

Neurodegeneración aguda y crónica un continuo en el establecimiento de los desórdenes neurodegenerativos

Acute and chronic neurodegeneration a continuum in the establishment of neurodegenerative disorders

Alejandra Guadalupe Marín López

Justo Murguía Castillo

Rafael De Jesús Macías Vélez

Martha Catalina Rivera Cervantes*

Laboratorio de Neurobiología Celular, DBCyM, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias.

Universidad de Guadalajara. Jalisco, México.

*Autor para correspondencia: mrivera@academicos.udg.mx / mrivera939@gmail.com

Resumen

A nivel mundial, tanto la muerte como las discapacidades provocadas por los trastornos neurológicos siguen aumentando a medida que la población crece y envejece, aunado a lo anterior, la escasez de posibilidades de disminuir los riesgos que potencialmente promoverían el desencadenamiento de un desorden neurológico incapacitante, conducirá a que los gobiernos enfrenten una demanda creciente de servicios de tratamiento y/o rehabilitación para paliar las consecuencias de estos trastornos; lo que demuestra sin duda, la importancia de que la comunidad neurocientífica se enfoque en el diseño de nuevos paradigmas, que permitan identificar una posible estrategia profiláctica y/o terapéutica, de estas enfermedades. En el presente trabajo se aborda una revisión bibliográfica global y una descripción general sobre los eventos involucrados en el daño neurodegenerativo agudo y crónico, tratando de establecer los puntos en común de ambos tipos de daño, y, por lo tanto, lograr identificar y fundamentar los puntos clave que unen la progresión degenerativa que parte del acontecer de un evento de daño agudo al establecimiento de una enfermedad neurológica crónica. Resaltando así, la importancia de la intervención temprana del daño neurológico agudo, donde se favorezca principalmente la neuroprotección a través de la intervención de los mecanismos de señalización celular que median el establecimiento o prevención del daño neuronal. Por consiguiente, reconocer las repercusiones y trascendencia que la investigación de estrategias terapéuticas dirigidas a mimetizar o potencializar la respuesta compensatoria activada tras un daño neurológico, es clave para encontrar futuros tratamientos para estas enfermedades.

Palabras clave: Daño celular, accidentes cerebrovasculares (ACV), enfermedades neurodegenerativas.

Abstract

As worldwide human population grows in number and gets older, disabilities derived from neurological disorders become more present. In addition to the lack of efforts directed to preventive actions against the occurrence and establishment of a neurological disorder, will lead governmental institutions to face an increasing requirement for treatment and rehabilitations programs to deal with consequences caused by these disorders. Demonstrating the importance that neuroscientists focus on the design of new paradigms that allow the identification of a potential prophylactic and therapeutic treatment for these disorders, is a key step. In the present work, authors did an overall bibliographical review and general description of the mechanisms involved on acute and chronic neurodegenerative damage, trying to show the common points on both kind of damage. Therefore, to identify and substantiate the key characteristics that link degenerative progression from an acute damage to the establishment of a chronic neurological disorder. Highlighting the value of early interventions on acute neurological damage, centered on neuroprotection via cell signaling pathways that could mediate or prevent neuronal damage. Consequently, to spot and notice the repercussions and transcendence that research in therapeutic strategies focus on mimic and potentiate the compensatory response unchained after a neurological damage, is a key factor to find new treatments for these disorders.

Keywords: Cell damage, cerebrovascular disease, neurodegenerative disorders

Introducción

El planeta tierra, está poblado por casi 8 000 millones de seres humanos. El promedio de vida en general es de 70.6 años de edad, aunque está asimétricamente dividida en 80 años en los denominados países desarrollados, mientras que para los catalogados como en desarrollo y no desarrollados son de solo de 72 y 58 años respectivamente. Sí tenemos en cuenta que la edad cronológica es un factor de riesgo no modificable para las enfermedades neurológicas, especialmente las de tipo neurodegenerativo, veremos que al lograr indicadores de desarrollo en nuestra región, estos concomitantemente nos llevarán a enfrentar la problemática social del envejecimiento poblacional y los problemas que en consecuencia se generan tanto para la sociedad como para el núcleo fundamental, la familia.

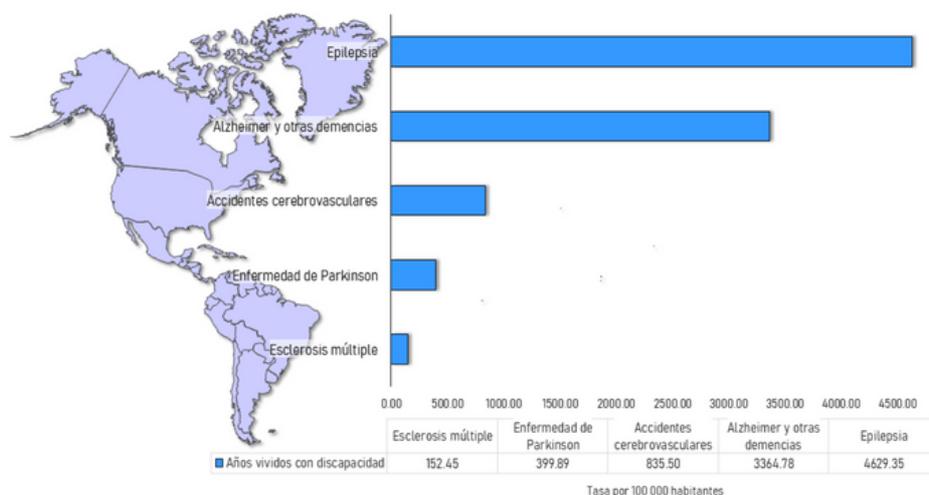
Aunque nunca antes del, siglo XXI, la humanidad había tenido tanta información sobre nuestra anatomía y en particular sobre nuestro cerebro; paradójicamente, este conocimiento no se ha transformado en un impacto favorable frente a las denominadas enfermedades neurológicas entre ellas la epilepsia, los accidentes cerebrovasculares (ACV), así como las enfermedades denominadas neurodegenerativas, etc. Dado que a nivel mundial, tanto la muerte como las discapacidades provocadas por los trastornos neurológicos siguen aumentando, a medida que la población crece y envejece la prevalencia de los principales trastornos neurológicos incapacitantes aumenta a abruptamente con la edad

(GBD Neurology Collaborators; 2019); y concomitantemente con la escasez de posibilidades de disminuir o modificar los riesgos que potencialmente promoverían el desencadenamiento de un desorden neurológico; lo anterior hará que los gobiernos enfrenten una demanda creciente de servicios de tratamiento, rehabilitación y apoyo para paliar las consecuencias de estos trastornos; lo que demuestra sin duda, la necesidad de que la comunidad neurocientífica ofrezca nuevos paradigmas con enfoque profiláctico y/o terapéutico, contra estas enfermedades (Figura 1).

Es claro ahora que la arquitectura funcional del SN depende de que las neuronas establezcan contacto con sus objetivos durante el desarrollo y lo refinan a lo largo de su vida, por lo tanto, las neuronas que no logran retener la mayor parte de sus conexiones sinápticas no tienen razón para seguir existiendo y por lo tanto mueren; aunque, la muerte celular - neuronas, glía, células endoteliales- es regulada finamente en el desarrollo para establecer la funcionalidad del SN, también debe ser mantenida bajo estricto control en el adulto (Raff *et al.*, 1993; Bessis *et al.*, 2007; Brady & Morfini, 2010).

Neurodegeneración Aguda y Crónica

En el SN maduro, las neuronas son células postmitóticas diferenciadas y ante el daño o muerte de ellas no pueden reemplazarse fácilmente por células nuevas. Por esta razón, la muerte neuronal en el SN adulto se considera un situación mucho más grave que para otros tejidos; así el número de



Fuentes: PAHO. Causas principales de mortalidad y pérdidas en salud en la Región de las Américas, 2000-2019. Pan American Health Organization, 2021.
PAHO. The burden of neurological conditions in the Region of the Americas, 2000-2019. Pan American Health Organization, 2021.

Figura 1. Años vividos con discapacidad en enfermedades neurológicas (2019).

neuronas maduras en el adulto depende casi totalmente del tiempo de sobrevivencia de las neuronas, del declive funcional por envejecimiento; así como de la muerte neuronal provocada por un algún tipo de lesión (aguda) que vulnera la homeostasis neuronal, como podría ser un evento cerebrovascular (ACV), entre muchos otros; los cuales se consideran también un factor de riesgo a largo plazo de los trastornos neurodegenerativos, considerados enfermedades crónicas (Sohur *et al.*, 2006; Emsley *et al.*, 2005).

Por lo anterior, algunos autores consideran que los eventos desencadenantes de daño neurológico, tanto agudo como crónico, presentan un componente neurodegenerativo, que se define como la pérdida progresiva de la estructura y función de las neuronas, y que puede culminar en la muerte de las mismas. Ambos eventos de daño, tienen características comunes, como la susceptibilidad de ciertas poblaciones neuronales a ellos (Albert, *et al.*, 2011); la cual también es dependiente del estado del desarrollo. Además de que comparte mecanismos celulares y moleculares comunes en los eventos que llevan a la muerte neuronal.

Con base en lo anterior, se han descrito fenómenos de neurodegeneración aguda y crónica; la primera es causada por un evento específico, traumático e inmediato; mientras que la crónica es un estado de daño progresivo y constante desencadenado por eventos multifactoriales. Así, la neurodegeneración aguda se desencadena inmediatamente a la exposición por ejemplo de un ACV, un trauma-craqueoencefálico, paro cardíaco, entre otros; mientras que la forma crónica, se asocia generalmente al Alzheimer, Parkinson, etc., (Przedborski *et al.*, 2003; Herrero y Morelli, 2017).

Relación fisiopatológica de las enfermedades agudas y crónicas

Es de resaltar que ambos tipos de patologías presentan una relación bidireccional; por ejemplo la muerte neuronal aguda ante un evento isquémico puede desencadenar muerte celular a mediano y largo plazo (neurodegeneración crónica); de manera que por ejemplo un ACV es considerado un factor de riesgo para las enfermedades neurodegenerativas (Marriot *et al.*, 2017; Tasker *et al.*, 2010). Siendo la fisiopatología tan compleja para los ACV como para el desencadenamiento de la enfermedad de Alzheimer, ya

que ambas involucran la excitotoxicidad, la activación de vías inflamatorias, el daño oxidativo, el desbalance iónico (Klein, 2000).

El desencadenamiento del daño tisular en un ACV de tipo isquémico conduce a cambios morfológicos y bioquímicos diferentes en dos áreas específicas, la zona del núcleo, que es la más cercana al vaso sanguíneo bloqueado y la penumbra isquémica, que es la zona periférica al núcleo con potencial para ser rescatable ya que es tejido cerebral aún viable (White *et al.*, 1996). Estas zonas se definen por el grado de disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC), el cual en el núcleo isquémico disminuye por debajo de los 10-12 mL/100 g/min, mientras que en la penumbra el FSC disminuye por debajo de 16-18 mL/100 g/min (Markus, 2004). En consecuencia el tipo de muerte celular que ocurre en cada área es distinto, en el núcleo el daño es rápido e irreversible, lo que ocasiona la muerte celular por necrosis (neurodegeneración aguda) en cuestión de minutos. Esto ocurre debido a un incremento en la permeabilidad de la membrana, lo que conduce a la pérdida en la homeostasis iónica y esto a su vez provoca la entrada de agua generando edema citotóxico (Figura 2) (White *et al.*, 1996; Deb *et al.*, 2010).

Por otro lado, en la penumbra isquémica se genera disfunción neuronal por falla eléctrica; sin embargo, las células son aún viables y metabólicamente activas gracias a la perfusión mínima o parcial que reciben de vasos sanguíneos circundantes (White *et al.*, 1996; Markus, 2004). Los eventos desencadenados por la disminución parcial del FSC conllevan a la disminución del aporte de oxígeno y glucosa y por lo tanto a la baja en la disponibilidad de ATP; además se favorece la producción de ácido láctico y de H⁺ derivados del metabolismo anaerobio (Karaszewski *et al.*, 2009). Incluso la falla energética conlleva a la disfunción de las bombas iónicas (como la de Na⁺/K⁺), y por lo tanto a la pérdida del gradiente iónico, la despolarización de la membrana con la consecuente liberación excesiva de neurotransmisores; entre ellos el glutamato (glu), que provoca la activación de mecanismos que conllevan al fenómeno de excitotoxicidad, a su vez, también se favorece la apertura de canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje, y finalmente ambos eventos desencadenan la activación de diferentes cascadas de señalización asociadas a la apoptosis celular (Deb *et al.*, 2010).

De manera particular, la sobrecarga de Ca^{2+} intracelular libre $[Ca^{2+}]_i$ induce la activación de enzimas dependientes de Ca^{2+} (proteasas, lipasas y nucleasas), moléculas de señalización intracelular; así como la producción excesiva de radicales de oxígeno, entre ellos el radical superóxido (Singhal *et al.*, 2011) y el óxido nítrico (NO) a través de la actividad de la sintasa de óxido nítrico neuronal (nNOS), el cual al reaccionar con el O_2^- genera peroxinitrito ($ONOO^-$) (Manzanero *et al.*, 2013). El estrés oxidativo generado por las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno, junto con el aumento en la $[Ca^{2+}]_i$ causan la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP), con la consecuente entrada de agua y solutos a la matriz mitocondrial, la pérdida del potencial quimiosmótico de la membrana mitocondrial y la liberación de ROS, así como de factores pro-apoptóticos (Manzanero *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2017); estos eventos provocan daño a la membrana, al material genético y a diferentes proteínas estructurales (Ferrer *et al.*, 2006). En un ACV tipo isquémico, se ha descrito que el establecimiento de los eventos celulares y moleculares del daño, son secuencial y temporalmente (minutos, horas o incluso días) diferenciales, lo cual depende de la severidad del daño inicial, el estado metabólico de las células que sufren el daño así como el nivel de reperfusión sanguínea alterna de la que dispongan las células. Lo anterior conduce a la activación y establecimiento de diferentes tipos de muerte celular, que a su vez determinan un continuo proceso de daño tisular y por lo tanto el establecimiento

de procesos neurodegenerativos a largo plazo (Figura 2) (Kapoor *et al.*, 2019). Las Evidencias experimentales, de que ambos tipos de muerte celular están implicados en el daño cerebral producido por los ACV tipo isquémico, van en aumento. Así como de que ambos procesos están relacionados formando los dos extremos de un espectro continuo, ya que se ha podido demostrar que en una misma lesión las células pueden morir por necrosis, por apoptosis o incluso una combinación de ambas (Bartsch *et al.*, 2015; Jiménez del Rio & Vélez, 2001). Los marcadores de necrosis son abundantes cuando el evento de isquemia es de mayor la intensidad y de mas larga duración, lo que indica que éste es el mecanismo fundamental de muerte cuando la depleción energética es mayor; por lo que un intento de inhibición de la cascada isquémica, por terapias de reperfusión o neuroprotección resultan ineficaces. Sin embargo, los estados iniciales del proceso que llevan a la muerte celular por isquemia posiblemente impliquen una vía común para la necrosis y la apoptosis en diferentes células, cuando la disponibilidad energética es escasa predominan los mecanismos pasivos que constituyen la cascada isquémica conduciendo a la muerte por necrosis, mientras que si la isquemia es menos grave (menos intensa y duradera) y además existe disponibilidad energética residual, lo cual pone activa eventos moleculares de la cascada apoptótica (Hirsch *et al.*, 1997; Martin *et al.*, 1998). Por su parte, el daño neurodegenerativo (crónico) característico del ALZ, se establece por eventos que

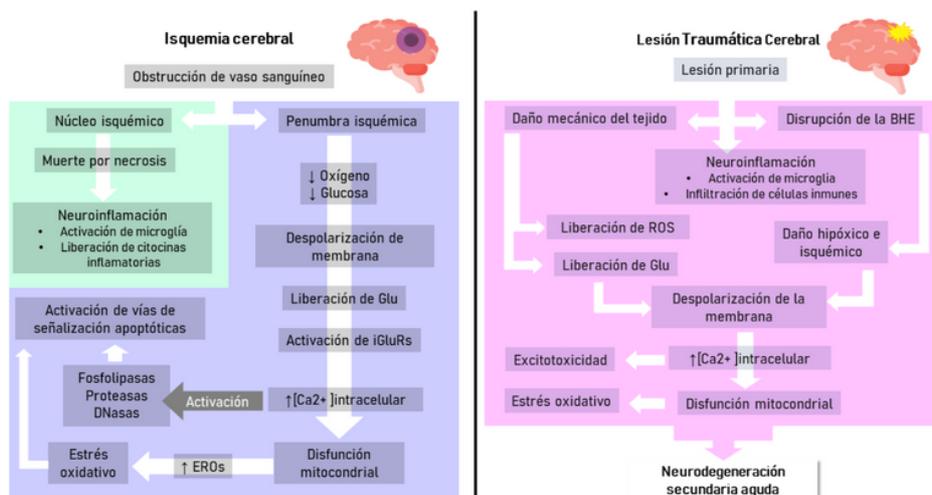


Figura 2. Esquema de lesiones cerebrales.

se suman durante el envejecimiento cerebral, algunos de estos, como se ha mencionado, comunes al daño agudo; entre estos se han descrito las alteraciones en el transporte de diversas moléculas de la sangre al parénquima cerebral, así como desarreglos metabólicos y en la actividad de neurotransmisores, por ejemplo a través de la disminución de la actividad de la acetilcolintransferasa, de los niveles de GABA, así como de las enzimas sintetizadoras de catecolaminas, incluso por alteraciones en la conformación y por lo tanto en la función de los receptores a neurotransmisores (Phelps *et al.*, 2012) aumento en la concentración extracelular de Glu, lo cual conduce a excitotoxicidad de neuronas y glía. Además el SN es especialmente susceptible a estrés oxidativo debido a varios factores, entre los que destacan el alto consumo de oxígeno, la dependencia en el metabolismo aeróbico de carbohidratos y la compleja composición de los lípidos de membrana. Los radicales libres son generados en diferentes sitios intracelulares, pero la cadena respiratoria mitocondrial, que es una de sus fuentes principales y también es blanco del daño causado por ellos. Particularmente, las especies reactivas de oxígeno (ROS), tienen un gran impacto durante el envejecimiento, entre estas se encuentran el anión superóxido, peróxido de hidrógeno (H₂O₂), óxido nítrico y el peroxinitrito, que se ha observado que aumentan en las mitocondrias de astrocitos en el cerebro de ratones y ratas envejecidas (Raz *et al.*, 2016). Por todo lo anterior, el envejecimiento cerebral se asocia a la disminución en la capacidad de producción y disponibilidad de ATP para la fun-

ción celular; lo cual es causado por la menor cantidad de mitocondrias y por la disfunción de las que aun se encuentran en las células envejecidas, lo que se traduce en la activación de cascadas de daño similares a las descritas ante un ACV (Figura 3). Aunado a lo anterior, la disminución en la producción de factores tróficos tales como: el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina 3 (NT-3), el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF); así como del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), contribuye al establecimiento de la neurodegeneración, la susceptibilidad al daño neuronal (Allen *et al.*, 2013). Dado que, tras un insulto, el desencadenamiento del daño en el tejido cerebral, activa además mecanismos de protección local y remota, cuya acción se interpreta como un mecanismo de compensación, a través de la inhibición de la cascada molecular del daño o la potenciación de eventos protectores; lo cual, bajo ciertas circunstancias permite restablecer la homeostasis del tejido (Deb *et al.*, 2009; Marmolejo- Martínez *et al.*, 2021); así el balance entre estos eventos, determinará el destino final de las células y por lo tanto los síntomas clínicos en ambos procesos neurodegenerativos agudos y crónicos. La finalidad fundamental de varios de estudios se enfoca a la identificación y establecimiento del papel de biomarcadores moleculares, para el diseño de estrategias farmacológicas neuroprotectoras. Por lo anterior, y dada la complejidad, del evento neurodegenerativo, es necesario evaluar de forma

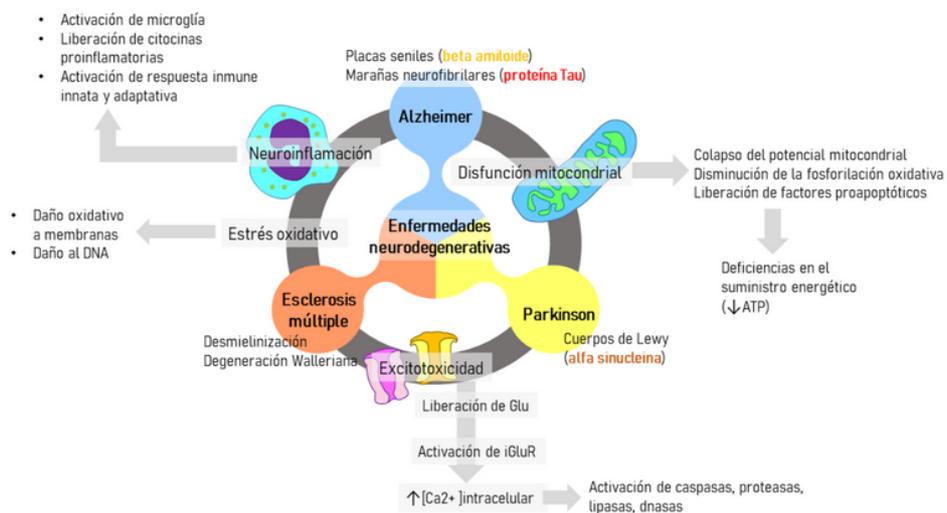


Figura 3.

crítica la literatura actual sobre los mecanismos moleculares asociados, así como los enfoques utilizados para descifrar su supuesto papel fisiopatológico en el establecimiento de diferentes desórdenes neurológicos.

Así un tópico de interés relevante es el estudio de los mecanismos de compensación del daño, entre ellos se ha identificado la producción de factores tróficos regenerativos; los cuales actúan a través de diferentes mecanismos, desde aquellos que modulan el desencadenamiento de excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la inflamación entre otros, hasta los que evitan el desencadenamiento de la muerte por apoptosis (antiapoptóticos). (Marmolejo- Martínez *et al.*, 2021).

Prácticamente por definición, la evaluación a nivel experimental del mecanismo de acción de los neuroprotectores, se ha centrado en el bloqueo de la fisiopatología que conduce a la pérdida neuronal. Desafortunadamente, solo muy pocas de estas estrategias, evaluadas en modelos experimentales de daño, se ha logrado prevenir o enlentecer la neurodegeneración. Sin embargo, existe evidencia que demuestra que los mecanismos endógenos de autoprotección y reparación tisular de los organismos, favorecen la resiliencia celular, lo que promueve la auto-reparación tisular. Aunque es muy reciente en investigación este tópico, el estudio de estos mecanismos abre nuevas posibilidades para el establecimiento de vías terapéuticas que eviten la neurodegeneración masiva, lo cual se traduciría en la mejora de los síntomas clínicos y probablemente en la prevención de enfermedades neurodegenerativas, así como de los eventos incapacitantes que se establecen a largo plazo tras un evento agudo como un ACV.

Conclusión

En la presente revisión bibliográfica, se destacan los eventos generales que conllevan al daño neurodegenerativo crónico y agudo, así como los mecanismos comunes en ambos procesos, lo que permite establecer una relación bidireccional entre el daño crónico y agudo, además de fundamentar el planteamiento de que un evento agudo; por ejemplo ACV, o el daño cerebral traumático, siendo considerados eventos agudos, pueden a largo plazo generar manifestaciones clínicas de una enfermedad degenerativa; por lo que la intervención inmediata al

daño agudo, enfocado principalmente en la neuroprotección, a través de las análisis de vías moleculares tanto de sobrevivencia como aquellas que promueven la muerte; de manera que la modulación de estas vías serían un blanco de estudio para el diseño de estrategias terapéuticas, principalmente las encaminadas a mimetizar o potenciar, la respuesta compensadora del daño neuronal activada tras un evento traumático cerebral.

Literatura Citada

- Albert, M.S., S.T. DeKosky, D. Dickson, B. Dubois, H.H. Feldman, N.C. Fox, A. Gamst, D.M. Holtzman, W.J. Jagust, R.C. Petersen, P.J. Snyder, M.C. Carrillo, B. Thies y C.H. Phelps. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for *Alzheimer's disease*. *Alzheimers Dement* 7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- Allen, S.J., J.J. Watson, D.K. Shoemark, N.U. Barua y N.K. Patel. (2013). GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol Ther* 138(2):155-75. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.004.
- Bartsch, T, J. Döhring, S. Reuter, C. Finke , A. Rohr, H. Brauer, G. Deuschl y O. Jansen. (2015). Selective neuronal vulnerability of human hippocampal CA1 neurons: lesion evolution, temporal course, and pattern of hippocampal damage in diffusion-weighted MR imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 35(11):1836-45. doi: 10.1038/jcbfm.2015.137.
- Brady, S., y G. Morfini. (2010). A perspective on neuronal cell death signaling and neurodegeneration. *Molecular Neurobiology* 42(1), 25–31. <https://doi.org/10.1007/s12035-010-8128-2>
- Bessis, A., C. Béchade, D. Bernard y A. Roumier. (2007). Microglial control of neuronal death and synaptic properties. *Glia* 55(3):233-8. doi: 10.1002/glia.20459. PMID: 17106878.
- Deb, P., S. Sharma y K.M. Hassan. (2010). Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology* 17(3):197-218. doi: 10.1016/j.pathophys.2009.12.001.
- Emsley, J.G., B.D. Mitchell, G. Kempermann y J.D. Macklis. (2005). Adult neurogenesis and repair of the adult CNS with neural progenitors, precursors, and stem cells. *Prog Neurobiol* 75(5):321-41. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.04.002.
- Ferrer, I. (2006). Apoptosis: future targets for neuroprotective strategies. *Cerebrovasc Dis* 21(2):9-20. doi: 10.1159/000091699.
- *GBD 2016 Neurology Collaborators Global**. (2019). regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016; *Lancet Neurol* 18: 459–80
- Herrero, M.T. y M. Morelli. (2017). Multiple mechanisms of neurodegeneration and progression. *Prog Neurobiol* 155:1. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.06.001.
- Hirsch T., P. Marchetti, S.A. Susin, B. Dallaporta, N. Zamzami, I. Marzo, M. Geuskens y G. Kroemer. (1997). The apoptosis-necrosis paradox. Apoptogenic proteases activated after mitochondrial permeability transition determine the mode of cell death. *Oncogene* 15:1573-1581.
- Hyman B.T., C.H. Phelps, T.G. Beach, E.H. Bigio, N.J., Cairns, M.C Carrillo., D.W. Dickson, C. Duyckaerts, M.P. Frosch, E. Masliah, S.S. Mirra, P.T. Nelson, J.A. Schneider , D.R. Thal, B. Thies, J.Q. Trojanowski, H.V. Vinters y T.J. Montine. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 8(1):1-13. doi: 10.1016/j.jalz.2011.10.007.
- Jiménez del Río, M. y C. Vélez-Pardo. (2001). La apoptosis en las enfermedades neurodegenerativas: evidencias y controversias. *Rev Neurol*; 32: 851-860.
- Kapoor, M., S. Sharma, R. Sandhir y B. Nehru. (2019). Temporal changes in physiological and molecular markers in various brain regions following transient global ischemia in rats. *Mol Biol Rep* 46(6):6215-6230. doi: 10.1007/s11033-019-05060-7.
- Karaszewski, B., J.M., Wardlaw, I. Marshall, V. Cvorov, K. Wartolowska, K. Haga, P.A. Armitage, M.E. Bastin y M.S. Dennis. (2009). Early brain temperature elevation and anaerobic metabolism in human acute ischaemic stroke. *Brain* 132(Pt 4):955-64. doi: 10.1093/brain/awp010.
- Klein, J. (2000). Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. *J Neural Transm*. 107:1027–1063 <https://doi.org/10.1007/s007020070051>

- Manzanero, S., T. Santro, y T.V. Arumugam. (2013). Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: sources and contribution to cell injury. *Neurochem. Int* 62:712–718. doi: 10.1016/j.neuint.2012.11.009
- Markus, H.S. (2004). Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(3):353-61. doi: 10.1136/jnnp.2003.025825
- Marmolejo-Martínez A.S., C. Casas y D. Romeo-Guitart. (2021) Endogenous Mechanisms of Neuroprotection: To Boost or Not to Be. *Cells* 10:370. <https://doi.org/10.3390/cells10020370>
- Marriott, A.L., E. Rojas-Mancilla, P.Morales, M. Herrera-Marschitz y R.A. Tasker. (2017). Models of progressive neurological dysfunction originating early in life. *Prog Neurobiol* 155:2-20. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.10.001. Epub 2015 Oct 17. PMID: 26483068.
- Martin L.J., N.A. Al-Abdulla, A.M. Brambrink, J.R. Kirsch, F.E. Sieber y Portera-Cailliau C. (1998). Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: A perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Brain Res Bull* 46: 281-309.
- Przedborski, S., M. Vila y V. Jackson-Lewis. (2003). Neurodegeneration: what is it and where are we? *J Clin Invest*. 111(1):3-10. doi: 10.1172/JCI117522. PMID: 12511579; PMCID: PMC151843.
- Raff, M.C., Barres, B.A., Burne, J.F., Coles, H.S., Ishizaki, Y. y Jacobson, M.D. (1993). Programmed cell death and the control of cell survival: lessons from the nervous system. *Science* 262(5134):695-700. doi:10.1126/science.8235590. PMID: 8235590.
- Raz, L., J. Knoefel y K. Bhaskar. (2016). The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 36:172–186.
- Singhal, A.B., E.H, Lo, T. Dalkara y M.A. Moskowitz. (2011). Ischemic stroke: Basic pathophysiology and neuroprotective strategies pp. 1-24. En: González R.G., Hirsch J.A., Lev M.H., Schaefer P.W., Schwamm L.H. (Eds). *Acute ischemic stroke*. Springer, Berlin-Heidelberg. 2a. Ed. Nueva York, EUA; ISBN . doi: 10.1007/978-3-642-12751-9
- Sohur, U.S., J.G. Emsley, B.D. Mitchell y J.D. Macklis. (2006). Adult neurogenesis and cellular brain repair with neural progenitors, precursors and stem cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361(1473):1477-97. doi: 10.1098/rstb.2006.1887. PMID: 16939970
- Sun, B.L., W. Li, C. Zhu, W.S. Jin, F. Zeng, Y.H. Liu, et al. (2018). Clinical research on Alzheimer's disease: progress and perspectives. *Neurosci Bull* 34,1111–1118. doi: 10.1007/s12264-018-0249-z
- Tasker, R.A., A.L. Adams-Marriott y C.A. Shaw. (2010). New animal models of progressive neurodegeneration: tools for identifying targets in predictive diagnostics and presymptomatic treatment. *EPMA J.* 1(2):217-27. doi: 10.1007/s13167-010-0019-0.
- White, B.C., L.I. Grossman, B.J. O'Neil, D.J. DeGarcia, R.W. Neumar, J.A. Rafois y G.S. Krause. (1996). Global brain ischemia and reperfusion. *Annals Of Emergency Medicine*, 27(5): 588-594.