



## REVISIÓN

# Afecciones neurodegenerativas: toxicidad por acumulación de metales

## *Neurodegenerative conditions: toxicity by accumulation of metals*

Iván Antonio García-Montalvo<sup>1,2,3</sup>, Cecilia Martínez-Gutiérrez<sup>1</sup>, Marco Antonio Sánchez-Medina<sup>1,2</sup>, Alma Dolores Pérez-Santiago<sup>2</sup>, María de Jesús Ramírez-Altamirano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Oaxaca. Departamento de Ingeniería Química y Bioquímica. Av. Ing. Víctor Bravo Ahuja, No. 125, C. P. 68030. Oaxaca, México.

<sup>2</sup>Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Oaxaca. División de Estudios de Posgrado e Investigación. Instituto Tecnológico de Oaxaca. Av. Ing. Víctor Bravo Ahuja, No. 125, C. P. 68030. Oaxaca, México.

<sup>3</sup>Escuela de Medicina y Cirugía. Universidad Anáhuac Oaxaca. Blvd. Guadalupe Hinojosa de Murat No. 1100. C. P. 71248. San Raymundo Jalpan, Oaxaca. México

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ivan.garciam22@anahuac.mx](mailto:ivan.garciam22@anahuac.mx) (Iván Antonio García-Montalvo).

Recibido el 8 de enero de 2019; aceptado el 9 de marzo de 2019.

### Como citar este artículo:

García-Montalvo IA, Martínez-Gutiérrez C, Sánchez-Medina MA, Pérez-Santiago MD, Ramírez-Altamirano MJ. Afecciones neurodegenerativas: toxicidad por acumulación de metales. JONNPR. 2019;4(4):454-65. DOI: 10.19230/jonnpr.2944

### How to cite this paper:

García-Montalvo IA, Martínez-Gutiérrez C, Sánchez-Medina MA, Pérez-Santiago MD, Ramírez-Altamirano MJ. Neurodegenerative conditions: toxicity for accumulation of metals. JONNPR. 2019;4(4):454-65. DOI: 10.19230/jonnpr.2944



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License  
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

## Resumen

Las enfermedades degenerativas del sistema nervioso se manifiestan por diversos síndromes, el síntoma predominante es la demencia progresiva, estas afecciones neurodegenerativas ocasionan alteraciones en la conciencia o bien en el sistema nervioso conllevando a un daño severo en las células neuronales, estas patologías son consideradas graduales, progresivas y de etiología variada, tanto genética como adquirida. En esta revisión, se abordan y describen los riesgos por toxicidad a través de metales presentes en el día a día de la población, estos metales pueden encontrarse en alimentos, bebidas, o bien en ambientes



laborales, son capaces de provocar daños neuronales severos además de inducir una necrosis o apoptosis en todo el sistema nervioso central y periférico, pudiendo desencadenar una aparición temprana de Enfermedad de Parkinson, Alzheimer, Huntington, Demencia y Esclerosis Lateral Amiotrófica, predisponiendo así a poblaciones cada vez más jóvenes.

### Palabras clave

*Enfermedades neurodegenerativas; Neurotoxicidad; Metales*

### Abstract

Degenerative diseases of the nervous system are manifested by various syndromes. The predominant symptom is progressive dementia. These neurodegenerative conditions cause alterations in consciousness or in the nervous system leading to severe damage in neuronal cells. These pathologies are considered gradual, progressive and of varied etiology, both genetic and acquired. In this review, risks of toxicity are addressed and described through metals present in the day to day of the population. These metals can be found in food, beverages, or in work environments, are capable of causing severe neuronal damage in addition to induce a necrosis or apoptosis throughout the central and peripheral nervous system, which may trigger an early onset of Parkinson's Disease, Alzheimer's, Huntington's, Dementia and Amyotrophic Lateral Sclerosis, thus predisposing to increasingly younger populations.

### Keywords

*Neurodegenerative diseases; Neurotoxicity; Metals*

## Introducción

Las afecciones neurodegenerativas ocasionan alteraciones en la conciencia o bien en el sistema nervioso conllevando a un daño severo en las células neuronales, estas patologías son consideradas graduales y progresivas<sup>(1)</sup>, las enfermedades degenerativas del sistema nervioso se manifiestan por diversos síndromes y en algunos de ellos, el síntoma predominante es la demencia progresiva<sup>(1,2)</sup>. Hoy en día, las enfermedades neurodegenerativas están clasificadas en base al Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)<sup>(2)</sup> algunas de ellas son las siguientes: Enfermedad de Parkinson (EP), Enfermedad de Alzheimer (EA), Enfermedad de Huntington (EH), Demencia y Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa con mayor prevalencia en el mundo después de la enfermedad de Alzheimer<sup>(3-5)</sup>. Esta caracterizada por ser una enfermedad de curso lento manifestada alrededor de los 60 años de edad<sup>(6)</sup>, existiendo casos tempranos, anterior a los 50 años. Incluso existen reportes de casos de extrema peculiaridad, de inicio muy temprano, cuya aparición oscila aproximadamente a los 20 años. Los signos cardinales de EP son la aquinesia, temblor en estado de reposo, rigidez, aumento de la tensión



muscular y resistencia al movimiento e inestabilidad de la postura por pérdida del equilibrio, lo que conlleva a presentar frecuentes caídas, algunos otros síntomas pueden presentarse tales como bradicinesia y disartria<sup>(7,8)</sup>. La enfermedad de Alzheimer (EA) esta caracterizada clínicamente como causa de demencia presente en adultos mayores, los pacientes pueden presentar ansiedad y depresión, se trata de una enfermedad cuya patogenia es compleja ya que puede presentarse de manera hereditaria, o bien de modo ambiental pudiendo ser el resultado de un proceso de envejecimiento multifactorial. La EA es una neurodegeneración que se visualiza por acumulación de un péptido amiloide rodeado de terminaciones nerviosas degeneradas, así como de alteraciones neurofibrilares intracelulares debido a una fosforilación en la proteína citoesquelética "tau"<sup>(9-11)</sup>. Por causas genéticas, se han descrito mutaciones en los genes de la presenilinas 1 y 2, en el gen que codifica para la proteína precursora  $\beta$ -amiloide, y en el gen *apoE*, estos cambios conllevan a un desarrollo de la forma presenil familiar de la enfermedad<sup>(1)</sup>. Otros factores de riesgo es la presencia de traumatismos craneoencefálicos, exposición a compuestos químicos, la arterioesclerosis, osteoartritis y la depresión<sup>(11-15)</sup>. La Enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo que tiene como característica la afectación neuroanatómica y neurofisiológica del lenguaje, desde el momento en que está causado por la destrucción de una subpoblación específica de neuronas gabérgicas del núcleo caudado, este proceso de muerte celular progresiva da lugar a una alteración del control motor y a diversos déficit de índole conductual e intelectual, puede conllevar a depresión crónica, irritabilidad y agresividad<sup>(16,17)</sup>. Genéticamente hablando la EH, se debe a una expansión anormal del triplete CAG en la secuencia del gen *HTT*, que llega a ser patogénica cuando se ve superado las 34 repeticiones y se advierte una correlación directa entre la longitud del segmento repetido y la precocidad con que se manifiesta el trastorno<sup>(18)</sup>. La Demencia se refiere al daño severo de las funciones intelectuales, los trastornos de demencia son provocados por procesos patológicos anormales (de naturaleza genética o vascular, entre otros). Pueden afectar tanto a las personas jóvenes como a los ancianos, el curso de la demencia en los sujetos jóvenes suele propiciar un declive cognitivo mucho más rápido incluso en semanas a diferencia del declive presentado en los ancianos, que puede durar años, una característica esencial de la demencia consiste en el desarrollo de múltiples déficits cognoscitivos que incluyen un deterioro de la memoria y al menos una de las siguientes alteraciones cognoscitivas: afasia, apraxia, agnosia o una alteración de la capacidad de ejecución<sup>(19-22)</sup>. Con respecto a la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), es una enfermedad degenerativa de las motoneuronas, se caracteriza por una pérdida de la capacidad y actividad motora teniendo como causa principal la degeneración de neuronas, que va desde el daño a motoneuronas superiores en núcleos grises basales y corteza cerebral e inferiores en las



columnas grises de los cordones medulares espinales y tallo cerebral<sup>(23,24)</sup>. Algunas características patológicas se encuentra el engrosamiento de la zona proximal de los axones motores debido al entrecruzamiento anormal y desorientación de la neurofilamentos, las inclusiones neuronales citoplasmáticas similares a cuerpos de Lewy, la fragmentación del aparato de Golgi así como la degeneración axonal walleriana<sup>(23-25)</sup>.

## Presencia de algunos metales a nivel neurológico

Muchos metales, son considerados necesarios para desempeñar múltiples funciones biológicas a nivel cerebral como reguladores de la homeostasis metálica evitando así, su acumulación que puede conllevar a un estado patológico. La acción dañina de los metales en la salud puede deberse a causas variadas, tales como: alteración en la forma bioquímica de los elementos o bien, afectaciones en el transporte de ellos (agua, alimentos, aire, ambiente, etc), a continuación, se abordarán la función de algunos de estos metales:

### Aluminio

El Aluminio (Al) es un elemento extremadamente proinflamatorio, patológico y genotóxico que es perjudicial para el funcionamiento homeostático de las células cerebrales, específicamente a nivel de actividades citoplasmáticas y genéticas normales que utilizan fosfato<sup>(26-34)</sup>. Una similitud marcada entre el hierro y el aluminio, es el tamaño iónico que poseen, esto permite que el aluminio pueda emplear los mismos mecanismos del hierro para poder ingresar a las células hierro-dependientes responsables del procesamiento de la memoria. Esta acumulación conlleva a una intoxicación por niveles excesivos de Al, desregulando la homeostasis de hierro, causando así el agotamiento de los microtúbulos, lo cual se traduce en una desconexión parcial o total de aferentes y eferentes neuronales, produciendo una pérdida progresiva de la memoria que pudiese desencadenar una neurotoxicidad por aluminio, ocasionando así la Enfermedad de Alzheimer<sup>(35)</sup>. Morris (2017), describe que el Al ambiental es causal de neuropatologías crónicas en adultos y niños ya que puede intervenir en rutas bioquímicas, tales como la generación de estrés oxidativo, agotamiento del glutatión reducido, reducciones directas e indirectas en el rendimiento e integridad mitocondrial así como el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias en el cerebro y periferias<sup>(36)</sup>. Otros estudios han reportado acumulación de aluminio en el cerebro de enfermos del Alzheimer, así como en sujetos con encefalopatías cuyo ámbito laboral era en la industria del aluminio<sup>(37,38)</sup>. Datos obtenidos entre 1995-97 presentan relaciones entre la enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia con niveles promedio de ingesta de Al a través del suministro de agua para beber ya que ésta demostró ser la forma más biodisponible



para ser absorbida por el intestino y que la mayor parte del Al ingerido procedente de otras fuentes no se absorbe tan rápidamente<sup>(39,40)</sup>. Exley y colaboradores han marcado que la presencia de aluminio a nivel cerebral puede significar un inicio de condición neurodegenerativa conllevando así a formas más agresivas, ya sea de Alzheimer o bien esclerosis múltiple<sup>(41,42)</sup>.

## Plomo

El plomo es uno de los metales más usados, conocido por los humanos, es detectable en prácticamente todas las fases del medio ambiente y los sistemas biológicos, las principales vías de exposición para la población es a través de la ingesta de comida, dulces<sup>(43)</sup> y aire, mientras que la exposición ocupacional a plomo ocurre en los trabajadores de plantas de esmaltado e industrial de refinería, manufactura de baterías, plásticos y pinturas. El plomo, entra al cuerpo a través de la absorción intestinal por medio de la ingestión; a los pulmones ingresa a través de la inhalación y en la piel por adsorción; el plomo que ha ingresado al organismo es transportado por medio del torrente sanguíneo a todos los órganos y tejidos, una vez que el plomo ha sido absorbido puede acumularse en huesos, dientes, hígado, pulmón, riñón, cerebro, bazo e inclusive es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y la placenta. Los órganos más sensibles al daño por la toxicidad en exposiciones agudas del plomo son el sistema nervioso central en desarrollo o maduro, sistema hematológico y cardiovascular; mientras que en las exposiciones crónicas el plomo afecta los sistemas gastrointestinal, renal, neuromuscular y hematopoyético<sup>(44)</sup>, toxicidad por plomo esta relacionada con ELA ya que cumple un papel importante en el estrés oxidativo, excitotoxicidad y disfunciones mitocondriales<sup>(45)</sup>.

## Arsénico

Su forma principal de ingesta es a través de la vía oral, ya sea por consumo de agua o bien de alimentos que estén contaminados, se absorbe y se almacena en el hígado, riñón, corazón, pulmón, tejido nervioso y musculo. El arsénico entra al cerebro por mecanismos aún no bien definidos, acumulándose en los plexos coroideos; los metabolitos arsenito y arsenato actúan por mecanismos diferentes, el arsenato es similar en estructura al fosfato inorgánico y compite con él en la producción de adenosin trifosfato (ATP), desacoplando la fosforilación oxidativa por medio de la formación de un éster arsenato inestable el cual se hidroliza espontáneamente. El arsenato es reducido a arsenito en una reacción llevada a cabo a nivel hepático, el sistema de neurotransmisores se ve afectado cuando es expuesto a arsénico, la



actividad que presenta la acetilcolinesterasa es disminuida, en regiones cerebrales tales como: cerebelo, tallo cerebral e hipotálamo<sup>(44,46)</sup>.

### **Hierro**

El hierro funciona como cofactor para las enzimas reguladoras en la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias, además el contenido de hierro en el cerebro es dependiente de la edad, su acumulación es observado diversos trastornos neurodegenerativos tales como: ELA, EA y EP<sup>(47)</sup>. El hierro se encuentra asociado con muerte neuronal, ya sea de tipo necrosis, apoptosis o bien muerte celular autofágica<sup>(48)</sup>, esto debido a la acumulación en el globo pálido, en la sustancia negra y en áreas adyacentes.

### **Mercurio**

El mercurio puede producir efecto tóxico en dosis elevadas, esta toxicidad esta mediada por la unión que existe con el grupo tiol de proteínas celulares y enzimas que interrumpen la fisiología celular en el cerebro y además de otros órganos. El mercurio atraviesa sin dificultades la barrera hematoencefálica, afectando así los cuerpos neuronales densos de los lisosomas conllevando a una neurotoxicidad, está relacionado con el desarrollo de ELA, EA, y EP<sup>(49-51)</sup>. Algunos otros daños que se pueden presentar son: trastornos gastrointestinales, dolor de cabeza, pérdida de memoria, depresión, hipertensión y dolores neuromusculares<sup>(52)</sup>.

### **Cobre**

El cobre tiene múltiples funciones ya que puede actuar como cofactor, parte estructural de enzimas, participa en el metabolismo energético, defensa, antioxidante, está ligado a procesos como la angiogénesis, genera respuesta ante la hipoxia y en la neuromodulación a través neurotransmisores<sup>(53)</sup>. Se ha encontrado evidencia que la toxicidad por acumulación de cobre puede conllevar a una ELA, EA y EP<sup>(54-56)</sup>.

### **Zinc**

El zinc participa en diversas rutas bioquímicas, se ha demostrado que si las placas beta amiloide poseen niveles elevados de zinc, puede ocasionar un daño neurofibrilar<sup>(57)</sup>, el deterioro de las vías autofagia lisosomal puede conllevar al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas tales como EP y EA<sup>(58,59)</sup>, aún no existe evidencia suficiente que correlaciones niveles elevados de zinc con ELA.



## Cadmio

Una toxicidad por exceso de cadmio puede conllevar a un estado anémico, osteoporosis, afecta la formación y función del eritrocito, microftalmía, daño dermatológico y afecciones a nivel cerebral. Es capaz de generar radicales libres así como estrés oxidativo, además puede usurpar mecanismos biológicos dependientes de magnesio y calcio (la alteración en la homeostasis del calcio intracelular lleva a la célula a una liberación del calcio mitocondrial y retículo endoplásmico; produciendo alteraciones en el metabolismo, interfiriendo con vías de señalización dependientes de calcio, con señales de transducción entre las células, daño a las membranas, bloqueo de canales dependientes de voltaje, y alterando la regulación génica)<sup>(44,60)</sup>. La metalotioneína, es una proteína de bajo peso molecular, rica en cisteína se encuentra presente en todos los tejidos, abundantemente en hígado y riñón, funciona principalmente atrapando iones de cadmio, se encuentra en los astrocitos en el cerebro donde su función además de atrapar al cadmio es una enzima antioxidante. Sujetos que presentan niveles elevados de este metal pueden presentar neurotoxicidad ya que altera el metabolismo de neurotransmisores como GABA y serotonina, conllevando a un estado de demencia<sup>(44)</sup>.

## Consideraciones finales

Hoy en día, existen muchas maneras de poder adquirir una intoxicación por metales, estos pueden ser ubicados en ambientes laborales o bien en el entorno cotidiano, hablamos de bebidas, dulces o caramelos, alimentos, ineficiencia en el tratamiento de aguas residuales que no eliminan por completo estos contaminantes, cigarrillos, etc. Es importante que la población este informada de que existe una posible relación entre las afecciones neurodegenerativas más frecuentes y estos metales, ya que son capaces de provocar daños neuronales severos además de inducir una necrosis o bien apoptosis en todo el sistema nervioso central y periférico, cabe mencionar que la toxicidad a través de estos metales pudiera desencadenar una aparición temprana de estas patologías predisponiendo así a poblaciones cada vez más jóvenes.

## Referencias

1. Navarrete E, Prospéro O, Hudson R, Guevara R. Enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia. *Gac Méd Méx* 2000;136(6):189-200.
2. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5). 5th Edition. Editorial Médica Panamericana 2016.



3. Hurtado F, Cardenas MA, Cardenas F, León LA. La enfermedad de Parkinson: Etiología, Tratamientos y Factores preventivos. *Universitas Psychologica* 2016;15(5):1-32.
4. Willis AW. Parkinson disease in the elderly adult. *Mo. Med* 2013;110:406-10.
5. Schapira, AH. Recent developments in biomarkers in Parkinson disease. *Curr.Opin.Neurol* 2013;26:395-400.
6. Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu.Rev.Neurosci* 2003;26:81-104.
7. Bartels AL, Leenders KL. Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex* 2009;45:915-21.
8. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese, N. Age at onset and Parkinson disease phenotype *Neurology*. 2016;86:1400-07.
9. Yokel RA. The toxicology of aluminum in the brain: a review. *Neurotoxicology* 2000;21(5):813-28.
10. Suay L, Ballester F. Revisión de los estudios sobre exposición al aluminio y enfermedad de alzheimer. *Rev. Esp. Salud Public* 2002;76:645-58.
11. Banegas J. Enfermedad de alzheimer. *BUN Synapsis* 2007;2:4-11.
12. Coon KD, Myers AJ, DW C, Webster JA, Pearson JV, Lince DH , et al. A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *J Clin Psychiat* 2007;68(4):613-8.
13. Guo Z, Cupples LA, Kurz A, Auerbach SH, Volicer L, Chui H, et al. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 2000; 54(6):1316-23.
14. Calderón-Garcidueñas L, Reed W, Maronpot RR, Henriquez-Roldán C, Delgado-Chavez R, Calderón-Garcidueñas A , et al. Brain Inflammation and Alzheimer's-Like Pathology in Individuals Exposed to Severe Air Pollution. *Toxicologic Pathol* 2004;32(6):650-8.
15. Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, Montgomery PR. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol* 2001;30(3):590-7.
16. Benítez-Burraco A. Enfermedad de Huntington: fundamentos moleculares e implicaciones para una caracterización de los mecanismo neuronales responsables del procesamiento lingüístico. *Rev Neurol* 2009;48:75-84.
17. Gatchel JR, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nat Rev Genet* 2005;6:743-55.
18. Brusilow WS. Is Huntington's a glutamine storage disease? *Neuroscientist* 2006;12:300-4.





19. Esparza-Pérez AM. La demencia: diagnóstico y evaluación. *Rev Esp Méd Quir* 2005;10(3):1-13.
20. Poveda A. Clasificación etiopatogénica de la demencia. En Alberca, R. Y López-Pousa, S. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. España: Panamericana 1998;81-5.
21. American Psychiatric Association. *DSM-I V. Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. España: Masson 2000.
22. Nixon SJ. Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. En Adams Russell L., Parsons, Oscar A., Culbertson, Jan L., Nixon, Sara Jo (Eds.), *Neuropsychology for clinical practice. Etiology, assessment and treatment of common neurological disorders*. USA: American Psychological Association 1996;65-102.
23. Marín-Prida J. Esclerosis lateral amiotrófica: una actualización. *Rev Mex Neuroci* 2009;10(4):281-6.
24. Rowland LP. What's in A name? Amyotrophic Lateral Sclerosis, Motor Neuron Disease and Allelic Heterogeneity. *Ann Neurol*. 1998; 43:691-4.
25. Cluskey S, Ramsden DB. Mechanisms of degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Pathol Mol* 2001;54:386-92.
26. Bondy SC. Low levels of aluminum can lead to behavioral and morphological changes associated with Alzheimer's disease and age-related neurodegeneration. *Neurotoxicology* 2016; 52: 222–9.
27. Becaria A, Lahiri DK, Bondy SC, Chen D, Hamadeh A, Li H, Taylor R, Campbell A. Aluminum and copper in drinking water enhance inflammatory or oxidative events specifically in the brain. *J Neuroimmunol* 2006; 176: 16–23.
28. Walton JR, Wang MX. APP expression, distribution and accumulation are altered by aluminum in a rodent model for Alzheimer's disease. *J Inorg Biochem* 2009; 103: 1548-54.
29. Exley C. The aluminium-amyloid cascade hypothesis and Alzheimer's disease. *Subcell Biochem* 2005; 38: 225-34.
30. Lukiw WJ, Pogue AI. Induction of specific micro RNA (miRNA) species by ROS-generating metal sulfates in primary human brain cells. *J Inorg Biochem* 2007; 101: 1265-69.
31. Pogue AI, Li YY, Cui JG, Zhao Y, Kruck TP, Percy ME, Tarr MA, Lukiw WJ. Characterization of an NF-kappaB-regulated, miRNA-146a-mediated down-regulation of complement factor H (CFH) in metal-sulfate-stressed human brain cells. *J Inorg Biochem* 2009; 103:1591-95.



32. Alexandrov PN, Zhao Y, Pogue AI, Tarr MA, Kruck TPA, Percy ME, Cui JG, Lukiw WJ. Synergistic effects of iron and aluminum on stress-related gene expression in primary human neural cells. *J Alzheimer's Dis* 2005; 8: 117-27.
33. Lukiw WJ, Bazan NG. Inflammatory, apoptotic, and survival gene signaling in Alzheimer's disease. A review on the bioactivity of neuroprotectin D1 and apoptosis. *Mol Neurobiol* 2010; 42(1): 10-6.
34. Bhattacharjee S, Zhao Y, Hill JM, Culicchia F, Kruck TPA, Percy ME, Pogue AI, Walton JR, Lukiw WJ. Selective accumulation of aluminum in cerebral arteries in Alzheimer's disease (AD). *J Inorg Biochem* 2013; 126: 35-7.
35. Walton JR. Chronic aluminum intake causes Alzheimer's disease: applying Sir Austin Bradford Hill's causality criteria. *J Alzheimers Dis* 2014; 40(4): 765-838.
36. Morris G, Puri BK, Frye RE. The putative role of environmental aluminium in the development of chronic neuropathology in adults and children. How strong is the evidence and what could be the mechanisms involved?. *Metab Brain Dis* 2017; doi: 10.1007/s11011-017-0077-2.
37. Polizzi S, Pira E, Ferrara M, Bugiani M, Papaleo A, Albera R, Palmi S. Neurotoxic effects of aluminum among foundry workers and Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 2002; 23: 761-74.
38. Shirabe T, Irie K, Uchida M. Autopsy case of aluminum encephalopathy. *Neuropathol* 2002; 22: 206-10.
39. Martyn CN, Coggan D, Inskip H, Lacey RF, Young WF. Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997; 8(3): 281-6.
40. Forster DP, Newens AJ, Kay DW, Edwardson JA. Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49(3): 253-8.
41. Exley C, Vickers T. Elevated brain aluminium and early onset Alzheimer's disease in an individual occupationally exposed to aluminium: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8: 41.10.1186/1752-1947-8-4.
42. Exley C, Esiri M. Severe cerebral congophilic angiopathy coincident with increased brain aluminium in a resident of Camelford, Cornwall, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 877-9.10.1136/jnnp.2005.086553.
43. Tamayo y Ortiz M, Téllez-Rojo MM, Hu H, Hernández-Ávila M, Wright R, Amarasiriwardena C, Lupoli N, Mercado-García A, Pantic I, Lamadrid-Figueroa H. Lead in Candy consumed and blood lead levels of children living in Mexico City. *Environmental Research* 2016;147:497-502.



44. Nava-Ruíz C, Méndez-Armenta M. Efectos neurotóxicos de metales pesados (cadmio, plomo, arsénico y talio). *Arch Neurocién* 2011; 16(3):120-7.
45. Kamel F, Umbach DM, Hu H, Munsat TL, Shefner JM, Taylor JA, Sandler DP. Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2005;2:195-201.
46. Pohl HR, Roney N, Abadin HG. Metal ions affecting the neurological system. *Met Ions Life Sci* 2011;8:247-62.
47. Dusek P, Roos PM, Litwin T, Schneider SA, Flaten TP, Aaseth J. The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson's and Wilson's diseases. *J Trace Elem Med Biol* 2015;31:193-203.
48. Dai MC, Zhong ZH, Sun YH, Sun QF, Wang YT, Yang GY, Bian LG. Curcumin protects against iron induced neurotoxicity in primary cortical neurons by attenuating necroptosis. *Neurosci Lett* 2013;536:41-6.
49. Vinceti M, Filippini T, Mandrioli J, Violi F, Bargellini A, Weuve J, Fini N, Grill P, Michalke B. Lead, cadmium and mercury in cerebrospinal fluid and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *J Trace Elem Med Biol* 2017;43:121-4.
50. Mutter J, Curth A, Naumann J, Deth R, Walach H. Does inorganic mercury play a role in Alzheimer's disease? A systematic review and an integrated molecular mechanism. *J Alzheimers Dis* 2010;22:357-74.
51. Ahmed SSSJ, Santosh W. Metallomic profiling and linkage map analysis of early Parkinson's disease: a new insight to aluminum marker for the possible diagnosis. *PLoS One* 2010;5(6):e11252.
52. Kumar-Gupta V, Singh S, Agrawal A, Siddiqi NJ, Sharma B. Phytochemicals mediated remediation of neurotoxicity induced by heavy metals. *Biochem Res Int* 2015;2015:534769.
53. Scheiber IF, Mercer JFB, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Prog Neurobiol.* 2014;116:33-57.
54. Montes S, Rivera-Mancia S, Díaz-Ruiz A, Tristán-López L, Rios C. Copper and copper proteins in Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:147251.
55. Shen XL, Yu JH, Zhang DF, Xie JX, Jiang H. Positive relationship between mortality from Alzheimer's disease and soil metal concentration in mainland China. *J Alzheimers Dis* 2014;42:893-900.
56. Peters TL, Beard JD, Umbach DM, Allen K, Keller J, Mariosa D, Sandler DP, Schmidt S, Fang F, Ye W, Kamel F. Blood levels of trace metals and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 2016;54:119-26.



- 
57. Craddock TJA, Tuszynski JA, Chopra D, Casey N, Goldstein LE, Hameroff SR, Tanzi RE. The zinc dyshomeostasis hypothesis of Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 2012;7(3): e33552.
  58. Shen XL, Yu JH, Zhang DF, Xie JX, Jiang H. Positive relationship between mortality from Alzheimer's disease and soil metal concentration in mainland China. *J Alzheimers Dis* 2014;42:893-900.
  59. Tsunemi T, Krainc D. Zn<sup>2+</sup> dyshomeostasis caused by loss of ATP13A2/PARK9 leads to lysosomal dysfunction and alpha-synuclein accumulation. *Hum Mol Genet* 2014;23: 2791-801.
  60. Bertin G, Averbeck D. Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review) *Biochimie* 2006;88(11):1549-59.