parte del proceso de la enfermedad.

Dr. Steven Finkbeiner, Gladstone Institute of Neurological Disease,  
University of California, 2004

<sup>67</sup> MARCHINA, E., et al. Gene expression profile in fibroblasts of Huntington's disease patients and controls. *En: Journal of the Neurological Sciences*. 2014, vol. 337, no. 1-2, p. 42–46.

<sup>68</sup> IBID., p. 43.

Recientemente los estudios realizados sobre la expresión génica en la EH se han centrado en las células sanguíneas. Según Chang,<sup>69</sup> podrían visualizarse a nivel de los leucocitos periféricos los principales cambios de expresión génica en los pacientes con EH a nivel sintomático y en portadores pre sintomáticos; según Krzyszton-Russjan<sup>70</sup>, los cuales en su estudio midieron a nivel sanguíneo los cambios metabólicos en pacientes portadores del gen de la EH (pre sintomáticos y sintomáticos) versus 28 controles sanos, se evidencian cambios estadísticamente significativos en los niveles de 6 transcritos de mRNA. Se presentan aumentos en MAOB que codifica para la monoamina oxidasa tipo B, TGM2 que codifica para la transglutaminasa 2 la cual se encarga de mediar el estrés celular, SLC2A4 que codifica para transportador de solutos familia 2 (transporte facilitado de glucosa) miembro 4 y BCKDK. Se presenta una disminución de LDHA que codifica para la lactato deshidrogenasa A y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); Todos estos cambios coincidieron y fueron correlacionados con el progreso de la EH.<sup>71</sup>

Marchina, et al. realizaron un análisis de la expresión de genes en fibroblastos dérmicos en los pacientes con EH, dado que mHtt (proteína huntingtina mutante) se expresa de forma ubicua, por lo cual la detección de los cambios a nivel molecular en los fibroblastos reflejan probablemente algunos procesos periféricos promovidos directamente por mHtt. Para este estudio usaron fibroblastos debido a su facilidad de cultivo, y por la particularidad que comparten el mismo origen embrionario que las neuronas, de esta forma se facilita obtener un ARN de óptima y alta calidad. En este estudio se dio una comparación del perfil de expresión génica de los fibroblastos tanto en pacientes con la EH y en pacientes sanos, identificando los genes expresados diferencialmente que puedan ser utilizados como biomarcadores génicos para la enfermedad.<sup>72</sup>

En los pacientes que presentan una aparición tardía de la EH se manifiestan algunos problemas para su diagnóstico y pronóstico, según Koutsis<sup>73</sup>, los cuales analizaron en su estudio a pacientes con inicio tardío de la EH. Compararon los pacientes con aparición tardía con un grupo control evaluando la gravedad del proceso patológico mediante la Escala de Capacidad Funcional Total. Encontraron que alrededor del 70,7 % de los pacientes con la EH con un inicio tardío presentaban antecedentes familiares positivos, en comparación con el 15,4% de los pacientes de expresión negativa para la enfermedad. A nivel sintomatológico se encontró que

---

<sup>69</sup> CHANG, K.H., et al. Down regulation of genes involved in metabolism and oxidative stress in the peripheral leukocytes of Huntington's disease patients. En: PLoS One. 2012, vol. 7, no. 9, p. e46492.

<sup>70</sup> KRZYSZTON-RUSSJAN, J., et al. A study of molecular changes relating to energy metabolism and cellular stress in people with Huntington's disease: looking for biomarkers. En: Journal of Bioenergetics and Biomembranes. 2013, vol. 45, no. 1-2, p.71–85.

<sup>71</sup> KRZYSZTON-RUSSJAN. Op. cit. p. 82.

<sup>72</sup> MARCHINA. Op. cit. p. 43.

<sup>73</sup> KOUTSIS, G., et al. Late-onset Huntington's disease: Diagnostic and prognostic considerations. En: Parkinsonism & Related Disorders. 2014, vol. 20, no.7, p. 726-730.

la corea fue la primera manifestación clínica en el 53,7 % junto a la inestabilidad de la marcha. En cuanto a la tasa de mutaciones en los pacientes con un inicio tardío de la EH fue del 51,3 %, inferior en pacientes con inicio habitual. La frecuencia de la corea, las manifestaciones psiquiátricas y el deterioro cognitivo de inicio o presentación no fueron significativamente relevantes o diferentes entre los pacientes con EH de inicio tardío y de habitual aparición<sup>74</sup>.

Como herramienta diagnóstica las imágenes de resonancia magnética (MRI) permiten la visualización en la reducción de la conectividad funcional del cerebro comparándolo con imágenes previas a la aparición de EH. Permite establecer comparaciones entre estados previos y posteriores a la aparición de la EH en pacientes portadores del gen tanto a nivel pre sintomático y sintomático de dicha enfermedad.<sup>75</sup> Convirtiéndose esto en una herramienta sumamente útil para la detección temprana de la enfermedad.

El diagnóstico siguiendo el método molecular de la expresión de genes específicos, y los antecedentes familiares continúan siendo parámetros esenciales para el diagnóstico temprano y tardío en la Enfermedad de Huntington. En cuanto al pronóstico a nivel de la aparición tardía en la EH, teniendo en cuenta los términos de Capacidad Funcional Total se encuentra que no es el mejor y se manifiesta una tendencia algo menos favorable en comparación con la aparición usual y típica de EH.<sup>76</sup>

---

<sup>74</sup> IBID.

<sup>75</sup> DUMAS, E. M., et al. Reduced functional brain connectivity prior to and after disease onset in Huntington's disease. En: *NeuroImage Clinical*, 2013. vol. 2, p. 377–84.

<sup>76</sup> KOUTSIS. Op. cit. p. 728.

## 8. EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Huntington tiene una prevalencia en la población caucásica, de cerca de 1 / 10000<sup>77</sup>. Por su parte, Pringsheim et al.<sup>78</sup> a través de una exhaustiva revisión bibliográfica proponen una incidencia de 0.38/100.000 anualmente (Con un intervalo de confianza del 95%), mostrando Asia los menores niveles de incidencia. Según Pringsheim una prevalencia de la enfermedad de 2.71/100.000 a nivel global (intervalo de confianza del 95%). De acuerdo a un análisis de 11 estudios conducidos en Europa, Australia y Norte América se encuentra una prevalencia general de 5.7/100000(Intervalo de confianza del 95%). En otro análisis de estudios realizados en Asia se encuentra una prevalencia general de 0.4/100.000(Intervalo de confianza del 95%).

La Fundación Huntington de Colombia en el año 2011, calculó la incidencia de la enfermedad sobre la base de las cifras referidas en los trabajos de investigación anteriormente nombrados los que corresponden a 1 x 10.000, por lo cual de acuerdo a este valor y teniendo en cuenta que la población colombiana es de aproximadamente 45.660.000 habitantes, el número de pacientes sería de 4.566 en todo el país, dado que en Colombia no existen ni en las EPS, ni en el Ministerio de Protección Social, ni en el Instituto Nacional de Salud datos ciertos de la incidencia de la enfermedad, se pueden aceptar como ciertos estos valores.

---

<sup>77</sup> QUARRELL, O., et al. The Prevalence of Juvenile Huntington's Disease : A Review of the Literature and Meta-analysis. En: PLoS Currents. 2012, vol. 4, DOI: 10.1371/4f8606b742ef3.

<sup>78</sup> PRINGSHEIM, T., et al. The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis. En: Movement Disorders. 2012, vol. 27, no. 9, p.1083–1091



## 9. TRATAMIENTO

Desde que esta enfermedad genética fue descubierta, se ha intentado encontrar una cura, sin que esto haya sido posible. Actualmente no existen tratamientos eficaces, ni para detener la aparición de la enfermedad o prevenir su progreso, por lo que el tratamiento se dirige al control de los síntomas que se presentan con la enfermedad<sup>79</sup>.

Algunos fármacos que se han mostrado eficaces en el control de los trastornos involuntarios del movimiento son los inhibidores del almacenamiento o liberación de la dopamina (tetrabenazina y reserpina) y los antagonistas de los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado (butirofenonas y neurolépticos). Algunos antipsicóticos atípicos como la clozapina, la risperidona y la olanzapina no generan mejoras significativas<sup>80</sup>. En cuanto a la depresión responde al tratamiento estándar, pero con cuidado de estar vigilando permanentemente al paciente dado que puede desencadenar suicidio<sup>81</sup>; La ansiedad responde a la administración de benzodiazepinas y al tratamiento eficaz de la depresión. Para la demencia, uno de los aspectos críticos de la enfermedad, aún no existe un tratamiento del todo eficaz; fármacos como el donepezilo (procolinérgico) usado en el Alzheimer, en el caso de la enfermedad de Huntington es inefectiva para tratar las alteraciones cognitivas<sup>82</sup>.

Borovecki, propone que los ácidos grasos no saturados pueden disminuir el avance de la enfermedad de Huntington dada la agregación de la proteína huntingtina, resultando esto en una disminución de la neurodegeneración de la enfermedad. Estudios realizados por Borovecki<sup>83</sup> han señalado que los ácidos grasos esenciales (AGE) de cadena larga, como el ácido cis-linoleico y el alfa-linolénico, han disminuido los movimientos involuntarios secundarios por la terapia crónica con antipsicóticos (disquinesia tardía). Se ha descubierto que estos pacientes presentan bajas concentraciones AGE, en las membranas celulares de la línea roja las cuales se correlacionan con aparición de movimientos involuntarios que no han sido expuestos a un antipsicótico.

Al parecer los AGE disminuyen las interacciones proteína-proteína, proveyendo un ambiente lipídico poliinsaturado con disminución en la agregación celular en pacientes con enfermedad de Huntington<sup>84</sup>. Otras investigaciones están

---

<sup>79</sup> HERSCH, S.M. y ROSAS, H.D. Neuroprotection for Huntington's disease: ready, set, slow. En: Neurotherapeutics. 2008, vol. 5, no. 2, p.226-236.

<sup>80</sup> RODRIGUEZ PUPO. Op. cit. p. 553.

<sup>81</sup> IBID. p. 554.

<sup>82</sup> HYSON, H.C.; KIEBURTZ, K. y SHOULSON I. Safety and tolerability of high-dosage coenzyme Q10 in Huntington's disease and healthy subjects. En: Movement Disorders. 2010, vol. 25, no. 12, p. 1924–1928..

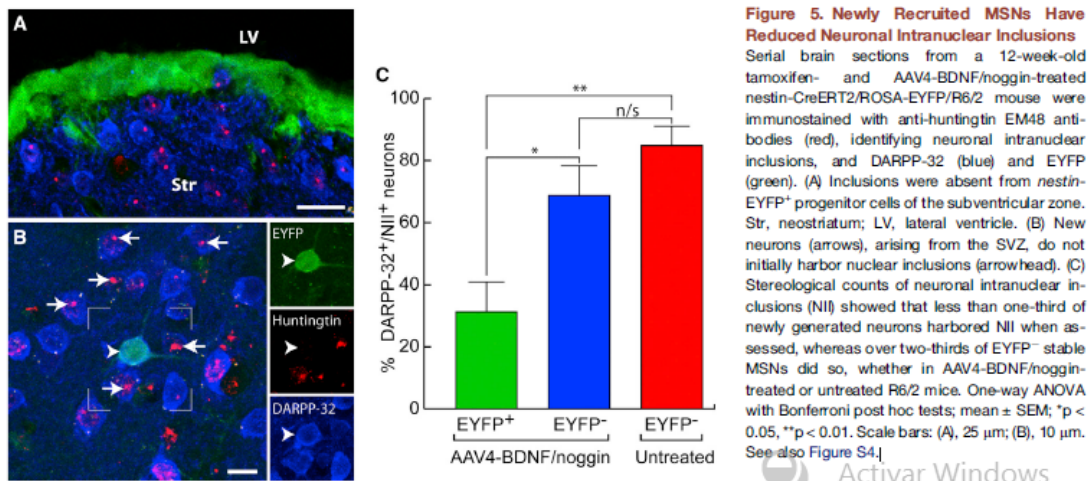
<sup>83</sup> IBID. p. 11023

<sup>84</sup> DAS. Op. cit. p. 944.

examinando el beneficio del trasplante estriatal fetal<sup>85</sup>; y se ha propuesto recientemente la utilidad de la coenzima Q10 (coQ10), isoniacida, muscicol y creatina, pero es un medicamento aún en fase de evaluación.<sup>86</sup>

Se han estado investigando terapias para aumentar la producción de BDNF a partir de células endógenas en el cuerpo estriado mediante inyecciones de un virus adeno-asociado (AAV) como vector<sup>87,88</sup>, los cuales reducen el déficit motor y prolongan la vida útil de las células nerviosas, al aumentar los factores neurotróficos como el BDNF, aumento en la parvalbúmina en algunas interneuronas lo que genera también un aumento en la liberación del factor neurotrófico derivado de la glía, todo esto probado en modelos de ratones transgénicos con EH.<sup>89,90,91</sup>

Figura 11. Nuevos MSN han reducido inclusiones intranucleares neuronales



Cell Stem Cell 12, 787–799, June 6, 2013 ©2013 Elsevier Inc

Activar Windows  
Ir a Configuración de PC par

<sup>85</sup> IBID.

<sup>86</sup> IBID.

<sup>87</sup> KELLS, A.P., et al. AAV-mediated gene delivery of BDNF or GDNF is neuroprotective in a model of Huntington disease. *En: Molecular Therapy*. 2004, vol. 9, no. 5, p. 682–688.

<sup>88</sup> CHMIELNICKI. Op. cit. 2134.

<sup>89</sup> KELLS. Op. cit. p. 686.

<sup>90</sup> BENRAISS, A., et al. Sustained induction of neuronal addition to the adult rat neostriatum by AAV4-delivered noggin and BDNF. *En: Gene Ther*. 2012, vol. 19, no. 5, p. 483–493.

<sup>91</sup> IBID.

## 9.1 TRATAMIENTOS CON CÉLULAS MADRE

Uno de los avances médicos recientes es el uso de las células madre mesenquimales (MSC) con las cuales se están realizando investigaciones sobre su aplicación en la EH, dada las características que estas células presentan como la adherencia al plástico en estudios de modelo in vitro, la capacidad de diferenciarse en diversos tejidos de la línea del mesodermo y la capacidad de auto-renovación, las MSC pueden ser obtenidas de médula ósea, sangre de cordón umbilical, tejido adiposo, entre otras fuentes, y pueden ser aisladas y expandidas in vitro fácilmente<sup>92</sup>.

Se realizó un estudio en el cual se trasplantó médula ósea en el cerebro de ratas que fueron tratadas con Ácido quinolínic (QA) (ésta es una molécula que produce los signos y efectos patológicos de la EH), en este estudio se evidencio reducción en fallas de la memoria, pero sin darse diferenciación neuronal de las células trasplantadas, por lo que se concluye que los efectos benéficos del trasplante fueron el resultado de mecanismos diferentes a el reemplazo de células neuronales<sup>93</sup>. Posteriormente otro estudio reveló que las MSC trasplantadas en ratones tratados con ácido 3-nitropropiónico (3-NP otra molécula que mimetiza los signos y efectos de la EH), generaban mejoras en algunos problemas motores y se evidenciaba una reducción del tamaño de la lesión en el cuerpo estriado<sup>94</sup>, de aquí salió la hipótesis de que el efecto a nivel de los trasplantes de MSC se da por la liberación de NTFs en las células.

Se ha encontrado que las MSC poseen la capacidad de modular el medio, en cuanto a la respuesta inmune local, esto mediante el contacto de célula a célula y por la liberación de interleucinas y citosinas que interactúan con las células inmunitarias y ayuda a proteger las MSC trasplantadas de una respuesta inmune aguda y/o prolongada<sup>95</sup>. Cultivos In vitro de MSC mostraron la presencia de NTFs, incluyendo

---

<sup>92</sup> AHMADBEIGI, N., et al. Dormant phase and multinuclear cells: Two key phenomena in early culture of murine bone marrow mesenchymal stem cells. En: Stem Cells and Development. 2001, vol. 20, no. 8, p.1337–1347.

<sup>93</sup> LESCAUDRON, L.; UNNI, D. y DUNBAR, G.L. Autologous adult bone marrow stem cell transplantation in an animal model of Huntington's disease: Behavioral and morphological outcomes. En: International Journal of Neuroscience. 2003, vol. 113, no. 7, p. 945–956.

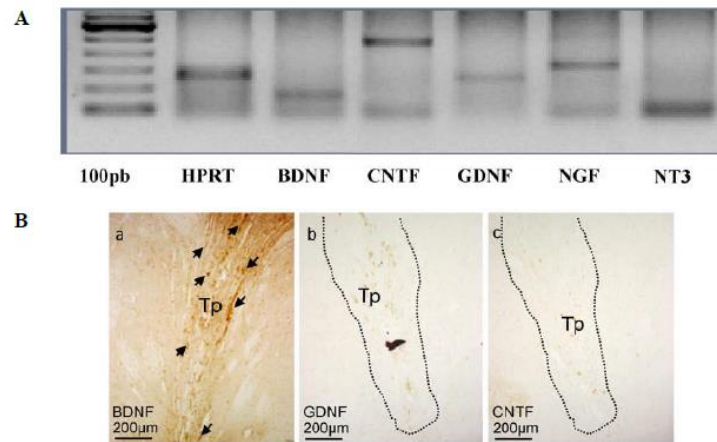
<sup>94</sup> ROSSIGNOL, J., et al. Mesenchymal stem cells induce a weak immune response in the rat striatum after allow or xenotransplantation. En: Journal of Cellular Molecular Medicine. 2009, vol. 13, no. 8B, p. 2547–2558.

<sup>95</sup> ENGELA, A.U., et al. On the interactions between mesenchymal stem cells and regulatory T cells for immunomodulation in transplantation. En: Frontiers in Immunology. 2012, vol. 3, p.126.

BDNF, GDNF y el factor de crecimiento nervioso (NGF)<sup>96</sup>. Se realizó un estudio en donde se indujeron MSC para sobreexpresar BDNF y GDNF, con su posterior trasplante en ratones transgénicos con la EH, lo cual evidenció la reducción del tamaño de la lesión, respecto a los controles no trasplantados.<sup>97</sup>

### Figura 12. Soporte trópico desde MSCs

**Figure 1.** Trophic support from MSCs. (A) RT-PCR analysis of rat MSCs at passage 4 showing that, *in vitro*, MSCs express mRNA for BDNF (brain derived neurotrophic factor), CNTF (ciliary neurotrophic factor), GDNF (glial cell-line derived neurotrophic factor), NGF (nerve growth factor) and NT3 (neurotrophin 3). Control: HPRT; (B) Labeling of brain sections for BDNF (a, some MSCs pointed by the arrows) but not GDNF (b) or CNTF (c) show trophic factors synthesized by MSCs 72 days post-transplantation [28].



Use of Genetically Altered Stem Cells for the Treatment of Huntington's Disease, *Brain Sci.* 2014, 4, 202-219

Se han realizado estudios con trasplante de fibroblastos de ratas diseñados para sobreexpresar una variedad de NTFS, incluyendo BDNF, NT-3, o NT4 / 5, para proteger contra lesiones inducidas por Ácido quinolínico en ratas, evidenciando eficiente protección contra la muerte neuronal<sup>98</sup>. Otro estudio se enfocó en el

<sup>96</sup> CRIGLER, L., et al. Human mesenchymal stem cell subpopulations express a variety of neuro-regulatory molecules and promote neuronal cell survival and neuritogenesis. *En: Experimental Neurology.* 2006, vol. 198, no. 1, p.54–64.

<sup>97</sup> SADAN, O., et al. Mesenchymal stem cells induced to secrete neurotrophic factors attenuate quinolinic acid toxicity: A potential therapy for Huntington's disease. *En: Experimental Neurology.* 2012, vol. 234, no. 2, p. 417–427.

<sup>98</sup> PÉREZ-NAVARRO, E., et al. Brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4/5 prevent the death of striatal projection neurons in a rodent model of Huntington's disease. *En: Journal of Neurochemistry.* 2000, vol. 75, no. 5, p. 2190–2199.

trasplante de astrocitos que sobreexpresan el BDNF, obteniendo similar resultado al estudio anterior, dando protección contra la lesión tóxica, aumentando el número total de neuronas y mostrando una reducción en las afecciones motoras.<sup>99</sup> Estos estudios fueron probados en ratas inducidas por Ácido quinolínico, más no en ratas transgénicas con la EH.

Según lo anteriormente descrito sabemos que las MSC no se diferencian en neuronas después del trasplante, por lo que su uso es para promover la expresión de NTFs en el cuerpo estriado de los pacientes con EH, generando un micro-clima adecuado que ayuda a la disminución de la degeneración cerebral, disminuyendo el progreso de la EH, así como aumentando la supervivencia a largo plazo después del trasplante, esto brinda gran ayuda al inicio de la enfermedad, cuando todavía se encuentran presentes en el cuerpo estriado un gran número de MSN<sup>100</sup>.

Otra reciente alternativa médica es la terapia con células madre pluripotentes, dado su alto potencial para reemplazar las neuronas perdidas; estas células se derivan directamente de la masa celular interna de un blastocisto; La diferencia de las células madre pluripotenciales con las MSC o células madre neurales (NSC), es que estas dos últimas poseen una diferenciación restringida a una línea germinal determinada, en cambio las células pluripotentes son capaces de formar cualquier tejido en las tres líneas germinales (ectodermo, endodermo y mesodermo).<sup>101</sup>

La problemática actual radica en la obtención de las células madre pluripotentes adecuadas para el trasplante terapéutico, sobretodo en la parte ética, porque los embriones donados deben ser destruidos luego de la fertilización in vitro y deben ampliarse a fin de obtener la cantidad de células adecuadas para el trasplante y esto es un tema de discusión a nivel ético, político, social y religioso. Se ha considerado que la vida comienza en el mismo momento de la unión del espermatozoide con el óvulo, por lo cual se trataría de la destrucción de una vida<sup>102</sup>.

A raíz de la anterior problemática se han realizado investigaciones en donde las células somáticas son reprogramadas mediante transfección retroviral, estas células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) manifestaron en gran parte las

---

<sup>99</sup> GIRALT, A., et al. BDNF regulation under GFAP promoter provides engineered astrocytes as a new approach for long-term protection in Huntington's disease. En: Gene Therapy. 2010, vol. 17, no. 10, p.1294–1308.

<sup>100</sup> CRANE, A.T.; ROSSIGNOL, J. y DUNBAR, G.L. Use of Genetically Altered Stem Cells for the Treatment of Huntington's Disease. En: Brain Sciences. 2014, vol. 4, no. 1, p. 202-219.

<sup>101</sup> IBID. p. 209.

<sup>102</sup> HERNÁNDEZ RA, Porfirio. Aspectos éticos en el empleo de las células madre. En: Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2007, vol. 23, no. 2.

mismas características de las células embrionarias, incluyendo la morfología y los genes<sup>103</sup>.

En la actualidad el trasplante de células iPSC en el sistema nervioso central para uso terapéutico en casos como la EH, aún es un tema de continuo estudio e investigación, dado los obstáculos a nivel práctico, como la propensión de iPSCs para formar tumores en el sitio de trasplante, así como el potencial efecto de iPSCs trasplantadas de desarrollar la EH, o el rechazo de iPSCs por el sistema inmune.<sup>104</sup>

En un reciente estudio con células iPSC se generó la forma juvenil de EH y se probó el potencial de estas células para diferenciarse en MSN in vitro e in vivo<sup>105</sup>. En esta investigación se formaron células progenitoras neurales, así como células neuronales maduras que expresaban GABA, y DARPP32; se evidenció recuperación de las funciones motoras, y en la función de la memoria en las ratas trasplantadas, a nivel histológico se observó que las células trasplantadas expresan una variedad de proteínas linaje neuronal, incluyendo nestina, MAP-2, DARPP32, y GABA, 12 semanas posteriores del trasplante; es importante destacar que no se observó la formación de tumores.<sup>106</sup>

Los autores no descartan la posibilidad de que los efectos observados se dieron gracias a otros efectos autónomos no celulares (por ejemplo, soporte trófico). Estos resultados son prometedores proporcionando una buena alternativa con respecto a las células madres embrionarias.<sup>107</sup> Todos estos estudios preliminares abordan algunas de las preocupaciones que siempre se han tenido sobre las iPSCs y su trasplante de estas células en el cerebro con EH, los cuales no mostraron hasta el momento signos de rechazo del trasplante o crecimiento excesivo de las células trasplantadas en el lugar del trasplante.

Adicional a lo anteriormente descrito, a diferencia de las terapias dirigidas a aumentar BDNF o la reducción de la expresión de mHtt, donde esto iba en pro al retraso de la progresión de la enfermedad, las terapias basadas en los trasplantes de iPSC tiene la ventaja de disminuir los síntomas de la EH a mediados y finales de etapas a través de la sustitución de neuronas perdidas.<sup>108</sup>

---

<sup>103</sup> TAKAHASHI, K. y YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. En: Cell. 2006, vol. 126, no. 4, p. 663–676.

<sup>104</sup> IBID. p. 210.

<sup>105</sup> JEON, I., et al. Neuronal properties, in vivo effects, and pathology of a Huntington's disease patient-derived induced pluripotent stem cells. En: Stem Cells. 2012, vol. 30, no.9, p. 2054–2062..

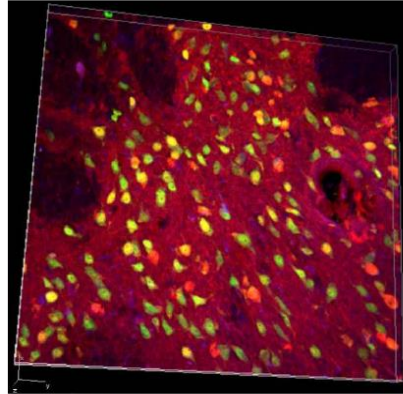
<sup>106</sup> IBID. p. 2054.

<sup>107</sup> CRANE. Op. cit. p. 204.

<sup>108</sup> IBID. P. 212

### Figura 13. Imagen confocal de iPSCs trasplantado en el cerebro de rata 3 - NP

Figure 4. Confocal image of iPSCs transplanted in the 3-NP rat brain: Immunohistochemical analysis of transplanted iPSCs (blue), mature neurons (NeuN; green), and medium spiny neurons (DARPP32; red). Transplanted rats displayed surviving iPSCs (blue) around the injection site at the conclusion of the study.



metically Altered Stem Cells for the Treatment of Huntington's Disease, *Brain Sci.* 2014, 4, 202-219

Tomando como base todo lo que se ha descrito anteriormente sobre las terapias en desarrollo para la EH, es de esperar que los siguientes estudios o investigaciones deben ir enfocadas a la unión de los diversos métodos, realizando trasplantes conjuntos entre iPSCs dedicadas hacia la diferenciación de MSN junto a MSCs modificadas para que sobreexpresen BDNF u otros factores proneurotróficos, y estas en conjunto mejoren la supervivencia del injerto de las iPSCs, ayudando en la respuesta inmuno moduladora, en la adecuación de un micro ambiente óptimo que permita el buen desarrollo y diferenciación de las células iPSC en MSN, y la producción de BDNF y factores proneurotróficos que disminuyan la progresión de la enfermedad mientras se genera el efecto esperado por las iPSCs.<sup>109</sup>

## 9.2 TRATAMIENTOS CON ANTIOXIDANTES

La acumulación de especies reactivas de oxígeno en las neuronas y su daño subsecuente puede ser atenuado por diferentes moléculas eliminadoras de radicales libres. Los mecanismos antioxidantes pueden ser enzimáticos y no-enzimáticos. Como antioxidantes enzimáticos se encuentran la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (Gpx) y catalasa (CAT). Como antioxidantes no enzimáticos se encuentran el ácido ascórbico (Vitamina C),  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), glutatión (GSH), ácido retinoico, carotenoides, flavonoides y otros antioxidantes<sup>110</sup>.

<sup>109</sup> CRANE. Op. cit. p. 212.

<sup>110</sup> JOHRI. Op. cit. p. 7

Estudios in vitro de los efectos de antioxidantes en EH, han mostrado que las metaloporfirinas, antioxidantes catalíticos que contienen metal, pueden reducir significativamente la muerte celular. La vitamina C, un conocido antioxidante conseguido de forma exógena, al ser aplicado a cultivos de neuronas corticales de roedor afectadas por neurodegeneración significativa (causada mediante tratamientos con glutamato) pudo revertir completamente el efecto<sup>111</sup>. El  $\alpha$ -tocoferol, otro potente antioxidante, pudo revertir a su vez el efecto de muerte celular provocado por glutamato en un ensayo basado en células neuronales<sup>112</sup>. Otro antioxidante con posibles efectos benéficos en EH es el extracto fenólico de semillas de uva (GSPE por su sigla en inglés), que puede reducir los niveles de carbonilo inducidos por la expresión de la proteína mhtt.<sup>113</sup>

En modelos de murino de EH químicamente inducidos se han realizado estudios con diferentes antioxidantes. La melatonina, un eliminador de hidroxilos, carbonatos y especies reactivas de nitrógeno, ha demostrado tener un potencial en el tratamiento de EH pues genera una neuroprotección significativa a la neurodegeneración. La melatonina redujo significativamente el daño al ADN, y aumentó la supervivencia de las neuronas. Se ha encontrado también que la melatonina puede reducir el incremento de la peroxidación de lípidos<sup>114</sup>. El selenio, elemento esencial para la formación de la forma activa de la enzima glutatión peroxidasa, puede reducir la peroxidación de lípidos y mejorar significativamente la morfología neuronal en el estratium de ratas tratadas con ácido quinólico (componente que genera neurodegeneración estriatal). El selenio generó mejoras significativas en el comportamiento, y en las concentraciones de GABA estriatales. Se ha encontrado que el piruvato cumple funciones similares al selenio en protección contra la neurodegeneración<sup>115</sup>. El ácido tauroursodeoxicólico (TUDCA) es un ácido biliar hidrofílico con propiedades antioxidantes<sup>116</sup>. Se ha encontrado que el TUDCA puede prevenir la degeneración astrial y mejorar los déficits locomotores y cognitivos en modelos de EH en ratón<sup>117</sup>. Los tratamientos en rata con N-

---

<sup>111</sup> MAJEWSKA, M. D., y BELL, J. A. Ascorbic acid protects neurons from injury induced by glutamate and NMDA. En: Neuroreport. 1990, vol. 1, no. 3-4, p.194–196..

<sup>112</sup> MIYAMOTO, M., et al. Antioxidants protect against glutamate-induced cytotoxicity in a neuronal cell line. En: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1989, vol. 250, no. 3, p. 1132–1140.

<sup>113</sup> WANG, J., et al. Potential application of grape derived polyphenols in Huntington's disease. En: Translational Neuroscience. 2010, vol. 1, no. 2, p. 95–100.

<sup>114</sup> UZ, T., et al. Protective effect of melatonin against hippocampal DNA damage induced by intraperitoneal administration of kainate to rats. En: Neuroscience. 1996, vol. 73, no. 3, p. 631–636.

<sup>115</sup> RUY, J. K.; KIM, S. U. y McLARNON, J. G. Neuroprotective effects of pyruvate in the quinolinic acid rat model of Huntington's disease. *Experimental neurology*. 2003. Pp. 183(2), 700-704.

<sup>116</sup> JOHRI. Op. cit. p. 8.

<sup>117</sup> KEENE, C. D., et al. A bile acid protects against motor and cognitive deficits and reduces striatal degeneration in the 3-nitropropionic acid model of Huntington's disease. En: *Experimental Neurology*. 2001, vol. 171, no. 2, p. 351–360.



acetilcisteina (NAC) protegen del daño oxidativo. Además, suministrado previo al tratamiento con la molécula degenerativa utilizada para modelar la EH (3-NP) disminuye significativamente el volumen de las lesiones estriatales<sup>118</sup>. La creatina, un compuesto antioxidante de producción natural, se ha encontrado que reduce significativamente las lesiones estriatales producidas por la neurotoxina 3-NP.<sup>119,120</sup>

Algunos de estos antioxidantes y otros han tenido también éxito como tratamientos en modelos en ratón transgénico, como ha sido el piruvato, TUDCA, creatina, el extracto fenólico de semilla de uva y los triterpenoides, lo que ha llevado a que algunos se escalen a pruebas clínicas con pacientes de EH.<sup>121,122,123</sup> El  $\alpha$ -tocoferol ha sido evaluado en su potencial en EH humana. En el 2011 se realizó un estudio con un control con placebo en pacientes de EH con manifestaciones suaves a moderadas<sup>124</sup>. Se encontró que el  $\alpha$ -tocoferol no generaba mejoras en los síntomas neurológicos o neuropsiquiátricos en los grupos tratamiento, pero posteriormente se encontró que generaba efectos significantes en los síntomas neurológicos de los estadios tempranos de la enfermedad. Se realizaron estudios con creatina, debido a sus efectos probados en modelos de ratón. Se encontraron efectos positivos en la atrofia cortical con dosis tan bajas como 8g diarios de creatina por paciente. Se encontró también que dosis tan altas como 30g pueden generar beneficios clínicos en los pacientes humanos de EH. Dados estos resultados, el tratamiento clínico está siendo probado en gran cantidad de centros que son parte del grupo de estudios de Huntington. Estos tratamientos con antioxidantes son una respuesta prometedora ante una enfermedad con tan pocas soluciones y tantas preguntas por responder como es la enfermedad de Huntington.

---

<sup>118</sup> JOHRI. Op. cit. p. 9.

<sup>119</sup> MATTEWS. Op. cit. p. 156.

<sup>120</sup> IBID. p. 8.

<sup>121</sup> ANDREASSEN, O. A., et al. Creatine increase survival and delays motor symptoms in a transgenic animal model of Huntington's disease. En: Neurobiology of Disease. Junio, 2001, vol. 8, no. 3, p. 479–491.

<sup>122</sup> FERRANTE, R. J., et al. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic mouse model of Huntington's disease. En: The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience. 2000, vol. 20, no. 12, p. 4389–4397.

<sup>123</sup> WANG. Op. cit. p.2.

<sup>124</sup> IBID. p. 11.

## 10. CONCLUSIONES

- De acuerdo a lo investigado en esta revisión, se concluye que en la actualidad realmente no existe un tratamiento eficaz, para prevenirla ni para controlar su avance.
- Los tratamientos y enfoques terapéuticos actuales para esta enfermedad se orientan básicamente al control y manejo de los síntomas.
- Una de las bases fundamentales del control de la enfermedad hoy en día es el diagnóstico precoz y eficaz de la enfermedad a edad temprana, para así intervenir antes que esta genere secuelas ya imposibles de revertir.
- Un gran campo investigativo se encuentra en los actuales estudios e hipótesis de manejo de la enfermedad no a nivel sintomatológico si no a nivel de su progresión, con las nuevas técnicas de aplicabilidad genética con el uso de células madres.
- En la actualidad se están estudiando diversas alternativas terapéuticas, como los antioxidantes, los Ácidos Grasos Esenciales (AGE), y los factores pro-neurotróficos los cuales pueden brindar buenas opciones de manejo de la enfermedad mientras se llevan a cabo los estudios anteriormente nombrados.
- Aplicar una terapéutica integral generara en el futuro el éxito en el control de la enfermedad, dado que todos los modelos terapéuticos entre sí pueden generar un efecto sinérgico para el control y manejo de esta.
- El diagnóstico está sujeto a errores para la enfermedad ya que se necesitan profesionales expertos en el tema para diferenciarla de otras patologías neurológicas.

## 11. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó búsqueda en Internet usando las bases de datos relacionadas con las ciencias de la salud, como Pubmed, Scopus, Science Direct, Isi Thomson Web of science.

Las palabras claves utilizadas Huntington disease, Corea de Huntington, Huntington treatment, Huntington diagnostic, Huntington ethiology, Huntington epidemiology.

Algebra Booleana con conectores como: "and" "or" "not"

## 12. CRONOGRAMA

<b>AGOSTO</b>	<b>SEPTIEMBRE</b>	<b>OCTUBRE</b>	<b>NOVIEMBRE</b>
REVISIÓN LITERATURA	REVISIÓN LITERATURA	REVISIÓN LITERATURA	
		REFINAMIENTO Y ELABORACIÓN DEL DOCUMENTO	
			ENTREGA DEL DOCUMENTO

### 13. PRESUPUESTO

<b>ITEM</b>	<b>VALOR</b>
<b>DIRECTOR</b>	\$500.000
<b>ASESOR</b>	\$500.000
<b>SERVICIOS DE COMUNICACIÓN</b>	\$300.000
<b>PAPELERIA</b>	\$150.000
<b>TRANSPORTE</b>	\$200.000
<b>LOGISTICA</b>	\$100.000
<b>TOTAL</b>	\$1'750.000

## BIBLIOGRAFÍA

- AHMADBEIGI, N., et al. Dormant phase and multinuclear cells: Two key phenomena in early culture of murine bone marrow mesenchymal stem cells. En: Stem Cells and Development. 2001, vol. 20, no. 8, p.1337–1347.
- ALBIN, R.L., et al. Preproenkephalin messenger RNA-containing neurons in striatum of patients with symptomatic and presymptomatic Huntington's disease: an in situ hybridization study. En: Annals of Neurology. Octubre, 1991, vol. 30, no. 4, p. 542–549.
- ALBIN, R.L.; REINER, A. y ANDERSON, K.D. Preferential loss of striato-external pallidal projection neurons in presymptomatic Huntington's disease. En: Annals of Neurology. Abril, 1992, vol. 31, no. 4, p.31:425–430.
- ALTAR, C.A., et al. Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. En: Nature. 1997, no. 389, p.856–860.
- ANDREASSEN, O. A., et al. Creatine increase survival and delays motor symptoms in a transgenic animal model of Huntington's disease. En: Neurobiology of Disease. Junio, 2001, vol. 8, no. 3, p. 479–491.
- ARANGO, J.; IGLESIAS, J. y LOPERA, F. Características clínicas y neuropsicológicas de la Enfermedad de Huntington: una revisión. En: Revista de Neurología. 2003, vol. 37, no. 8, p.758-76.
- ARROYAVE, P. y RIVEROS, M. Enfermedad de Huntington. En: Universitas Médica. 2006, vol. 47, no. 2, p. 121-130.
- AUCOIN J.S.; JIANG, P. y AZNAVOUR, N. Selective cholinergic denervation, independent from oxidative stress, in a mouse model of Alzheimer's disease. En: Neuroscience. 2005, vol. 132, no. 1, p.73–86.
- AZZARELLI, A. Enfermedad de Huntington y degeneraciones de algunos núcleos subcorticales. En: Neuropatología, diagnóstico y clínica. Barcelona: Editorial Edisma. 2000. p. 603-20.
- BAQUET, Z.C.; GORSKI, J.A. y JONES, K.R. Early striatal dendrite deficits followed by neuron loss with advanced age in the absence of anterograde cortical brain-derived neurotrophic factor. En: The Journal of Neuroscience. Abril, 2004, vol. 24, no. 17, p. 4250–4258.

BEAL, R.J. y FERRANTE, M.F. Experimental therapeutics in transgenic mouse models of Huntington's disease. En: Nature Reviews Neuroscience. 2004, no. 5, p.373–384.

BENRAISS, A., et al. Sustained induction of neuronal addition to the adult rat neostriatum by AAV4-delivered noggin and BDNF. En: Gene Ther. 2012, vol. 19, no. 5, p. 483–493.

BENRAISS, A., et al. Sustained mobilization of Endogenous neural progenitors delays disease progression in a transgenic model of Huntington's disease. En: Cell Stem Cell. 2013, vol. 12, no.6, p. 787–799.

BOROVECKI, F, et al. Genome-wide expression profiling of human blood reveals biomarkers for Huntington's disease. En: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005, vol. 102, no. 31, p. 11023–11028.

CANALS, J.M., et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates the onset and severity of motor dysfunction associated with kephalinergic neuronal degeneration in Huntington's disease. En: The Journal of Neuroscience. 2004, vol. 24, no. 35, p.7727–7739.

CHANG, K.H., et al. Down regulation of genes involved in metabolism and oxidative stress in the peripheral leukocytes of Huntington's disease patients. En: PLoS One. 2012, vol. 7, no. 9, p. e46492.

CHMIELNICKI, E., et al. Adenovirally expressed noggin and brain-derived neurotrophic factor cooperate to induce new medium spiny neurons from resident progenitor cells in the adult striatal ventricular zone. En: The Journal of Neuroscience. 2004, vol. 24, no. 9, p. 2133–2142.

CICCHETTI F, et al. Chemical anatomy of striatal interneurons in normal individuals and in patients with Huntington's disease. En: Brain Research. Brain Research Review. 2000, vol. 34, no. 1-2, p. 80–101.

CRANE, A.T.; ROSSIGNOL, J. y DUNBAR, G.L. Use of Genetically Altered Stem Cells for the Treatment of Huntington's Disease. En: Brain Sciences. 2014, vol. 4, no. 1, p. 202-219.

CRIGLER, L., et al. Human mesenchymal stem cell subpopulations express a variety of neuro-regulatory molecules and promote neuronal cell survival and neuriteogenesis. En: Experimental Neurology. 2006, vol. 198, no. 1, p.54–64.

CUMMINGS, J.L. Behavioral and psychiatric symptoms associated with Huntington's disease. En: Advances in Neurology. 1995, no. 65, p.179-186.

DAS, U. y VADDADI, K. Essential fatty acids in Huntington's disease. En: Nutrition. 2004, vol. 20, no. 10, p. 942-947.

DUMAS, E. M., et al. Reduced functional brain connectivity prior to and after disease onset in Huntington's disease. En: NeuroImage Clinical. 2013, vol. 2, p. 377-84.

ENGELA, A.U., et al. On the interactions between mesenchymal stem cells and regulatory T cells for immunomodulation in transplantation. En: Frontiers in Immunology. 2012, vol. 3, p.126.

ERNFORS, P.; LEE, K.F. y JAENISCH, R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. En: Nature. 1994, no. 368, p.147-150.

FERRANTE, R. J., et al. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic mouse model of Huntington's disease. En: The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience. 2000, vol. 20, no. 12, p. 4389-4397.

FERRANTE, ROBERT J. Mouse models of Huntington's disease and methodological considerations for therapeutic trials. En: Biochimica et Biophysica Acta. 2009, vol. 1792, no. 6, p. 506-520.

GHARAMI, K., et al. Brain-derived neurotrophic factor over-expression in the forebrain ameliorates Huntington's disease phenotypes in mice. En: Journal of Neurochemistry. 2008, vol. 105, no. 2, p. 369-379.

GIRALT, A., et al. BDNF regulation under GFAP promoter provides engineered astrocytes as a new approach for long-term protection in Huntington's disease. En: Gene Therapy. 2010, vol. 17, no. 10, p.1294-1308.

HERNÁNDEZ RA, Porfirio. Aspectos éticos en el empleo de las células madre. En: Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2007, vol. 23, no. 2.

HERSCH, S.M. y ROSAS, H.D. Neuroprotection for Huntington's disease: ready, set, slow. En: Neurotherapeutics. 2008, vol. 5, no. 2, p.226-236.

HERSCH, S.M.; ROSAS, H.R. y FERRANTE, R.J. Neuropathology and pathophysiology of Huntington's disease, En: R.L. Watts, W.C. Koller (Eds.), Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice, McGraw-Hill, New York, 2004, p. 502-523.

HYSON, H.C.; KIEBURTZ, K. y SHOULSON I. Safety and tolerability of high-dosage coenzyme Q10 in Huntington's disease and healthy subjects. En: Movement Disorders. 2010, vol. 25, no. 12, p. 1924-1928.



IVKOVIC, S., et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates maturation of the DARPP-32 phenotype in striatal medium spiny neurons: Studies in vivo and in vitro. En: Neuroscience. 1997, vol. 79, no. 2, p. 509–516.

JANA, N.R., et al. Altered proteasomal function due to the expression of polyglutamine-expanded truncated N-terminal Huntington induces apoptosis by caspase activation through mitochondrial cytochrome C release. En: Human Molecular Genetics. 2001, vol. 10, no. 10, p. 1049–1059.

JANKOVIC, J. Movement Disorders. En: Bradley WG, et al. Bradley's Neurology in Clinical Practice. Philadelphia: Editorial Elsevier Saunders, 2012, p. 1762-1801.

JEON, I., et al. Neuronal properties, in vivo effects, and pathology of a Huntington's disease patient-derived induced pluripotent stem cells. En: Stem Cells. 2012, vol. 30, no.9, p. 2054–2062.

JOHRI, A., y BEAL, M. F. Antioxidants in Huntington's disease. En: Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2012, vol. 1822, no. 5, p. 664–674.

KEENE, C. D., et al. A bile acid protects against motor and cognitive deficits and reduces striatal degeneration in the 3-nitropropionic acid model of Huntington's disease. En: Experimental Neurology. 2001, vol. 171, no. 2, p. 351–360.

KEHOE, P., et al. Age of onset in Huntington disease: sex-specific influence of Apo lipoprotein E genotype and normal CAG repeat length. En: Journal of Medical Genetics. 1999, vol. 36, no. 2, p.108-11.

KELLS, A.P., et al. AAV-mediated gene delivery of BDNF or GDNF is neuroprotective in a model of Huntington disease. En: Molecular Therapy. 2004, vol. 9, no. 5, p. 682–688.

KLOPPEL, S., et al. Frackowiak, Automatic detection of preclinical neurodegeneration: presymptomatic Huntington's disease, En: Neurology. 2009, vol. 72, no. 5, p. 426–431.

KOUTSIS, G., et al. Late-onset Huntington's disease: Diagnostic and prognostic considerations. En: Parkinsonism & Related Disorders. 2014, vol. 20, no.7, p. 726-730.

KRZYSZTON-RUSSJAN, J., et al. A study of molecular changes relating to energy metabolism and cellular stress in people with Huntington's disease: looking for biomarkers. En: Journal of Bioenergetics and Biomembranes. 2013, vol. 45, no. 1-2, p.71–85.

LAWTON, M., et al. Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. En: Cell. 1996, vol. 87, no.3, p.493–506.

LEIGH, R.J., et al. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. En: Neurology. 1983, vol. 33, no. 10, p.1268-1275.

LESCAUDRON, L.; UNNI, D. y DUNBAR, G.L. Autologous adult bone marrow stem cell transplantation in an animal model of Huntington's disease: Behavioral and morphological outcomes. En: International Journal of Neuroscience. 2003, vol. 113, no. 7, p. 945–956.

LOPERA, F., et al. Enfermedad de Huntington en familias antioqueñas. En: Acta Neurológica Colombiana. 1999, vol. 15, p. 87-96.

MAJEWSKA, M. D., y BELL, J. A. Ascorbic acid protects neurons from injury induced by glutamate and NMDA. En: Neuroreport. 1990, vol. 1, no. 3-4, p.194–196.

MARCHINA, E., et al. Gene expression profile in fibroblasts of Huntington's disease patients and controls. En: Journal of the Neurological Sciences. 2014, vol. 337, no. 1-2, p. 42–46.

MARTÍNEZ, A. Rábano. Anatomía patológica de la Enfermedad de Huntington. En: Revista Española de Patología. 2002, vol. 35, no.4, p. 517-528

MATTHEWS, R. T., et al. Neuroprotective Effects of Creatine and Cyclocreatine in Animal Models of Huntington's Disease. En: The Journal of Neuroscience, 1998. vol. 18, no. 1, p.156–163.

MIYAMOTO, M., et al. Antioxidants protect against glutamate-induced cytotoxicity in a neuronal cell line. En: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1989, vol. 250, no. 3, p. 1132–1140.

MONTOYA, A., et al. Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. En: Journal of Psychiatry & Neuroscience. 2006, vol. 31, no. 1, p. 21–9.

MORRIS, M. Psychiatric aspects of Huntington's disease. En: Harper PS ed. Huntington's disease. Philadelphia: WB Saunders. 1991. p. 81126.

MORTON, A.J.; FAULL, R.L. y EDWARDSON, J.M. Abnormalities in the synaptic vesicle fusion machinery in Huntington's disease. En: Brain Research Bulletin. 2001, vol. 56, no. 2, p. 111-117.

MURGOD, U., et al. A clinical study of patients with genetically confirmed Huntington's disease from India. En: Journal of Neurological Sciences. 2001, vol. 190, no. 1-2, p.73-78.

NEYLAN, T. Neurodegenerative disorders: George Huntington's description of hereditary chorea. En: The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2003, vol. 15, no. 1, p. 108.

OROZCO, Víctor. ¿Son reales las estadísticas de la Enfermedad en Colombia? Citado octubre 5 de 2014. Disponible En: <http://fuhcol.blogspot.com/2011/09/son-reales-las-estadisticas-de-la.html>.

PAULSEN, J.S., et al. Neuropsychiatric aspect of Huntington's disease. En: Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2001, vol. 71, no. 3, p. 310-314.

PELTSCHEK, A., et al. Saccadic impairments in Huntington's disease. En: Experimental Brain Research. 2008, vol. 186, no.3, p. 457–469.

PENNEY, J.B. y YOUNG, A.B. Striatal inhomogeneities and basal ganglia function. En: Movement Disorders. 1986, vol. 1, no. 1, p. 3-15.

PÉREZ-NAVARRO, E., et al. Brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4/5 prevent the death of striatal projection neurons in a rodent model of Huntington's disease. En: Journal of Neurochemistry. 2000, vol. 75, no. 5, p. 2190–2199.

PRINGSHEIM, T., et al. The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis. En: Movement Disorders. 2012, vol. 27, no. 9, p.1083–1091.

QUARRELL, O. y HARPER, P. The clinical neurology of Huntington's disease. En: Harper P, ed. Huntington's disease. 2 ed. London: WB Saunders, 1996. p. 3173.

QUARRELL, O., et al. The Prevalence of Juvenile Huntington's Disease : A Review of the Literature and Meta-analysis. En: PLoS Currents. 2012, vol. 4, DOI: 10.1371/4f8606b742ef3.

RODRÍGUEZ PUPO, Jorge Michel, et al. Actualización en enfermedad de Huntington. CCM, Correo Científico Mágico. Revista virtual [online]. 2013, vol. 17, suppl. 1, [Citado el 9 de octubre de 2014]. Disponible en [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1560-3812013000500003&script=sci\\_abstract](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1560-3812013000500003&script=sci_abstract).

ROPPER, A.H. y SAMUELS, A. Degenerative Diseases of the Nervous System En: Adams & Vectors' Principles of Neurology. ed. 9a. Philadelphia: Ed. McGraw-Hill, 2009, p. 895-954.

ROSAS, H.D. et al. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. En: Brain. 2008, vol. 131, part 4, p. 1057–1068.

ROSS, C., et al. Huntington disease and related disorder, dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). En: Medicine. 1997, vol. 76, no. 5, p. 305-329.

ROSS, C. A. y TABRIZI, S. J. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. En: Lancet Neurology. 2011, vol. 10, no. 1, p. 83–98.

ROSSIGNOL, J., et al. Mesenchymal stem cell transplantation and DMEM administration in a 3NP rat model of Huntington's disease: Morphological and behavioral outcomes. En: Behavioural Brain Research. 2011, vol. 217, no. 2, p. 369–378.

ROSSIGNOL, J., et al. Mesenchymal stem cells induce a weak immune response in the rat striatum after allogeneic or xenotransplantation. En: Journal of Cellular Molecular Medicine. 2009, vol. 13, no. 8B, p. 2547–2558.

RUY, J. K.; KIM, S. U. y MCLARNON, J. G. Neuroprotective effects of pyruvate in the quinolinic acid rat model of Huntington's disease. En: Experimental Neurology. 2003, vol. 183, no. 2, p. 700–704.

SADAN, O., et al. Mesenchymal stem cells induced to secrete neurotrophic factors attenuate quinolinic acid toxicity: A potential therapy for Huntington's disease. En: Experimental Neurology. 2012, vol. 234, no. 2, p. 417–427.

SÁNCHEZ, R., et al. Bradykinesia in early Huntington's disease. En: Neurology. 2000, vol. 54, no. 1, p. 119-125.

SHOULSON I, YOUNG AB. Milestones in Huntington Disease. En: Movement Disorders. 2011, vol. 26, no. 6, p. 1127-1133.

SQUITIERI, F., et al. Juvenile Huntington's disease: does a dosage-effect pathogenic mechanism differ from the classical adult disease. En: Mechanisms of Ageing and Development. 2006, vol. 127, no. 2, p. 208-212.

TAKAHASHI, K. y YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. En: Cell. 2006, vol. 126, no. 4, p. 663–676.

THOMPSON, J., et al. Behavior in Huntington's disease: dissociating cognition-based and mood-based changes. En: The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2002, vol. 14, no. 1, p.37-43.

TIBBEN, A., et al. Presymptomatic DNA testing for Huntington disease: identifying the need for psychological intervention. En: American Journal of Medical Genetics. 1993, vol. 48, no. 3, p. 137–144.

TOST H., et al. Huntington's disease: phenomenological diversity of a neuropsychiatric condition that challenges traditional concepts in neurology and psychiatry. En: The American Journal of Psychiatry. 2004, vol. 161, no. 1, p. 28-34.

UZ, T., et al. Protective effect of melatonin against hippocampal DNA damage induced by intraperitoneal administration of kainate to rats. En: Neuroscience. 1996, vol. 73, no. 3, p. 631–636.

VAN DEN BOGAARD, S., et al. MRI biomarkers in Huntington's disease. En: Frontiers in Bioscience (Elite Edition). 2012, vol. 4, p. 1910–1925.

VELÁZQUEZ PÉREZ, L. y RODRÍGUEZ LABRADA, R. Características generales de las Enfermedades poliglutamínicas. En: Manifestaciones tempranas de la Ataxia espinocerebelosa tipo 2. Holguín: Ediciones Holguín, 2012. p. 11-32.

VONSATTEL, J.P., et al. Neuropathological classification of Huntington's disease. En: Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. 2003, vol. 44, no. 6, 559–577.

WANG, J., et al. Potential application of grape derived polyphenols in Huntington's disease. En: Translational Neuroscience. 2010, vol. 1, no. 2, p. 95–100.

WILD, E.J., et al. Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous. En: Movement Disorders. 2008, vol. 23, no.5, p. 716-720.

XIE, Y.; HAYDEN, M.R. y XU, B. BDNF overexpression in the forebrain rescues Huntington's disease phenotypes in YAC128 mice. En: The Journal of Neuroscience. 2010, vol. 30, no. 44, p. 14708–14718.

YOUNG, A.B. Huntington in health and disease. En: The Journal of Clinical Investigation. 2003, vol. 111, no, 3, p. 299–302.

ZUCCATO, C., et al. Systematic assessment of BDNF and its receptor levels in human cortices affected by Huntington's disease. En: Brain Pathology. 2008, vol. 18, no. 2, p. 225–238.