



TRABAJO DE FIN DE GRADO



ENFERMEDAD DE HUNTINGTON Y CRISPR/CAS9:

¿UN NUEVO ABORDAJE TERAPÉUTICO?

CURSO 2022/2023



ELENA ZAMACOLA SALVA

TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG):

“ENFERMEDAD DE HUNTINGTON Y CRISPR/CAS9:

¿UN NUEVO ABORDAJE TERAPÉUTICO?”



Autor/a: Elena Zamacola Salva

Tutor/a: Pedro Antonio Núñez Abades

Departamento de fisiología

Área: Fisiología

Tipología: Revisión bibliográfica

Grado en Farmacia (Universidad de Sevilla)



RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas suponen un enorme desafío para la salud mundial y deben ser abordadas debido a sus grandes repercusiones socioeconómicas. Como consecuencia del aumento de la esperanza de vida y del envejecimiento de la población se estima que, en un futuro próximo, estas enfermedades se convertirán en la segunda causa de muerte a nivel global.

Se ha realizado una revisión bibliográfica a través de la recopilación y redacción de información actual acerca de la anatomía de los ganglios basales, sus conexiones y funciones, con el enfoque específico en la enfermedad de Huntington (EH).

En la sección de resultados y discusión se ofrece una explicación detallada acerca de la EH, abordando aspectos patogénicos, genéticos, manifestaciones clínicas y tratamiento. La EH es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante causado por la expansión del triplete CAG en el gen huntingtina. La repetición de esta secuencia codifica una proteína huntingtina mutada, la cual es responsable de la degeneración neuronal debido a una ganancia de función tóxica. La EH se caracteriza por la pérdida selectiva de las neuronas del estriado, produciendo una triada de síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos.

Además, en esta sección se incluyen estudios realizados que demuestran el potencial de la tecnología CRISPR/Cas9 como posible terapia para el tratamiento de la EH.

Como conclusión en la revisión, destaca que, a pesar de los prometedores resultados de la aplicación del sistema CRISPR/Cas9 en modelos animales, se hace evidente la necesidad de mayor investigación para su posible aplicación en seres humanos. Este sistema presenta un elevado potencial para ser utilizado en otras enfermedades neurodegenerativas, con el principal objetivo de encontrar una terapia eficaz que permita reducir la prevalencia de este tipo de enfermedades.

Palabras clave: ganglios basales, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Huntington, autosómica dominante, sistema CRISPR/Cas9.

ÍNDICE

1) INTRODUCCIÓN	1
1.1. Anatomía de los ganglios basales.....	2
1.2. Jerarquía del control motor.....	4
1.2.1. Vías medulares descendentes	5
1.2.2. Corteza motora	6
1.2.3. Ganglios basales.....	7
1.2.3.1. Conexiones de los ganglios basales.....	9
1.2.3.3. Funciones de los ganglios basales	13
2) OBJETIVOS	14
3) MATERIALES Y MÉTODOS	14
4) RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
4.1. La enfermedad de Huntington	15
4.1.1. Historia y epidemiología.....	15
4.1.2. Huntingtina: estructura y funciones.....	17
4.1.3. Genética de la enfermedad de Huntington	19
4.1.4. Patogenicidad de la huntingtina mutada (mHTT)	21
4.1.4.1. Excitotoxicidad.....	22
4.1.4.2. Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo	22
4.1.4.3. Disfunción dopaminérgica.....	23
4.1.4.4. Alteración de la autofagia y sistema ubiquitina proteasoma	23
4.1.4.5. Alteración de la transcripción de BDNF.....	24
4.1.4.6. Neurodegeneración selectiva	24
4.1.5. Manifestaciones clínicas de la EH.....	25
4.1.5.1. Trastornos motores	25
4.1.5.2. Trastornos psiquiátricos	26
4.1.5.3. Trastornos cognitivos.....	27
4.1.6. Tratamiento farmacológico de la EH	28
4.1.6.1. Síntomas motores.....	28
4.1.6.2. Síntomas no motores	29
4.1.7. Tratamiento no farmacológico de la EH	30
4.2. Posibles terapias futuras para la EH: el sistema CRISPR/Cas9.....	30
5) CONCLUSIONES	34
6) BIBLIOGRAFÍA.....	35

1) INTRODUCCIÓN

Según la OMS, en el año 2040 las enfermedades neurodegenerativas serán la segunda causa de muerte a nivel mundial como consecuencia del envejecimiento de la población. El tratamiento farmacológico empleado en estas enfermedades supone un gasto muy elevado, por lo que se está destinando mayor presupuesto a la investigación de estas patologías con el objetivo de desarrollar nuevas terapias que permitan curar o ralentizar su progreso (Gómez, 2022).

Además, a la falta de datos precisos sobre la etiología de estas enfermedades, se suma la elevada prevalencia y mortalidad que presentan, lo que ha hecho que, en la última década, se hayan visto aumentados los estudios e investigaciones acerca de dichas patologías (Salamanca, 2001).

Según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN), en España, entre 120.000 y 150.000 personas padecen Parkinson, alrededor de 800.000 personas padecen de Alzheimer y unas 700 personas cada año en nuestro país empiezan a desarrollar síntomas de ELA. En cuanto a la enfermedad de Huntington (EH), los datos de prevalencia en España son bastante limitados, pero se estima que esta patología afecta a 2.7 personas por cada 100.000 habitantes (Cáffaro y Salom, 2017).

La Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas (CIEN) define las enfermedades neurodegenerativas como aquellas patologías que afectan principalmente al sistema nervioso, cuya principal consecuencia es la muerte neuronal. Estas patologías pueden ser de carácter hereditario o adquirido, pero independientemente de su causa, todas son caracterizadas por un deterioro progresivo a nivel del sistema nervioso central (SNC) (Fundación CIEN, 2021).

Muchas de las enfermedades neurodegenerativas poseen un patrón común, caracterizado por un empeoramiento progresivo de la sintomatología debido a la formación y acumulación de agregados proteicos a nivel extracelular o intracelular, provocando la muerte celular. A pesar de las aparentes semejanzas entre estas patologías, cabe señalar que cada enfermedad presenta su propia sintomatología como consecuencia de las distintas áreas del sistema nervioso que pueden verse afectadas en cada una de ellas (Rodríguez et al., 2016).

Las causas exactas de este tipo de enfermedades no son del todo conocidas, pero se han establecido diversos factores de riesgo. La edad es el principal factor de riesgo (Armstrong, 2020) y, a medida que la población envejece y aumenta la esperanza de vida, se espera un incremento de la incidencia de estas enfermedades en el futuro (Culig et al., 2022). Otros factores de riesgo

que intervienen en el desarrollo de estas enfermedades son los defectos genéticos y la contaminación del aire (Martínez et al., 2010)

Las enfermedades neurodegenerativas suponen un problema de salud que afecta a nivel mundial, por lo que deben ser tratadas debido a su gran impacto socioeconómico (Garcés et al., 2016). Al tratarse de patologías crónicas, los pacientes sufren un empeoramiento progresivo de los síntomas conforme avanza la enfermedad, lo que supone un deterioro tanto físico como psíquico para ellos, así como para sus familiares o cuidadores (Sáenz y Larumbe, 2001). Estas enfermedades también generan repercusiones económicas como consecuencia de la asistencia sanitaria continuada que requieren estos pacientes. Normalmente, estas repercusiones económicas y sociales suelen ir de la mano, debido a que el impacto psicológico al que se ven sometido tanto los pacientes como sus familiares puede verse aumentado como consecuencia del gasto económico relacionado con la enfermedad (Garcés et al., 2016).

El desarrollo de la genética molecular ha sido un punto de inflexión en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas, ya que ha permitido detectar genes que codifican proteínas expresadas en neuronas implicadas en procesos neurodegenerativos. El estudio genético de familiares afectados por este tipo de enfermedades nos ha permitido entender las bases genéticas de estas patologías, además de demostrar el carácter hereditario de la mayoría de ellas, como es el caso de la enfermedad de Huntington. Todos estos avances, además de las líneas de investigación que se están llevando en todo el mundo, están permitiendo obtener respuestas a muchas de las cuestiones necesarias para abordar este tipo de enfermedades (Segovia, 2002).

1.1. Anatomía de los ganglios basales

Las manifestaciones clínicas de la EH son el resultado de una degeneración progresiva de las neuronas del cuerpo estriado. Éste, junto a otras estructuras componen los llamados ganglios basales (Cattaneo et al., 2002). El término núcleos basales hace referencia a un conjunto de masas celulares localizadas en la base del telencéfalo (Juan et al., 2019).

Desde un punto de vista anatómico, están constituidos por el núcleo caudado, putamen, globo pálido (GP), núcleo subtalámico (NST) y sustancia negra (SN) (Nieuwenhuys et al., 2009) (**Figura 1**).

En primer lugar, el cuerpo estriado se encuentra localizado en la parte exterior del tálamo (Snell, 2007) y presenta un gran tamaño respecto a las demás estructuras que ponen los núcleos de la base. El núcleo estriado puede ser subdividido en el estriado dorsal, formado por el caudado y putamen, y en el estriado ventral, formado por el núcleo accumbens (Ávila y Bueno, 2014).

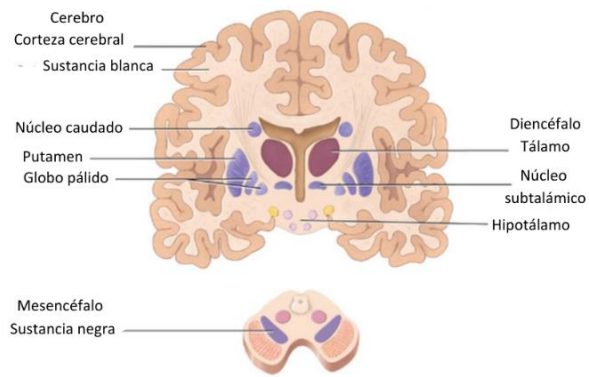


Figura 1: Principales componentes de los ganglios basales (Derrickson, 2018)

El núcleo caudado está compuesto por sustancia gris y posee un aspecto similar a la letra C. Además, se encuentra en directo contacto con el ventrículo lateral (Juan et al., 2019). El caudado puede dividirse en tres partes, cabeza, cuerpo y cola (Snell, 2007), siendo la primera de ellas la de mayor volumen (Juan et al., 2019). La cabeza está continuada por un cuerpo de aspecto arqueado y de longitud intermedia, que desemboca en una larga cola localizada en el lóbulo temporal. La parte final de la cola finaliza en la proximidad del núcleo amigdalino (Nieuwenhuys et al., 2009) (**Figura 2**).

En los seres humanos, existen una gran cantidad de fibras nerviosas blancas que penetran en el cuerpo estriado y que, al unirse entre ellas forman la llamada cápsula interna o corona radiata (Nieuwenhuys et al., 2009). Las fibras blancas que componen la cápsula interna al atravesar estos núcleos grises le dan un aspecto estriado o radiado, de ahí que reciba el nombre de cuerpo o núcleo estriado (Buffone y Dalto, 2013). La cápsula interna divide el cuerpo estriado en el núcleo caudado, localizado alrededor de los ventrículos, y en el putamen, cuya localización es más superficial respecto al anterior (Nieuwenhuys et al., 2009).

El putamen se encuentra próximo al núcleo caudado, en su zona lateral y, junto con el globo pálido, forma el núcleo lenticular. El putamen es la zona más externa y el globo pálido la más interna de este núcleo (**Figura 1**). Estas dos últimas estructuras se encuentran separadas por la lámina medular externa (Nieuwenhuys et al., 2009).

Por otro lado, el globo pálido es una estructura formada por sustancia gris y está compuesto por dos núcleos: el globo pálido interno (GPI) y el externo (GPe), separados por la lámina medular interna (Nieuwenhuys et al., 2009). El GPI y el GPe proyectan y reciben proyecciones diferentes, de modo que sus funciones también lo son (Juan et al., 2019).

El núcleo lenticular posee forma biconvexa y presenta sustancia blanca de la cápsula interna y externa a su alrededor (Juan et al., 2019). Como se ha mencionado anteriormente, el brazo anterior de la cápsula interna separa el núcleo caudado del putamen. Además, el brazo posterior

de la cápsula interna se encuentra entre el núcleo lenticular y el tálamo (Nieuwenhuys et al., 2009). Asimismo, este núcleo presenta en su zona lateral una capa fina de sustancia blanca, la cual recibe el nombre de cápsula externa. La función de ésta última consiste en separar el núcleo lenticular de una capa de sustancia gris que recibe el nombre de claustró, cuya función es desconocida (Snell, 2007).

Una vez definida la anatomía fisiológica del núcleo caudado, putamen y globo pálido, se describirán otras estructuras que también componen los núcleos de la base: la sustancia negra (SN) y el núcleo subtalámico (NST) (Nieuwenhuys et al., 2009) (**Figuras 1 y 2**).

En primer lugar, la SN está localizada en el mesencéfalo y se puede dividir en una porción compacta dorsal o pars compacta (SNc) y en una porción reticular ventral o pars reticulata (SNr) (Juan et al., 2019). Esta división es consecuencia de las diferentes células que forman ambas porciones (Nieuwenhuys et al., 2009). La SNr y la SNc proyectan y reciben proyecciones de estructuras distintas, de modo que los neurotransmisores liberados en sus proyecciones también lo son (Ávila y Bueno, 2014). Por otro lado, el NST está localizado en la zona caudal del hipotálamo. (Nieuwenhuys et al., 2009).

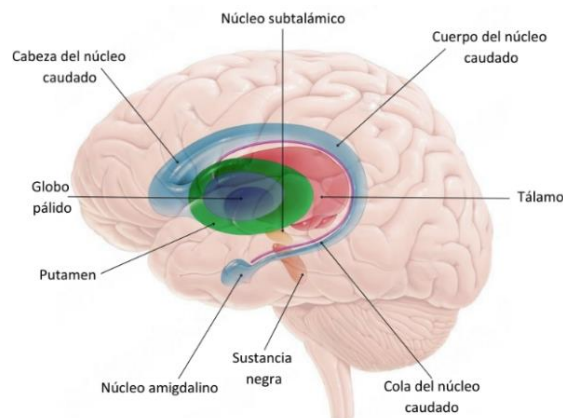


Figura 2: Anatomía básica de los principales componentes de los ganglios basales. Modificado de (Serrano, 2023).

1.2. Jerarquía del control motor

Son múltiples las estructuras implicadas en el sistema motor, es por este motivo por el cual se ha establecido una jerarquía formada por tres niveles (**Tabla 1**). Es evidente que estos niveles se encuentran relacionados y trabajan de forma conjunta para que la elaboración de nuestros movimientos se lleve a cabo en condiciones óptimas (Bear et al., 2003).

Tabla 1: Organización jerárquica del control motor. Estructuras y funciones de sus componentes. Modificado de (Bear et al., 2003).

NIVELES	ESTRUCTURAS	FUNCIÓN
Superior	Ganglios basales, área premotora y área motora suplementaria	Planificación del movimiento
Intermedio	Corteza motora y cerebelo	Dirección del movimiento
Inferior	Tronco cerebral y médula espinal	Elaboración del movimiento

1.2.1. Vías medulares descendentes

El nivel de jerarquía más bajo en el control motor está compuesto por la médula espinal. Existe una clara comunicación entre nuestro cerebro y la médula espinal a través de las vías medulares descendentes (Bear et al., 2003). Estos tractos pueden ser divididos en dos vías, la vía lateral (**Tabla 2**) y la vía ventromedial (**Tabla 3**) según su localización en la médula espinal (Domínguez, 2013).

Tabla 2: Vías medulares descendentes. Vía lateral. Origen y función. Elaboración propia.

VÍA LATERAL		
TRACTOS	ORIGEN Y CARACTERÍSTICAS	FUNCIÓN
Corticoespinal lateral	Neocorteza. La mayoría de sus axones se originan en la corteza motora. Gran longitud respecto a los demás tractos. El 90% de las fibras	Movimiento de las manos, brazos y dedos
Corticoespinal ventral o anterior	corticoespinales se cruzan en la decusación piramidal, formando el fascículo lateral. El 10% no se cruza, formando el fascículo ventral o anterior.	Mantenimiento de la musculatura y locomoción
Rubroespinal	Núcleo rojo del mesencéfalo. Recibe aferencias de la corteza motora y cerebelo	Control muscular de manos y antebrazos

Tabla 3: Vías medulares descendentes. Vía ventromedial. Origen y función. Elaboración propia.

VÍA VENTROMEDIAL		
TRACTOS	ORIGEN Y CARACTERÍSTICAS	FUNCIÓN
Tectoespinal	Colículo superior del mesencéfalo. Recibe aferencias de la retina y corteza visual	Orientación de la cabeza y ojos hacia estímulos visuales

Vestibuloespinal	Núcleos vestibulares del bulbo. Recibe aferencias del oído interno y cerebelo	Mantenimiento de la postura y control de los músculos extensores
Reticuloespinal lateral	Formación reticular	Control de los músculos flexores de la pierna
Reticuloespinal medial	Formación reticular	Control de los músculos extensores de la pierna

1.2.2. Corteza motora

El nivel intermedio de la jerarquía del control motor del movimiento está compuesto por la corteza motora. Las órdenes originadas en esta zona recorren los tractos medulares hasta llegar a la médula espinal. Son numerosas las conexiones existentes entre la corteza cerebral y los ganglios basales, por lo que será necesario describirlas para comprender cómo ambas estructuras trabajan de forma conjunta en el control del movimiento (Bear et al., 2003).

El núcleo estriado recibe numerosas aferencias procedentes de diversas estructuras, sin embargo, la mayoría éstas proceden de la corteza cerebral (Snell, 2007), concretamente de la motora, límbica, sensorial y asociativa (Fernández et al., 2005). Entre las diversas áreas corticales que envían proyecciones a los ganglios de la base, destaca la corteza motora debido al papel que ejerce en el control del movimiento (Ávila y Bueno, 2014). La corteza motora está localizada en el lóbulo frontal (Buffone y Dalto, 2013) y está formada por la corteza motora primaria (M1), por el área premotora (APM) (Snell, 2007) y por el área motora suplementaria (AMS) (Fernández et al., 2005). Las funciones de estas regiones se han resumido en **(Tabla 4)**

Tabla 4: Áreas de la corteza motora. Localización, aferencias y funciones. Elaboración propia.

ÁREA	LOCALIZACIÓN	AFERENCIAS	FUNCIÓN
Corteza motora primaria	Área 4 de Brodmann	Área premotora, ganglios basales, tálamo, cerebelo y corteza sensitiva	Inicio y correcta elaboración del movimiento
Área premotora	Área 6 de Brodmann	Ganglios basales, corteza sensitiva y tálamo	Realización y entrenamiento de actividades motoras
Área motora suplementaria	Área 6 de Brodmann	Ganglios basales, cerebelo y corteza motora primaria	Elaboración de movimientos complejos

Además, otras estructuras que participan en el control del movimiento voluntario son la corteza parietal posterior y la corteza prefrontal. Los axones de ambas cortezas proyectan en el área 6 de la Brodmann, de modo que se han asociado estas dos áreas a la toma de decisiones relacionadas con el movimiento (Bear et al., 2003).

Es evidente la relación existente entre la corteza motora y los ganglios basales en el control motor del movimiento (Buffone y Dalto, 2013), lo que pone de manifiesto como en enfermedades como el Huntington, una alteración de los circuitos presentes en los núcleos de la base provoca en quienes la padecen trastornos de las funciones motoras (Ávila y Bueno, 2014).

1.2.3. Ganglios basales

El último y más alto nivel que forma parte de la jerarquía del control motor del movimiento está compuesto por los ganglios basales. El hecho de que los núcleos de la base formen el nivel jerárquico más alto explica que, cuando existe una lesión o alteración de estas estructuras, los pacientes no sufren parálisis, sino una alteración de sus movimientos (Juan et al., 2019). Su anatomía ha sido previamente descrita, de modo que a continuación se describirán los circuitos y conexiones presentes en los mismos (Snell, 2007).

El cuerpo estriado se considera el principal núcleo de entrada de los ganglios basales (Ospina et al., 2017) debido al gran número de aferencias que recibe (Snell, 2007). Por otra parte, el GPI junto con la SNr son considerados núcleos de salida (Ospina et al., 2017) ya que la mayor parte de las eferencias abandonan los ganglios de la base a través de dichas estructuras (Snell, 2007).

En esta sección, se describirán las conexiones presentes tanto en el cuerpo estriado como en el globo pálido. Es importante destacar que ninguna de estas dos estructuras recibe proyecciones procedentes de la médula espinal ni proyectan sobre ella (Snell, 2007).

El cuerpo estriado presenta conexiones tanto aferentes como eferentes (**Tabla 5**). Las conexiones del estriado a través de sus fibras aferentes incluyen las fibras corticoestriatales, talamoestriadas, nigroestriadas (Buffone y Dalto, 2013) y las llamadas fibras estriadas del tronco del encéfalo (Snell, 2007). Por otro lado, conexiones eferentes del estriado se realizan a través de las fibras estriatopalidales y estriatonígricas (Snell, 2007).

Las fibras corticoestriatales proyectan desde la corteza cerebral sobre el estriado (Buffone y Dalto, 2013). La aferencia de mayor magnitud que recibe de la corteza cerebral procede de la corteza sensitivomotora (Snell, 2007). Estas fibras establecen una conexión directa con las neuronas eferentes del cuerpo estriado, conocidas como células espinosas medianas (NEMs), utilizando glutamato como neurotransmisor (Rurico, 1997). Por otro lado, las fibras

talamoestriadas presentan su origen en el tálamo con proyección sobre el estriado (Snell, 2007). Al igual que en el caso anterior, estas fibras utilizan glutamato como neurotransmisor principal (Rurico, 1997).

Las fibras nigroestriadas proyectan desde la SNc sobre estriado (Deus et al., 1996), utilizando dopamina como neurotransmisor. Las últimas fibras aferentes del estriado son las fibras estriadas del tronco del encéfalo, las cuales tienen su origen en este último y proyectan sobre el estriado utilizando serotonina como neurotransmisor principal (Snell, 2007).

Entre las conexiones eferentes del cuerpo estriado se encuentran las fibras estriatopalidales, las cuales proyectan desde el estriado hacia el globo pálido interno GABA como neurotransmisor (Snell, 2007). Por otro lado, las fibras estriatonígricas también son consideradas fibras eferentes, las cuales recorren el núcleo estriado hasta la SNr (Ávila y Bueno, 2014). Estas fibras utilizan como neurotransmisor GABA, acetilcolina o sustancia P (Snell, 2007).

Tabla 5: Proyecciones y neurotransmisores implicados en las principales conexiones aferentes y eferentes del cuerpo estriado. Elaboración propia.

	FIBRAS	PROYECCIÓN	NEUROTRANSMISOR
Aferencias	Corticoestriatales	Corteza cerebral hacia el cuerpo estriado (>corteza sensitivomotora)	Glutamato. Ejerce un efecto excitador sobre las NEMs del estriado. Son consideradas fibras excitadoras
	Talamoestriadas	Tálamo hacia el cuerpo estriado	Glutamato. Son consideradas fibras excitadoras
	Nigroestriadas	SNc hacia el estriado	Dopamina. Son consideradas fibras inhibitorias
	Estriadas del tronco del encéfalo	Tronco del encéfalo hacia el estriado	Serotonina. Son consideradas fibras inhibitorias
Eferencias	Estriatopalidales	Cuerpo estriado hacia el GPi	GABA. Son consideradas fibras inhibitorias
	Estriatonígricas	Cuerpo estriado hacia SNr	GABA, acetilcolina o sustancia P. Son consideradas fibras inhibitorias

A continuación, se describirán las conexiones tanto aferentes como eferentes presentes en el globo pálido (Snell, 2007). Para mayor referencia, estas conexiones se han recogido en la **(Tabla 6)**.

Las fibras aferentes del globo pálido incluyen las estriatopalidales, descritas previamente. Por otro lado, las fibras eferentes reciben el nombre de fibras palidófugas y pueden subdividirse en cuatro grupos. Las fibras que se dirigen desde el globo pálido a los núcleos talámicos reciben el nombre de asa lenticular. El fascículo lenticular hace referencia a aquellas fibras con proyección hacia el subtálamo. Las dos últimas fibras son las palidotegmentarias y palidosubtalámicas, dirigidas hacia el tegmento caudal del mesencéfalo y núcleos subtalámicos, respectivamente (Snell, 2007). Otras fibras eferentes del globo pálido son las llamadas palidotálamicas, las cuales proyectan sobre la zona anterior del núcleo ventral lateral del tálamo (Nieuwenhuys et al., 2009), utilizando GABA como neurotransmisor principal (Fernández et al., 2005).

Tabla 6: Proyecciones y neurotransmisores implicados en las principales conexiones aferentes y eferentes del globo pálido. *Elaboración propia.*

	FIBRAS	PROYECCIÓN	NEUROTRANSMISOR
Aferencias	Estriatopalidales	Cuerpo estriado hacia GPi	GABA. Son consideradas fibras inhibitorias
Eferencias	Palidotálamicas	Globo pálido hacia el núcleo ventral lateral del tálamo	GABA. GABA. Son consideradas fibras inhibitorias

1.2.3.1. Conexiones de los ganglios basales

En los ganglios basales se han descrito dos circuitos funcionales, un circuito directo y uno indirecto (**Figura 3**). En ambos circuitos los núcleos basales reciben aferencias procedentes de la corteza cerebral y una vez procesada, la información regresa a la corteza a través del tálamo (Nieuwenhuys et al., 2009).

El circuito que se describirá en primer lugar es el directo, el cual presenta el siguiente patrón: Corteza cerebral, núcleo estriado, porción reticular de la sustancia negra (SNr) o globo pálido (GP), tálamo y corteza cerebral (Nieuwenhuys et al., 2009).

Las fibras que intervienen en este circuito son las corticoestriatales, estriatopalidales, palidotálamicas y talamocorticales. Estas últimas son las fibras que proyectan desde el tálamo hacia la corteza. Las fibras corticoestriatales y talamocorticales son consideradas fibras

excitadoras ya que utilizan glutamato como neurotransmisor, mientras que las fibras estriatopalidales y palidotálámicas son consideradas inhibitoras al utilizar GABA como neurotransmisor principal (Nieuwenhuys et al., 2009).

El cuerpo estriado, a través de las fibras corticoestriatales, recibe aferencias glutamatérgicas procedentes de la corteza motora primaria, área premotora, área motora suplementaria y corteza somatosensorial (Ospina et al., 2017). Estas aferencias son recibidas por las NEMs del estriado. Estas neuronas se corresponden con el 98% de las neuronas de proyección presentes en el estriado, mientras que el 2% de las células restantes corresponden a interneuronas colinérgicas (Ávila y Bueno, 2014). Las NEMs contienen simultáneamente GABA, sustancia P y dinorfina, además de receptores de dopamina tipo D1 (Nieuwenhuys et al., 2009). Las NEMs proyectan de manera directa sobre el GPi y la SNr (Álvarez et al., 2001), utilizando GABA como neurotransmisor (Fernández et al., 2005). Estas dos estructuras proyectan sobre el tálamo. Las fibras palidotálámicas proyectan sobre la zona anterior del núcleo ventral lateral del tálamo, mientras que las fibras nigrotálámicas proyectan en el núcleo ventral anterior y dorsomedial del tálamo (Nieuwenhuys et al., 2009). Las neuronas de estos núcleos de salida presentan GABA como neurotransmisor (Fernández et al., 2005). Desde el tálamo, las fibras se dirigen de nuevo a la corteza cerebral, corteza motora, área premotora, área motora suplementaria y hacia la corteza prefrontal (Nieuwenhuys et al., 2009).

El circuito directo podría resumirse de la siguiente forma: las NEMs se activan al recibir información procedente de la corteza cerebral cuando planea elaborar un movimiento voluntario (Ospina et al., 2017). La activación de las NEMs es de tipo fásica, es decir, momentánea, de forma que al utilizar GABA como neurotransmisor van a producir una disminución de la actividad inhibitoria, en este caso tónica o permanente, de las neuronas de los núcleos de salida. Al estar inhibidos los núcleos de salida, se verá aumentada la actividad de las fibras talamocorticales (Nieuwenhuys et al., 2009), las cuales presentan glutamato como neurotransmisor. En condiciones normales, el GPi y la SNr inhiben al tálamo, de forma que, al ser inhibidos, permiten la activación de la corteza por parte de este último debido a la desinhibición de las neuronas talamocorticales (Fernández et al., 2005), favoreciendo la ejecución de movimientos voluntarios (Ospina et al., 2017).

Por otro lado, existe un circuito indirecto que sigue el siguiente patrón: Corteza cerebral, cuerpo estriado, GPe, núcleo subtalámico, GPi y SNr, tálamo y corteza (Nieuwenhuys et al., 2009).

Al igual que en el circuito directo, las fibras corticoestriatales excitadoras proyectan sobre las NEMs del estriado, pero en este caso, estas células presentan GABA, encefalina y receptores de

dopamina de tipo D2 (Nieuwenhuys et al., 2009). Las NEMs, a través de las fibras estriatopalidales inhibitorias, proyectan sobre el GPe (Ospina et al., 2017), que a su vez proyecta sobre el NST utilizando GABA como neurotransmisor. Desde el NST se establecen proyecciones hacia el GPe y GPI/SNr mediadas por glutamato (Nieuwenhuys et al., 2009). Además, el NST recibe aferencias glutamatérgicas procedentes de la corteza cerebral y el tálamo (Ávila y Bueno, 2014).

La secuencia de este circuito de resume de la siguiente forma: desde la corteza cerebral se activan las NEMs del estriado con función inhibitoria debido a la presencia de GABA y encefalina. El GPe recibe dichas aferencias procedentes del estriado, reduciendo así su actividad de forma permanente o tónica (Nieuwenhuys et al., 2009). En condiciones fisiológicas, el GPe se encuentra inhibiendo al NST, de forma que, al verse inhibido, el NST sufre una desinhibición enviando aferencias de carácter excitador (Ospina et al., 2017) mediadas por glutamato hacia el GPI, GPe y SNr. Como consecuencia, se reduce la actividad de las neuronas talamocorticales (Nieuwenhuys et al., 2009), lo que desemboca en una menor actividad del tálamo, produciendo la inhibición de aquellos movimientos contrarios a los deseados (Ospina et al., 2017).

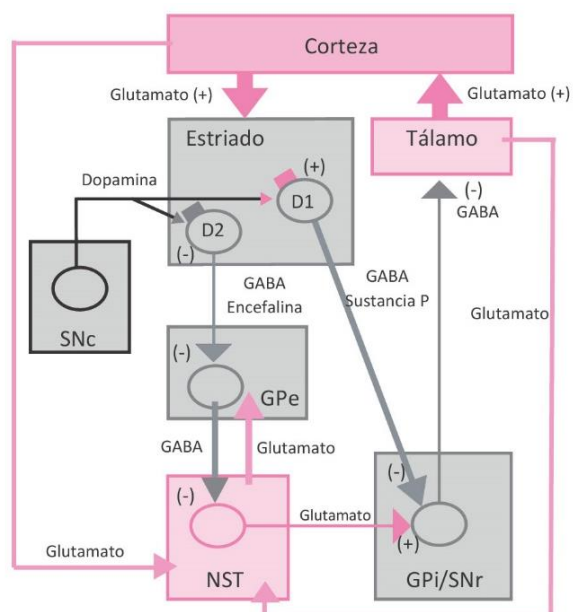


Figura 3: Circuito directo e indirecto de los ganglios basales. Modificado de (Fernández et al., 2005)

Existe una notoria diferencia entre ambos circuitos, y esta diferencia es el resultado de la activación cortical. La activación cortical en la vía directa facilita la elaboración de los movimientos voluntarios (Álvarez et al., 2001) como consecuencia del aumento de las eferencias del tálamo sobre la corteza, lo que recibe el nombre de retroalimentación positiva (Nieuwenhuys

et al., 2009). Por otro lado, la activación cortical en la vía indirecta inhibe los movimientos que no deseamos realizar (Álvarez et al., 2001) debido a una disminución de las eferencias talamocorticales, lo que se ha denominado retroalimentación negativa (Nieuwenhuys et al., 2009).

La siguiente cuestión que necesita ser tratada es cómo fluye la información en el interior de los ganglios basales. El flujo de información través de los núcleos de la base procedente de la corteza cerebral está mediada en el estriado por fibras dopaminérgicas originadas en la sustancia negra (Nieuwenhuys et al., 2009). La dopamina es crucial para el funcionamiento de los núcleos de la base y es liberada por las neuronas de la SNc hacia las NEMs (Fernández et al., 2005). Su participación en el movimiento, comportamiento y aprendizaje hace que su presencia en el cuerpo estriado sea fundamental. Las alteraciones en la transmisión dopaminérgica contribuyen al mecanismo patológico de la EH. Como se mencionó anteriormente, en esta patología existe una degeneración del estriado de forma que, al recibir aportes mediados por dopamina, pueden verse alterados los niveles de dicho neurotransmisor, así como de sus receptores. Como consecuencia de la degeneración estriatal, la actividad dopaminérgica se ve reducida (Koch y Raymond, 2019). La dopamina se caracteriza por su carácter dual, ya que tiene una influencia inhibitoria sobre los receptores D2 en la vía indirecta y excitatoria sobre los receptores D1 de la vía directa (Álvarez et al., 2001). Ambos receptores participan en la transmisión a través de los circuitos descritos, pero actúan de forma contraria, es decir, el papel de la dopamina es dependiente del circuito en el que participe (Nieuwenhuys et al., 2009). En la EH se ha demostrado una reducción del suministro de dopamina, lo que ocasiona una alteración de las NEMs, dando lugar a los trastornos característicos de la enfermedad (Ávila y Luna, 2014).

1.2.3.2. Circuitos funcionales de los ganglios de la base

Las conexiones corteza-ganglios basales-corteza forman un sistema cerrado constituido por diversas asas o circuitos paralelos (Nieuwenhuys et al., 2009). Desde un punto de vista funcional, se han establecido cuatro circuitos según su sitio de origen: motor, asociativo o cognitivo, límbico (Ospina et al., 2017) y oculomotor (Fernández et al., 2005). Se describirán aquellos más relevantes.

El circuito motor tiene su origen en la corteza motora primaria, área premotora, área motora suplementaria y corteza somatosensorial. Tras recorrer los ganglios basales, regresa hacia el área motora suplementaria (Fernández et al., 2005). Su función se ha relacionado con conductas habituales y automáticas (Ospina et al., 2017), siendo esencial para programar, iniciar y ejecutar

los movimientos (Álvarez et al., 2001). La lesión de este circuito produce síntomas como acinesia y bradicinesia (Fernández et al., 2005).

El circuito cognitivo o asociativo incluye dos circuitos, el circuito prefrontal dorsolateral y el circuito orbitofrontal lateral (Álvarez et al., 2001). El circuito prefrontal dorsolateral presenta su origen en la región prefrontal dorsolateral de la corteza cerebral (Nieuwenhuys et al., 2009) e interviene en la memoria espacial (Álvarez et al., 2001) y en el aprendizaje de tareas (Nieuwenhuys et al., 2009). Una lesión de este circuito se traduce en problemas de organización y memoria de trabajo. Por otro lado, el circuito orbitofrontal lateral está implicado en procesos cognitivos y presenta su origen en la corteza prefrontal, concretamente en su zona inferior y lateral (Fernández et al., 2005). Este circuito es fundamental para la adaptación de la conducta (Álvarez et al., 2001) e interviene en la empatía, personalidad, socialización y restricción de impulsos (Fernández et al., 2005).

El último circuito funcional de los ganglios de la base es el circuito límbico. Este circuito tiene su origen en la región del cíngulo anterior (Fernández et al., 2005) e interviene en las conductas motivacionales, afectivas y emocionales (Álvarez et al., 2001). La alteración de este circuito puede producir apatía y falta de iniciativa (Fernández et al., 2005).

La existencia de estos circuitos paralelos permite a los ganglios basales participar y modificar aquellas tareas propias de los lóbulos frontales, en particular, funciones emocionales, cognitivas y motoras (Deus et al., 1996).

1.2.3.3. Funciones de los ganglios basales

Para comprender el papel de los ganglios de la base en la EH, es necesario definir sus principales funciones. Los núcleos de la base intervienen en el control motor, así como en actividades cognitivas, asociativas y somatosensoriales (Ospina et al., 2017).

En relación con el control motor del movimiento, la principal función de los ganglios basales reside en regular los movimientos de carácter voluntario e involuntario, es decir, facilitar aquellos movimientos que se quieren realizar e inhibir los movimientos que no deben ser ejecutados. Este control es llevado a cabo a través de las vías directas e indirectas, las cuales se encargan de seleccionar los movimientos deseados y de inhibir aquellos no deseados (Álvarez et al., 2001).

Durante años, se consideró que los ganglios basales participaban exclusivamente en el control del movimiento, pero gracias a los estudios realizados en los últimos tiempos, se ha podido comprender que también desempeñan un papel actividades no motoras, tales como procesos cognitivos, así como en el aprendizaje y emociones (Ospina et al., 2017).

De los circuitos funcionales que componen el sistema de asas paralelas de los ganglios basales, es importante destacar el circuito orbitofrontal lateral. Este circuito se extiende desde la corteza prefrontal hacia el caudado ventromedial, para proyectar hacia el GPi y SNr, y finalmente regresar a la corteza a través del tálamo (Martínez, 2020).

Este circuito puede verse alterado debido a una lesión en el caudado ventromedial, lo que produciría alteraciones en la personalidad, tales como irritabilidad e impulsividad. Estos síntomas son propios de las etapas más tempranas de la EH (Fernández et al., 2005). Además de estos síntomas, la alteración de este circuito se ha relacionado con síntomas conductuales como la apatía (Martínez, 2020), depresión, ansiedad y psicosis (Ospina et al., 2017).

Todas estas manifestaciones resultantes de la alteración de este circuito ponen de manifiesto el papel de los ganglios basales en funciones tanto cognitivas, como emocionales, y no exclusivamente motoras (Arroyave y Riveros, 2006).

2) OBJETIVOS

- Recopilación de los conocimientos adquiridos acerca de los ganglios basales, incluyendo su anatomía, los circuitos existentes y sus diversas funciones en el sistema nervioso central.
- Actualización de los conocimientos obtenidos sobre la enfermedad de Huntington.
- Recopilación de información sobre las aplicaciones con mayor éxito de la tecnología CRISPR/Cas9 en la enfermedad de Huntington.

3) MATERIALES Y MÉTODOS

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda general de información introduciendo en el motor de búsqueda Google Scholar palabras clave como "enfermedad neurodegenerativa", "enfermedad de Huntington" y "ganglios basales". Los documentos encontrados sirvieron para obtener una información generalizada de la enfermedad, para posteriormente profundizar en la misma. Tras realizar el esquema de elaboración, se procede a redactar la información. Para el conocimiento de la anatomía básica de los ganglios basales, ha sido fundamental el uso de dos libros, los cuales se encuentran disponibles en CRAI Antonio de Ulloa de la Universidad de Sevilla, en la sección de fisiología humana. Además, ambos ejemplares fueron de gran utilidad para la comprensión del funcionamiento de los ganglios basales, así como de sus conexiones. Los libros usados se corresponden con:

- Snell RS. Neuroanatomía Clínica. 6ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2007.

- Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C. El Sistema Nervioso Central Humano. 4ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2009.

Además de los libros mencionados, fue de gran utilidad el uso de otro ejemplar disponible, al igual que los anteriores, en CRAI Antonio de Ulloa de la Universidad de Sevilla, también localizado en la sección de fisiología humana. Este libro sirvió para la comprensión del control motor del movimiento, junto con el apoyo de los libros mencionados anteriormente. Éste se corresponde con:

- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurociencia: Explorando el cerebro. 4ª Ed. España: Masson; 2003.

Los tres libros fueron de gran utilidad, ya que suponen una excelente fuente de información para el conocimiento y comprensión de los núcleos de la base. Posteriormente, se llevó a cabo una búsqueda general de información sobre la enfermedad de Huntington en dos bases de datos fundamentales, las cuales han permitido recopilar información relevante y de actualidad. Estas son:

- Google Scholar: <https://scholar.google.es/>
- Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Esta búsqueda se hizo tanto en español como en inglés, acotando el periodo de publicación según la información necesaria, priorizando los artículos más actuales. Ambas fuentes de información han permitido la recopilación de revistas fundamentales para la comprensión y posterior redacción de datos de interés sobre la enfermedad de Huntington.

Adicionalmente, los datos de prevalencia de la enfermedad fueron proporcionados por la Asociación Corea de Huntington Española, gracias al contacto con dicha institución mediante correo electrónico (contacto@e-huntington.es). Esta asociación me proporcionó documentos de utilidad para la obtención de dichos datos.

4) RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. La enfermedad de Huntington

4.1.1. Historia y epidemiología

La EH debe su nombre al médico norteamericano George Huntington (Martínez, 2019), quien en 1872 describió una forma de corea de carácter hereditario (Arroyave y Riveros, 2006). George no fue el primero en describir esta enfermedad, pero su estudio y descripción de ésta fue tan

completa y detallada (Martínez, 2019) que ha permitido reconocerle como una figura importante en el descubrimiento de esta enfermedad (Cubo, 2016).

Para la investigación de dicha patología, observó junto a su padre y abuelo a una familia (Martínez, 2019), cuyos miembros presentaban movimientos descoordinados (Cattaneo et al., 2002). La presencia de movimientos anormales en los afectados por la enfermedad llevó a George a denominar dicha patología bajo el término de “corea” (Parra et al., 2016). Este término, de origen griego, significa danza o baile (Rodríguez et al., 2013), y fue utilizado para hacer referencia a todo tipo de movimientos arrítmicos e involuntarios debido a la apariencia de danza de estos (Parra et al., 2016). Esta enfermedad también fue conocida durante muchos años como “baile o mal de San Vito” (Cabrera, 2016). Hoy en día, se prefiere utilizar el término de enfermedad en lugar de Corea de Huntington, ya que no todos los pacientes afectados por la enfermedad manifiestan corea (Arango et al., 2003).

Además, George Huntington explicó la naturaleza hereditaria de la enfermedad y muchos de sus síntomas neurológicos (Arroyave y Riveros, 2006). Por otro lado, asoció la enfermedad a la edad adulta y estableció una relación directa entre el paso del tiempo y el empeoramiento de los síntomas. George también señaló el frecuente suicidio y la elevada tasa de mortalidad de aquellos que no eran tratados (Cubo, 2016).

El descubrimiento del gen responsable de la enfermedad fue resultado de numerosas expediciones realizadas a Maracaibo (Venezuela) a partir de 1979, debido a la alta prevalencia de la enfermedad en esa zona. Gracias a los múltiples estudios que se realizaron, se pudo identificar el primer locus en 1983 y, en 1993, se descubrió el gen responsable de la enfermedad (Cubo, 2016).

Determinar el origen de esta patología no es algo sencillo, ya que hoy en día se ven afectadas personas de todo el mundo. El estudio del árbol genealógico de los primeros pacientes con EH y de sus familiares, ha permitido determinar el origen de la EH en Inglaterra (Cantú y Montes, 2018), Alemania, Noruega e Irlanda (Cubo, 2016). Además, se ha establecido que su expansión a Estados Unidos en el siglo XVI fue consecuencia de la migración desde dichos países (Cantú y Montes, 2018).

La EH es de distribución mundial y afecta por igual a hombres y a mujeres, sin existir evidencias de que la mutación tenga mayor predisposición por género en su aparición (Martínez, 2019). Al igual que muchas enfermedades, su frecuencia depende de la herencia, mutación, migración, tamaño poblacional y endogamia (Martínez, 2019). La prevalencia de esta enfermedad se ha estimado a nivel mundial en 2.71 por 100.000 habitantes (Cáffaro y Salom, 2017).

4.1.2. Huntingtina: estructura y funciones

La EH es el trastorno neurodegenerativo autosómico dominante más frecuente. Esta enfermedad es consecuencia de la expansión de la repetición del triplete CAG en el primer exón del gen huntingtina (HTT), codificando una proteína huntingtina mutada (mHTT). Esta patología es el resultado de una ganancia de función tóxica de la proteína mHTT (Tabrizi et al., 2022). El gen HTT se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 4 (Barazorda, 2013), en el locus 4p16.3 (**Figura 4**) y está compuesto por 67 exones con una longitud de 170 kb, dando lugar a la proteína HTT de 358 kDa (Rosales y Barros, 2007) y 3144 aminoácidos (Barazorda, 2013).

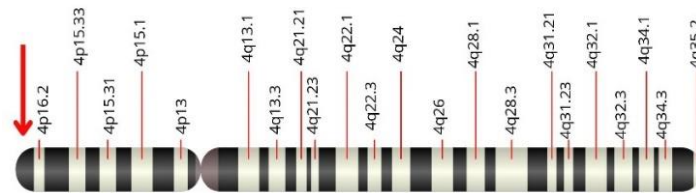


Figura 4: Localización del gen HTT en el brazo corto del cromosoma 4 (Barazorda, 2013).

La expansión del triplete CAG codifica para una larga secuencia de glutamina, formando un segmento denominado poliglutamina (poliQ) en el extremo N-terminal de la proteína. Esta alteración produce un plegamiento incorrecto de la mHTT, la cual se acumula en las células cerebrales (Tabrizi et al, 2022). La EH pertenece a un grupo de enfermedades denominadas enfermedades poliglutaminicas (poliQ), caracterizadas por la expansión del triplete CAG en un determinado gen produciendo proteínas tóxicas (Barazorda, 2013).

La secuencia de poliQ está localizada próxima al extremo N-terminal de la proteína y, en personas sanas, presenta hasta 35 residuos del aminoácido glutamina (Barazorda, 2013). La cadena de poliQ está localizada entre una secuencia compuesta por 17 aminoácidos (N17) y una región rica en prolina (poliP), la cual inhibe la tendencia de la proteína a la agregación (Urbanek et al., 2020) (**Figura 5**). Los primeros 17 aminoácidos N-terminales componen un dominio de unión a la membrana, que permite a la HTT unirse diversos orgánulos (Jurcau, 2022). Además, esta proteína contiene unas secuencias que reciben el nombre de HEAT (huntingtin, elongation factor 3, protein phosphatase 2A, TOR1), las cuales son importantes para la interacción con otras proteínas (Jiménez et al., 2017).

Los 17 aminoácidos del extremo N-terminal son especialmente propensos a sufrir modificaciones postraduccionales, como fosforilación y acetilación. Además, la HTT puede sufrir ubiquitinación en los residuos de lisina localizados en el extremo N-terminal, con el objetivo de ser degradada por el proteasoma. Estos residuos también pueden sufrir acetilación, lo que dirige

a la proteína hacia la degradación por autofagosomas. La fosforilación de los residuos de serina ha demostrado tener un efecto neuroprotector (**Figura 5**) (Jurcau, 2022).

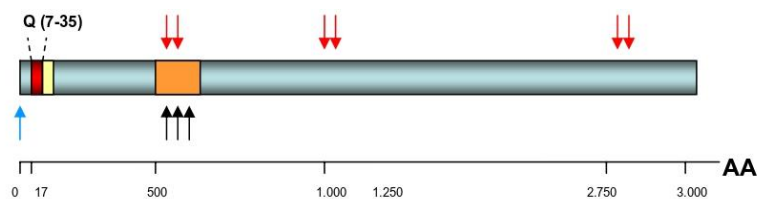


Figura 5: Representación de la estructura de la HTT. El cuadro rojo corresponde al segmento de poliQ en pacientes sanos. El cuadro amarillo y naranja se corresponden con la región poliP y el dominio rico en serinas, respectivamente. La flecha azul señala la zona de ubiquitinación. Las flechas rojas señalan las zonas con mayor susceptibilidad a la acción de caspasas, mientras que las negras señalan aquellos puntos susceptibles a la fosforilación. La escala inferior representa el número de aminoácidos. (Torres, 2007).

La HTT es una proteína ubicua, es decir, se encuentra expresada en la mayor parte de las células de los mamíferos y humanos, alcanzando las mayores concentraciones en el cerebro (Rosales y Barros, 2007). Las zonas del cerebro donde existen niveles más elevados de la proteína son la corteza cerebral y cerebelosa, hipocampo y núcleo estriado (Torres, 2007).

En el interior celular, la HTT predomina en el citoplasma (Eileeng et al., 2022) y se asocia a varios orgánulos, como el retículo endoplásmico, complejo de Golgi (Barazorda, 2013), vesículas, mitocondrias (Torres, 2007), microtúbulos y membranas (Cisbani y Cicchetti, 2012). Además, esta proteína puede asociarse a dendritas, terminales nerviosas neuronales (Tasset et al., 2009), axones y citoesqueleto del soma (Torres, 2007). A pesar de su expresión principalmente citoplasmática, también puede encontrarse en el núcleo (Barazorda, 2013).

La HTT interacciona con diversas proteínas, lo explica su participación en múltiples funciones. Entre estas proteínas se encuentra la HAP1 (Huntingtin-associated protein 1), la cual interacciona con la dinactina, participando en el transporte intracelular. La proteína HIP1 (Huntingtin-interacting protein 1) interacciona con la HTT, relacionándose con el ensamblaje del citoesqueleto y desarrollo de las dendritas. Por otro lado, interacciona con ADAM10, una proteasa transmembrana, siendo fundamental en la sinapsis. Además, la HTT interacciona con el factor de transcripción silenciador del elemento represor 1/factor neuronal restrictivo (REST/NRSF), regulando la expresión del factor neurotrófico restrictivo del cerebro (BDBF) (Jurcau, 2022).

A pesar de que la función exacta de la proteína HTT no está del todo definida, se ha asociado a diversas funciones, entre ellas el tráfico intracelular, movimiento celular, autofagia, regulación de la transcripción y supervivencia celular (Fields et al., 2021). Además, se ha asociado al desarrollo embrionario, transporte axonal y actividad sináptica (Jurcau, 2022). Por otro lado, la HTT protege a las células de la apoptosis mediante el bloqueo de las caspasas 3 y 9, inhibiendo la formación del apoptosoma.

La HTT activa vías de supervivencia celular e interviene en la regulación de la transcripción debido a su localización nuclear. Son múltiples los factores de transcripción que pueden interactuar con la forma mutada y salvaje de la proteína, sin embargo, las interacciones con ésta última son menos conocidas. Cuando la HTT se encuentra en el citoplasma, secuestra al REST/NRSF (Jiménez et al., 2017) reduciendo su disponibilidad, evitando así su traslado al núcleo y la posterior activación del elemento silenciador en el promotor del gen BDNF. Como consecuencia, se favorece la transcripción este gen (Jurcau, 2022).

La forma salvaje de la proteína HTT interviene en el transporte axonal y de vesículas. Para que el transporte axonal sea óptimo, se requieren proteínas motoras, microtúbulos y energía en forma de ATP procedente de las mitocondrias. Las dos proteínas motoras que intervienen en este proceso son la kinesina y la dineína, participando en el transporte anterógrado y retrógrado, respectivamente (Jurcau, 2022). La unión de la HTT a la HAP1 regula el ensamblaje de la dinactina, dineína y kinesina 1 en el complejo motor responsable del transporte de vesículas. Sin embargo, la mHTT inhibe la interacción de las proteínas motoras con los microtúbulos, afectando al transporte vesicular a lo largo del axón (Kim et al., 2021).

Además de las funciones mencionadas, la HTT interviene en la actividad sináptica. ADAM10 es una proteasa transmembrana con capacidad de unión a la HTT. Ambas proteínas interactúan con la llamada proteína adaptadora de clatrina 2 (AP-2). La proteína salvaje recluta la AP-2 a la membrana presináptica. Sin embargo, la mHTT produce una alteración en el reciclaje de vesículas sinápticas mediado por clatrina. Además de las funciones mencionadas, la forma salvaje de la HTT se ha asociado a procesos de exocitosis a través de la interacción con diversas proteínas (Jurcau, 2022).

4.1.3. Genética de la enfermedad de Huntington

En individuos sanos, el número de repeticiones CAG es menor a 27, mientras que la presencia de un número de repeticiones superior a 40 es indicador de la enfermedad (Rodríguez et al., 2022). El número de tripletes no es constante, ya que existe una variabilidad en el número de repeticiones entre individuos. Se ha establecido una relación entre el número de repeticiones

CAG y la edad de inicio de los síntomas, así como con la gravedad de estos. De modo que, a mayor número de repeticiones del triplete CAG, mayor gravedad de los síntomas y menor edad de inicio de estos (Rodríguez et al., 2013). Es importante destacar el hecho de que esta relación no es absoluta, ya que solo explica el 60% de los casos, ya que los factores genéticos y ambientales también pueden contribuir a la gravedad y progresión de la enfermedad (Rodríguez et al., 2022).

Como consecuencia de la variabilidad en el número de repeticiones del triplete CAG, el Laboratory Committee by the Huntington Disease Working Group propuso una clasificación según el número de repeticiones (**Tabla 7**) (Rodríguez et al., 2013).

Son considerados alelos normales aquellos que presentan un número de repeticiones inferior o igual a 26, siendo más comunes los alelos de 17-19 repeticiones (Rodríguez et al., 2013).

Por otro lado, un número de repeticiones situado entre 27 y 35, son considerados alelos intermedios, o normales mutables (Rodríguez et al., 2013). En este caso, el individuo no presenta síntomas, pero su descendencia podría desarrollar la enfermedad si el portador de dichos alelos es de género masculino (Martínez, 2019). Este hecho es consecuencia de la mayor inestabilidad presente en la espermatogénesis sobre la ovogénesis (Tasset et al., 2009), presentando mayor riesgo de expansión y, por lo tanto, de desarrollar la enfermedad cuando el portador del alelo mutado es el padre (Cascente, 2018).

Los alelos que presentan entre 36-39 repeticiones reciben el nombre de alelos con penetrancia reducida o incompleta (Rodríguez et al., 2013). Los individuos que presentan este tipo de alelos pueden presentar o no síntomas de la enfermedad, pudiendo ser transmitida a la descendencia (Martínez, 2019). Estas personas suelen desarrollar la enfermedad en edades más avanzadas (Martínez, 2020).

Por otro lado, los alelos con un número superior o igual a 40 repeticiones reciben el nombre de alelos con penetrancia completa (Rodríguez et al., 2013). Los individuos con este tipo de alelos desarrollarán inevitablemente la EH (Martínez, 2020), con una aparición de los síntomas entre los 30 y los 50 años (Cabrera, 2016).

Por último, un número de repeticiones superior a 60 se ha asociado a una forma precoz o juvenil de la enfermedad (Cascente, 2018), con un inicio de los síntomas antes de los 20 años (Tasset et al., 2009).

Tabla 7: *Clasificación del número de repeticiones del triplete CAG, riesgo en el individuo y en la descendencia. Modificado de (Martínez, 2020).*

Nº de repeticiones	Alelos	Riesgo en el individuo	Riesgo en la descendencia
≤26	Normales	Nulo	Nulo
27-35	Intermedios	Nulo	Posible (<50%)
36-39	Penetrancia reducida	Probable	50%
≥40	Penetrancia completa	Desarrollo de la enfermedad	50%

Pueden darse casos en los que un individuo desarrolle la enfermedad sin presentar supuestos antecedentes familiares, esto recibe el nombre de “casos esporádicos”. Este tipo de casos pueden ser resultado de un diagnóstico erróneo de algún familiar o, que algún miembro de la familia haya fallecido antes de desarrollar los síntomas de la EH. Este tipo de casos también pueden darse cuando la paternidad es desconocida o cuando el progenitor portador de la mutación presenta alelos intermedios o de penetrancia reducida, transmitiéndole a la descendencia un mayor número de repeticiones CAG. Los casos esporádicos se corresponden con el 6-8% de los nuevos casos de la enfermedad, por lo que es esencial el estudio de la historia familiar cuando se quiera realizar un diagnóstico de esta patología (Ghosh y Tabrizi, 2018).

Anteriormente, se mencionó la inestabilidad de los triplete CAG durante la meiosis, lo que puede producir un aumento en el número de repeticiones en la descendencia. Este hecho recibe el nombre de anticipación genética (Ghosh y Tabrizi, 2018).

La anticipación genética, por lo tanto, podría describirse como el aumento del número de repeticiones del triplete CAG en la descendencia respecto a los progenitores portadores de la enfermedad. Este suceso produce un aumento en el número de repeticiones CAG a medida que se suceden las generaciones. Este fenómeno se da con mayor probabilidad cuando el sujeto portador es el padre. El fenómeno de anticipación puede ser tan elevado que pueden darse casos de EH juvenil (Ghosh y Tabrizi, 2018). La anticipación genética explica aquellos casos en los que los descendientes desarrollan síntomas de la enfermedad sin que los progenitores presenten manifestaciones clínicas (Martínez, 2020).

4.1.4. Patogenicidad de la huntingtina mutada (mHTT)

La mHTT es el resultado de una expansión de las repeticiones CAG, dando lugar a una secuencia de poliQ. Tras la proteólisis, esta secuencia forma fragmentos que pueden dar lugar a agregados

(Fields et al., 2021), siendo el sello característico de la EH. Los fragmentos generados presentan diversos orígenes, incluyendo la proteólisis por caspasas, calpaínas y otras proteasas. Tanto la proteína mutada como la no mutada pueden escindirse, sin embargo, los fragmentos derivados de la mHTT presentan una mayor toxicidad ya que tienen mayor tendencia a la agregación (Jiménez et al., 2017). La mHTT pierde la capacidad de interacción con muchas proteínas, de forma que la proteína mutada adquiere una ganancia tóxica de función (Jurcau, 2022), mientras que se pierde la función normal de la HTT (Kim et al., 2021). Como resultado, la mHTT produce efectos perjudiciales a través de diversos mecanismos patológicos que conllevan a la degeneración neuronal (Fields et al., 2021). Estos mecanismos patológicos incluyen la disfunción dopaminérgica, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad mediada por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), alteración de la autofagia y de la transcripción genética (Kim et al., 2021).

4.1.4.1. Excitotoxicidad

La degeneración selectiva de las NEMs gabaérgicas se ha relacionado con procesos de excitotoxicidad mediados por los receptores NMDA (NMDAR). Las NEMs pueden verse afectadas selectivamente por señales glutamatérgicas, de forma que los NMDAR pueden sufrir una neurotransmisión excesiva, ocasionando la muerte neuronal (Jimenez et al., 2017). Además, se ha demostrado que las NEMs presentan mayores niveles de NMDAR en comparación con las demás neuronas estriatales, de forma que presentan mayor susceptibilidad a sufrir procesos de excitotoxicidad (Kim et al., 2021). La mHTT es responsable de la liberación descontrolada de glutamato al espacio sináptico. En condiciones fisiológicas, el glutamato se une a los NMDAR post sinápticos de manera transitoria. Sin embargo, las altas concentraciones de glutamato producen una estimulación excesiva y continuada de dichos receptores, lo que desemboca en una entrada masiva de calcio hacia el interior neuronal. La acumulación de calcio en el interior de las neuronas produce la activación de distintas caspasas, lo que finalmente produce apoptosis neuronal (Calvo et al., 2018).

4.1.4.2. Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo

Las alteraciones mitocondriales afectan a la producción de ATP, así como a la capacidad amortiguadora del calcio y apoptosis, por lo que se ha asociado a la degeneración neuronal en la EH. La mHTT puede alterar el calcio mitocondrial a través de la interacción con su membrana externa. Además, la proteína mutada altera el transporte axonal, por lo que puede reducir el transporte de mitocondrias, así como la producción de ATP (Jiménez et al., 2017). La mHTT altera el correcto funcionamiento de la cadena transportadora de electrones, que además de reducir

los niveles de energía, aumenta la concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por otro lado, la mHTT es responsable de alteraciones en la biogénesis mitocondrial, así como de la fragmentación temprana de las mismas. La alteración de la biogénesis mitocondrial es el resultado de la reducción de la concentración de genes implicados en dicho proceso, como son PPAR γ y PGC1 α (Calvo et al., 2018). Una de las principales consecuencias de la disfunción mitocondrial es la producción de ROS, las cuales contribuyen al deterioro de las mitocondrias (Jiménez et al., 2017).

4.1.4.3. Disfunción dopaminérgica

Las aferencias dopaminérgicas desde la SNc hacia el estriado también se ven alteradas en la EH. Se ha demostrado un aumento de la concentración de dopamina (DA) en las etapas iniciales de la enfermedad, así como una reducción en las últimas fases de ésta. Estas alteraciones contribuyen a los síntomas tempranos (hipercinesia) y tardíos (hipocinesia). Además, la DA favorece la formación de ROS ya que la degradación enzimática de ésta produce especies reactivas, contribuyendo a la muerte neuronal (Kim et al., 2021).

4.1.4.4. Alteración de la autofagia y sistema ubiquitina-proteasoma

Se ha demostrado una disminución de la autofagia como consecuencia de la presencia de mHTT. Existen dos vías mediante las cuales la mHTT puede ser degradada, el sistema ubiquitina-proteasoma y autofagia, aunque debido a las modificaciones post transcripcionales de la mHTT, es más propensa a ser degradada por autofagia (Kim et al., 2021). Cabe destacar que la formación del autofagosoma y fusión lisosomal no parecen verse afectados por la mHTT, si no que existe una alteración de la degradación (Calvo et al., 2018). Conforme progresa la enfermedad, se produce la acumulación de mHTT en agregados, siendo imposible su eliminación mediante mecanismos fisiológicos. La HTT interactúa con proteínas implicadas en la regulación de la autofagia, como la proteína quinasa mTOR. La mHTT tiene la capacidad de secuestrar en el interior de sus agregados a mTOR, de forma que éste es inhibido aumentando los niveles de autofagia. A pesar de este aumento, cabe destacar que los autofagosomas resultantes no son completamente funcionales, de forma que existe una alteración de la degradación proteica. Esta alteración fomenta la muerte neuronal en enfermos de Huntington (Kim et al., 2021).

Por otro lado, también puede verse afectado el sistema ubiquitina-proteasoma, favoreciendo la agregación tóxica de proteínas (Tabrizi et al., 2022). El deterioro del sistema ubiquitina-proteasoma se ha asociado a la mHTT, la cual parece secuestrar componentes de dicho sistema en inclusiones o mediante interacciones proteína-proteasoma. Como resultado, este sistema es

incapaz de eliminar células dañadas por la enfermedad, contribuyendo a la agregación proteica y, por ende, a la muerte neuronal (Jiménez et al., 2017)

4.1.4.5. Alteración de la transcripción de BDNF

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es crucial para la regulación de la plasticidad sináptica, diferenciación y supervivencia neuronal. Las mayores concentraciones se encuentran en la corteza cerebral. La HTT es uno de los principales reguladores de la transcripción de BDNF, de forma que la presencia de mHTT tiene como resultado una reducción de la transcripción de dicho factor, contribuyendo a la degeneración estriatal. Además, la HTT se encarga del transporte tanto anterógrado como retrógrado de vesículas ricas en BDNF a lo largo del axón. Diversos estudios, han demostrado una disminución de BDNF en el estriado y otras áreas del SNC. Además, este factor tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, de forma que sus niveles séricos podrían reflejar su concentración cerebral. Por lo tanto, el BDNF puede ser un biomarcador de utilidad para proporcionar información sobre la neurodegeneración presente en determinados pacientes (Kim et al., 2021).

4.1.4.6. Neurodegeneración selectiva

Como se mencionó anteriormente, la EH es el resultado de una neurodegeneración selectiva consecuente del plegamiento incorrecto y la posterior formación de agregados insolubles. Estos agregados son responsables de la muerte neuronal, provocando la atrofia de aquellas áreas afectadas. De manera general, los agregados se encuentran principalmente en el cuerpo estriado, produciendo una atrofia de éste. Además, la atrofia puede observarse en otras zonas, como la corteza cerebral, cerebelo, hipotálamo, hipocampo y tronco encefálico (Kim et al., 2021). Las primeras neuronas que sufren degeneración son las NEMs gabaérgicas del estriado. También se encuentran afectadas las neuronas que presentan encefalina y las que contienen sustancia P, proyectando hacia el GPe y SNr, respectivamente. En etapas más avanzadas de la enfermedad, las neuronas de las capas III, IV y VI de la corteza cerebral también pueden sufrir degeneración (Jurcau, 2022).

Desde un punto de vista anatómico, los cortes coronales revelan una mayor atrofia en el núcleo caudado respecto a los demás componentes de los ganglios basales. La atrofia del caudado tiene como principal consecuencia un incremento del tamaño de los ventrículos laterales (**Figura 6**) (Rodríguez et al., 2013). La degeneración neuronal es selectiva, afectando principalmente a las células del caudado y putamen, además de a otras células del SNC (Jurcau, 2022). Las NEMs presentan mayor susceptibilidad a la degeneración, de forma que en las primeras fases de la enfermedad se produce la pérdida de las NEMs de la vía indirecta, generando síntomas

hipercinéticos, mientras que en la segunda fase de la EH se produce la pérdida de las NEMs de la vía directa, provocando hipocinesia (Andhale y Shrivastava, 2022).

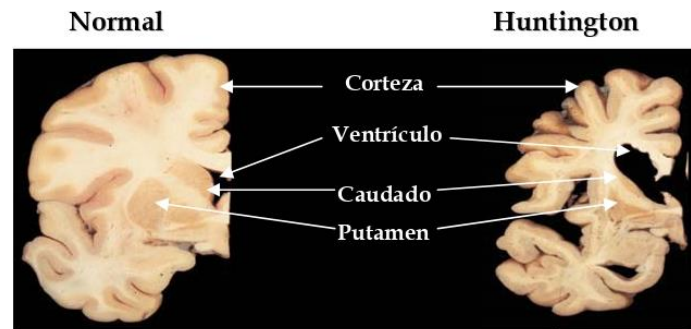


Figura 6: Anatomía patológica de la EH. Secciones coronales de los cerebros de una persona sana (izquierda) y afectada por la enfermedad (derecha). Se observa la atrofia del caudado, putamen, y corteza cerebral, así como el aumento del volumen de los ventrículos laterales (Torres, 2007).

4.1.5. Manifestaciones clínicas de la EH

La EH se caracteriza por la presencia de síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos. Generalmente, los síntomas suelen comenzar entre los 30 y 50 años (Ajitkumar y De Jesús, 2023), aunque también pueden aparecer en la infancia o en edades más avanzadas (Neri et al., 2016). Desde el inicio de los síntomas, la esperanza de vida no suele ser mayor a 20 años (Fernandes, 2001).

Un 10% de los casos de la EH inicia los síntomas antes de los 21 años, lo que se conoce como enfermedad de Huntington Juvenil (EHJ) (Neri et al., 2016). La mayor parte de los casos de EHJ se caracterizan por la aparición de síntomas como rigidez y acinesia, conocida como variante o enfermedad de Westphal (Pérez et al., 2019). La EHJ aparece generalmente cuando el número de tripletes CAG supera las 55 repeticiones, y en el 75% de los casos, el padre es el portador de la mutación (Meza y Talavera, 2015). La esperanza de vida de estos pacientes se ve reducida a 8 años desde el inicio de los síntomas (Fernandes, 2001). Por otro lado, si los síntomas aparecen antes de los 10 años, recibe el nombre de enfermedad de Huntington de inicio infantil (Pérez et al., 2019). Esta forma es la menos frecuente, ya que solo afecta entre el 1-3% de los pacientes (Vásquez et al., 2016).

4.1.5.1. Trastornos motores

Los trastornos motores de la EH incluyen movimientos involuntarios, los cuales suelen observarse en las etapas iniciales de la forma adulta de la enfermedad. La corea es una de las

principales características de la EH, y se define como movimientos excesivos, involuntarios y de corta duración (Ghosh y Tabrizi, 2018). Además, estos movimientos son hipercinéticos, espontáneos, abruptos e irregulares en el tiempo (Rodríguez et al., 2013). Los pacientes pueden manifestar otros síntomas motores como mioclonías y tics (Ghosh y Tabrizi, 2018).

Inicialmente, estos movimientos son leves, pero conforme avanza la enfermedad, comienzan a sufrir un empeoramiento progresivo (Ajitkumar y De Jesús, 2023). Estos movimientos son de menor amplitud, pero a medida que progresa la enfermedad, adquieren una mayor frecuencia y amplitud. En las etapas iniciales de la enfermedad, la corea puede no causarle molestia a los pacientes, sin embargo, puede afectar a actividades diarias como la escritura y alimentación, además puede aumentar el riesgo de caídas (Ghosh y Tabrizi, 2018).

Los pacientes también pueden presentar distonía, caracterizada por contracciones musculares sostenidas y por un aumento del tono muscular, produciendo en los pacientes posturas anormales (Ghosh y Tabrizi, 2018). Conforme evoluciona la enfermedad, los movimientos hipercinéticos van disminuyendo, manifestándose en los pacientes una fase de hipocinesia caracterizada por acinesia, bradicinesia y rigidez (Ajitkumar y De Jesús, 2023). Las alteraciones en la marcha se presentan tanto en la fase hipercinética como hipocinética, aumentando el riesgo de caídas conforme avanza la enfermedad (Ghosh y Tabrizi, 2018). Además de estos síntomas, los pacientes van a sufrir una pérdida progresiva del control de los movimientos voluntarios, de forma que a medida que transcurre la enfermedad, van a ir perdiendo de manera creciente la autonomía, dependiendo del cuidado de familiares o profesionales (Espinoza et al., 2016).

Los síntomas motores presentes en la forma juvenil de la EH difieren de las manifestaciones observadas en la forma adulta de la enfermedad. Las etapas iniciales de la forma adulta se caracterizan por la presencia de movimientos involuntarios, sin embargo, la alteración de los movimientos voluntarios caracteriza a la forma juvenil (Ghosh y Tabrizi, 2018). En la EHJ existe un predominio de crisis epilépticas (Rodríguez et al., 2013), además de un cuadro de rigidez y acinesia, lo que le diferencia de la forma adulta de la enfermedad, en la cual predomina inicialmente la corea (Pérez et al., 2019).

4.1.5.2. Trastornos psiquiátricos

Los síntomas psiquiátricos son muy comunes, manifestándose en el 33-76% de los pacientes en cualquier fase de la enfermedad (Espinoza et al., 2016). Suelen desarrollarse en las etapas más iniciales, pudiéndose manifestar incluso antes del inicio de los trastornos motores. Inicialmente, los pacientes presentan déficit de atención, impulsividad e irritabilidad, ésta última acompañada

de agresión e ira, ambos relacionados con la disfunción del lóbulo frontal (Ghosh y Tabrizi, 2018). Conforme progresa la enfermedad, aparecen otros síntomas como apatía, falta de creatividad e intuición (Ajitkumar y De Jesús, 2023). La apatía se relaciona con la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente, de forma que conforme avanza, tiende a empeorar, produciéndose una pérdida de interés generalizada. Los pacientes pueden desarrollar conductas obsesivas-compulsivas y, aunque en menor porcentaje, pueden presentar psicosis acompañada de alucinaciones. También son comunes los problemas tanto de hiposexualidad como de hipersexualidad (Ghosh y Tabrizi, 2018).

El trastorno psiquiátrico más común es la depresión y se ha relacionado con conductas suicidas. El suicidio se da casi en el 6% de los casos (Espinoza et al., 2016) y es la segunda causa de muerte en los pacientes con la enfermedad. Se llevó a cabo un estudio con 4117 pacientes con EH, de los cuales el 17.5% habían presentado conductas suicidas, mientras que el 10% lo había intentado (Ghosh y Tabrizi, 2018). Se han establecido dos etapas de la enfermedad donde existe una mayor probabilidad de suicidio. La primera de ellas se da tras recibir el diagnóstico de la enfermedad, mientras que la segunda etapa es consecuencia de la pérdida de autonomía y aumento de la dependencia del paciente (Ajitkumar y De Jesús, 2023).

4.1.5.3. Trastornos cognitivos

Los trastornos cognitivos son universales para todos los pacientes con la EH, sin embargo, existen variaciones individuales tanto en la manifestación como en la progresión de estos (Ghosh y Tabrizi, 2018). El deterioro cognitivo puede presentarse incluso antes de que los pacientes manifiesten trastornos motores. Estas alteraciones afectan principalmente a las funciones ejecutivas, pudiendo causar dificultad en la organización, planificación o realización de múltiples tareas (Ajitkumar y De Jesús, 2023). Además, estos síntomas incluyen alteraciones en el aprendizaje, memoria, atención y adaptación a los cambios en el entorno (Ghosh y Tabrizi, 2018). El progreso de la enfermedad conlleva un empeoramiento de estos síntomas que, finalmente, conducen a una inevitable demencia de tipo subcortical (Ajitkumar y De Jesús, 2023). La memoria a corto plazo también se ve deteriorada en la EH, generando problemas de aprendizaje y de retención de nueva información (Ghosh y Tabrizi, 2018). Las alteraciones cognitivas son la principal causa de traslado de estos pacientes a centros de cuidado (Espinoza et al., 2016).

Además de la triada de síntomas descritos, los pacientes con la EH pueden desarrollar otros síntomas. Entre estas alteraciones se encuentra la dificultad del habla como consecuencia de la disartria y el deterioro cognitivo, siendo realmente difícil la comunicación del paciente con sus familiares o cuidadores. Por otro lado, existe una alteración de la musculatura implicada en la

deglución (Ghosh y Tabrizi, 2018), produciendo en los pacientes pérdidas de peso involuntarias (Espinoza et al., 2016). Es por este motivo por el cual muchos pacientes requieren nutrición enteral. La falta de coordinación de los músculos de la boca y faringe pueden causar asfixia y neumonías, siendo ésta última una de las principales causas de fallecimiento de los pacientes (Ghosh y Tabrizi, 2018). Los trastornos del sueño y del ritmo circadiano también se han asociado a la EH, disminuyendo la calidad de vida de los pacientes (Espinoza et al., 2016). Las alteraciones en los movimientos oculares son bastante comunes, manifestándose a través de un enlentecimiento de los movimientos sacádicos (Neri et al., 2016).

4.1.6. Tratamiento farmacológico de la EH

Actualmente, a pesar de los múltiples estudios realizados, esta patología carece de tratamientos modificadores de la enfermedad. Es por este motivo por el cual el tratamiento establecido es de carácter sintomático, cuyo principal objetivo es paliar los síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos, encaminados a mejorar la calidad de vida de los pacientes, así como de sus familiares y cuidadores (Kim et al., 2021).

4.1.6.1. Síntomas motores

Como se describió anteriormente, la corea es el principal síntoma motor de la EH, por lo que las terapias actuales tienen como principal objetivo disminuir la neurotransmisión dopaminérgica para reducir este tipo de movimientos. Sin embargo, el tratamiento para síntomas como acinesia, disartria, distonía y disfagia es mucho más limitado (Kim et al., 2021).

Para el tratamiento de la hipercinesia se utilizan moduladores de la dopamina, antagonistas dopaminérgicos y fármacos anti glutamatérgicos (Kim et al., 2021).

Los fármacos moduladores de la dopamina utilizados son la tetrabenazina (TBZ) y la deutetabenazina. La tetrabenazina reduce los niveles de dopamina al inhibir de forma reversible el transportador de monoamina vesicular (VMAT2). Diversos ensayos demostraron la efectividad de este fármaco en la mejora de los síntomas coreicos (Kim et al., 2021). La principal desventaja de la TBZ son sus efectos adversos, entre los que destacan el síndrome neuroléptico maligno y la prolongación del intervalo QT. Además, la reducción de los niveles de serotonina puede aumentar la probabilidad de sufrir depresión (Gupta et al., 2022), mientras que el agotamiento de noradrenalina puede producir parkinsonismo (Kim et al., 2021). Por este motivo, la TBZ está contraindicada en pacientes con depresión o conductas suicidas (Gupta et al., 2022).

La forma deuterada de la TBZ es la deutetabenazina, la cual presenta una mayor relación riesgo-beneficio al presentar un mejor perfil farmacológico y menos efectos adversos. A pesar de que

este fármaco no ha demostrado aumentar el riesgo de depresión y suicidio (Kim et al., 2021), no se recomienda su uso en pacientes depresivos debido a la falta de datos sobre su seguridad. Al igual que la TBZ, este fármaco puede producir prolongación del intervalo QT y síndrome neuroléptico maligno (Gupta et al., 2022).

Los antagonistas dopaminérgicos utilizados en el tratamiento de la corea son los neurolépticos típicos y atípicos, los cuales bloquean la neurotransmisión dopaminérgica. De manera general, se prefiere el uso de neurolépticos atípicos sobre los típicos debido al menor riesgo de síntomas extrapiramidales, entre los que destacan la discinesia, parkinsonismo y distonía (Kim et al., 2021). Los antipsicóticos típicos más usados son el haloperidol y flufenazina, pero su eficacia en la reducción de la corea no está del todo clara (Gupta et al., 2022).

Por otro lado, los antipsicóticos atípicos utilizados para el tratamiento de la corea son la olanzapina, risperidona, quetiapina y clozapina (Kim et al., 2021). Diversos estudios han demostrado que estos fármacos mejoran los síntomas coreicos. Sin embargo, la clozapina se ha asociado a agranulocitosis y, junto a la quetiapina, presenta escasa afinidad por los receptores dopaminérgicos, de forma que su uso se ha limitado (Gupta et al., 2022).

Los fármacos anti glutamatérgicos utilizados en el tratamiento de la corea son la amantadina y el riluzol (Kim et al., 2021). La amantadina es un antagonista del receptor NMDA y parece ser útil en el tratamiento del Parkinson. Diversos estudios han demostrado que para tratar la corea de la EH se necesitarían altas dosis de este fármaco, por lo que su seguridad todavía es desconocida debido a la gran cantidad de efectos secundarios (Gupta et al., 2022). El riluzol presenta también propiedades anti glutamatérgicas y se ha demostrado la relación dosis-eficacia en el tratamiento de la EH. Sin embargo, presenta efectos adversos entre los que destacan el aumento del riesgo de suicidio (Kim et al., 2021).

Las benzodiacepinas pueden ser de gran utilidad en el tratamiento de la corea si va acompañada de síntomas como distonía, rigidez o mioclonías, siendo el clonazepam el fármaco de elección (Ghosh y Tabrizi, 2018).

4.1.6.2. Síntomas no motores

Para el tratamiento de la depresión se utilizan inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), como el citalopram y la fluoxetina (Ghosh y Tabrizi, 2018). Los antidepressivos tricíclicos pueden presentar beneficios en el tratamiento de la depresión, pero debido a sus efectos adversos son considerados fármacos de segunda línea. En el caso de que los ISRS no presentasen beneficio en

el paciente, se recomienda el uso de antipsicóticos atípicos como olanzapina, risperidona y clozapina (Kim et al., 2021).

La irritabilidad, apatía, psicosis y trastornos obsesivos-compulsivos también deben ser tratados. Para la apatía no hay un tratamiento exacto, pero se ha demostrado que una reducción de la dosis en los fármacos usados para la corea, siempre que ésta sea un síntoma menor, puede beneficiar la apatía. Para los síntomas de irritabilidad, se recomienda el uso de ISRS, mientras que en casos más graves se aconseja el uso de antipsicóticos atípicos. Para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo pueden utilizarse antiepilépticos estabilizadores del ánimo, mientras que en el tratamiento de la psicosis se recomienda el uso de olanzapina y risperidona. Estos dos últimos fármacos deben ser monitorizados por el riesgo de hipocinesia (Kim et al., 2021).

Antes de instaurar el tratamiento en el paciente, debe estudiarse el equilibrio beneficio-efectos adversos de los medicamentos mencionados. Además, debe realizarse una revisión periódica del tratamiento con el objetivo de obtener la máxima seguridad y eficacia (Ghosh y Tabrizi, 2018).

4.1.7. Tratamiento no farmacológico de la EH

La fisioterapia ha demostrado mejorar las alteraciones de la marcha y del equilibrio, dándole a los pacientes mayor autonomía al caminar. Además, se recomiendan las terapias del habla y del lenguaje para mejorar la comunicación del paciente, así como los trastornos de la deglución. La ayuda psicológica es esencial para los pacientes con la EH ya que pueden mejorar síntomas como la depresión, ansiedad y trastornos obsesivos-compulsivos a través de la terapia conductual. Es fundamental el apoyo psicológico para los familiares de los pacientes (Ghosh y Tabrizi, 2018). Es recomendable el asesoramiento nutricional con el objetivo de adaptar la dieta a las alteraciones de la deglución y prevenir la pérdida de peso de los pacientes (Espinoza et al., 2016).

El ejercicio físico ha demostrado tener beneficio sobre algunos trastornos psiquiátricos y cognitivos, reduciendo los síntomas y mejorando la salud mental de los pacientes. Además, permite la mejora del equilibrio y disminuye el riesgo de caídas (Suárez et al., 2015).

4.2. Posibles terapias futuras para la EH: el sistema CRISPR/Cas9

Las anomalías genéticas intervienen en varias enfermedades neurodegenerativas, para las cuales las opciones de tratamiento son escasas (Kolli et al., 2018). La terapia génica para el tratamiento de estas enfermedades supone hoy en día todo un desafío desde un punto de vista científico y ético (Duan et al., 2023).

Durante los últimos años, el desarrollo de la tecnología CRISPR/Cas9 y su aplicación en el estudio de enfermedades neurodegenerativas ha permitido obtener múltiples avances e información anteriormente desconocida (Gómez, 2022). Esta herramienta de edición genética ha cobrado especial interés como posible tratamiento de ciertas enfermedades neurodegenerativas debido a su eficacia, rentabilidad, facilidad de construcción y a su capacidad de editar varios genes a la vez (Kolli et al., 2018).

El sistema CRISPR/Cas es un sistema inmune adaptativo presente en bacterias y arqueas que permite la identificación y degradación de material genético exógeno (Chávez, 2018). Este sistema ha demostrado su aplicación en células eucariotas para la edición genética, permitiendo la inactivación e introducción de genes, así como la corrección de regiones mutadas presentes en el genoma (Kolli et al., 2018) (**Figura 7**).

La EH es consecuencia de una mutación autosómica dominante del gen HTT. Actualmente, este trastorno no posee tratamiento efectivo, además de que muchos de los mecanismos patogénicos de la enfermedad son todavía una incógnita. Esta patología podría ser la enfermedad neurodegenerativa idónea para aplicar la tecnología CRISPR/Cas9 como consecuencia de su causa genética. Diversos ensayos e investigaciones han permitido demostrar que el alelo mutado podría ser la principal diana en el enfoque terapéutico de la enfermedad (De Plano et al., 2022).

El sistema CRISPR/Cas9 es una tecnología de edición genética con un elevado potencial y una alta eficacia para ser utilizada en el tratamiento de la EH y otras enfermedades neurodegenerativas. Este sistema es capaz de inactivar de manera selectiva el gen HTT mutado y ha resultado eficaz en fibroblastos derivados de pacientes, en ratones transgénicos y en células madre pluripotentes inducidas diferenciadas humanas. Todos estos avances son fruto de estudios en animales e in vivo, pero aún no se han realizado ensayos clínicos en humanos. Además, se están llevando a cabo estudios en animales más grandes, tanto con métodos de administración viral como no viral. Estos estudios pueden ser clave ya que pueden abrir puertas para ser probado en pacientes humanos (Tabrizi et al., 2022).

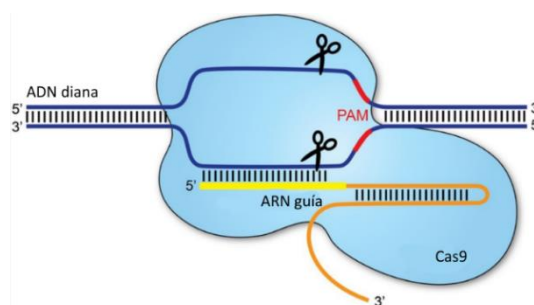


Figura 7: Mecanismo y componentes del sistema CRISPR/Cas9 (Redman et al., 2016)

La terapia génica utilizada en el tratamiento de la EH debe enfrentarse a diversos obstáculos, entre ellos la dificultad de los agentes terapéuticos empleados para alcanzar las zonas objetivo dentro del sistema nervioso central. Los principios terapéuticos expresados en la terapia génica presentan dificultades para atravesar la barrera hematoencefálica, además de no ser captados directamente por las neuronas. Por este motivo, actualmente se utilizan vectores virales adenoasociados (AVV) recombinantes, los cuales permiten una expresión efectiva y estable del gen. Entre las principales ventajas de los AVV recombinantes se encuentran la ausencia de patogenicidad y replicación en el huésped, además, no se integran en éste. La principal vía de administración de estos vectores se ha logrado mediante la infusión en el parénquima cerebral (Tabrizi et al., 2022).

De manera general, la EH afecta al cuerpo estriado, de forma que el objetivo principal de los AVV sería dicha zona. Sin embargo, esta patología puede afectar a otras áreas cerebrales, de forma que para obtener resultados eficaces la administración debería realizarse en múltiples zonas. A pesar de la aparente efectividad del uso de AVV en la terapia génica, estos vectores poseen limitaciones. Entre las limitaciones más importantes destacan la variabilidad de la distribución tisular, las respuestas inmunes del huésped y la incapacidad del ajuste de dosis individual (Tabrizi et al., 2022).

Una vez descrito el potencial del sistema CRISPR/Cas9 para ser utilizado en el tratamiento de la EH, se pasará a detallar sus principales aplicaciones en dicha enfermedad (Gómez, 2022).

En 2016, Shin y colaboradores elaboran una estrategia basada en la inactivación selectiva y permanente del alelo mutado del gen HTT sin afectar al alelo salvaje, con el objetivo de beneficiar trastornos hereditarios dominantes (Shin et al., 2016). Durante este estudio se identificaron pares de sitios PAM los cuales solo estaban presentes en el cromosoma mutado y no en el cromosoma normal de un paciente con la enfermedad. A continuación, se aplicó el sistema CRISPR/Cas9 utilizando fibroblastos del paciente con dos vectores distintos (cada uno expresaba una molécula de gARN) con el objetivo de editar el alelo mutado. Estos dos vectores fueron diseñados teniendo en cuenta los dos sitios PAM característicos del alelo mutante. Tras aplicar este sistema de edición genética, se observaron deleciones adyacentes a los sitios PAM mediadas por ambos gARN. Posteriormente, se comparó el genotipo de fibroblastos no tratados con fibroblastos derivados del proceso de edición, observándose un genotipo heterocigoto para la mutación de HTT y un genotipo homocigoto del alelo salvaje respectivamente (Gómez, 2022). Este hecho puso de manifiesto una reducción de los niveles de huntingtina mutante al suprimir la expresión del alelo mutado (Shin et al., 2016)

Otra de las aplicaciones del sistema CRISPR/Cas9 en la EH fue elaborada por Monteys y colaboradores en 2017. Esta estrategia presenta un enfoque muy similar al anterior con la principal diferencia de que la inactivación específica del alelo mutado se realizó in vitro e in vivo, utilizando fibroblastos y ratones transgénicos respectivamente (Gómez, 2022). Para la edición in vivo, se introdujeron en vectores recombinantes de virus adenoasociados (AVV) los elementos de edición y se inyectaron en el hemisferio derecho del ratón transgénico, el cual presentaba el alelo mutado humano, dejando el hemisferio izquierdo sin inyectar usándolo como control. Al cabo de tres semanas, los resultados de PCR revelaron la escisión del alelo mutado y, por ende, una disminución de ARNm de HTT en el hemisferio derecho, pero no en el izquierdo (Monteys et al., 2017). Esta estrategia puso de manifiesto la capacidad de la tecnología CRISPR/Cas9 in vivo para la corrección específica del alelo mutado (Gómez, 2022).

En 2019, Ekman y colaboradores aplicaron el sistema CRISPR/Cas9 utilizando la nucleasa Cas9 de *Staphylococcus aureus*, ya que debido a su pequeño tamaño puede introducirse junto con un gARN en un solo vector de virus adenoasociados. (AAV) (Gómez, 2022). Para la realización de este estudio se emplearon modelos de ratones R6/2, a los cuales se le inyectaron dichos vectores virales en el cuerpo estriado. Tras analizar los resultados se demostró que la interrupción del alelo mutado in vivo mediante CRISPR/Cas9 era capaz de reducir en un 50% las inclusiones neuronales tóxicas. Esto se tradujo en un aumento de la esperanza de vida de los ratones tratados, así como en una mejora de los déficits motores (Ekman et al., 2019). Estos resultados demuestran el potencial del sistema CRISPR/Cas9 para tratar la EH (Gómez, 2022).

Tras describir las aplicaciones de la tecnología CRISPR/Cas9, el siguiente paso será describir las contribuciones de este sistema en el desarrollo de líneas de investigación de la EH (Gómez, 2022).

En 2018, Yan y colaboradores reproducen el fenotipo patológico de la enfermedad de Huntington en animales superiores a través de la expresión endógena de las proteínas mutadas. A través del sistema CRISPR/Cas9, reemplazan el exón 1 del gen HTT normal por el exón 1 del gen HTT humano mutado en fibroblastos porcinos. Este proceso se realizó mediante transferencia nuclear somática, obteniendo el primer modelo knock-in de cerdo portador del exón 1 del alelo HTT humano mutado (Gómez, 2022). Las hembras portadoras (F0) fueron apareadas con cerdos con genotipo salvaje, generando cerdos F1. Posteriormente los cerdos F1 se cruzaron con hembras con genotipo salvaje produciendo la generación F2. Tanto la generación F1 como la generación F2 fueron positivas para la HTT mutada (Yan et al., 2018). Este estudio puso de manifiesto la transmisión de la mutación a través de la línea germinal (Gómez, 2022). El principal

descubrimiento de este estudio fue la presencia de neurodegeneración selectiva en los cerdos knock-in de las NEMs del estriado, similar a la presente en pacientes con EH (Yan et al., 2018).

Lopes y colaboradores, en 2020, elaboran un estudio de las alteraciones mitocondriales y metabólicas de la EH, así como la influencia de las deleciones del triplete CAG repetidas de HTT en células madre pluripotentes inducidas procedentes de un paciente con la enfermedad corregidas con CRISPR/Cas9. Posteriormente, evalúan la morfología de las mitocondrias de las células de un paciente con la enfermedad, presentando diferencias de tipo estructural respecto al grupo control. Finalmente, compararon las mitocondrias del modelo corregido con aquellas presentes en el modelo no corregido, demostrándose un aumento del número, funcionamiento y distribución de las mitocondrias al aplicar la tecnología CRISPR/Cas9 (Gómez, 2022). Los resultados de este estudio demuestran el potencial del sistema CRISPR/Cas9 para mejorar los déficits mitocondriales tras eliminar las secuencias repetidas CAG en el gen mutado, siendo una posible terapia para la EH (Lopes et al., 2020).

5) CONCLUSIONES

1) La prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas sufrirá un notable incremento debido al aumento de la esperanza de vida, por lo que se evidencia la necesidad de encontrar nuevas terapias que permita el tratamiento eficaz de estas enfermedades.

2) La EH supone un gran impacto tanto para los pacientes como para sus familiares, como consecuencia de sus manifestaciones clínicas, su carácter hereditario y duración.

3) Los tratamientos y enfoques terapéuticos actuales para la EH son únicamente de carácter sintomático, por lo que no existen todavía alternativas para su prevención ni para el control de su inevitable avance.

4) Tanto los tratamientos farmacológicos como no farmacológicos han permitido una notable mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Para lograrlo, se requiere la colaboración coordinada de múltiples profesionales que conozcan las necesidades de los pacientes.

5) Al tratarse de una enfermedad hereditaria autosómica dominante, es importante el diagnóstico preciso de esta patología. Un diagnóstico temprano permite a los pacientes el acceso al tratamiento lo más pronto posible, permitiendo un mejor control de los síntomas y, por tanto, favoreciendo su calidad de vida.

6) La aplicación del sistema CRISPR/Cas9 para el estudio de estas enfermedades, tiene como principal objetivo encontrar terapias eficaces que permitan disminuir la prevalencia de

enfermedades neurodegenerativas como es la EH. Esto es debido a la capacidad de este sistema para editar el genoma de manera selectiva y precisa.

7) A pesar de que la tecnología CRISPR/Cas9 todavía no ha sido empleada en humanos, los resultados de los estudios realizados en modelos animales brindan una gran esperanza de cara al futuro para el desarrollo de nuevas terapias.

Tras reflexionar sobre este tema, bajo mi punto de vista, el sistema CRISPR/Cas9 es una potencial herramienta que podría ser de gran utilidad en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Huntington. Con el uso de esta tecnología se podría disminuir la prevalencia de estas enfermedades, mejorando así la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, a pesar de los potenciales beneficios de la tecnología CRISPR/Cas9, es importante recalcar los problemas éticos que pueden surgir como resultado de su posible uso en humanos. Entre los problemas éticos que se plantean destaca su uso irresponsable, como por ejemplo la posibilidad de diseñar “bebés a la carta”, eligiendo o mejorando rasgos físicos y cognitivos. Por este motivo, considero que este sistema podría ser beneficioso siempre y cuando su uso sea exclusivo para el tratamiento de enfermedades incurables y bajo una normativa que permita garantizar su uso responsable, respetando los valores éticos de los seres humanos.

6) BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ajitkumar A, De Jesús O. Huntington Disease [en línea]. Florida: 2023. [Consultado en junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559166/>.
- 2) Álvarez González E, Álvarez González L, Macías González R, Pavón Fuentes N. Conceptos actuales sobre la función de los ganglios basales y el papel del núcleo subtalámico (NST) en trastornos del movimiento. *Rev Mex Neuroci*. 2001; 2 (2): 77-85.
- 3) Andhale R, Shrivastava D. Huntington's Disease: A Clinical Review. *Cureus*. 2022; 14(8): 1-7.
- 4) Arango Lasprilla JC, Iglesias Dorado J, Lopera F. Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión. *Rev Neurol*. 2003; 37 (8): 758-765.
- 5) Armstrong R. What causes neurodegenerative disease?. *Folia Neuropathol*. 2020; 58 (2): 93-112.
- 6) Arroyave P, Riveros M. Enfermedad de Huntington. *Univ Med*. 2006; 47 (2): 121-130.
- 7) Ávila Luna A, Bueno Nava A. Los ganglios basales: la participación dopaminérgica estriatal. *Investigación en Discapacidad*. 2014; 3 (1): 19-24.
- 8) Barazorda Ccahuana HL. Interacción de la región poliglutamínica de la proteína que genera la enfermedad de Huntington con osmolitos orgánicos, por métodos de bioinformática. [Tesis doctoral]. Perú: Universidad Católica de Santa María; 2013.

- 9) Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurociencia: Explorando el cerebro. 4ª ed. España: Masson; 2003.
- 10) Buffone G, Dalto C. Anatomía funcional del cuerpo estriado y la corteza cerebral: su relación con el movimiento. Comunicación presentada en el X Congreso Argentino de Educación Física y Ciencias. Universidad Nacional de la Plata. Argentina; 2013.
- 11) Cabrera López EL. Fisioterapia de la musculatura deglutoria en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con corea de Huntington. [Trabajo de fin de grado]. Las Palmas de Gran Canaria: Universidad de las Palmas de Gran Canaria; 2016.
- 12) Cáffaro Rovira, M, Magdalena Salom Castell M. Prevalencia y mortalidad de la enfermedad de Huntington a partir del registro poblacional de enfermedades raras de las Islas Baleares durante el periodo 2010-2013. Rev Esp Salud Pública. 2017; 91: 1-6.
- 13) Calvo Serrano S, Gutiérrez Tejedor D, Peracho Benito L, Ramos Hernández L, Sánchez Gómez B, Sandoica Expósito R. Búsqueda de agonistas de PPAR γ para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Dianas. 2018; 7 (1): 1-10.
- 14) Cantú Vallejo L, Montes Zapata DL. Estado nutricional en la enfermedad de Huntington. [Tesis doctoral]. Nuevo León: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2018.
- 15) Cascante Cerdas L. Análisis de un caso y revisión bibliográfica sobre síntomas psiquiátricos prodrómicos en la enfermedad de Huntington [Tesis doctoral]. Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2018.
- 16) Cattaneo E, Rigamonti D, Zuccato C. El enigma de la enfermedad de Huntington. Sci Am Mex. 2002; 287: 1-7.
- 17) Chávez Jacobo VM. El sistema de edición genética CRISPR/Cas y su uso como antimicrobiano específico. TIP. 2018; 21 (2): 116-123.
- 18) Cinthia Serrano MD. Ganglios basales. Kenhub. Neuroanatomía. 2023. Disponible en: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/ganglios-basales>
- 19) Cisbani G, Cicchetti F. An in vitro perspective on the molecular mechanisms underlying mutant huntingtin protein toxicity. Cell Death Dis. 2012; 3(8): 1-12.
- 20) Cubo E. La enfermedad de Huntington: un recorrido a través de la historia. Neurosci Hist. 2016; 4 (4): 160-163.
- 21) Culig L, Chu X, Bohr VA. Neurogenesis in aging and age-related neurodegenerative diseases. Ageing Res Rev. 2022; 78: 1-66.
- 22) De Plano LM, Calabrese G, Conocí S, Salvatore PPG, Salvatore O, Caccamo A. Applications of CRISPR-Cas9 in Alzheimer's Disease and Related Disorders. Int J Mol Sci. 2022; 23(15): 1-13.
- 23) Derrickson, B. Fisiología Humana. 1ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2018.

- 24) Deus J, Pujol J, Espert R. Memoria y ganglios basales: una revisión teórica. *Psicología Conductual*. 1996; 4 (3): 337-361.
- 25) Domínguez Sabaté S. Tratamiento del miembro superior parético mediante concepto Bobath. [Trabajo de fin de Grado]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2013.
- 26) Duan W, Urani E, Mattson MP. The potencial of gene editing for Huntington's disease. *TINIS*. 2023; 46 (5): 365-376.
- 27) Eileeng M, Herrera C, Montañó L, Martínez K, Meza M, Del Villar N et al. Current knowledge and future directions in Huntington's disease. *Arch Neurocienc Mex*. 2022; 27(4): 31-43.
- 28) Ekman FK, Ojala DS, Adil MM, Lopez PA, Schaffer DV, Gaj T. CRISPR-Cas9-Mediated Genome Editing Increases Lifespan and Improves Motor Deficits in a Huntington's Disease Mouse Model. *Molecular Therapy: Nucleic Acids*. 2019; 17: 829-839.
- 29) Espinoza Suárez NR, Palacios García J, Morante Osoreo MR. Cuidados paliativos en la enfermedad de Huntington: perspectivas desde la atención primaria de salud. *Rev Neuropsiquiatr*. 2016; 79 (4): 230-238.
- 30) Fernandes Leite J. La enfermedad de Huntington: una visión molecular. *Rev Neurol*. 2001; 32 (8): 762-767.
- 31) Fernández Tresguerres JA, Ariznavarreta C, Cachafeiro V, Cardinali D, Escrich E, Gil Lozaga P et al. *Fisiología Humana*. 3ª ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2005.
- 32) Fields E, Vaughan E, Tripu D, Lim I, Shrout K, Conway J. Gene targeting techniques for Huntington's disease. *Ageing Res Rev*. 2021; 70: 1-18.
- 33) Fundación Centro de Investigación Enfermedades Neurológicas (CIEN). Enfermedades Neurodegenerativas 2020/22. Año Internacional de la Investigación e Innovación. Disponible en: <https://www.fundacioncien.es/donaciones/enfermedades-neurodegenerativas-2020-ano-internacional-de-la-investigacion-e-innovacion>
- 34) Garcés M, Crespo Puras C, Finkel L, Arroyo Menéndez M. Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social. Informe documental, Universidad Complutense y Neuroalianza. Madrid. 2016; p.1-180.
- 35) García de Yébenes J, Hernández J, Cantarero. Progresos en la enfermedad de Huntington. En: Segovia de Aarana JM, Mora Teruel F, coordinadores. *Enfermedades neurodegenerativas*. Madrid: Farmaindustria; 2002. p.85-101.
- 36) Ghosh R, Tabrizi SJ. Huntington disease. En Geschwind DH, Paulson HL, Keln C, editores. *Handbook of Clinical Neurology*. Londres: Elsevier; 2018. p.255-278.

- 37) Gómez Fuentes S. Aplicaciones del sistema CRISPR/Cas9 en las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington. [Tesis de pregrado]. Puebla: Benemérita Universidad Autónoma de la Puebla; 2022.
- 38) Gupta H, Perkins W, Stark C, Kikkeri S, Kakazu J, Kayve A et al. Deutetrabenazine for the treatment of chorea associated with Huntington's disease. *Health Psychology Research*. 2022; 10(5): 1-10.
- 39) Jiménez Sánchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC. Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Cold Spring Haerb Perspect Med*. 2017; 7(7): 1-22.
- 40) Juan Sierra DF, Juan Sierra I, Caicedo Montaña CA, Mora Salazar JA, Tramontini Jens C. Anatomía básica de los ganglios basales. *Rev. Medica. Sanitas*. 2019; 22 (2): 66-71.
- 41) Jurcau AM. Molecular Pathophysiological Mechanisms in Huntington's Disease. *Biomedicines*. 2022; 10(6): 1-35.
- 42) Kim A, Lalonde K, Truesdell A, Gomes Welter P, Brocardo PS, Rosenstock TR et al. New Avenues for the Treatment of Huntington's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16): 1-50.
- 43) Koch ET, Raymond LA. Dysfunctional striatal dopamine signaling in Huntington's disease. *J Neurosci Res*. 2019; 97 (12): 1636-1654.
- 44) Kolli N, Lu M, Maiti P, Rossignol J, Dubar GL. Application of the gene editing tool, CRISPR-Cas9, for treating neurodegenerative diseases. *Neurochem Int*. 2018; 112: 187-196.
- 45) Lopes C, Tang Y, Anjo SI, Manadas B, Onofre I, de Almeida LP et al. Mitochondrial and Redox Modifications in Huntington Disease Induced Pluripotent Stem Cells Rescued by CRISPR/Cas9 CAGs Targeting. *Front. Cell Dev. Biol*. 2020; 8: 1-19.
- 46) Martínez Horta S. Correlatos neuronales y neuropsicológicos de las alteraciones cognitivas y conductuales en las fases prodrómica e inicial de la enfermedad de Huntington. [Tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2020.
- 47) Martínez Lazcano JC, Boll Woerhrlen MC, Hernández Melesio MP, Rubio Osornio M, Sánchez Mendoza MA, Ríos C et al. Radicales libres y estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas. *Mensaje bioquímico*. 2010; 34: 43-59.
- 48) Martínez Ramírez C. Alteraciones en la neurotransmisión y la bioenergética mitocondrial en el modelo murino R6/1 de enfermedad de Huntington. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2019.
- 49) Martínez Sepúlveda L. Estandarización de PCR para la detección de la mutación del gen HTT en la enfermedad de Huntington. [Tesis doctoral]. Chile: Universidad de Talca; 2019.
- 50) Meza Cano ME, García Talavera V. Enfermedad de Huntington variedad Westphal: Reporte de caso. *Rev Mex Neuroci*. 2015; 16 (3): 52-57.

- 51) Monteys AM, Ebanks SA, Keiser MS, Davidson BL. CRISPR/Cas9 Editing of the Mutant Huntingtin Allele In Vitro and In Vivo. *Molecular Therapy*. 2017; 25 (1): 12-23.
- 52) Neri Nani, G, López Ruiz M, Estrada Bellmann I, Carrasco H, Enríquez Coronel G, González Usigli H et al. Consenso Mexicano sobre el diagnóstico de la enfermedad de Huntington. *Arch Neurocién Mex*. 2016; 21 (1): 64-72.
- 53) Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C. El Sistema Nervioso Central Humano. 4ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2009.
- 54) Ospina García N, Pérez Lohman C, Vargas Jaramillo JD, Cervantes Arriaga A, Rodríguez Violante M. Ganglios basales y conducta. *Rev Mex Neuroci*. 2017; 18 (6): 74-86.
- 55) Parra Bolaños N, Benjumea Garcés JS, Tavera Gallego SY. Alteraciones Neurofisiológicas producidas por la Enfermedad de Huntington sobre la Calidad de vida. *Rev Chil Neuropsicol*. 2016; 11 (2): 45-50.
- 56) Pérez González V, De la Cruz Estrada E, Cervantes Arriaga A, Rodríguez Violante M. Frecuencia de los casos juveniles con enfermedad de Huntington en la población mexicana. *Rev Ecuat Neurol*. 2019; 28 (1): 26-31.
- 57) Redman M, King A, Watson C, King D. What is CRISPR/Cas9? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016; 101: 213-215.
- 58) Rodríguez Agudelo Y, Chávez Oliveros M, Ochoa Morales A, Martínez Ruano L, Camacho Molina A, Paz Rodríguez F. Malestar psicológico en portadores y no portadores de la mutación causante de enfermedad de Huntington y su relación con la carga de la enfermedad. *Neurología*. 2022; 1-9.
- 59) Rodríguez Escobar J, Del Moral Sánchez J, García-Ramos García R, Matías Guiu Guía J, Gómez Pastor I, Martín Acero T et al. Estrategias en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. 2016; 1-152.
- 60) Rodríguez Pupo JM, Díaz Rojas YV, Rojas Rodríguez Y, Rodríguez Batista Y, Núñez Arias E. Actualización en la enfermedad de Huntington. *CMM*. 2013; 17: 546-557.
- 61) Rosales Reynoso MA, Barros Núñez. Diagnóstico molecular de la enfermedad de Huntington. *Gac Méd Mex*. 2007; 144 (8): 271-273.
- 62) Rurico Ibarra G. Demostración de un periodo crítico de plasticidad nerviosa durante el desarrollo postnatal del cuerpo estriado de rata: Cambios permanentes del sistema colinérgico-dopaminérgico dependientes de la estimulación motora. [Tesis doctoral]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 1997.
- 63) Sáenz De Pipaón, I, Larumbe, R. Programa de enfermedades neurodegenerativas. *Anales Sis Navarra*. 2001; 24: 49-76.

- 64) Salamanca Gómez F. Avances en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas. *Gac Méd Mex.* 2001; 137 (5): 487-488.
- 65) Segovia de Arana JM. Enfermedades neurodegenerativas por proteopatías. En: Segovia de Arana JM, Mora Teruel F, coordinadores. *Enfermedades neurodegenerativas.* Madrid: Farmaindustria; 2002. p.9-20.
- 66) Shin JW, Kim KH, Chao MJ, Atwal RS, Gillis T, MacDonalds ME et al. Permanent inactivation of Huntington's disease mutation by personalized allele-specific CRISPR/Cas9. *Hum Mol Genet.* 2016; 25 (20): 4566-4576.
- 67) Snell RS. *Neuroanatomía Clínica.* 6ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2007.
- 68) Sociedad Española de Neurología. 11 de abril: Día Mundial del Parkinson. 2018; 1-3.
- 69) Sociedad Española de Neurología. 21 de septiembre: Día Mundial de la enfermedad de Alzheimer. 2016; 1-3.
- 70) Sociedad Española de Neurología: 21 de junio: Día Internacional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). 2022; 1-3.
- 71) Suárez Rojas JD, Vázquez Cerdas M, Álvarez Montoya B, Barboza Elizondo M. Propuesta de intervención fisioterapéutica en el hogar para pacientes con la enfermedad de Huntington. *Neuroeje.* 2015; 28 (1): 12-23.
- 72) Tabrizi SJ, Estevez Fraga C, Van Roon-Mon WMC, Flower MD, Scahill RI, Wild EJ et al. Potential disease modifying therapies for Huntington's disease, lessons learned and future opportunities. *Lancet Neurol.* 2022; 21 (7): 645-658.
- 73) Tasset I, Sánchez F, Túnez I. Bases moleculares de la enfermedad de Huntington: papel del estrés oxidativo. *Rev Neurol.* 2009; 49 (8): 424-429.
- 74) Torres Peraza JF. Estudio de los mecanismos implicados en la neurodegeneración estriatal en modelos murinos de la enfermedad de Huntington. [Tesis doctoral]. Barcelona; Universitat de Barcelona; 2007.
- 75) Urbanek A, Popovic M, Morató A, Estaña A, Elena-Real CA, Mier P et al. Flanking Regions Determine the Structure of the Poly-Glutamine in Huntingtin through Mechanisms Common among glutamine-rich human proteins. *Cell Press.* 2020; 28(7): 733-746.
- 76) Vázquez Cerdas M, Sevilla Acosta F, Gutiérrez Mata A, Morales Montero F, Cuenca Berger P. Enfermedad de Huntington infantil: reporte del primer caso en Costa Rica confirmado por análisis molecular. *Neuroeje.* 2016; 18-25.
- 77) Yan S, Tu Z, Liu Z, Fan N, Yang H, Yang S et al. A huntingtin knock-in pig model recapitulates features of selective neurodegeneration in Huntington's disease. *Cell.* 2019; 173 (4): 989-1002.