



BUAP

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA.**

**FACULTAD DE MEDICINA.
LICENCIATURA EN BIOMEDICINA.**

**INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA.
LABORATORIO DE NEUROFISIOLOGÍA DE LA
CONDUCTA Y CONTROL MOTOR.**

**LAS LEUCODISTROFIAS HUMANAS. LA RATA
TAIEP COMO UN MODELO PARA SU ESTUDIO.**

TESIS

Que para obtener el grado de:

LICENCIADO EN BIOMEDICINA

Presenta:

Aurelio Escalante Rodríguez

Director de Tesis:

Dr. José Ramón Eguibar Cuenca.

Puebla, Puebla.

Noviembre, 2021.



Índice de contenido

Agradecimientos	3
Resumen.....	4
Introducción.....	6
Justificación.....	18
La rata <i>taiep</i> como un modelo de leucodistrofias.....	19
Las leucodistrofías.	27
Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD, de sus siglas en inglés).....	30
La enfermedad del cuerpo poliglucosano del adulto (APBD, de sus siglas en inglés). 31	
El síndrome de Aicardi-Goutières.....	32
La enfermedad de Alexander (AxD).....	33
La enfermedad de Canavan.	34
El síndrome de ataxia infantil con una hipomielinización del sistema nervioso central, o enfermedad con desaparición de la materia blanca.	35
La xantomatosis cerebrotendinosa.....	38
La hipomielinización con anomalías del tronco encefálico y de la médula espinal y espasticidad de las piernas (HBSL, de sus siglas en inglés).	39
La enfermedad de Krabbe o leucodistrofia de células globoides.	40
La leucodistrofia metacromática.	41
La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher.	42
Las leucodistrofías relacionadas con trastornos de la ácido ribonucleico polimerasa III.	43
Las tubulopatías y las leucodistrofías.	44
Caracterización del mutante <i>taiep</i> como un modelo de la enfermedad con hipomielinización y atrofia de los ganglios basales y del cerebelo.	49
Alteraciones de la mielina adquiridas: esclerosis múltiple como una enfermedad prototípica inflamatoria de la sustancia blanca.....	54
Conclusiones.....	60
Perspectivas.....	63
Bibliografía.....	64
Anexos: Infografía de leucodistrofias.	75

Agradecimientos

A mis padres y hermanos, por haberme brindado siempre todo el apoyo y motivación para poder lograr mis objetivos, por no dudar de mis habilidades y confiar en mí.

A mi director de tesis, Dr. José Ramón Eguibar Cuenca, por toda su atención y conocimientos brindados para poder realizar esta tesis, además de formarme académicamente para obtener este grado.

A mis revisores: Dra. Amira del Rayo Flores Urbina y al Dr. Celso Cortés Romero, por sus apropiadas observaciones que me ayudaron a mejorar la tesis.

Resumen

Las leucodistrofias son enfermedades genéticas que afectan a la mielina en el sistema nervioso central (SNC). Las enfermedades de la mielina se deben a causas genéticas denominadas leucodistrofias o adquiridas de causa infecciosa, inflamatoria e inmunológica. La mielina es la cubierta protectora, a la cual, normalmente se le denomina vaina de mielina, rodea las fibras nerviosas del cerebro, los nervios ópticos y la médula espinal. El daño a la mielina produce una disminución de la velocidad de conducción y pérdida de la sincronía, y puede incluso bloquearse, lo que genera diversos problemas neurológicos. Los axones mielinizados conforman la denominada sustancia blanca del cerebro. Existen otras enfermedades que afectan a la mielina, sin embargo, son debidas a trastornos de naturaleza inflamatoria o mediada por el sistema inmune, como es el caso de la esclerosis múltiple.

Las enfermedades de la mielina se presentan en una tasa de 1 por cada 7,500 nacidos vivos en Estados Unidos de Norteamérica, de los cuales, menos de la mitad reciben un diagnóstico genético específico. En México, se consideran como enfermedades raras, debido al bajo número de casos reportados individualmente, sin embargo, en conjunto, podrían afectar un amplio número de personas; no existe un reporte que englobe el número total de casos de todas las leucodistrofias, sólo se reportan casos de manera independiente. Según la Secretaría de Salud (2020); UNAM (2017), en México existían más de 20 mil casos de Esclerosis múltiple en todo el país, que si bien, no es considerada una leucodistrofia, si es una enfermedad que afecta a la mielina. Existen otros tipos de leucodistrofias que afectan principalmente a los adultos, sin embargo, pueden ocurrir a cualquier edad, también caracterizarse sólo por afectación cerebral o presentar signos como afectación hepática o retinopatía, pérdida del tono muscular, el habla, problemas de equilibrio y movilidad entre otros. La fisiopatología de las leucodistrofias no es del todo conocida, sin embargo, se ven afectadas células no neuronales como son los astrocitos y los oligodendrocitos, los cuales pueden generar daños adicionales a los de mielina.

La rata *taiep* se caracteriza por presentar un temblor fino al mes de edad; ataxia a los cuatro meses de edad; episodios de inmovilidad con un pico de susceptibilidad entre los 8-9 meses de edad; convulsiones audiogénicas y parálisis del tren posterior, después de los diez meses de edad. Lo anterior es debido a que presenta una hipomielinización, seguida de una desmielinización progresiva, pero con una sobrevida normal de 24 meses.

Debido a que existen muchas leucodistrofias, se deben realizar diferentes tipos de exámenes como son: la imagenología por resonancia magnética (RM), tomografía axial computarizada (TAC/TC), exámenes físicos y neurológicos, pruebas genéticas y de laboratorio para buscar las causas de esta pléyade de enfermedades de la mielina. La detección temprana es importante para llevar un tratamiento efectivo, el cual abarca desde tratamientos farmacológicos para los síntomas clínicos, hasta el trasplante de células madre o de médula ósea; o bien el uso de terapia génica incluyendo el uso de la metodología CRISP/Cas9 para modificación a nivel genético, dependiendo del tipo de la leucodistrofias. La biomedicina es un campo que puede aportar nuevos conocimientos a través de los orígenes de estas patologías y de nuevas opciones terapéuticas; que son la base de la medicina traslacional, que lleva de manera mediata los hallazgos obtenidos en el laboratorio hacia el lado de la cama de los pacientes. Es en este punto que la rata *taiep* es una herramienta muy útil para evaluar las diferentes opciones de tratamiento, así como nuevas pruebas diagnósticas e inclusive el uso de todas las nuevas opciones de terapias génicas.

Introducción

La mielina: Conceptos básicos y generalidades.

La neurona está constituida por un soma o cuerpo celular con ramificaciones cortas llamadas dendritas y una prolongación larga llamada axón que se ramifica en las terminaciones axónicas, las cuales terminan en los botones sinápticos. El citoplasma del axón se denomina axolema, y está rodeado por una vaina de mielina rica en lípidos (véase Figura 1; Brüel et al., 2015). El axón es el encargado de la conducción del impulso nervioso desde el soma hasta los botones sinápticos, siendo la vaina de mielina la estructura que acelera la velocidad de conducción de los potenciales de acción, generados por la integración sináptica en el soma neuronal (Hall et al., 2017; Otero et al., 2018).

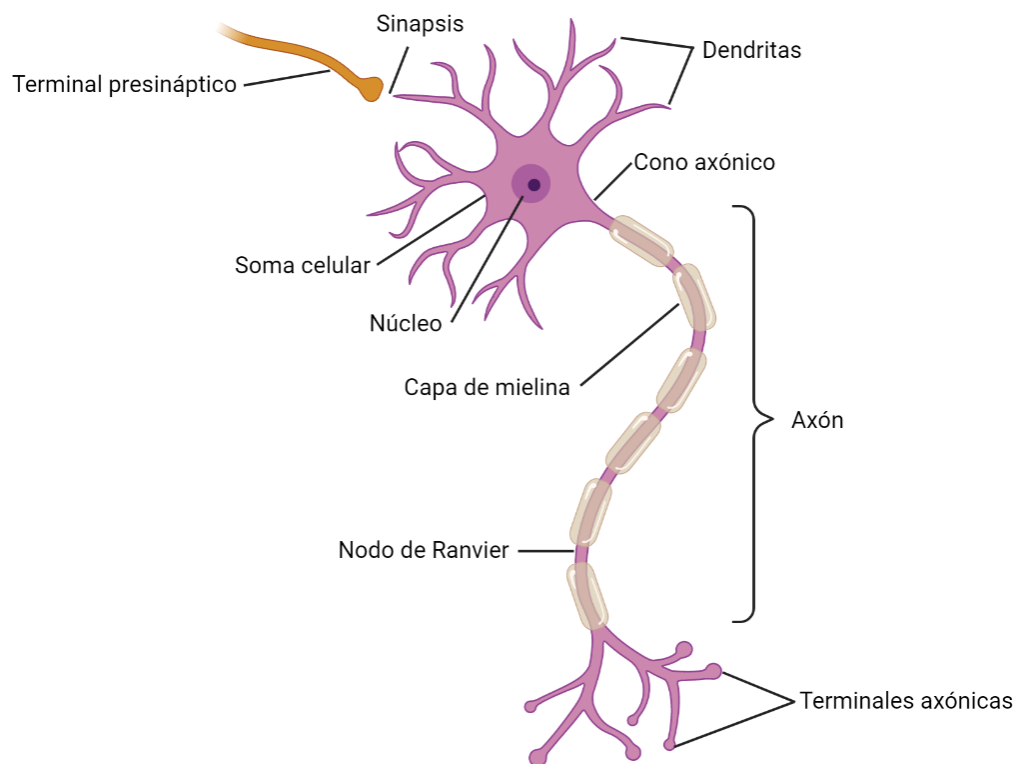


Figura 1. Morfología de la neurona. Note que las dendritas son la vía de entrada de la información proveniente desde otras neuronas, el soma integra la información y es conducida hacia las terminales axónicas. Imagen adaptada de Boron y Boulpaep (2017).

La mielina es una sustancia que se encuentra formada principalmente por lípidos y proteínas, además de cantidades pequeñas de polisacáridos, sales y agua. El rol de la mielina es la de una capa aislante que rodea a los axones de las fibras nerviosas y acelera la velocidad de conducción de los potenciales de acción (Ross y Pawlina, 2015).

La mielina forma capas sucesivas aislantes alrededor del axón, las capas son de extrema importancia pues permiten una rápida propagación del potencial de acción a lo largo del axón. La mielina actúa como un aislante que evita el flujo de iones a través de ella, por consiguiente, los potenciales de acción se producen únicamente a nivel de los nodos de Ranvier (véase Figura 2; Hall et al., 2017).

La mielina que sufre una lesión puede recuperarse gracias a que se pueden generar nuevos oligodendrocitos; sin embargo, esta regeneración no es total. Los oligodendrocitos se originan a partir de las células precursoras de los oligodendrocitos (CPO). Esta regeneración de mielina es más evidente en el sistema nervioso periférico, donde la mielinización se lleva a cabo por medio de las células de Schwann. La composición bioquímica de las membranas mielínicas de los oligodendrocitos, es diferente en el sistema nervioso central, respecto de la que se genera por las células de Schwann en el sistema nervioso periférico (véase Tabla 1; Boron y Boulpaep, 2017; Hall et al, 2017) .

Tabla 1. Proteínas presentes en la mielina del sistema nervioso central y periférico.

Proteína	SNC. % del total de proteínas de mielina.	SNP. % del total de proteínas de mielina.
MBP	30	< 18
PLP	50	< 0.01
MAG	< 1	< 50.1
CNP	< 4	< 50.4
P ₀	< 0.01	> 50
P2	< 1	1-15
PMP22	< 0.01	5-10
MOG	< 0.05	< 0.01

MBP, proteína básica de la mielina; PLP, proteína proteolipídica; MAG, glicoproteína asociada a la mielina; CNP, nucleótido cíclico fosfodiesterasa; P₀, proteína 0; P2, proteína 2; PMP22, proteína de mielina periférica de 22 Kilodaltones; MOG, glicoproteína de mielina/oligodendrocito. Modificado de Bouron y Boulpaep (2017).

Existen diversos mecanismos por los cuales puede dañarse o verse comprometida la estructura de la mielina, de forma directa o indirecta (Curiel et al., 2017; Paul et al., 2019); tales mecanismos pueden deberse a enfermedades autoinmunes, en las cuales, el propio sistema inmunitario ataca la mielina; también daños específicos a los oligodendrocitos, o bien, por enfermedades congénitas que afectan a los lípidos y a las proteínas que forman la vaina de mielina (Curiel et al., 2017; Paul et al., 2019).

Existen diversas enfermedades de la mielina que alteran o afectan la estructura y función de esta. Las enfermedades desmielinizantes son un grupo de enfermedades que involucran la pérdida de la mielina, cuyas manifestaciones clínicas dependen de la localización del daño en el sistema nervioso (García y Lebieziejewski., 2010).

Las leucodistrofías son enfermedades genéticas que suelen aparecer en la etapa infantil, aunque no son exclusivas de la infancia, y podrían aparecer en todas las

edades, afectan la denominada sustancia blanca del sistema nervioso (van der Knaap et al., 2019).

Se definen a las leucodistrofías como todos aquellos trastornos de origen genético que afectan de manera selectiva y primaria a la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC), sin importar el componente estructural afectado y al proceso fisiopatológico que le subyace. Las leucoencefalopatías son todos aquellos trastornos primarios de la sustancia blanca del SNC, ya sean que estos sean de origen genético, o bien, adquiridos (van der Knaap et al, 2019).

Entre los principales signos clínicos de las leucodistrofías se encuentra, alteraciones en la marcha, en el lenguaje, así mismo en la capacidad visual y/o auditiva (Helman et al., 2015; Otero et al., 2018).

Durante muchos años, las células gliales del sistema nervioso central no se habían estudiado de manera detallada, por lo que se desconocían muchas de sus funciones. Es gracias al desarrollo de nuevas tecnologías, que se han realizado nuevos hallazgos y obtenido nueva información, mejorando así la comprensión de las células gliales y su rol en el funcionamiento del SNC desde el nivel sináptico, hasta el de los circuitos neuronales (Armin Nave, 2010).

Adicionalmente a las neuronas, en el tejido nervioso se encuentran distintos tipos de células de sostén, denominadas genéricamente como neuroglia, y la cual se conforma por: los oligodendrocitos, los astrocitos, la microglía y las células endoteliales (Brüel et al., 2015). Las neuronas, los astrocitos, los oligodendrocitos y las células endoteliales derivan de células madre localizadas a nivel del tubo neural en desarrollo (Ross y Pawlina, 2015).

Las células de Schwann: Son un tipo de célula que se desarrollan a partir de la cresta neural, forman las vainas de mielina periférica, compuesta principalmente por colesterol, fosfolípidos y un grupo de proteínas de mielina específicas (véase Tabla 1). Los axones que cuentan únicamente con una vaina de Schwann, se denominan amielínicos, cuya velocidad de conducción del potencial de acción es de entre 0.2 hasta 2 metros por segundo; morfológicamente presentan un núcleo aplanado y alargado (Brüel et al, 2015). Cada segmento de mielina cubre aproximadamente 0.1 milímetro de membrana del axón. Es la cantidad de capas de mielina que forma la célula de Schwann, lo que determina el diámetro del axón. El espesor de la vaina de mielina, se encuentra regulado por un factor de

crecimiento llamado neuroregulina (Ngr1), por lo que existe una asociación estrecha entre la función y la morfología axonal (Brüel et al., 2015; Ross y Pawlina, 2015).

Los oligodendrocitos: Existen dos tipos de estas células: los oligodendrocitos satélite, que se localizan en la sustancia gris, y los oligodendrocitos interfasciculares, que se encuentran en la sustancia blanca. Estas células son las responsables de mielinizar los axones de las neuronas en el sistema nervioso central, pueden formar vainas de mielina con varias fibras nerviosas (Brüel et al., 2015). Los oligodendrocitos se adhieren a los axones de las neuronas gracias a la combinación de una regulación local de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular (Ross y Pawlina, 2015). Existen cuatro tipos de oligodendrocitos que se pueden agrupar en dos grupos: oligodendrocitos tipo I y II que son de maduración temprana, y están menos afectados en la rata *taiep*; y los oligodendrocitos III - IV, que son de maduración tardía (Eguibar et al., 2014).

Los astrocitos: Son células con forma de estrella, desempeñan un papel importante en el desarrollo del SNC, ya que dirigen la migración de neuronas recién formadas, hasta sus sitios de destino finales (Brüel et al., 2015). Regulan el ambiente externo de las neuronas del SNC, así como las concentraciones de potasio en el compartimento extracelular del encéfalo (Ross y Pawlina, 2015). Los astrocitos se caracterizan por la expresión específica de la proteína ácida fibrilar glial (PAFG), que es útil para su identificación (Brüel et al., 2015). Existen dos tipos de estas células, los astrocitos fibrosos en la sustancia blanca, y los astrocitos protoplasmáticos en la sustancia gris (Ross y Pawlina, 2015). Este tipo de células gliales son incapaces de producir potenciales de acción, se comunican solamente por señalización de mediadores específicos para soportar la actividad neuronal. Adicionalmente, son capaces de almacenar glucógeno como fuente de energía para las neuronas; otra característica importante, es que forman el tejido cicatricial del cerebro, toman el lugar del tejido dañado, y la cantidad de PAFG aumenta, y puede ser evaluada en diversos estudios neurohistológicos (Brüel et al., 2015). Podemos resumir que los astrocitos brindan un soporte estructural, son un sostén metabólico y ofrecen protección a las neuronas (Ross y Pawlina, 2015).

La microglía: son las células de defensa que se derivan de los precursores de macrófagos mesodérmicos, específicamente, de las células progenitoras de granulocitos y monocitos (Ross y Pawlina, 2015) . Se encuentran distribuidas en todo el sistema nervioso central. Los microgliocitos residentes, son los que ya se han diferenciado a partir de monocitos migrantes. Cuando se presenta daño al tejido nervioso, los microgliocitos residentes pasan a ser microgliocitos reactivos, los cuales tienen la capacidad de fagocitar y actuar como células presentadoras de antígenos. Estas células gliales, generan señales mediadas por citosinas (Brüel et al., 2015).

Las células ependimarias: Es el epitelio simple cúbico que recubre las cavidades del sistema nervioso central, denominados ventrículos. En los ventrículos cerebrales, este tipo de células forman los plexos coroideos, cuya función principal es la de secretar el líquido cefalorraquídeo (Brüel et al., 2015). La superficie de las células ependimarias cuenta con cilios, lo que les ayuda al transporte del líquido cefalorraquídeo. En la base del tercer ventrículo existen células llamadas tanicitos, estas cuentan con largas prolongaciones que van al interior del tejido encefálico, hasta la piamadre, donde hacen contacto con los vasos sanguíneos, y cuya función es regular el paso de moléculas transportadas por la sangre (Brüel et al., 2015).

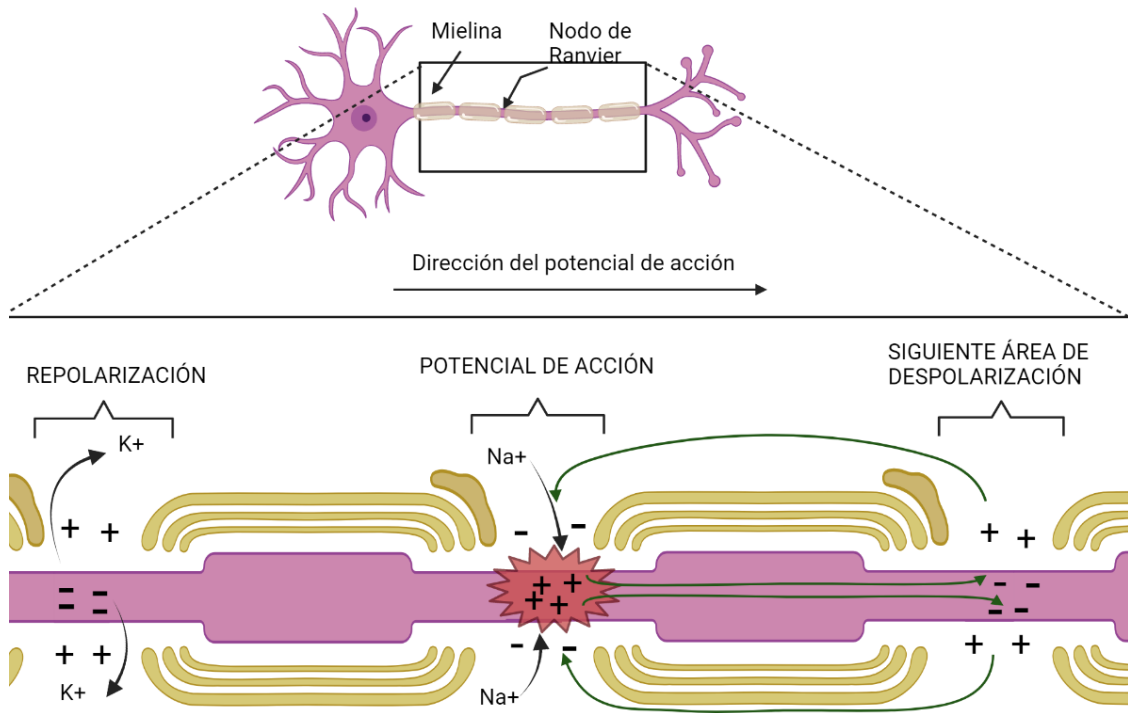


Figura 2. Potencial de acción saltatorio a lo largo de un axón mielinizado. Note que las capas de mielina en amarillo permiten una distribución asimétrica de los canales de sodio (Na^+) y de potasio (K^+) voltaje-dependientes. Figura adaptada de Barret et al (2013).

Desarrollo del sistema nervioso central.

El neurodesarrollo es una referencia para el crecimiento somático y la maduración de las neuronas, con diversas características anatómicas y fisiológicas a lo largo de la vida. Esto es particularmente útil cuando se comparan animales con diferentes antecedentes genéticos que pueden tener afectado su desarrollo neurológico del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico o ambos (Neman y de Vellis, 2008; Sousa et al., 2017), la formación de las capas de mielina y de la glía, esta última ofrece apoyo físico y orientación para el desarrollo de los nuevos dominios neuronales (Neman y de Vellis, 2008).

Los oligodendrocitos se originan del cordón ventral espinal en el telencéfalo ventral y forman las llamadas células precursoras restringidas a la glía, las cuales se diferencian hacia astrocitos y oligodendrocitos, y son de importancia para el neuroepitelio debido a que migran a la zona subventricular (véase Figura 3). La proliferación de neuronas o de las células gliales del cuerpo caloso, del cuerpo estriado y de la corteza cerebral, sus alteraciones afectan la producción de células gliales normales, además de la maduración celular y la formación de una vaina de mielina madura (Marshall et al, 2003).

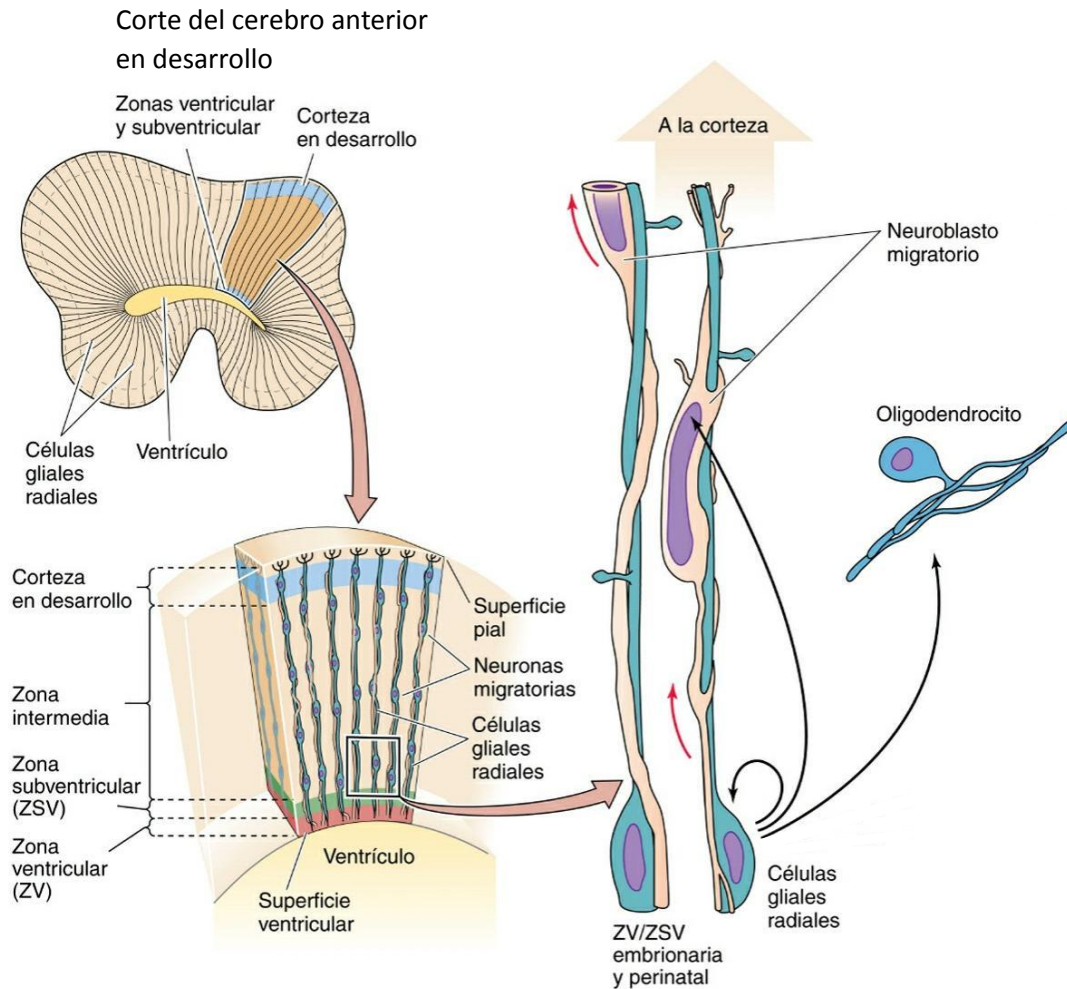


Figura 3. Disposición de células gliales radiales y de las neuronas que migran. En la parte superior se muestra la zona ventricular y subventricular en un corte coronal del lóbulo occipital. En la parte inferior se muestra ampliada la zona subventricular, donde se encuentran las células germinales que dan origen a las neuronas y a las células gliales radiales, las cuales son capaces de producir oligodendrocitos. Imagen modificada de Boron y Boulpaep (2017).

La compactación de la vaina de mielina coincide con la expresión de proteínas transmembranales específicas de la mielina, como son: la proteína 0 (P_0), la proteína mielínica periférica de 22 kDa (PMP22) y la proteína básica de mielina (MBP). La P_0 es una molécula de adhesión celular que produce uniones fuertes entre las dos capas de membrana opuestas, y es fundamental en la mielina periférica. En el sistema nervioso central, son la proteína proteolípídica (PLP), la glucoproteína oligodendrocítica específica de la mielina (MOG) y la glucoproteína mielínica de oligodendrocito (OMgp) las que cumplen estas

funciones, también están presentes los gangliósidos de mielina (GQ1b), la sulfátida de la glicoproteína asociada a la mielina (MAG), como se ilustra en la Figura 4 (Ross y Pawlina, 2015).

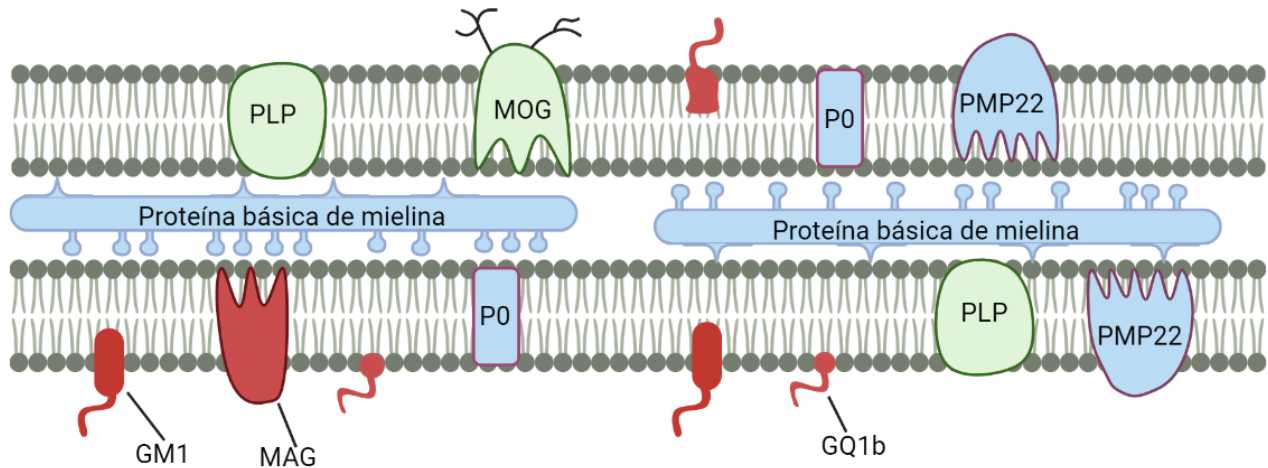


Figura 4. La arquitectura molecular de la vaina de mielina y las proteínas más relevantes. Se muestra la mielina del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP). Las proteínas del SNC se muestran en verde, y las proteínas del SNP en color azul, y las proteínas presentes en ambos, son rojas. MAG (glicoproteína asociada a la mielina), PLP (proteína proteolípídica), MOG (glicoproteína oligodendrocítica de la mielina), PMP (proteína de la mielina periférica 22), P0 (proteína 0 del SNP), GM1 (gangliósido tipo 1), GQ1b (gangliósido tetra-ceramida), Cx32 (conexina 32). La figura fue adaptada de Hauser, Prusiner et al (2015).

Las fibras nerviosas se clasifican por su diámetro, entre mayor sea este valor más rápido es su conducción (véase Tabla 2). De igual manera se clasifican de acuerdo con la función que tienen cada una de ellas. Las fibras de tipo la relacionadas con el músculo esquelético, a nivel del huso muscular, el órgano tendinoso de Golgi a nivel muscular con fibras Ib; las fibras A β están relacionadas con el sistema sensorial de vibración y el tacto fino; las fibras A γ con la función motora a nivel del huso muscular y la función sensitiva con la presión profunda y el tacto. Por otra parte, las fibras A δ y C están relacionados con el dolor y la picazón; las fibras de tipo C con el dolor sordo y la sensación térmica (Hall et al., 2017).

Tabla 2. Clasificación de las fibras nerviosas de acuerdo con su grosor y función en el sistema cutáneo.

Tipo o clase	Característica por la presencia o no de mielina	Categoría: gruesa o delgada	Función	Diámetro (μm)	Velocidad de conducción (m/s)	Clasificación de los axones sensitivos desde el músculo y el tendón
Aα	Mielínica	Gruesa	Aferencias sensoriales de las terminaciones cutáneas	13-20	80-120	Ia (sensoriales desde las fibras del huso muscular) Ib (sensoriales desde los órganos tendinosos de Golgi)
Aβ	Mielínica	Gruesa	Aferencias sensoriales desde mecanorreceptores de la piel	6-12	35-75	II
Aδ	Mielínica	Delgada	Aferencias sensoriales desde receptores de fibras de dolor agudo	1-5	5-30	III
B	Mielínica	Delgada	Neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo	1-3	3-15	
C	Amielínica		Aferencias sensoriales desde receptores del dolor difuso y el prurito	0.2-1.5	0.5-2.5	IV

La clasificación A-C fue presentada por Joseph Erlanger y Herbert Gasser. La clasificación I-IV fue propuesta por Sir Charles S. Sherrington. Únicamente se aplica a los axones sensoriales y a aquellos procedentes de músculos y tendones. Modificado de Bouron y Boulpaep (2017).

Tabla 3. Clasificación de los nervios en el sistema motor.

I	Ia: Fibras aferentes del huso muscular. Inervan las fibras de bolsa nuclear dinámica, fibras de bolsa nuclear estática y fibras de cadena nuclear.
	Ib: fibras nerviosas sensitivas de los órganos tendinosos de Golgi, son mielinizadas y de contracción rápida.
II	De husos musculares o de propioceptores. Terminaciones sensitivas aferentes mielinizadas de mediano diámetro.
III	Fibras del sistema adrenérgico
IV	Dolor

Clasificación según Sir Charles S. Sherrington. Adaptado de Barret et al. (2013); Bouron y Boulpaep (2017).

Justificación.

Las enfermedades desmielinizantes se deben a una deficiencia de la mielina en el sistema nervioso, y puede deberse a diferentes enfermedades congénitas, agrupadas en las distintas leucodistrofías o bien, ser las adquiridas por exposición a agentes químicos, radiaciones, trauma, infecciones debidas a bacterias, virus u hongos; o bien deberse a distintas enfermedades de origen inmune. El presente trabajo tiene como objetivo analizar las características más relevantes de las distintas leucodistrofías, entre las que se abordan su etiología y fisiopatología, los exámenes de diagnóstico y su tratamiento farmacológico o terapias innovadoras, como las genéticas. En los dos últimos años en el Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor del Instituto de Fisiología, se ha descrito que las bases genéticas y de imagenología cerebral empleando la resonancia magnética que son las ratas *taiep* son el único modelo disponible de la leucodistrofia humana denominada hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y cerebelo (H-ABC, de sus siglas en inglés).

La rata *taiep* como un modelo de leucodistrofias.

La rata *taiep* se obtuvo de un pie de cría de ratas de la cepa Sprague-Dawley, originalmente provenientes del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. Las ratas se obtuvieron como una mutación espontánea en la generación F₄, para obtener mediante cruzamiento endogámico una sublínea con una alta frecuencia de bostezo espontáneo, denominadas high-yawning (HY, de sus siglas en inglés; Urbá-Holmgren et al., 1990).

La patología se hereda con un patrón autosómico recesivo, en el cual los sujetos desarrollan un síndrome neurológico progresivo caracterizado por temblor al primer mes, ataxia a los 4 meses, episodios de inmovilidad con un pico entre los 8-9 meses de edad, epilepsia de tipo audiogénica y parálisis de las patas traseras en animales mayores a 12 meses, siendo su nombre el acrónimo de las iniciales de estos síntomas: temblor, ataxia, inmovilidad, epilepsia y parálisis (Holmgren et al., 1989).

Ningún signo neurológico o características físicas permiten la identificación de los mutantes antes de la aparición del temblor, que se hace evidente durante el destete de las crías a los 21 días de edad (Holmgren et al., 1989). El temblor es fino, involucrando la cola y la parte proximal de las patas traseras. La amplitud del temblor aumenta con la edad, asimismo disminuye en su frecuencia, adquiere una característica francamente oscilatoria a partir del tercer mes de edad (Holmgren et al., 1989).

Para el cuarto mes, la ataxia locomotora es evidente. En las ratas mayores de 6 meses se provocan episodios de inmovilidad tónica al manipularlos para la limpieza de las jaulas de vida, o al reabastecerse su alimento. Los episodios de inmovilidad se caracterizan por pérdida de los reflejos de soporte postural, inmovilidad tónica y bradipnea que persiste en promedio por 30 segundos, los animales se recobran espontáneamente y presentan un pico de susceptibilidad entre 8 a 9 meses de edad (Cortés et al., 2005).

Las ratas *taiep* presentan crisis convulsivas tónico-clónicas de manera progresiva desde 12.5% a los 3 meses alcanzando un 66% en ratas macho de un año de edad. Las crisis fueron inducidas por una chicharra a 60 decibeles

(dB) de intensidad, y con un amplio rango de frecuencias, entre los 2 a 6 meses de edad, y posteriormente a partir de los 12 meses de edad desarrollan parálisis del tren posterior (Holmgren et al., 1989). Sin embargo, las ratas *taiep* tienen una sobrevivencia igual a una rata normal de alrededor de dos años (Eguibar et al., 2014).

En la rata *taiep* a los dos meses de edad, la mielina está presente en toda la médula espinal, pero en menor cantidad, esto es, hay una hipomielinización que afecta más al fascículo gracilis, los tractos corticoespinales y los nervios ópticos (Lunn et al., 1997). A los doce meses, la mielina se ha perdido en gran medida en estos tractos de la médula espinal y también en el cerebelo, el cuerpo caloso y en los nervios ópticos, siendo el fascículo gracilis y el tracto corticoespinal los más afectados a nivel de la médula espinal, ya que los axones en estos tractos son de menor diámetro que en el resto de los haces y cintillas nerviosas. La mielinización en estos axones ocurre más tardíamente que en los tractos largos en la médula espinal, como el retículo-espinal o vestíbulo-espinal que se encuentran menos afectados (Duncan et al., 1992).

Los oligodendrocitos desarrollan una anomalía celular única, que se caracteriza por la acumulación de microtúbulos en todo su citoplasma. Se ha propuesto que el defecto microtubular en los oligodendrocitos, da como resultado la interrupción del proceso normal de mielinización y eventualmente conduce a una falla del mantenimiento de las vainas de mielina (Duncan, et al., 1992; Couve et al., 2016; Krsulovic et al., 1997).

Al analizar la densidad de los axones en la médula espinal y en las raíces nerviosas se observaron axones grandes e hinchados, rodeados por una fina vaina de mielina que contenía acumulaciones de microtúbulos, formación de esferoides, con acumulación de orgánulos que incluyen lisosomas y mitocondrias; lo cual no se observó en las células de Schwann examinadas, por lo que la patología es específica de los oligodendrocitos y se limita al SNC (Duncan, et al., 1992).

En los oligodendrocitos existen asociaciones entre los microtúbulos con el retículo endoplásmico y una acumulación perinuclear de los microtúbulos en el citoplasma. Estas características son de los primeros cambios descritos; y se

propuso que los microtúbulos en la rata *taiep* afectaban la formación inicial de la mielina y su mantenimiento en los procesos (Lunn et al., 1997).

Debido al citoesqueleto anormal en las ratas *taiep*, se podrían ver comprometidas diversas funciones celulares, que van de lo más específico a lo general, por ejemplo, desde la inhibición del transporte del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), hasta un efecto físico más generalizado, como puede ser un bloqueo de muchos eventos intracelulares, por ejemplo, la síntesis de proteínas o la presencia de haces de microtúbulos que impiden el transporte de vesículas a lo largo de la vaina de mielina, afectando los mecanismos de transporte anterógrado mediados por kinesinas o retrógrado mediado por las dineínas. (Lunn et al., 1997; Couve et al., 1997).

En ratas *taiep* de 6-12 meses, se evaluaron los diámetros de los axones de las columnas ventrales, dado que estas presentan axones de diferente diámetro, con el fin de determinar cómo la desmielinización afecta axones con distintos diámetros, y determinar la distribución de frecuencias con base en sus diámetros. Se obtuvieron histogramas de distribución de frecuencias de los diámetros de axones mielinizados y no mielinizados. A los 6 y 12 meses de edad se observa una completa mielinización en los animales del grupo control, y en los mutantes *taiep* hay suficientes axones mielinizados, lo cual permite la generación de distribuciones de frecuencia de diámetros axonales (véase las Figura 5 y 6; Lunn, et al., 1997).

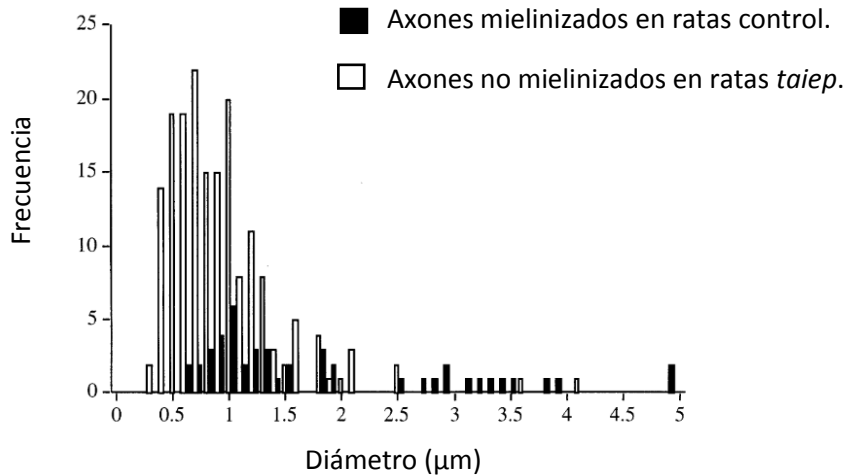


Figura 5. Medición de los diámetros axonales en las columnas ventrales de la rata *taiep* a los 6 meses de edad. Note que se presentan fibras nerviosas de todos los diámetros. Tomado de Lunn et al., (1997).

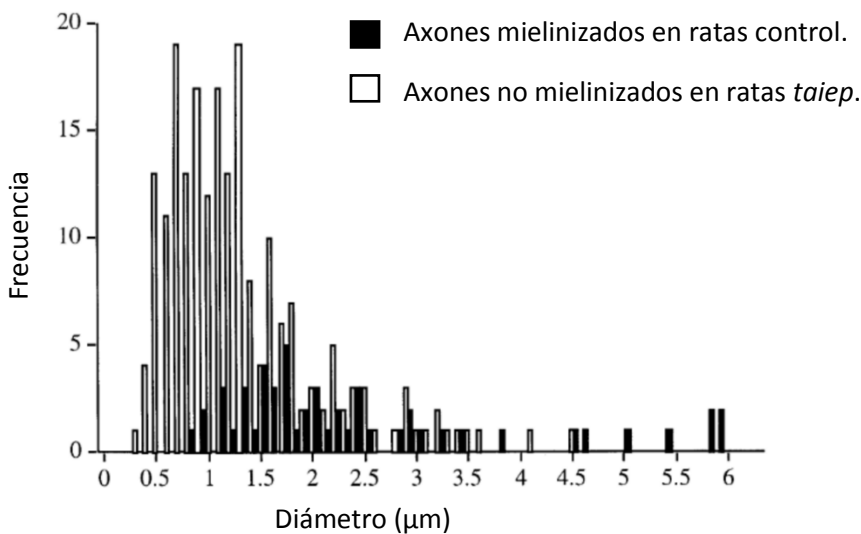


Figura 6. Distribución de los axones mielinizados y amielínicos en las columnas ventrales de la médula espinal de la rata *taiep* a los 12 meses de edad. Tomado de Lunn et al., (1997).

El diámetro promedio de los axones en los nervios ópticos aumenta con la edad de los animales, tanto en ratas mutantes como en ratas control; en cambio, el diámetro medio de los axones en las mutantes *taiep* de doce meses, disminuyó de manera significativa (Lunn et al., 1997).

Por otra parte, en el tracto corticoespinal, los axones tanto normales como los provenientes de las mutantes *taiep*, mostraron un aumento constante en el diámetro medio con la edad. Sin embargo, el diámetro medio de todos los axones es significativamente menor en el mutante *taiep*, con respecto a los controles Sprague-Dawley en animales de 1, 6 y 12 meses de edad. En las columnas ventrales los axones de la rata *taiep* mostraron una reducción significativa en el diámetro promedio, en comparación con sus respectivos controles, a los 10 y 20 días de edad; así como a los 6 meses de edad, al analizar los axones mielinizados solamente. El diámetro medio de los axones mielinizados en la rata *taiep* fue significativamente menor con respecto a lo obtenido en los controles en las tres vías analizadas (Lunn et al., 1997).

Estos datos cuantitativos muestran que el defecto de mielinización en las ratas *taiep* afecta axones de pequeño diámetro más extensamente, además el proceso de la mielinización es similar en las ratas *taiep* y en los controles (Lunn et al., 1997). Con base en esto, se puede determinar que la rata *taiep* tiene una hipomielinización inicial, seguida de una desmielinización progresiva del sistema nervioso central (Eguibar et al., 2014).

El nervio óptico puede ser extraído de manera fácil, y se puede mantener en condiciones *in vitro*, este nervio es mielinizado por los oligodendrocitos, por lo que es ideal para evaluar los efectos fisiológicos en la mutante *taiep* (Roncagliolo et al., 2006). Los nervios ópticos obtenidos de ratas control tienen un potencial de acción compuesto de tres ondas (véase Figura 7; Roncagliolo et al., 2006). En el primer mes de vida en las ratas *taiep*, muestran una maduración retardada, de menor amplitud con latencias de respuestas más largas, además las velocidades de conducción tienen tan solo un tercio de los obtenidos en las ratas normales (vease Tabla 4; Roncagliolo et al., 2006).

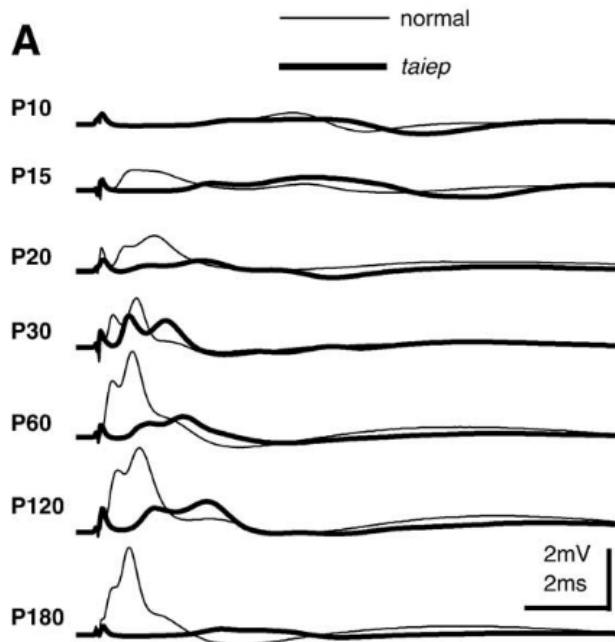


Figura 7. Cambios en el desarrollo del potencial de acción compuesto en ratas *taiep* y ratas controles. El nervio óptico de ratas *taiep* y ratas normales responde a pulsos individuales de intensidad supramáxima, con un potencial de acción compuesto (PAC) con tres ondas. Cada trazo ilustra una respuesta promedio (n=20) a diferentes edades, desde el día postnatal 10 (DPN10) hasta el 180 (DPN180). La maduración normal resulta en un PAC característico de tres ondas. Después del DPN 30, todos los componentes de PAC del nervio óptico de las ratas *taiep* incrementan sus latencias y disminuyeron sus amplitudes de manera progresiva con la edad. Días post-natales: DPN. Modificada de Roncagliolo et al., (2006).

Tabla 4. Velocidad media de conducción (m/s) de los potenciales de acción compuestos de los nervios ópticos de ratas *taiep* y ratas control.

Edad (días)	Normal			<i>taiep</i>		
	n ₁	n ₂	n ₃	n ₁	n ₂	n ₃
10	0.75 ± 0.10 (7)			0.93 ± 0.13 (6)		
15	3.77 ± 0.53 (10)	2.32 ± 0.41 (8)		1.68 ± 0.09 (10)	1.00 ± 0.08 (10)	
20	6.82 ± 0.30 (7)	3.71 ± 0.29 (7)		2.05 ± 0.13 (12)	1.12 ± 0.12 (11)	
30	10.55 ± 1.05 (8)	4.88 ± 0.40 (9)	2.97 ± 0.16 (4)	3.87 ± 0.40 (13)	2.08 ± 0.23 (12)	0.74 ± 0.06 (5)
60	10.23 ± 0.87 (7)	4.65 ± 0.24 (7)	2.45 ± 0.39 (5)	3.40 ± 0.57 (5)	1.87 ± 0.14 (8)	1.60 ± 0.47 (2)
120	12.50 ± 2.00 (7)	6.90 ± 0.79 (8)	3.60 ± 0.90 (2)	3.17 ± 0.39 (10)	1.82 ± 0.21 (10)	1.14 ± 0.12 (6)
180	14.90 ± 2.41 (4)	8.61 ± 0.75 (14)	4.67 ± 0.65 (6)	2.30 ± 0.42 (7)	1.62 ± 0.25 (8)	1.06 ± 0.14 (7)

El potencial de acción compuesto consta de tres ondas: n₁, n₂ y n₃. Tabla tomada de Roncagliolo et al., (2006).

La desmielinización provoca que la velocidad de conducción del nervio óptico disminuya con la edad de los sujetos, y los potenciales de acción compuestos experimentan una dispersión temporal (Roncagliolo et al., 2006).

En la unión axoglial de la rata *taiep*, durante las primeras etapas se muestra una morfología normal con un ligero contacto con el axolema. Al mes de edad, los axones poco mielinizados mostraron poca adherencia con un reducido número de bucles paranodales, los cuales son los principales sitios de contacto axoglial, que tienen como objetivo formar una barrera de difusión lateral de los canales iónicos de la membrana, los cuales se encuentran desprendidos del axolema (Roncagliolo et al., 2006). A los 6 meses, en los axones, se tienen regiones severamente desmielinizadas, y tienen un número reducido de bucles, separados y elevados, lo que resulta en la elongación de la región nodal y por consecuencia se ve afectada la velocidad de conducción del impulso nervioso y la dispersión de los canales iónicos desde la región paranodal hacia la porción nodal del nodo de Ranvier (véase Figura 8; Roncagliolo et al, 2006).

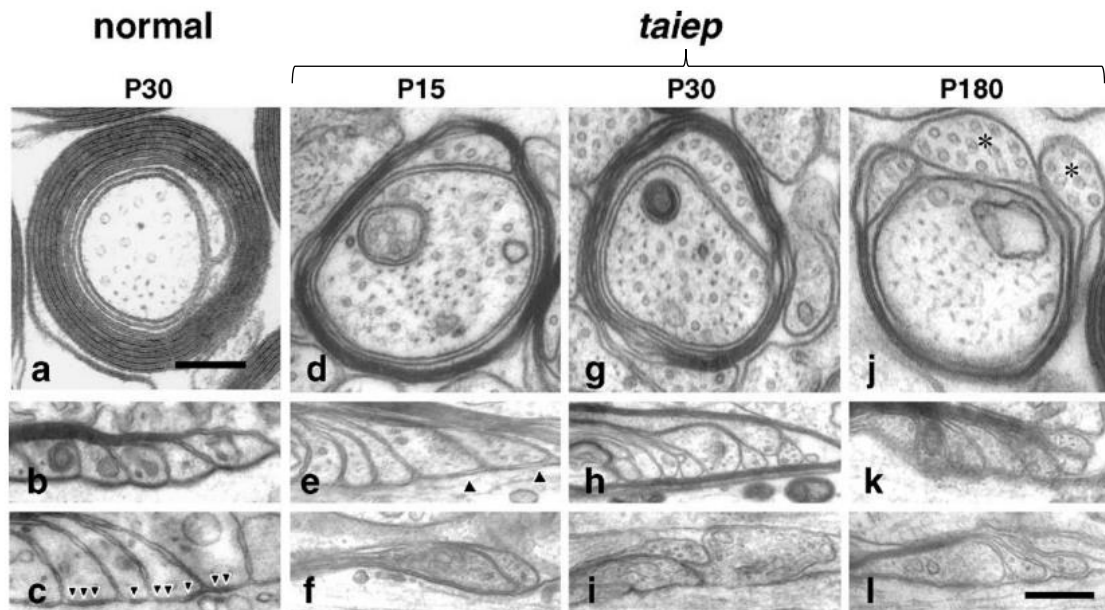


Figura 8. Organización de la mielina internodal y paranodal de la rata *taiep* a lo largo de su desarrollo. En ratas normales, al día postnatal 30 (DPN30), la capa de mielina está organizada de 5 a 8 líneas densas (a), y los bucles paranodales están unidos al axolema (b y c, señalado con puntas de flechas). En etapas tempranas, los axones de ratas *taiep* aparecen severamente hipomielinizados con no más de 2 a 4 líneas densas compactadas (d y g). Inicialmente algunos axones presentan arreglo normal de las uniones axogliales (e, indicado con flechas), mientras que otros muestran una adhesión anormal con un número reducido de bucles paranodales (f). En DPN30, la mayoría de los axones de la rata *taiep* muestran bucles paranodales separados del axolema (h-i). En las ratas *taiep* adultas de 180 días (DPN180), los axones aparecen severamente desmielinizados, con acumulación de microtúbulos dentro de los procesos de los oligodendrocitos (j, asterisco). Las regiones paranodales muestran un número irregular de bucles retraídos y separados de la membrana axonal, sin evidencias de densidades intercelulares (k-l). La barra equivale a 0.25 μm . DPN: días postnatales. Imagen modificada de Roncagliolo et al., (2006).

Debido a la desmielinización progresiva del SNC en la rata *taiep*, los bucles paranodales se ven afectados, la grave reducción en la expresión de la glicoproteína asociada a mielina (MAG, de sus siglas en inglés), lo cual podría estar relacionado con el desprendimiento y retracción de los bucles paranodales, con el consecuente alargamiento de la región nodal y presumiblemente la pérdida de la barrera de difusión lateral, lo que contribuye a las alteraciones en

su excitabilidad por la redistribución de los canales iónicos voltaje-dependientes (Roncagliolo et al., 2006).

La mortalidad perinatal es alta en las ratas *taiep*, las ratas adultas mayores de 6 meses presentaron dificultades para ingerir alimentos, debido al temblor. Los cerebros de la rata *taiep* no muestran gran diferencia macroscópica en comparación con las de ratas normales, sin embargo, los pesos de su cerebro y cerebelo son significativamente más bajos (Holmgren et al., 1989).

Existen dos grandes grupos de trastornos desmielinizantes que podemos agruparlos como: 1) los genéticos, que corresponden a las leucodistrofías, y 2) debido a procesos inflamatorios con componentes inmunes, siendo la enfermedad prototípica la esclerosis múltiple.

Las leucodistrofías.

Se le considera a las leucodistrofías como un grupo de trastornos hereditarios crónicos que alteran de manera negativa el desarrollo o mantenimiento de la mielina del sistema nervioso central. Se presenta en un caso por cada 7,500 nacidos vivos, de los cuales, menos de la mitad reciben un diagnóstico genético específico (Purnell et al., 2014).

Se contempla a las leucodistrofías como trastornos hereditarios que afectan la sustancia blanca del sistema nervioso central. La fisiopatología no es del todo conocida, sin embargo, se ven afectadas las células no neuronales como son los astrocitos y los oligodendrocitos principalmente, lo que conlleva a defectos en la mielina (Vanderver et al., 2015). Las leucodistrofías pueden ocurrir a cualquier edad, pueden caracterizarse solo por la afectación cerebral o presentar signos condicionales como son las cataratas, la afectación hepática o la retinopatía (Mathis et al., 2008).

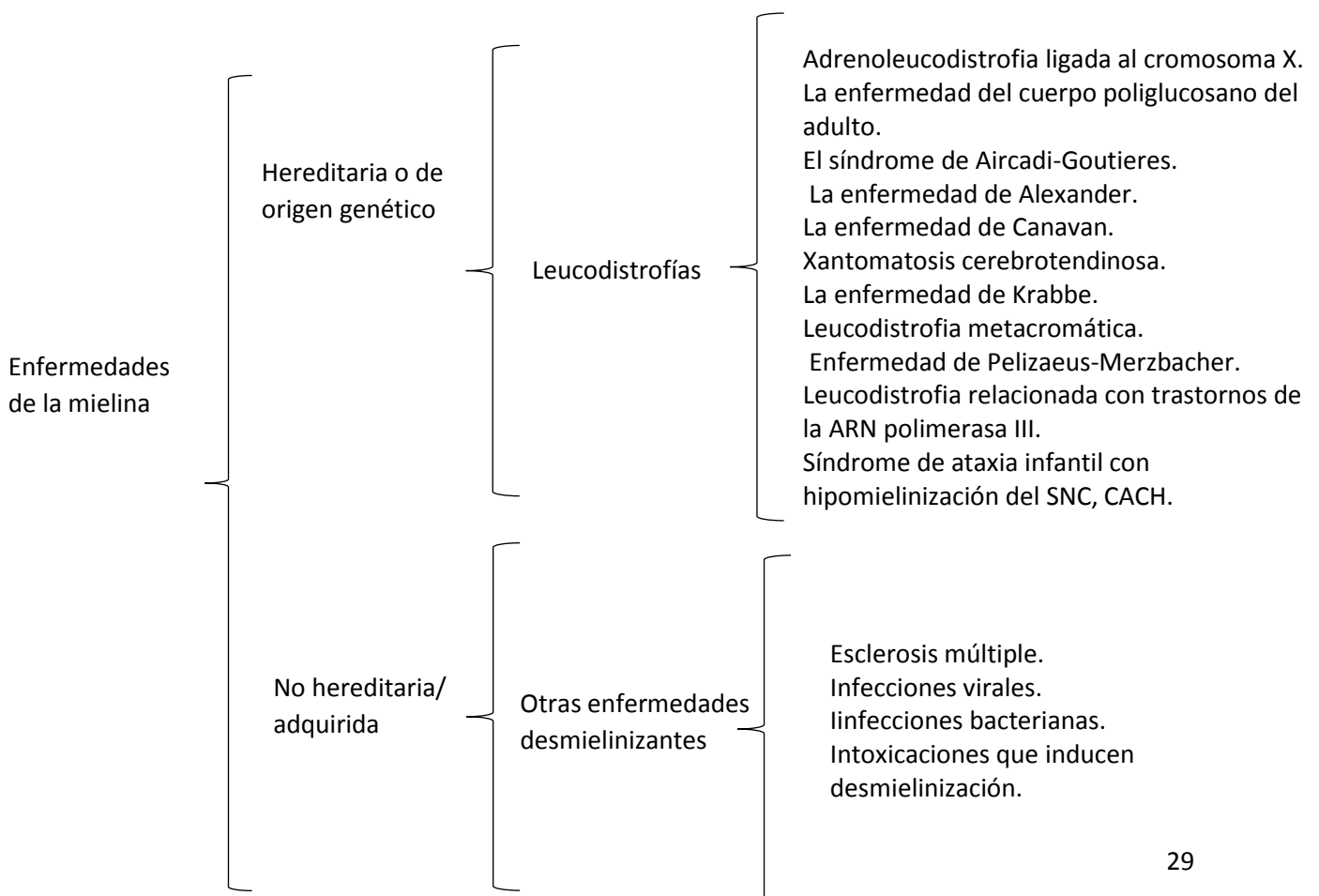
Actualmente debido a las mejores técnicas de estudios de imágenes cerebrales empleando la resonancia magnética funcional (RMF), o la tomografía por emisión de positrones (TEP), se han podido establecer asociaciones entre signos clínicos y síntomas en pacientes con alteraciones en el sistema nervioso

central. Adicionalmente, las técnicas de biología molecular, acopladas a técnicas de secuenciación masiva y de bioinformática, han permitido un análisis genético, por lo que se puede establecer una asociación clara entre las leucodistrofías con hipomielinización con mutaciones en proteínas específicas de mielina como la proteína proteolípídica (PLP) en la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher o en proteínas estructurales como son los microtúbulos (Garduno-Robles et al., 2020).

Las leucodistrofías presentan cambios característicos en la resonancia magnética, como son la hiperintensidad de T2 (Vanderver et al., 2015), la cual, se refiere al tiempo que tarda en perder el 63% de su magnetización transversal en la sustancia blanca debido a un daño; mientras que la señal de T1 es definida como el tiempo que tarda en recuperarse el 63% de su magnetización longitudinal (Rivera et al., 2011). Las variables para evaluar son hipo-, iso- o hiper- intensa en la corteza cerebral, podría ser debida a una leucodistrofia hipomielinizante. En las leucodistrofías no se incluye la esclerosis múltiple, ni los procesos desmielinizantes adquiridos por daño infeccioso o post-infeccioso de la sustancia blanca, tampoco se consideran a las lesiones tóxicas o las lesiones vasculares de origen no genético (Vanderver et al., 2015). Adicionalmente, las enfermedades del SNC en las que existen otras alteraciones neuropatológicas, muestran la participación de neuronas en la corteza cerebral u otras estructuras de la materia gris, las cuales no deben caracterizarse como leucodistrofías debido a que, aunque los oligodendrocitos encargados de la producción de mielina se encuentran adosados al cuerpo de las neuronas en la sustancia gris, no muestran alguna especialización estructural en los sitios donde hacen contacto con ellas. Adicionalmente, se muestran en una proporción menor que en la sustancia blanca (Brüel et al., 2015). Las enfermedades en las cuales por errores metabólicos se manifiestan clínicamente de manera sistémica en músculos, hígado o corazón, no se considera dentro de las leucodistrofías, aunque en la resonancia magnética se muestren anormalidades en la sustancia blanca, ya que las lesiones cerebrales son secundarias a dichas alteraciones sistémicas (Vanderver et al., 2015). Se creó otro grupo denominado como "*leucoencefalopatías genéticas*", clasificado de acuerdo al compromiso neuronal primario y a las manifestaciones sistémicas, esto con el fin de enmarcar aquellas

anomalías que no cumplen los criterios para clasificarse como leucodistrofías (Vanderver et al., 2015).

El rol de la patología axonal y su impacto sobre las células gliales y el desarrollo de síntomas en las leucodistrofías no estaba vinculado con una causa, sino hasta hace poco, por tanto, es posible que la afectación axonal primaria e incluso secundaria podría ocurrir en las leucodistrofías. Un ejemplo de ello es la hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo (H-ABC, de sus siglas en inglés), por lo que se clasifica como una leucodistrofia (Vanderver et al., 2015). La definición molecular de este trastorno se debe a las mutaciones del gen para la β -tubulina 4A (TUBB4A), la cual da como resultado una disfunción neuronal primaria y alteraciones secundarias de la mielina (Vanderver et al., 2015). Esta misma fisiopatología compleja que afecta a diferentes tipos de células en diferentes edades o se basa en diferencias en la mutación, puede ser cierta en muchos otros trastornos que actualmente se entienden como leucodistrofías (Vanderver et al., 2015). El esquema siguiente muestra algunas enfermedades de la mielina, a continuación, se describirán las características de las leucodistrofías.



Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD, de sus siglas en inglés).

La leucodistrofia ligada al cromosoma X, (X-ALD, de sus siglas en inglés), es una de las leucodistrofias más comunes, es causada por una mutación dominante ligada al cromosoma X en la posición q28 en el gen ABCD1, que codifica para la proteína adrenoleucodistrofina (ALDP; Helman et al., 2015). Es un trastorno peroxisomal que afecta una proteína de la superficie de los peroxisomas que transporta los ácidos grasos de cadena larga, por lo tanto, estos ácidos grasos no pueden metabolizarse y se acumulan en el SNC (Helman et al., 2015).

Se distinguen cuatro fenotipos de pacientes: asintomático, insuficiencia suprarrenal, ALD cerebral y adrenomieloneuropatía. Todos los afectados comienzan como asintomáticos; los hombres pueden permanecer en este estado hasta la cuarta década de vida, mientras que las mujeres alcanzan hasta la sexta década (Helman et al., 2015).

Los fenotipos asintomático y adrenal, pueden llegar a ser mortales, sin embargo, si se identifican de manera oportuna son tratables. Debido al par de cromosomas XX, las mujeres están exentas de insuficiencia suprarrenal y desmielinización cerebral; lo contrario sucede a los hombres, que deben realizarse cada 6-9 meses pruebas de estimulación con cortisol para determinar la intensidad de su insuficiencia suprarrenal, para ajustar su tratamiento con corticosteroides, de la misma manera se debe vigilar mediante estudios de imagen y determinar el grado de desmielinización cerebral. Tanto hombres como mujeres, presentan paraparesia espástica, así como disfunción del esfínter vesical. Se deben tener cuidados médicos para ayudar a mitigar el dolor, la espasticidad, y permitir un manejo ambulatorio; el cuidado urológico y gastroenterológico ayuda en gran medida a reducir las infecciones del tracto urinario e intestinal. En general, el tratamiento ayuda a mejorar la calidad de vida del paciente (Helman et al., 2015). El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, de sus siglas en inglés), es un tipo de terapia inmunológica que se está probando en la actualidad para el tratamiento de esta enfermedad. Existen criterios clínicos y radiológicos para la HSCT, la cual, si se inicia en las primeras etapas de desmielinización cerebral, mejora las capacidades cognitivas y motoras. Para ello es importante identificar

las lesiones cerebrales por medio de imágenes de resonancia magnética, que se deben llevar a cabo cada 6 meses en los pacientes adultos, mientras que en adultos jóvenes y niños se recomienda hacer un control de imagen cada 12 meses. Además se llevan a cabo pruebas bioquímicas, análisis molecular del gen implicado, exámenes neurológicos, y se está en la búsqueda de biomarcadores específicos (Saute et al., 2016). La terapia hematopoyética ayuda mediante la sustitución de células microgliales deficientes; los macrófagos trasplantados atravesarían la barrera hematoencefálica y se diferenciarían en microglía funcional, por lo tanto, a través de esta vía cambia el microambiente, lo que a su vez, promueve la mielinización (Helman et al., 2015; Saute et al., 2016).

La enfermedad del cuerpo poliglucosano del adulto (APBD, de sus siglas en inglés).

Es un desorden neurológico progresivo, que afecta tanto al sistema nervioso central como al sistema nervioso periférico. Normalmente los síntomas se presentan alrededor de los 50 años (Chown et al., 2020). Es una leucodistrofia que se manifiesta en mayor medida en la edad adulta, entre los 50 y 60 años, es debida a una afectación del gen GBE1 que codifica para una enzima ramificadora de glucógeno, la cual cataliza la reacción mediante la adición de glucosa al polímero glucógeno, esta enzima trabaja en conjunto con la glucógeno-sintasa (Furtado et al., 2016; Chown et al., 2020). La deficiencia de GBE1 causa un desbalance, pues las cadenas de glucógeno son demasiado largas y poco ramificadas, por consecuencia se enrollan sobre sí mismas y se precipitan (Chow et al., 2020); lo que a su vez produce una acumulación excesiva de cuerpos poliglucosanos en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico. Los cuerpos poliglucosanos son grandes moléculas formadas por polisacáridos como el glucógeno, el almidón y la celulosa (Helman et al., 2015). Clínicamente esta patología se caracteriza por paraparesia espástica progresiva, neuropatía periférica ascendente y disfunción del esfínter vesical, así como también demencia, afectación en las neuronas motoras superiores e inferiores, pérdida

sensorial principalmente en los miembros inferiores y espasticidad (Helman et al., 2015; Furtado et al., 2016). La terapia anaplerótica y triheptanoína, que es un ácido graso de cadena media impar, se ha empleado para aminorar el curso clínico (Helman et al., 2015). Estos trastornos se caracterizan por crisis agudas en la producción de energía. Para el correcto funcionamiento del ciclo del ácido tricarboxílico, la entrada de sustratos (también llamada anaplerosis), debe estar en equilibrio con la salida de sustratos (conocido como cataplerosis; Vockley, 2020). Durante la anaplerosis, los intermediarios continuamente se reponen, para así mantener la función del ciclo del ácido tricarboxílico, y de esta manera producir ATP. En la cataplerosis, se eliminan otros intermediarios para dar pauta a la gluconeogénesis y la lipogénesis. El equilibrio en estas entradas y salidas, es de suma importancia para mantener la homeostasis energética. La triheptanoína fue propuesta para evitar el agotamiento de los intermediarios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos de cadena impar, y que trae como consecuencia la deficiencia de energía (Vockley, 2020).

El síndrome de Aicardi-Goutières.

El síndrome de Aicardi–Goutières (AGS, de sus siglas en inglés), es un trastorno neurológico relacionado con mutaciones en los genes TREX1, RNASEH2A/B/C, SAMHD1, ADAR1 e IFIH1, de los cuales, algunos codifican para nucleasas, y otros se encuentran relacionados con el sistema inmune; lo anterior tiene como consecuencia una excesiva acumulación de híbridos de ARN:ADN y estructuras de ácido nucleico inmunogénico dentro de las células, las cuales desencadenan una respuesta inmune (Helman et al., 2015; Bradbury y Ream, 2021).

Este trastorno suele presentarse en el primer año de vida, clínicamente se manifiesta por altos niveles de interferón α (IFN α), lo cual ha dado paso a investigaciones autoinmunes relacionadas con AGS en el líquido cefalorraquídeo (LCR), asociado a una microangiopatía calcificante (Helman et al., 2015).

Las personas afectadas por AGS expresan características similares a los afectados por el lupus eritematoso sistémico (LES). Las mutaciones en el gen

TREX1 en algunos casos se encuentra asociado a LES; mutaciones en SAMHD1 tienen como consecuencia la probabilidad de desarrollar vasculitis de vasos grandes, lo que es potencialmente mortal. Algunos pacientes pueden desarrollar hipotiroidismo, el cual debe ser tratado con hormonas tiroideas, bajo supervisión, y a cargo de un endocrinólogo para su correcto control (Helman et al., 2015)

Las características clínicas presentes en los afectados son artritis, inflamación de la piel, miocardiopatía y complicaciones hematológicas. Para el tratamiento de los síntomas de AGS se administran corticosteroides, sin embargo para los síntomas neurológicos no está comprobado que mejoren con este tratamiento (Helman et al., 2015). Actualmente, la vía de señalización JAK-STAT, se encuentra bajo estudios clínicos para el tratamiento de AGS, empleando baricitinib, un inhibidor de la quinasa janus (Bradbury y Ream, 2021).

La enfermedad de Alexander (AxD).

Descrita en 1949 por W. Stewart Alexander, desde entonces solo se han reportado aproximadamente 550 casos, es una enfermedad autosómica dominante debida a una mutación en el gen GFAP, los cual codifica para la proteína ácido fibrilar glial (GFAP), siendo su locus 17q21, que tiene por función formar los filamentos intermedios del citoesqueleto en células de la glía, principalmente astrocitos y células de Schwann; hasta ahora es el único desorden genético que se sabe afecta a los astrocitos (Helman et al., 2015; Kuhn y Cascella, 2021). La mutación genera problemas en la dimerización de los filamentos intermedios, que debido a estos fallos, deriva en una acumulación de proteínas y colapso del citoesqueleto (Kuhn y Cascella, 2021). Esta enfermedad se caracteriza por presentar los llamados cuerpos de Rosenthal, los cuales son inclusiones formadas por proteína acida fibrilar glial, α - β cristalina y la proteína HSP27 (Gómez-Pinedo et al., 2018).

Los síntomas aparecen entre el primer mes de vida y a los 2 años, predomina la GFAP de tipo I; mientras que la GFAP de tipo II se presenta recurrentemente

durante la adolescencia y la edad adulta. Los síntomas son: convulsiones, espasticidad y macrocefalia, se presentan también epilepsia, ataxia, espasticidad e hidrocefalia, por obstrucción en las vías del líquido cefalorraquídeo (Helman et al., 2015). En los síntomas únicos se manifiestan disfunción bulbar con disfonía, mioclonías palatinas, apnea del sueño y disfunción autonómica. Así mismo, cambios en la visión, dolor de cabeza, papiledema que son útiles para ayudar en el diagnóstico (Helman et al., 2015).

La enfermedad de Alexander se divide en cuatro subtipos: forma neonatal, la infantil, la juvenil y la adulta (Kuhn y Cascella, 2021). El tratamiento consiste en el control de las manifestaciones clínicas, pues no hay cura para dicha enfermedad. Se han empleado anticonvulsivos, derivación ventrículo-peritoneal para la hidrocefalia, el uso de baclofeno, un agonista para los receptores GABA_B, y fisioterapia para tratar la espasticidad y la hipertonía muscular; la reducción de la expresión de GFAP, representa un potencial objetivo terapéutico (Kuhn y Cascella, 2021).

La enfermedad de Canavan.

Es una enfermedad genética, causada por una mutación autosómica recesiva, cuyo locus en el gen es 17pter-p13, lo que provoca una pérdida en la función de la enzima aspartato-ciclasa, esto conlleva a que los oligodendrocitos no hidrolicen el ácido N-acetil aspártico (NAA), que se acumula en el cerebro, asociado a una degeneración esponjiforme progresiva del cerebro (Helman et al., 2015). Aunque todas las formas de esta enfermedad son congénitas, se distinguen en tres tipos: la forma infantil, que es la más común y de progresión más severa; la forma juvenil, respecto a la infantil, presenta un fenotipo más leve que se manifiesta aproximadamente a los 5 años de edad; y la forma adulta, de un curso más benigno (Lotun et al., 2021). Normalmente el inicio se manifiesta con hipotonía y atrofia óptica en el primer año de vida. No existe cura para tal enfermedad, sin embargo gracias al avance de nuevas técnicas se han encontrado resultados prometedores, como son los tratamientos con células troncales, que muestran resultados favorables para esta enfermedad, pues se

ha visto en ensayos en ratones, que las células troncales pluripotentes inducidas (iPSCs, de sus siglas en inglés) que se diferencian hacia células progenitoras neuronales (iNPSCs), o células progenitoras de oligodendrocitos, reducen los niveles de NAA y mejoran la mielinización (Lotun et al, 2021).

En un ensayo empleando terapia génica con ADN plasmídico encapsulado e inyectado intraventricularmente, también se obtuvo una disminución de la acumulación de NNA, se revirtió la degeneración esponjiforme y mejoró la mielinización, sin embargo, se han obtenido mejores resultados con el tratamiento con genes intraparenquimatosos, utilizando como vehículos los adenovirus asociados al serotipo 2 (AAV2). Se obtuvo, de igual manera, una disminución en la concentración de NNA, en las imágenes por resonancia magnética, se obtuvieron mejoría en la mielinización, empleando análisis T1 y T2 (Helman et al., 2015). Los tratamientos con terapia génica son una opción potencial y con amplias probabilidades para tratar esta leucodistrofia.

El síndrome de ataxia infantil con una hipomielinización del sistema nervioso central, o enfermedad con desaparición de la materia blanca.

Es una enfermedad glial hipomielinizante que en mayor medida afecta a los oligodendrocitos y a los astrocitos, con cierta preservación axonal (Schiffmann y Elroy-Stein, 2006). También ha sido denominada: ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central (CACH, de sus siglas en inglés), sustancia blanca evanescente (VWM, de sus siglas en inglés vanishing white matter). Es una enfermedad autosómica recesiva con mutación en el gen que codifica para el factor de iniciación eucariota 2B (eIF2B), ubicada en el cromosoma 3 porción q27. La incidencia clínica de CACH representa hasta un 40% de las leucodistrofias (Robitaille, 2005). La proteína eIF2B, ayuda a regular la síntesis de las proteínas. Puede aumentar o ralentizar la producción de proteínas. Es un factor que intercambia nucleótidos de guanina de 5 subunidades, intercambia GDP por GTP, formando así el complejo activo que se une al iniciador aminoacilado metionil-tRNA, se forma entonces un complejo

ternario, siendo un punto de regulación importante en la traducción, el cual se basa en la fosforilación de Ser51 en la subunidad alfa, lo que posteriormente se cargará a la pequeña subunidad ribosómica 40S para el inicio de la traducción del ARNm. La privación de aminoácidos, acumulación de proteínas desplegadas en el retículo endoplásmico, choque térmico, irradiación ultravioleta, estrés oxidativo y deficiencia de hierro, infección por virus y cambios en el calcio intracelular son condiciones por las cuales se fosforila eIF2B. Las mutaciones hacen más susceptibles a las células al estrés (Schiffmann y Elroy-Stein, 2006). Es una enfermedad genéticamente heterogénea, su causa puede ser por alguna mutación en cualquier subunidad del gen eIF2B. En al menos 90% de los afectados, se presentan mutaciones en los genes EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4 y EIF2B5 que codifican para algunas de las subunidades de la proteína (Schiffmann y Elroy-Stein, 2006).

Las manifestaciones clínicas normalmente comienzan con ataxia entre el primer año de vida y continúan presentes en los cuatro años posteriores. Los pacientes también pueden desarrollar demencia, espasticidad, temblor disimétrico e incluso coma. Además se presenta un deterioro progresivo con convulsiones, dificultad gradual para la marcha, temblor cerebeloso y disimetría, así como disartria y espasticidad (Schiffmann y Elroy-Stein, 2006). Son pocos los pacientes, quienes desarrollan la enfermedad después de los primeros cinco años de vida, conservan parcialmente su capacidad cognitiva, y una diplejía espástica que progresa más lentamente. En cualquier etapa del padecimiento, los pacientes pueden permanecer sin progresión de los síntomas durante varios años. El fallecimiento sucede normalmente durante la primera y segunda década de vida, debido a las complicaciones en otros órganos y sistemas (Schiffmann y Elroy-Stein, 2006).

Existen otras formas de CACH/VWM, en las que se comprenden las formas congénitas que no sólo se manifiesta en el cerebro, sino también en otros órganos (Schiffmann y Elroy-Stein, 2006). La forma autosómica dominante de la enfermedad se debe a una mutación en el gen LMNB1 ubicado en el cromosoma 5 en su porción q23.3-q31.1, la cual se manifiesta en la edad adulta alrededor de la cuarta y quinta década de la vida, con disfunción cerebelar y disfunción piramidal progresiva (Kohlschütter et al., 2010). Se considera que la mutación

Arg113His del gen EIF2B5, es la más sutil y por lo regular se relaciona con la expresión de la enfermedad en la edad adulta, causando una ataxia cerebelosa progresiva (Mathis et al., 2008).

En las imágenes por resonancia magnética de pacientes con CACH / VWM, se observa una caída difusa de la señal en T1 de la sustancia blanca y un incremento en la señal de T2, con la cual se evalúa la sustancia blanca subcortical, clínicamente no presentan dilatación ventricular, ni atrofia cortical, aún en los casos más severos. En pacientes con ovarioleucodistrofia y adultos con enfermedad de larga evolución, la sustancia blanca subcortical puede parecer normal, al mismo tiempo puede haber dilatación de los ventrículos laterales. Esta enfermedad de inicio prenatal, puede expresar más anomalías de la sustancia blanca con evidente dilatación de los ventrículos laterales (Schiffmann y Elroy-Stein, 2006). En una etapa inicial, se describió en imágenes de resonancia magnética, una anomalía de la señal simétrica y difusa de la sustancia blanca hemisférica cerebral, posteriormente, se describieron variantes de aparición tardía (Mathis et al., 2008).

No hay un tratamiento específico para esta enfermedad, sin embargo se están realizando ensayos clínicos para ayudar y dar soporte, además se dan terapias físicas y de rehabilitación motora, que son imprescindibles para brindar una buena calidad de vida a los pacientes (Schiffmann y Elroy-Stein, 2006).

Una asociación definitiva de insuficiencia ovárica prematura y anomalías de la sustancia blanca fue propuesta con el nombre de ovarioleucodistrofia. Después de varios años, muchos de los pacientes que tienen mutaciones en genes que codifican las subunidades del factor de iniciación eucariota 2B (eIF2B). Estos pacientes tienen una variante de VWM, una ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central (CACH). La mayoría de los pacientes tuvieron una enfermedad de inicio en la infancia después de un desarrollo inicial normal (Mathis et al., 2008).

Antes o después de iniciarse el deterioro neurológico, en la ovarioleucodistrofia se puede presentar amenorrea y otras alteraciones del aparato reproductor femenino. Asimismo, el deterioro neurológico y el grado de disminución de la proteína eIF2B se correlaciona con la edad de inicio del padecimiento. Debido a

ello, se sugiere que la enfermedad neurológica y la insuficiencia ovárica se encuentran relacionadas por la baja actividad de eIF2B (Mathis et al., 2008).

La xantomatosis cerebrotendinosa.

La xantomatosis cerebrotendinosa (CTX), es una enfermedad que se caracteriza por el almacenamiento anormal de lípidos en diversas áreas del cuerpo. Es de tipo hereditario autosómico recesivo debido a una mutación genética en CYP27A1 ubicada en el cromosoma 2, posición q33-qter, que conlleva a una anomalía en la enzima esteroil 27-hidroxilasa, la primera de la vía acídica, que se encuentra asociada a la membrana mitocondrial interna, además se expresa en el hígado y en otros tejidos como pulmón, sangre, piel, duodeno y macrófagos entre otros, asimismo, esta enzima juega un papel importante en un paso temprano en la síntesis de los ácidos biliares (Preiss et al, 2014; Helman et al., 2015). Entonces, debido a que no se pueden metabolizar ciertos lípidos, como el colesterol, se acumulan formando nódulos amarillos grasos que se denominan xantomas; los cuales se acumulan en el cerebro, en los tendones y en el cristalino. Se caracteriza únicamente por altos niveles de colestanol sérico y ácidos biliares que se depositados en diversos órganos. Clínicamente en la infancia se pueden presentar cataratas, diarrea, ataxia y raramente demencia. En los pacientes adultos se muestra deterioro psicomotor y los típicos xantomas del tendón (Helman et al., 2015). El tratamiento que ayuda a normalizar los niveles de colesterol, mejorar los síntomas neurológicos, así también revertir algunos de los síntomas clínicos. La suplementación oral diaria con 750 mg de ácido quenodesoxicólico, una sal biliar, normalmente corrige las anomalías bioquímicas, ya que inhibe la síntesis de los ácidos biliares mediante una retroalimentación negativa de la enzima 7 α -hidroxilasa (Preiss et al., 2014; Helman et al., 2015). En el tratamiento también se incluyen estatinas, aunque se desconoce si tiene un beneficio clínico, se cree que producen efecto sinérgico al disminuir el exceso de colesterol disponible (Helman et al., 2015).

La hipomielinización con anomalías del tronco encefálico y de la médula espinal y espasticidad de las piernas (HBSL, de sus siglas en inglés).

La hipomielinización con anomalías del tronco encefálico y de la médula espinal y espasticidad de las piernas, es una enfermedad provocada por mutaciones en el gen DARS, este gen codifica para la enzima aspartil-tRNA sintetasa, la cual carga su ANRt análogo con aspartato durante la síntesis de proteínas. Los pacientes afectados con HBSL manifiestan en imágenes de resonancia magnética características clínicas como anomalías focales de la sustancia blanca cerebral e irregularidades en la señal que se obtiene en la médula espinal (Helman et al., 2015).

Algunos ARNt sintetasas desempeñan funciones no canónicas en procesos biológicos como la regulación de la transcripción de genes, la angiogénesis y el empalme de ARN (Helman et al., 2015). Estas funciones se conservan en toda la filogenia de los animales y ahora se ha determinado que juegan un rol clave en una serie de procesos fisiopatológicos. DARS es un elemento del complejo multisintetasa, que favorece el silenciamiento de traducción específico de genes de ARNm asociados a los procesos inflamatorios. Estos mecanismos brindan un fundamento valioso para su posible tratamiento (Helman et al., 2015). En pacientes con enfermedad subaguda, existe una respuesta parcial a los corticosteroides, por lo que podría ser una vía terapéutica que debería estudiarse más a fondo (Helman et al., 2015).

La enfermedad de Krabbe o leucodistrofia de células globoides.

Es una enfermedad genética autosómica recesiva derivada por mutaciones en el gen GALC, en el locus 14q31, que codifica para la enzima lisosomal galactosilceramidasa o galactocerebrosidasa, cuya función es catabolizar la hidrólisis de la galactosa de los derivados de ceramidas, en este caso del galactocerebrósido y de la galactosilesfingosina o psicósina, la cual conduce a la apoptosis de oligodendrocitos y desmielinización del sistema nervioso central y periférico (Graziano et al., 2016). La enfermedad se presenta normalmente durante la infancia, entre los 4 y 6 meses de edad, con una prevalencia estimada de 1 por cada 10,000 nacidos vivos. El daño se manifiesta mediante la disminución de los reflejos, y progresa de manera rápida hacia la rigidez, convulsiones, irritabilidad, hiperacusia y en raros casos ceguera. Se puede presentar con menos regularidad un fenotipo menos severo de la enfermedad. Existe una inconsistencia de relación entre genotipo-fenotipo de la enfermedad, lo cual es un problema para establecer un tratamiento adecuado (Kohlschütter et al., 2010; Helman et al., 2015).

Se estima que aproximadamente en el 60% de los pacientes, se producen mutaciones sin sentido, lo cual genera proteínas mal plegadas que pueden ser degradadas prematuramente y así agregarse en la célula (Helman et al., 2015).

El diagnóstico se lleva a cabo mediante diversos exámenes, entre los que se encuentran el de electroencefalograma, este tipo de examen en un paciente varón de 24 meses, mostró anomalías como: una onda lenta de alto voltaje en regiones posteriores del cerebro (Zafeiriou et al., 1996); la resonancia magnética, mostró en la sustancia blanca, áreas simétricas difusas de alta intensidad, donde se incluyeron extremidades posteriores de la cápsula interna, las imágenes fueron ponderadas en T₂ (Zafeiriou et al., 1997); estudios enzimáticos de cultivo de fibroblastos revelan la deficiencia de la enzima GALC y estudios histológicos de células globosas presentes en la sustancia blanca (Bradbury et al., 2020; Graziano et al., 2016; Graziano et al., 2016). El tratamiento consiste en trasplante de células madre hematopoyéticas. Se estima

que solo el 10% de la función normal de la enzima GALC es necesario para evitar los síntomas neurológicos en la enfermedad de Krabbe. Actualmente se están examinando chaperonas farmacológicas que mejoran la actividad de GALC mal plegadas o el uso de la terapia génica (Helman et al., 2015).

La leucodistrofia metacromática.

La leucodistrofia metacromática (LDM), es un trastorno genético, normalmente se manifiesta entre los primeros doce años de vida. Dependiendo del rango de edad en la que tenga presencia, se clasifican en tres formas: la forma infantil tardía, la juvenil y la adulta. La patología resulta de una mutación autosómica recesiva en el gen ARSA localizado en el cromosoma 22, en su porción q13.31, dicho gen codifica para la enzima arilsulfatasa A o la saposina B. En ausencia de esta enzima los compuestos químicos conocidos como sulfátidas, se acumulan en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico, además de en otros órganos. Los niveles de actividad enzimática por lo regular se asocian con la edad de aparición de la enfermedad (Kohlschütter et al., 2010; Helman et al., 2015).

En el cuadro clínico, se ven en mayor medida los síntomas motores como son la ataxia, espasticidad, distonía, neuropatía periférica seguida de declive mental; en los adultos se manifiesta adicionalmente con trastornos psiquiátricos. En la vesícula biliar se acumulan altos niveles de sulfátidas que pueden dar origen a patologías peligrosamente mortales como colecistitis, cálculos biliares y papilomatosis. Con ello la identificación de anomalías en la vesícula biliar, podrían dar una pauta temprana para intervenir con tratamientos antes de que aparezcan los síntomas neurológicos de la mieloleucodistrofia (Kohlschütter et al., 2010; Helman et al., 2015).

El tratamiento consiste en el trasplante de células madre hematopoyéticas, de la cual su uso ha sido debatido debido a la alta mortalidad de esta patología; así también, no se tienen datos de los efectos a largo plazo. En la LDM infantil tardía, algunos pacientes sometidos a este tratamiento muestran neuropatía periférica

refractaria (Helman et al., 2015), además de resultados neurocognitivos variables. De lo que se deduce, que estos pacientes no son buenos candidatos para el trasplante de células madre hematopoyéticas, ni aquellos quienes presentan déficits cognitivos. Sin embargo, en pacientes mínimamente sintomáticos con MLD juvenil o adulta, el trasplante detiene el proceso de desmielinización, y puede ser útil (Helman et al., 2015).

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher.

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (PMD), es una enfermedad debida a una mutación recesiva en el gen PLP1, ubicado en el cromosoma X en su porción q22, que codifica para la proteína proteolipídica (PLP), la cual juega un rol importante de estabilización de la vaina de mielina. Debido a esto, los oligodendrocitos, astrocitos, la microglia y neuronas se ven afectados (Miyamoto et al, 2014; Shimojima et al., 2015). Dicha enfermedad tiene una prevalencia de 1 por cada 400,000 habitantes (López-Sánchez, 2018).

Como resultado de la mutación, se produce una leucodistrofia hipomielinizante, en la cual se distingue nistagmo de inicio temprano, hipotonía y deterioro cognitivo que progresa hacia una ataxia y espasticidad. Según la gravedad de la enfermedad, existen dos formas: la connatal y la clásica. La más grave es la forma connatal, la cual presenta síntomas como convulsiones y estridor dentro de las dos primeras semanas de vida. En ensayos en ratones Shiverer hipomielinizados, que son un modelo animal de esta enfermedad, se trasplantaron células madre del sistema nervioso central humano (HuCNS-SC), como resultado se obtuvo la generación de nuevos oligodendrocitos que producen la mielina (Helman et al., 2015). Se necesitan más estudios para verificar la eficacia de este tratamiento en la PMD; sin embargo, la metodología y la aplicación establecida podría ser de gran utilidad para otras leucodistrofias o para las leucoencefalopatías (Helman et al., 2015).

En el retículo endoplásmico y en otros orgánulos de la vía secretora, se producen las mutaciones sin sentido de PLP1, lo cual conlleva a la acumulación de

proteínas mal plegadas, esto desencadena una respuesta de proteína desplegada. Además, se produce una localización aberrante de la proteína, lo que por consecuencia conlleva a su deficiencia funcional. Lo mismo sucede con las proteínas FAM126A, que se acumulan en el retículo endoplásmico y desencadenan la respuesta de proteína desplegada. La similitud entre ambas podría explicar los mecanismos de hipomielinización. Se necesitan más estudios para distinguir las similitudes entre los efectos de las mutaciones de estas dos proteínas (Miyamoto et al., 2014).

Las leucodistrofías relacionadas con trastornos de la ácido ribonucleico polimerasa III.

Esta enfermedad genética autosómica recesiva, es debida a mutaciones en el gen POLR3A específico de la subunidad A de la RNA polimerasa III, ubicado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q22.3), o ya sea en el gen POLR3B, subunidad B de la ARN polimerasa III. Ambos genes codifican para la enzima ácido ribonucleico polimerasa III, la cual se encuentra implicada en la síntesis de ARN. Esta enzima sintetiza ARN a partir del ácido desoxirribonucleico (ADN), mediante el proceso de transcripción (La Piana et al., 2013; Choquet et al., 2019)

Las características clínicas son variables, normalmente los pacientes presentan ataxia, retraso en la dentición, hipomielinización (véase Figura 9), e hipogonadismo-hipogonadotrópico, lo que se manifiesta como una pubertad tardía, además puede incluir insuficiencia de la hormona del crecimiento e hipotiroidismo. Los pacientes pueden presentar además hipomielinización con atrofia cerebelosa e hipoplasia del cuerpo caloso (HCAHC; Helman et al., 2015). El diagnóstico se lleva a cabo por medio de la confirmación de pruebas genéticas, de las características clínicas y a través de imágenes de resonancia magnética cerebral, así como análisis de cuantificación de hormonas tiroideas y del crecimiento, que son imprescindibles para un diagnóstico integral del paciente. A pesar de los avances en caracterización clínica, neuropatológica y genética, se han comprobado algunos casos que carecen de un genotipo que corresponda a la sintomatología (Robitaille, 2005).

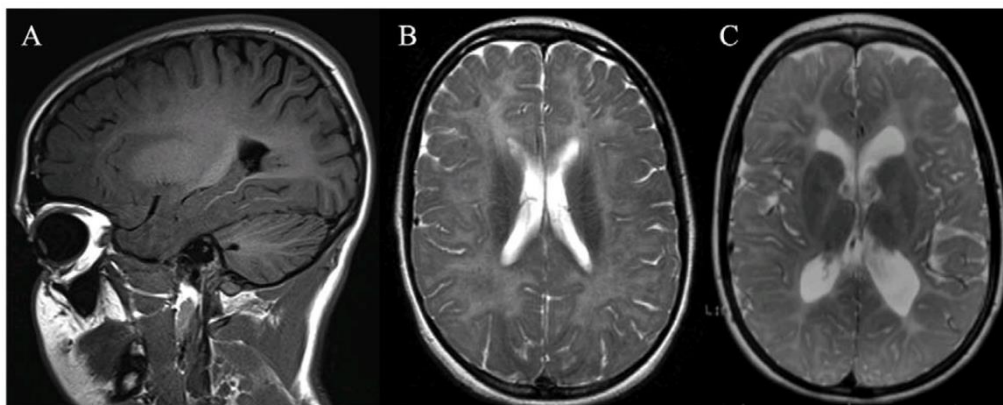


Figura 9. Hipomielinización en leucodistrofia relacionada con Pol III. En A se muestra un corte sagital ponderado en T₁, las imágenes B y C, corresponden a cortes axiales ponderados en T₂. Se muestra hipomielinización homóloga y difusa en dos pacientes. En **A)** y **B)**, se muestra un paciente varón de 17 años de edad con mutación en POLR3B; mientras que en la imagen C, se muestra un paciente masculino de 10 años de edad con mutación en POLR3A. En estas imágenes, la hipomielinización corresponde a una señal de T₁ isointensa o hiperintensa, mientras que T₂ una señal hiperintensa. Imagen tomada de La Piana et al (2013).

Las tubulopatías y las leucodistrofías.

En las tubulopatías humanas existen mutaciones que provocan disfunción de las tubulinas y de las proteínas asociadas a los microtúbulos, mayormente descritas como causas que conducen a malformaciones cerebrales complejas, a nivel de los ganglios basales dismórficos en un 75% de los casos, disgenesia callosa, hipoplasia/displasia cerebelosa y malformaciones en la corteza cerebral como poligiria o microgiria cerebral (Gonçalves et al., 2018).

La tubulina se encuentra presente en todas las células nucleadas, además se conocen al menos tres homólogos procarióticos (Garduno-Robles et al., 2020). En humanos, la superfamilia de la tubulina incluye más de 20 genes. La proteína tiene una secuencia muy conservada y cuando los dímeros de tubulina se ensamblan en microtúbulos, dotan a las células de un andamiaje, para darle forma y guía para los movimientos intracelulares. En la mayoría de las células eucariotas, diferentes tipos de células y tejidos expresan una o más isoformas o

isotipos de tubulina, posiblemente debido al control de sistemas como promotores específicos de tejido y/o factores de transcripción (Minoura, 2017). Gracias al conocimiento acumulado de estas enfermedades, actualmente se sabe que la mayoría de las mutaciones de la tubulina, afectan principalmente al sistema nervioso central (Garduno-Robles et al., 2020).

La tubulina es una proteína globular, se encuentra conformada por varias familias distintas, como son: alfa, beta, gamma, delta, épsilon y zeta tubulina, las cuales se encuentran principalmente en los protozoos a nivel de los cinetoplástidos (Kaur et al., 2014). Los microtúbulos son filamentos estructurales del citoesqueleto formado por subunidades de tubulina: alfa, beta y gamma (Janke y Magiera, 2020). Si bien se requiere gamma tubulina para los microtúbulos, para el ensamblaje de los centrosomas y los cuerpos polares en la formación del huso durante la mitosis, los microtúbulos son formados por heterodímeros de tubulina alfa y beta, los cuales existen en diferentes isoformas. Específicamente, existen diez genes que codifican para las diferentes tubulinas beta (Hugo, 2020). Las tubulinas tienen localizaciones distintas, siendo las tubulinas beta 2a, beta 2b, beta 3 y beta 4a las que se encuentran en el sistema nervioso, mientras que la tubulina beta 3 es neuronal, se sabe que la tubulina beta-4A (TUBB4A) es específica para los oligodendrocitos y a la cual no se le ha implicado con defectos neuronales (Lopez-Juarez et al., 2021).

La α -tubulina y la β -tubulina son los miembros más importantes de la familia de la tubulina, que forman los microtúbulos (Brüel et al., 2015). Los microtúbulos constan de 13 protofilamentos paralelos asociados lateralmente, dichos protofilamentos se forman por la polimerización de un extremo con el otro y forman un cilindro (véase Figura 10). Los protofilamentos cuentan con polaridad positiva, donde se encuentra la subunidad alfa expuesta; mientras que la polaridad negativa, con la subunidad beta expuesta. Esta característica es imprescindible para realizar su función biológica (Kaur et al., 2014).

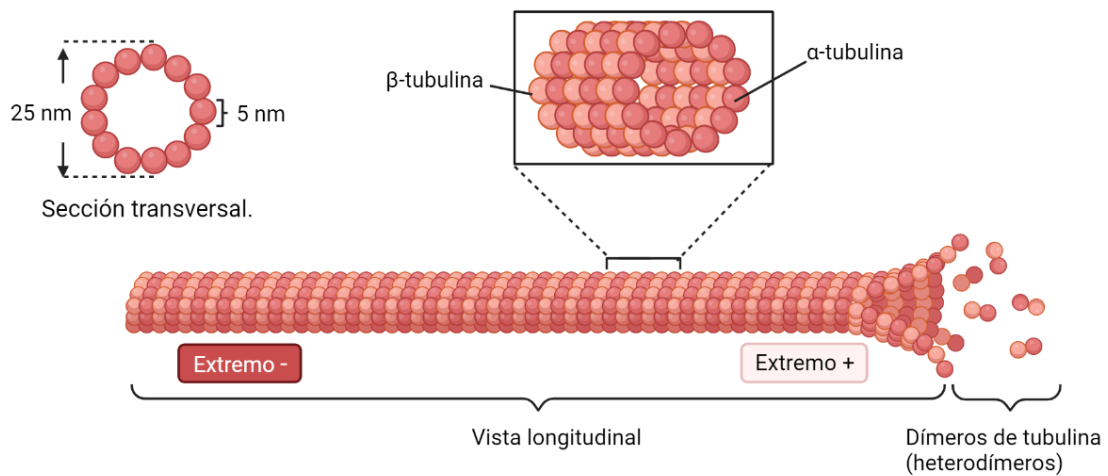


Figura 10. Modelo estructural de un microtúbulo formado por la α -tubulina y β -tubulina. Note que los microtúbulos se forman de unidades de α y β tubulina. En la sección transversal se puede apreciar que un microtúbulo hueco está formado por trece protofilamentos. Imagen adaptada de Bouron y Boulpaep (2017), creada por el autor empleando BioRender.com

Los microtúbulos son un componente vital para mantener la estructura de la célula, a la par, en esta tarea también se involucran microfilamentos y filamentos intermedios (Kaur et al., 2014). Los microtúbulos se encuentran distribuidos por todo el citoplasma, además brindan una plataforma de andamiaje para el transporte intracelular de las vesículas, los orgánulos y las proteínas (Kaur et al., 2014).

Los microtúbulos tienen un papel preponderante en la formación de la mielina normal, así mismo en el transporte de los ARNm y las proteínas de la mielina, las cuales dependen de los microtúbulos para su ensamblaje y almacenamiento. El ARNm de la membrana plasmática se transporta a través de los microtúbulos al compartimento de mielina y cuando este se altera en los oligodendrocitos, afectan la dinámica de los microtúbulos (Curiel et al., 2017). Hasta ahora se han descrito las mutaciones en los genes TUBA1A, TUBA4A, TUBB2A, TUBB2B, TUBB3, y se han identificado que TUBB4A, TUBB5 y TUBG1 causan también fenotipos con enfermedad neurológica (Curiel et al., 2017).

Las mutaciones de los genes en las tubulinas TUBA1A, TUBA8, TUBB2B y TUBB3 que codifican para los microtúbulos neuronales, provocan malformaciones del sistema nervioso central, como son las malformaciones corticales y los defectos en los tractos de fibras comisurales. Los microtúbulos también son constituyentes importantes en los oligodendrocitos, donde con la actina forman parte de los componentes principales del citoesqueleto celular y juegan un papel esencial en el tráfico de ciertas proteínas de la mielina y de los ARNm que las codifican (Garduno-Robles et al., 2020; Lopez-Juarez et al., 2021).

Las mutaciones en TUBB4A provocan un espectro de enfermedades que van desde la distonía tipo 4 (DYT4), también denominada disfonía susurrante, hasta la hipomielinización leve aislada y la hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y del cerebelo (H-ABC) con una expresión variable de sus síntomas e hipomielinización grave evaluada a través de resonancia magnética (Garduno-Robles et al., 2020; López-Juárez et al., 2020). Las diferentes mutaciones del gen que codifica para TUBB4A tienen diferentes efectos moleculares posteriores que subyacen a los diversos fenotipos relacionados con la TUBB4A, siendo la rata *taiep* el único modelo disponible de la enfermedad H-ABC; por lo que su estudio es de utilidad para nuevas opciones terapéuticas, incluyendo las derivadas de la ingeniería genética (Garduno-Robles et al., 2020; López-Juárez et al., 2020).

Existen diversos fenotipos clínicos debidos a la misma causa genética, esto en mutaciones en el gen TUBB4A, entre las que podemos encontrar: la hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo (H-ABC), que es la más grave de todas y comienza normalmente durante la infancia; también se presenta una hipomielinización aislada con atrofia cerebelosa, en los casos más leves, puede manifestarse desde la infancia hasta la edad adulta, como una encefalopatía infantil temprana. Los efectos de las mutaciones en la dinámica de los microtúbulos y la morfología de la célula son diferentes en cada fenotipo. La distonía primaria tipo 4 (DYT4) se debe a una mutación puntual en p.Arg2Gly, caracterizada por distonía laríngea y distonía cervical, presenta características distintivas en neuroimágenes, debido a que no se observan irregularidades en la sustancia blanca. Esta mutación no altera la morfología de los oligodendrocitos

o la expresión de los genes asociados a la formación de mielina. En cambio, mutaciones relacionadas con hipomielinización aislada, se deben a mutaciones en la β tubulina, siendo más frecuentes p.Val255Ile y p.Arg282Pro, mientras que la encefalopatía infantil con una mutación en p.Asn414Lys, las cuales redujeron significativamente la expresión del gen TUBB4A (Curiel et al., 2017). Las mutaciones a nivel p.Val255Ile, p.Arg282Pro y p.Asn414Lys parecen tener importante intervención en los oligodendrocitos, por lo que producen hipomielinización severa (Curiel et al., 2017).

Las mutaciones en el gen TUBB4A, se han identificado como causantes de diversas enfermedades neurológicas, tales como distonía tipo 4 (DYT4), se hereda con un patrón autosómico dominante. La hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo se reconoce como una variante alélica, las personas afectadas por esta enfermedad presentan nuevamente mutaciones (Shimojima et al., 2015; Vulinovic et al., 2017). La causa más común de H-ABC es una mutación que reemplaza el aminoácido aspartato por el aminoácido asparagina en la posición de la proteína 249, Asp249Asn o D249N (Vulinovic et al., 2017).

La hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y cerebelo, es una leucodistrofia infantil que presenta anomalías extrapiramidales del movimiento, espasticidad, ataxia cerebelosa y a veces epilepsia (Duncan et al., 2017). Los pacientes presentan retraso motor en los primeros años de vida. Asimismo, se presenta los siguientes signos: ataxia, distonía, coreoatetosis, temblor rigidez y disartria. Los pacientes con H-ABC generalmente presentan un retraso en su desarrollo motor en los primeros años de vida, seguido por deterioro motor y signos extrapiramidales. El nivel de atrofia de los ganglios basales y del cerebelo, determinaran la severidad de los signos extrapiramidales y de los signos cerebelosos (Shimojima et al., 2015). Los pacientes, exhiben afectación de la corteza cerebelosa, afectando a las neuronas de la capa granular y a la capa de las células de Purkinje, pérdida de neuronas del pútamén con hinchazón neuronal y pérdida de oligodendrocitos (Curiel et al., 2017). La mutación específica en p.Asn414Lys, afecta los ganglios basales, estando el putamén severamente hipomielinizado con un aumento en la densidad de los oligodendrocitos (Curiel et al., 2017).

Caracterización del mutante *taiep* como un modelo de la enfermedad con hipomielinización y atrofia de los ganglios basales y del cerebelo.

La ubicación del gen responsable para el fenotipo *taiep* es una región subtelomérica en el cromosoma 9. La mutación se encuentra en una región de 5,9 cM entre el telómero y la posición D9Rat88 (Li et al., 2003). Se han encontrado a la fecha, más de 30 mutaciones en el gen TUBB4A. La rata *taiep* presenta una hipomielinización, seguida de una desmielinización progresiva. A nivel celular, son los oligodendrocitos los afectados, con una acumulación anormal de microtúbulos en el soma. Se llevó a cabo una comparación entre secuencias del gen TUBB4A en ratas *taiep* con respecto a las ratas control Sprague-Dawley y en ratas Wistar. La rata *taiep* tiene una mutación puntual en el exón 4B con un cambio de una G por una A (g.6337G> A; véase Figura 11). Esto implica que se sustituye una Alanina por una Treonina en la posición 302 (Garduno-Robles et al., 2020).

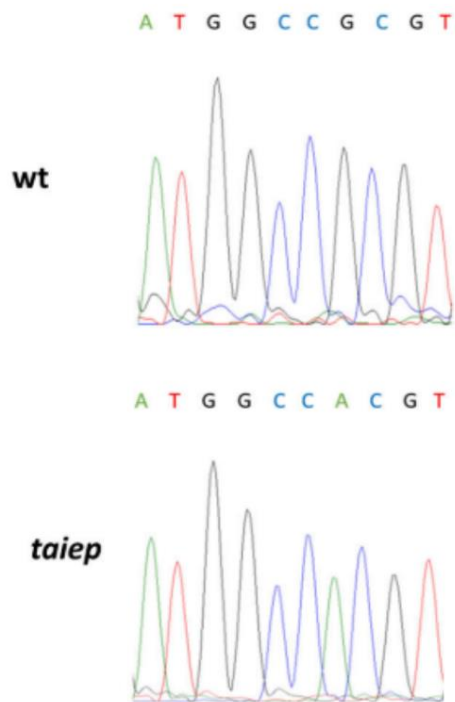


Figura 11. Electroferograma de una rata *taiep* y una rata Sprague-Dawley. Note que se observa un intercambio de un nucleótido G por una A, a nivel del exón 4B de la rata *taiep*. Imagen tomada de Garduño-Robles et al., (2020).

Las ratas *taiep* al primer mes de edad tienen una hipomielinización, seguida de una desmielinización progresiva del sistema nervioso central, consistente con la atrofia progresiva de la sustancia blanca, determinado a través de imagenología con resonancia magnética de 7 Teslas (Garduno-Robles, et al., 2020).

En las columnas dorsales, a nivel de los fasciculus gracilis y en los tractos corticoespinales, que contienen principalmente axones de pequeño calibre, están hipomielinizados uniformemente en los primeros meses. No obstante a la pérdida de mielina, aumentó la cantidad de los oligodendrocitos en estos tractos, en las columnas ventrales se tiene una hipomielinización durante toda la vida del mutante, aunque muchas fibras dispersas tienen vainas de mielina completas (Lunn, et al., 1997).

Mediante la combinación de resonancia magnética, genética y microscopía óptica se ha demostrado que las características específicas de H-ABC, eran

reconocibles en la rata *taiep*. La hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y del cerebelo, causados por la desmielinización se demuestra en los estudios de resonancia magnética en ratas *taiep* desde el primer mes de edad, con una pérdida progresiva de la mielina con la edad. En la rata *taiep*, algunas zonas del cerebro como a nivel del núcleo caudado-putamen y el globo pálido, son indistinguibles en comparación con ratas control a las edades de 1, 2 y 8 meses. Por el contrario, en ratas control se forman el cuerpo calloso, así como la cápsula interna con fibras altamente mielinizadas (Garduno-Robles et al., 2020). Adicionalmente, presenta una reducción del contenido de la mielina con persistencia de algunas fibras neuronales normales. En el cerebelo, se nota una pérdida del patrón característico de la sustancia blanca, esto sucede en todas las edades analizadas. Por otro lado, la distribución de las capas granular, molecular y de las células de Purkinje en el cerebelo, la densidad óptica de los tractos blancos luce drásticamente reducidos en tamaño y del contenido de mielina. Se mostró entonces, que existe una atrofia difusa en el cerebelo en la rata *taiep* (vease Figura 12; Garduno-Robles et al., 2020).

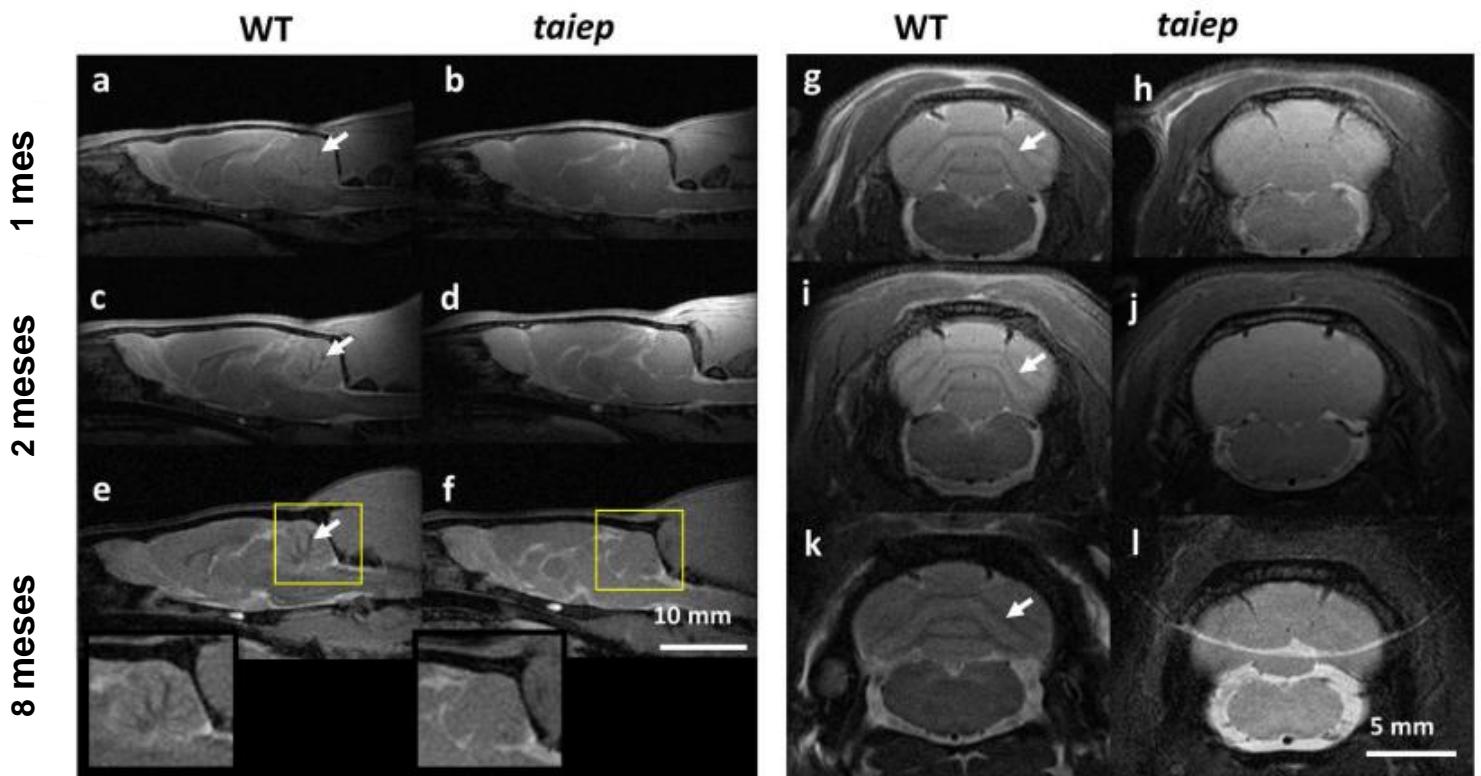


Figura 12. Resonancia magnética ponderada en T2 del cerebelo de una rata *taiep* y una rata WT. Imágenes del plano sagital (a-f) y plano coronal (g-l) del cerebelo, fueron tomadas a los 1,2 y 8 meses; (e-f) muestran un acercamiento de la sección sagital a los 8 meses. Las señales oscuras (señaladas con flechas) en la vista coronal de las vías de la sustancia blanca de ratas Sprague-Dawley (g, i, k) no son visibles en las imágenes correspondientes de la rata *taiep* (h, j, l). Seis ratas *taiep* y cuatro ratas Sprague-Dawley fueron analizadas en paralelo con resultados equivalentes. Modificado de Garduno-Robles et al., (2020).

Las mutaciones encontradas hasta ahora en el gen TUBB4A afectan la fisiología celular de las neuronas y los oligodendrocitos. En la distonía tipo 4, la mutación corresponde a (p.Arg2Gly), y altera la morfología de las neuronas, pero no la de los oligodendrocitos; sin que se presente un fenotipo detectable mediante estudios de resonancia magnética (Garduno-Robles et al., 2020). En las posiciones Met299 y Met300 se han relacionado con mutaciones humanas, lo cual se logró mediante el análisis de la estructura en tres dimensiones (3D) de la TUBB4A (Garduno-Robles et al., 2020). Cuatro pacientes de quienes se tiene

registro de mutaciones en la posición 300 en la estructura de TUBB4A, presentaron clínicamente síntomas de retraso en el desarrollo motor y del habla, con deterioro progresivo de la función motora, incluida ataxia, disartria o anartria. Siendo un ejemplo de que los cambios en los aminoácidos en las proximidades de la mutación que tiene la rata *taiep*, causan las características clásicas clínicas de los pacientes con H-ABC, que se ha correlacionado mediante estudios de imagenología en pacientes humanos, lo que lo hace el único modelo con una larga sobrevivencia (Garduno-Robles et al., 2020).

La mutación canónica H-ABC p.Asp249Asn altera la morfología de los oligodendrocitos *in vitro*. Estos hallazgos fueron consistentes con un fenotipo clínico y neuropatológico que afectó tanto a las neuronas como a los oligodendrocitos (Curiel et al., 2017). Sin embargo, diferentes isotipos mutados de tubulina causan diferentes déficits sensoriales, por ejemplo, la mutación S140G en la TUBA1 causa alteraciones en las Capas II/III y IV de las cortezas visuales y auditivas (Keays et al., 2007; Lopez-Juarez et al., 2021).

Algunas personas afectadas con las mutaciones c.1171C> T o c.1172G> A en la TUBB4B mostraron tempranamente síntomas visuales y auditivos (Luscan et al., 2017; Lopez-Juárez et al., 2021). La rata *taiep* es el único biomodelo disponible con todas las características de la hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y del cerebelo en humanos, resultado de una mutación espontánea, que se hereda con un patrón autosómico recesivo (Holmgren et al., 1989; López - Juárez et al., 2020).

Se encuentra muy bien determinado que en los seres humanos, las ondas I y II del potencial provocado auditivo se originan periféricamente, y que las ondas III-V de sus componentes centrales están afectados de igual forma en las ratas *taiep* y en los humanos (López-Juárez et al., 2021). Debido a los defectos en los oligodendrocitos, la hipomielinización es una característica común de los pacientes con H-ABC. Los problemas de mielinización producen una conducción desincronizada de los potenciales de acción, posiblemente derivada de la ausencia de las ondas III-V en el paciente del estado de Chiapas analizado (López-Juárez et al., 2021). La función auditiva se deteriora gravemente, probablemente por degeneración progresiva de la sustancia blanca por lo que debe considerarse seriamente en pacientes que sufren de tubulopatías para

evaluar terapias de apoyo de tipo neurolingüística (López-Juárez al., 2021). La genética y la fisiopatología de la rata *taiep* imitan muy de cerca los signos clínicos que muestran los pacientes con H-ABC, por lo que esta rata es un modelo ideal, y en la medida en que se conocen sus cambios electrofisiológicos, neuropatológicos se puedan hacer estudios básicos y de manera paralela en los pacientes, como se hizo con los estudios de potenciales provocados auditivos (Roncagliolo et al., 2006; Lopez-Juarez et al., 2021).

Por lo tanto, con los resultados obtenidos, se confirma que la rata *taiep* es de hecho un modelo válido para el estudio de esta tubulopatía y potencialmente para entender los mecanismos patológicos en otras leucodistrofías (Garduno-Robles et al., 2020).

Alteraciones de la mielina adquiridas: esclerosis múltiple como una enfermedad prototípica inflamatoria de la sustancia blanca.

La esclerosis múltiple (EM), es una enfermedad autoinmune que afecta al sistema nervioso central. Se les relaciona a diversos genes con la predisposición a la esclerosis múltiple, sin embargo el que refleja mayor relación es el locus del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), es el gen que codifica para el CMH, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 (6p), el cual se divide en tres regiones, la cual predispone a la enfermedad se asocia con el haplotipo DR2. Esta mutación provoca que la proteína básica de mielina (PBM), sea reconocida como un elemento extraño, lo que desencadena una reacción inmune y un proceso de desmielinización (Hauser et al, 2015).

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante, más frecuentemente de origen no traumático que afecta en mayor medida a la población joven (García Domínguez et al., 2010). Se estima que en la esclerosis múltiple maligna, alrededor de un 5% de los pacientes podrían morir en los primeros cinco años después de ser diagnosticados (García Domínguez et al., 2010). La esclerosis múltiple puede manifestarse de forma repentina. En ocasiones los síntomas son

tan insignificantes que la persona no podrá notarlos, por lo tanto, no acudiría al médico por meses o incluso años después de que se presentan los primeros síntomas. Incluso se han reportado en necropsias, que personas que nunca manifestaron síntomas ni fueron diagnosticadas, padecían esclerosis múltiple (Hauser et al, 2015). Actualmente, los estudios de resonancia magnética funcional, han revelado que, en los casos de pacientes con esclerosis múltiple, los cuales acudieron al estudio por causas diferentes a los de la esclerosis múltiple. El sitio de lesión puede ser variado en su localización, por lo tanto las manifestaciones serán distintas, pues dependerán del sitio de la lesión (Hauser et al, 2015). Una característica importante es la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis que presenta dicha enfermedad y la caracteriza (Albarracín y Espitia., 2012).

La esclerosis múltiple tiene mayor incidencia en mujeres que en hombres, siendo hasta 3 veces más frecuente en el sexo femenino. Las edades de mayor incidencia de la enfermedad se encuentran entre los 20 y los 40 años. A pesar de esto, la enfermedad puede presentarse en cualquier etapa de la vida. Debe considerarse que aproximadamente un 10% de los casos inicia antes de los 18 años de edad (Hauser et al, 2015).

La evolución clínica es variable, puede consistir en un cuadro con múltiples recaídas-remisiones, o ser de tipo progresiva con una evolución rápida con discapacidad (Hauser et al, 2015).

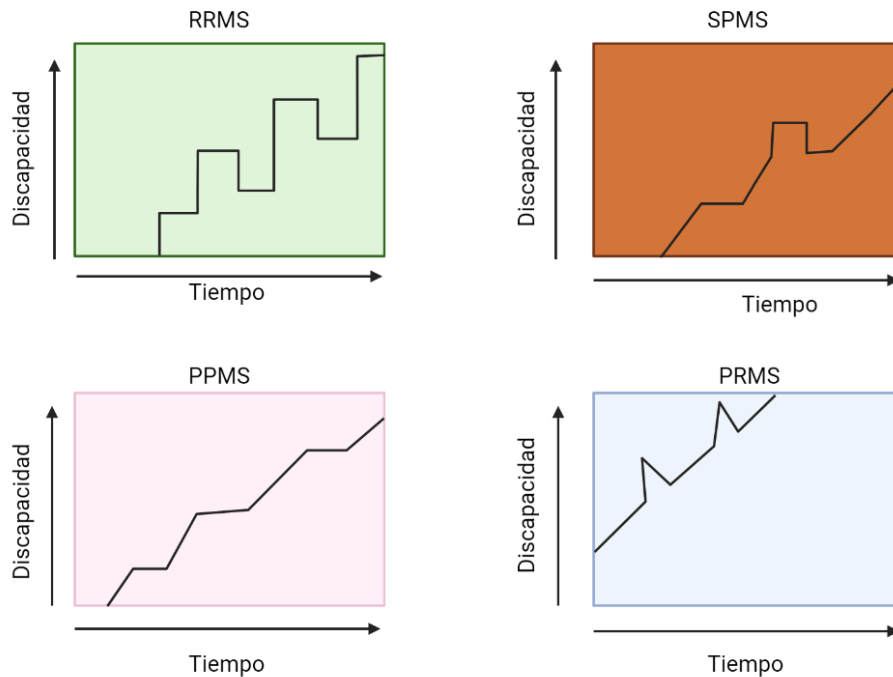


Figura 13. Evolución clínica de la esclerosis múltiple. La esclerosis múltiple recidivante remitente (RRMS); esclerosis múltiple progresiva secundaria (SPMS); la esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS); la esclerosis múltiple progresiva recidivante (PRMS). Imagen modificada empleando BioRender, Hauser et al., (2015).

Clínicamente la esclerosis múltiple puede manifestarse de distintas formas, las cuales se han clasificado siendo remitente-recurrente (RRMS), que es la forma más común. Otro subtipo es la secundariamente progresiva (SPMS); la primariamente progresiva (PPMS), que es muy severa, ya que la sintomatología es constante. La forma progresiva recurrente (PRMS), que es la más severa de todas. (Véase Figura 13; Albarracín y Espitia, 2012; Hauser et al, 2015).

La deficiencia de vitamina D3, la exposición al virus de Epstein-Barr (EBV) en la infancia temprana, el tabaquismo y las infecciones bacterianas en menor medida, pueden ser un factor de riesgo para esclerosis múltiple (Savransky, 2018).

Clínicamente la esclerosis múltiple se manifiesta con neuritis óptica con pérdida de la visión, asociado con dolor periocular, que se acentúa con los movimientos oculares. Además, es común la discromatopsia, en especial al rojo. Durante el examen físico, se encuentra defectos de dilatación de las pupilas. Síntomas

sensitivos como parestesias e hipoestесias, con pérdida de control motor (Savransky, 2018).

La fisiopatología autoinmune se ha estudiado en modelos experimentales, como lo es la encefalomiелitis autoinmune experimental y la esclerosis múltiple. Para inducirla, se usa un poco de extracto de mielina o de la proteína básica de la mielina, inyectado con un adyuvante, como es el de Freund, el cual se administra por vía subcutánea (Rodríguez y Suárez, 2003). En principio este antígeno es captado y procesado por células presentadoras de antígenos (CPA), como son: las células de la glía, los macrófagos o los linfocitos (véase Figura 14; Cuevas, Segura et al, 2019).

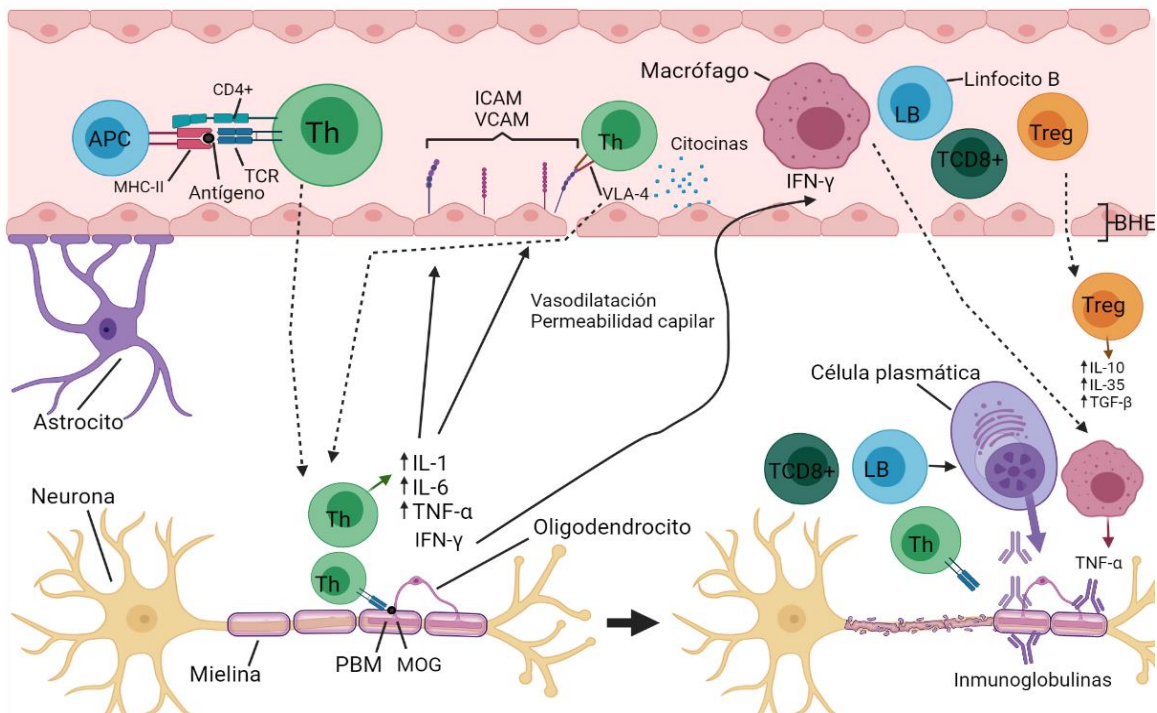


Figura 14. Fisiopatología de la esclerosis múltiple. Las células presentadoras de antígenos (APC, de sus siglas en inglés) fagocitan el antígeno para procesarlo y expresarlo en su membrana por medio del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II) o HLA (del inglés human leucocytic antigen). 2.- Después se presenta este antígeno a los linfocitos T ayudadores o CD4+ (Th/CD4+), el cual expresa en la superficie de su membrana el receptor (TCR) que reconoce el antígeno y mediante el cual quedará sensibilizado también para la proteína básica de la mielina (PBM); también son activados los linfocitos TCD8+. 3.- Los linfocitos B y linfocitos T migran hacia el sistema nervioso central, atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE), y afectan a la mielina. 4.- Estas células Th migrarán y atravesarán la BHE, de la que los astrocitos también forman parte del tejido nervioso, se dirige a los oligodendrocitos, los cuales expresan proteínas como la básica de la mielina (PBM) y la proteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG) estructuralmente parecidas al antígeno, donde reclutan más células del sistema inmune. Las Th liberan interleucinas (IL-1, IL-6, TNF-α e IFN- γ). 5.- Estas interleucinas se encargan de realizar dos mecanismos, el primero afectan la BHE, afectados moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1, actuando en el ligando VLA-4 de la membrana de los linfocitos. Segundo las interleucinas provocan vasodilatación, e incrementa la permeabilidad capilar de estas células endoteliales para que más células blancas migren hacia el área de inflamación. El IFN- γ también migra hacia el torrente sanguíneo, donde recluta macrófagos que se dirigen hacia el sitio de lesión. 6.- Los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas, las cuales producen grandes cantidades de inmunoglobulinas que se unirán a los oligodendrocitos, para de esta manera ser marcados y fagocitados por los macrófagos. Como resultado, se presenta destrucción de la mielina, lo que da origen a estas placas o también llamada esclera en múltiples zonas neuronales, de ahí el origen del nombre de la enfermedad: esclerosis múltiple. Los linfocitos T reguladores (Treg), secretan citosinas (IL-10, IL-35 y TGF-β) que disminuyen la reacción inflamatoria y dan paso para que parcialmente los oligodendrocitos se recuperen y mielinicen nuevamente el axón, pero dejan una lesión. Figura elaborada con BioRender.com de Andrés de Frutos, (2003); Cuevas et al., (2019).

Para el diagnóstico de la esclerosis múltiple, se deben encontrar lesiones en al menos dos partes del sistema nervioso central, como en el cerebro, los nervios ópticos o la médula espinal, evaluados a través de imágenes de resonancia magnética. Mediante el uso de medio de contraste con gadolinio, se enfatiza la zona de lesión o inflamación, (véase Figura 15). La presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo se usa como un biomarcador principalmente para la esclerosis múltiple primariamente progresiva (Paul et al., 2019).

Debido a que es una enfermedad muy heterogénea, el tratamiento debe realizarse de acuerdo con cada tipo de paciente, por eso en las últimas décadas se han incrementado el número de terapias personalizadas. Los corticosteroides, debido a su acción antiinflamatoria e inmunosupresora son importantes en el manejo de la enfermedad. Los cuales disminuyen las moléculas de selectinas y de ICAM-1, inhiben la secreción de enzimas proteolíticas, así como la secreción de citosinas proinflamatorias como: IFN- γ , TNF- α e IL-2; también disminuyen la cantidad de linfocitos B y CD4+ (de Andrés de Frutos, 2003; Albarracín y Espitia, 2012).

El IFN- β es de uso frecuente para el tratamiento moderno de la enfermedad, gracias a sus propiedades inmunomoduladores como son la reducción de citosinas proinflamatorias, también reducen la expresión de las moléculas de MHCII en las células presentadoras de antígenos (CPA), lo que produce una reducción del número de linfocitos T activos en las lesiones (Hauser et al, 2015).

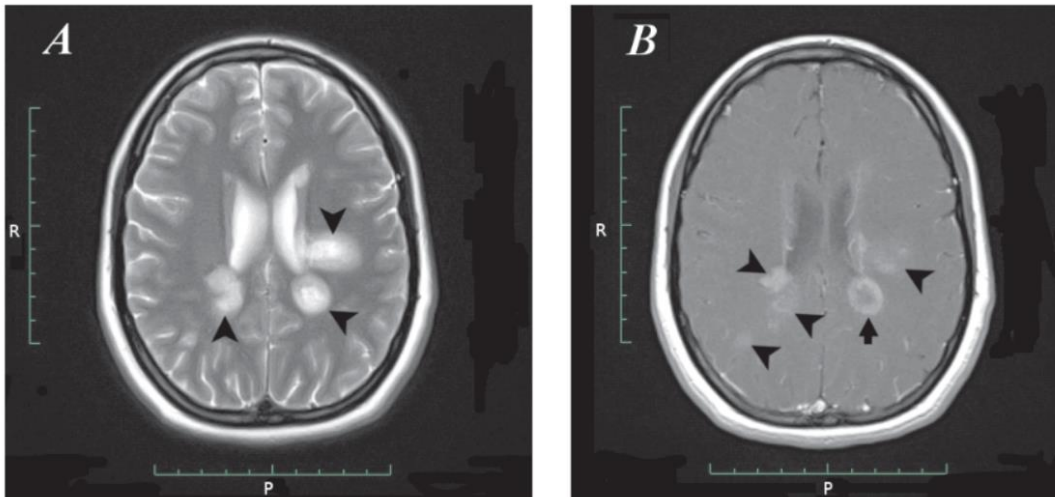


Figura 15. Resonancia magnética de una paciente de 20 años de edad con esclerosis múltiple.

A) Imagen ponderada en T2, donde muestra con puntas de flechas, las múltiples lesiones hiperintensas periventriculares. **B)** Imagen ponderada en T1 después de la administración de gadolinio, con puntas de flechas se muestran las múltiples lesiones escleróticas. Note que las zonas señaladas con una flecha muestran un patrón de realce en anillo, característico de la enfermedad. Imagen modificada de Albarracín (2012).

Conclusiones.

Las leucodistrofías son un grupo de trastornos hereditarios que afectan el desarrollo o mantenimiento de la mielina en la sustancia blanca del sistema nervioso. Anteriormente se analizaban sólo con métodos de estudios neuropatológicos clínicos: signos y síntomas o por estudios de rayos x, y un poco después por tomografía axial computarizada. El desarrollo de las técnicas de imagenología son una nueva metodología, como la resonancia magnética, la tomografía por emisión de positrones o la resonancia magnética funcional, particularmente asociados a análisis computacionales que permiten enfatizar la sustancia blanca o la gris con las técnicas de filtrado en T1 y T2. Adicionalmente, se pueden medir la cantidad de agua en un tejido o su consumo de oxígeno. A inicios de este siglo y gracias a la secuenciación del genoma humano y a las técnicas de análisis génico acoplado con bioinformática, han permitido la búsqueda de las bases genéticas de muchas enfermedades. Los análisis genómicos establecen una asociación entre las alteraciones del neurodesarrollo

con mutaciones específicas de genes asociados a las proteínas del citoesqueleto, como lo son las tubulinas, de tal forma que trastornos del desarrollo del SNC como la microgiria, agiria y poligiria, se han asociado a mutaciones en las diferentes tubulinas (Gonçalves et al., 2018). Es relevante mencionar que se han descrito mutaciones en las tubulinas que afectan preferentemente a las neuronas y otras que lo hacen sobre los oligodendrocitos, las mutaciones en los pacientes afectados de H-ABC ocupan una posición intermedia afectando ambos grupos celulares (Garduno-Robles et al., 2020; López-Juárez et al., 2021). La rata *taiep* muestra no sólo similitudes clínicas, de su base genética y de imagenología, sino que de manera relevante en la afectación en los oligodendrocitos, y secundariamente de otros grupos neuronales incluyendo los astrocitos (Krsulovic et al, 1999; Leon-Chavez et al., 2001), con el consecuente incremento de las citocinas (Soto-Rodriguez et al., 2015); y los cambios consecuentes en la actividad de las distintas isoformas de la óxido-nítrico sintasas, como la neuronal y la endotelial, y los incrementos consecuentes de los niveles de óxido nítrico (León-Chavez et al., 2003; Leon-Chavez et al., 2006). Estos resultados implican un proceso inflamatorio progresivo que debería ser corroborado en pacientes de H-ABC, para establecer el círculo virtuoso de los hallazgos derivados de la investigación básica hacia nuevas opciones terapéuticas al lado del enfermo, cómo se establece en los lineamientos de una práctica eficaz y eficiente de la biomedicina.

En las últimas dos décadas, se ha avanzado en la comprensión del papel exacto de la tubulina β , el ensamble y desensamble de los microtúbulos, los cuales juegan un papel crítico en la formación de la mielina y en su mantenimiento. El ARNm recién sintetizado se transporta a través de los microtúbulos a los distintos compartimentos en los procesos de los oligodendrocitos, para el mantenimiento y para el recambio normal de la mielina. En este proceso fisiológico, la dinámica de los microtúbulos es fundamental para que los oligodendrocitos operen de manera adecuada y por ende de la mielina que estos forman.

Actualmente son empleadas terapias como son: el trasplante de células hematopoyéticas, la inmunosupresión, el remplazo hormonal, la sustitución de la proteínas o enzimas afectadas empleando diversas técnicas de ingeniería genética, e incluso las intervenciones quirúrgicas para ayudar a mejorar la

calidad de vida de los pacientes. Muchas de estas nuevas opciones terapéuticas, se encuentran en las fases II o III de los protocolos clínicos, con abordajes novedosos, y se cuentan cada vez, con más armas para poder resolver las distintas problemáticas que representan los tratamientos definitivos o paliativos de un conjunto de enfermedades, que hasta hace poco no se tenía ningún dato acerca de su origen, que es la base para la búsqueda de las nuevas opciones terapéuticas.

Es relevante como los mecanismos de edición del genoma, como lo es el CRISPR-Cas9, puede ser empleado en humanos para la corrección de las enfermedades congénitas unigénicas (Liang et al., 2017). Lo mismo aplica para el desarrollo de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de variedades de cáncer, para enfermedades autoinmunes que pueden controlarse en su sintomatología de forma mucho más eficaz con el uso de los anticuerpos monoclonales que abaten las respuestas inflamatorias (Alfaro et al., 2006).

La rata *taiep* es un modelo que al presentar una hipomielinización inicial, seguido de una desmielinización progresiva del sistema nervioso central, es un modelo ideal para continuar con el estudio de las enfermedades desmielinizantes, y así probar nuevas opciones terapéuticas, incluyendo las de ingeniería genética. Es importante que ahora se cuente con un modelo de la enfermedad H-ABC, que de manera relevante contribuye a conocer el rol que una estructura subcelular, como son los microtúbulos de los oligodendrocitos, en la cual está involucrada la fisiología y la fisiopatología de este mutante de mielina *taiep* con una expectativa de vida igual que las ratas normales de la cepa Sprague-Dawley (Cortés et al., 2005).

Perspectivas.

Es relevante que gracias a las investigaciones llevadas a cabo durante décadas, al conocimiento obtenido de estas, y su aplicación mediante técnicas de biología molecular, inmunológicos y de diferentes grupos celulares, como son el uso de células las hematopoyéticas, totipotenciales y pluripotenciales que son un esperanza para el tratamiento de las enfermedades de la mielina, sean estas de origen genético, las denominadas leucodistrofias, o debido a causas adquiridas como son las traumáticas, infecciosas, autoinmunes entre otras. Los avances en la biología molecular, la medicina genómica y de las terapias génicas, así como los exámenes de detección temprana de la enfermedad como las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética, son clave para un manejo adecuado de dichas enfermedades. El trabajo multidisciplinario y la colaboración de diversos grupos de investigación a lo largo de todo el mundo, brinda una mayor cantidad de datos o información útil para el avance en el tratamiento de estas enfermedades. El estudio de datos de la historia familiar de las enfermedades de la mielina, la búsqueda de mutaciones genéticas empleando la bioinformática, y cualquier patrón clínico repetitivo o similar entre los pacientes, así como la obtención de biomarcadores tempranos de muestras biológicas, son objetivos primordiales para el diagnóstico oportuno y tratamientos menos invasivos y eficaces.

Bibliografía.

Albarracín, J. D. y Espitia, O. M. (2012). Esclerosis múltiple en pacientes pediátricos: fisiopatología, diagnóstico y manejo. *Revista de la Facultad de ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Bucaramanga*, **14**:167–179.

Alfaro, C., Murillo, O., Tirapu, I., Azpilicueta, A., Huarte, E., Arina, A., Arribillaga, L., Pérez, J. L., Bendandi, M., Prieto, J., Lasarte, J. J., Melero, I. (2006). El potencial de la inmunomodulación con anticuerpos monoclonales anti-CD137 (4-1BB) para terapia de enfermedades malignas e infecciones virales crónicas. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, **29**:77–96. doi: 10.4321/s1137-66272006000100007.

Armin Nave, K. (2010). Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature*, **468**: 244–252. doi: 10.1038/nature09614.

Barret, K., Barman, S., Boitano, S., Brooks, H. (2013). Regulación de la respiración, *Ganong Fisiología Médica*. 24^a Editado por M.-H. McGrawHill, 657–670.

Boletín UNAM. (2016). En México aumenta la incidencia de esclerosis múltiple. Dirección General de Comunicación Social. Recuperado el 27 de noviembre del 2021, de https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2017_375.html

Boron, W. F. y Boulpaep, E.L. (2017). *Fisiología médica*. 3^a ed. Elsevier. Barcelona, España. 254- 306.

Bradbury, A. M. y Ream, M. A. (2021). Recent advancements in the diagnosis and treatment of leukodystrophies. *Seminars in Pediatric Neurology*, **37**: 1-10. doi: 10.1016/j.spen.2021.100876.

Bradbury, A. M., Bagel, J. H., Nguyen, Duc., Lykken, E. A., Salvador, J. P., Jiang, X., Swain, G. P., Assenmacher, C. A., Hendricks, I. J., Miyadera, K., Hess, R. S., Ostrager, A., O'Donnell, P., Sands, M. S., Ory, D. S., Shelton, G. D., Bongarzone, E. R., Gray, S. J., Vite, C. H. (2020). Krabbe disease successfully treated via monotherapy of intrathecal gene therapy. *Journal of Clinical Investigation*, **130**: 4906-4920.

Brüel, A., Christensen, E., Jensen, J., Qvortrup, K., Geneser, F. (2015). *Geneser Histología*. 4a Ed. Editorial Médica Panamericana, 315-362.

Choquet, K., Pinard, M., Yang, S., Moir, D. R., Poitras, C., Dicaire, M. J., Sgarioto, N., Larivière, R., Kleinman, C. L., Willis, I. M., Gauthier, M. S., Coulombe, B. y Brais, B. (2019). The leukodystrophy mutation *Polr3b* R103H causes homozygote mouse embryonic lethality and impairs RNA polymerase III biogenesis. *Molecular Brain*, **12**: 1-10.

Chown, E., Wang, P., Zhao, Xi., Crowder, J., Strober, J., Sullivan, M., Xue, Y., Bennett, C., Perri, A., Evers, B., Roach, P., Depaoli, R., Akman, H., Pederson, B. y Minassian, B. (2020). GYS1 or PPP1R3C deficiency rescues murine adult polyglucosan body disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **7**: 2186–2198. doi: 10.1002/acn3.51211.

Cortés, C., Gavito, B., Ita, M. L., Valencia, J. y Eguibar, J. R. (2005). Characterization of the spontaneous and gripping-induced immobility episodes on taiep rats. *Synapse*, **58**: 95–101. doi: 10.1002/syn.20188.

Couvé, E., Cabello, J.F., Krsulovic, J. y Roncagliolo, M. (1997). Binding of microtubules to transitional elements in oligodendrocytes of the myelin mutant *taiep* rat. *Journal of Neuroscience Research*, **47**: 573-581.

Cuevas, C. F., Segura, N. H. y Herrera, D. A. (2019). Current advances in multiple sclerosis immunopathology. *Gaceta de México*, **154**: 498-506. doi: 10.24875/gmm.m18000194.

Curiel, J., Rodríguez, G., Takanohashi, A., Bugiani, M., Fu, X., Wolf, N., Nmezi, B., Schiffmann, R., Bugaighis, M., Pierson, T., Helman, G., Simons, C., Van der Knaap, M., Liu, J., Padiath, Q. y Vanderver, A. (2017). TUBB4A mutations result in specific neuronal and oligodendrocytic defects that closely match clinically distinct phenotypes. *Human Molecular Genetics*, **26**: 4506–4518. doi: 10.1093/hmg/ddx338.

de Andrés de Frutos, C. (2003). Interés de los brotes en la esclerosis múltiple. Fisiopatología y tratamiento. *Revista de Neurología*, **36**: 1058-1064. doi: 10.33588/rn.3611.2002507.

Duncan, I., Lunn, K. F., Holmgren, B., Urba-Holmgren, R. y Brignolo-Holmes, L. (1992). The taiep rat: A myelin mutant with an associated oligodendrocyte microtubular defect. *Journal of Neurocytology*, **21**: 870–884. doi: 10.1007/BF01191684.

Duncan, I. D., Bugiani, M., Radcliff, A., Morán, J. J., Lopez-Anido, M., Duong, P., August, B. K., Wolf, N. I., Van der Knaap, M. S. y Svaren, John. (2017). A mutation in the Tubb4a gene leads to microtubule accumulation with hypomyelination and demyelination in. *Physiology & Behavior*, **81**: 1–21. doi: 10.1002/ana.24930.A.

Eguibar, J. R., Cortes, C., Ugarte, A. y Chávez, A. (2014). The myelin mutant rat *taiep* as a model of neuroimmunological disease. *Advances in Neuroimmune Biology*, **5**(1): 9–17. doi: 10.3233/NIB-140081.

Furtado, L. V., Kadri, S., Wurst, M. N., Long, B. C., Segal, J. P. y Pytel, Peter.(2016). Polyglucosan bodies in intramuscular nerve branches are a poor predictor of GBE1 mutation and adult polyglucosan body disease. *Muscle and Nerve*, **53**: 473–475. doi: 10.1002/mus.25017.

García Domínguez, J. M. y Guzmán de Villoria Lebieziejewski, J. (2010). Catástrofes neurológicas por enfermedades desmielinizantes. *Neurología*, **25**:. 30–36. doi: 10.1016/S0213-4853(10)70048-7.

Garduno-Robles, A., Alata, M., Piazza, V., Cortes, C., Eguibar, J. R., Pantano, S. y Hernandez, V. H. (2020). MRI features in a rat model of H-ABC tubulinopathy. *Frontiers in Neuroscience*, **14**: 1–12. doi: 10.3389/fnins.2020.00555.

Gómez-Pinedo, U., Duran, M., Simerol, S. y Matias, J. (2018). Myelin changes in Alexander disease *Neurología*, **33**(8): 526–533. doi: 10.1016/J.NRLENG.2017.01.006.

Gonçalves, F. G., de Andrade L., Taranath, A., Lakshmanan, R., Goetti, R., Feltrin, F.S., Mankad, K., Teixeira, S. R., Hanagandi, B. y Arrigoni, F. (2018). Tubulinopathies. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, **27**(6): 395–408. doi: 10.1097/RMR.000000000000188.

Graziano, A. C., Pannuzzo, G., Avola, R., Cardile, V. (2016). Chaperones as potential therapeutics for Krabbe disease. *Journal of Neuroscience Research*, **94**: 1220-1239.

Graziano, A., Parenti, R., Avola, R. y Cardile, V. (2016). Krabbe disease: Involvement of connexin43 in the apoptotic effects of sphingolipid psychosine on mouse oligodendrocyte precursors. *Apoptosis*, **21**(1): 25–35. doi: 10.1007/s10495-015-1183-4.

Hall, J. E., Hall, M. E. y Guyton, C.A. (2017). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14ª Ed. Elsevier, 57-70.

Hauser, S. L., Prusiner, S. B. y Beal, M. F. (2015). Harrison Principios de Medicina Interna. En *Harrison Principios de Medicina Interna*. 19ª ed por Jamerson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D.L. y Loscalzo, J. Mc Graw Hill, 444e1-444e13.

Helman, G., Haren, K. V., Bonkowsky, J. L., Bernard, G., Pizzino, A., Braverman, N., Suhr, D., Patterson, M. C., Fatemi, S. A., Leonard, J., Van Der Knaap, M. S., Back, S.A., Damiani, S., Goldman, S. A., Takanohashi, A., Petryniak, M., Rowitch, D., Messing, A., Wrabetz, L., Schiffmann, R., Eichler, F., Escolar, Maria L. y Vanderver, A. (2015). Disease specific therapies in leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Molecular Genetics and Metabolism*, **114**(4): 1–24. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.01.014.

Holmgren, B., Urbá-Holmgren, R., Riboni, L. y Vega, E. C. (1989). Sprague Dawley rat mutant with tremor, ataxia, tonic immobility episodes, epilepsy and paralysis. *Laboratory Animal Science*, **39**(3): 226–228.

Janke, C. y Magiera, M. M. (2020). The tubulin code and its role in controlling microtubule properties and functions. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, **21**(6): 307–326. doi: 10.1038/s41580-020-0214-3.

Kaur, R., Kaur, G., Gill, R. Kaur., Soni, R. y Bariwal, Jitender. (2014). Recent developments in tubulin polymerization inhibitors: An overview. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **87**: 89–124. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.09.051.

Keays, D. A., Tian, G., Poirier, K., Huang, G. J., Siebold, C., Cleak, J., Oliver, P. L., Fray, Martin Harvey, R. J., Molnár, Z., Piñon, M. C., Dear, N., Valdar, W., Brown, D.M., Davies, K. E., Rawlins, P., Cowan, N. J., Nolan, P., Chelly, J. y Flint, Jonathan. (2007). Mutations in α -tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans. *Cell*, **128**(1): 45–57. doi: 10.1016/j.cell.2006.12.017.

Kohlschütter, A., Bley, A., Brockmann, K., Gärtner, J., Krägeloh-M. I., Rolfs, A. y Schöls, L. (2010). Leukodystrophies and other genetic metabolic leukoencephalopathies in children and adults. *Brain and Development*, **32**(2): 82–89. doi: 10.1016/j.braindev.2009.03.014.

Krsulovic, J., Couve, E. y Roncagliolo, M. (1999). Dysmyelination, demyelination and reactive astrogliosis in the optic nerve of the taiep rat. *Biological Research*, **32**: 253–262.

Kuhn, J. y Cascella, M. (2021). Alexander Disease. *StatPearls*. recuperado el 7 de septiembre del 2021, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562242/>

La Piana, R., Tonduti, D., Dressman, G. H., Schmidt, L.J., Murnick, J., Brais, B., Bernard, G. y Vanderver, A. (2013). Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) pattern recognition in Pol III-related leukodystrophies. *Journal of Child Neurology*, **29**(2):214-220.

Leon Chavez, B. A., Aguilar, Patricia., Gonzalez, Juan., Eguibar, J.R., Ugarte, Araceli., Brambila, Eduardo., Arguelles, Alejandro., Fong, Daniel. (2006). Increased nitric oxide levels and nitric oxide synthase isoform expression in the cerebellum of the taiep rat during its severe demyelination stage, *Brain Research*, **1121**: 221–230. doi: 10.1016/j.brainres.2006.08.097.

León Chavez, B. A., Guevara, J., Galindo, S., Luna, J., Ugarte, A., Villegas, O., Mena, R., Eguibar, J. R. y Martinez, Daniel. (2001). Regional and temporal progression of reactive astrogliosis in the brain of the myelin mutant taiep rat. *Brain Research*, **900**(1): 152–155. doi: 10.1016/S0006-8993(01)02284-3.

León Chavez, B. A., Meraz, M. A. and Martinez-Fong, D. (2003). Evidence in vitro of glial cell priming in the taiep rat. *Brain Research*, **965**: 274–278.

Li, F. Y., Song, J. y Duncan, I. D. (2003). Mapping of taiep rat phenotype to rat Chromosome 9. *Mammalian Genome*, **14**(10): 703–705. doi: 10.1007/s00335-003-2302-z.

Liang, P., Zhang, X., Chen, Y. y Huang, J. (2017). Developmental history and application of CRISPR in human disease. *Journal of Gene Medicine*, **19**: 1–14. doi: 10.1002/jgm.2963.

Lopez-Juarez, A., Gonzalez-Vega, A., Kleinert-Altamirano, A., Piazza, V., Garduno-Robles, A., Alata, M., Villaseñor-Mora, C., Eguibar, J. R. Cortes, C., Padierna, L. C. y Hernandez, V. H. (2021). Auditory impairment in H-ABC tubulinopathy. *Journal of Comparative Neurology*, **529**(5): 1–12. doi: 10.1002/cne.24990.

López-Sánchez, M. (2018). Evaluación neurocognitivo-emocional en la enfermedad de Pelizaeus- Merzbacher (PMD) Neurocognitive-emotional evaluation in people affected with Pelizaeus- Merzbacher disease (PMD). *Revista Discapacidad Clínica Neurociencias*, **5**(1): 15–30.

Lotun, A., Gessler, D. J. y Gao, G. (2021). Canavan disease as a model for gene therapy-mediated myelin repair. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**(Abril): 1–13. doi: 10.3389/fncel.2021.661928.

Lunn, K. F., Clayton, M. K. y Duncan, I. D. (1997). The temporal progression of the myelination defect in the taiep rat. *Journal of Neurocytology*, **26**(5): 267–281. doi: 10.1023/A:1018548400536.

Luscan, R., Mechaussier, S., Paul, A., Tian, G., Gérard, X., Defoort-Dellhemmes, S., Loundon, N., Audo, I., Bonnin, S., LeGargasson, J. F., Dumont, J, Goudin, N., Garfa Traoré, M., Bras, M., Pouliet, A., Bessières, B., Boddaert, N., Sahel, J. A., Lyonnet, S., Kaplan, J., Cowan, N. J., Rozet, J.M., Marlin, S. y Perrault, I. (2017). Mutations in TUBB4B cause a distinctive sensorineural disease. *American Journal of Human Genetics*, **101**(6): 1006–1012. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.10.010.

Marshall, C. A. G., Suzuki, S. O. y Goldman, J. E. (2003). Gliogenic and neurogenic progenitors of the subventricular zone: Who are they, where did they come from, and where are they going? *Glia*, **43**(1): 52–61. doi: 10.1002/glia.10213.

Mathis, S., Scheper, C., Baumann, N., Petit, E., Gil, R., Van der Knaap, M.S. y Neau, J. P. (2008). The ovariroleukodystrophy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **110**(10): 1035–1037. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.06.002.

Minoura, I. (2017). Towards an understanding of the isotype-specific functions of tubulin in neurons: Technical advances in tubulin expression and purification. *Neuroscience Research*, **122**: 1–8. doi: 10.1016/j.neures.2017.04.002.

Miyamoto, Y., Torii, T., Eguchi, T., Nakamura, K., Tanoue, A. y Yamauchi, Junji. (2014). Hypomyelinating leukodystrophy-associated missense mutant of FAM126A/hyccin/DRCTNNB1A aggregates in the endoplasmic reticulum. *Journal of Clinical Neuroscience*, **21**(6): 1033–1039. doi: 10.1016/j.jocn.2013.09.014.

Neman, J. y de Vellis, J. (2008). Myelinating cells in the central nervous system-development, aging, and disease. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*, 61–75. doi: 10.1007/978-0-387-32671-9_3.

Otero, E., Gómez, C., Fuentes, P., Dacruz, D., Barros, F., Eirís P. y Jesús M. (2018). Leucodistrofia hipomielinizante de tipo 6. Claves clínicas y de neuroimagen en la detección de un nuevo caso. *Revista de Neurología*, **67**(09): 339-342. doi: 10.33588/rn.6709.2018264.

Paul, A., Comabella, M. y Gandhi, R. (2019). Biomarkers in multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **9**(3): 1–22. doi: 10.1101/cshperspect.a029058.

Preiss, Y., Santos, J. L. y Smalley, V. (2014). Xantomatosis cerebrotendinosa: aspectos fisiopatológicos, clínicos y genéticos. *Revista Médica de Chile*, **142**: 616–622.

Purnell, S. M., Bleyl, S. B. y Bonkowsky, J. L. (2014). Clinical exome sequencing identifies a novel TUBB4A mutation in a child with static hypomyelinating leukodystrophy. *Pediatric Neurology*, **50**(6): 608–611. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.051.

Rivera, D.M., Puentes, S. y Caballero L. (2011). Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación. *Universitas Medicas*, **52**: 292-306.

Robitaille, Y. (2005). Hereditary leukodystrophies without identified mutations. *Journal of the Neurological Sciences*, **228**(2): 208–209. doi: 10.1016/j.jns.2004.10.013.

Rodríguez Rodríguez, Y. and Suárez Luis, I. (2003). Activación de la célula T en la encefalomiелitis autoinmune experimental y esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, **36**(07): 649-652. doi: 10.33588/rn.3607.2002203.

Roncagliolo, M., Schlageter, C., León, C., Couve, E., Bonansco, C. y Eguibar, J. R. (2006). Developmental impairment of compound action potential in the optic nerve of myelin mutant *taiep* rats. *Brain Research*, **1067**(1): 78–84. doi: 10.1016/j.brainres.2005.10.010.

Ross H, M. y Pawlina, W. (2015) *Ross. Histología Texto y Atlas. Correlación con biología molecular y celular*. 7ª Edición. Wolters Kluwer., 385 - 436.

Saute, J., De Souza, M., De Oliveira F., Donis, K., Campos, L., Deyl, A., Burin, M., Vargas, C., Da Silveira Matte, U., Giugliani, R., Saraiva-Pereira, M. L., Vedolin, L., Gregianin, L. J. y Jardim, L. (2016). Neurological outcomes after hematopoietic stem cell transplantation for cerebral X-linked adrenoleukodystrophy, late onset metachromatic leukodystrophy and hurler syndrome. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, **74**(12): 953–966. doi: 10.1590/0004-282x20160155.

Savransky, A. (2018). Enfermedades desmielinizantes. *Medicina Buenos Aires*, **78**: 75–81.

Schiffmann, R. y Elroy-Stein, O. (2006). Childhood ataxia with CNS hypomyelination/vanishing white matter disease-A common leukodystrophy caused by abnormal control of protein synthesis. *Molecular Genetics and Metabolism*, **88**(1): 7–15. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.10.019.

Secretaría de Salud. (2020). Esclerosis múltiple, enfermedad neurodegenerativa y multifactorial. Prensa de Secretaría de Salud del gobierno de México. Recuperado el 27 de noviembre del 2021, de <https://www.gob.mx/salud/prensa/124-esclerosis-multiple-enfermedad-neurodegenerativa-y-multifactorial>

Shimojima, K., Okumura, A., Ikeno, M., Nishimura, A., Saito, A., Saitsu, H., Matsumoto, N. y Yamamoto, Toshiyuki. (2015). A de novo TUBB4A mutation in a patient with hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain and Development*, **37**(3): 281–285. doi: 10.1016/j.braindev.2014.05.004.

Soto-Rodriguez, G., Gonzalez-Barrios, J. A. Martinez, D., Blanco, V. M., Eguibar, J.R., Ugarte, A., Martinez-Perez, F., Brambila, E., Millán, L., Pazos, N. N., Torres, M., Garcia-Robles, G., Tomas, C., Chavez, B. A. (2015). Analysis of chemokines and receptors expression profile in the myelin mutant *taiep* rat. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **115**: 1-13. doi: 10.1155/2015/397310.

Sousa, A., Meyer, A., Santpere, G., Gulden, F. y Sestan, N. (2017). Evolution of the Human Nervous System Function, Structure, and Development. *Cell*, **170**(2): 226–247. doi: 10.1016/j.cell.2017.06.036.

Urbá-Holmgren, R., Trucios, N., Holmgren, B., Eguibar, J. R., Gavito, A., Cruz, G. y Santos, A. (1990). Genotypic dependency of spontaneous yawning frequency in the rat. *Behavioural Brain Research*, **40**(1): 29–35. doi: 10.1016/0166-4328(90)90039-H.

Van der Knaap, M. S., Schiffmann, R., Mochel, F. y Wolf, N. I. (2019). Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *The Lancet Neurology*, **18**(10): 962–972. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30143-7.

Vanderver, A., Prust, M., Tonduti, D., Mochel, F., Hussey, H., Helman, G., Garbern, J., Eichler, F., Labauge, P., Aubourg, P., Rodriguez, D., Patterson, M. C., Van Hove, L.K. Schmidt, J., Wolf, N. I., Boespflug O., Schiffmann, R. y van der Knaap, M. S. (2015). Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Molecular Genetics and Metabolism*, **114**(4): 494–500. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.01.006.

Vockley, J. (2020) Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *American Journal of Managed Care*, **26**:147-154.

Vulinovic, F., Schaake, S., Kumar, K., Defazio, G., Mir, P., Simonyan, K., Ozelius, L.J., Brüggemann, N., Chung, S. J., Rakovic, A., Lohmann, K. y Klein, C. (2017). Screening study of TUBB4A in isolated dystonia. *Parkinsonism and Related Disorders*, **41**: 118–120. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.001.

Zafeiriou, Dimitrios I., Michelakaki, E. M., Anastasiou, A. L., Gombakis, N. P., Kontopoulos, E. E. (1996). Serial MRI and neurophysiological studies in late-infantile Krabbe disease. *Pediatric Neurologic*, **15**: 240-244.

HUGO (2020). Gene Nomenclature Committee. (n.d.). Recuperado de <https://www.genenames.org/tools/search/#!/genes?query=tubulin%20or%20%22tubulin%22&start=0&rows=10>

Anexos: Infografía de leucodistrofias.

Leucodistrofias

¿Qué son?

Son enfermedades de origen genético, que afectan la mielina que recubre los axones de las neuronas en el sistema nervioso central y periférico. Esto impide la correcta señalización desde y hacia el sistema nervioso central. También ralentiza o incluso impide la correcta señalización entre las neuronas. Al día de hoy, hay más de cincuenta tipos de leucodistrofias.

Signos y síntomas

Discapacidades motoras: marcha con dificultad denominada ataxia, por ejemplo. Discapacidades sensitivas y cognitivas, e incluso crisis convulsivas o epilepsia. Problemas al hablar, de la visión, la audición y de comportamiento; así también problemas de aprendizaje y del control de la vejiga urinaria.

La mielina es formada por la membrana de los oligodendrocitos.

Mielina dañada Oligodendrocito Mielina normal

¿A quiénes afecta?

Afecta a 1 de cada 7,500 nacidos. Se presenta a cualquier edad, tanto en hombres, como en mujeres. Existen formas infantil, juvenil y adulta.

Septiembre
Último sábado del mes de septiembre: Día Mundial de las Leucodistrofias

Algunas leucodistrofias descritas en los humanos:

- Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.
- La enfermedad del cuerpo poliglucosano del adulto.
- El síndrome de Aicardi-Goutières.
- La enfermedad de Alexander.
- La enfermedad de Canavan.
- Xantomatosis cerebrotendinosa.
- La enfermedad de Krabbe.
- Leucodistrofia metacromática.
- Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher.
- Leucodistrofia relacionada con trastornos de la ácido ribonucleico polimerasa III.
- Síndrome de ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central, CACH.
- Hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y del cerebelo, H-ABC.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico, sólo en algunos tipos de leucodistrofias se utilizan corticosteroides, baclofeno, ácido quenodesoxicólico y estatinas como tratamientos paliativos, para ayudar al paciente a llevar de mejor manera la enfermedad, sin embargo, en los últimos años se han realizado pruebas de terapias génicas que han brindado resultados prometedores.

Factores de riesgo

Antecedentes familiares con la enfermedad.

Mutaciones en genes implicados en estas enfermedades.

Vivir lejos del ecuador.

Deficiencia de vitamina D3.

Causas

De origen genético, afectan la producción de proteínas que componen la mielina, y afectación de las enzimas que la regulan. Algunas enfermedades de la mielina se han asociado a infecciones por virus o bacterias

Avances terapéuticos

Con los recientes avances en la edición de genes empleando la técnica CRISPR-Cas9, se están explorando terapias génicas específicas que remedian la enfermedad.

Diagnóstico

Exámenes genéticos.

Imágenes por resonancia magnética (RM), por tomografía computarizada (TC), o por pruebas de detección de proteínas. Pruebas diagnósticas en líquido cefalorraquídeo.

Neurotrofina Oligodendrocito Mielina PSM MCS Neurotrofina

Aurelio Escalante Rodríguez. Licenciatura en Biomedicina. Asesor de tesis: Dr. José Ramón Eguiabar Coeque. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Instituto de Fisiología. Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor. Noviembre de 2021