

ACTUALIZACIÓN SOBRE NEURODEGENERACIÓN

Laboratorio de Fisiología de la Conducta
Febrero 2005

SERIES

I. INTRODUCCIÓN

II. PATOGENIA MOLECULAR

III. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

IV. FUTURO EN PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO
Y TERAPÉUTICA

BIBLIOGRAFÍA:

- * Series Neurodegeneration
J. Clinical Investigation 111, Jan-Mar 2003
- * Special Section: Brain Disease
Science 302, 31 Oct 2003
- * Neurodegeneration
Nature Medicine 10, Jul 2004
Nature Reviews Neuroscience 6, Jan 2005
- * Genomic Medicine. Mechanisms of Disease
NEJM 348, 3 April 2003
- * *Encyclopedia of Life Sciences* 2000

I

**Introducción
a la
Neurodegeneración**

1. Definiciones
2. Envejecimiento y Demencia
3. Enf. Neurodegenerativas: Historia Natural
4. Clasificaciones: actual y futura
5. Causas
6. Mecanismos patogénicos moleculares

Demencia

Neuroreparación

Neurodegeneración



Neurogénesis

Neuroprotección

Muerte neuronal

Envejecimiento

Inflamación

Desde el inicio de la
“Década del Cerebro”

15 años de descubrimientos
en
mecanismos comunes
en
Enfermedades
Neurodegenerativas

¿Qué no se sabía en Alzheimer?

y

¿Qué se sabe ahora?

- * Relaciones con otros términos:
neurogénesis,
neuroregeneración,
neuroprotección,
muerte neuronal etc.
- * Igualmente no bien conocidos,
imprecisos y controversiales,
incluso inexistentes en los
diccionarios

¡Gran confusión de términos!!!



**Conocimiento insuficiente en
tópicos de gran complejidad**

**Cuando la investigación
aclare la "confusión"
aparecerán
estrategias terapéuticas para aliviar
a millones de pacientes
en el mundo!**

!Problema de SALUD PÚBLICA...!

Propósito:

Introducir nociones generales sobre **neurodegeneración** para establecer una base para discusiones posteriores sobre las causas y mecanismos en algunas enfermedades en particular

“Las vías nerviosas en el adulto son algo fijo, acabado, inmutable. Todo puede morir, nada puede regenerarse. Le corresponde a la ciencia del futuro cambiar, si es posible, esta cruel sentencia.”

Santiago Ramón y Cajal.
Degeneración y regeneración del sistema nervioso, 1928.

NEURODEGENERATION: What is it and where are we?

S. Przedborski, M. Vila, V Jackson-Lewis.

J. Clin. Invest., 2003 111: 3-10

Neurodegeneration. S. Przedborski Series Editor

NEURODEGENERACIÓN

“commonly used word whose meaning
is believed universally understood”

S. Przedborski et al.

¿QUÉ es NEURODEGENERACIÓN (ND)?

No existe una definición precisa del término
et., “neuro” y “degeneración”

Degeneración:

“deterioro de estructura, vitalidad o función”

Neurodegeneración:

“pérdida de estructura, función o muerte neuronal”

Enfermedades neurodegenerativas

Patologías que afectan primariamente neuronas y que cursan con pérdida de neuronas

- Cuadros clínicos y patológicos heterogéneos
- Afectación de neuronas y sistemas específicos
- Causas desconocidas
- Progresión inexorable

NO SE acepta como ND:

- * **Enfermedades primariamente NO neuronales**
 - tumores
 - edema
 - hemorragia
 - trauma
- * **Enfermedades del SN que no afectan las neuronas**
 - esclerosis múltiple (glia)
- * **Enfermedades con causas conocidas**
 - hipoxia
 - venenos
 - defecto metabólico
 - infecciones

META del estudio de ND:

¿SERÁ posible prevenir o revertir ND??

Disponer de terapias protectoras eficientes o que limiten el daño

LIMITACIÓN ACTUAL:

El conocimiento incompleto acerca de causas y mecanismos por los cuales las neuronas mueren

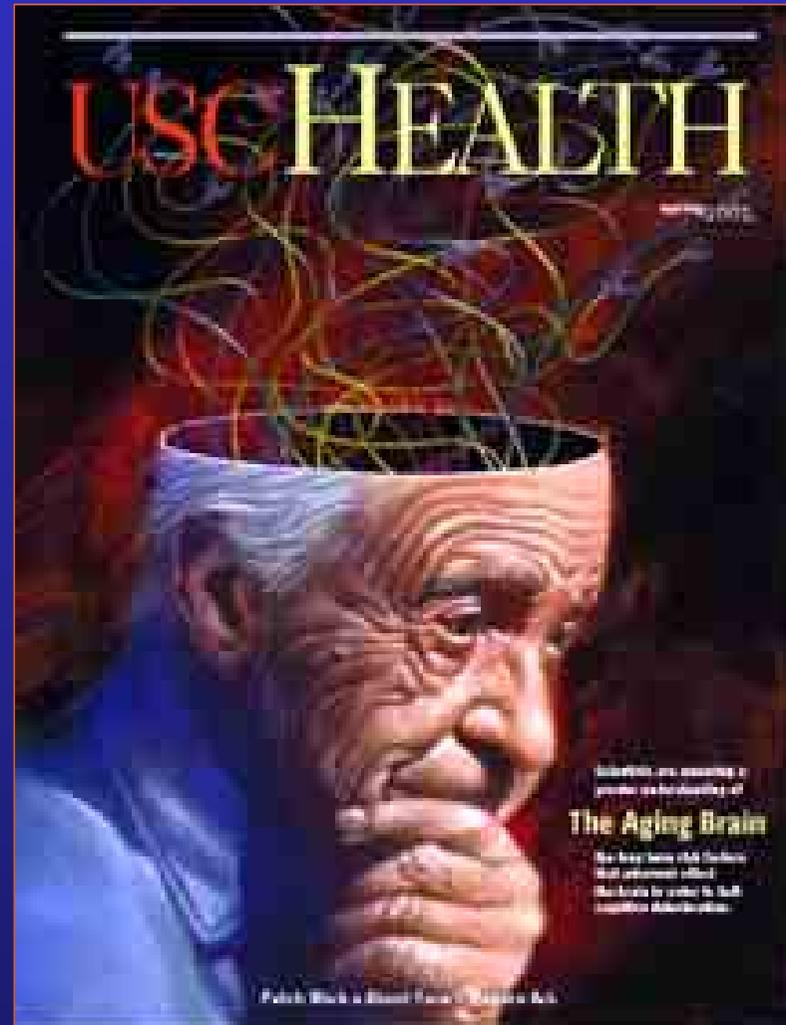
Neurodegeneración

Envejecimiento

Demencia



Neurodegeneración y Envejecimiento



¿Nos preocupa?

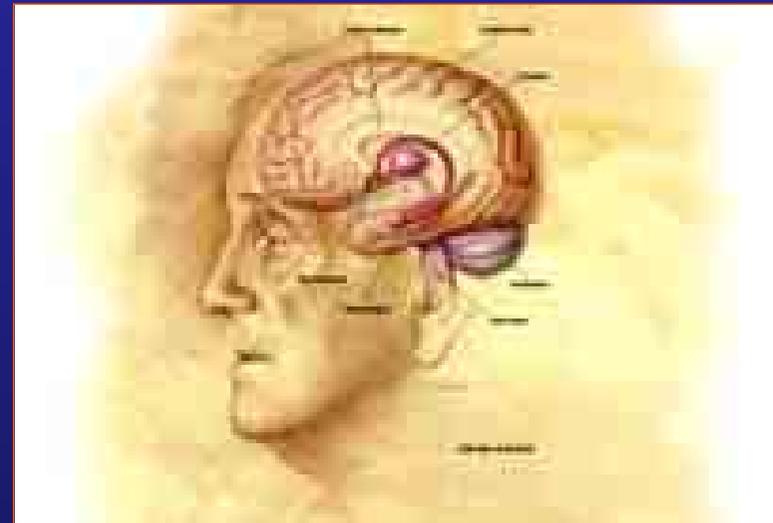
Envejecimiento:

El proceso ininterrumpido del desarrollo **normal** que lleva a una progresiva declinación en la función y finalmente a la muerte



ENVEJECIMIENTO

**ENVEJECIMIENTO
DEL
CEREBRO**



DOGMAS descartados porque:

- * Hay neurogénesis aun a los 70!!
- * No hay pérdida importante de neuronas!

La reducción en el número de neuronas relacionada con la edad NO ESTÁ presente en corteza e hipocampo

-Estereología-

Envejecimiento Normal:

- * Hay discreta declinación cognitiva y motora
 - En + 65años hay reducción del N° de palabras recordadas, pero no es incapacitante
- * La mayor parte de las funciones mentales están intactas e incluso el cerebro tiene ventajas singulares -**acumulación de información**- base para la sabiduría!

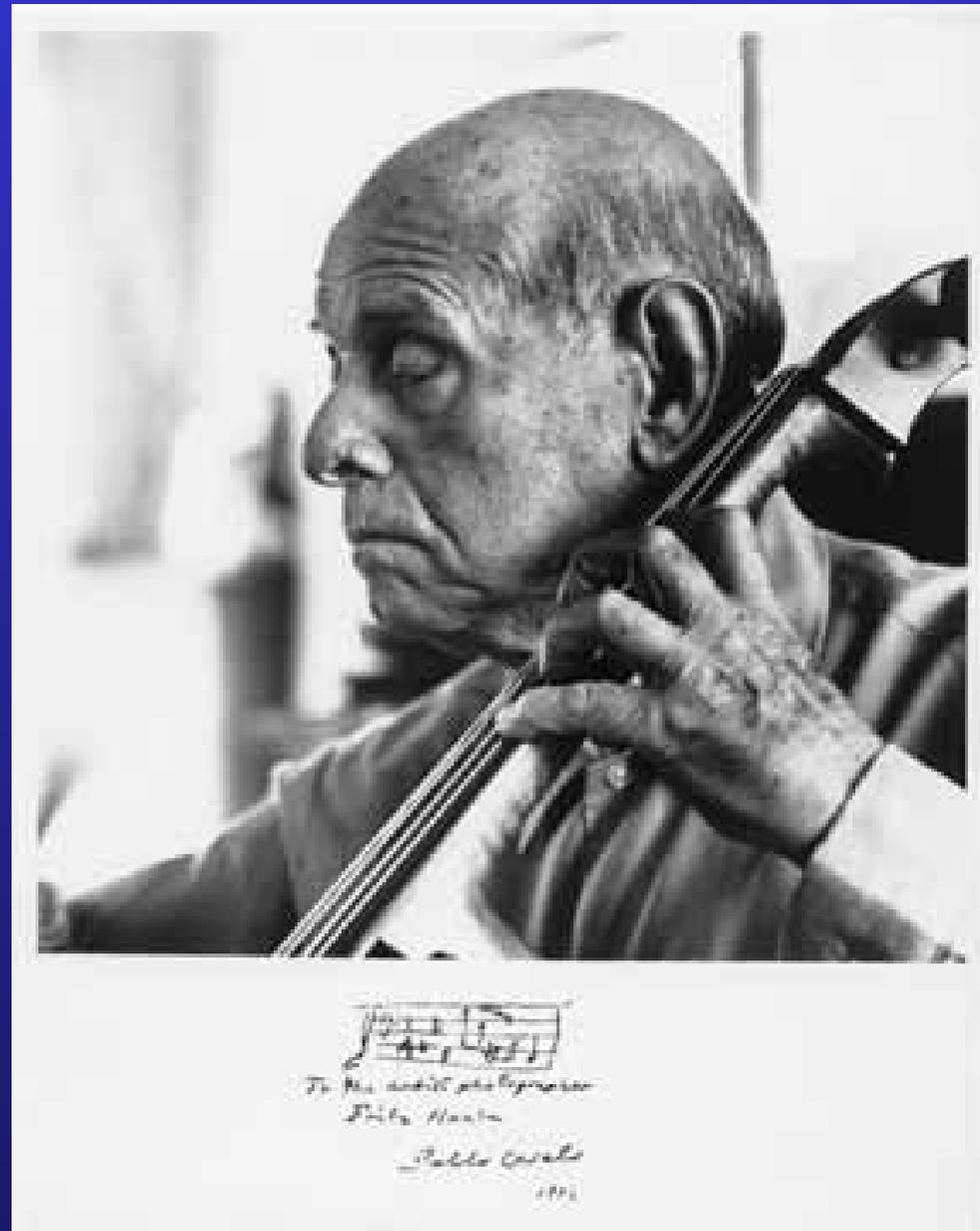
**“MÁS SABE EL DIABLO POR
VIEJO
QUE POR DIABLO”**

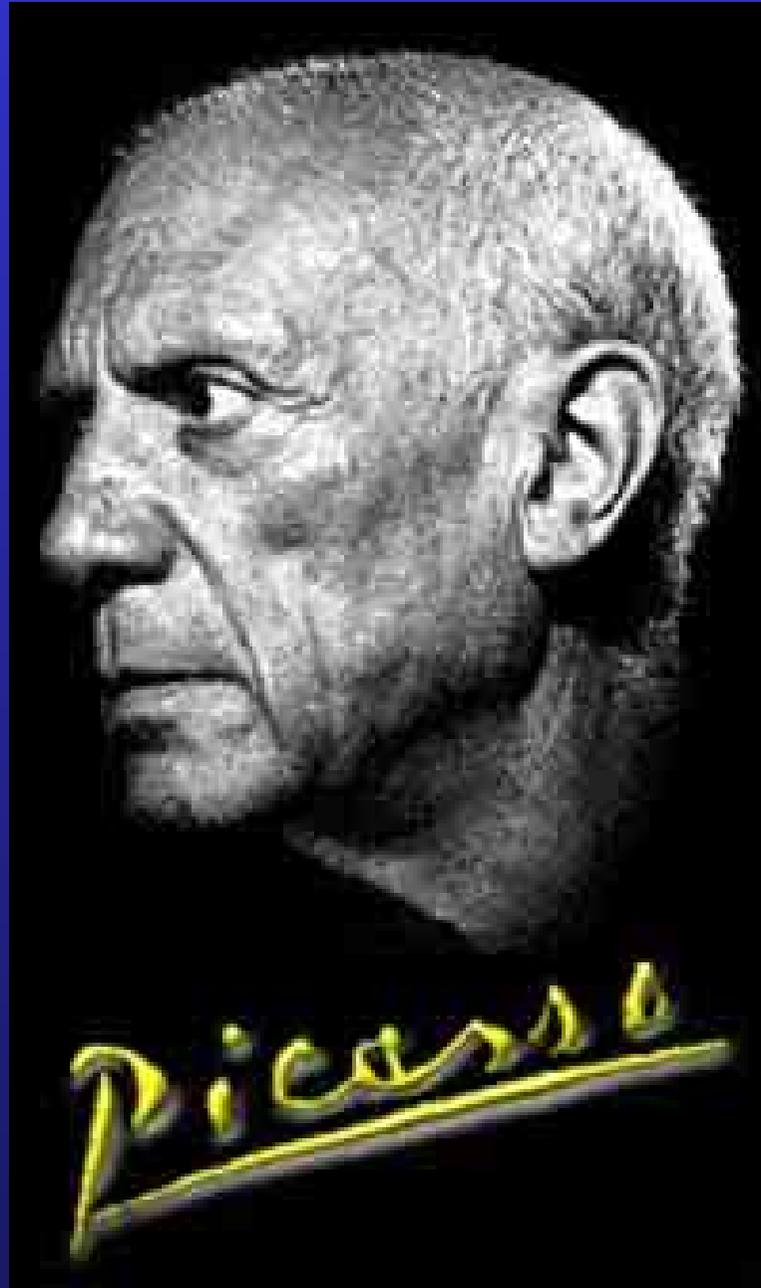
De modo que el cerebro resultó ser más resistente de lo que se creía

Ejs.,
Ancianos mayores de 90 años que conservan sus extraordinarias dotes intelectuales



Pablo Casals
97 años





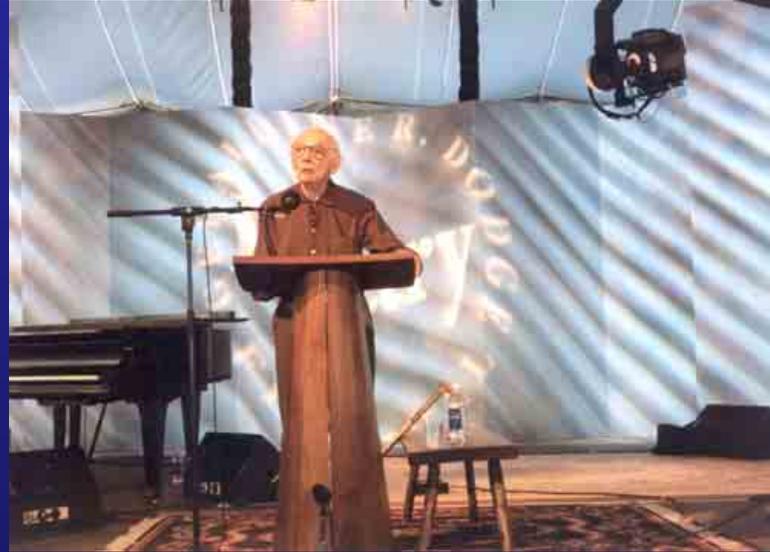
92 años



Steve Kunitz

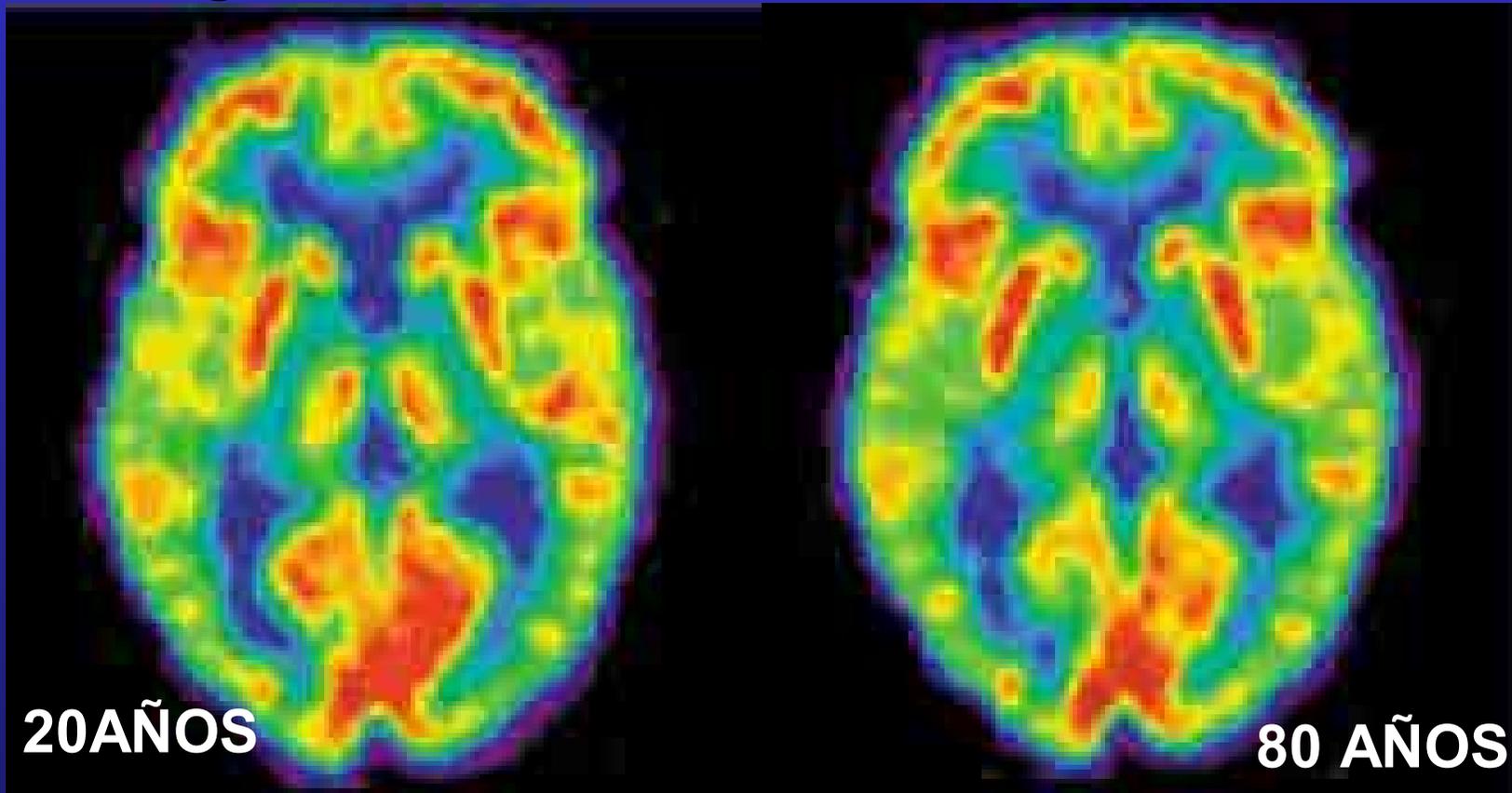
Poeta Laureado

Leyendo sus
obras a los 96
años



JOVEN

VIEJO



Tomografía de emisión de positrones (PET SCAN) que muestra la actividad cerebral flujo sanguíneo y consumo de glucosa

NO HAY diferencias funcionales
importantes en el cerebro vivo
JOVEN vs. VIEJO



**NO HAY evidencia
hasta ahora que apoye la idea anterior:**

**“el envejecimiento es una forma mínima
o benigna de neurodegeneración”**

ENVEJECIMIENTO NO ES IGUAL A ND

Noticias recientes!!



Nature 429: 883, 2004

GENES CEREBRALES y ENVEJECIMIENTO

(*News Week* enero 17/05)

Métodos

Corteza prefrontal de cerebros **normales** de 26-106 años

Resultados

Sólo 4% de genes muestran cambios con la edad a partir de 40 años, pero **no iguales** para todos

1. Disminuyen actividad: **genes de aprendizaje-memoria**
producción de energía, plasticidad sináptica.
Los daños de ADN ocurren en los promotores y en la mayoría son causados por especies oxígeno reactivas (ROS)
2. Aumentan actividad: genes que protegen del daño oxidativo y reparan ADN

- *¿Por qué ciertos individuos son más vulnerables a ROS que otros en el envejecimiento normal?
- *¿Por qué se afectan más genes de aprendizaje y memoria?

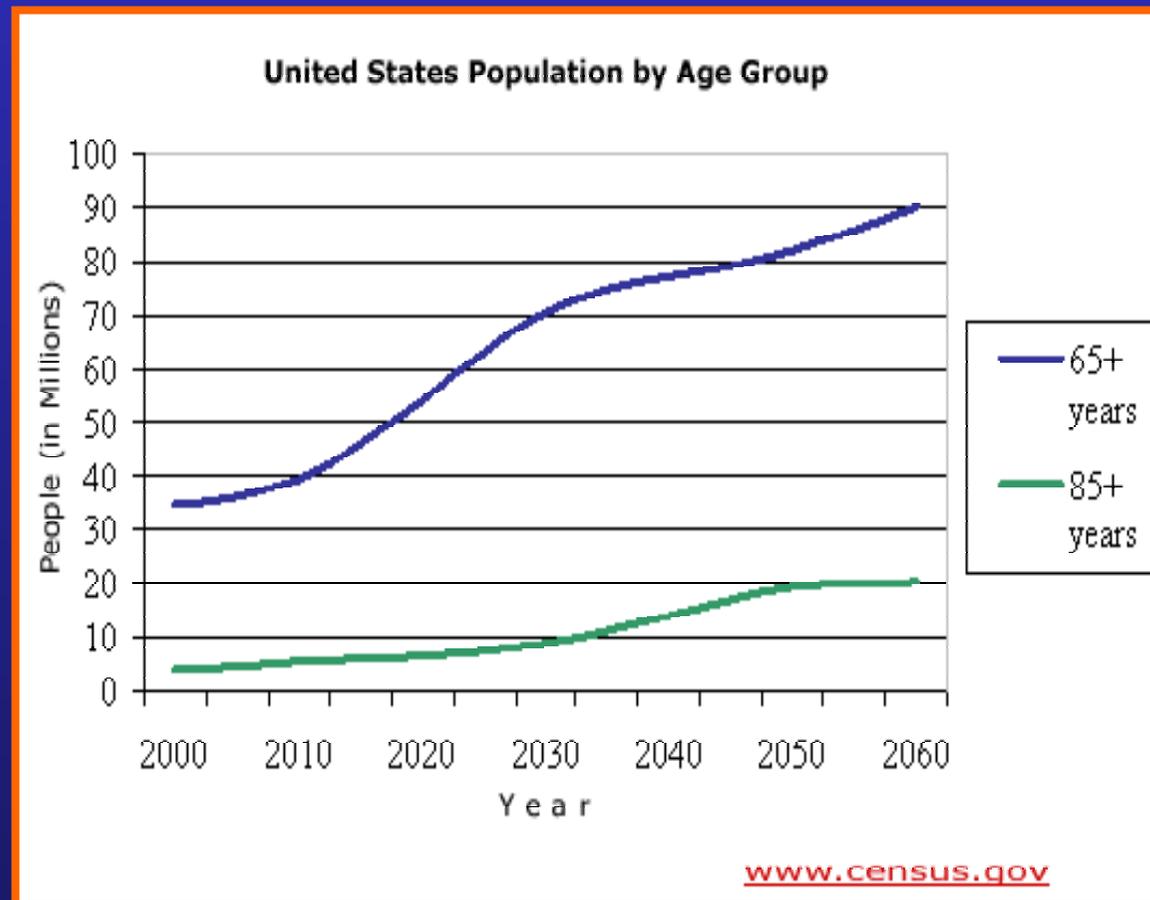
Las respuestas permitirían
identificar
individuos a riesgo y
tal vez prevenir el daño

¿Por qué interesa estudiar el envejecimiento?

Es una forma de encontrar claves de lo que ocurre precozmente en neurodegeneración

HECHOS...

El grupo etario de +65 años ha crecido rápidamente y la tendencia a crecer continuará



En las Enf. ND **más** comunes:

Alzheimer (AD)

Parkinson (PD)

Huntington (HD)

Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)

el factor de riesgo

más consistente es

la EDAD!!!

¡ENVEJECIMIENTO
es
FACTOR de RIESGO
para
Enf. Neurodegenerativas!

- * La población por encima de 65 años crece

- * La prevalencia de ND aumenta

**Cada día que pasa nuestra
susceptibilidad para AD y PD aumenta!!**

- * Y aumenta la carga por enfermedad
a pacientes, familia y sociedad



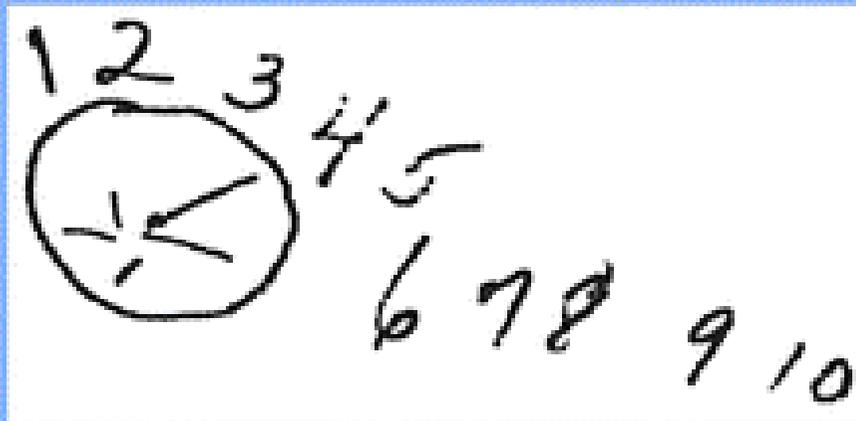
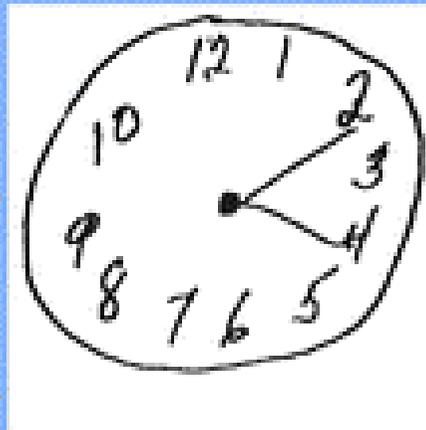
Financiar
Investigación sobre ND

Neurodegeneración y Demencia

Demencia:

Deterioro mental caracterizado por declinación del nivel intelectual previo del individuo y con frecuencia apatía emocional, en un grado tal que interfiere con la vida diaria del paciente

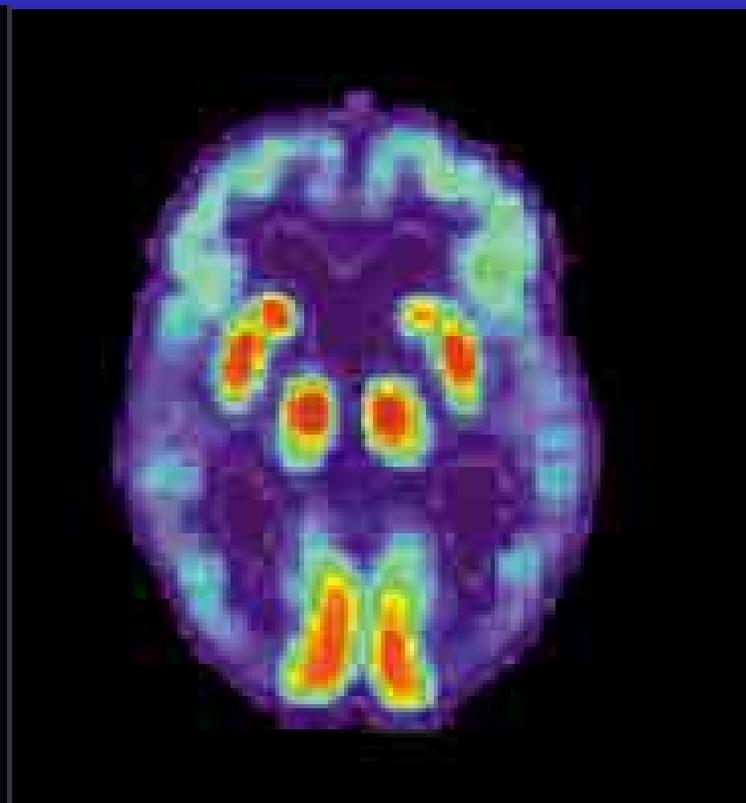
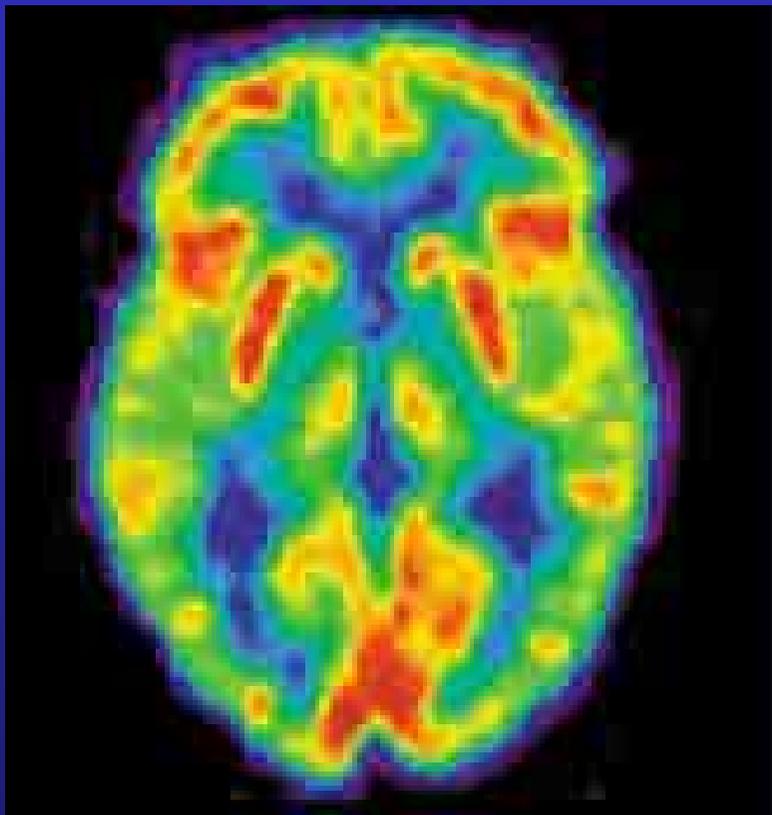
- * Afecta el pensar, recordar, razonar
- * La demencia más común es la de la Enfermedad de Alzheimer



“Por favor dibuje un reloj. Coloque los números y señale las 2:45”

NORMAL

ALZHEIMER



PET SCAN

La **demencia** ES causada por una enfermedad subyacente

La **demencia** NO ES consecuencia del envejecimiento normal

**¡Neurodegeneración y demencia
NO SON sinónimos!!**

**Hay demencia sin ND
Hay ND sin demencia**

Demencia:

* No es exclusiva de las Enf. ND,
puede estar presente en:

isquemia
daño metabólico
daño tóxico
infección
trauma

* No hay demencia en todas las Enf. ND

Stephen Hawking

Física teórica
y ALS



Enf. Neurodegenerativas:

HISTORIA NATURAL

Comienzo, curso y progresión

- * Inicio tardío
- * Curso crónico
- * Progresión irremisible

El paciente sabe cuándo aparecen los síntomas,
pero esto NO significa el inicio de la enfermedad

meses a años...

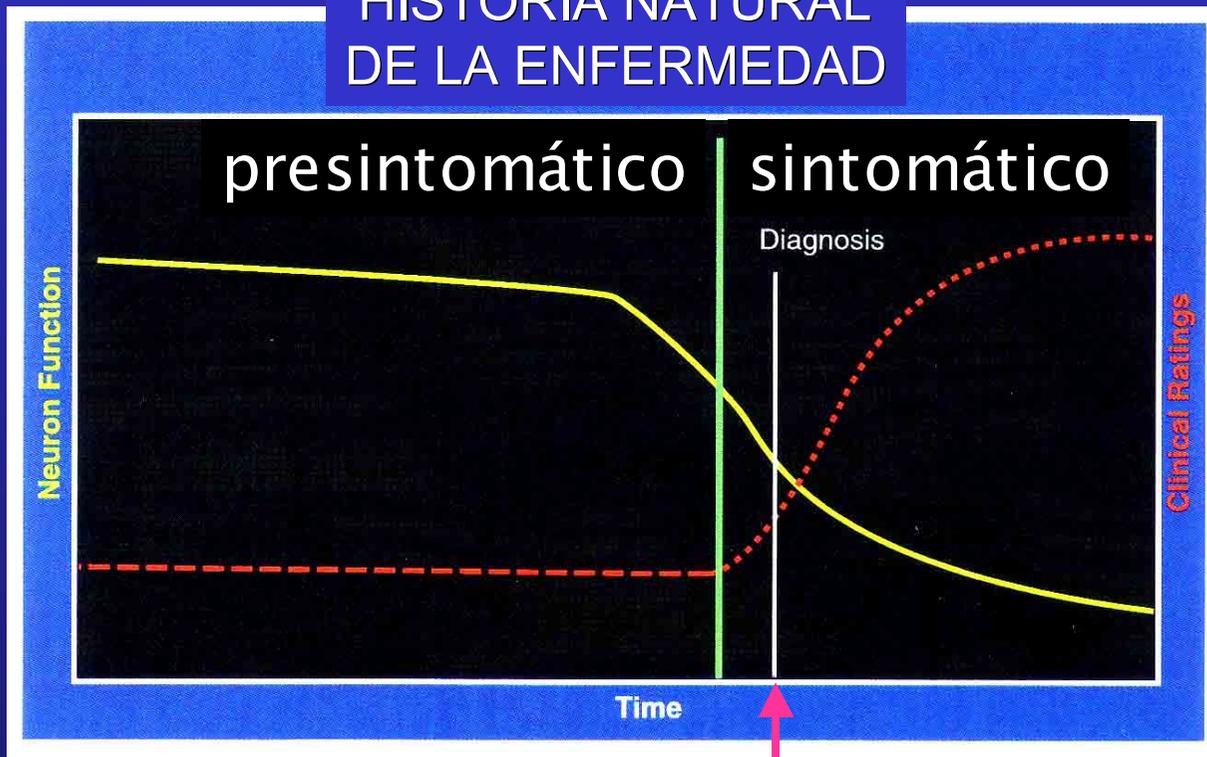
El SISTEMA NERVIOSO tiene una propiedad:

La REDUNDANCIA

Los síntomas sólo aparecen cuando las neuronas residuales en un área dada caen por debajo de la reserva funcional

Esto lleva tiempo...

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD



Diagnóstico tardío

1996



1997



1997



1998



1999



2000



W. Utermohlen muestra en sus autoretratos el **inexorable progreso** de la enfermedad

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

- * Fase asintomática larga: años
- * Reto identificarla en su período preclínico
No hay marcadores presintomáticos
Nuevas herramientas diagnósticas -técnicas de imágenes- PET, SPECT, MRI etc.
- * Detección temprana crucial para que la terapéutica pase de SINTOMÁTICA a MODIFICADORA del curso de la enfermedad

“Cualquiera hace el diagnóstico en la enfermedad avanzada. Se necesita un verdadero médico para hacer un diagnóstico precoz”

C.K. Meador
*Sobre medicina, médicos
y pacientes. 2001*

HISTORIA NATURAL

Mortalidad

- * No todas las enfermedades ND son FATALES *per se*, excepto ALS
- * Ellas acortan la expectativa de vida por aumentar el riesgo de accidentes que cursan con alta mortalidad

CLASIFICACIÓN ACTUAL

Enf. Neurodegenerativas

- Está basada en:

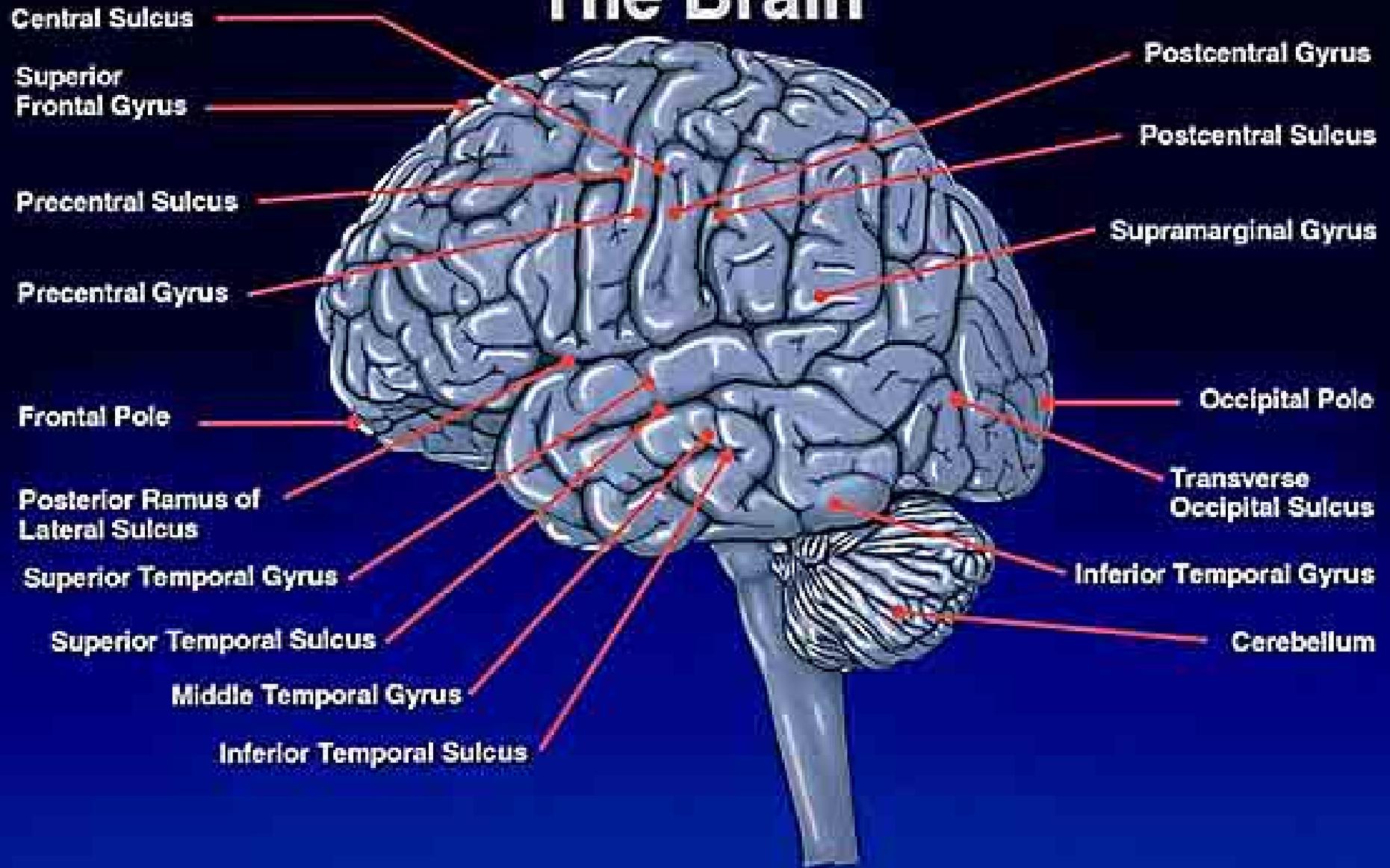
TOPOGRAFÍA y CLÍNICA

- Hay superposición en muchas enfermedades

UBICACIÓN:

1. Corteza
2. Ganglios Basales
3. Tallo cerebral y Cerebelo
4. Médula espinal
5. SIN anormalidad estructural demostrable

The Brain



CLASIFICACIÓN ACTUAL

CORTEZA

- **Alzheimer**
- Pick's disease / Frontotemporal dementia
- Diffuse Lewy body disease
- Corticobasal degeneration

CAUDADO MESENCÉFALO

- **Huntington**
- **Parkinson**
 - Idiopathic
 - Post-infectious
 - Toxic (Meperidine analog MTPT)
 - Parkinsonian dementia complex of Guam
 - Multiple system atrophy (Striatonigra degeneration; Olivopontocerebellar degeneration; Shy Drager S.)
 - Progressive supranuclear palsy

MÉDULA ESPINAL -CEREBELO

- Spinocerebellar ataxias
- Friedreich's ataxia

SISTEMA MOTOR

- **ALS**
- Spinomuscular atrophy

1. CORTEZA

CLÍNICA

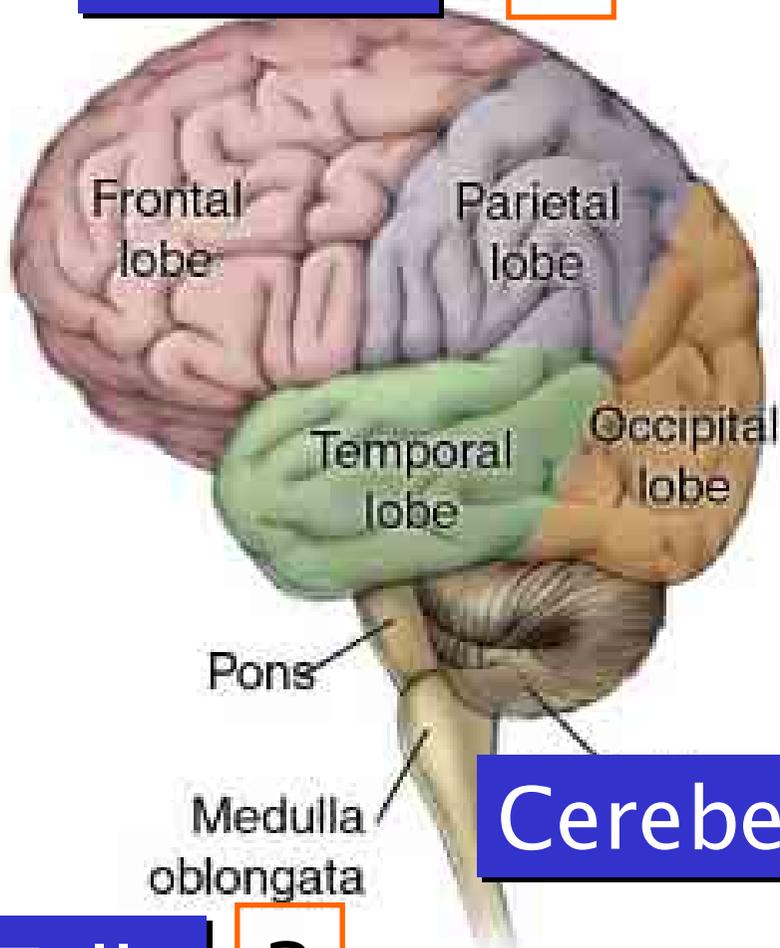
1.1 DEMENCIALES

Alzheimer (AD)

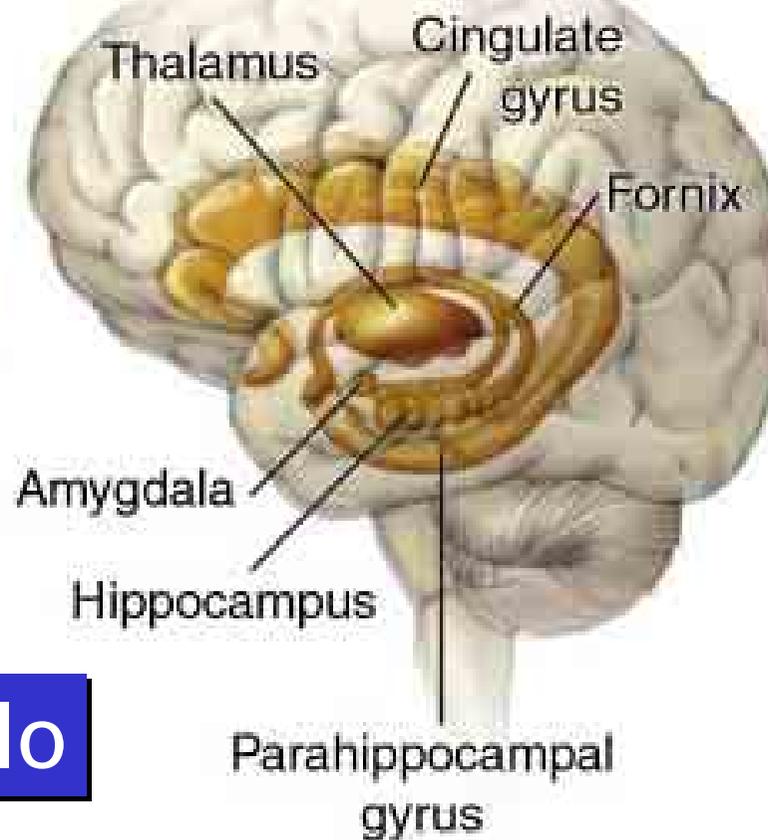
1.2 NO DEMENCIALES

Corteza

1



Limbic System



Tallo

3

Médula espinal

4

CORTEZA

Enfermedad de Alzheimer:

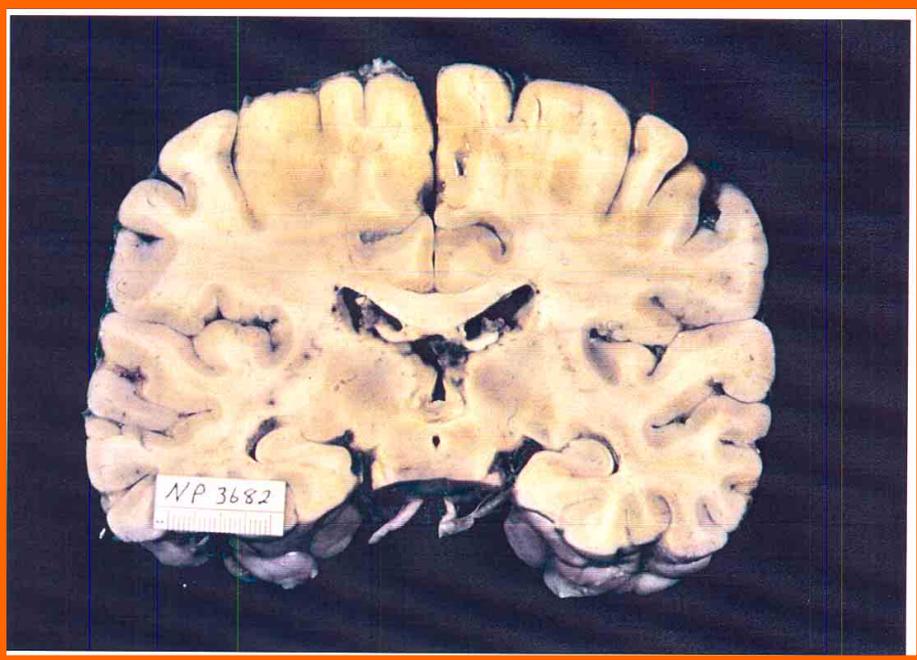
- * Es es la demencia más frecuente
- * Pérdida de neuronas en corteza y otras áreas del cerebro que llevan a pérdida de función cognitiva como memoria y lenguaje



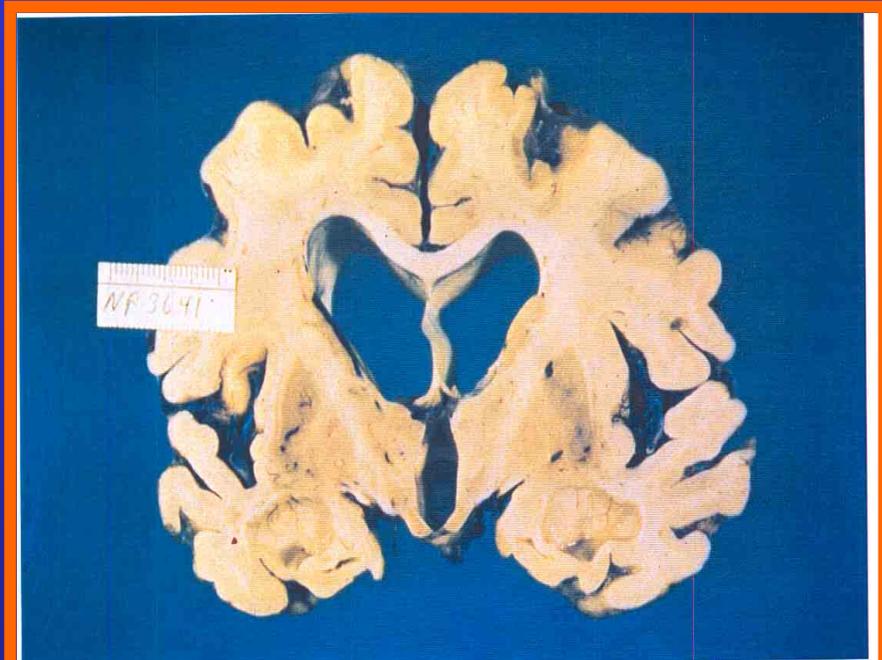
Normal



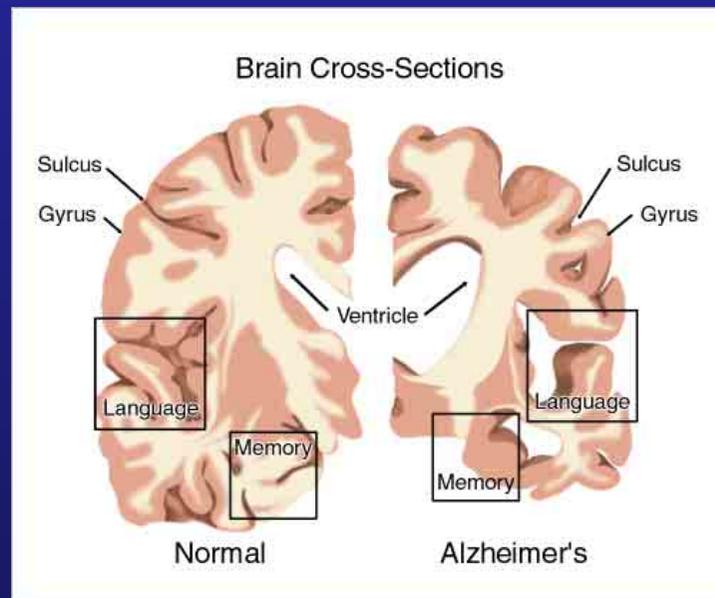
Alzheimer



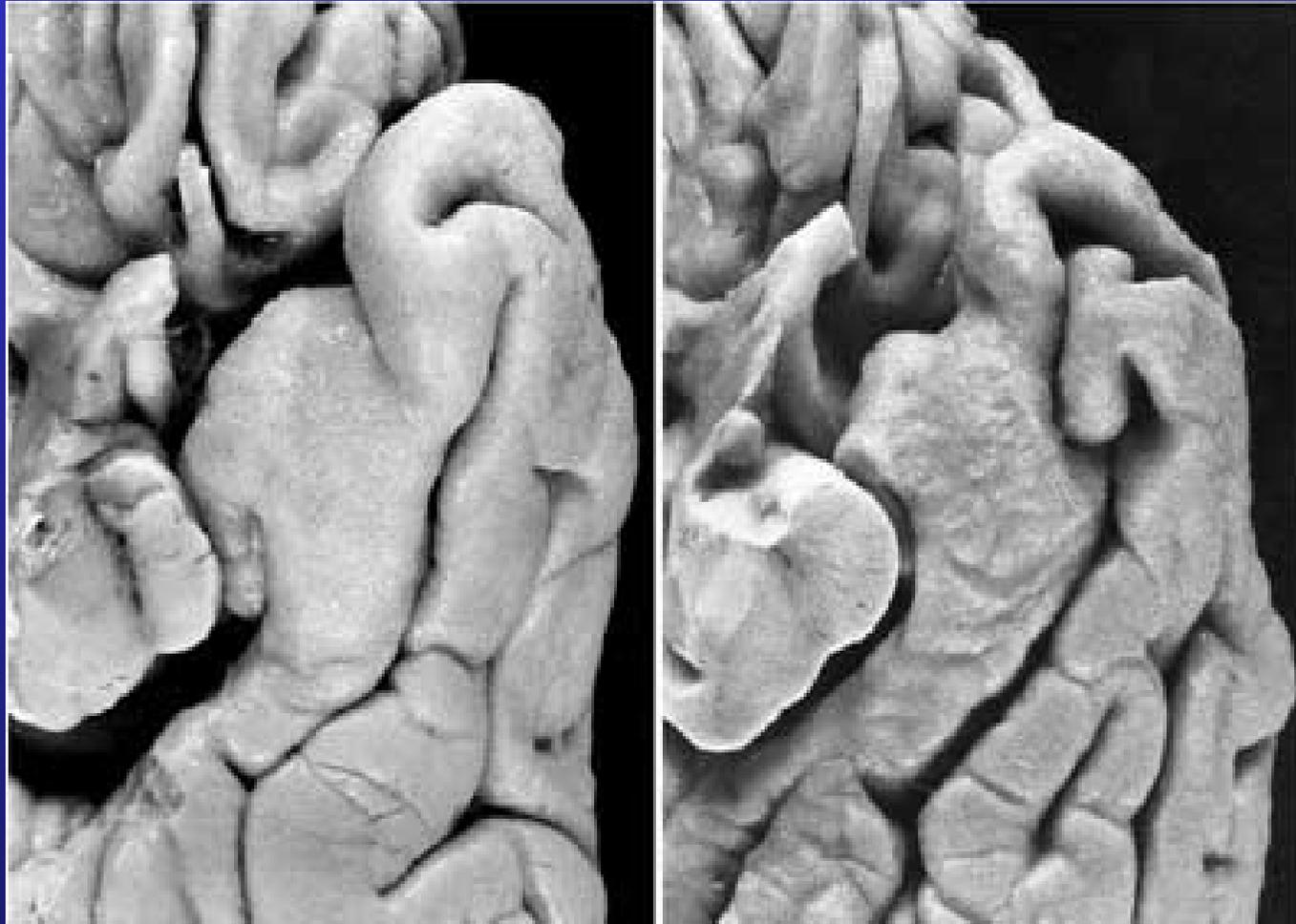
Normal



Alzheimer



Corteza temporal



Normal

Alzheimer

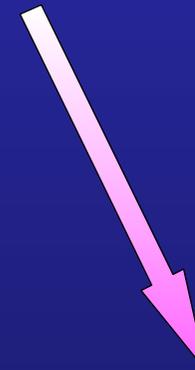
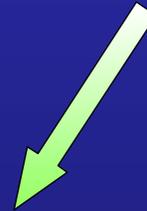
2. GANGLIOS BASALES

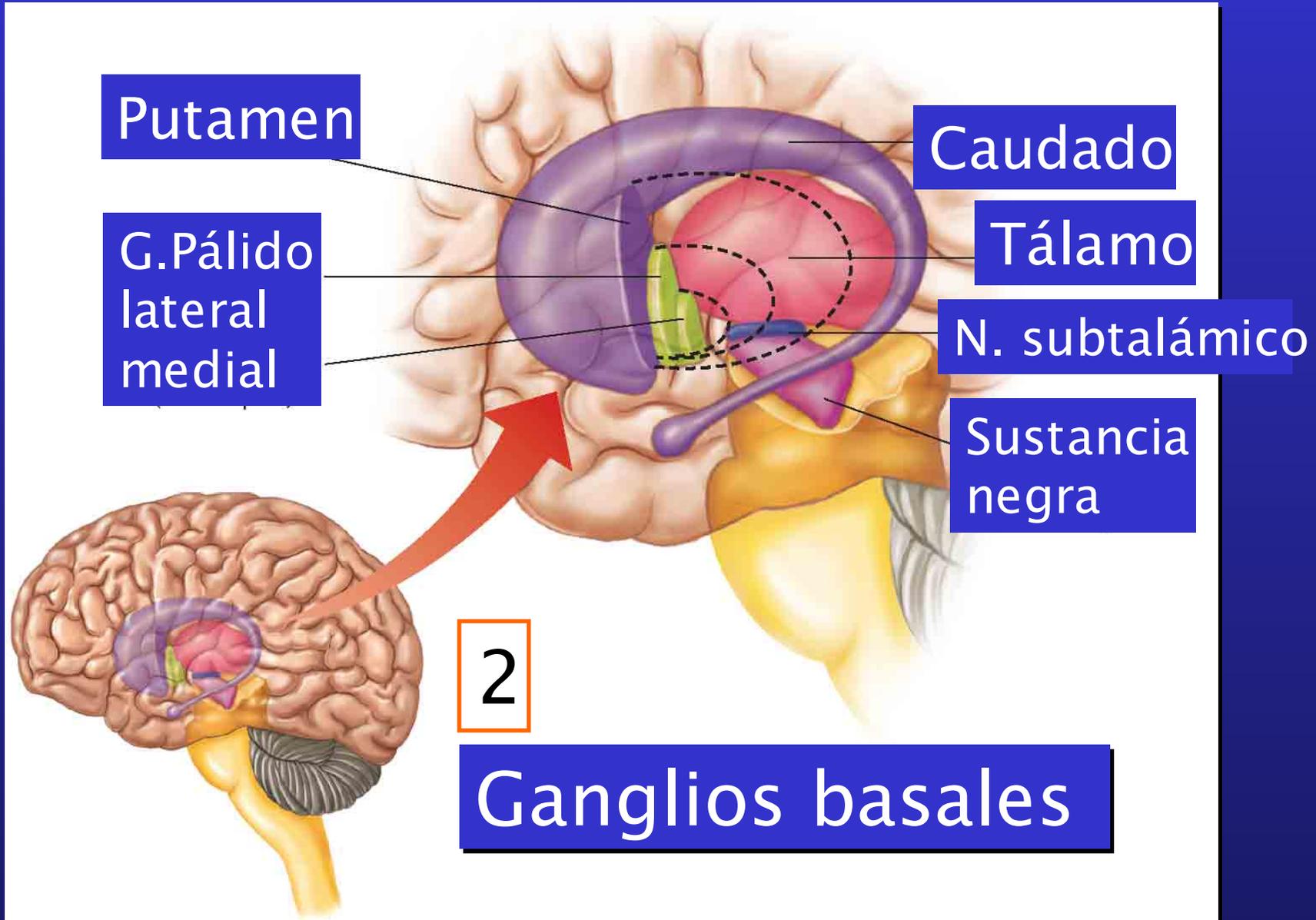
Núcleo caudado
Putamen
Globo pálido
Sustancia negra
Núcleo subtalámico

MOVIMIENTOS
ANORMALES

Enfermedad de
Parkinson

Enfermedad de
Huntington





2. GANGLIOS BASALES

CLÍNICA

2.1 HIPOKINESIAS

Parkinson (PD)

2.2 HIPERKINESIAS

Huntington (HD)

GANGLIOS BASALES

Enfermedad de Parkinson

“prisionero dentro de su propio cuerpo”

- * Enfermedad progresiva con temblor, rigidez, movimientos lentos y expresión de máscara
- * Pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra

Enfermedad de Parkinson



Normal - sustancia negra

Parkinson - sustancia negra

GANGLIOS BASALES

Enfermedad de Huntington:

- * Heredada con alteraciones motoras, psiquiátricas y cognitivas que se manifiesta en la edad madura
- * Hay pérdida de neuronas en el **cuerpo estriado**

Enfermedad de Huntington

Normal Basal Ganglia



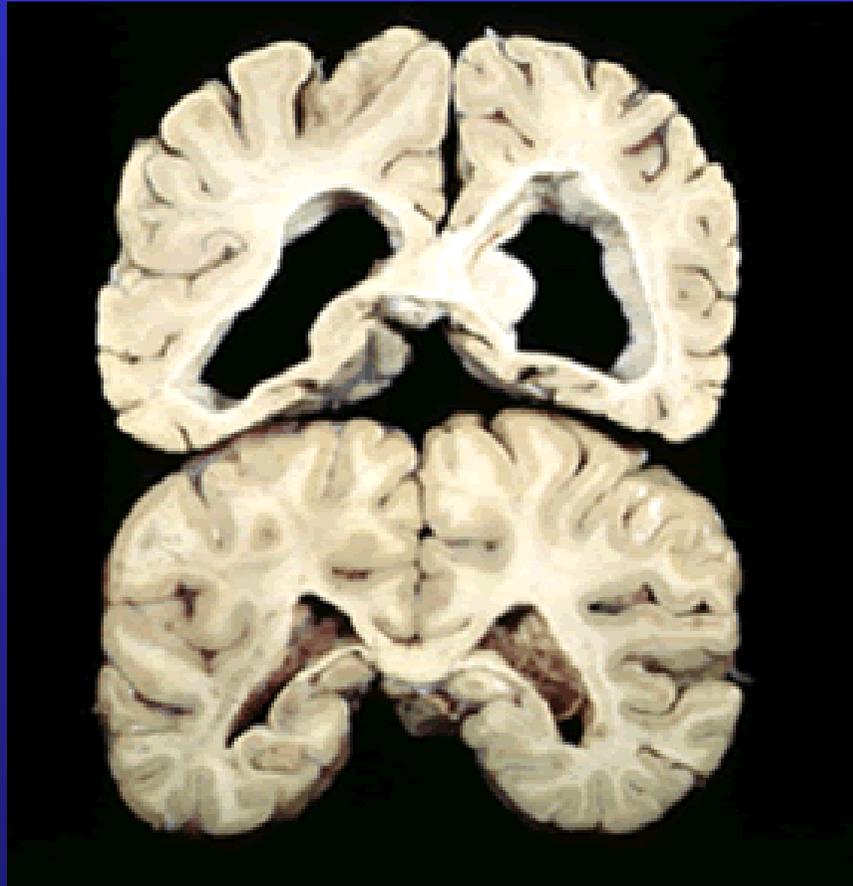
vs.

HD Basal Ganglia



Huntington

Normal



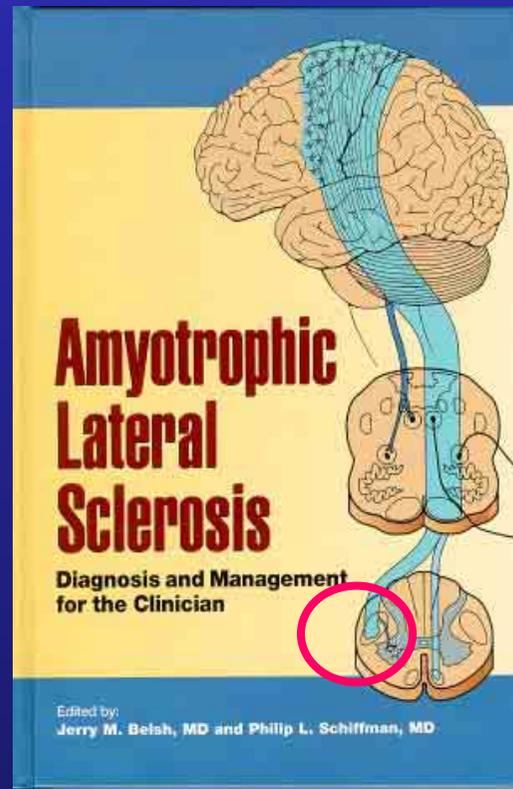
4. MÉDULA ESPINAL

Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS)

- * Enfermedad fatal que paraliza todos los músculos voluntarios
- * Afecta selectivamente las **MOTONEURONAS** en corteza, tallo y médula espinal

ALS

Vía
Motora



Corteza



Tallo



Médula espinal



5. OTRAS ENF. NEURODEG.

* Enf. crónicas, de causa desconocida, **sin aparentes anomalías estructurales** no siempre consideradas neurodegenerativas:

- Distonía de torsión
- Síndrome de Tourette
- Temblor esencial
- Esquizofrenia

CLASIFICACIÓN FUTURA

Enf. Neurodegenerativas

* Inmunohistoquímica:

inclusiones, depósito de proteínas
y reacciones gliales

mayor sensibilidad

mayor especificidad

* Nuevas técnicas biología molecular

- Microarreglo de ADN

- PCR

- Western blot

- Microdissección guiada por laser

Permitirán clasificar a las enfermedades según sus características moleculares

Así entidades que al presente se consideran de diferentes categorías pueden colocarse juntas según un defecto molecular común

PROTEÍNAS ANORMALES

β-amiloide - Alzheimer

Tau

- Alzheimer
- Pick's disease / Frontotemporal dementia
- Corticobasal degeneration
- Progressive supranuclear palsy
- FTDP-17

Synucleina - Parkinson

- Multiple system atrophy
 - Striatonigral degeneration
 - Olivopontocerebellary atrophy
 - Shy-Drager syndrome

Repeticiones Trinucleótidos - Huntington

- Spinocerebellar ataxias
- Friedreich's ataxia

Por ejemplo,

Alzheimer en la categoría de
proteínopatías
tauopatías

Parkinson en la categoría de
synucleinopatías

Huntington en la categoría de
repeticiones de
trinucleótidos

“Tauopatías”

Enfermedad de Alzheimer

Pick’s Disease

Progressive Supranuclear Palsy

Corticobasal Degeneration

Argyrophilic Grain Disease

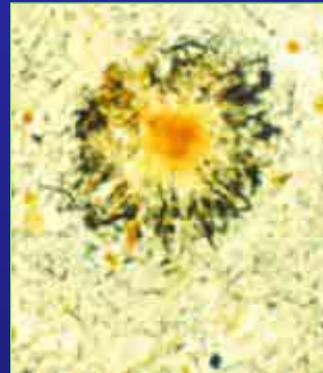
Autosomal Dominant Tauopathies

Chr. 17-linked Frontotemporal Dementia
& Parkinsonism

Proteinopatía, Tauopatía: Enf. de Alzheimer

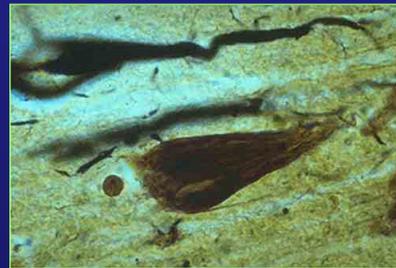
- * Pérdida de neuronas en hipocampo, corteza y subcorticales

- * Placas depósito de amiloide β



Diagnóstico definitivo
post-mortem

- * *Tangles* proteína tau



“Synucleinopatias”

Enfermedad de Parkinson

Multiple system atrophy

Striatonigral degeneration

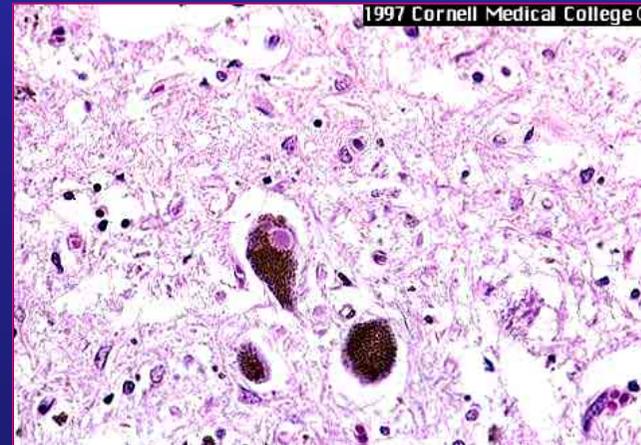
Olivopontocerebellary atrophy

Shy-Drager syndrome

Synucleinopatía: Enf. de Parkinson

- * Pérdida selectiva de neuronas DA en la sustancia negra mesencefálica

- * Cuerpos de Lewy
Inclusiones de α synuclein



“Enf. de Repeticiones de Trinucleótidos”

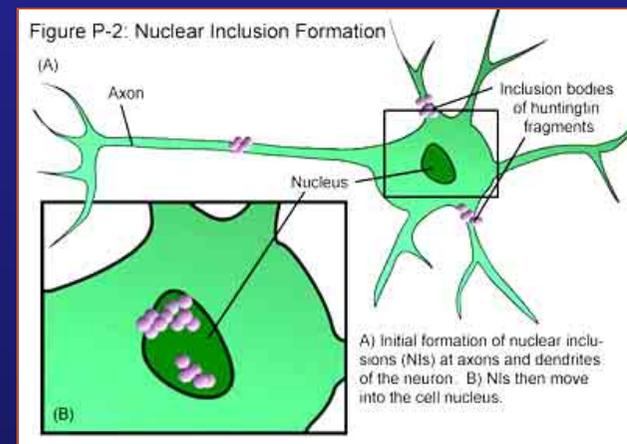
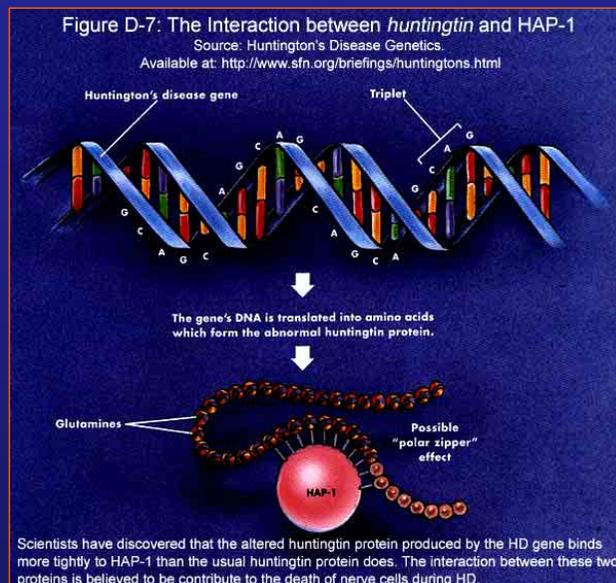
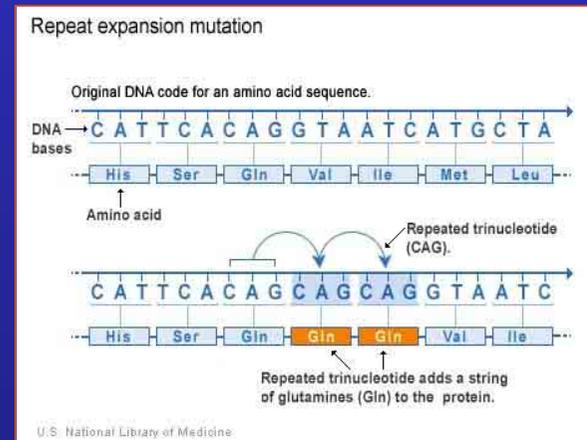
Enfermedad de Huntington

Spinocerebellar ataxias

Friedreich's ataxia

Repet. de trinucleótidos: Enf de Huntington

- * Pérdida neuronal en el estriado
- * Mutación en el gen que codifica huntingtin (Htt). Htt mutada tiene larga poliQ y forma inclusiones intracelulares



Aunque no se sabe si esta
clasificación molecular
será la última,
al menos promete ser:

Menos ambigua,
clínica y terapéuticamente
más práctica

¿Qué causa
la
neurodegeneración?

- **Causa desconocida**
- Mecanismos **especulativos**
- No hay un **sólo mecanismo**
- No resultan de un **sólo paso** sino de **varios** que implican eventos genéticos, epigenéticos y ambientales.

En Neurodegeneración,
gran pelea

Genes vs. Ambiente

1. Enf. FAMILIARES Genéticas Pura
Casos raros

2. Enf. esencialmente ESPORÁDICAS
La mayoría de casos

Raros casos familiares

Han sido invaluable para
dilucidar
las bases moleculares en los
casos esporádicos

Casos ESPORÁDICOS

Factores ambientales tóxicos, los primeros sospechosos en iniciar el proceso

- **Complejo PD-ALS in Guam**
por consumo de la planta

Cycas
circinalis

- **Parkinsonismo**
por MPTP producto
intermediario
en la síntesis de meperidina

Sin embargo,
estudios epidemiológicos
han fracasado en demostrar asociación
con factores ambientales

Casos ESPORÁDICOS

Pueden resultar de combinación
de factores **genéticos y ambientales**

Ej., en familia con mutación puntual
mitocondrial se desarrolla sordera
sólo si se exponen a aminoglicósidos

1. Enf. FAMILIARES genéticas puras

Repetición de tripletes CAG: Enfermedad de Huntington

Herencia autosómica dominante

Mutación gen de Huntingtin (Htt) en
cromosoma 4 (1993)

¿Qué hace Htt?

¿Cómo Htt mutada mata neuronas?

2. Enf. ESPORÁDICAS con raros casos familiares

Proteinopatía:
Enfermedad de Alzheimer

Alteración metabolismo de β amiloide
que se deposita en placas

Mutaciones: APP precursor de β amiloide,
PS proteasa de γ secretasa
Proteína tau (estabiliza
microtúbulos)

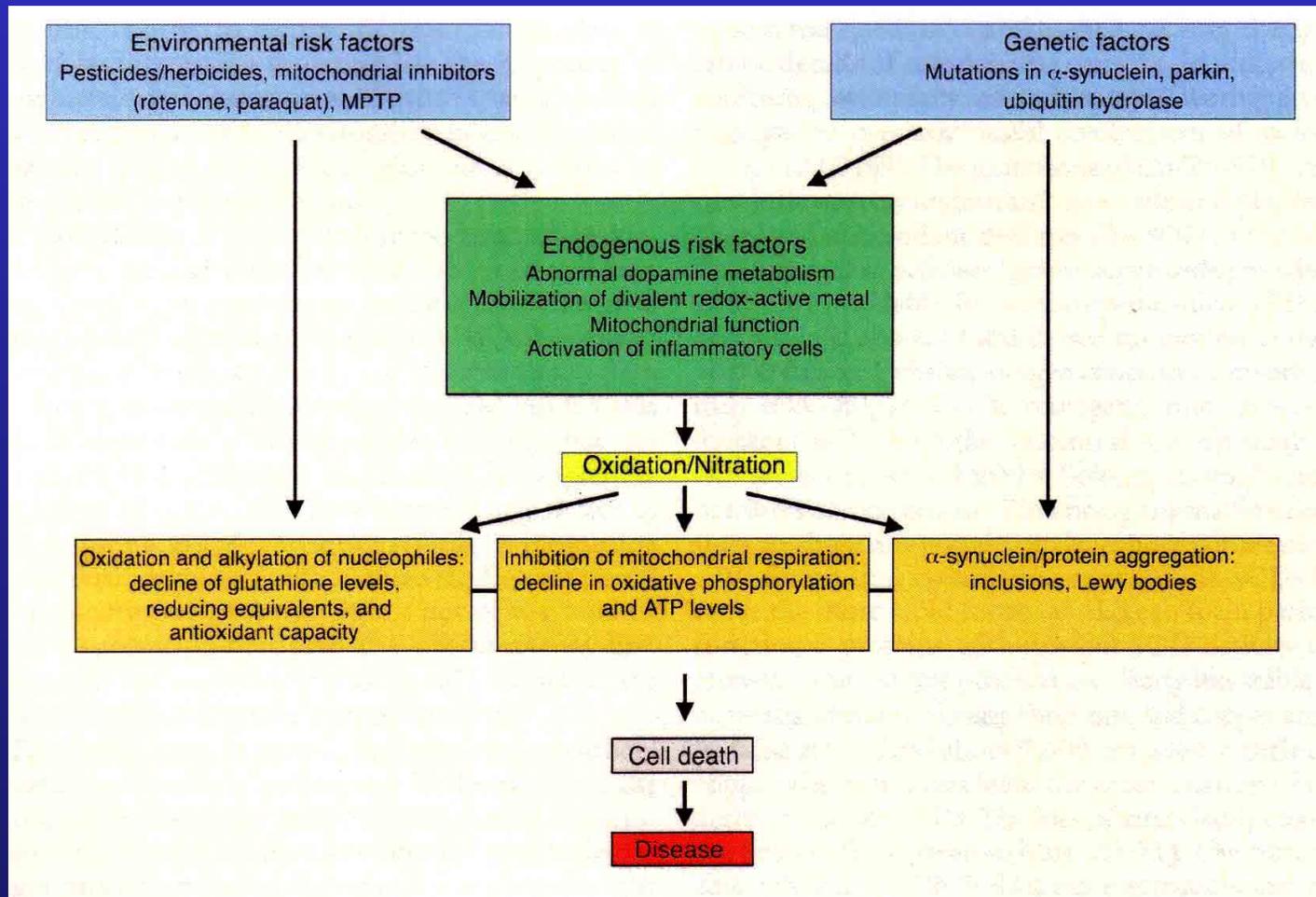
2. Enf. ESPORÁDICAS con raros casos familiares

Synucleinopatía: Enfermedad de Parkinson

Se ha relacionado con tóxicos ambientales. Inclusiones citoplasmáticas

Mutaciones: α synuclein,
parkin (ligasa E3 sistema Ub)
DJ1 (chaperona)

Genética & Ambiente en PD



2. Enf. ESPORÁDICAS con raros casos familiares

Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)

Afecta selectivamente a motoneuronas

Mutación: en gen de enzima superóxido
dismutasa 1 (SOD1)
(antioxidante)

Sean los genes, el ambiente
o ambos las causas de
neurodegeneración,

¿Cuáles con los mecanismos
que llevan a la MUERTE
neuronal?

Mecanismos patogénicos de ND

Centrales

1. Estrés oxidativo
2. Disfunción mitocondrial

Otros

3. Acumulación y agregación de proteínas
4. Disfunción del sistema ubiquitin-proteasoma
5. Excitotoxicidad
6. Inflamación
7. Alteración homeostasis de metales

**¿SON CAUSA O CONSECUENCIA DE
LA NEURODEGENERACIÓN??**

En el futuro próximo...

The Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders

Today's *DSM* Structure

Axis I: Clinical syndromes and disorders

Axis II: Personality disorders and mental retardation

Axis III: General medical conditions

Axis IV: Psychosocial problems

Axis V: Global assessment of functioning

DSMIV

One View of *DSM's* Future

Axis I: Genotype

Axis II: Neurobiological phenotype

Axis III: Behavioral phenotype

Axis IV: Environmental modifiers or precipitants

Axis V: Therapeutic targets and response

Integrar genética e investigación
en neurociencia

para 2010....

Conclusiones

- * Neurodegeneración es un proceso complejo y aun no bien conocido
- * La clasificación de las enfermedades ND basadas en sus características moleculares puede revelar mecanismos patogénicos comunes y abrir nuevos enfoques terapéuticos
- * Los estudios de enfermedades particulares permiten enfocar en profundidad diferentes aspectos de la biología de la neurodegeneración

Ojalá próximamente...

Identificación de los pacientes y tratamiento precoz al corregir los desarreglos que a nivel molecular causan estas terribles enfermedades

el siguiente...

II Patogenia Molecular en Neurodegeneración