



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Paper mitocondrial en malalties neurodegeneratives

Núria Sans Aguiló

Grau de Biologia

Any acadèmic 2016-17

DNI de l'alumne: 43197504P

Treball tutelat per Bernhard Oliver Vögler

Departament de Biologia, Biologia Fonamental i Ciències de la Salut, Física, Química

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Paraules clau del treball:

Mitocòndria, Alzheimer, Parkinson, esclerosi lateral amiotrofica, estrès oxidatiu, disfunció, envelliment

ÍNDEX

Introducció.....	1
Estrès oxidatiu	1
Mitocòndria	2
Autofàgia	4
Envelliment humà	5
Malalties neurodegeneratives	6
Hipòtesis	9
Objectiu	9
Metodologia	10
Resultats i discussió.....	12
Conclusió	21
Bibliografia.....	22

ABREVIATURES

ABAD: A β -binding alcohol dehydrogenase

APP: proteïna precursora d'amiloide

A β : β -amiloide

ELA: Esclerosi lateral amitròfica

ERO: Espècies reactives d'oxigen

GSK-3: glicogen sintasa kinasa 3

IAPs: inhibidor de proteïnes apoptòtiques

JNKs: c-Jun amino-terminal kinase

KGD: α -cetoglutarato deshidrogenasa

MAPK: p38 mitogen-activated protein kinase

MnSOD: Superòxid dismutasa de Manganès

MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

MS: Esclerosi múltiple

MSRA: metionina sulfòxid reductasa A

mtDNA: DNA mitocondrial

NMDA: N-metil-D-aspartato

PIN1: Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1

SNC: Sistema Nerviós Central

SOD: superòxid dismutasa

TCA: cicle de l'àcid tricarboxílic (Cicle de Krebs)

TFAM: mitochondrial-transcriptionfactor A

VDAC: Voltage dependent anion channel

Introducció

Recents estudis han demostrat que el paper que juga la mitocondria en el sistema nerviós en general i en el cervell humà en particular, és essencial per explicar els processos de l'envelliment neuronal. D'aquesta forma, s'ha pogut donar major significat a les malalties neurodegeneratives que avui en dia segueixen desconcertant.

Estrès oxidatiu

Les cèl·lules dels organismes pluricel·lulars han d'eliminar de forma eficient els radicals lliures, els quals són molècules químicament molt reactives, per a que la seva concentració no superi cert nivell. Aquestes concentracions de radicals lliures poden ser reduïdes gràcies a la producció d'espècies reactives d'oxigen (ERO); de tal manera que, una deficiència d'aquestes darreres resultaria en un dany oxidatiu. De tots els orgànuls de la cèl·lula la mitocondria és la major generadora d'espècies reactives d'oxigen, abastant més del 90% de la producció d'aquestes (Yan, Wang, & Zhu, 2013), fet que la involucra íntimament amb l'estrès oxidatiu.

Table 1
Oxidative stress: definition, specific forms, classification according to intensity.

Category	Term	Reference
Definition, original	"A disturbance in the prooxidant-antioxidant balance in favor of the former"	[1]
Definition, updated	"An imbalance between oxidants and anti-oxidants in favor of the oxidants, leading to a disruption of redox signaling and control and/or molecular damage"	[7]
Specific form	Nutritional oxidative stress Dietary oxidative stress Postprandial oxidative stress Physiological oxidative stress Photooxidative stress Ultraviolet (UV-A, UV-B) Infrared-A Radiation-induced oxidative stress Nitrosative stress Reductive stress	[7]
Related terms	Oxidant stress, Pro-oxidant stress Oxidative stress status (OSS)	
Classification	Basal oxidative stress Low intensity oxidative stress Intermediate intensity oxidative stress High intensity oxidative stress	[14]

Figura 1. Taula on es mostra la definició d'estrès oxidatiu, les seves formes específiques i una classificació segons la seva intensitat. Per Sies (2015).

Els radicals lliures son espècies molt reactives que deriven dels processos metabòlics i aquestes poden provocar danys irreversibles per a la cèl·lula. La producció d'aquests radicals resulta un fet inevitable per la cèl·lula, i per evitar el dany que aquestes poden provocar, el cos humà les ha d'eliminar de forma eficient.

L'estrès oxidatiu es defineix com un desequilibri entre la producció d'oxigen reactiu i la capacitat que té l'organisme de reparar els danys que això pot provocar. És a dir, com que la producció de radicals lliures és inevitable, la cèl·lula ha d'elaborar una estratègia perquè aquestes siguin eliminades al màxim. Per eliminar-les, la cèl·lula capta a les espècies reactives d'oxigen, que son les encarregades d'eliminar aquestes espècies tan reactives que provoquen danys cel·lulars.

Per evitar una major formació de radicals lliures que d'espècies reactives d'oxigen la cèl·lula compta amb la vitamina E o el glutatió, els quals els trobam a la membrana interna de la mitocòndria, així com també per l'acció enzimàtica de la superòxid dismutasa que elimina els radicals lliures (Trushina & McMurray, 2007).

En l'ésser humà, l'estrès oxidatiu està involucrat en diverses malalties, com l'Alzheimer i el Parkinson, i també és considerat important en l'envelliment de l'organisme (Onyango & Khand, 2006).

Mitocòndria

Les mitocòndries són un orgànul cel·lular format per dues membranes lipídiques, la interna i l'externa, i una matriu que conté components del Cicle de Krebs. La cadena transportadora d'electrons es localitza a la membrana mitocondrial interna. Aquesta membrana restringeix el flux iònic i protegeix els continguts de la matriu, mentre que la membrana externa és porosa.

Les mitocòndries son orgànuls altament dinàmics que constantment es fusionen i es divideixen per mantenir les funcions cel·lulars normals. Quan es perd aquest equilibri entre divisió i fusió, la funció mitocondrial, el metabolisme i la senyalització s'alteren. Una sèrie de condicions patològiques, incloent el càncer, l'envelliment, la neurodegeneració i els trastorns metabòlics s'han associat amb l'alteració de l'equilibri entre la seva fusió i divisió (Roy, et al., 2015).

El metabolisme cel·lular depèn de les mitocondries per proporcionar energia a partir de la fosforilació oxidativa (Roy, et al., 2015). La mitocondria és un orgànul multifuncional de les cèl·lules que, a més de la seva funció principal d'aportar energia a les cèl·lules mitjançant la síntesi d'ATP a través de la cadena transportadora d'electrons (Martin, 2012), juga un paper essencial en la regulació de la supervivència de les cèl·lules, així com també de la seva mort; es per aquest motiu que se li atorga un paper fonamental en l'envelliment humà i com a conseqüència també en l'envelliment neuronal.

L'ATP mitocondrial es genera mitjançant fosforilació oxidativa dins de la membrana mitocondrial interna, mentre que els radicals lliures es generen com un subproducte de la fosforilació oxidativa, principalment a causa de filtracions d'electrons en els complexos I i III de la cadena respiratòria (Figura 2).

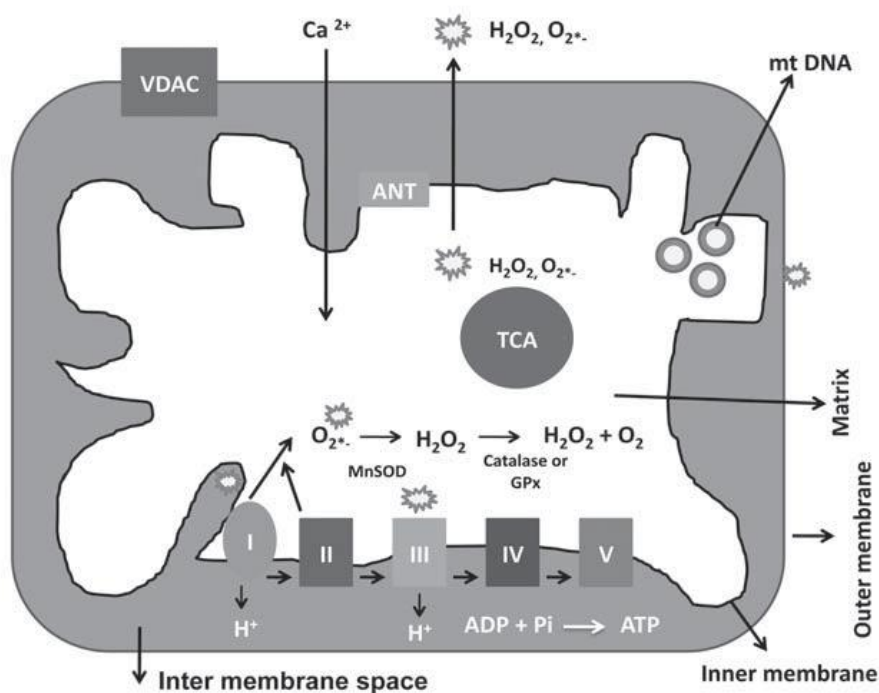


Figura 2. Estructura interna de la mitocondria. Per Reddy & Reddy (2011)

Autofàgia

Estretament relacionat amb l'envelliment humà es troba l'autofàgia. L'autofàgia és un procés cel·lular de neteja, el qual consisteix en degradar agents externs que poden resultar nocius per la cèl·lula, desfer-se d'òrgànuls de la cèl·lula que es troben en mal estat i poden desembocar amb un mal funcionament d'aquesta, o bé, quan a la cèl·lula li falten nutrients, aquesta es menja les parts d'ella mateixa que són menys essencials per a la seva supervivència, per tal d'obtenir les proteïnes que necessita a partir dels aminoàcids extrets d'aquest procés.

L'autofàgia és un procés cel·lular que es va deteriorant amb l'envelliment, essent aquest menys efectiu a mesura que la persona envelleix. Els sistemes d'autofàgia causen un increment de l'estrès oxidatiu, un increment en la formació de radicals lliures i provoquen la disfunció mitocondrial (Kamat, et al., 2014, p.707).

La deficiència més important en pacients d'Alzheimer és la falta de citocrom b, el qual forma part de la família d'enzims mitocondrials transportadors d'electrons (Kamat, et al., 2014). La falta de citocrom b condueix a un augment de la producció d'espècies reactives d'oxigen (ERO) i a una alteració del metabolisme energètic. La proteïna β -amiloide es troba també relacionada amb la patologia de l'Alzheimer així com també amb la funció mitocondrial, essent una de les responsables de les mutacions mitocondrials en el desenvolupament de la malaltia. En el cervell dels pacients amb Alzheimer es pot observar també una gran acumulació d'autofagosomes degut a un dèficit en la maduració d'aquests i en el seu transport retrògrad cap al cos de la cèl·lula neuronal.

En aquest cas, l'autofàgia s'activa en persones amb Alzheimer arrel d'una mala eliminació d'autofagosomes que contenen tant la proteïna precursora d'amiloide (APP) com els enzims que la processen, provocant així un augment en la generació de pèptids β -amiloïdes tòxics. En pacients sans, la β -amiloide és degradada per lisosomes mitjançant la macroautofàgia; però en persones malaltes d'Alzheimer la β -amiloide es va acumulant ajudant a la formació de les plaques senils pròpies d'aquesta malaltia.

Per altra banda, existeixen evidències que relacionen l'autofàgia amb el Parkinson, ja que s'ha demostrat que la α -synucleïna, la qual és un dels components principals dels cossos de Lewy trobats en persones afectades de Parkinson, es degradada a través de la macroautofàgia.

En quant a la malaltia de l'ELA, hi ha estudis que han pogut demostrar una deficiència en el procés d'autofàgia conjuntament amb una pèrdua massiva de motoneurons. En aquest cas, la disfunció mitocondrial pot provocar la mort de les motoneurons pel fet d'exposar-les a l'exitotoxicitat mediada per calci mitjançant un increment en la generació de EROs i iniciant la via apoptòtica intrínseca.

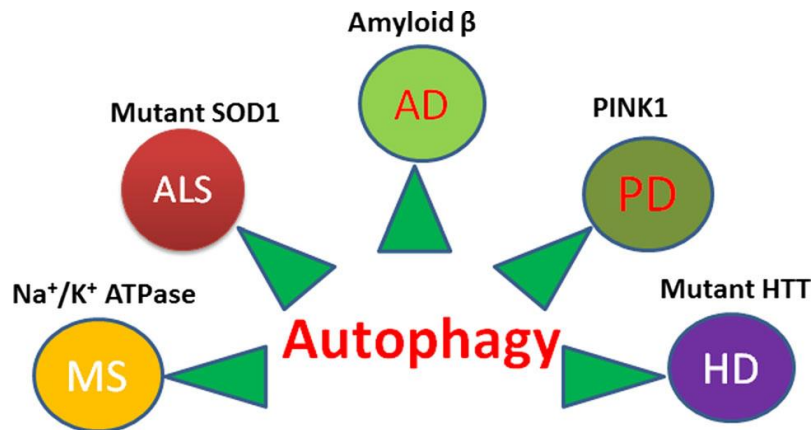


Figura 3. Relació entre l'autofàgia i les malalties neurodegeneratives més comunes amb la seva molècula principal. MS = Multiple sclerosis; ALS= Amiotrophic lateral sclerosis; AD = Alzheimer Disease; PD = Parkinson Disease; HD = Huntington Disease. Per Kamat et al. (2014).

Envel·liment humà

L'envelliment o senescència és el conjunt de modificacions que sofreixen els éssers vius com a conseqüència del pas del temps. Es tracta de modificacions tant morfològiques com fisiològiques que suposen una disminució de la capacitat d'adaptació de l'organisme als canvis que aquest pot desenvolupar, així com també una disminució de la capacitat de respondre als agents nocius que incideixen a l'individu.

L'envelliment humà, el qual és el factor de risc principal de les malalties neurodegeneratives com són l'Alzheimer, el Parkinson i l'esclerosi lateral amiotròfica (ELA), es troba estretament relacionat amb mutacions en el DNA mitocondrial i amb l'estrès oxidatiu (Lin & Beal, 2006). A més a més, les mitocòndries són molt importants a nivell neuronal, ja que les neurones, degut a la seva capacitat glicolítica limitada, depenen de la fosforilació oxidativa aeròbica per a les seves necessitats energètiques (Moreira, et al., 2010).

Per altra banda, estudis recents han relacionat també amb l'envelliment humà els telòmers. Els telòmers són seqüències no codificants altament repetitives que es troben als extrems dels cromosomes. Aquestes seqüències es van escurçant a causa dels mecanismes de replicació de DNA i les successives divisions cel·lulars. No obstant, l'acció de la telomerasa, un enzim que realitza la determinació telomèrica del procés replicatiu, redueix l'escurçament de les seqüències. Així i tot, l'activitat de la telomerasa resulta insuficient i quan l'escurçament progressiu dels telòmers arriba a un cert nivell es produeix la senescència, procés per el qual la cèl·lula segueix viva però ja no es pot dividir més. D'aquesta manera, la llargada dels telòmers, ens serveix, en certa manera, per determinar el temps de vida de les cèl·lules.

Malalties neurodegeneratives

Els principals símptomes clínics de les malalties neurodegeneratives són la pèrdua progressiva de la memòria, problemes de comportament i emocionals, dificultats en el moviment i dèficit cognitiu (Mandemakers, Morais, & Strooper, 2007); aquests símptomes són el resultat de la progressiva mort neuronal. El factor de risc principal d'aquestes malalties és l'edat. L'envelliment humà i l'edat avançada poden derivar en un mal funcionament de l'organisme donant lloc a esdeveniments com són l'apoptosi o l'estrès oxidatiu els quals poden derivar en conseqüències greus.

Així mateix, en aquest tipus de malalties no tan sols juga un paper fonamental l'edat, sinó que a aquesta se li uneixen factors ambientals i mutacions genètiques (Mandemakers, Morais, & Strooper, 2007). Aquestes darreres han sigut motiu de molts d'estudis recents, ja que han proporcionat un nou camp d'estudi i un nou enfocament de les malalties neurodegeneratives. Les investigacions en aquest camp pareixen demostrar, també, el paper fonamental que juga la disfunció mitocondrial en el procés neurodegeneratiu.

L'Alzheimer és la causa de demència més comú, la qual, segons la Organització Mundial de la Salut, abasta entre un 60% i 70% dels casos i afecta a un 6% de la població major de 70 anys. Aquesta malaltia es caracteritza per la pèrdua massiva de neurones, per la formació de cabdells neurofibril·lars i per l'aparició de plaques senils en el cervell formades per l'acumulació de β -amiloide ($A\beta$) en la substància negra del cervell (Figura 4). El β -amiloide és un pèptid el precursor del qual és la proteïna precursora de amiloide (APP). La APP s'encarrega de la regulació de funcions del cervell i quan metabolitza en aquest produeix $A\beta$ (Bane & Cole, 2015).

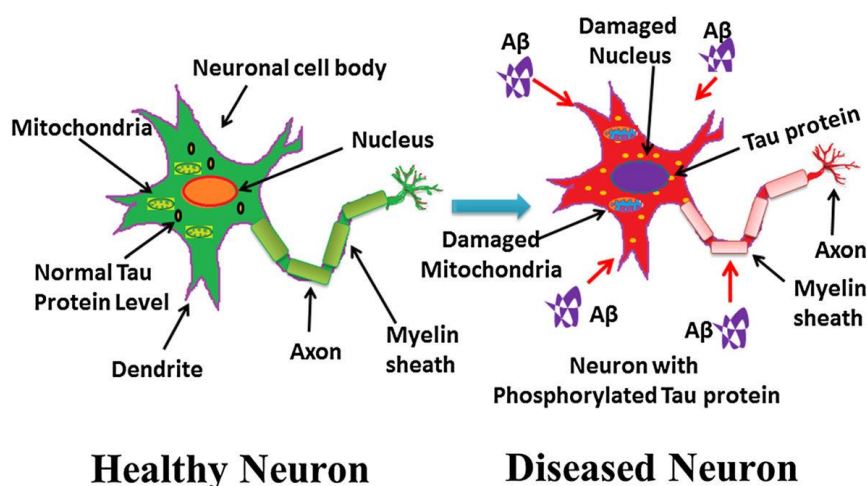


Figura 4. Comparativa entre una neurona sana i una neurona d'un pacient amb Alzheimer. Es pot observar com l'acció anormal del β -amiloide provoca un degeneració del nucli i mitocòndries danyades. Per Kamat et al. (2016).

El Parkinson és la segona malaltia neurodegenerativa més comú afectant a un 1% de la població major de 60 anys (dades extretes de *Medscape*) i englobant el 8,9% dels casos de demència (informació obtinguda de *guiasalud*, ministeri de sanitat d'Espanya). Els pacients que pateixen PD (*Parkinson Disease*) presenten tremolors, els quals comencen essent ocasionals, suaus i focalitzats i, a mesura que avança la malaltia, es van estenent per tot el cos augmentant la intensitat. A aquestes tremolors s'hi uneixen la rigidesa, la incapacitat de mantenir la postura i, en els darrers estadis de la malaltia, la demència, entre altres símptomes.

La característica neuropatològica més important d'aquesta malaltia és la degeneració de les neurones dopaminèrgiques en la substància negra del cervell com també en altres regions d'aquest (Mandemakers, Morais, & Strooper, 2007), així com la formació d'agregats intraneuronals de la proteïna α -synuclein (Kamat, et al., 2014).

L'esclerosi lateral amiotròfica, abreujada amb les sigles ELA, és una malaltia neurodegenerativa muscular, la qual afecta a les neurones del sistema nerviós somàtic, és a dir, a les neurones que controlen el moviment voluntari de la musculatura esquelètica. Els canvis patològics de les motoneurones provoquen una paràlisi muscular, la qual augmenta progressivament fins la defunció.

Aquestes malalties neurodegeneratives es relacionen íntimament amb la mitocòndria, no només pel fet d'estar vinculada amb la supervivència i mort cel·lular, o amb l'envelliment, sinó que també s'ha pogut demostrar que aquesta interactua amb moltes de les proteïnes

específiques implicades en formes genètiques d'aquestes malalties, així com es mostra a la següent taula (Figura 5).

Table 1 | Proteins that have a function in major neurodegenerative diseases with mitochondrial involvement

Disease	Genetic causes	Function
Alzheimer's disease	APP	Gives rise to A β , the primary component of senile plaques
	PS1 and PS2	A component of γ -secretase, which cleaves APP to yield A β
Parkinson's disease	α -Synuclein	The primary component of Lewy bodies
	Parkin	A ubiquitin E3 ligase
	DJ-1	Protects the cell against oxidant-induced cell death
	PINK1	A kinase localized to mitochondria. Function unknown. Seems to protect against cell death
	LRRK2	A kinase. Function unknown
Amyotrophic lateral sclerosis	HTRA2	A serine protease in the mitochondrial intermembrane space. Degrades denatured proteins within mitochondria. Degrades inhibitor of apoptosis proteins and promotes apoptosis if released into the cytosol
	SOD1	Converts superoxide to hydrogen peroxide. Disease-causing mutations seem to confer a toxic gain of function
Huntington's disease	Huntingtin	Function unknown. Disease-associated mutations produce expanded polyglutamine repeats

¹Department of Neurology and Neuroscience, Weill Medical College of Cornell University, Room F-610, 525 East 68th Street, New York 10021, USA.

Figura 5. Taula de classificació on es relacionen una sèrie de proteïnes i la funció que desenvolupen en les malalties neurodegeneratives més comuns. APP = proteïna precursora d'amiloide; PS1 = presenilins 1; PS2 = presenilins 2; PTEN-induced putative kinase 1; LRRK2 = leucine-rich-repeat kinase 2; HTRA2 = High Temperature Requirement Protein A 2; SOD1 = superòxid dismutasa 1. Per Lin & Beal (2006).

Hipòtesis

Degut a que la mitocòndria és la principal reguladora de la supervivència i mort cel·lular, la disfunció d'aquesta juga un paper fonamental en l'envelliment humà. En aquest context, es pot hipotetitzar que la mitocòndria també tingui un paper fonamental en les patologies neurodegeneratives perquè la incidència d'aquestes malalties augmenta amb l'edat.

Segons el que s'ha pogut observar durant la recerca preliminar d'informació, es pot hipotetitzar també que la mitocòndria és la principal detonant d'aquestes malalties, estant íntimament relacionada amb els processos d'autofàgia, envelliment, estrès oxidatiu i neurodegeneració.

Objectiu

Avaluar mitjançant un estudi bibliogràfic la relació que existeix entre la mitocòndria i els possibles efectes que aquesta pot tenir damunt malalties neurodegeneratives com són l'Alzheimer, el Parkinson o l'esclerosi lateral amiotròfica.

Metodologia

A l'hora de realitzar una recerca bibliogràfica sobre un tema en concret és necessari tenir clar quin és l'objecte d'estudi i a quin fi es pretén arribar. En aquest cas, el tema que es proposa inicialment resulta molt ampli, ja que es planteja estudiar com afecta la funcionalitat d'un orgànul cel·lular a les patologies de les malalties neurodegeneratives. És per aquest motiu que la recerca d'informació s'ha restringit a les malalties neurodegeneratives més comuns. Per tant, la informació que es pretén trobar es desenvolupa en estudis que relacionen la mitocondria amb l'Alzheimer, el Parkinson i l'ELA. És per això que, a l'hora de dur a terme la recerca, les paraules claus que s'han d'utilitzar resulten suficientment específiques.

Per aconseguir amb l'objectiu d'aquest treball, s'ha realitzat una recerca bibliogràfica a diferents bases de dades científiques on, amb les eines de filtres que aquestes pàgines permeten aplicar a les recerques, s'han aconseguit articles relacionats amb el tema d'estudi. Apart d'haver obtingut informació a través de pàgines com Google Scholar o Web of Science, la major part d'informació que s'ha extret per la realització d'aquest treball prové del NCBI.

El NCBI, *National Center of Biotechnology Information*, forma part de la biblioteca nacional de medicina dels Estats Units, la qual és una branca dels Instituts Nacionals de la Salut (*National Institutes of Health* o NIH). El NCBI va ser fundat amb l'objectiu de convertir-se en una font d'informació essencial de la biologia molecular relacionat amb la salut.

La principal funció del NCBI és emmagatzemar i actualitzar constantment la informació referent a seqüències genòmiques en el *GenBank*, de publicar un índex d'articles científics referents a biomedicina, biotecnologia, bioquímica, genètica i genòmica a *PubMed*, i de realitzar una recopilació de malalties genètiques humanes a l'OMIM, a més de recopilar dades biotecnològiques de rellevància en diverses bases de dades. Totes les bases de dades del NCBI estan disponibles a internet de manera gratuïta.

En aquest cas, per obtenir la informació necessària per elaborar aquest treball, s'ha accedit a la base de dades del *PubMed*. En aquesta s'han aplicat filtres per tal d'afinar la informació adequada, utilitzant estratègies com utilitzar paraules clau, recerca d'articles similars i ordenar-los per data de publicació, donant més importància als articles publicats més recentment.

A la **taula 1** es poden veure les paraules clau utilitzades segons l'objectiu de la recerca, és a dir, les paraules clau que s'han utilitzat segons la informació que es pretenia obtenir.

Els articles que s'han seleccionat arrel d'aquesta recerca han estat escollits perquè, després d'haver llegit el resum, s'ha pogut comprovar que el seu objecte d'estudi coincideix amb l'objectiu d'aquest treball, o bé que en l'elaboració del seu projecte s'ha inclòs informació que ha resultat ser interessant per exposar en aquest treball. Cal mencionar també que, la primera selecció es fa llegint tan sols el títol, ja que aquest aporta molta informació sobre com es desenvoluparà l'article. És a dir, si el títol de l'article s'ajusta a l'objecte d'estudi es procedirà a llegir el resum, i si, un cop llegit es considera útil, aquest és seleccionat per ser llegit en la seva totalitat i incorporar la informació en aquest treball.

L'idioma de cerca que s'ha utilitzat és l'anglès, ja que és l'idioma vehicular en tot el camp científic, apart de que el cúmul d'informació que es pot trobar en aquest idioma no és comparable amb el que es podria trobar tant en català com en castellà.

Objectiu	Paraules clau
Informació general d'altres estudis que hagin relacionat ambdós conceptes	"Mitochondria" "neurodegenerative disease"
Afinar la informació amb estudis que s'hagin centrat en conèixer l'efecte de la mitocòndria sobre l'Alzheimer	"Mitochondrial dysfunction" "Alzheimer's Disease"
Afinar la informació amb estudis que s'hagin centrat en conèixer l'efecte de la mitocòndria sobre el Parkinson	"Mitochondrial dysfunction" "Parkinson"
Elaborar la introducció amb informació bàsica sobre aquest òrganul	"Mitochondrial function"
Elaborar la introducció amb informació bàsica sobre aquest procés	"Oxidative stress" "Oxidative damage"

Taula 1. Combinació de paraules clau segons l'objectiu de cerca

Resultats i discussió

En base a l'objectiu que es marca aquest treball de fi de grau i seguint les pautes detallades a l'apartat de metodologia, s'ha obtingut una gran quantitat d'informació la qual ha sigut filtrada segons el contingut d'aquesta. Després d'una llegida preliminar del resum dels articles i un anàlisi dels continguts d'aquest, s'han seleccionat un total de 30 articles científics que compleixen amb l'objectiu proposat.

Apart d'aquests 30 articles, també s'han consultat altres fonts per obtenir informació bàsica, com són pàgines d'estil didàctic, l'objectiu de les quals és aportar informació bàsica de qualsevol tema.

Finalment, tots els articles seleccionats per a la redacció d'aquest treball i que per tant la informació que aporten es veu reflectida en aquest treball son els 30 mencionats anteriorment obtinguts de *PubMed*, els quals es mostren a la **Taula 2**, relacionant-los amb les paraules clau que han fet possible arribar a ells.

Objectiu	Paraules clau	Nombre d'articles seleccionats
Informació general d'altres estudis que hagin relacionat ambdós conceptes	"Mitochondria" "neurodegenerative disease"	9
Afinar la informació amb estudis que s'hagin centrat en conèixer l'efecte de la mitocòndria sobre l'Alzheimer	"Mitochondrial dysfunction" "Alzheimer's Disease"	12
Afinar la informació amb estudis que s'hagin centrat en conèixer l'efecte de la mitocòndria sobre el Parkinson	"Mitochondrial dysfunction" "Parkinson"	3
Elaborar la introducció amb informació bàsica sobre aquest òrganul	Mitochondrial function	1

Elaborar la introducció amb informació bàsica sobre aquest procés	"Oxidative stress" "Oxidative damage"	5
---	--	---

Taula 2. Resultats després de la recerca d'informació a *PubMed*.

El fet de relacionar les malalties neurodegeneratives amb la mitocondria, prové de l'observació per part d'altres científics de que existeix un mal funcionament de la cadena transportadora d'electrons en pacients que pateixen aquestes malalties. Aquest mal funcionament, el qual pot ser degut a mutacions en el DNA mitocondrial, deriva en una menor producció d'ATP, una major producció de radicals lliures i una alteració dels nivells de Calci dins les cèl·lules.

Aquestes conseqüències derivades de la disfunció de la cadena transportadora d'electrons pot sostenir un dany mitocondrial addicional, incloent així l'oxidació del DNA, de les proteïnes i dels lípids mitocondrials. Així mateix, com a conseqüència més greu, també es pot donar el cas de l'obertura de la permeabilitat mitocondrial, el qual provocaria l'obertura del porus de permeabilitat mitocondrial, fet que condueix a la degeneració de la cèl·lula i a la seva progressiva mort.

Com afirmen Yan, Wang i Zhu (2013), la mitocondria es veu estretament vinculada amb el procés d'estrès oxidatiu pel fet de ser la màxima productora d'espècies reactives d'oxigen de la cèl·lula, a més de jugar un paper fonamental en el funcionament i supervivència de les neurones, ja que les neurones són molt sensibles a l'acumulació d'espècies reactives d'oxigen.

Aquesta producció de EROs (espècies reactives d'oxigen), es pot donar quan els electrons escapen de la cadena transportadora d'electrons i reaccionen amb l'oxigen (O_2). Entre un 1 i un 5% de l'oxigen que s'utilitza en els complexos I i III de la cadena transportadora d'electrons escapa en forma de superòxid. A forma de resposta, la superòxid dismutasa de dins la mitocondria i del citosol catalitzen una reacció canviant el superòxid en diòxid (O_2) i peròxid d'hidrogen (H_2O_2). El glutatió peroxidasa i la catalasa actuen com a defenses antioxidants convertint el H_2O_2 en aigua. No obstant això, aquest peròxid és capaç de reaccionar amb metalls de transició, com per exemple el Fe^{+2} , formant hidroxils radicals molt perillosos, els quals poden desencadenar una cadena de reaccions autocatalítiques dràstiques (Yan, Wang, & Zhu, 2013).

Per altra banda, existeixen evidències que demostren que l'estrès oxidatiu altera l'expressió d'enzims antioxidants així com també augmenta l'expressió i la unió de DNA de nombrosos factors de transcripció. De fet, es sap que les cèl·lules del nostre cervell estan en constant canvi degut a condicions que poden provocar estrès. Per fer front a aquests canvis o possibles danys, el cos humà ha desenvolupat diferents estratègies i respostes capaces de controlar diverses formes d'estrès cel·lular (Calabrese, et al., 2005).

Kamat et. al. (2016) afirma que els canvis que presenta la patologia de l'Alzheimer estan associats al N-metil-D-aspartato (NMDA). Els receptors de NMDA son canals catiónics bloquejats per el glutamat, els quals juguen papers clau en el procés de transmissió sinàptica i l'exocitosi en el Sistema Nervios Central (SNC). L'activació d'aquests receptors condueix a un fluxe massiu de Ca^{2+} dins la cèl·lula postsinàptica, fet que pot conduir a una producció massiva d'espècies reactives d'oxigen, per tant, a l'estrès oxidatiu.

Altres articles es centren en l'estudi del DNA mitocondrial. El DNA mitocondrial (mtDNA) es caracteritza per ser de vida molt curta, a més de troba-se en constant exposició a EROs, tenir una baixa protecció enfront a les histones i comptar amb recursos de reparació de DNA limitats. Tot això fa que el mtDNA sigui vulnerable al dany oxidatiu, el qual pot derivar en mutacions perilloses i un gran nombre de reordenaments del mtDNA esporàdics. Els principals productes derivats del dany del mtDNA son la glicotimina i la 7,8-dihidro-8-oxo-2'-deoxiganosine, les quals poden provocar una substitució de bases en el DNA substituïnt una guanina (G) per una timina (T) (Yan, Wang, & Zhu, 2013).

Les mutacions d'ADN mitocondrial (mtDNA) es van acumulant amb l'edat. Una de les causes és la inactivació de la subunitat gamma de la DNA polimerasa, fet que, segons varen comprovar Lin & Beal (2006) en un experiment amb ratolins transgènics, porta a accelerar el procés d'envelliment.

Certs polimorfismes del mtDNA estan associats amb un increment de l'edat, possiblement mitjançant la reducció de potencial de membrana i la disminució de la generació d'espècies reactives d'oxigen. La sobreexpressió d'enzims com la superòxid dismutasa de manganès (MnSOD), la metionina sulfòxid reductasa A (MSRA) o la catalasa, ajuden a prolongar l'esperança de vida; així com també ho fa l'eliminació del p66SHC, una proteïna que promou la generació de EROs i la disfunció mitocondrial. L'activitat dels complexos IV i V va disminuint amb l'edat, i la caiguda de l'activitat del complex V provoca dany oxidatiu en el DNA nuclear. Tot aquest conjunt d'esdeveniments condueix a una disminució de l'expressió gènica amb l'envelliment (Figura 6).

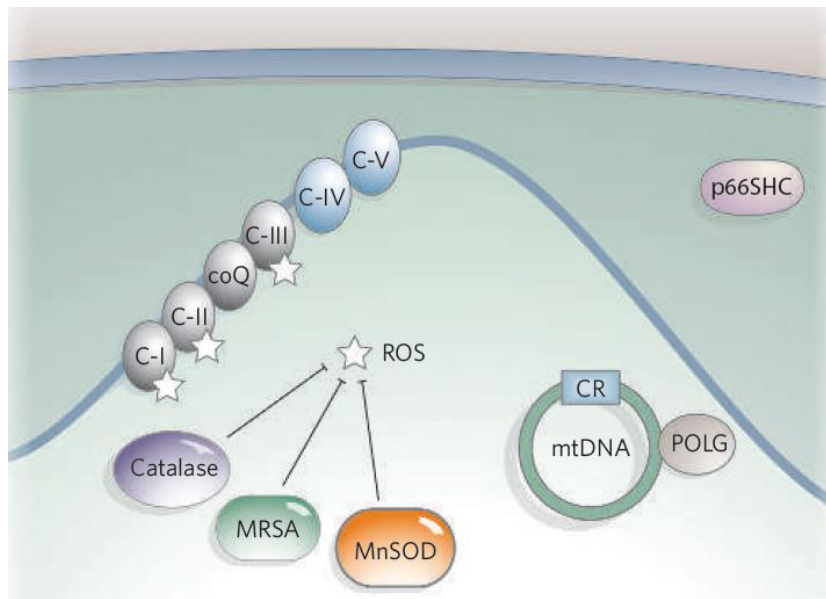


Figura 6. Paper mitocondrial en l'envelliment. Alguns polimorfismes del DNA mitocondrial ajuden a augmentar la longevitat. MRSA = metionina sulfòxid reductasa A; MnSOD = superòxid dismutasa de manganès; POLG = subunitat gamma de la DNA polimerasa. Per Lin & Beal (2006).

Progressivament s'han anat fent descobriments que han relacionat l'estrès oxidatiu amb l'Alzheimer, com ara que l'estrès oxidatiu activa les vies de senyalització que alteren la APP o la tau. Un bon exemple d'això és que l'estrès oxidatiu incrementa l'expressió de β -secretasa a través de l'activació de JNKs (c-Jun amino-terminal kinase) i MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase); així com també incrementa notablement la fosforilació de la tau activant la GSK-3 (glicogen sintasa kinasa 3) (Lin & Beal, 2006).

Un estudi realitzat per Castellani et. al. (2002), ha demostrat que les neurones de cervells amb Alzheimer mostren una acumulació de restes mitocondrials en el pericarió (cos cel·lular de la neurona), el qual sembla ser resultat del dany oxidatiu en el DNA mitocondrial i en les proteïnes mitocondrials.

A més a més, es considera també important la prolyl isomerasa PIN1 (Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1), sobre la qual es va descobrir que és sensible al dany oxidatiu, ja que canvis d'aquesta afecten tant a la APP com a la tau. L'eliminació del PIN1 augmenta el processament de APP així com també els nivells de β -amiloide, a més de provocar la hiperfosforilació de la tau i la degeneració neuronal (Lin & Beal, 2006).

Més concretament, apareixen estudis que s'ajusten a l'objectiu de cerca i relacionen el paper de la mitocòndria amb les malalties neurodegeneratives que inicialment es proposaven. D'aquesta manera, Lin & Beal (2006), després d'experimentar la seva hipòtesi damunt ratolins transgènics, proposen els següents models:

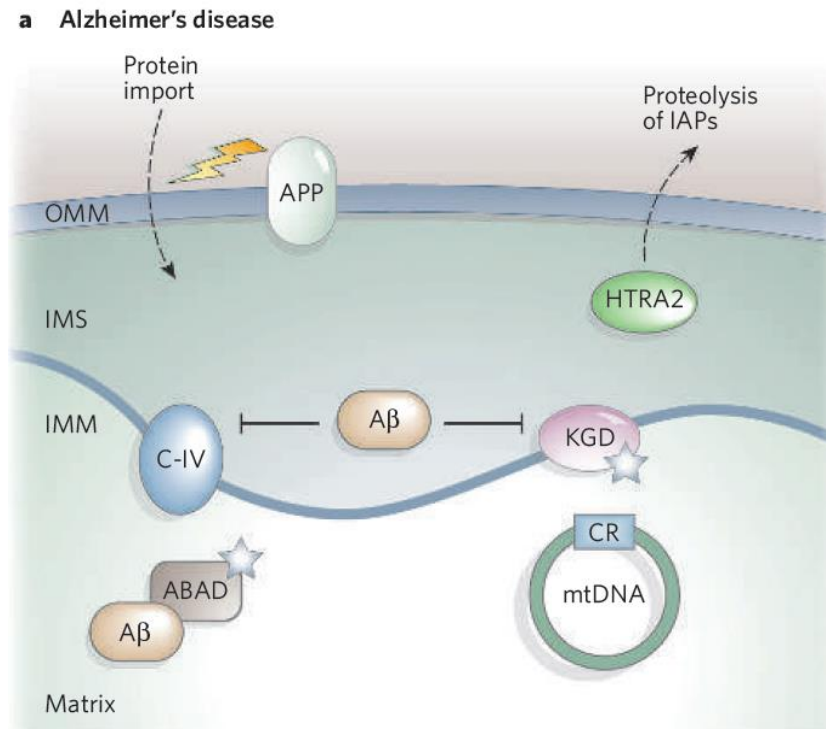


Figura 7. Paper mitocondrial en l'Alzheimer. Per Lin & Beal (2006)

a. Paper mitocondrial en l'Alzheimer.

Els nivells de β -amiloide dels ratolins amb Alzheimer augmentaven degut a la generació de EROs per part de la mitocòndria i la inhibició del metabolisme energètic. Aquest increment de β -amiloide interactua amb la mitocòndria provocant la disfunció d'aquesta.

Així mateix, el β -amiloide inhibeix per una banda el citocrom c oxidasa (complexe IV) i la activitat de la α -cetoglutarato deshidrogenasa (KGD). Cal esmentar que la deficiència d'aquest component així com també la deficiència de citocrom c oxidasa es va poder observar tant en el cervell com en altres teixits de ratolins amb Alzheimer.

Per altra banda, els excessos en els nivells de β -amiloide provoquen que aquest s'enllaci amb una proteïna de la matriu mitocondrial anomenada A β -binding alcohol dehydrogenase (ABAD). Aquestes interaccions provoquen l'apoptosi i la generació de radicals lliures a les neurones. Aquests components, el ABAD i la KGD, són espècies productores de EROs (a la imatge es mostren com a estrelles blanques).

En l'experiment amb ratolins transgènics, s'ha pogut demostrar que la sobreexpressió de APP provoca l'obstrucció de la maquinària de importació de proteïnes mitocondrial, provocant així la disfunció mitocondrial i el deteriorament del metabolisme energètic.

En aquest experiment s'ha pogut demostrar també que la mitocòndria conté complexos γ -secretasa actius, els quals es troben relacionats amb la producció de β -amiloide i conté presenilin 1 (PSEN-1, proteïna considerada de jugar un paper important en la producció de β -amiloide), els quals incrementen l'activitat proteolítica de la HTRA2 cap a IAPs (*inhibitor of apoptosis proteins*, inhibidor de proteïnes apoptòtiques). HTRA2 és una serine proteasa útil per a la eliminació de proteïnes desnaturalitzades dins la mitocòndria, però aquesta es degrada a IAPs quan aquesta surt de la mitocòndria.

Finalment, s'ha pogut comprovar a través d'aquest experiment que els pacients amb Alzheimer tenen, amb diferència, més mutacions somàtiques en el DNA mitocondrial que no pas els subjectes control.

b Parkinson's disease

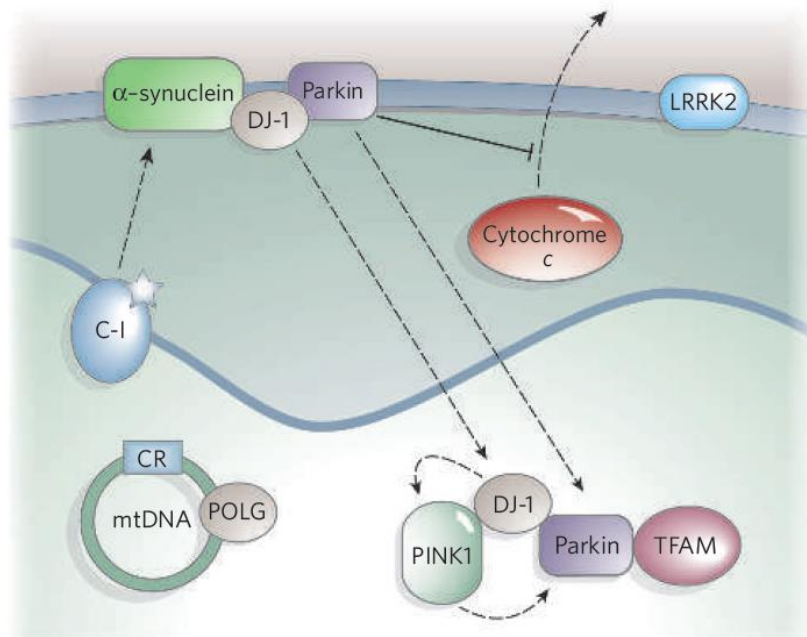


Figura 8. Paper mitocondrial en el Parkinson. Per Lin & Beal (2006)

b. Paper mitocondrial en el Parkinson.

La inhibició del complex I (NADH deshidrogenasa, complexe multienzimàtic de la cadena respiratòria) i l'estrès oxidatiu varen demostrar ser rellevants en el Parkinson quan es va descobrir, a la substància negra del cervell de pacients amb Parkinson idiopàtic i presimptomàtic, una deficiència del complex I i una forta reducció del glutatió.

La mitocondria es veu implicada també en aquesta malaltia, i relacionada amb els gens associats amb el Parkinson. De fet, s'han detectat mutacions i polimorfismes en el DNA mitocondrial que provoquen símptomes d'aquesta malaltia. A més a més, s'han identificat gens que son responsables de la patologia del Parkinson; es tracta de la α -sinucleïna, parkin, carboxy-terminal hydrolase L1, DJ-1, fosfatase i tensin homologue (PTEN)-induced kinase 1 (PINK1), leucine-rich-repeat kinase 2 (LRRK2), el receptor nuclear NURR1, HTRA2 i la tau.

L'activitat del complex I es veu reduïda en la malaltia del Parkinson, i quan aquest es veu inhibit per la MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) causa parkinsonisme. Apart d'això, una sobreexpressió de la α -sinucleïna deteriora la funció mitocondrial i augmenta la toxicitat de la MPTP.

El Parkin, associat a la membrana mitocondrial externa (OMM), protegeix la mitocondria contra l'alliberament de citocrom c, augmenta la biogènesi mitocondrial així com també es veu associada amb el factor de transcripció mitocondrial A (mitochondrial-transcriptionfactor A, TFAM). Quan el Parkin s'oxida, DJ-1 es trasllada a la mitocondria per tal de inactivar el supressor PTEN-tumour i d'aquesta forma protegir la cèl·lula de l'estrès oxidatiu.

Per altra banda, la PINK1 protegeix a la cèl·lula de l'apoptosi, efecte de la qual es veu afectat quan es mostren mutacions provocades per la malaltia o per la inactivació de la kinasa. Damunt un 10% de la kinasa LRRK2 es troba a la mitocondria i s'ha descobert que mutacions relacionades amb la malaltia del Parkinson augmenten l'activitat d'aquesta.

c Amyotrophic lateral sclerosis

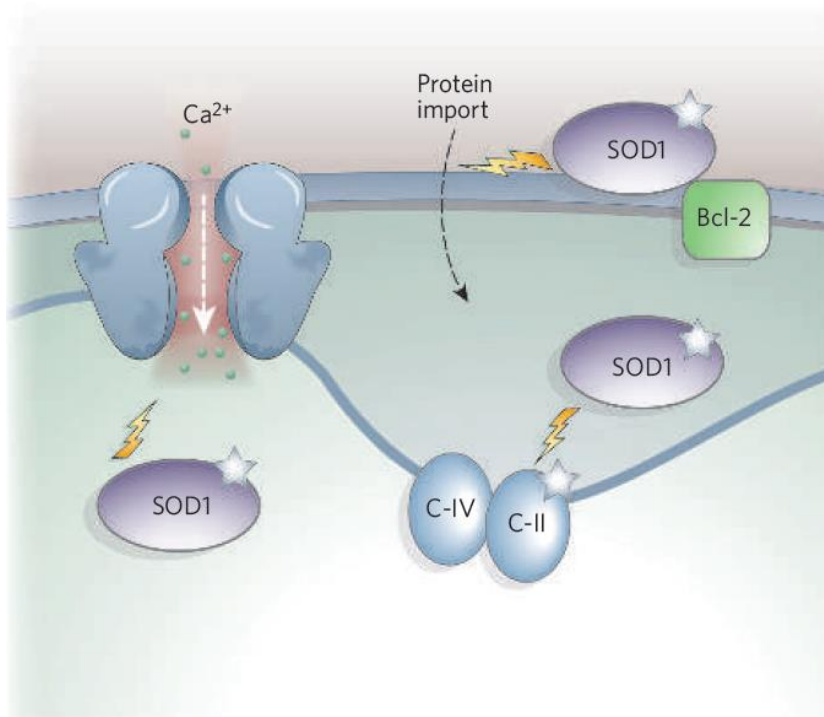


Figura 9. Paper mitocondrial en l'Esclerosi lateral amiotròfica. Per Lin & Beal (2006)

c. Paper mitocondrial en l'Esclerosi Lateral Amitròfica.

En el moment de relacionar la mitocondria amb l'ELA, es fa més complicat, ja que existeixen pocs estudis que s'hagin dedicat a la investigació d'aquest tema. No

obstant això, en aquest article podem veure com es relaciona l'efecte de la superòxid dismutasa (SOD1).

Gràcies a les mostres *postmortem* que es poden extreure de pacients defallits a causa de l'esclerosi lateral amitròfica, tant esporàdica com familiar, s'ha pogut comprovar que les cèl·lules d'aquests presentaven anormalitats a les mitocondries, així com també defectes en la cadena transportadora d'electrons de les cèl·lules de la medul·la espinal i dels músculs.

En aquest cas, a la figura 9 podem veure com, una sobreexpressió de SOD1 mutant en l'ELA provoca un mal funcionament de la cadena transportadora d'electrons i una reducció de la capacitat de càrrega de calci mitocondrial. També es pot observar que la SOD1 es troba tant a la membrana mitocondrial externa, com a la interna com a la matriu mitocondrial. La SOD1 mutant dins la mitocondria provoca la sortida de citocrom c i la posterior apoptosi, així com també provoca una producció excessiva d'EROs i forma agregats els quals poden obstruir la maquinària d'importació de proteïnes de la membrana mitocondrial externa o fermar i segrestar la proteïna antiapoptòtica Bcl-2.

Conclusió

Els resultats que es mostren en aquest treball resulten suficientment evidents com per afirmar que la mitocòndria juga un paper rellevant en el desenvolupament de les patologies de les malalties neurodegeneratives més comuns, que en el cas d'aquest treball són l'Alzheimer, el Parkinson i l'esclerosi lateral amiotròfica.

Com es defineix en les patologies d'aquestes malalties, la mort de les cèl·lules, tant neurones, com motoneurones, com cèl·lules d'altres teixits com poden ser el muscular, és la seva principal característica, i la mitocòndria es relaciona amb aquest fet amb què està íntimament vinculada amb l'estrès oxidatiu. D'aquesta forma, un mal funcionament d'aquest orgànul provocaria un decrement de l'activitat de la SOD, fet que provocaria un fort augment de radicals lliures dins la cèl·lula; els quals són altament tòxics per aquesta; portant així la cèl·lula a l'apoptosi.

Per altra banda, es pot considerar també essencial aquest orgànul en el desenvolupament de la patologia de l'Alzheimer, pel fet de que les neurones son molt sensibles a l'estrès oxidatiu, presentant com evidències en el cos cel·lular de la neurona restes mitocondrials resultat del dany oxidatiu.

En quant a la patologia del Parkinson, queda també clar que la mitocòndria juga un paper important, encara que, en aquest cas, es parla de gens involucrats en la disfunció mitocondrial que porten a la patologia d'aquesta malaltia.

Evidències de la relació mitocondrial amb malalties neurodegeneratives es mostren també en el cas de l'esclerosi lateral amiotròfica, mostrant així anormalitats mitocondrials en cèl·lules de la medul·la espinal i dels músculs.

En conclusió, en aquest treball s'ha pogut demostrar, en base a una recerca bibliogràfica, que la hipòtesi proposada de que la mitocòndria juga un paper fonamental en el desenvolupament de les patologies de les malalties neurodegeneratives, és certa. Més concretament, es pot confirmar, encara que queda molt per descobrir, que la mitocòndria és una de les principals detonants d'aquestes patologies pel fet estar relacionada amb els processos d'autofàgia, envelliment, estrès oxidatiu i neurodegeneració.

Bibliografia

- Bane, T. J., & Cole, C. (2015). Prevention of Alzheimer disease: The roles of nutrition and primary care. *The Nurse Practitioner*, *40*(5), 30-35.
- Calabrese, V., Lodi, R., Tonon, C., D'Agata, V., Sapienza, M., Scapagnini, G., Mangiameli, A., Pennisi, G., Stella, A. M. G., & Butterfield, D. A. (2005). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *Neurological Science*, *233*, 145 – 162.
- Cardoso, S. M., Santana, I., Swerdlow, R. H., & Oliveira, C. R. (2004). Mitochondria dysfunction of Alzheimer's disease cybrids enhances Ab toxicity. *Journal of Neurochemistry*, *89*, 1417–1426.
- Castellani, R., Hirai, K., Aliev, G., Drew, K., Nunomura, A., Takeda, A., Cash, A. D., Obrenovich, M. E., Perry, G., & Smith, M. (2002). Role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience Research*, *70*, 357–360.
- Chen, H., & Chan, D. C. (2009). Mitochondrial dynamics – fusion, fission, movement, and mitophagy – in neurodegenerative diseases. *Human Molecular Genetics*, *18*, 169-176.
- Du, H., Guo, L., Yan, S., Sosunov, A. A., McKhann, G. M., & Yan, S. S. (2010). Early deficits in synaptic mitochondria in an Alzheimer's disease mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(43), 18670–18675.
- Ginter, E., Simko, V., Weinrebova, D., & Ladecka, Z. (2015). Novel potential for the management of Alzheimer disease. *Bratislava Medical Journal*, *116*(10), 580 – 581.
- Fettelschoss, A., Zabel, F., & Bachmann, M. F. (2014). Vaccination against Alzheimer disease. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, *10*(4), 847–851.
- García-Escudero, V., Martín-Maestro, P., Perry, G., & Avila, J. (2013). Deconstructing mitochondrial dysfunction in Alzheimer Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Imlay, J. A. (2003). Pathways of oxidative damage. *Annual Review of Microbiology*, *57*, 395–418.

- Kamat, P. K., Kalani, A., Kyles, P., Tyagi, S. C., & Tyagi, N. (2014). Autophagy of mitochondria: a promising therapeutic target for neurodegenerative disease. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 70(2), 707-719.
- Kamat, P. K., Kalani, A., Rai, S., Swarnkar, S., Tota, S., Nath, C., & Tyagi, I. (2016). Mechanism of oxidative stress and synapse dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's Disease: understanding the therapeutics strategies. *Molecular Neurobiology*, 53(1), 648–661.
- Lin, M. T., & Beal, M. F. (2006). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 443(7113), 787-795.
- Manczak, M., Anekonda, T. S., Henson, E., Park, B. S., Quinn, J., & Reddy, P. H. (2006). Mitochondria are a direct site of A β accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Human Molecular Genetics*, 15(9), 1437–1449.
- Mandemakers, W., Morais, V. A., & Strooper, B. D. (2007). A cell biological perspective on mitochondrial dysfunction in Parkinson disease and other neurodegenerative diseases. *Journal of Cell Science*, 120(10), 1707-1716.
- Martin, L. J. (2012). Biology of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 107, 355-415.
- Matsui, T., Ingelsson, M., Fukumoto, H., Ramasamy, K., Kowa, H., Frosch, M. P., Irizarry, M. C., & Hyman, B. T. (2007). Expression of APP pathway mRNAs and proteins in Alzheimer's disease. *Brain Research*, 1161, 116 – 123.
- Moreira, P. I., Zhu, X., Wang, X., Lee, H., Nunomura, A., Petersen, R. B., Perry, G., & Smith, M. A. (2010). Mitochondria: A therapeutic target in neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1802(1), 212–220.
- Obeso, J. A., Rodríguez-Oroz, M. C., Rodríguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N., & Olanow, C. W. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, S8-S19.
- Onyango, I. G., & Khand, S. M. (2006). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and stress signaling in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 3, 339-349.

- Reddy, P. H. (2009). Role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondria as a therapeutic target in alzheimer's disease. *CNS Spectrums*, 8-13.
- Reddy, P. H., & Reddy, T. P. (2011). Mitochondria as a therapeutic target for aging and neurodegenerative diseases. *Current Alzheimer Research*, 8, 393-409.
- Roy, M., Reddy, P. H., Iijima, M., & Sesaki, H. (2015). Mitochondrial division and fusion in metabolism. *Current Opinion in Cell Biology*, 33, 111–118.
- Sas, K., Robotka, H., Toldi, J., & Vécsei, L. (2007). Mitochondria, metabolic disturbances, oxidative stress and the kynurenine system, with focus on neurodegenerative disorders. *Neurological Sciences*, 257, 221–239.
- Serviddio, G., Romano, A. D., Cassano, T., Bellanti, F., Altomare, E., & Vendemiale, G. (2011). Principles and therapeutic relevance for targeting mitochondria in aging and neurodegenerative diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 17, 2036-2055.
- Sies, H. (2015). Oxidativestress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, 2213-2317.
- Trushina, E., & McMurray, C. T. (2007). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Neuroscience*, 145(4), 1233-1248.
- Wang, L., Guo, L., Lu, L., Sun, H., Shao, M., Beck, S. J., Li, L., Ramachandran, J., Du, Y., & Du, H. (2016). Synaptosomal mitochondrial dysfunction in 5xFAD mouse model of Alzheimer's Disease. *PLOS ONE*, 11(3).
- Yan, M. H., Wang, X., & Zhu, X. (2013). Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer Disease. *Free Radical Biology & Medicine*, 62, 90-101.
- Zhang, J., Zhang, Z., Bao, J., Yu, Z., Cai, M., Li, X., Wu, T., Xiang, J., & Cai, D. (2016). Jia-Jian-Di-Huang-Yin-Zi decoction reduces apoptosis induced by both mitochondrial and endoplasmic reticulum caspase12 pathways in the mouse model of Parkinson's disease. *Journal of Ethnopharmacology*.