

ACTUALIZACIÓN SOBRE NEURODEGENERACIÓN

Laboratorio de Fisiología de la Conducta
Febrero-Abril 2005

SERIES

I. INTRODUCCIÓN

II. PATOGENIA MOLECULAR

III. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

1era. parte ALZHEIMER-PARKINSON

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
- * Genomic Medicine. Mechanisms of Disease
NEJM 348, 3 April 2003
- * *Encyclopedia Life Sciences* 2000

III

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS ALZHEIMER-PARKINSON

hipocampo

β amiloide

presenilin

Cuerpos de Lewy

Parkin

DJ1

mutaciones



APOE 4

Demencia

α synuclein

Movimientos
anormales

corteza

Ganglios basales

IDE

PROTEÍNAS ANORMALES

β -amiloide - **ALZHEIMER**

Tau

- **ALZHEIMER**
- **Enfermedad de Pick / Demencia Frontotemporal**
- **Degeneración Corticobasal**
- **Parálisis supranuclear progresiva**
- **Demencia frontotemporal asociada al cromosoma 17 (FTDP-17)**

Synuclein

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

Repeticiones - **Huntington**

Trinucleótidos

- **Ataxias espinocerebelares**
- **Ataxia de Friedreich**

ALZHEIMER

proteíno patias A β
tauopatía

PARKINSON

synucleíno patias

HUNTINGTON

repeticiones de
trinucleótidos

ALS

proteíno patía

Enfermedades
según sus
características moleculares

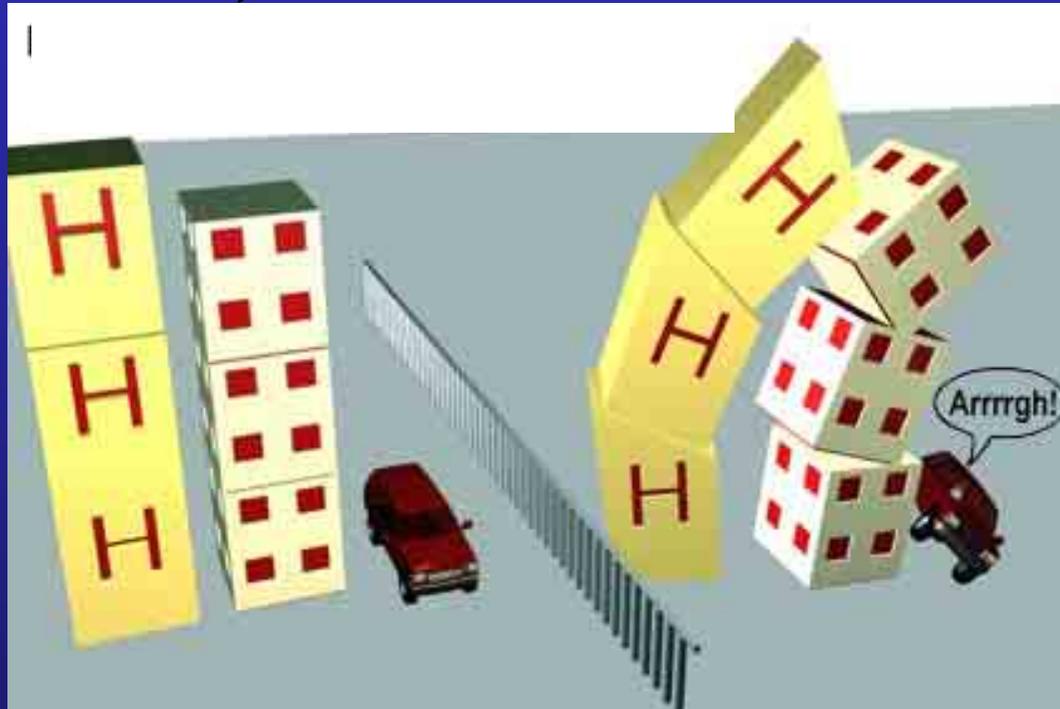
Diferentes categorías pueden juntarse
por un
defecto común

Probablemente podrán tener
una
terapéutica común

1. Enf. ND Genéticas

“Puras” Ej. Enf. Huntington

“Familiares”: en la minoría de casos en Alzheimer,



Cuando una proteína está construida correctamente todo va bien,
Pero cuando ocurre una **mutación**, sus efectos negativos
repercuten en toda la “ciudad”

2. Enf. ND ESPORÁDICAS

La mayoría de casos en Alzheimer,
Parkinson
y ALS

Causa desconocida

??????

Probable combinación
factores genéticos y ambientales

??????

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- * **Lectura**
- * **Epidemiología**
- * **Clínica**
- * **Patología**
- * **Etiopatogenia**
- * **Modelos animales**
- * **Futuro**

Ronald Reagan,
a los 84 años con
Alzheimer recién
diagnosticado.

Murió 10 años
después, a los 93
años

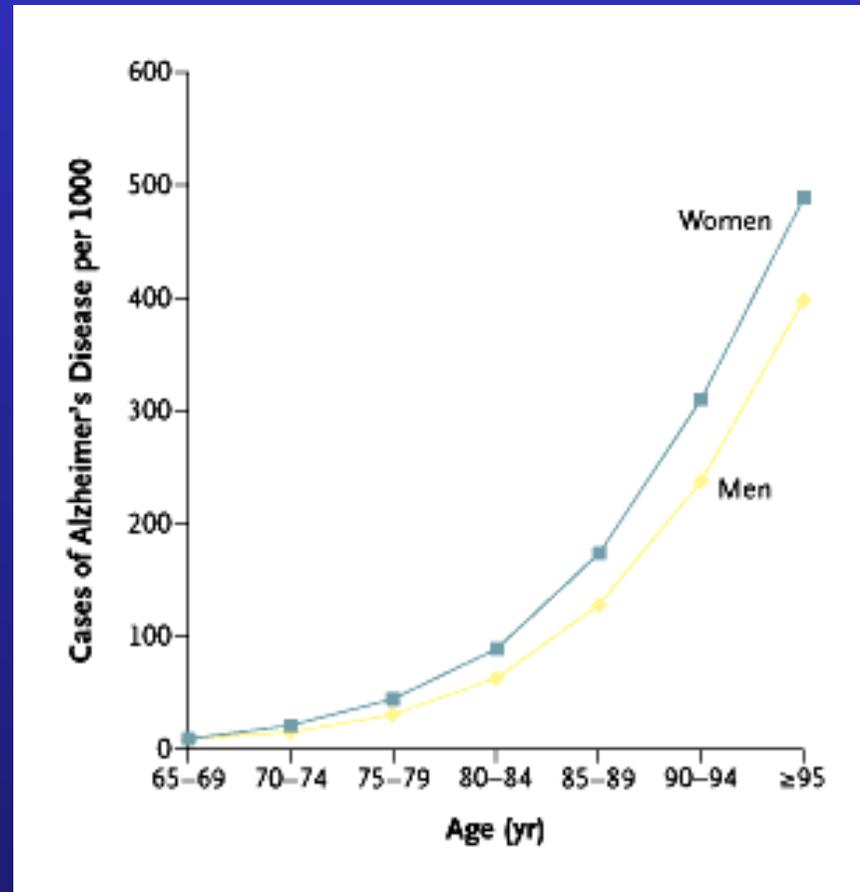


Enfermedad descrita en 1907 por el neurólogo alemán **Alois Alzheimer** como Demencia Presenil

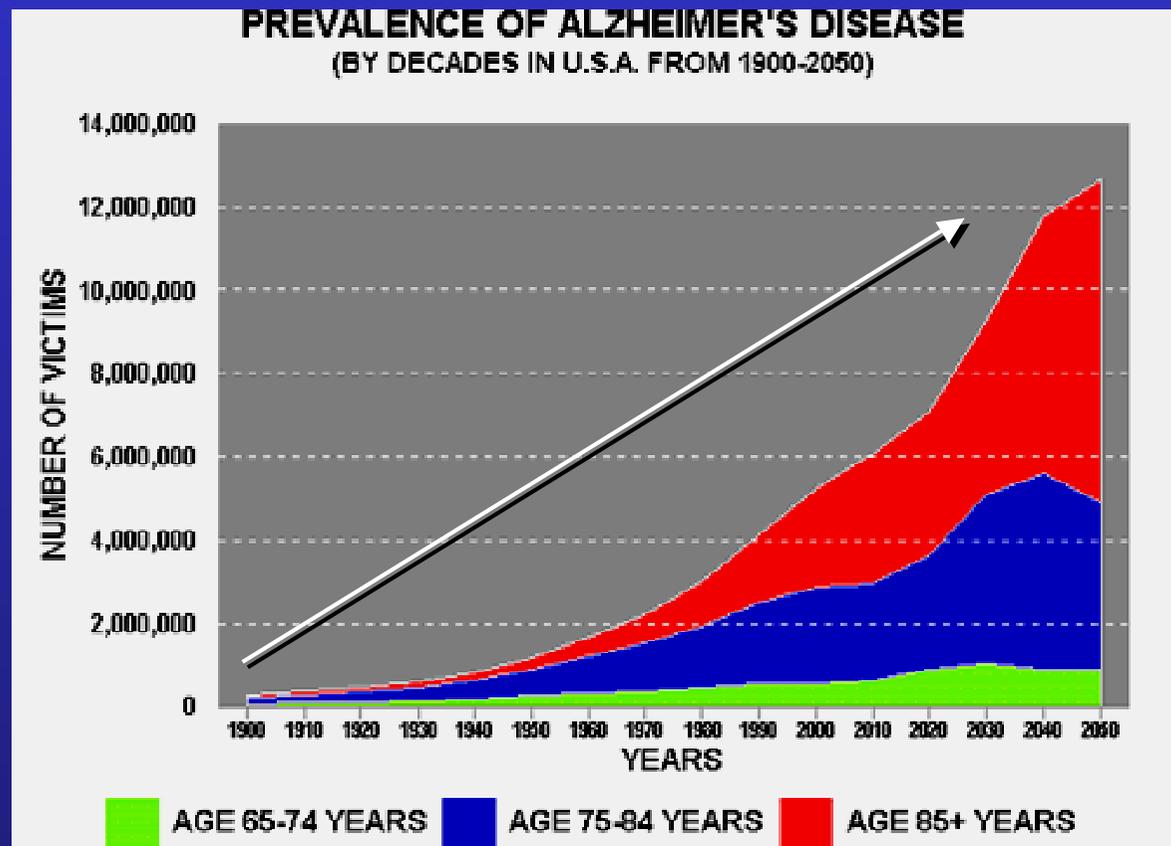
El psiquiatra Kraepelin le dió el nombre de Enfermedad de Alzheimer

* Epidemiología

- * Es la enfermedad ND más frecuente: 4 millones en USA
- * Es la principal causa de demencia
- * Aumentan los casos con la edad
- * Hay más mujeres afectadas



Mujeres viven un promedio de 5.7 años y los hombres 4.2 años, la mitad de lo que viviría una persona de su misma edad sin la enfermedad



**Tendencia a aumento continuo,
mayor en los más ancianos**

A medida que aumenta la expectativa de vida
Alzheimer es una preocupación mayor

FACTORES DE RIESGO PARA ALZHEIMER

- Edad:

Prevalencia **dobla cada década** después de los 65 años
>65 5%; > 75 10%; > 85 20-50% (aprox. 40%)

- Historia familiar:

Riesgo **más alto para familiares** de individuos enfermos,
aun más alto para AD de comienzo precoz (< 60años)

- Sexo:

Más común en mujeres... Efecto de estrógenos?

- Factores de exposición:

Trauma cefálico,

Colesterol alto

Carencia de estimulación mental: “úselo o piérdalo”

Hipótesis de la reserva sináptica

COMIENZO DE LA ENFERMEDAD

* **Temprano**

En 10% de pacientes es **antes 65 años**
De estos, 10% es Familiar autosómica
dominante

Mutaciones identificadas:

APP, PS1, PS2 (aumentan la producción de A β)

* **Tardío**

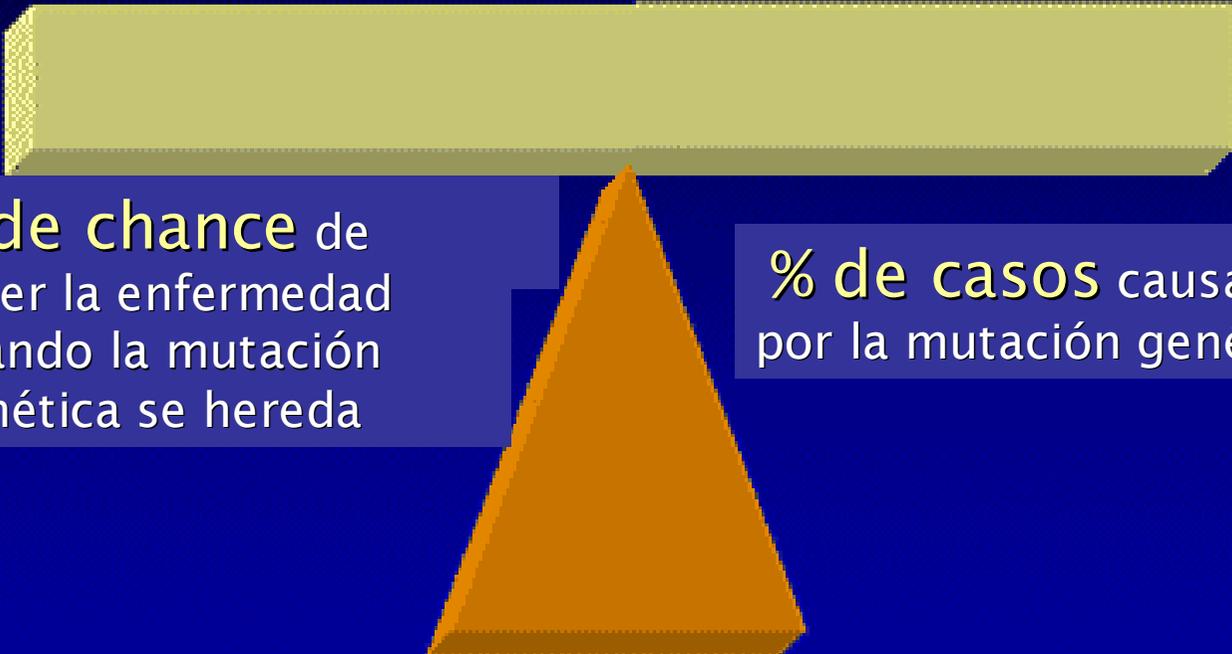
En el 90% de casos **después 65 años**
Esporádica

Factor de riesgo: alelo del gen APOE ϵ 4
(aumenta acumulo de A β)

Efecto “**sube y baja**” de influencia genética en enfermedades relacionadas con envejecimiento

Penetrancia

Prevalencia



% de chance de tener la enfermedad cuando la mutación genética se hereda

% de casos causados por la mutación genética

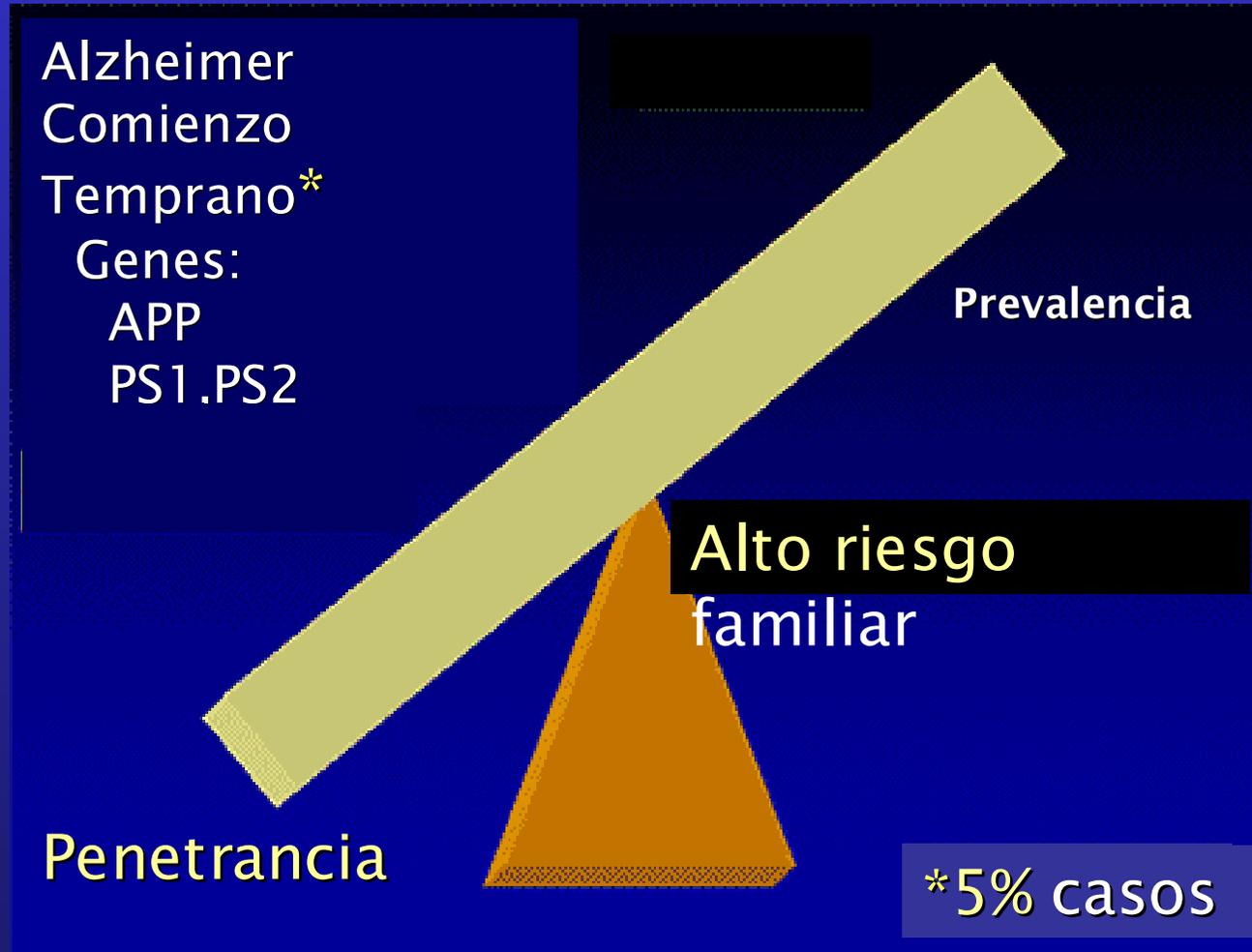
Alzheimer
Comienzo
Temprano*
Genes:
APP
PS1.PS2

Prevalencia

Alto riesgo
familiar

Penetrancia

*5% casos



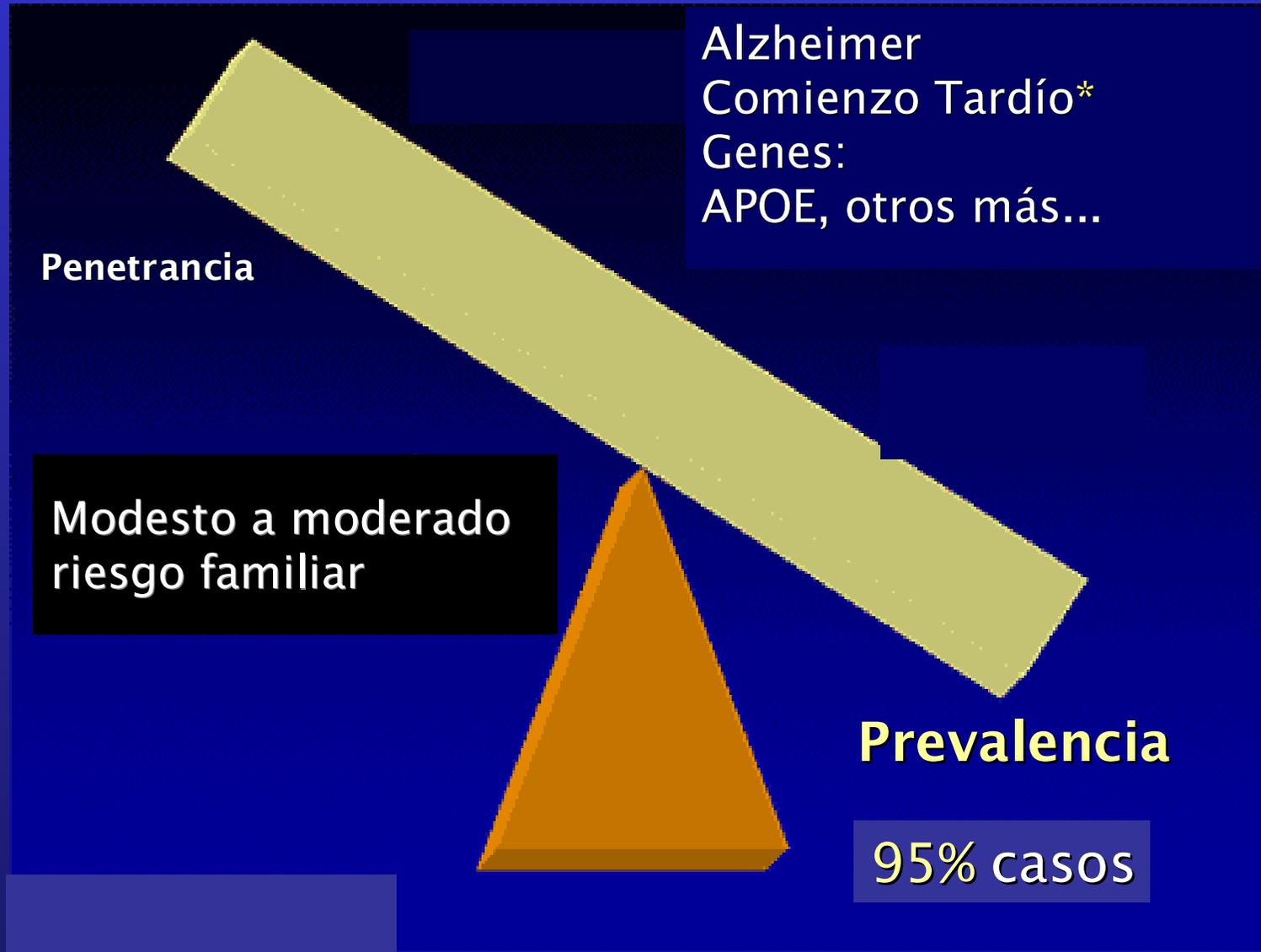
Alzheimer
Comienzo Tardío*
Genes:
APOE, otros más...

Penetrancia

Modesto a moderado
riesgo familiar

Prevalencia

95% casos



Hay un **70%** de la genética **no resuelta** en Alzheimer



"I found one! I found one!"

(Weiss & Terwilliger, Nature Genetics, 2000)

◦ 1984 Glenner determinó secuencia de A β
Predijo A β en cromosoma 21 por su
abundancia en Trisomía 21

◦ 1987 gen APP relacionado con Alzheimer

◦ 1990-92 mutaciones en gen APP

◦ 1995 mutaciones en genes presenilin

NO PODÍA HABER MODELOS TRANSGÉNICOS ANTES!

◦ En los 90 gen APOE 4 ϵ como factor de riesgo
en Alzheimer esporádica

- Alzheimer se hereda en forma **autosómica dominante**
- Los **defectos genéticos** llevan a:
 - Aumento de producción (mutaciones APP , PS)
 - Disminución de depuración de A β (genotipo APOE4)
- El aumento de A β lleva a: activación de microglía y a cambios neuronales inflamatorios

Genes asociados a Alzheimer

- * **APOE ϵ 4**
(cromosoma 19)
 - * **Insuline Degradating Enzyme (IDE)**
(cromosoma 10)
 - * **Ubiquitin (UBQLN1)**
(cromosoma 9)
- Y otros aun no identificados...

Gen APOE 4ε

Factor de riesgo **confirmado** para Alzheimer esporádico

Con **APOE 4**,

1. Aumento de riesgo de **diabetes**
2. Aumento de colesterol
3. Aumento de riesgos por fumar
4. Revierte efecto protector del alcohol en cantidad moderada

Cambiando estilo de vida se combate el riesgo de cardiopatía isquémica por APOE4

5. DOBLA EL RIESGO DE ALZHEIMER

Aumenta agregación y disminuye degradación Aβ

No hay nada que hacer (ahora) para contrarrestar este riesgo

**¿Será conveniente saber si se tiene
el riesgo de Alzheimer?**

**Algunos no quisieran saberlo
pues actualmente
no hay forma de combatirlo!!**

* Gen *Insuline Degradataing Enzyme* (IDE)

- * **IDE**: degrada insulina y otros péptidos con tendencia a formar lámina beta como $A\beta$.
Se expresa altamente en cerebro
- * Si IDE no existe o está mutada, se acumula $A\beta_{42}$
- * Rata DIABÉTICA mutante GK tiene mutaciones *missense* en **IDE** y produce aumento de $A\beta_{42}$!!
- * La insulina aumenta y se reduce la utilización de glucosa en:
 - Rata GK y
 - Cuando no hay IDE!

- Si se cruza ratón Tg APP con IDE no mutada se reduce la acumulación de A β !!
- Este gen IDE puede explicar ambos riesgos para diabetes y Alzheimer

Hay riesgo recíproco entre DM2 y Alzheimer!!

* Gen Ubiquitination (UBQLN1)

- * Este no parece estar relacionado con la producción de A β sino más bien con la respuesta de rescate
- * Interactúa con genes precoces las presenilinas y afecta su control de calidad
- * La proteína UBQLN1 está en ovillos NF y en cuerpos Lewy

Genes confirmados en Alzheimer de comienzo tardío

Chrom.	Gene	Potential Role in AD Etiology/Pathogenesis	P-value
19	<i>APOE</i>	Clearance of A β ; Cholesterol metabolism	<0.000001
12	<i>A2M</i>	Clearance, degradation, and translocation of A β	0.0002
10	<i>IDE</i>	Degradation of A β in brain and periphery	0.0002
9	<i>UBQLN1</i>	Modulation of presenilin levels; found in NFT/LB	0.002

Recientemente...

Diabetes mellitus 2
y
Alzheimer

Hiperinsulinemia: riesgo MAYOR para Alzheimer (en pacientes)

Pacientes > 65 años insulina en ayunas (683)

Se siguieron hasta el desarrollo demencia (149) la mayoría por Alzheimer

El riesgo de Alzheimer fue el DOBLE en el 39% de la muestra con HIPERINSULINISMO

Neurology 63: 1187, 2004

ALZHEIMER tiene riesgo MAYOR de DM2 (en pacientes)

- * EN AMBAS ENFERMEDADES:
 - La **edad** es un factor de riesgo
 - Hay predisposición genética
 - Hay **amiloide**
 - en **DM2**: islotes del páncreas,
 - en **Alzheimer**: en cerebro
- * Precursores de amiloide se han implicado en génesis de ambas enfermedades
- * En **ALZ** la prevalencia en **DM2** es **mayor** vs controles
 - 81% de pacientes de ALZ tenían DM2 o deterioro de metabolismo de glucosa

- * **Amiloide** en islotes **páncreas** más frecuente y extenso en **Alzheimer** vs. controles
- * Pero en DM2 no hubo más placas seniles que en controles, sin embargo, la presencia de placas se correlacionó con la duración de DM2

En Alzheimer

**más DM2 y
más amiloide en pancreas
que en controles!!**

Diabetes y Alzheimer (modelos animales)

- * Modelo Alzheimer Tg 2576 (APP) con resistencia a la insulina inducida por dieta:
 - Aumentan: $A\beta$, placas y deterioro cognitivo
 - Aumenta actividad de γ secretasa
 - Disminuye actividad de IDE
- * Mutaciones de IDE en modelo DM2 en rata:
 - Disminución de degradación de insulina y de $A\beta$
- * Relación de resistencia a la insulina y amiloidosis cerebral!

GSK3 (glicogeno sintetasa kinasa)

Está **aumentada** en:

- modelo de DM2 en rata
- modelo Alzheimer con resistencia a la insulina

Aumenta fosforilación de tau

Inhibidores de GSK3 pueden romper el enlace
DM2 y ALZ

IDE degrada insulina y A β

En modelo DM2 en rata hay mutaciones IDE y aumento de A β en cerebro

Resistencia a la insulina y A β

En Tg APP aumenta A β y aumenta actividad γ secretasa y disminuye actividad de IDE

GSK3 en DM2 y Alzheimer

Está aumentada e hiperfosforila tau

Del mes pasado...

“DIABETES TIPO 3”

EN

EL CEREBRO !!!!!!!

?

Febrero 2005
J. Alzheimer Dis.
Dr. S. de la Monte

DIABETES Tipo 1

El páncreas NO PRODUCE
SUFICIENTE insulina

DIABETES Tipo 2

EL CUERPO ES INCAPAZ DE
de usar insulina del páncreas

“Tipo 3”

Reducción de niveles Insulina en el cerebro en Alzheimer!

¿Cómo?

Siiiiii hay INSULINA en el cerebro, recientemente descubierta!

Insulina y otros factores de crecimiento relacionados y sus receptores son vitales para la supervivencia de neuronas!!!

**Estas anomalías “tipo 3”
reflejan un proceso de enfermedad
diferente y más complejo que se
origina en el SNC**

EXPRESIÓN DE INSULINA Y FACTOR DE CRECIMIENTO *INSULIN-LIKE*, SEÑALIZACIÓN Y MALFUNCIÓN EN EL SNC: IMPORTANCIA EN ALZHEIMER

J. Alzheimer Dis. 7: 45-61, 2005
Dr. S. de la Monte

- * Disminución de receptores de insulina y la inyección de streptozotocin reproducen una serie de aspectos de la neurodegeneración de Alzheimer
- * Por tanto, Alzheimer podría ser causada en parte por **resistencia neuronal a la insulina**
Es decir: **DIABETES CEREBRAL!**
- * Es un proceso local??
Es extensión de un proceso periférico??

DETERIORO DE EXPRESIÓN DE INSULINA Y FACTOR DE CRECIMIENTO *INSULIN-LIKE* Y DE SU SEÑALIZACIÓN EN ALZHEIMER – ES ESTO DIABETES TIPO 3?

J. Alzheimer Dis. 7: 63-80, 2005
Dr. S. de la Monte

- * Hay disminución precoz de utilización de glucosa
- * Hay evidencias de alteración en vías de señalización de insulina y otros factores de crecimiento relacionados cuya expresión está reducida
- * Hay disminución del sustrato para el receptor de insulina, aumento de GSK 3 β y de APP

Nuevo marcador biológico en Alzheimer! **Proteína de amenaza neuronal (NTP)**

- * Acaba de ser aprobado por FDA el inmunoensayo para medir NTP en orina. Su aumento está correlacionado con déficit cognitivo!
- * Se acumula en **neuronas corticales** y se co-localiza con **fosfo-tau**
- * El aumento de expresión de NTP aumenta la muerte neuronal por apoptosis y disfunción mitocondrial

La sobrevivencia reducida de neuronas que sobre expresan esta proteína puede ser mediada por deterioro en la **señalización de insulina/IGF-1!!!**

* Clínica

Es una enfermedad demencial con severa y permanente pérdida de la función intelectual

Lo suficientemente grave para interferir con la actividad ocupacional y social, sin deterioro de la atención o estado de alerta

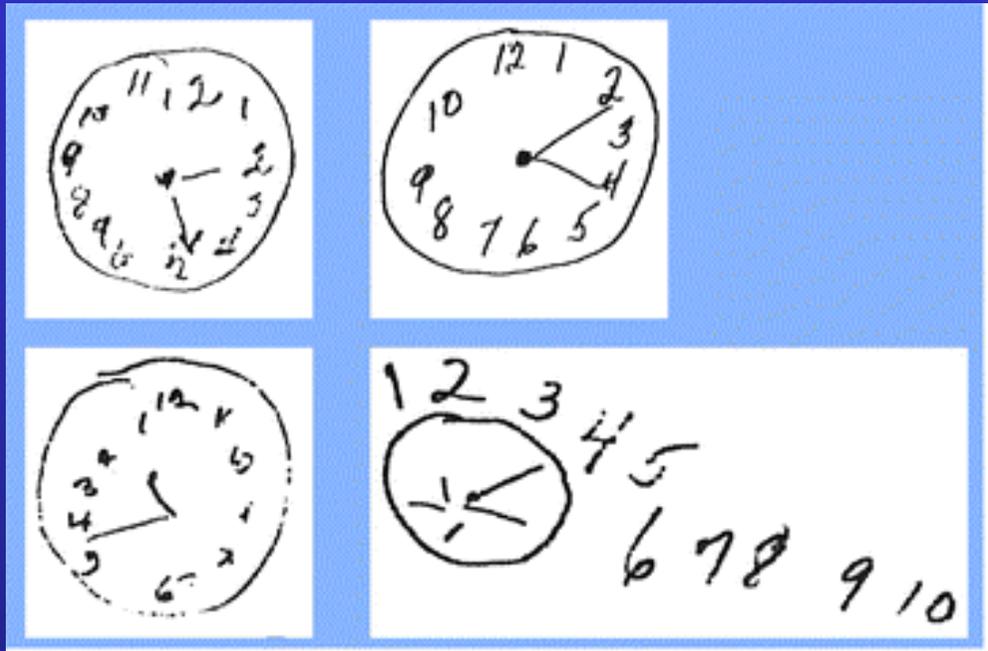
Que no es consecuencia del envejecimiento

Diagnóstico CLÍNICO

1. Documentar la demencia (medirla)
Deterioro Progresivo de memoria
y otras funciones cognitivas
2. Sin alteraciones de conciencia
3. Comienzo: entre 40 y 90 años
4. Ausencia de alteraciones sistémicas

Pruebas diagnósticas

Dibujar un reloj y
colocar las 2:45 pm



Desempeño menor de lo esperado en pruebas que evalúan:

Memoria

Conocimiento

Lenguaje

Pensamiento abstracto

Habilidad para algunas tareas como dibujos simples!

*** Pérdida de memoria: signo cardinal!**

¿Pero cuándo es patológica?

¿Cuánto es más que normal?

¿Cómo saber si los cambios son por envejecimiento o no?

* **Déficit cognitivo leve (MCI)**

- Definición en desarrollo...
- Problemas de memoria referidos por el paciente y confirmados por otros
- Deterioro de la memoria** mayor de lo normal
- Resto de funciones normales

MCI: signo precoz de demencia?
riesgo de desarrollar demencia
revertirá a lo normal?

**La Enfermedad de Alzheimer
es Algo MÁS que
la simple pérdida de memoria!**

Signos de alarma!!

1. Pérdida de MEMORIA
2. Dificultad para realizar TAREAS cotidianas
2. Problemas de LENGUAJE
3. DESORIENTACIÓN en tiempo y espacio
4. Disminución del JUICIO
5. Problemas de PENSAMIENTO ABSTRACTO
6. Colocar cosas en SITIOS INAPROPIADOS
7. CAMBIOS BRUSCOS de HUMOR o conducta
8. CAMBIOS de PERSONALIDAD
9. Pérdida de INICIATIVA

Progresión de ALZHEIMER

1. NO HAY deterioro cognitivo al examen
2. **Declinación cognitiva muy leve:**
lapsus de memoria evidentes sólo al paciente
3. **Leve:**
No todos los pacientes pueden ser diagnosticados
4. **Moderada:**
El examen médico detecta los casos, dificultad para finanzas
5. **Moderadamente severa:**
Confusión temporo espacial, pero sabe su nombre, no necesita ayuda para comer o en el baño
6. **Severa :**
Cambios de personalidad, necesitan ayuda diaria.
7. **Muy severa:**
Fase final, se pierde capacidad de reaccionar al ambiente, hablar y controlar movimiento, necesitan ayuda en todo



W. Utermohlen

Auto retratos
muestran
la progresión de
la enfermedad en
4 años!!

Neuropatología de Demencias

- * Las demencias están asociadas con metabolismo anormal de proteínas
- * Anormalidades de $A\beta$, α synuclein y tau explican la mayoría de las demencias degenerativas
- * Las células dentro de sistemas neuronales comparten vulnerabilidades para específicas perturbaciones de proteínas

Neuropatología de Demencias

- * El fenotipo clínico está determinado por el sistema neuronal con células selectivamente vulnerables
- * Los marcadores biológicos e imágenes reflejan alteraciones de proteínas

Genética y ambiente



Metabolismo anormal de proteínas



Células selectivamente vulnerables



Disfunción de sistemas neuronales específicos



Fenotipo clínico

Genética y ambiente



Metabolismo anormal de proteínas



Células selectivamente vulnerables

ACh
5-HT
NA
DA



Disfunción de sistemas neuronales

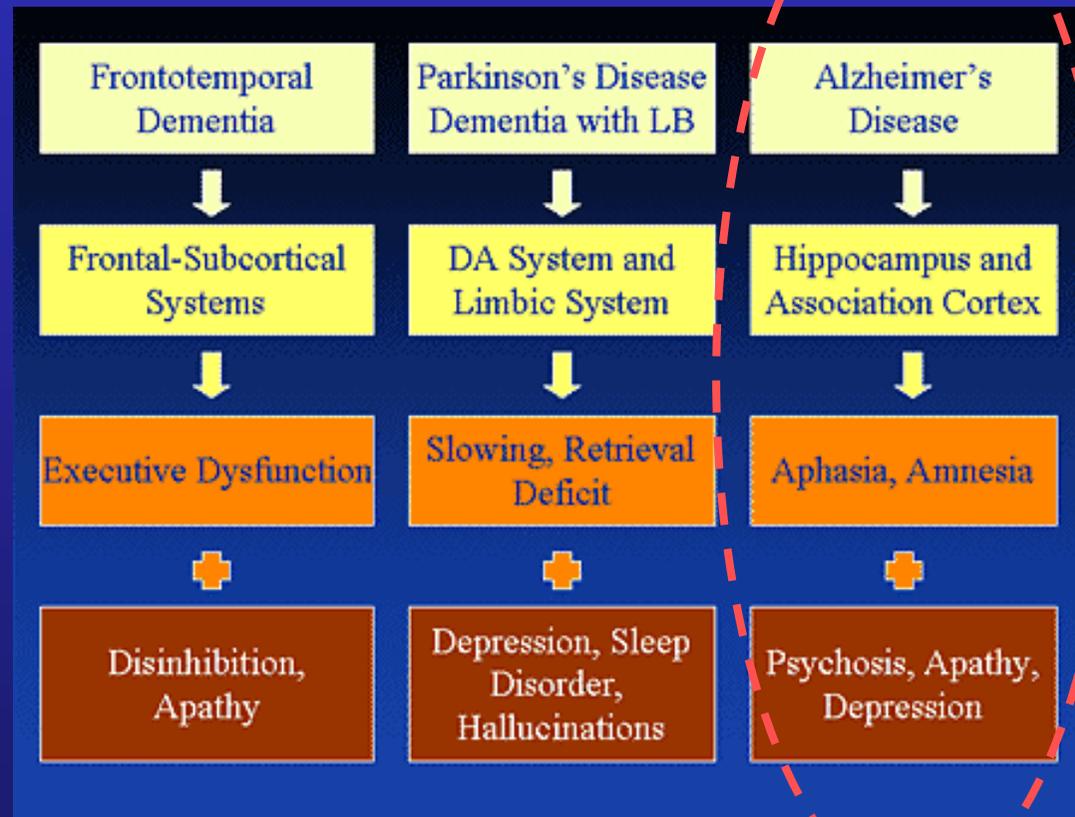
Fronto-subcortical
Corteza-hipocampo
Tallo-sistema límbico



Fenotipo clínico

*** El sistema neurológico involucrado
determina la clínica**

*Clínica



IMÁGENES

- 1. DIAGNÓSTICO PRECÓZ PRECLÍNICO**
- 2. EVALUACIÓN DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD**
- 3. EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO**

IMÁGENES

* FUNCIONALES

Medición neuroquímica *in vivo*

PET: mejor resolución espacial

^{11}C BTA para $\text{A}\beta$

SPECT: radioligandos de largas vidas medias

* MORFOLÓGICAS

MRI

CAT

* Estudios combinados de imágenes funcionales y estructurales: SPECT y MRI

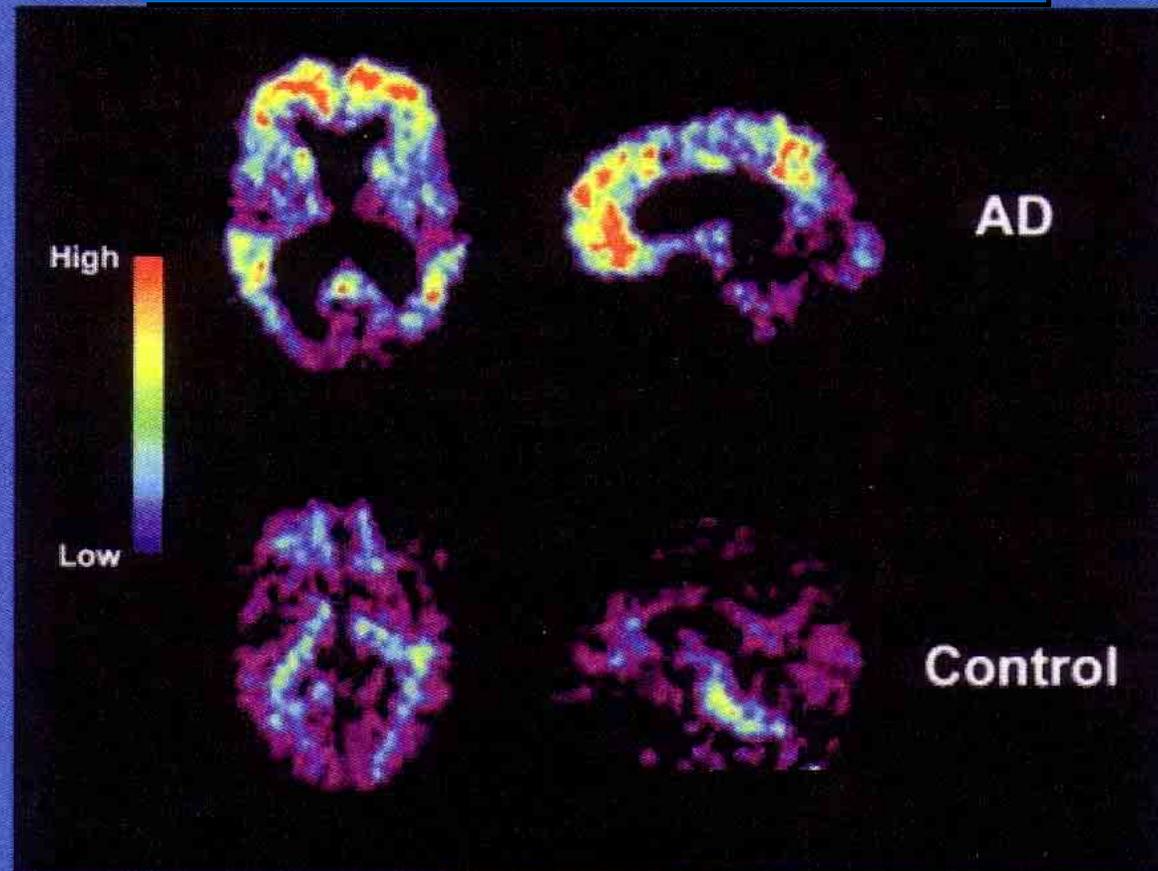
IMÁGENES FUNCIONALES

PET SCAN

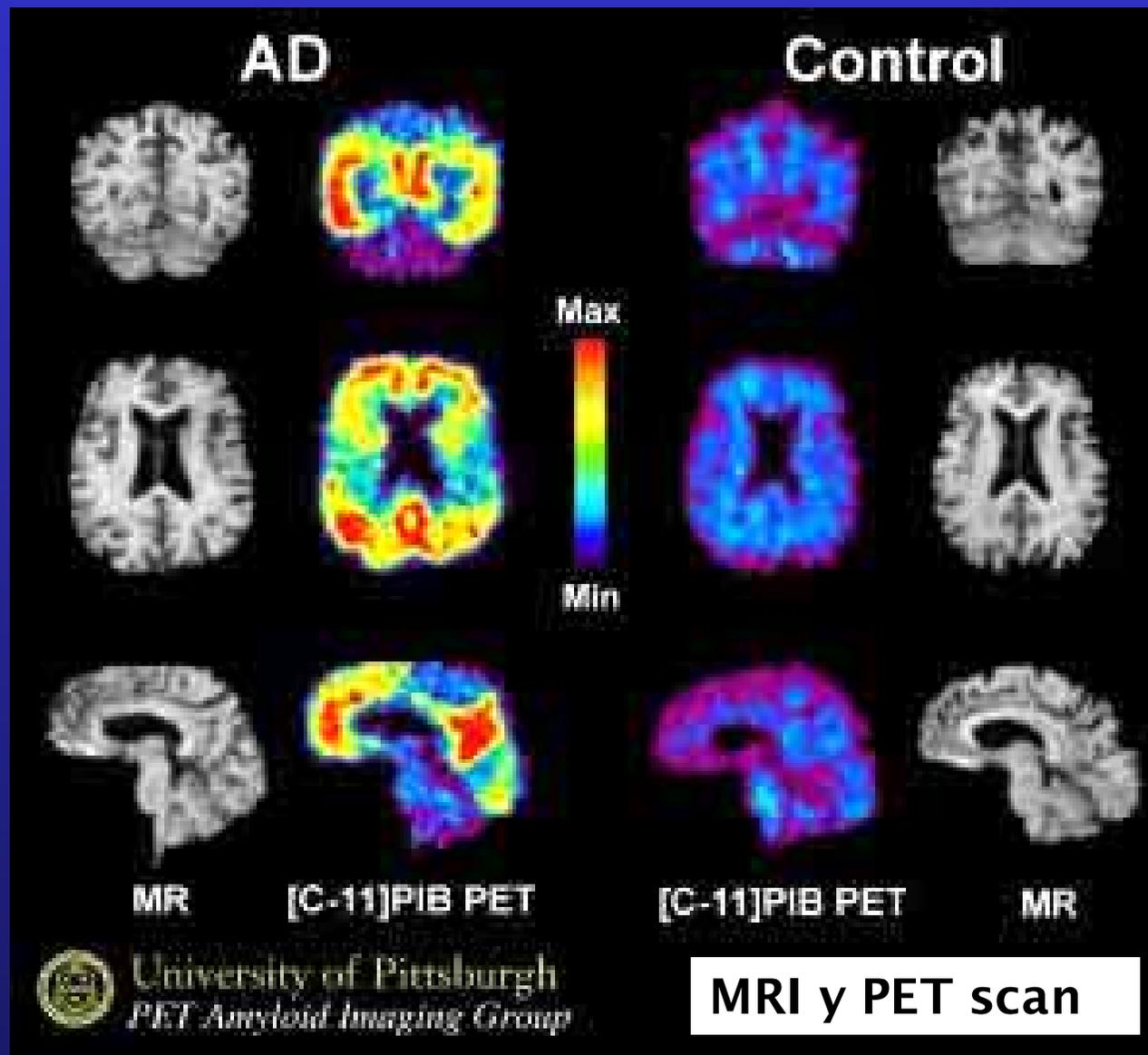
ALZHEIMER
aumento de
amiloide en:
lóbulo frontal y
parietal (izq)
frontal y corteza
cingulada
posterior (der)

Control no hay
captación de
amiloide

Captación de amiloide beta



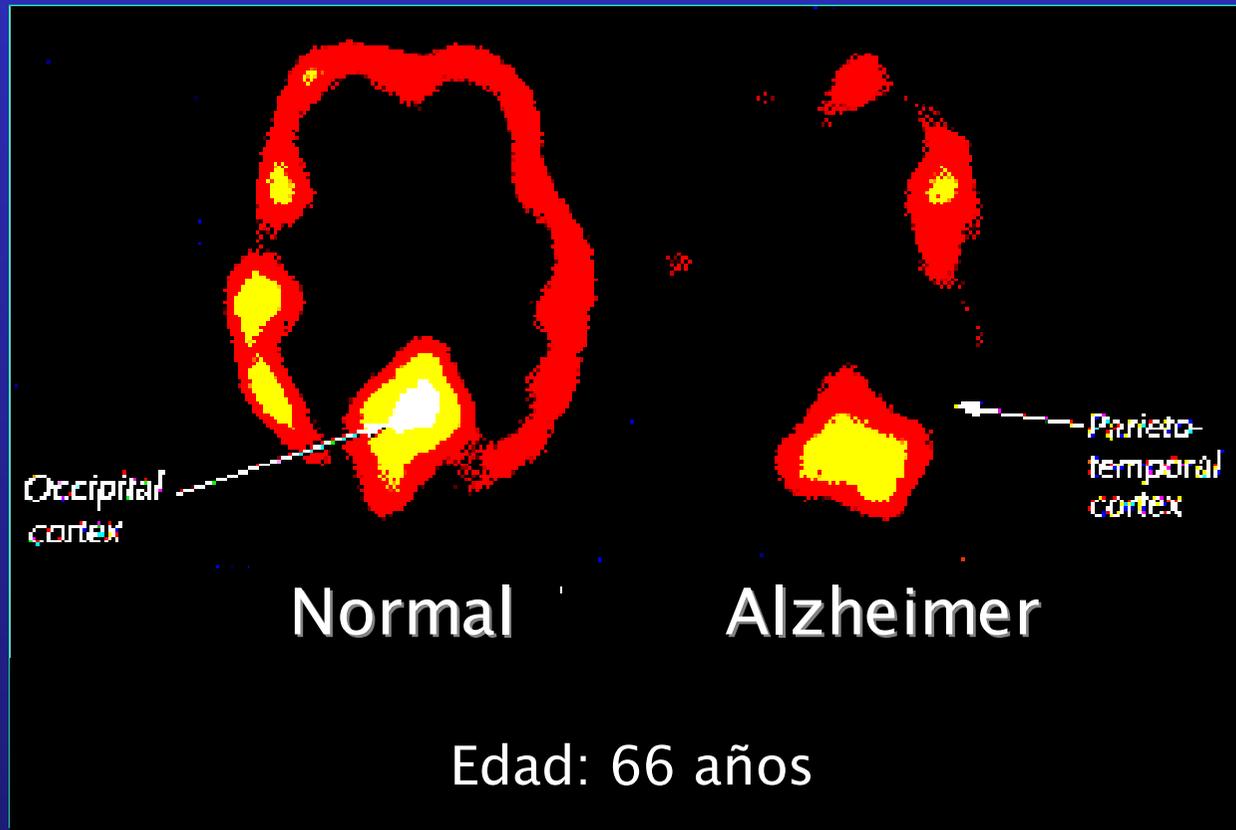
Tomografía de emisión de positrones (PET)
con ligando amiloide C11 BTA



MRI y PET scan

Imágenes estructurales y funcionales

Imágenes estructurales

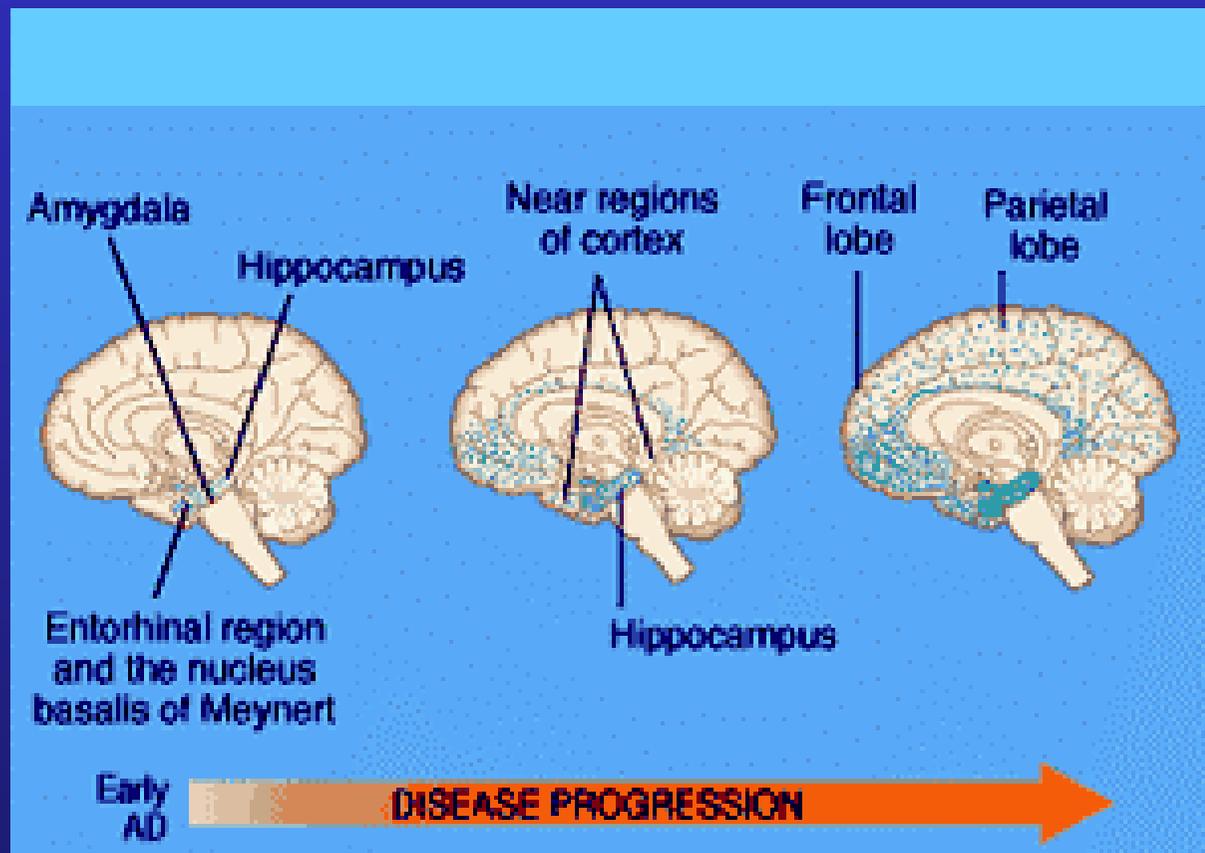


Tomografía axial computada (CAT)

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO *post-mortem*

- * Pérdida neuronal difusa en **hipocampo** y selectiva en corteza y áreas subcorticales
- * Placas seniles depósito de **β amiloide** (extracelular)
- * Tangles neurofibrilares con **proteína tau** (intracelular)

* Patología



Pérdida de neuronas hipocampales y corticales



ALZHEIMER PRECLINICO

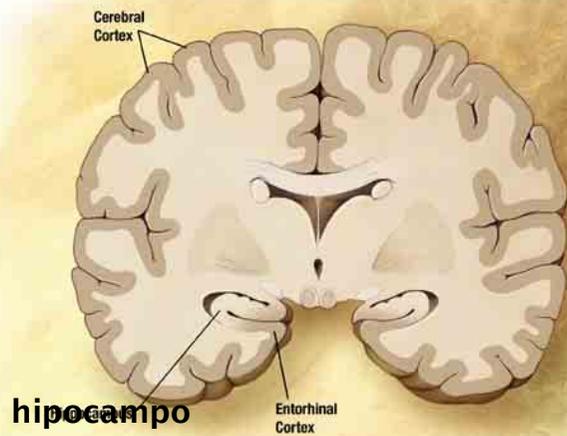


LEVE A MODERADO

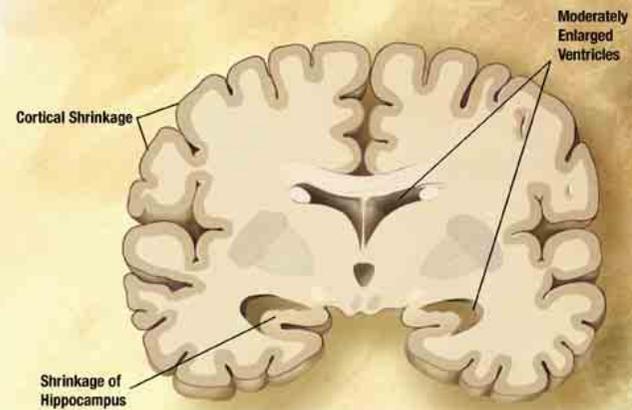
La lesión
inicial
siempre es la
más afectada



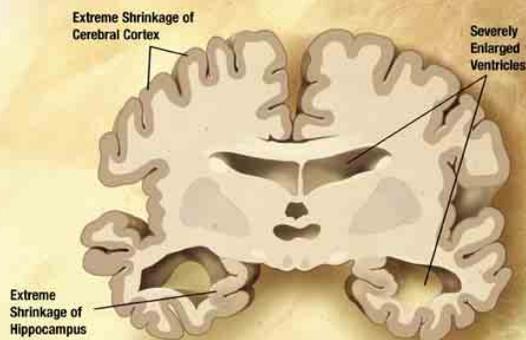
SEVERO



PRECLINICO

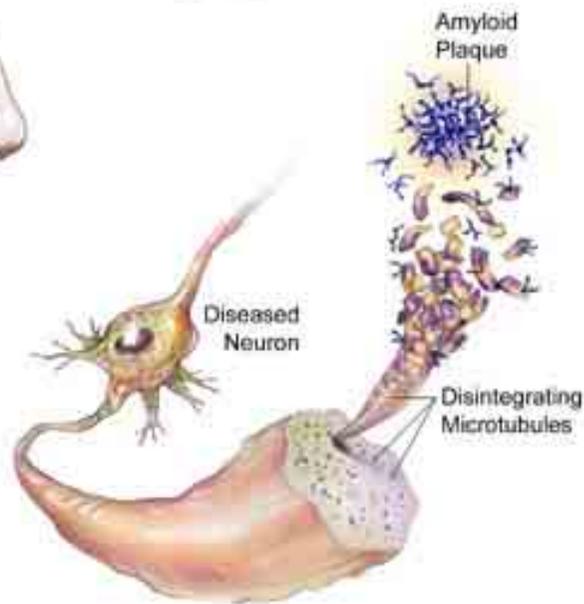
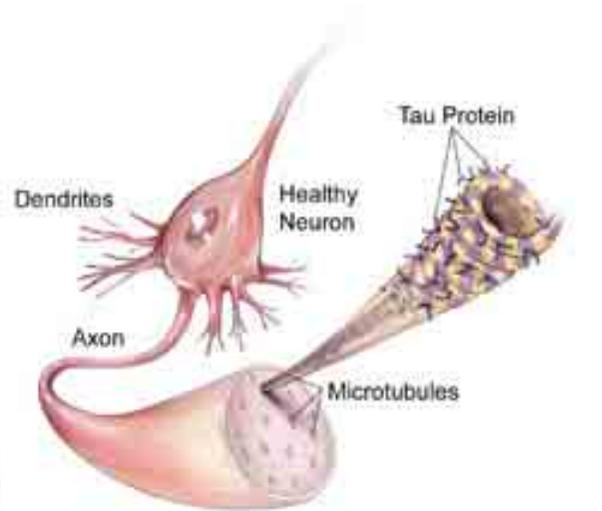
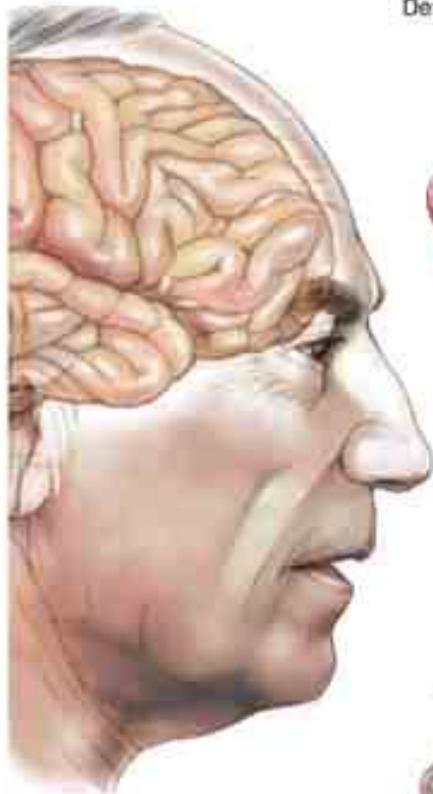


MODERADO



SEVERO

- * Reducción de corteza e hipocampo
- * Agrandamiento de ventrículos



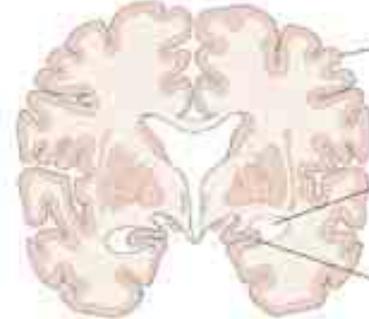
Healthy Brain



corteza

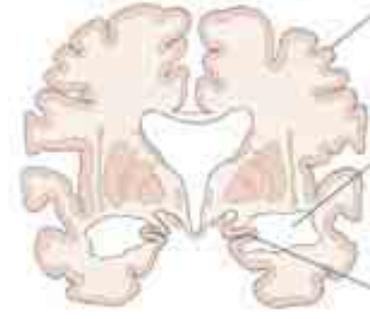
hipocampo

Mild Alzheimer's Disease



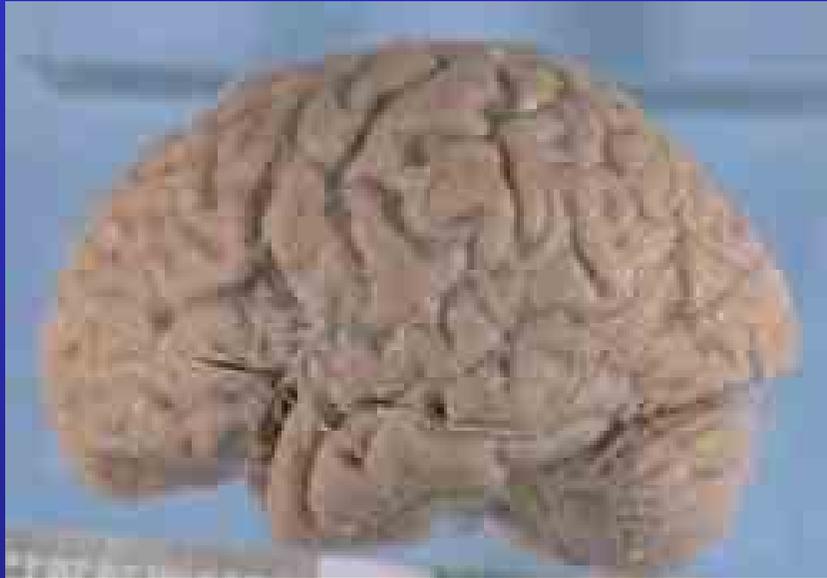
Cortical Shrinkage
Moderately Enlarged Ventricles
Shrinking Hippocampus

Severe Alzheimer's Disease

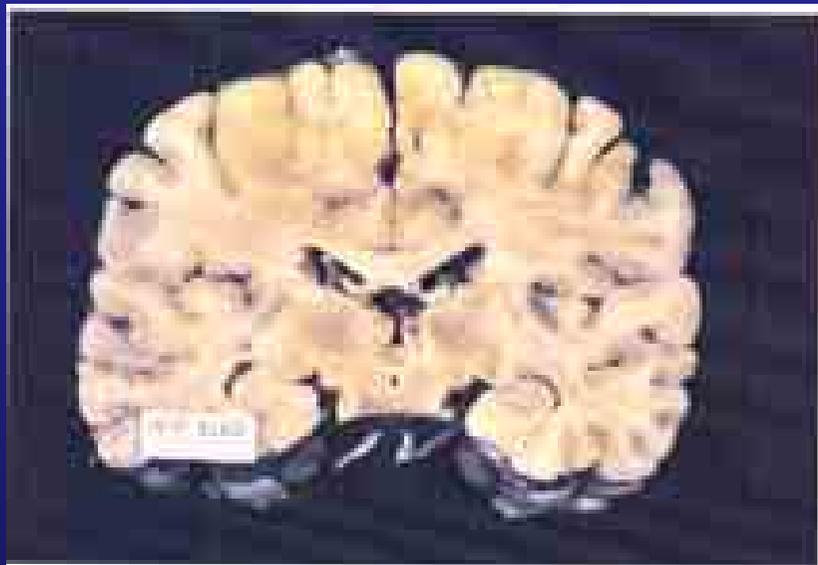


Severe Cortical Shrinkage
Severely Enlarged Ventricles
Severe Shrinkage of Hippocampus

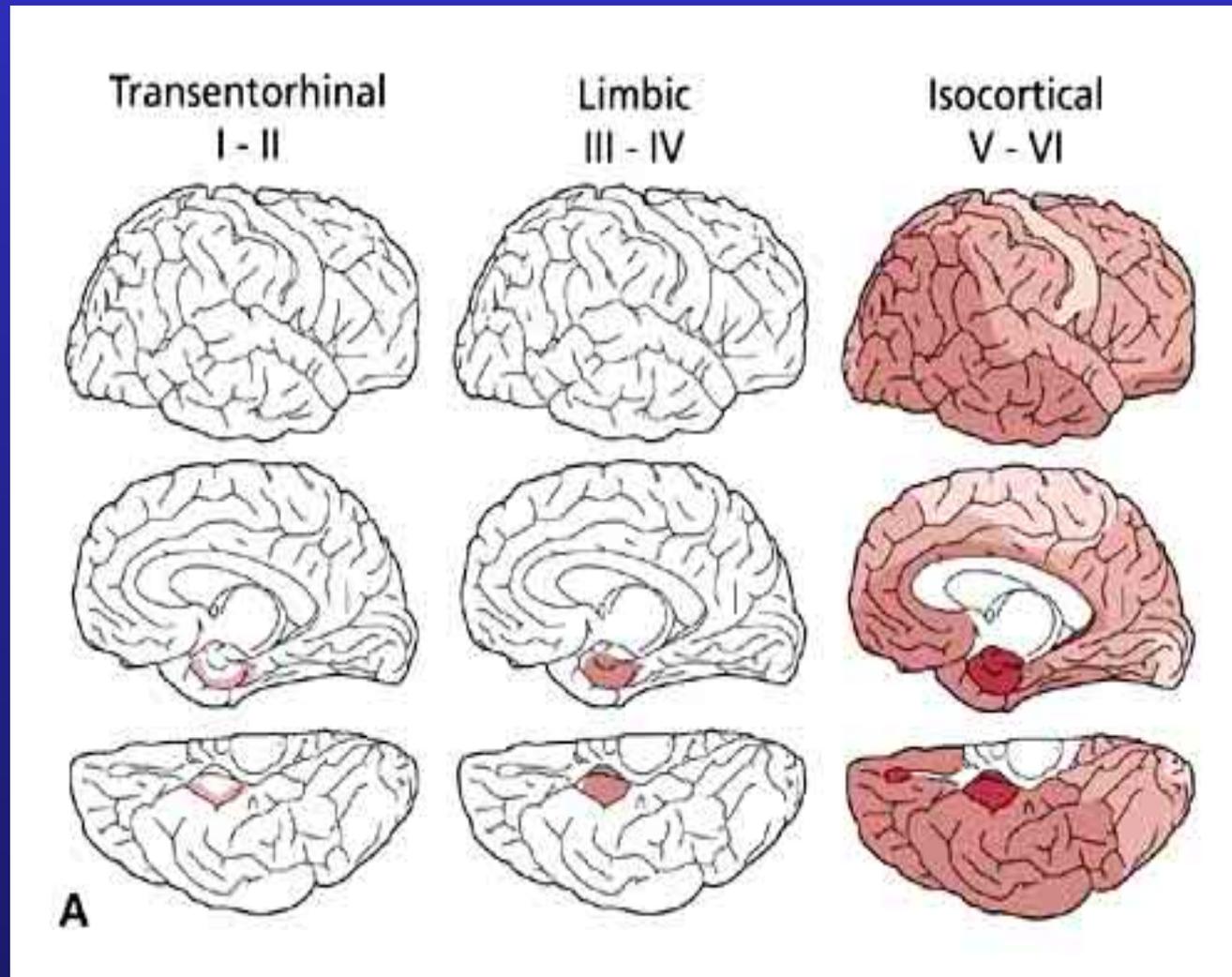
Control



Alzheimer

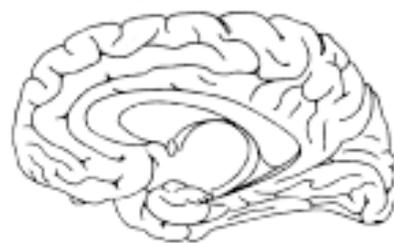


Estadíos de Braak para Alzheimer

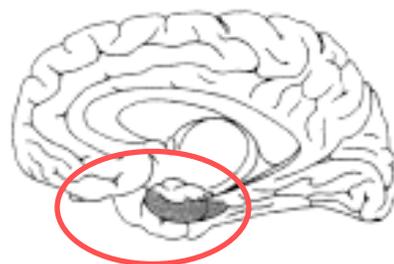
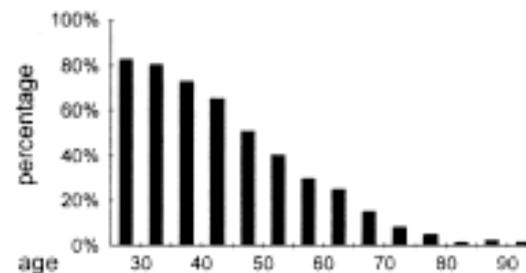


Escala de Braak NFT y Estadios

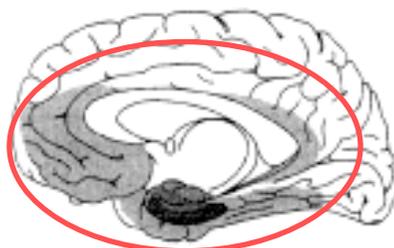
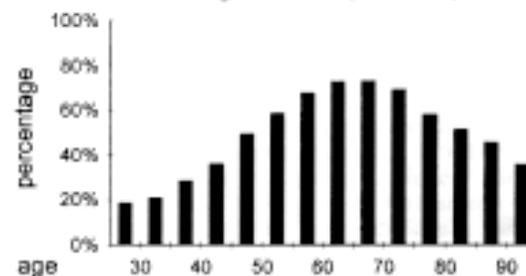
Development of neurofibrillary changes (n=3508)



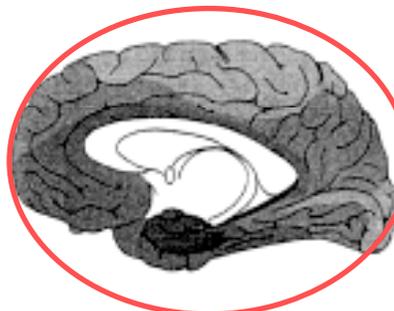
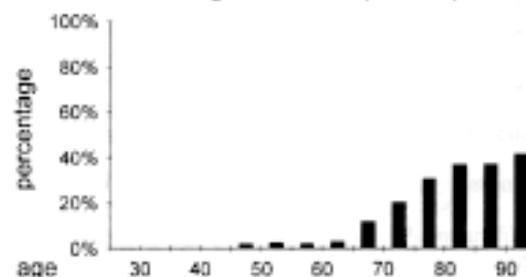
Cases devoid of changes (n = 774)



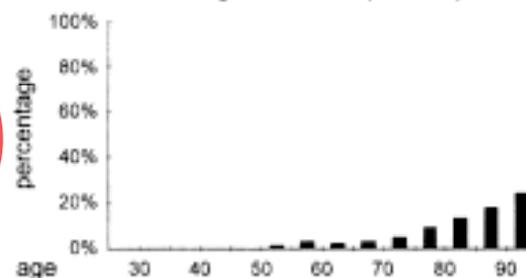
Stages I and II (n = 1954)



Stages III and IV (n = 577)



Stages V and VI (n = 203)



Patología

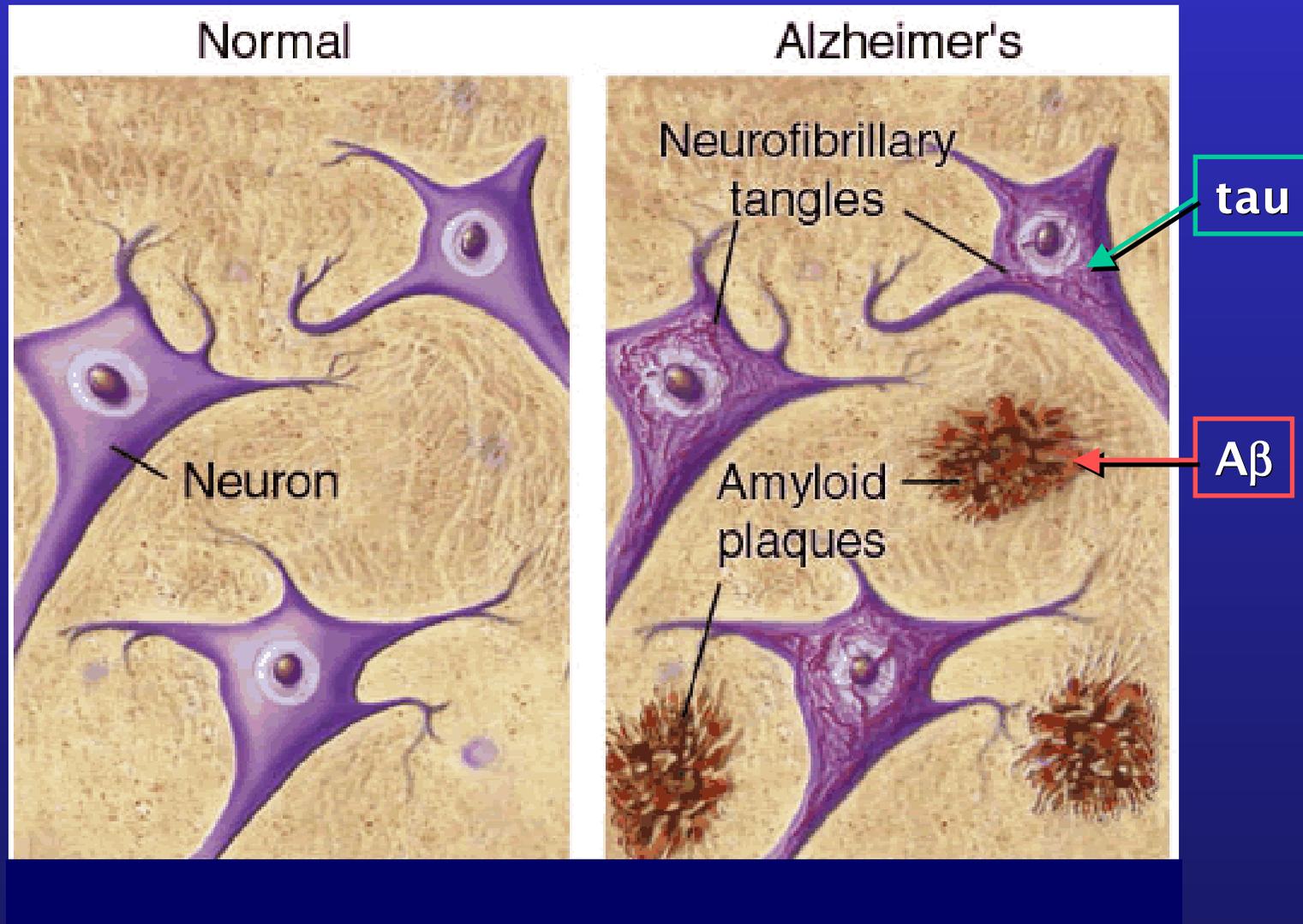
- * Placas seniles

- * Tangles neurofibrilares

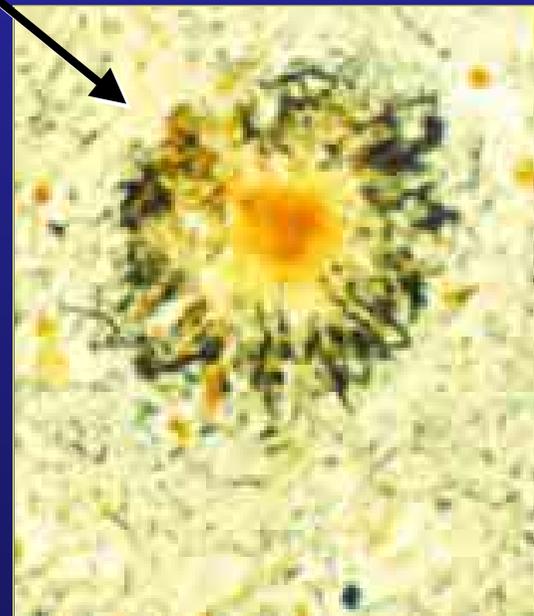
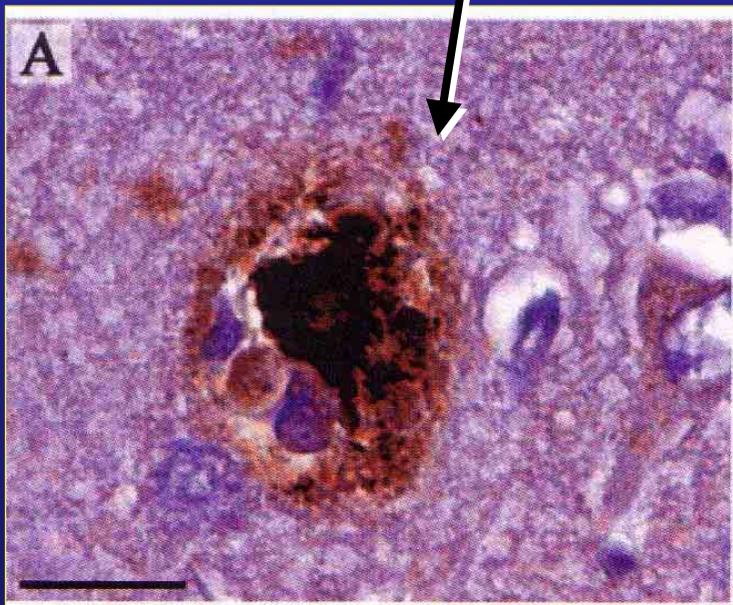
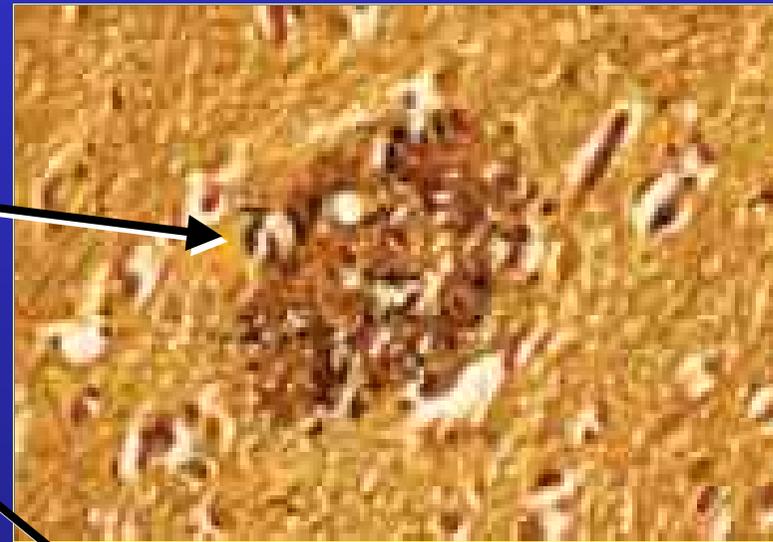
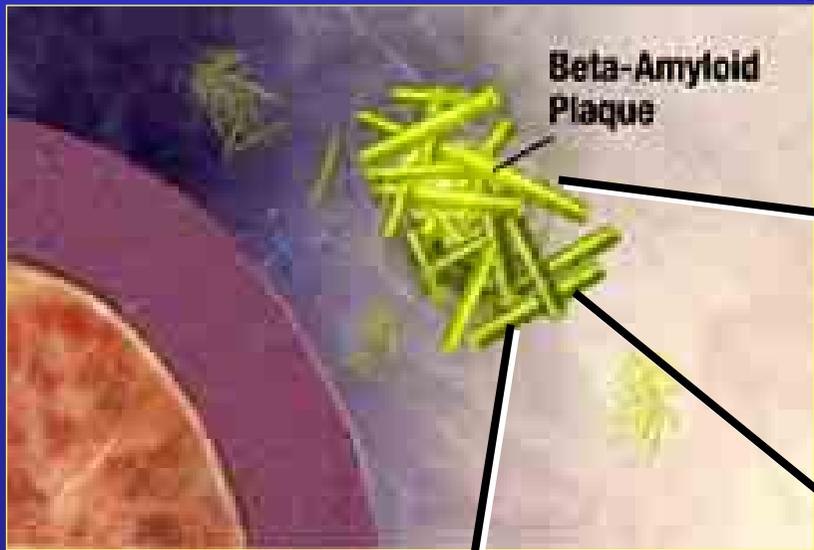
Anormalidades de tres proteínas que explican la mayoría de demencias de comienzo tardío

- **Amiloide beta**
Enfermedad de Alzheimer
- **Alfa synuclein**
Enfermedad de Parkinson
Demencia con Cuerpos de Lewy
- **Tau**
Demencia frontotemporal

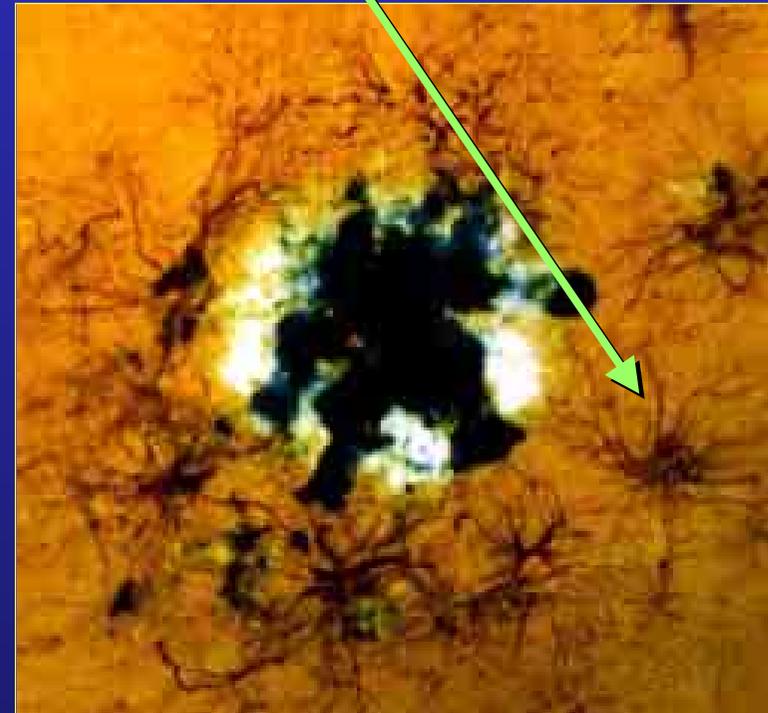
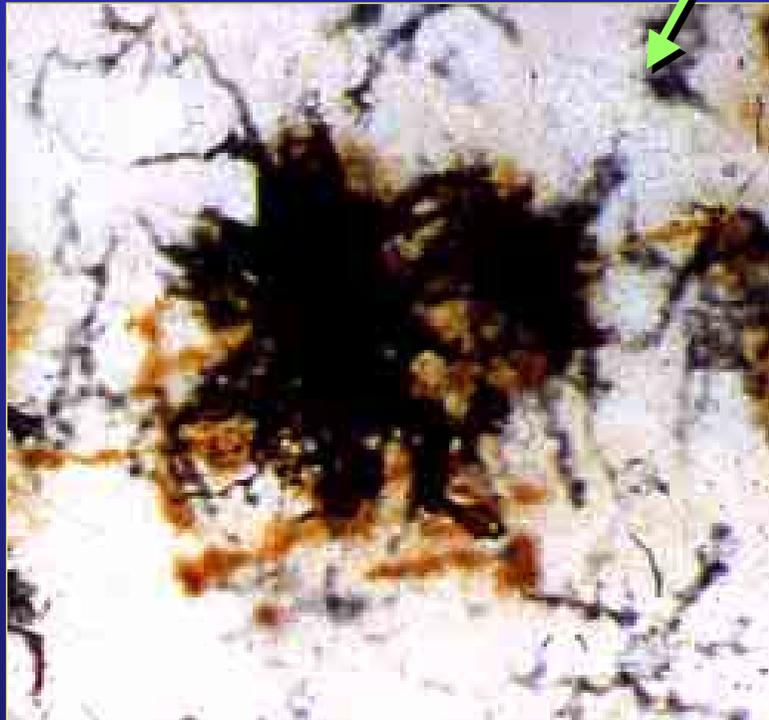
Proteínas anormales A β y tau



PLACA DE β AMILOIDE

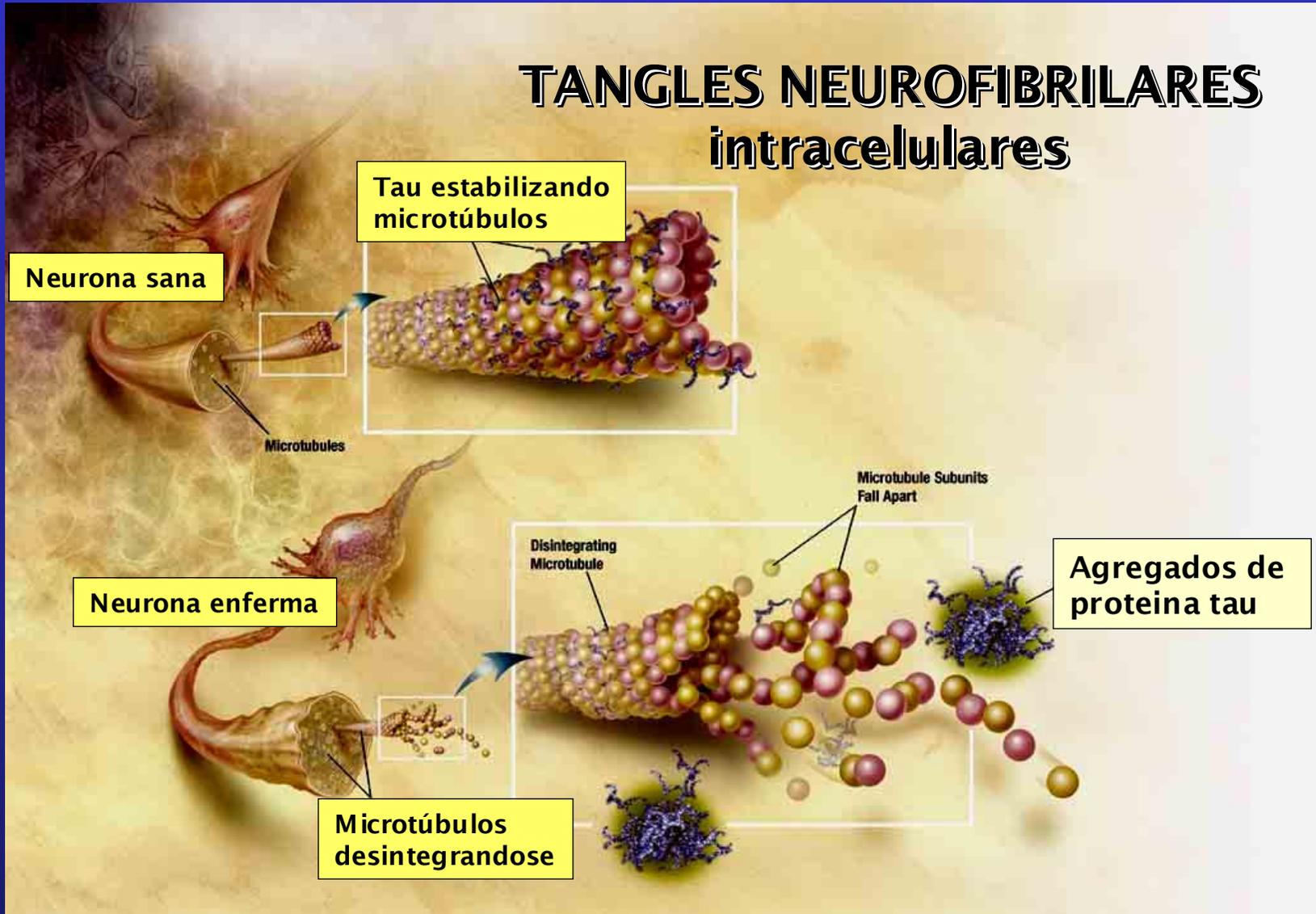


**Placas β amiloide rodeadas de
MICROGLIA y ASTROGLIA**

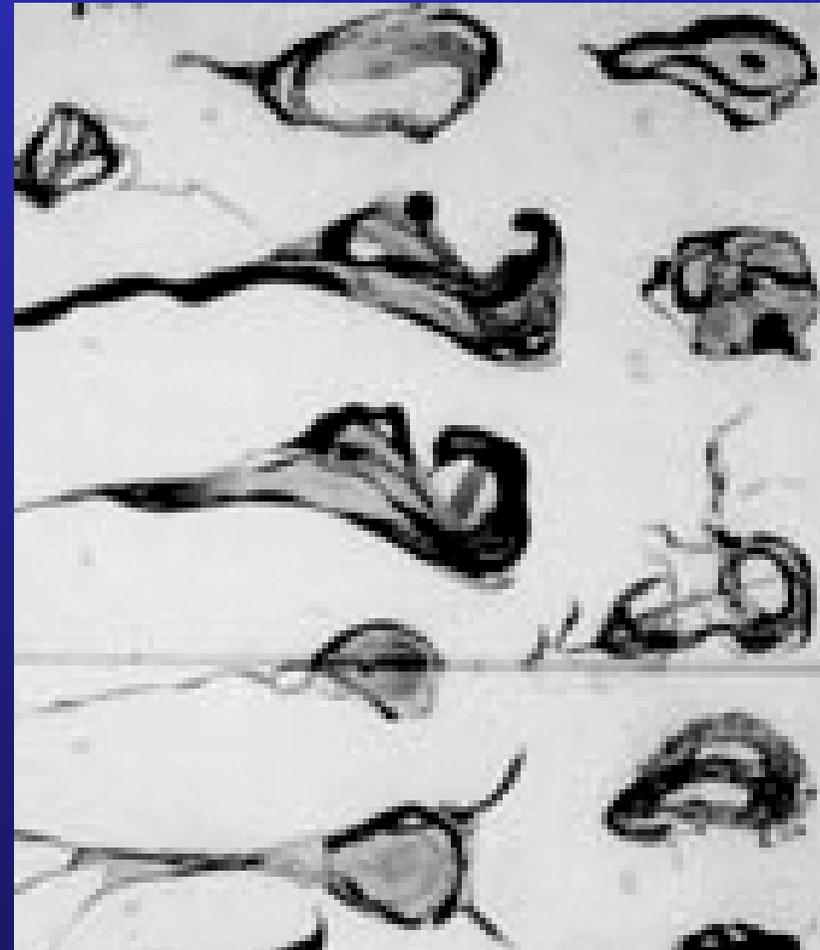
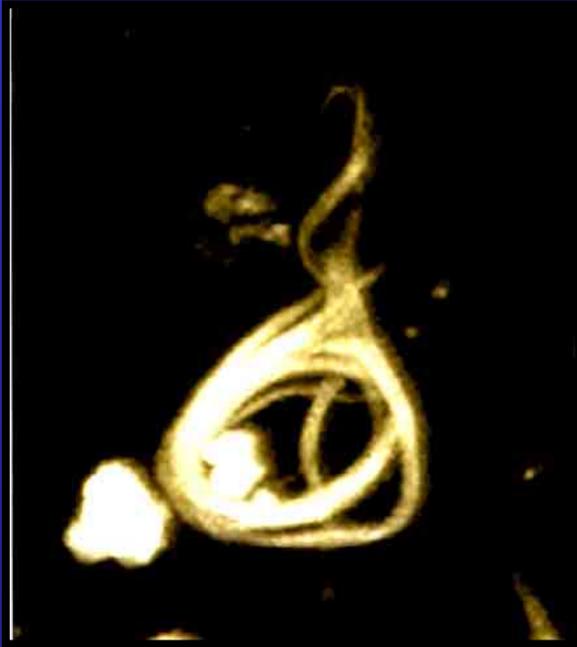


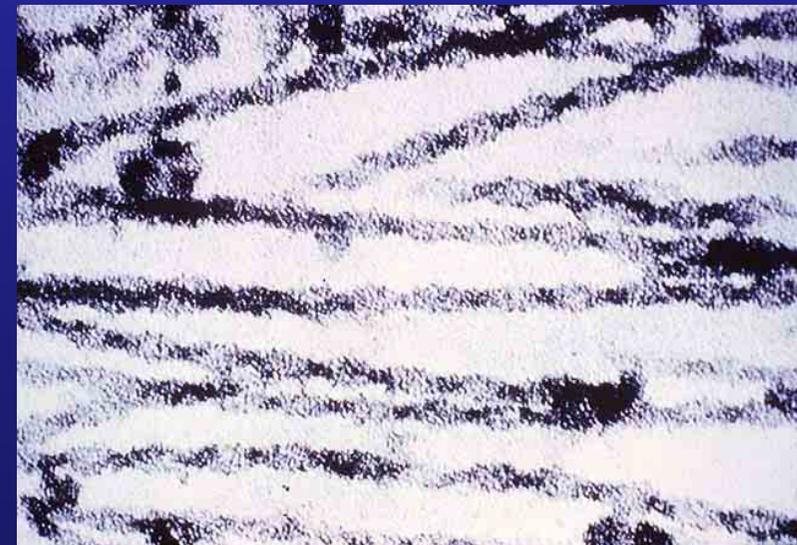
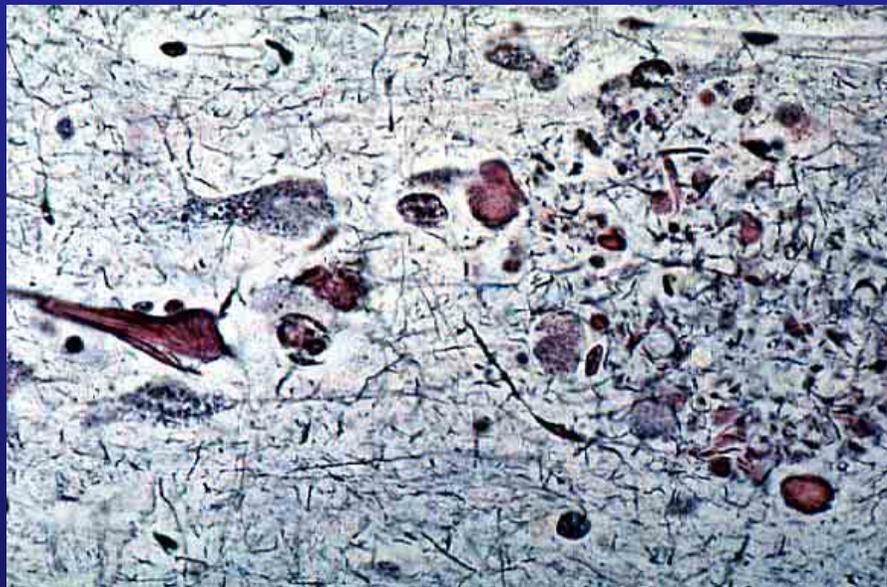
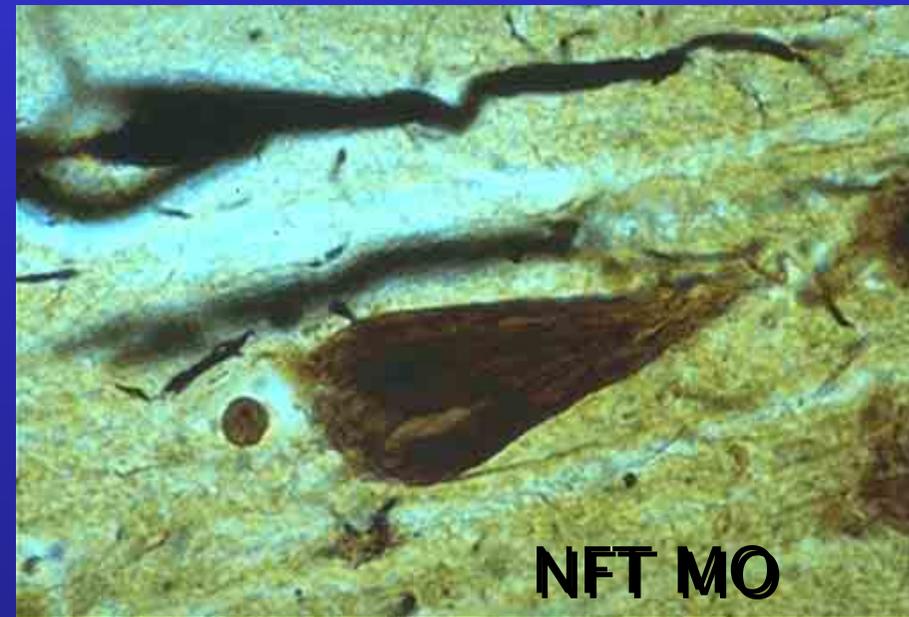
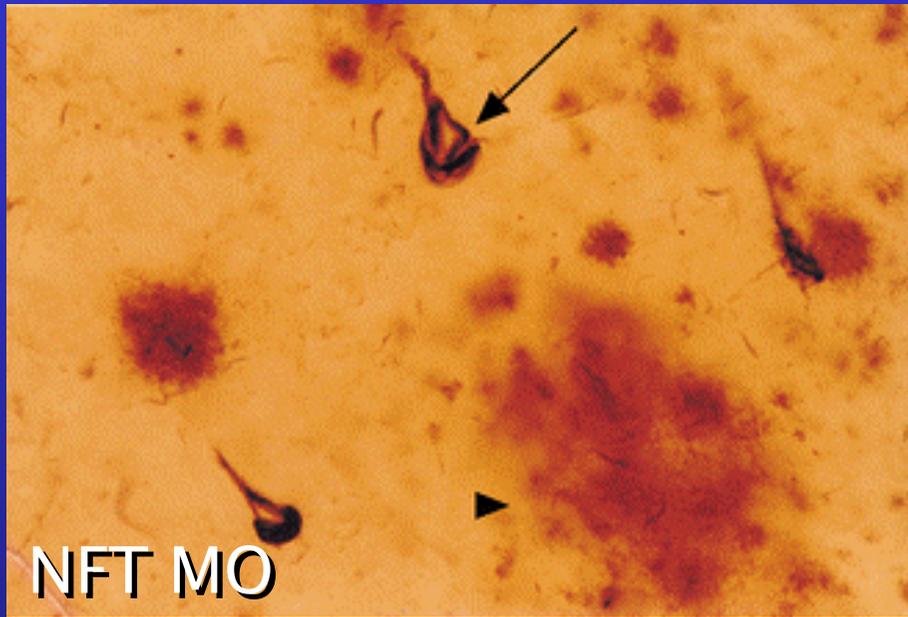
Reacción inflamatoria local

TANGLES NEUROFIBRILARES intracelulares

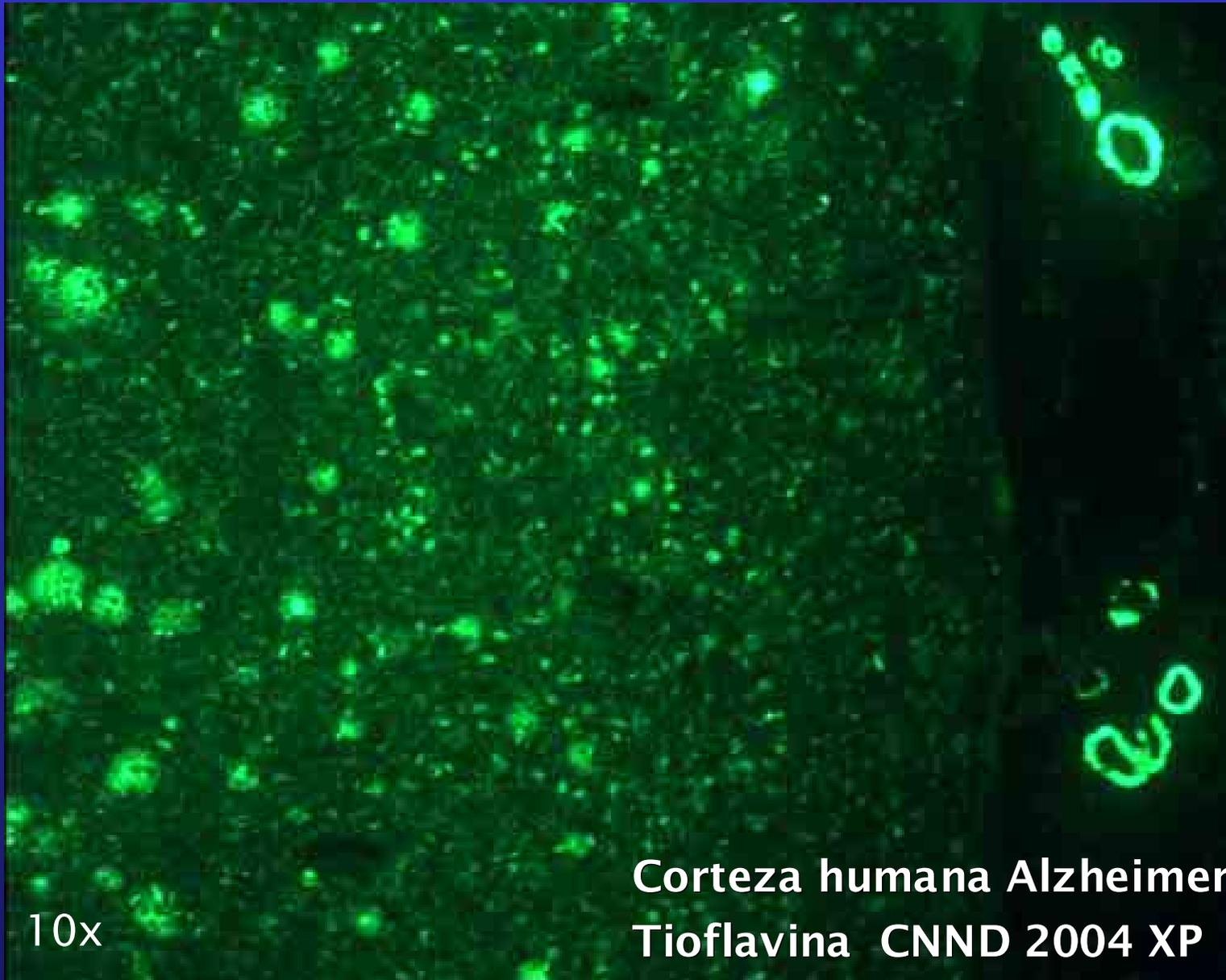


TANGLE NEUROFIBRILAR
AGREGADOS DE PROTEÍNA
tau intracelular





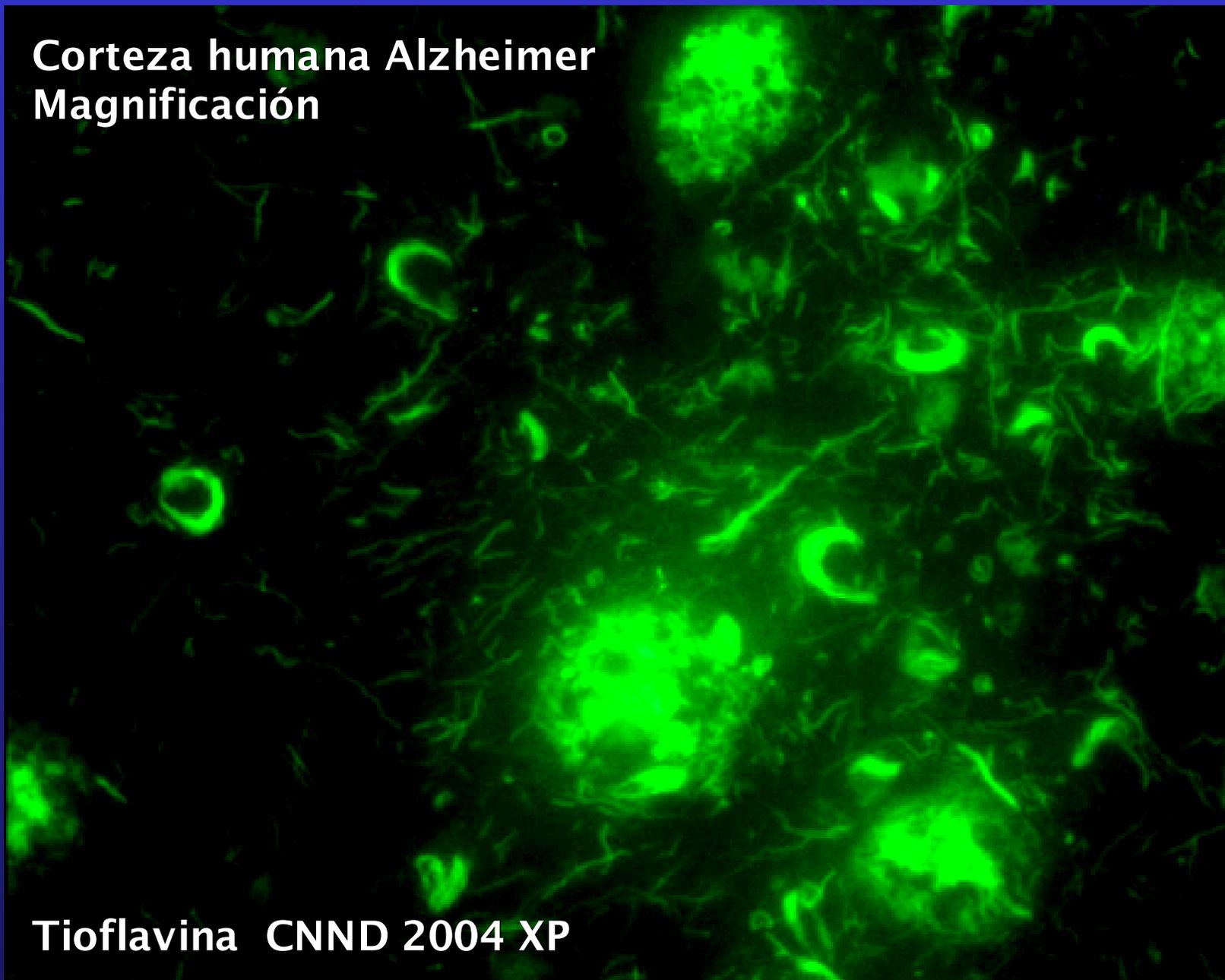
Filamentos helicoides pares (ME)



10x

Corteza humana Alzheimer
Tioflavina CNND 2004 XP

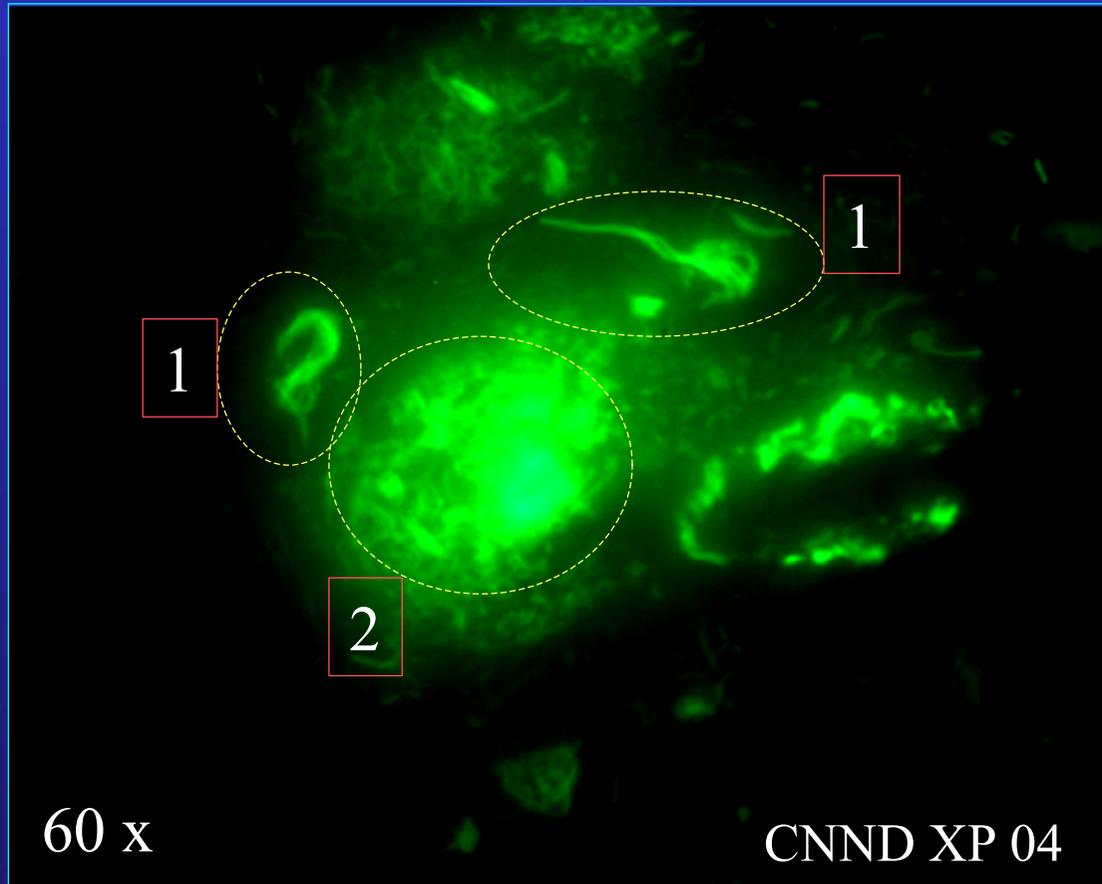
**Corteza humana Alzheimer
Magnificación**



Tioflavina CNND 2004 XP

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

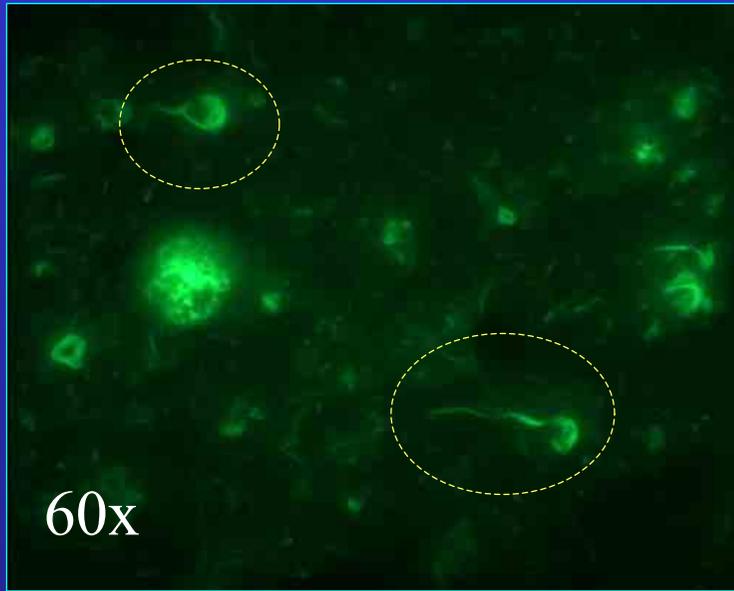
Corteza (Thioflavina)



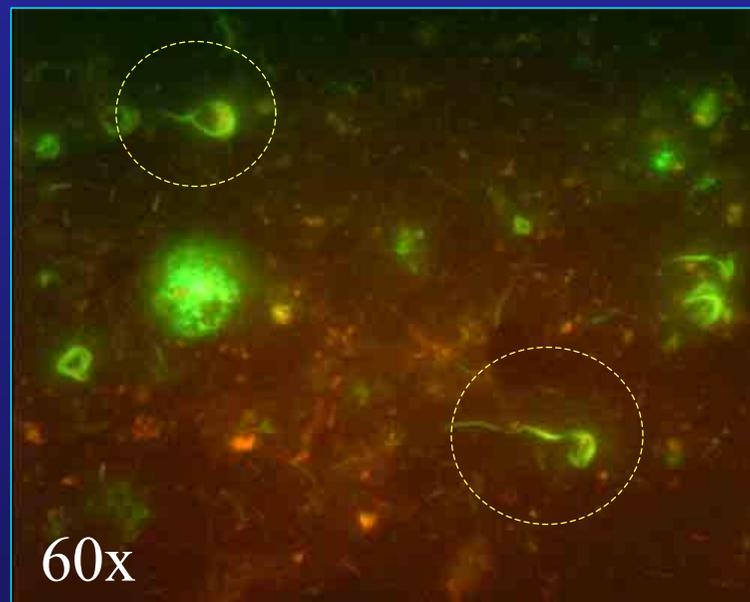
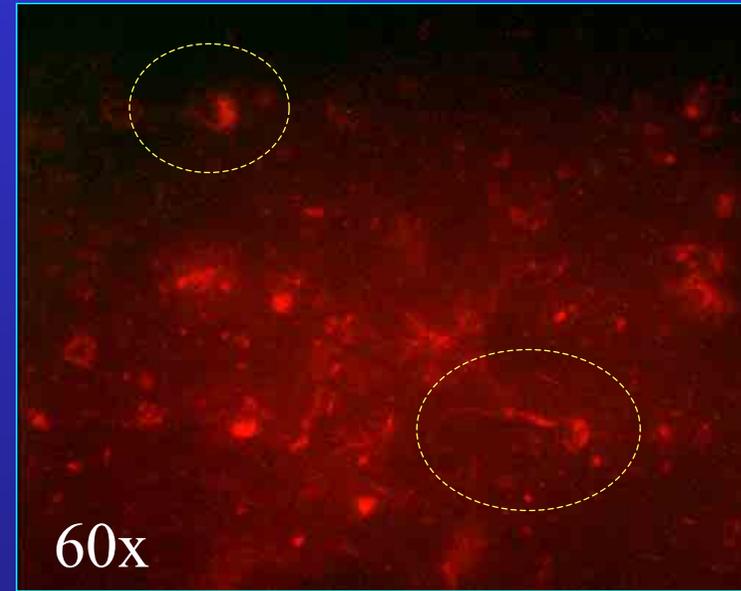
1. Tangle intracelular (proteína tau agregada)

2. Placa: β amiloide agregado

Thioflavina

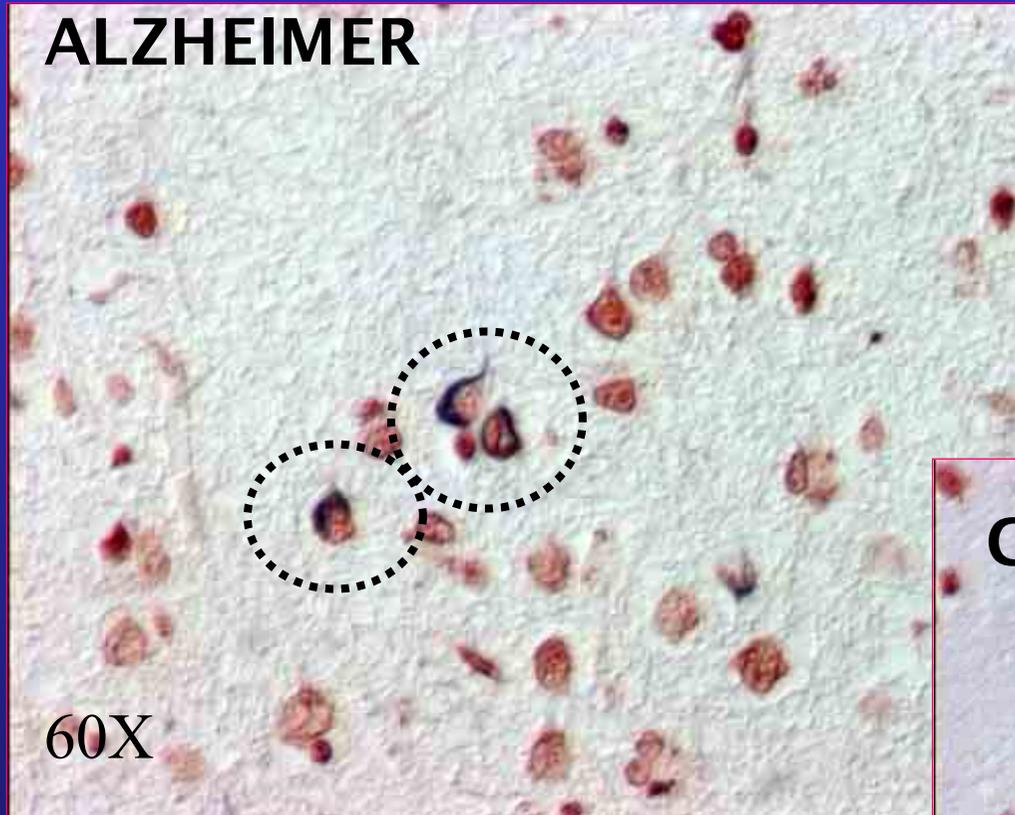


TG3 ANTI-FOSFO TAU Ser 231



XP 2004
Center Neurovirology
& Neurodegenerative
Diseases

ALZHEIMER



60X

Agregados de tau

**GALLYAS SILVER STAIN
CORTEZA (CNND XP 04)**

CONTROL



60X

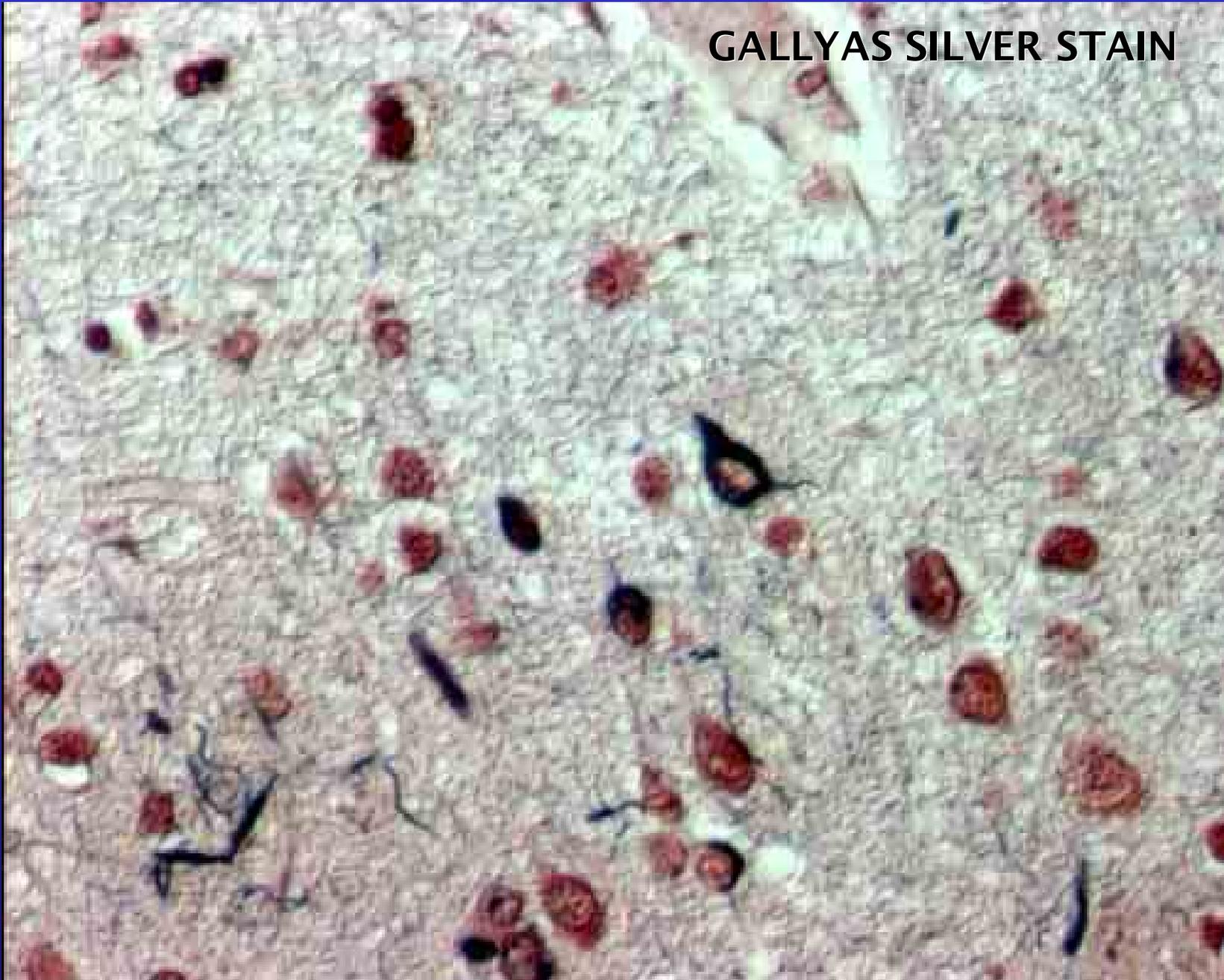


GALLYAS SILVER STAIN



GALLYAS SILVER STAIN

GALLYAS SILVER STAIN



GALLYAS SILVER STAIN



*Etiopatogenia

Agregación de proteínas

Excitotoxicidad

Inflamación

Estrés Oxidativo

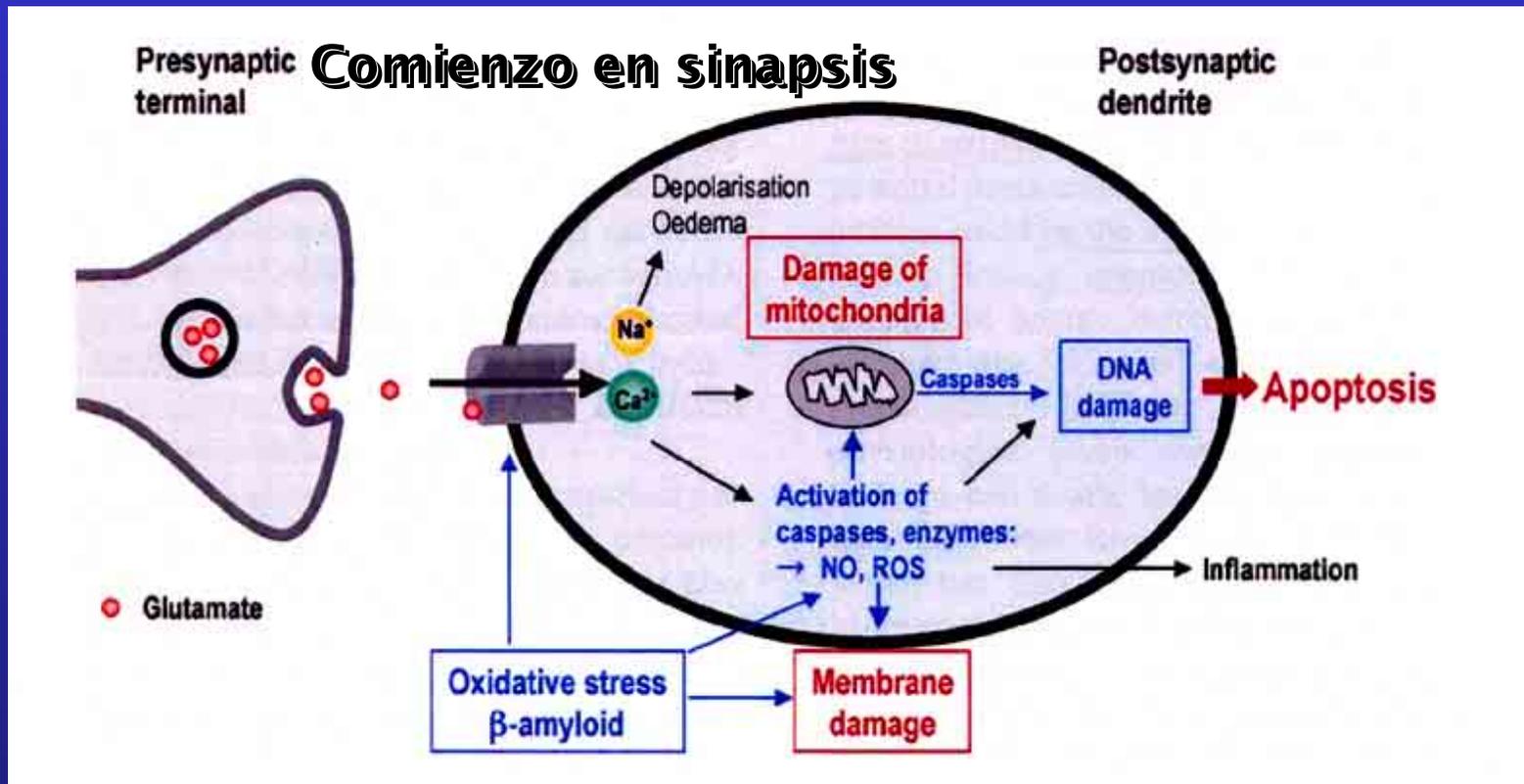
Disfunción mitocondrial

Resistencia a la insulina

Daño inicial en sinapsis

Hipotesis Amiloide

Hipótesis Tau



Acúmulo de β Amiloide

Excitotoxicidad
 Disfunción Mitocondrial
 Estrés oxidativo
 Apoptosis

HIPÓTESIS AMILOIDE EN ALZHEIMER

Formas FAMILIARES autosómicas

Missense mutations in the APP or Presenilin 1 or 2 genes



Increased A β 42 production throughout life



Formas “ESPORÁDICAS”

Failure of A β clearance mechanisms
(e.g., inheritance of ApoE4; faulty A β degradation, etc)



Gradually rising A β 42 levels in brain



Accumulation and oligomerization of A β 42 in limbic and association cortices



Subtle effects of A β oligomers on synaptic efficacy



Gradual deposition of A β 42 oligomers as diffuse plaques



Microglial and astrocytic activation
and

Altered neuronal ionic homeostasis; oxidative injury



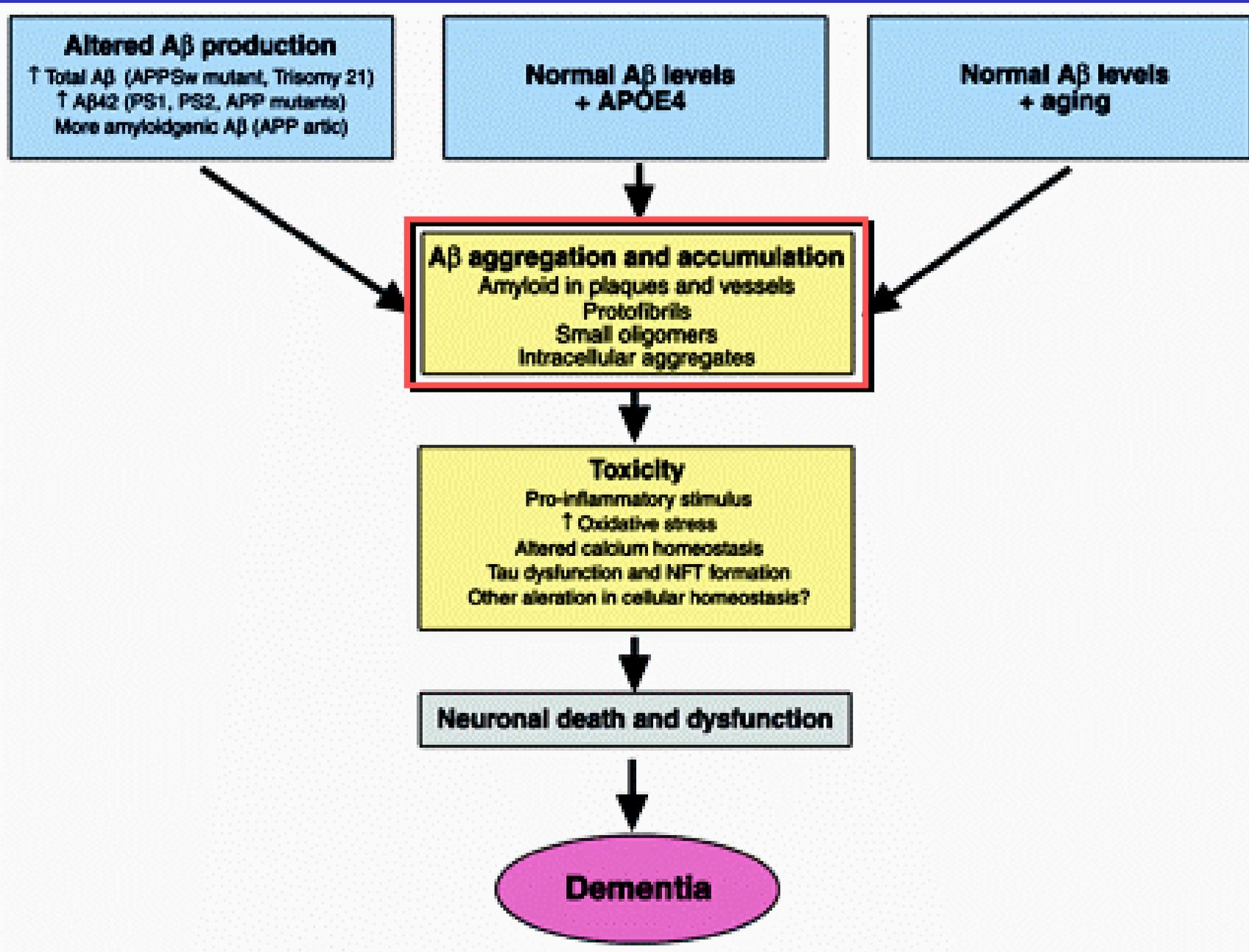
Altered kinase/phosphatase activities \Rightarrow tangles



Widespread neuronal/synaptic dysfunction and
Some neuronal loss with neurotransmitter deficits



COMIENZO DE SÍNTOMAS DE DEMENCIA



Patogénesis con beta amiloide

1. Aumento de producción amiloide beta
2. Aumento de agregación
3. Disminución de la depuración
4. Activación local de microglia y astrocitos,
5. Inflamación, productos tóxicos, daño y muerte neuronal, inicio en sinapsis ?

Administración icv de
A β oligómeros solubles
a ratas

produce
déficit cognitivo
(conducta operante)
Rápido, potente y temporal!!!

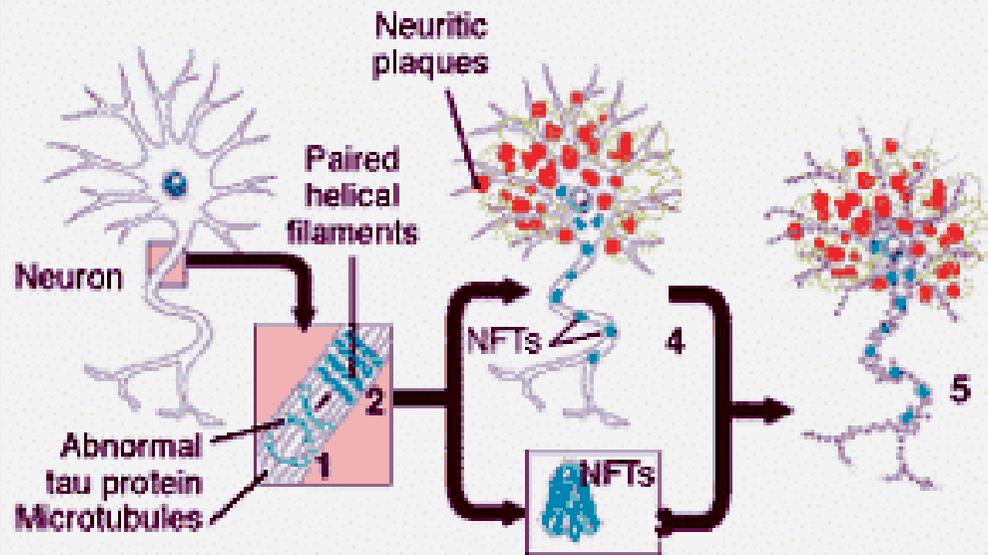
Nat Neurosci 2005 8: 79-84

Sin embargo,

Hay cuerpos de inclusión,
tangles neurofibrilares o placas seniles
que pueden estar **presentes en
ancianos asintomáticos!!!**

No se sabe si esos cambios ocurren
normalmente o si reflejan un estado
presintomático de la enfermedad

Tau Hypothesis



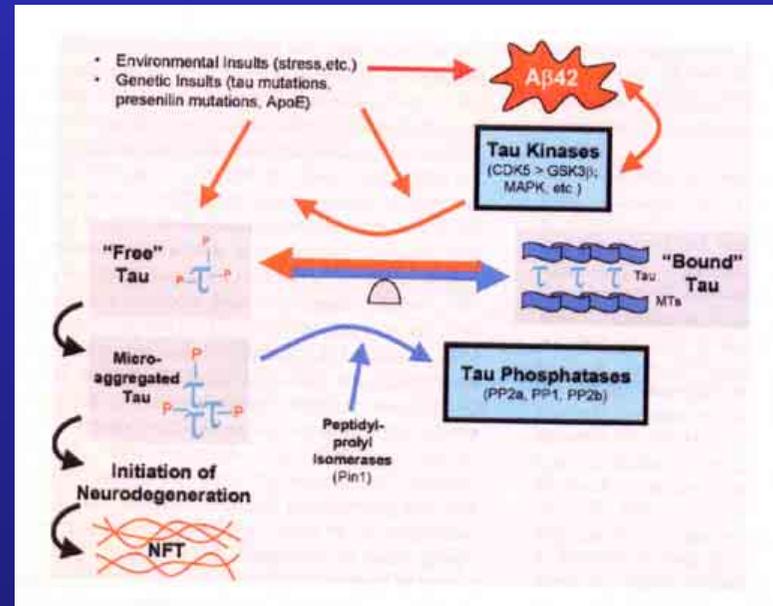
1 Phosphate accumulation on tau protein leads to development of paired helical filaments

2 Paired helical filaments accumulate in neuron

3 These develop into NFTs, which build up in the neuron, disrupting function

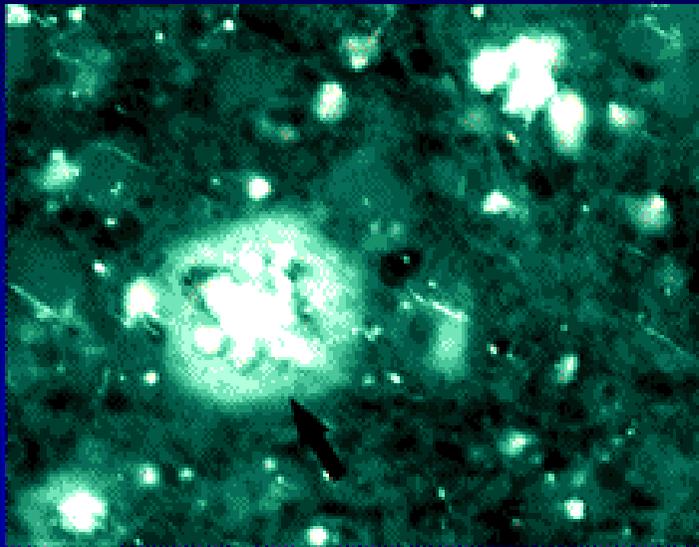
4 Abnormal tau protein and paired helical filaments also promote development of neuritic plaques

5 The neuron eventually dies

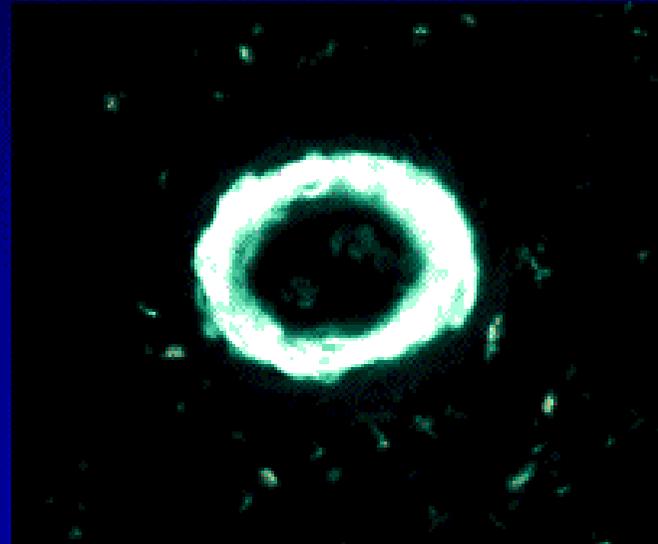


***Mutaciones en Alzheimer**
Modelos animales
APP, PS, tau

Alzheimer es una amiloidosis
Glennner en 1984 determinó la secuencia del
principal componente del amiloide, el péptido A β y
predijo que estaría en el cromosoma 21, pues en la
Trisomia 21 hay mucho A β

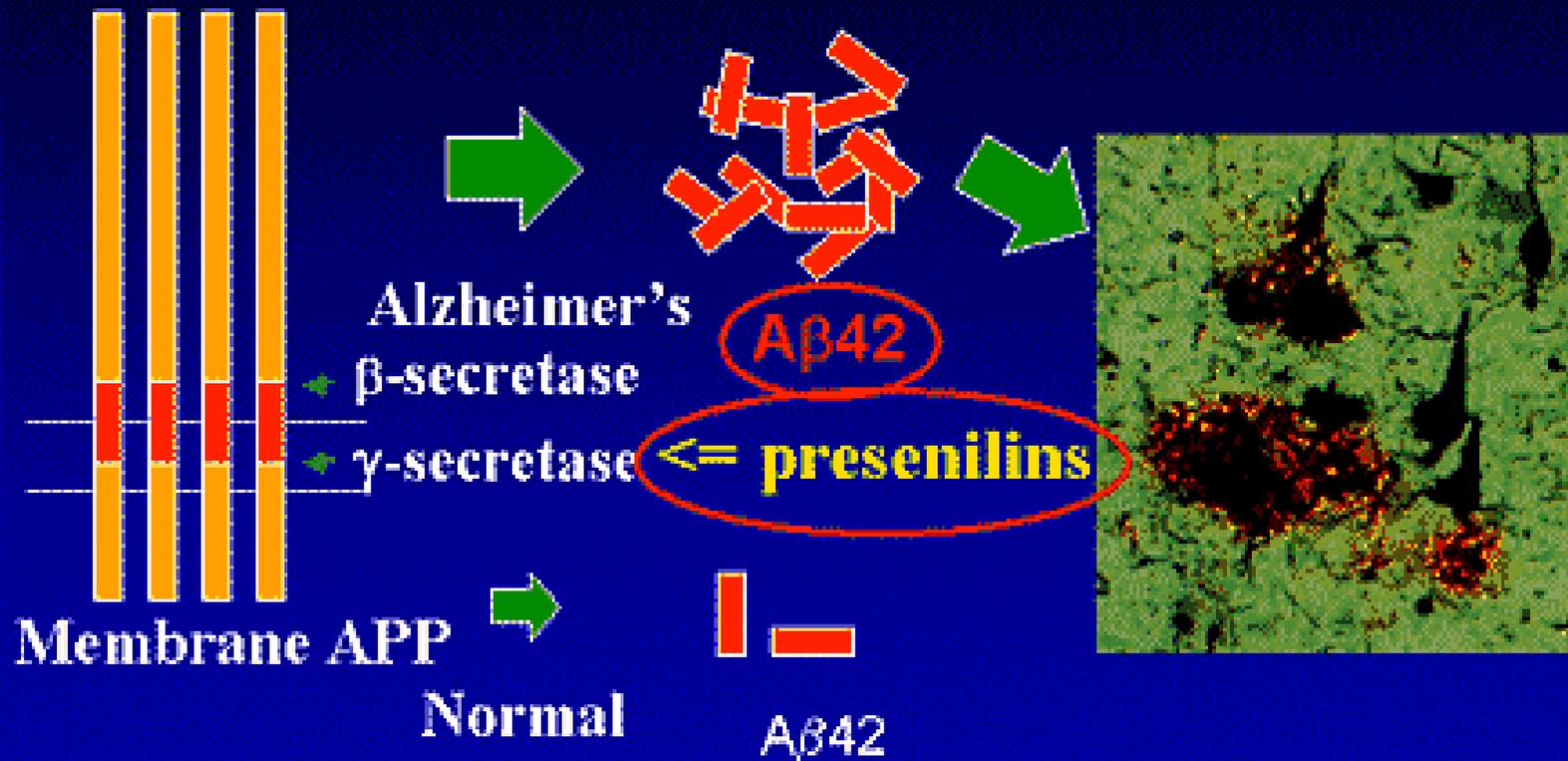


Placa senil

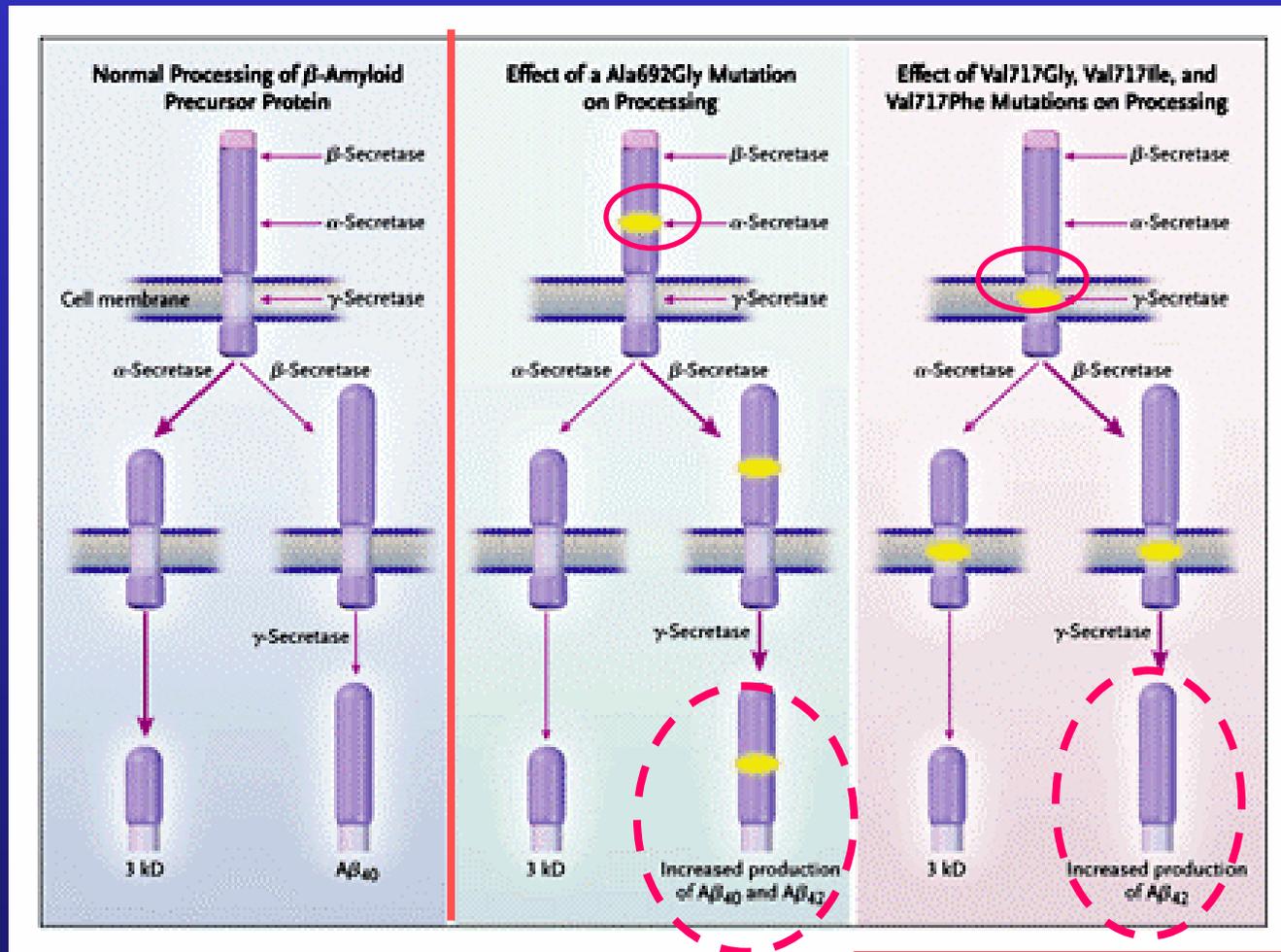


Vaso cerebral con amiloide

En 1987 se identificó el gen APP como el primero en relación con AD
En 1990-92 se encontraron mutaciones en gen APP
En 1995 se encontraron mutaciones en genes de presenilin



Clivaje NORMAL de APP Clivaje alterado α o γ

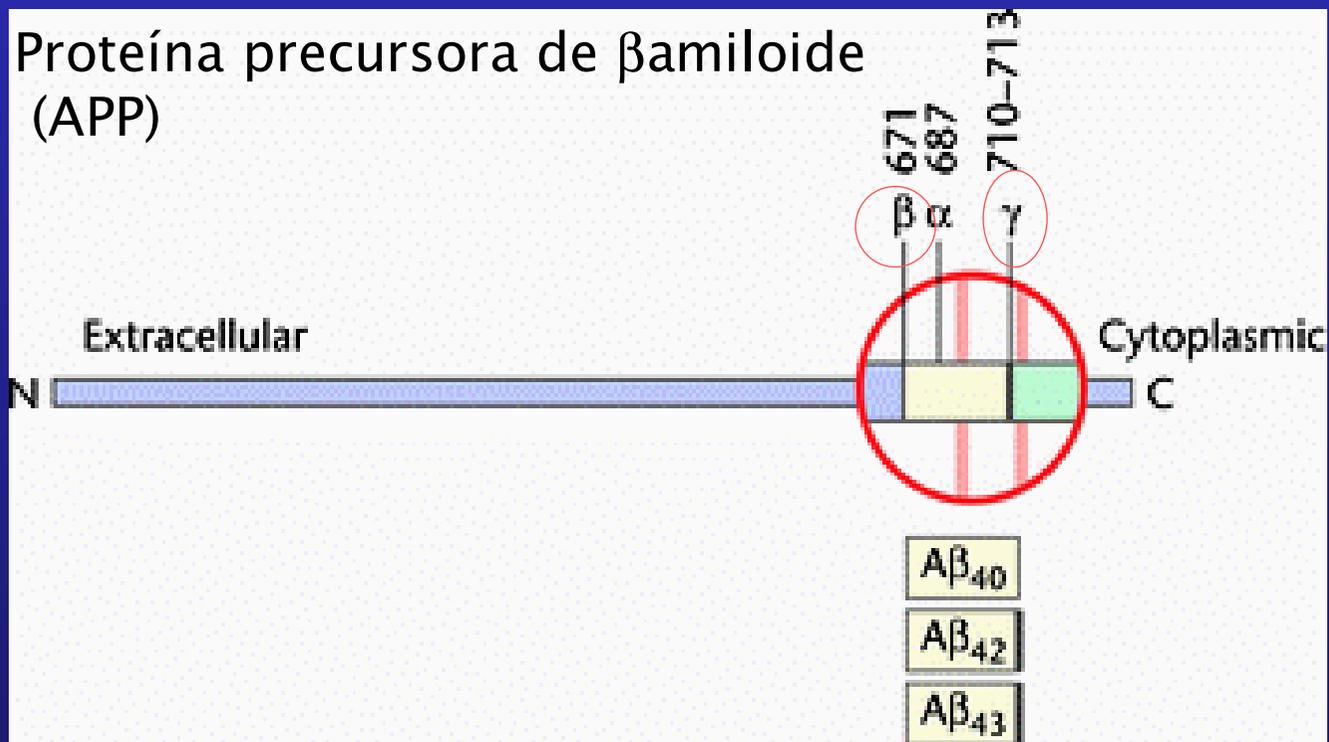


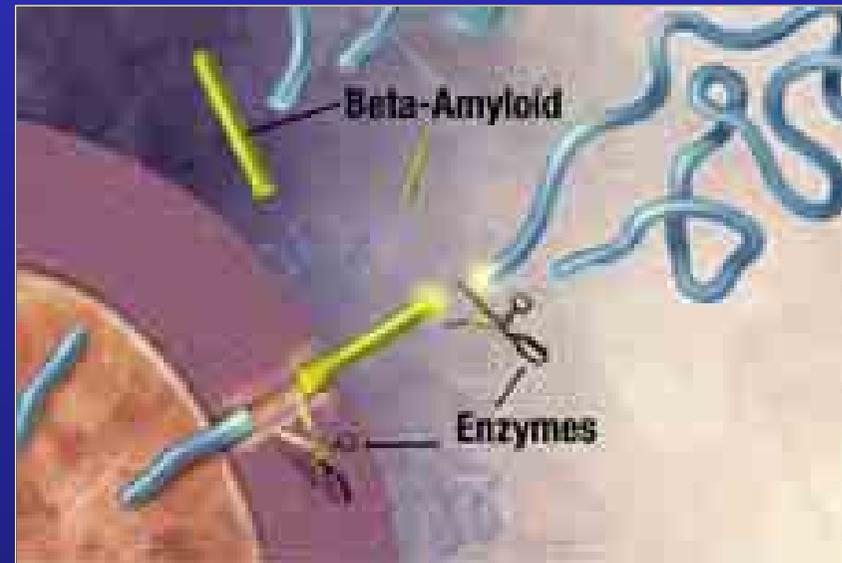
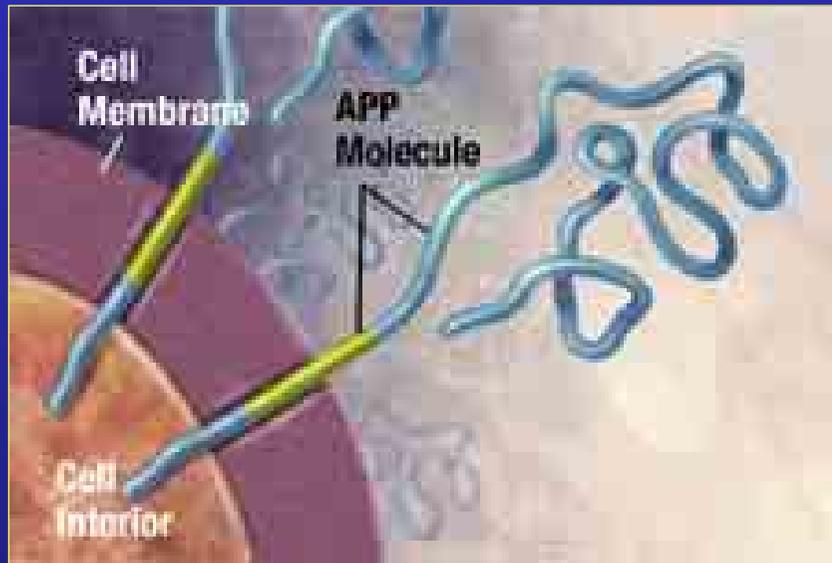
Aumento de $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$

Aumento de $A\beta_{42}$
Péptido tóxico

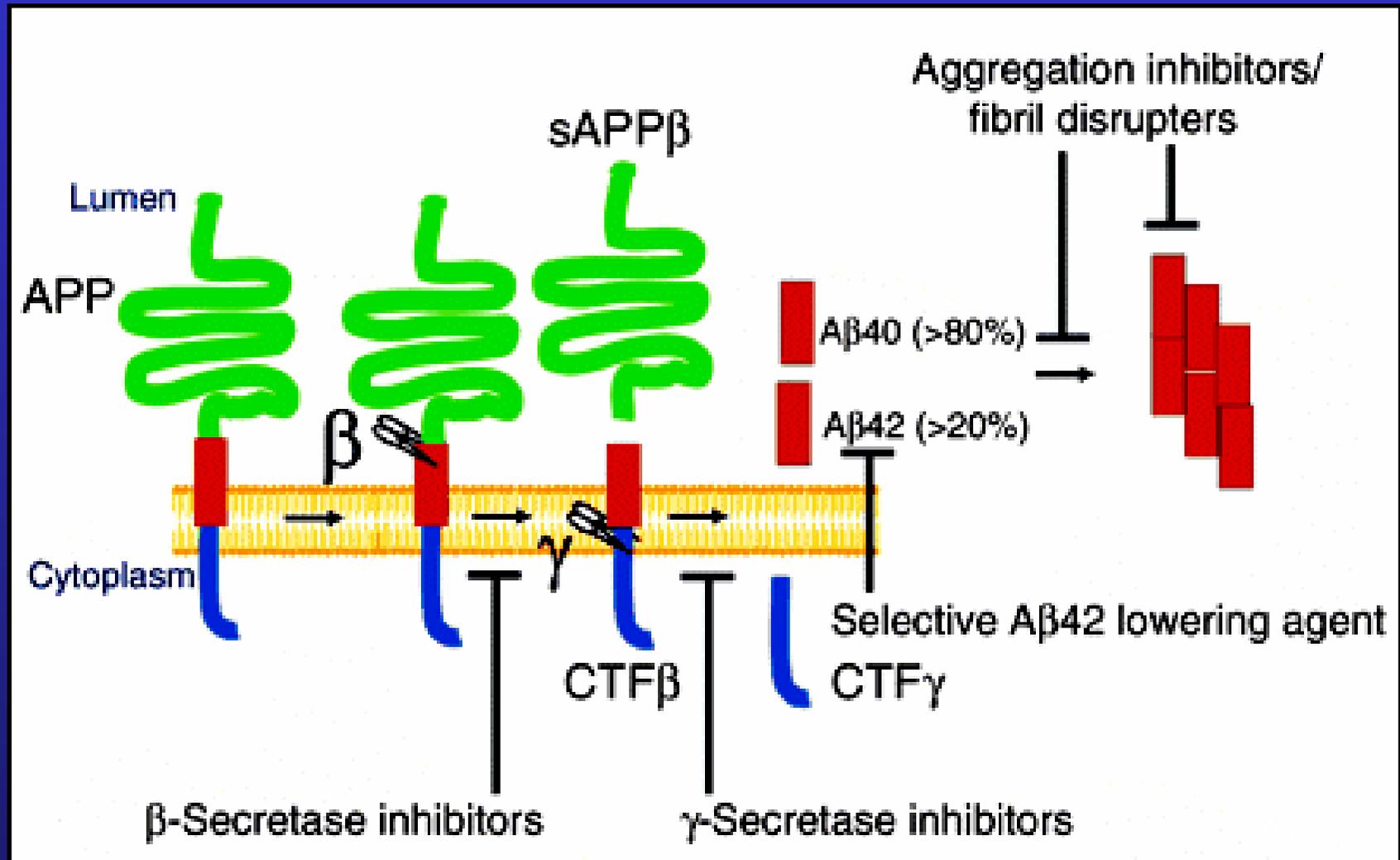
Genética de Alzheimer

Mutaciones APP





**De proteína precursor de amiloide (APP)
a Beta amiloide ($A\beta$)**

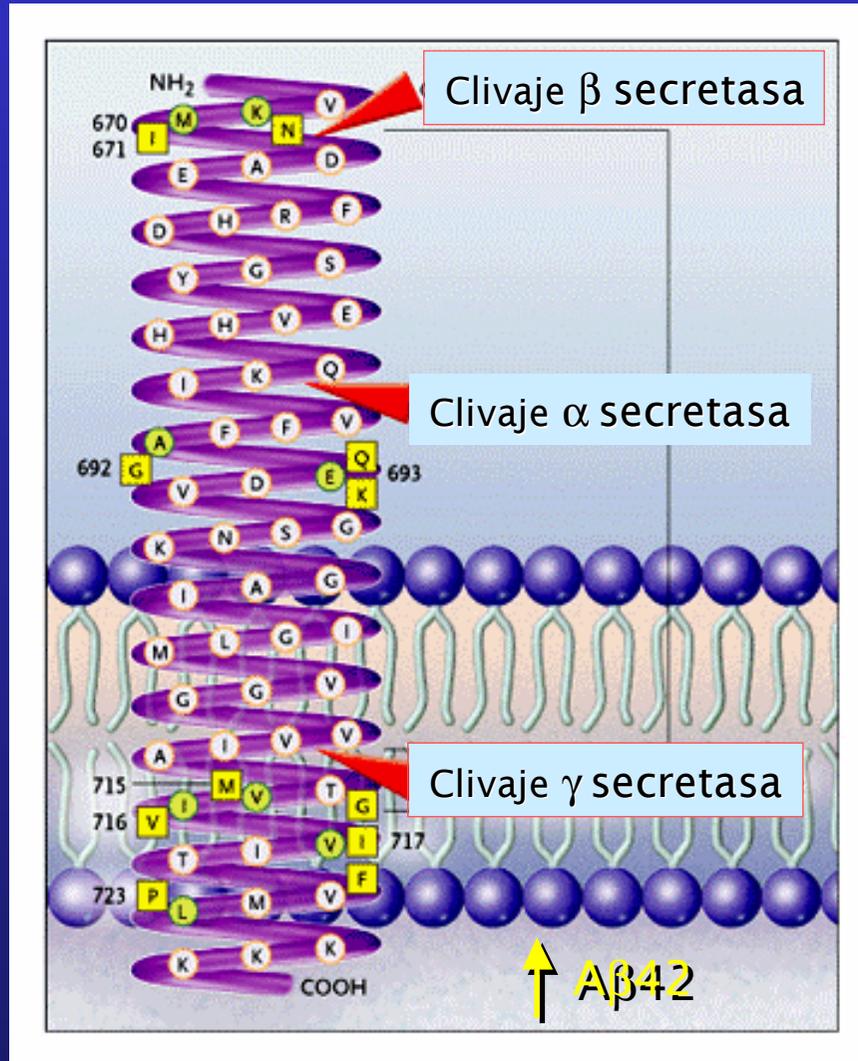


Síntesis, clivaje y agregación de of beta amiloide (Aβ)

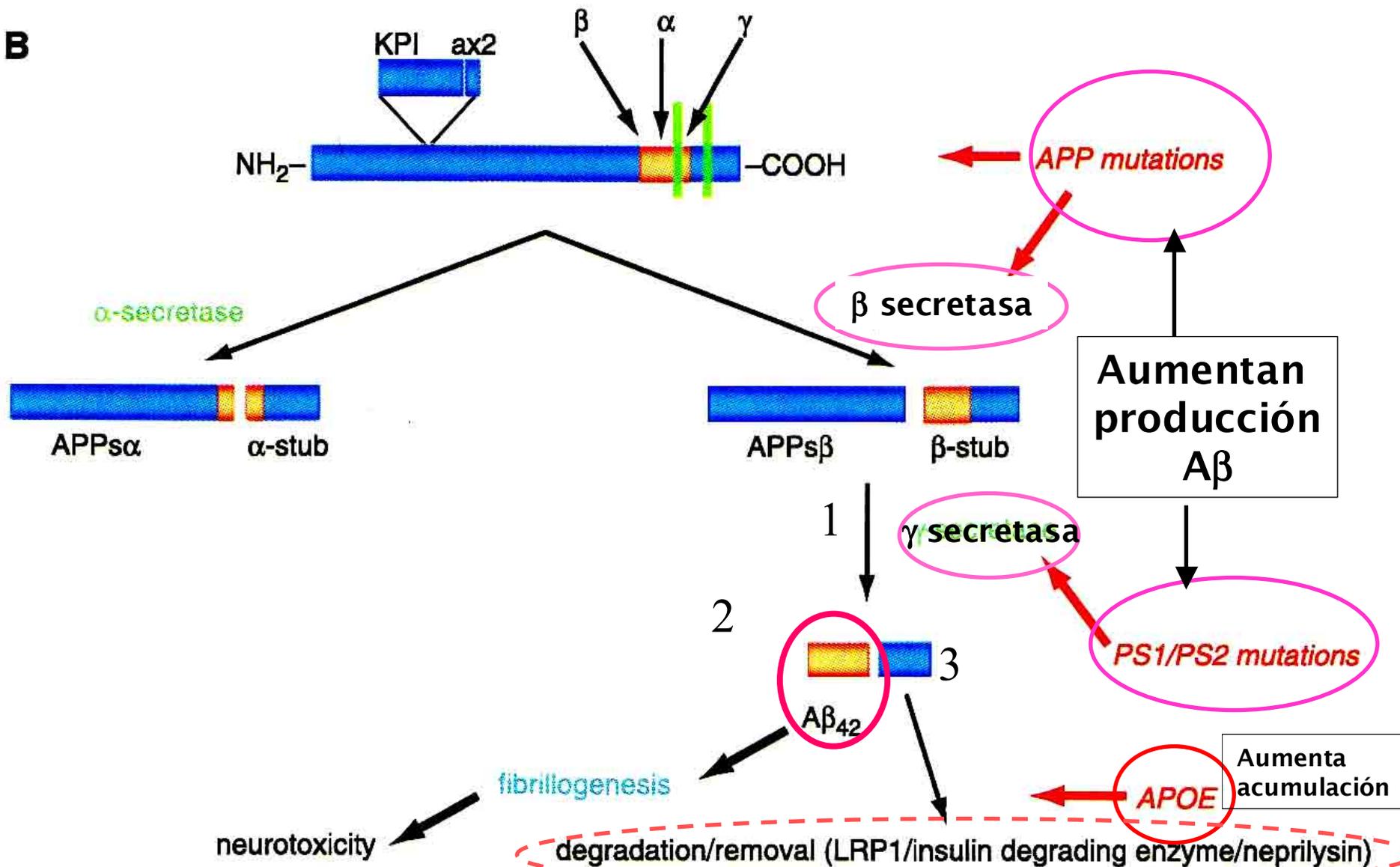
Mutaciones APP

Resíduos alterados (amarillo) a consecuencia de mutaciones cerca de los sitios de clivaje.

Las mutaciones llevan a acumulación del péptido tóxico $A\beta_{42}$



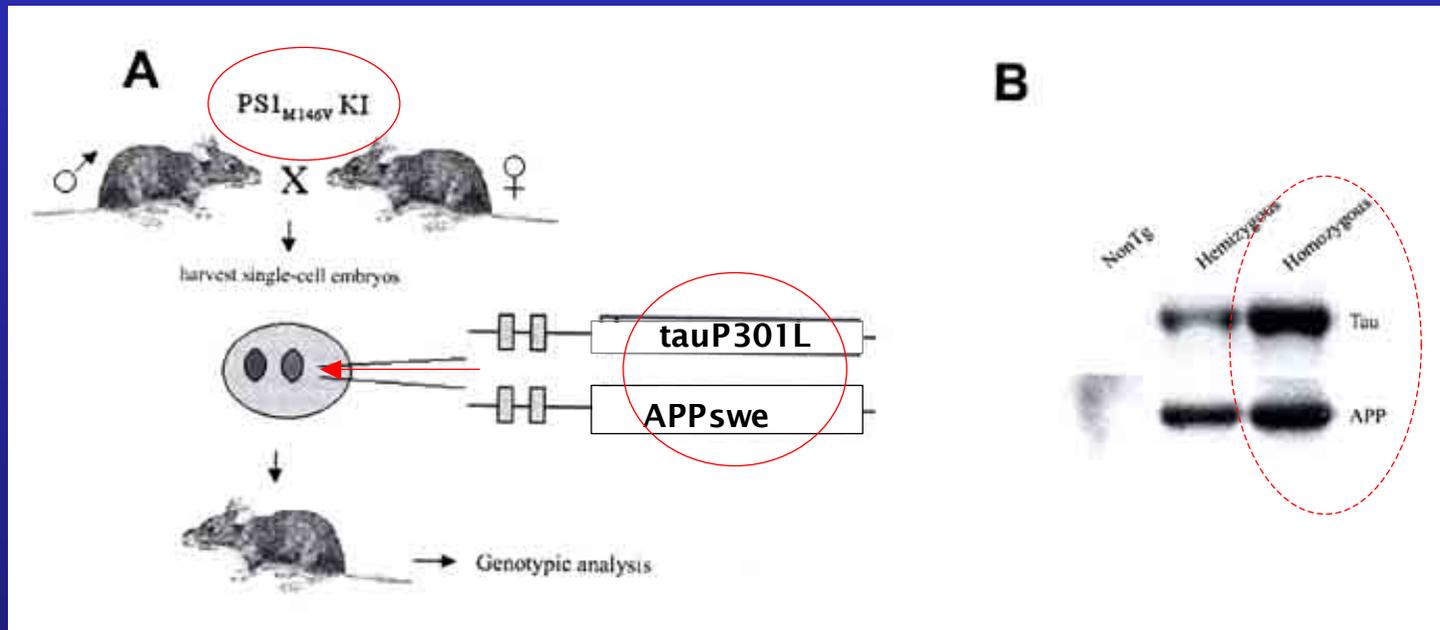
B



Todos los genes conocidos de Alzheimer afectan el “ciclo de vida” de A β

Gene (Location [Mb]) ^a	Genetic mechanism	Biochemical phenotype
APOE (19q13 [50 Mb])	<u>LOAD</u> : risk association ($\epsilon 4$ -allele)	a) \downarrow A β -aggregation b) \downarrow A β -clearance
APP (21q21 [26 Mb])	<u>EOFAD</u> : AA-change ($n=10$ mutations ^b) <u>LOAD</u> : mostly neg. association findings	a) \downarrow A β_{42} /A β_{40} ratio b) \downarrow A β -generation/A β -aggregation
PSEN1 (14q24 [72 Mb])	<u>EOFAD</u> : AA-change ($n=135$ mutations ^b) <u>LOAD</u> : pos/neg association findings	\downarrow A β_{42} /A β_{40} ratio
PSEN2 (1q42 [224 Mb])	<u>EOFAD</u> : AA-change ($n=10$ mutations ^b) <u>LOAD</u> : only neg. association findings	\downarrow A β_{42} /A β_{40} ratio

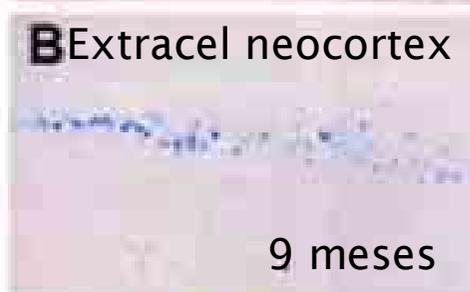
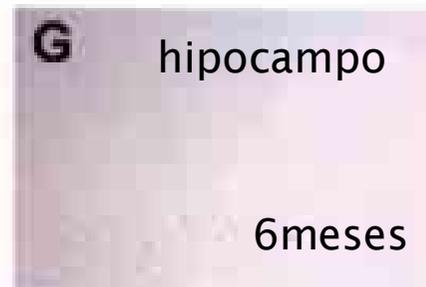
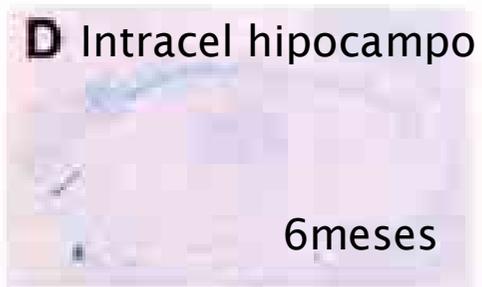
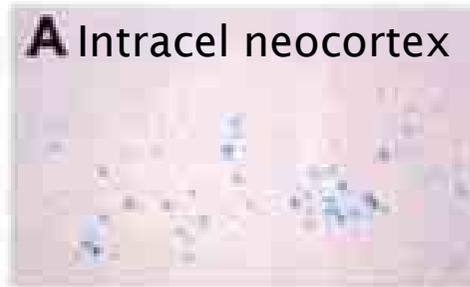
Generación de Modelo Triple Transgénico de Alzheimer



Inyección de 2 independientes transgenes de APP_{Swe} y tau_{P301L} en embriones unicelulares de ratones mutantes homocigotos PS1M146V

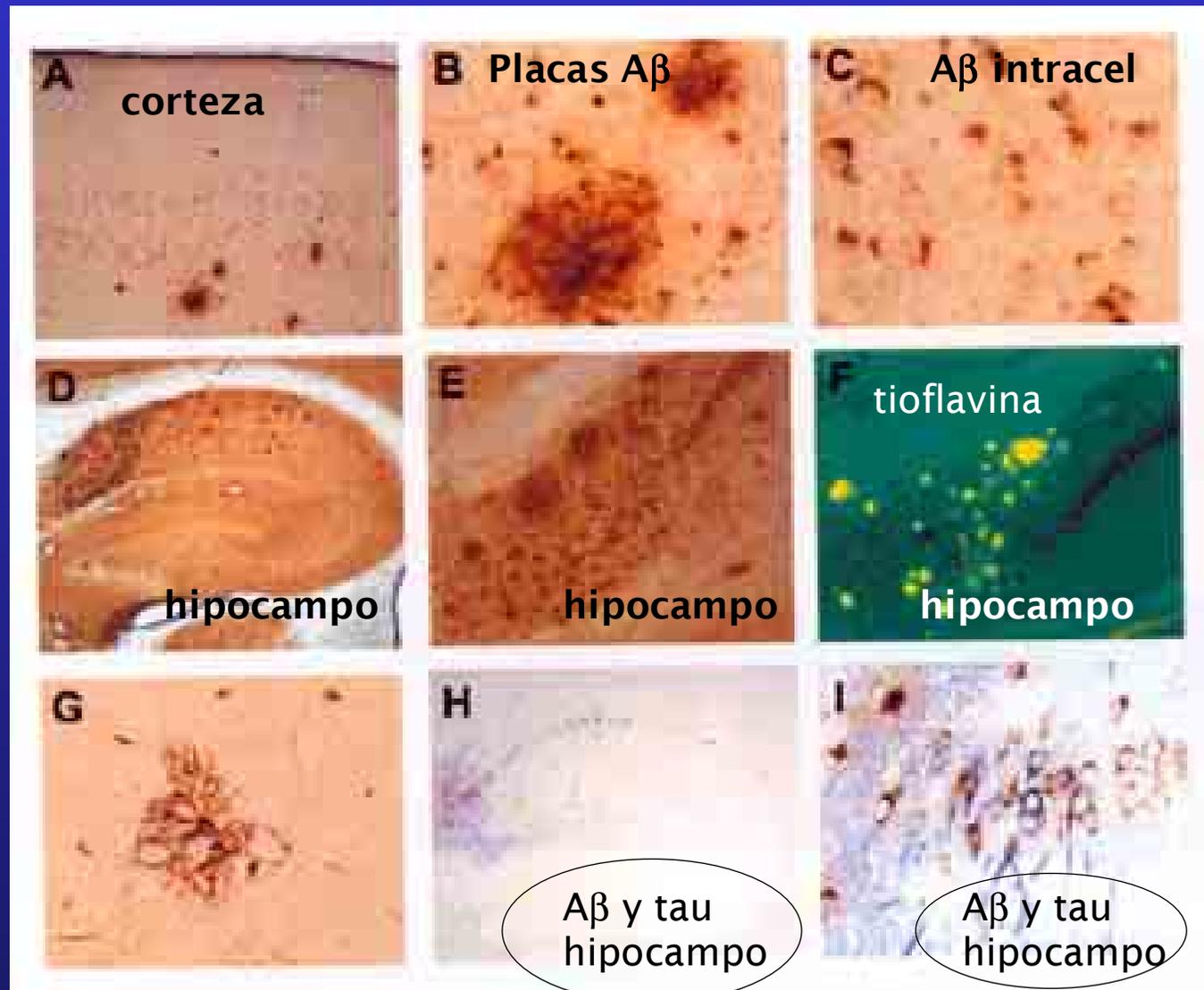
Depósitos A β preceden

Patología tau

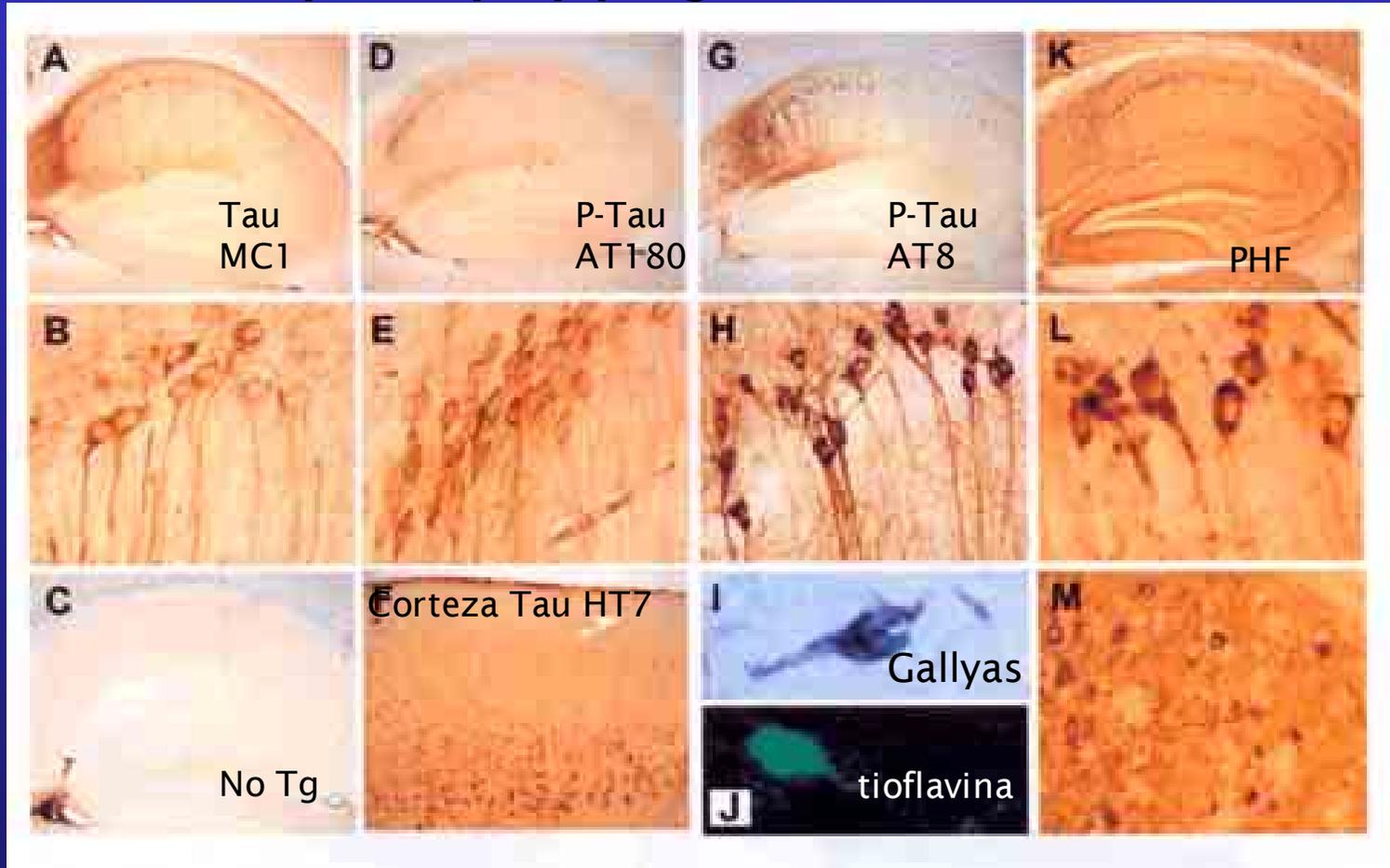


Aparecen primero depósitos de A β que de tau,
primero intracelular y
primero en corteza

Depósito A β se inicia en corteza y luego hipocampo

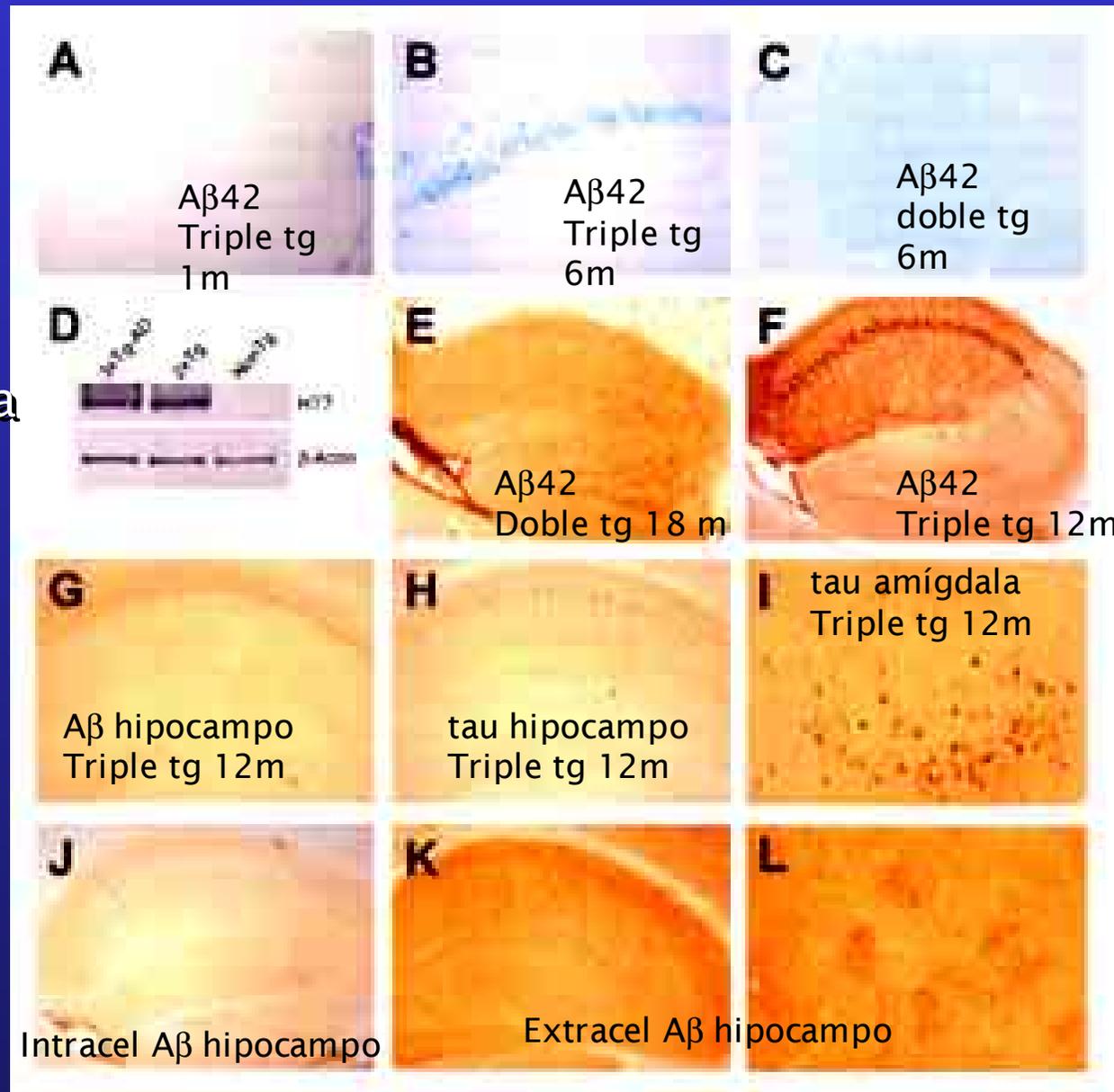


Ovillos neurofibrilares se inician en hipocampo y progresan a la corteza



Intraneuronal
A β subyace a la
disfunción
sináptica

Alteración de
LTP antes de
depósitos
extracelulares



Este modelo Triple Tg desarrolló:

1. Placas y ovillos
2. Primero depósito A β intracelular en corteza y luego hipocampo
3. Luego depósitos extracelulares de A β
4. Luego tau intracelular en hipocampo que progresa a corteza
5. Estos triple Tg exhiben déficits en LTP asociado con inmunoreactividad A β intracelular, antes de que haya depósitos extracel de A β y ovillos por lo tanto,
6. La **disfunción sináptica parece preceder a la formación de placas y ovillos**

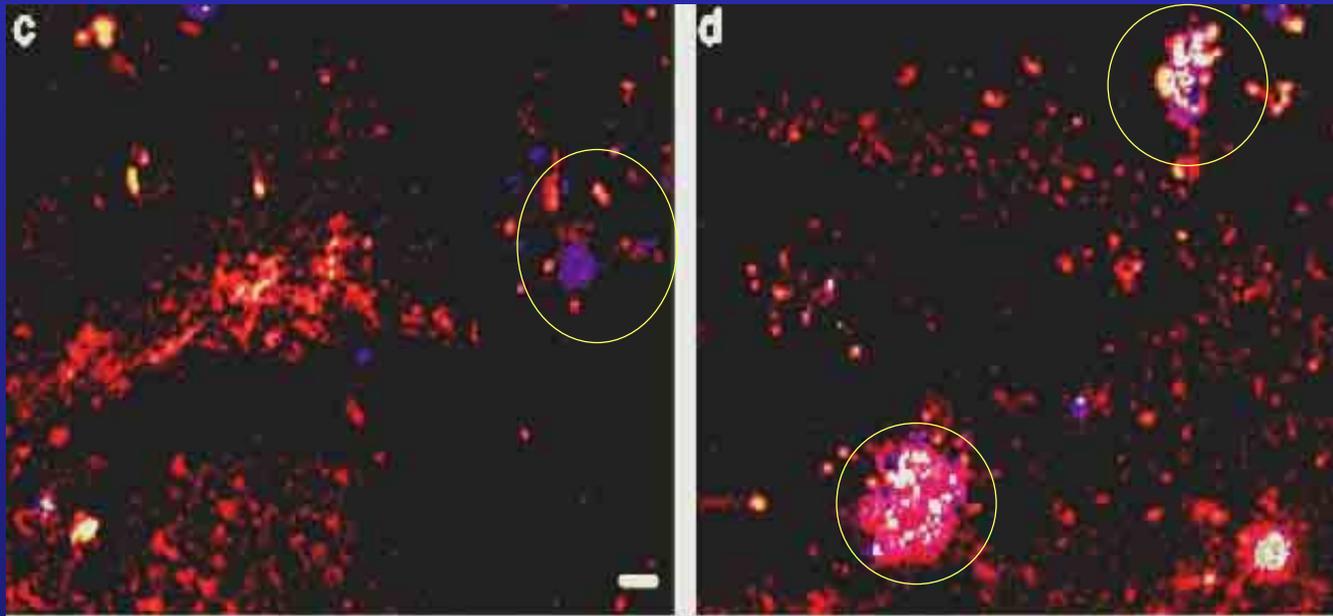
Modelos animales para desarrollo de NFT

- * El descubrimiento de **mutaciones de tau** ha permitido el desarrollo de modelos animales de NFT
- * La mutación **P301L** de tau, es la causa más común de FTDP, provoca la desestabilización de tau y su agregación
- * La mutación **P301L** se ha usado para desarrollar en ratones modelo para estudiar tauopatías humanas (uso de rAAV para llevar transgenes)
- * Los NFT han sido difíciles de estudiar porque rara vez se desarrollan en subprimates

- * **Uso de Virus Adenoasociados (AAV)**
para generar rápido patología
neurofibrilar en ratas adultas por
transferencia a **células somáticas**
- * **Combinando transgenes:** Se aplica el vector
a ratones con línea transgénica amiloide

La combinación de mutaciones APP/PS y tau acelera la formación de NFT

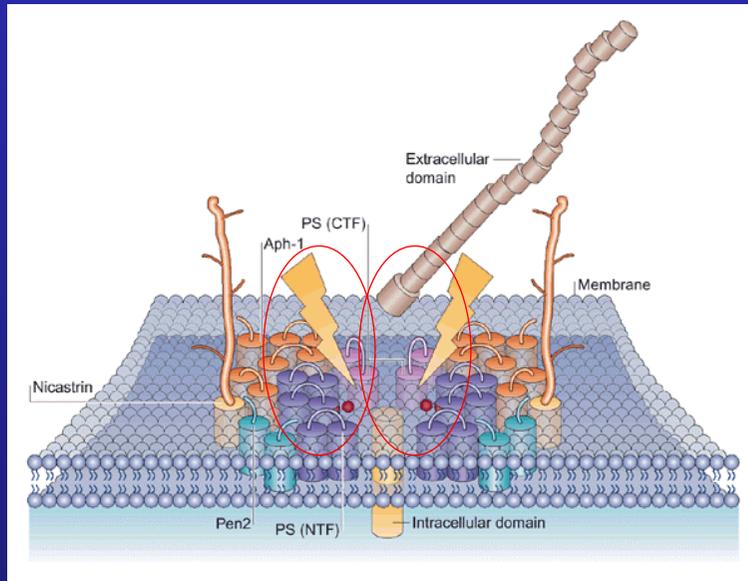
Anti-NFT (red)
6E10 staining
against amyloid
(blue)
after Tau
AAV injections



Plaques near
Tau AAV
injections
surrounded
by rings
of anti-NFT

Expresión de tau en hipocampo de
ratones doble transgénicos PSI/APP

Mutaciones PS1, PS2 las más comunes en Alzheimer familiar



Dímero Presenilina
Forma parte del complejo de γ secretasa que cliva APP,
Parece ser la verdadera proteasa
Regula proteólisis intramembrana
Regula Homeostasis Ca^{++} intracel

PS mutantes aumenta $A\beta_{42}$

Modelos Alzheimer por transferencia de transgenes a células somáticas utilizando rAVV como Vectores

Tema de otra serie de seminarios...

CNND 2004 XP

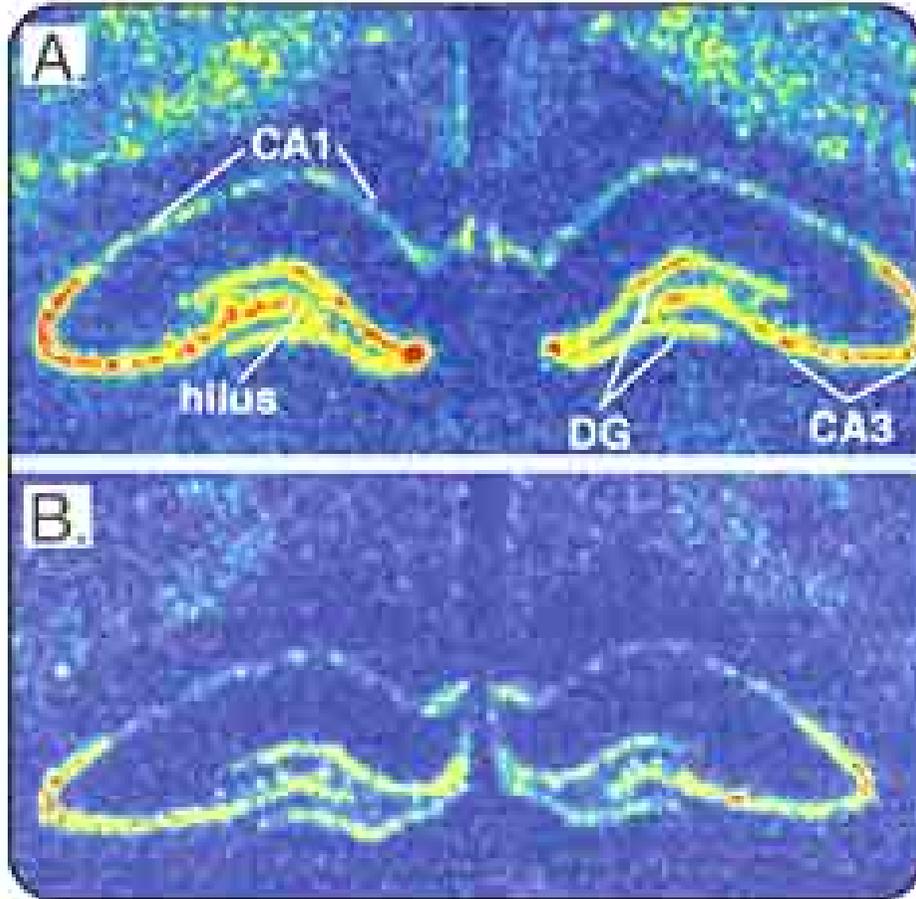
- 1- Tau mutada P301L
- 2- BDTK
- 3- Tau + BDTK

Se espera que la combinación de tau mutada y kinasa que aumenta fosforilación de tau acelere la formación de NFT!

Tratamiento racional en base a la patogenia

1. Antinflamatorios: Ibuprofen, Indometacina
2. Antioxidantes: vitaminas E y C
3. Bloqueadores de Receptores NMDA
4. Quelantes
5. Drogas para aumentar la NT afectada:
ACh, 5-HT, NE
6. Dieta antioxidante, baja en grasas y antihiperinsulinismo, suplementos de DHA y ARA!!
pruebas con curry (curcumin) en ensayos clínicos
7. Ejercicio mental y físico
8. NO cigarrillo (APOE)
9. Inhibidores de secretasas

EL EJERCICIO AUMENTA NIVELES DE Brain derived neurotrophic factor (BDNF)



EJERCICIO

hipocampo

Tratamiento actual sintomático

1. Inhibidores de AChE para aumentar T. ACh

Donepezil

Rivagstigmine

Galantamina

2. Bloqueadores de R. NMDA

Memantine NAMENDA

3. Combinación de Memantine + Donepezil

4. Psicotrónicos

*** FUTURO EN ALZHEIMER**

1. Detección de individuos a riesgo
2. Detección precoz de la enfermedad
marcadores bioquímicos y de imágenes
3. Tratamiento molecular en base a etiopatogenia- ideal modificador del curso de la enfermedad
4. Neuroprotección: suplementos de DHA y ARA, curcumin (curry)

OMEGA 3



Sardinas, macarela,
Salmon, atún

Dietas enriquecidas con DHA
omega-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid
en ratones viejos modelo de Alzheimer redujeron:

Amiloide beta en 70%!!!

40-50% los depósitos de placas en hipocampo y corteza
parietal!!

Estas dietas pueden ser protectoras contra la producción,
acumulación y potencial cascada tóxica de péptido
Amiloide beta

J Neurosci. 2005 Mar 23 25 (12) 3032-40
Greg M Cole



linasa

CURCUMIN (curry)



Pigmento amarillo fenólico del curry es potente antiinflamatorio y antioxidante que puede suprimir el daño oxidativo, inflamación, déficit cognitivo y acumulación de amiloide en modelos de Alzheimer.

Curcumin se enlaza a amiloide beta e impide su acumulación y formación de fibrillas y de oligómeros.

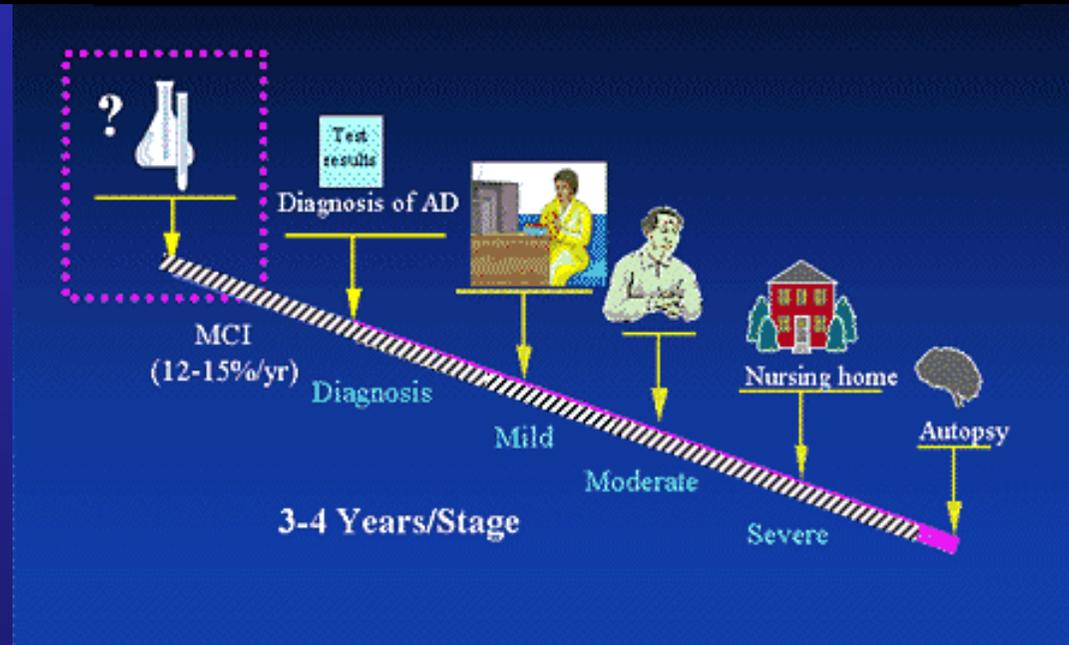
Estos resultados son base para su uso en ensayos clínicos para prevenir o tratar Alzheimer!!

J Biol Chem 2005 Feb 18 280 (7) 5892-901

Greg M. Cole

En la **India** las tasas de incidencia de Alzheimer son las **más bajas del mundo!!!**

Tratamiento modificador de la Enf. es lo que se espera lograr en futuro



Enfoque genético de la enfermedad

Identificar variantes genéticas asociadas con Enf.



Demostrar enlaces funcionales entre variantes genéticas y patología

Establecer perfiles genéticos para identificar individuos a alto riesgo

PREDICCIÓN PRECOZ

Desarrollar estrategias novedosas para intervenir en el proceso de enfermedad

PREVENCIÓN PRECOZ

IDEAL:

1. Diagnosticar cambios **ANTES** del deterioro cognitivo
2. SE ANTICIPA *Screenings* con imágenes cada 5 años en >50 años

En sujetos 20-39 años a riesgo se encontró patrones cerebrales de Alzheimer, así que hay **CAMBIOS 20-30 años ANTES** del diagnóstico!!!!

Cada paciente debería tener un estudio de imágenes , pero cuál??

CT con y sin contraste para comenzar

PET con sondas adecuadas ^{18}F DG, ^{11}C ligando para amiloide

SPECT menos resolución pero para muchos individuos

MRI para ver atrofia en hipocampo con sonda unida a gadolinio

- * Determinación del gen APOE4 ????
- * Determinación de niveles de oligómeros A β ???
- * Determinación de proteína amenaza neuronal NPT
- * Los resultados discriminarán a los pacientes????

Chequear enlace con:

Diabetes

Hiperinsulinismo

Obesidad

Hiperlipidemia

Enfermedad cardíaca isquémica???

Continua Parkinson....



La ciencia y la caridad