

Revisión

Velázquez-Palacio Raúl ¹,
Rodríguez-Labrada Roberto ²,
Velázquez-Pérez Luis ³.

Centro Provincial de Higiene,
Epidemiología y Microbiología¹
Centro para la Investigación y
Rehabilitación de las Ataxias
Hereditarias²
Centro para la Investigación y
Rehabilitación de las Ataxias
Hereditarias^{2,3}

Importancia del cinc en el sistema nervioso: la Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2 como modelo.

Importance of the zinc in the nervous system: spinocerebellar Ataxia Type 2 as a model.

Resumen

El efecto de la deficiencia de Zn en el desarrollo y la función del cerebro se ha estudiado en modelos animales y en los seres humanos. Tiene una función de moduladora sobre la corteza cerebral, el hipocampo y el cerebro. La dishomeostasis de este oligoelemento está estrechamente relacionada con diversas afecciones neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica y la SCA2. En esta última, existe una asociación entre los niveles de cinc y la expansión poliglutamínica, lo que brinda nuevas evidencias sobre el papel del cinc en los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades neurodegenerativas. El desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con SCA2 demostró la seguridad y efectividad de la suplementación de cinc. El incremento de los niveles de zinc se asoció con una mejoría del síndrome cerebeloso, alteraciones cognitivas, la disminución de la peroxidación lipídica y la reducción de la latencia sacádica. La SCA2 constituye un modelo para la comprensión de las funciones del cinc en el Sistema Nervioso y en especial en el cerebro y a su vez indica la necesidad de extender este tipo de estudios a otras formas de Ataxias Espinocerebelosa y afecciones neurodegenerativas que comparten los mismos mecanismos fisiopatológicas.

Palabras clave

SCA2, Oligoelementos, cinc, Homeostasis del cinc

Abstract

The effect of zinc deficiency in the development and function of the cerebellum has been studied in animal models and human beings. In the central nervous system, it exerts a modulatory function on synaptic transmission of the brain cortex, hippocampus and cerebellum. Zinc dishomeostasis is related with different neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, amyotrophic lateral sclerosis and spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). It has shown a significant association between zinc levels and CAG expansion, suggesting new evidences on the role of zinc in the pathophysiological mechanisms of neurodegenerative diseases. The performance of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in SCA2 patients demonstrated the efficacy and safety of Zn supplementation. The increase of zinc levels was associated with improvement of cerebellar syndrome, cognitive abnormalities, the decrease of lipid peroxidation and the reduction of saccadic latency, indicating the efficacy of the zinc supplementation for the symptomatic treatment of SCA2. This finding identifies the SCA2 disease as a valuable model for understanding the functions of zinc in the CNS, focus in the cerebellum. Besides, it indicates the need to extend these studies to other forms of Spinocerebellar Ataxias and neurodegenerative diseases which share the same pathophysiological mechanism.

Keywords

SCA2, Trace elements, Zinc, Zinc Homeostasis

Correspondencia:

Luis Velázquez Pérez

luis.velazquez@infomed.sld.cu

Dirección particular: Avenida de los Álamos # 25, entre Constitución e Independencia, Reparto Santiesteban, Holguín, Cuba. CP:80100.

Introducción

El sistema nervioso requiere de la actividad homeostática de un grupo de oligoelementos y otras sustancias que facilitan su funcionamiento normal. Dentro de ellos, el cinc, hierro, calcio y otros tienen un papel importante en la fisiología del mismo, y por tanto su dishomesotasia causa importantes alteraciones en un grupo de afecciones neurológicas, y en especial las neurodegenerativas.

El cinc es un ion pequeño de aproximadamente 0,65 Å, que se une principalmente a nitrógeno (N) y a los donantes de azufre (S).¹ Se conoce que el cuerpo humano contiene aproximadamente 2 gramos y que está presente en una gran variedad de alimentos, especialmente en los que son ricos en proteínas.

El cinc es uno de los micronutrientes más importantes en los sistemas biológicos ya que tiene un grupo de funciones significativas. Dentro de ellas, están las estructurales, catalíticas y reguladoras de mecanismos celulares. Este oligoelemento interviene en la respuesta sistema inmune facilitando la producción de linfocitos y cicatrización de heridas, entre otras.²

En relación a las funciones endocrinas activa un grupo específico de hormonas, es fundamental para el desarrollo de las gónadas (ovarios y testículos), así como en la reproducción y en la fertilidad. También interviene en la formación de insulina y otras proteínas. Se ha descrito su relación en el funcionamiento del olfato y el gusto.

Se sabe que después del hierro, es el oligoelemento más abundante en el tejido nervioso.³ Se considera que entre el 30 y 40% del zinc celular se localiza en el núcleo, el 50% en el citoplasma, y el resto, en membrana plasmática y otras estructuras.² En el interior del núcleo, el zinc se asocia a ácidos nucleicos⁴, de ahí sus funciones enzimáticas y estructurales relacionadas con la expresión génica debido a su participación en los procesos de síntesis y degradación de ADN,⁵ así como en

la transcripción y síntesis de ARN,⁶ mientras que el que se localiza en el citoplasma forma parte de más de 300 enzimas o complejos enzimáticos y proteínas del citoesqueleto.⁷

Se considera que los iones de cinc liberados en la hendidura sináptica actúan sobre los receptores ubicados en las membranas pre y postsinápticas adyacentes. Estos modulan la actividad de numerosos receptores para el glutamato,⁸ el GABA⁹, el ATP¹⁰ y neuropéptidos opiáceos.¹⁰

Existen evidencias morfológicas sobre estudios realizados en el tejido nervioso de fallecidos, que sugieren la participación del mismo en un grupo de afecciones degenerativas.¹¹

Por otra parte, se conoce que interactúa con las proteínas β-amiloide y su proteína precursora, las que están involucradas en los procesos degenerativos del tejido cerebral de pacientes con la enfermedad de Alzheimer.¹²

Otras investigaciones han puesto en evidencia la relación del cinc con procesos de daño oxidativo, evidenciándose cambios en su actividad metabólica que influyen en un grupo de afecciones neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica (ELA). El zinc es un componente de la enzima superóxidodismutasa 1, la que se relaciona con la mutación que provoca la ELA, lo cual constituye otra evidencia de la relación del mismo con esta afección.^{13,14}

En correspondencia con estas observaciones, trabajos recientes demuestran la disminución significativa de los niveles de cinc en el líquido cefalorraquídeo y su impacto negativo sobre enfermedades como el Parkinson y Alzheimer.¹⁵ Se plantea que modula la neurotransmisión glutamatérgica por acción en los receptores NMDA.¹⁶ Estas evidencias sugieren que el cinc actúa como un neurotransmisor / neuromodulador del sistema nervioso.

Sin embargo, existe otro grupo de afecciones neurodegenerativas tales como las Ataxias Espinocerebelosas, fundamentalmente las

producidas por mutaciones en las regiones codificadoras de los genes respectivos, en las que no existen reportes sobre la relación del cinc con las mismas. Sin embargo, en la ataxia SCA2, se ha reportado una disminución significativa, de los niveles del mismo tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo, en los pacientes cuando se comparan con los controles, lo que pudiera constituir una evidencia indirecta de la relación del mismo con la fisiopatología de esta enfermedad.^{17,18} Teniendo en cuenta las estrategias actuales sobre las investigaciones en el campo de las ataxias espinocerebelosas para la búsqueda de biomarcadores neuroquímicos, el desarrollo de estrategias de intervención, realizamos la presente revisión en la que abordaremos la relación fisiológica del cinc en el cerebro y en otras estructuras del sistema nervioso, su papel en la transmisión GABAérgica, su relación en la protección antioxidante, su comportamiento en la Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2 y su relación con algunas manifestaciones clínicas tales como las funciones cognitivas, la conducción nerviosa periférica y central. Finalmente se abordará el efecto de la suplementación con cinc en los enfermos con SCA2 y su efecto posterior sobre el deterioro cerebeloso, movimientos oculares y estrés oxidativo.

Relación funcional en el Sistema Nervioso Central

El cinc confiere estabilidad estructural a una gran variedad de proteínas y actúa como cofactor en la actividad catabólica de varias enzimas. Es evidente que los iones del mismo juegan un papel en la señalización extracelular del sistema nervioso.² Particularmente este puede ser co-liberador, conjuntamente con los neurotransmisores clásicos, y de esta forma actuar modulando la transmisión sináptica.¹⁹ Lo anterior se sustenta en la elevada concentración de este oligoelemento en las vesículas sinápticas de un elevado número de neuronas. De hecho alrededor del 10-15% del total del cinc cerebral puede ser secuestrado en vesículas sinápticas²⁰ y se ha identificado un transportador específico de este oligoelemento (CincT-3) en las vesículas.²¹

Otra evidencia de su participación del cinc en

la modulación sináptica es que la activación de las neuronas que contienen cinc provocan un incremento en la concentración del mismo a nivel extracelular evidenciando que este se libera desde las vesículas sinápticas.²² Por otro lado, existen evidencias que demuestran que la concentración micromolar de cinc puede modular la función de algunos receptores para el GABA, NMDA y los de glicina.²² Sin embargo, la mejor evidencia del papel neuromodulador de los iones de este oligoelemento es a nivel de las sinapsis de las fibras nerviosas hipocampales, donde se liberan concentraciones que modulan las transmisiones GABAérgicas y glutamatérgicas.²³

Cerebro: papel del cinc y sus transportadores

En varios estudios de marcaje para la localización del cinc en la corteza cerebelosa se ha encontrado una baja concentración del mismo, predominando en la capa de células granulosas, a nivel de la sinapsis que se forman en los glomérulos.²⁴ En el cerebro de los ratones, existen grandes niveles de los transportadores (CincT-1, 3, 4 y 6) fundamentalmente en las células gliales de Bergman, las que se localizan en la capa de células de Purkinje. Esto sugiere que estas células pueden jugar un papel importante en la homeostasis cerebelosa del cinc.²⁵

La presencia de múltiples transportadores de cinc (incluidos los exportadores e importadores) sugiere que las neuroglías de Bergman pueden captar y subsecuentemente excretar cinc y esto indica la posible existencia de un pool importante de este microelemento en la corteza cerebelosa. El transportador CincT-1 se encuentra en el soma de las células de Purkinje, sin embargo se expresa débilmente en la capa de células granulosas.²⁵

Los transportadores CincT-3 y CincT-4 de las vesículas sinápticas se expresan también en la capa de células granulosas, presentes en las terminaciones nerviosas pero no en los cuerpos celulares. El doble marcaje del transportador CincT-3 y de la enzima glutamato decarboxilasa revela que el CincT-3 se localiza en las terminales

de las células de Golgi (interneuronas GABAérgicas) las que están presentes en los glomérulos cerebelosos y en un número reducido de terminaciones de las células en cesta y estrelladas de la capa molecular^{24,25}.

La expresión del cinc quelable y del CincT3 en las vesículas sinápticas de las terminaciones de Golgi sugiere que el cinc puede ser liberado sinápticamente por las células de Golgi para modular la transmisión sináptica de las células granulosas. A pesar de que las células de Purkinje y las glías de Bergman presentan una variedad de transportadores de cinc, los niveles de cinc quelable son bajos. No se ha detectado ni CincT-3 ni cinc en las trepadoras ni en las paralelas^{24,25}.

Esto puede predecir que las células de Purkinje están expuestas a bajos niveles de cinc. Sin embargo recientemente se demostró que la adición de óxido nítrico (NO) causa un gran incremento en la concentración intracelular de cinc en las células de Purkinje. Teniendo en cuenta que existe poco cinc quelable asociado a las células de Purkinje, dicha respuesta puede sugerir que sus fuentes principales provienen de almacenes intracelulares, que se movilizan por proteínas que se unen al cinc o provenientes de almacenes extracelulares permeables a este elemento. Como el NO es un mediador liberado durante la isquemia, es posible que los transportadores de cinc de las células de Purkinje y de las glías de Bergman jueguen un papel neuroprotector²⁶.

Modulación de la Transmisión GABAérgica

Numerosos estudios demostraron que los receptores GABA_A son inhibidos por concentraciones micromolares de cinc. Por tanto si el cinc se libera por las terminaciones de las células de Golgi, este podría modular la actividad de los receptores GABA_A expresados por las células granulosas. Estas células expresan un número diferente de subunidades receptoras de GABA_A, por lo que presentan gran variedad de subtipos de estos receptores.

La causa de esta alta sensibilidad al cinc no está bien esclarecida pero sugiere que las células en cesta/estrelladas liberan cinc, modulando posiblemente la inhibición GABAérgica²⁷.

Modulación de la transmisión glutamatérgicas

El cinc también puede modular los receptores glutamato, mediante la inhibición de los NMDA en las células granulosas. Su liberación desde las células de Golgi modula estos receptores regulando las sinapsis vecinas dentro del glomérulo²⁸.

Las células de Purkinje poseen pocos receptores sinápticos NMDA. Sin embargo, poseen cantidades considerables de receptores NMDA extrasinápticos. Estos contienen subunidades de NR1/NR2D, aunque su sensibilidad al cinc no está esclarecida²⁹.

Parece ser que el sitio donde las sinapsis liberadoras de cinc modulan la transmisión sináptica es en el glomérulo cerebeloso. Tanto el cinc quelable como el transportador de la vesícula sináptica CincT-3 están presentes en las terminaciones de las células de Golgi. A pesar de que existe evidencia de que el cinc exógeno puede modular los receptores NMDA de las células granulosas y los receptores GABA_A, no existen hasta ahora evidencias directas de que el cinc sináptico endógeno tenga tales efectos. Por el contrario, las células de Purkinje parecen un target menos objetivo para la modulación de la neurotransmisión mediada por el cinc sináptico³⁰.

Otras posibles funciones del cinc en el cerebro

Estudios recientes demostraron que subtipos específicos de canales iónicos no activados por ligandos pueden ser modulados por iones de cinc, como sucede con los canales de potasio TASK-3 y 2-PK. Estos canales contribuyen al potencial de reposo de las neuronas y son importantes para la determinación de la excitabilidad neuronal^[31,32].

El cinc también modula la actividad específica de los canales iónicos sensibles a pH ácido. Estudios recientes indican que estos canales son inhibidos por bajos niveles de cinc pero su actividad se restablece ante altas concentraciones de este oligoelemento.³²

Estos canales son importantes en procesos fisiológicos tales como el aprendizaje y la memoria. La presencia de los canales pH sensibles (quimiosensibles) en el cerebelo sugieren que bajo condiciones de pH ácido, como la hipercapnia, las neuronas cerebelosas pueden volverse más excitables hasta el punto de activarse los mecanismos de excitotoxicidad, los que pueden controlarse por la liberación de cinc bajo estas condiciones.³¹

Dado el papel funcional del cinc en el cerebelo, se impone conocer cómo se encuentra este oligoelemento en el sistema nervioso de los enfermos con ataxias espinocerebelosas y su relación con parámetros clínicos y moleculares. Dentro de las Ataxias, donde único existen reportes es en la SCA2. Esta es la segunda forma molecular más frecuente a nivel mundial, reportándose un efecto fundador en Cuba. A continuación se presentan algunas de las principales características de este tipo de ataxia.

Principales características de Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2

La SCA2 es una enfermedad hereditaria grave, con un curso inexorablemente progresivo, cuya edad de inicio es alrededor de los 30 años. Es producida por una mutación que se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 (12q 23-24.1) y consiste en el aumento del número de repeticiones del triplete CAG en la región codificante del gen ATXN2.³³ Existe una relación inversa entre la edad de inicio y el tamaño de la expansión poliglutamínica. Se presenta la anticipación genética en el 80% de las transmisiones padres e hijos. El curso clínico a la invalidez es alrededor de los 10 años, mientras que el tiempo de duración hasta la muerte es de 16 a 20 años. En Cuba, existe la más alta concentración de sujetos afectados. Se han diagnosticado 1 800 enfermos y 10 mil familiares asintomáticos. Cada

año nacen 22 niños con la mutación y mueren 30 enfermos.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son un síndrome cerebeloso en el 100% de los afectados, sacadas enlentecidas en el 98% de los enfermos, neuropatía periférica, trastornos cognitivos y alteraciones disautonómicas.^{34,35} Otras manifestaciones de menor prevalencia en la SCA2 son la hipotonía (62%), temblor cinético de miembros superiores e inferiores (58%), contracturas musculares dolorosas (57%), signo de Romberg (41%), arreflexia osteotendinosa de miembros inferiores (41%) apalustesia en los miembros inferiores (30%), hiporreflexia osteotendinosa (11%), clonus (10%), hiperreflexia osteotendinosa, signo de Babinski y trastornos de la sensibilidad superficial (5%).^{34,35}

Desde el punto de vista de la fisiopatología celular, los estudios inmunohistoquímicos han demostrado que la Ataxina 2 tiene una localización citoplasmática en el cerebro normal y que se expresa en las células de Purkinje y en grupos específicos de neuronas corticales y del tallo cerebral. Subcelularmente los mayores niveles de ataxina 2 se concentran en el complejo de Golgi y el retículo citoplasmático.³⁶ Una vez sintetizada de forma expandida, la proteína ataxina 2 adquiere una conformación incorrecta, por lo que es ubiquinada para luego ser degradada por el proteosoma celular 26 S, sin embargo se ha demostrado la disfunción de este mecanismo, lo que produce la acumulación de la proteína mutada en la célula.³⁷ De esta manera la ataxina 2 sufre un proceso de agregación, espontánea,³⁸ o mediada por la enzima transglutaminasa,³⁹ resultando con esto la formación de inclusiones fundamentalmente citoplasmáticas, ya que inclusiones intranucleares ubiquinadas se han detectado sólo en el 1 al 2 % de las neuronas pontinas de pacientes con SCA2, aunque no en las células de Purkinje, las cuales son el principal sitio blanco de la neurodegeneración en la SCA2.^{40,41}

La acumulación de inclusiones de la proteína en la célula desencadena una serie de efectos que conducen a la muerte celular y por ende a la neurodegeneración asociada a esta enfermedad. Tales efectos pueden ser la activación de vías

apoptóticas, estrés oxidativo, alteraciones de la expresión génica, disregulación de mecanismos de neuroprotección, interferencia con el transporte axonal, ruptura de estructuras subcelulares como el complejo de Golgi, disfunción del proteosoma y afectación de la excitotoxicidad.^{40,41,42}

Concentraciones en suero y LCR de cinc en la SCA2
 La organización mundial de la salud plantea que las personas con concentraciones de cinc por debajo de 10,7 µmol/l son consideradas con riesgo de padecer deficiencia de este metal.⁴³ El 48,9 % de la población mundial y el 45,8% de la población de América Latina y el Caribe se consideran el riesgo.⁴⁴ Una de las principales características bioquímicas de la SCA2 es la disminución significativa de los niveles de Zn, Cu y Fe en el suero y el líquido cefalorraquídeo de los pacientes.³⁴ Este oligoelemento reviste una gran importancia para el mantenimiento de la homeostasis y desempeña diversos roles en el funcionamiento correcto del sistema nervioso.⁴⁵ Una de las funciones más conocidas del cinc es la modulación de la neurotransmisión glutamatérgica. En tal sentido, se conoce que cuando estos iones se unen a los receptores NMDA impiden la interacción de estos últimos con las moléculas de glutamato, lo que detiene las señales de excitación nerviosa enviadas a las neuronas.^{45,46} Teniendo esto en cuenta, la disminución de los niveles normales de Zn podría alterar la regulación de la neurotransmisión glutamatérgica, activando mecanismos que conducen a la excitotoxicidad. Otros autores asocian al Zn con los fenómenos de plasticidad neuronal y los procesos de aprendizaje y memoria.⁴⁶

El cinc es un importante cofactor de numerosas enzimas.⁴⁵ Unas de las de mayor importancia en el proceso patológico de la SCA2 son las proteínas miembros de la familia de las endopeptidases Zn-dependientes,⁴⁷ las que en condiciones normales deben participar en la degradación de la proteína mutada, pero su función se debe comprometer ante la deficiencia de este oligoelemento.

La disminución de los niveles de cinc en el líquido cefalorraquídeo y el suero de sujetos enfermos con SCA2 pudiese tener relación con la alteración

genética que provoca la enfermedad.³⁴ La Ataxina-2 mutada y agregada en forma de inclusiones pudiera atrapar estos metales divalentes formando complejos de poca solubilidad y limitando su utilización en los procesos fisiológicos donde estos se requieren.

Ensayo clínico con cinc en SCA2

Dada la importante reducción de los niveles de cinc en el suero y el líquido cefalorraquídeo de los pacientes cubanos con SCA2, desde hace ya más de una década se han desarrollado un conjunto de investigaciones encaminadas a la caracterización de esta alteración y su tratamiento. En este sentido, se realizó inicialmente un ensayo preclínico con sulfato de cinc en un modelo animal transgénico de SCA2 durante un año de tratamiento. Después de este periodo, los ratones suplementados mostraron una mayor supervivencia, recuperación de funciones motoras y conductuales, así como preservación de la capa de neuronas de Purkinje, en comparación con los ratones controles.

Estos resultados justificaron el desarrollo de un ensayo clínico Fase II, monocéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego en el que se incluyeron en total 36 pacientes, con diagnóstico clínico y molecular de SCA2. Este ensayo tuvo una duración de 6 meses, durante los cuales los pacientes recibieron una dosis de 50mg/día de sulfato cinc o placebo y se sometieron al Programa de Rehabilitación que desarrolla en el CIRAH.

Al finalizar el tratamiento, en ambos grupos se apreció un incremento de los niveles de cinc, sin embargo este resultó significativamente mayor en el grupo que recibió el medicamento. Este hallazgo indica que la dishomeostasia del cinc en pacientes con SCA2 no se debe a deficiencias en su absorción, sino a posibles efectos fisiopatológicos relacionados con la mutación SCA2 y limitación de su disponibilidad medioambiental, lo que ha sido demostrado recientemente en tres regiones de alta prevalencia de la enfermedad. En relación con los niveles de cinc en el LCR se demostró un incremento estadísticamente significativo en los valores de este oligoelemento en el grupo tratado

con sulfato de cinc, pero no en el grupo que recibió placebo.

Los niveles de cinc en el suero durante el estudio basal, no correlacionaron con el tamaño de la expansión poliglutamínica, el tiempo de evolución ni la escala SARA. Sin embargo, al final de la suplementación se observó una correlación de las concentraciones séricas de cinc solo con el número de repeticiones del CAG, confirmando la estrecha relación entre la fisiopatología de la enfermedad y la dishomeostasia del cinc.

Los estudios de eficacia del tratamiento sobre el síndrome cerebeloso revelaron un incremento significativo del porcentaje de mejoría para la marcha, estabilidad postural y adiadococinesia en el grupo suplementado con sulfato de cinc, en comparación con el placebo. Estos resultados sugieren la acción del medicamento sobre la función cerebelosa y se sustenta en la función neuromoduladora del cinc a nivel del cerebelo y su interacción con los mecanismos de aprendizaje motor y plasticidad neuronal inducidos por la neurorehabilitación.

El grupo de pacientes tratados con sulfato de cinc mostró una mejoría significativa de las funciones antioxidantes que protegen contra el daño oxidativo a lípidos, lo que fue demostrado por la disminución de los niveles de MDA en el suero.¹⁸

En relación con los movimientos oculares sacádicos, se observó un comportamiento diferente para los dos grupos de estudios, ya que el grupo que recibió el sulfato de cinc presentó una disminución progresiva de la latencia, resultando estadísticamente significativa al final del tratamiento. Teniendo en cuenta la estrecha relación entre la latencia sacádica y las funciones cognitivas, en especial la atención y las funciones ejecutivas⁴⁸, estos resultados sugirieron la mejoría de las funciones cognitivas en estos pacientes.

Por otro lado, el suplemento con sulfato de cinc produjo una ligera mejoría en las variables que exploran la conducción nerviosa periférica en el nervio sural, indicando la recuperación parcial del daño mielínico y axonal en este nervio. Estos hallazgos sugieren el posible papel del cinc en la modulación de la conducción nerviosa periférica, específicamente sobre la vaina de mielina y corroboran resultados previos obtenidos por otros investigadores.^{49,50}

Los análisis de seguridad del tratamiento con sulfato de cinc demostraron que los eventos adversos observados eran leves y no estaban relacionados con el medicamento, por lo que no producen cambios sobre el estado general de salud de los pacientes, ni sobre el curso evolutivo de la enfermedad.

Conclusiones

Desde hace varias décadas se vienen generando un número cada vez más importante de evidencias a favor del papel del cinc en el funcionamiento del sistema nervioso. La identificación de transportadores de cinc en diversas estructuras nerviosas y el efecto modulador de este ion sobre las transmisiones sinápticas han abierto un camino en la investigación sobre la homeostasis de este oligoelemento en múltiples enfermedades neurodegenerativas y el estudio de su relación con los mecanismos fisiopatológicos. En este sentido, la SCA2 representa un modelo valioso en la comprensión de las funciones del cinc en el SNC y en especial en el cerebelo, pues la dishomesotasia que presentan estos pacientes está estrechamente ligada a los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y es sensible a la suplementación oral de este oligoelemento.

Conflictos de intereses

No declaramos conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento

No hay fuentes de financiamiento.

Referencias

1. William R.J.P ,an introduction to the biochemistry of Zinc, Mills, C.F eds. *Zinc in Human Biology* ;15-31 springer-Verlag Berlin, Germany, 1989.
2. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993;73:79-118.
3. Ebadi M, Elsayed MA, Aly MHM. The importance of zinc and metallothionein in brain. *Biol Signals* 1994; 3: 123-6.
4. Beltrán R, Martínez-Balbás A, Bernués J, Bowater R, Azorín F. Characterization of the zinc-induced structural transition to * H-DNA at a d(GA)22 sequence. *J MolBiol* 1993; 230: 966-78.
5. Fraker PJ, Telford WG. A reappraisal of the role of zinc in life and death decisions of cells. *ProcSocExpBiol Med* 1997; 215: 229-36.
6. Green A, Parker M, Conte D, Sarkar B. Zinc finger proteins: A bridge between transition metals and gene regulation. *J Trace Elem Exp Med* 1998; 11: 103-18.
7. López-García C, Molowny A, Ponsoda X, Nácher J, Sancho-Bielsa F. Zinc sináptico en el sistema nervioso central. *REV NEUROL* 2001; 33 (4): 341-347
8. Mayer ML, Vyklicky LJ, Westbrook GL. Modulation of excitatory amino acid receptors by group IIB metal cations in cultured mouse hippocampal neurones. *J Physiol Lond* 1989; 415: 329-50.
9. Smart TG, Moss SJ, Xie X, Huganir RL. GABA_A receptors are differentially sensitive to zinc: Dependence on subunit composition. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1837-9.
10. Stengaard-Pedersen K. Inhibition of enkephalin binding to opiate receptors by zinc ions: possible physiological importance in the brain. *Acta Pharmacol Toxicol Copenh* 1982; 50: 213-20.
11. Cuajungco MP, Lees GJ. Zinc metabolism in the brain: relevance to human neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis.* 1997;4(3-4):137-69.
12. Avan A, Hoogenraad Zinc and Copper in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;46(1):89-92
13. Stelmashook EV, Isaev NK, Genrikhs EE, et al. Role of zinc and copper ions in the pathogenetic mechanisms of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Biochemistry (Mosc).* 2014 May;79(5):391-6.
14. Hitchler MJ, Domann FE. Regulation of Cu Zn SOD and its redox signaling potential: implications for amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Apr 1;20(10):1590-8.
15. Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, Aguilar MV, et al. Cerebrospinal fluid levels of transition metals in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (1998)* 105: 497-505
16. Manzerra P, Behrens MM, Heidinger V, Ichinose T, Yu SP & Choi DW. Zinc exposure results in the activation of Src kinase and the phosphorylation of NMDA receptor subunits (NR2A/2B). *Society for Neuroscience Abstract* (2000), 26, 2145.
17. González Triana C, Sánchez C, González Quevedo A et al. Serum and Cerebrospinal fluid levels of copper, iron and zinc in patients with Ataxia type SCA-2 from the province of Holguin in Cuba. *Therapeutic Basic" Dialog Clin Neurosci* 2015;3(4):12-16.
18. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Chanfrau J, García-Rodríguez JC, et al. Oral Zinc Sulphate Supplementation for Six Months in SCA2 Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial *Neurochem Res* (2011) 36:1793-1800
19. Smart TG, Hosie AM, Miller PS. Zn²⁺ ions: modulators of excitatory and inhibitory synaptic activity. *The Neuroscientist.* 2004;10:432-42.
20. Beaulieu C, Dyck R, Cynader M. Enrichment of glutamate in zinc-containing terminals of the cat visual cortex. *Neuroreport.* 1992;10:861-4.
21. Cole TB, Wenzel HJ, Kafer KE, Schwartzkorin PA, Palmiter RD. Elimination of zinc from synaptic vesicles in the intact mouse brain by disruption of the ZnT3 gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:1716-21.
22. Li Y, Hough CJ, Suh SW, Sarvey JM, Frederickson CJ. Rapid translocation of Zn²⁺ from presynaptic terminals into postsynaptic hippocampal neurons after physiological stimulation *Neurophysiol.* 2001;86:2597-604.
23. Ruiz A, Walker MC, Fabian Fine R, Kullmann DM. Endogenous zinc inhibits GABA_A receptors in a hippocampal pathway. *J Neurophysiol.* 2004;91:1091-6.
24. Wang Z, Danscher G, Kim YK, Dahlstrom A, Jo SM. Inhibitory zinc-enriched terminals in the mouse cerebellum: Double-immunohistochemistry for zinc transporter 3 and glutamate decarboxylase. *Neurosci Lett.* 2002;321:37-40.
25. Wang ZY, Stoltenberg M, Huang L, Dansher G, Dahlstrom A, Shi Y, Li JY. Abundant expression of zinc transporters in Bergman glia of mouse cerebellum. *Brain Res Bull.* 2005;64:441-8.

26. Frederickson CJ, Cuajungco MP, LaBuda CJ, Suh SW. Nitric oxide causes apparent release of zinc from presynaptic boutons. *Neuroscience*. 2002;115:471-4.
27. Laurie DJ, Seburg PH, Wisden W. The distribution of thirteen GABA-A receptor subunit mRNAs in rat brainL II. Olfactory bulb and cerebellum. *J Neurosci*. 1992;12:1063-76.
28. Mitchell SJ, Silver RA. GABA spillover from single inhibitory axons suppresses low-frequency excitatory transmission at the cerebellar glomerulus. *J Neurosci*. 2000;20:8651-8.
29. Misra C, Brickley SG, Wyllie DJ, Cull-Candy SG. Slow deactivation kinetics of NMDA receptors containing NR1 and NR2D subunits in rat cerebellar Purkinje cells. *J Physiol*. 2000;525:299-305.
30. Wall MK. A role for zinc in cerebellar synaptic transmission? *Cerebellum* 2005; 4: 224-229.
31. Clarke CE, Veale EL, Green PJ, Meadows HJ, Mathie A. Selective block of the human 2-P domain potassium channel, TASK-3, and the native leak potassium current IKSO, by zinc. *J Physiol*. 2004;560:51-62.
32. Chu XP, Wemmie JA, Wang WZ, Zhu XM, Saugstad JA, Price MP, Simon RP, Xiong ZG. Subunit-dependent highaffinity zinc inhibition of acid sensing ion channels. *J Neurosci*. 2004;24:8678-89.
33. Imbert G, Saudou F, Yvert G, et al. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/ glutamine repeats. *Nature Genet* 1996; 14: 285-91.
34. Velázquez L. Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. *Principales aspectos neurofisiológicos en el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad*. Primera edición. Ediciones Holguín. Holguín; 2006.
35. Velázquez L, Santos FN, García R, Paneque HM, Medina HE, Hechavarría PR. Las ataxias hereditarias en Cuba. Aspectos históricos, epidemiológicos, clínicos, electrofisiológicos y de neurología cuantitativa. *Rev Neurol* 2001; 32: 71-6.
36. Huynh DP, Yang HT, Vakharia H, Nguyen D, Pulst SM. Expansion of the polyQ repeat in ataxin-2 alters its Golgi localization, disrupts the Golgi complex and causes cell death. *Hum Mol Genet*. 2003;12(13):1485-96.
37. Franco F, DiDonato S. Pathways to motor incoordination:the inherited ataxias. *Nat Rev Neurosc*. 2005;5:641-55.
38. Ross CA, Poirier MA, Wanker EE and Amzel M. Polyglutamine fibrillogenesis: the pathway unfolds. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(1):1-3.
39. Pepe I, Occhino E, Celli G, Luongo A, Guardascione F Gentile V. Biochemical mechanisms for a possible involvement of the transglutaminase activity in the pathogenesis of the polyglutamine diseases: minireview article. *Amino Acids*. 2004;26(4):431-34.
40. Michalik A, Van Broeckhoven C. Pathogenesis of polyglutamine disorders: aggregation revisited. *Human Molecular Genetics*. 2003;12:173-86.
41. Koyano S, Iwabuchi K, Yagishita S, Kuroiwa Y, Uchihara T. Paradoxical absence of nuclear inclusion in cerebellar Purkinje cells of hereditary ataxias linked to CAG expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:450-52.
42. Gunawardena S, Goldstein LS. Polyglutamine diseases and transport problems: deadly traffic jams on neuronal highways. *Arch Neurol*. 2005;62(1):46-51.
43. Wood. RJ. Assessment of Marginal Zinc Status in Humans. *Journal of Nutrition*. 130 (2000) 1350-1354.
44. Wuehler. SE, Peerson. JM, Brown. KH. Estimation of the Global Prevalence of Zinc (Zn) Deficiency Using National Food Balance Data. Inform.2000 University of California.
45. Wall MJ. A role for zinc in cerebellar synaptic transmission?. *Cerebellum* 2005; 4: 224-9.
46. Saito T, Nakagawa N, Takahashi K, et al. Zinc-Induced Excessive Glutamate Release may Cause Accelerated Senescence with Defect in Learning and Memory in Senescence Accelerated Mouse. In *Trace Elements in Man and Animals*. Hosokawa Y, editor. New York: Springer, 2006. p.429-432.
47. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. New York: W. H. Freeman and Co.; 2002
48. Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L, Seigfried C. Saccadic latency is prolonged in Spinocerebellar Ataxia type 2 and correlates with the frontal-executive dysfunctions. *J Neurol Sci*. 2011 Jul 15;306(1-2):103-7
49. Earl C., Chantry A., Mohammad N., Glynn, P. Zinc ions stabilise the association of basic protein with brain myelin membranes. *J. Neurochem*. 1988; 51(3): 718-24
50. Riccio P, Giovannelli S, Bobba A, Romito E, Fasano A, et al. Specificity of zinc binding to myelin basic protein. *Neurochem Res*. 1995 ;20(9):1107-13.