

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



Demencia

parálisis

Movimientos

α synuclein

anormales

corteza

huntingtin

Ganglios basales

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 Trinucleótidos

- Huntington
- Ataxias espinocerebelares
- Ataxia de Friedreich

ALZHEIMER

proteínoopatias A β
tauopatía

PARKINSON

synucleínoopatias

HUNTINGTON

repeticións de
trinucleótidos

ALS

proteínoopatía

Enfermedades
según sus
características moleculares

Diferentes categorías pueden juntarse
por un
defecto común

Probablemente podrán tener
una
terapéutica común

1. Enf. FAMILIAR (La minoría de casos)

2. Enf. ESPORÁDICA (La mayoría de casos)

Causa desconocida

?????

Combinación
factores genéticos y ambientales

??????

ENFERMEDAD DE PARKINSON

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

Michael Fox

Actor en:
Family Ties,
Back to the Future,
Doc Hollywood,
Spin City



PARKINSON a los 30años!

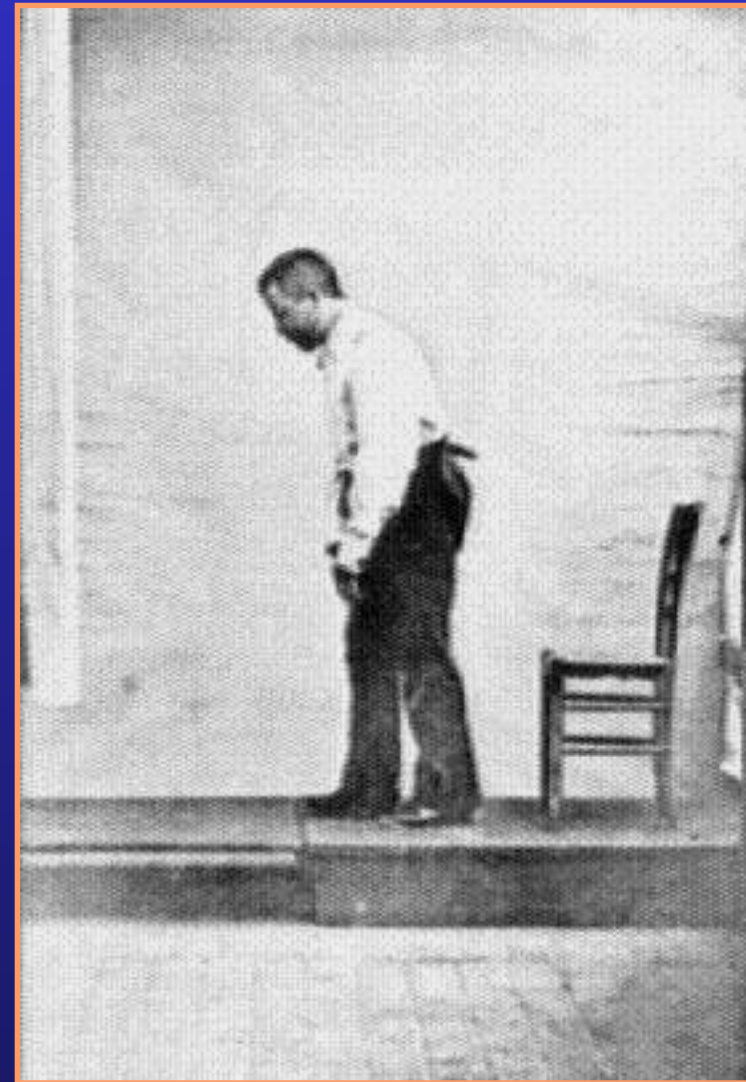
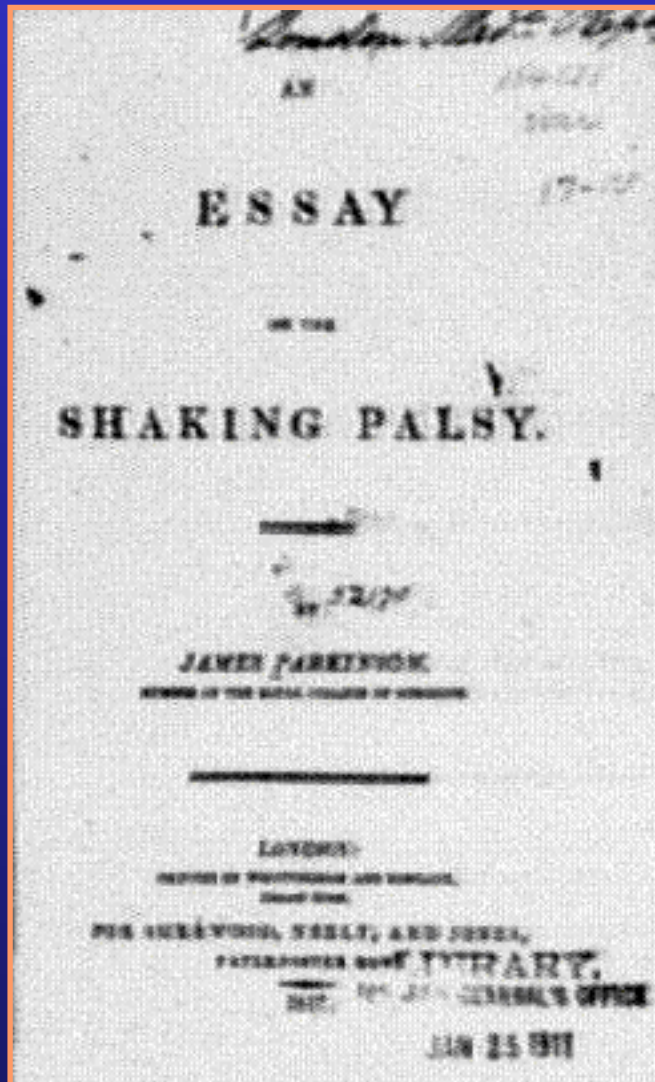


**El Santo Padre
Juan Pablo II**



Muhammad Ali

James Parkinson (1817) *Ensayo sobre la Parálisis Agitante*



Enfermedad de Parkinson

Enfermedad crónica que comienza a la edad madura, progresa en unos 10 años a total incapacidad

Relacionada con disminución de la producción de DA en la sustancia negra

Caracterizada por temblor en reposo, rigidez y marcha defectuosa, generalmente unilateral y luego bilateral

* Epidemiología

La segunda enfermedad neurodegenerativa más común luego de Alzheimer

Más de un millón de casos en USA.

> 65 años: 1.8%

65-69 años: 0.6%

85-89 años: 2.6%

70,000 casos nuevos por año

* Clínica

Comienzo temprano Familiar

Mutaciones:

α synuclein,
parkin,
DJ1,
PINK,
UCH1

Comienzo tardío Esporádica

Síntomas

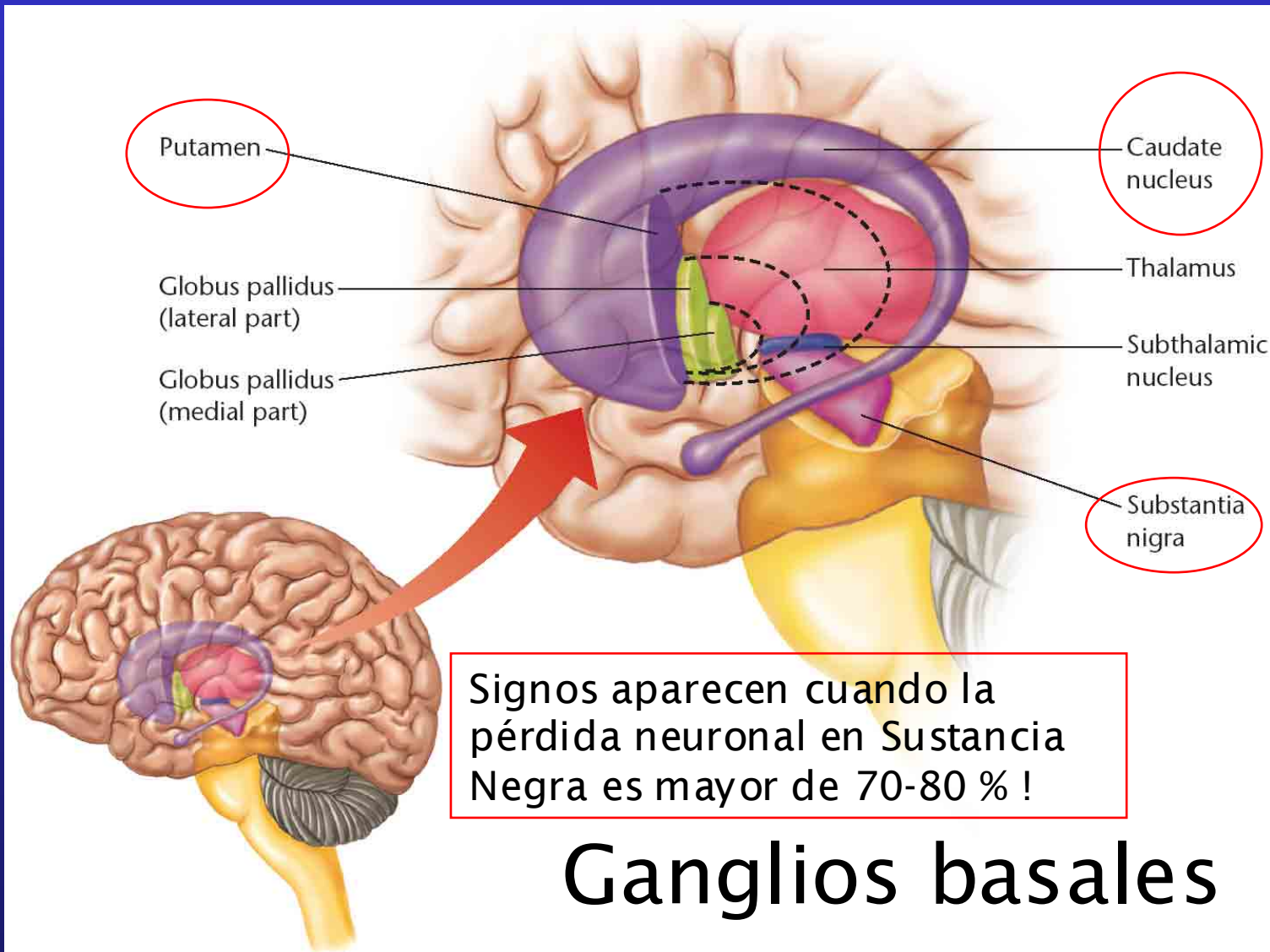
Por afectación de Ganglios Basales subcorticales

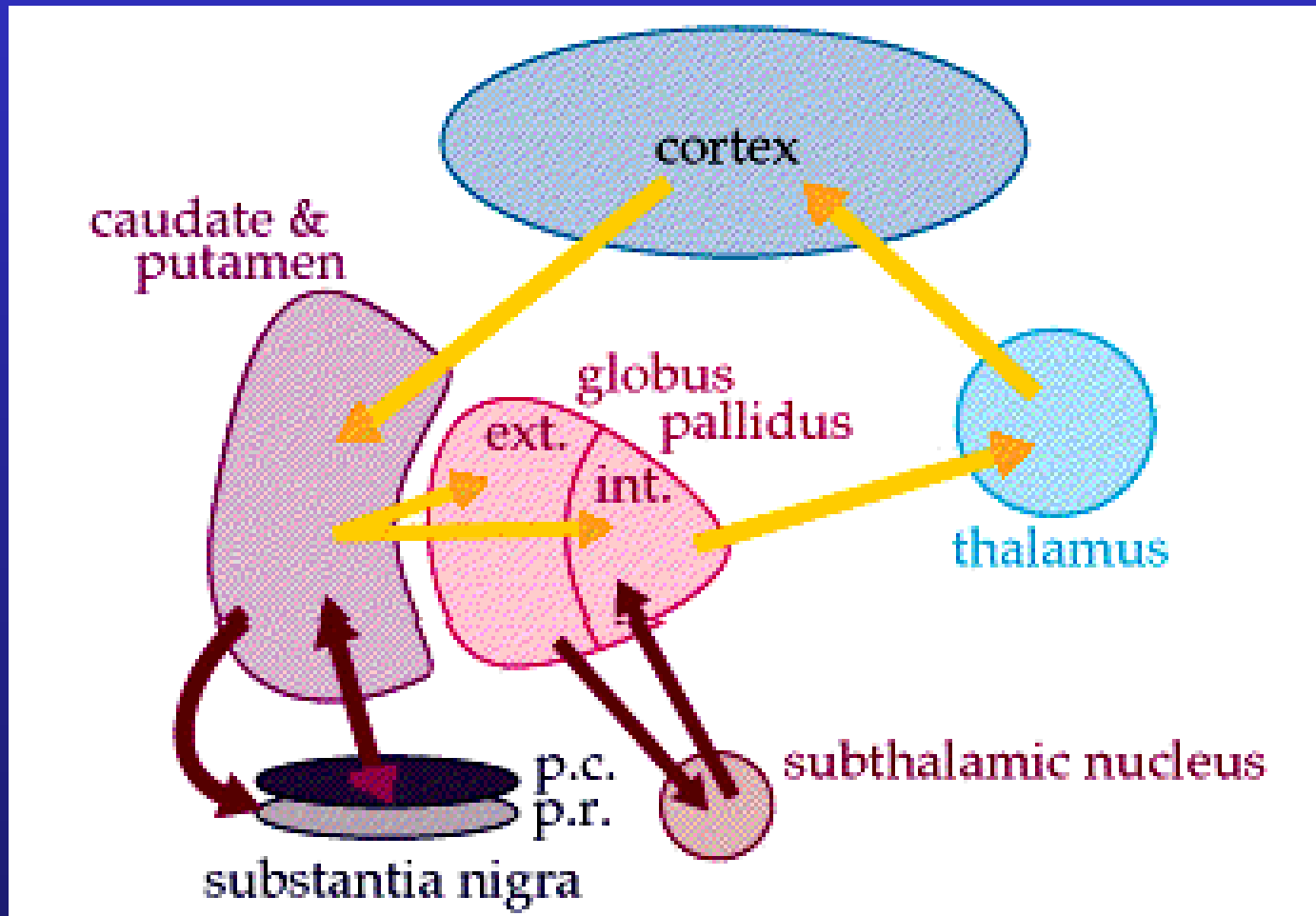
“prisionero en su propio cuerpo”

1. Temblor en reposo
2. Rigidez
3. **Bradiquinesia**: incapacidad de iniciar y ejecutar movimientos, expresión máscara, postura anormal, dificultad en la marcha
4. **Demencia** en 15-30%, signo de mal pronóstico (corteza temporal)

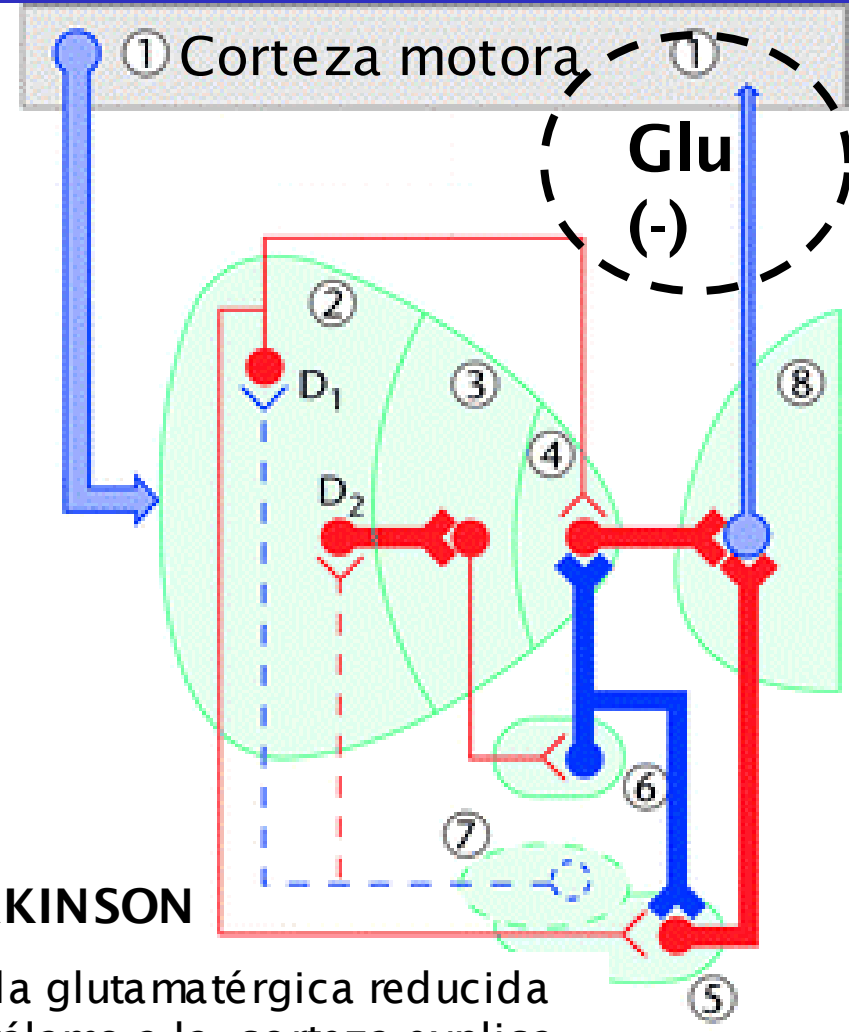
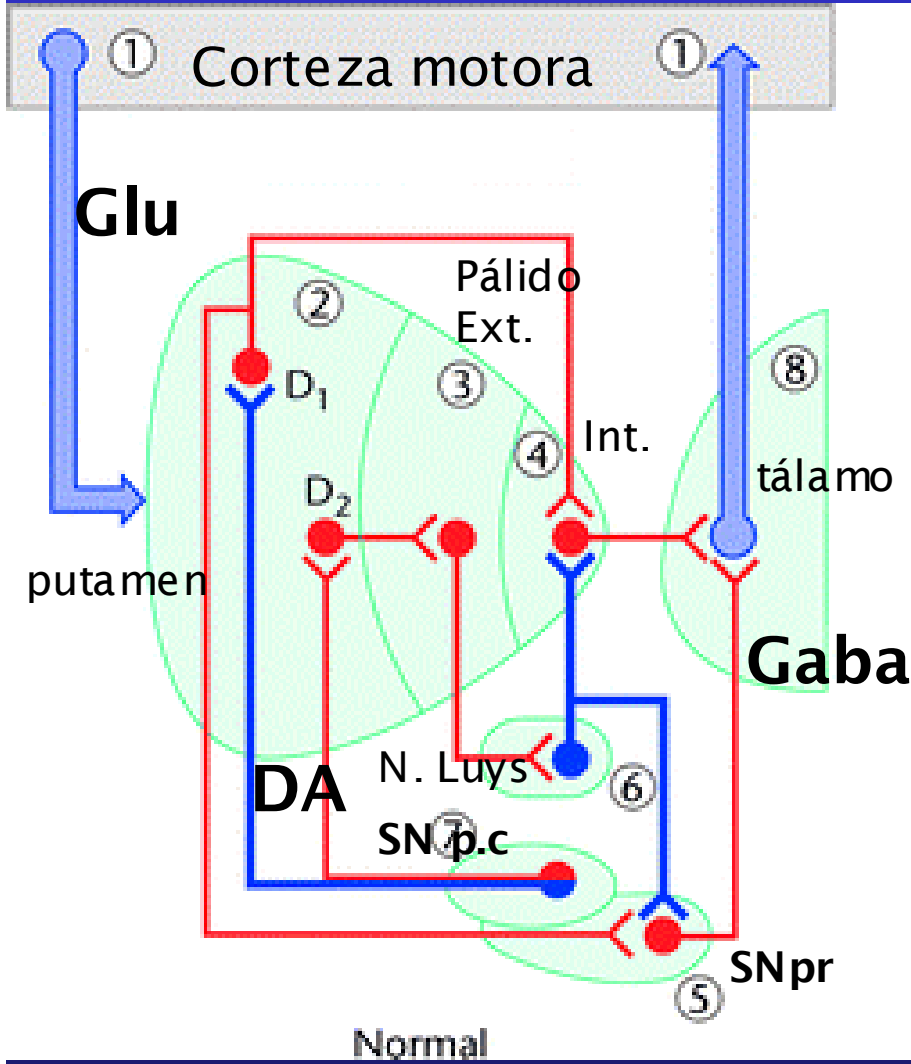
No hay causa conocida,

No hay tratamiento curativo





Conexiones de los G.B.



PARKINSON

Salida glutamatergica reducida del tálamo a la corteza explica inhibición cortical del movimiento (Bradikinesia)

Estadío 1:

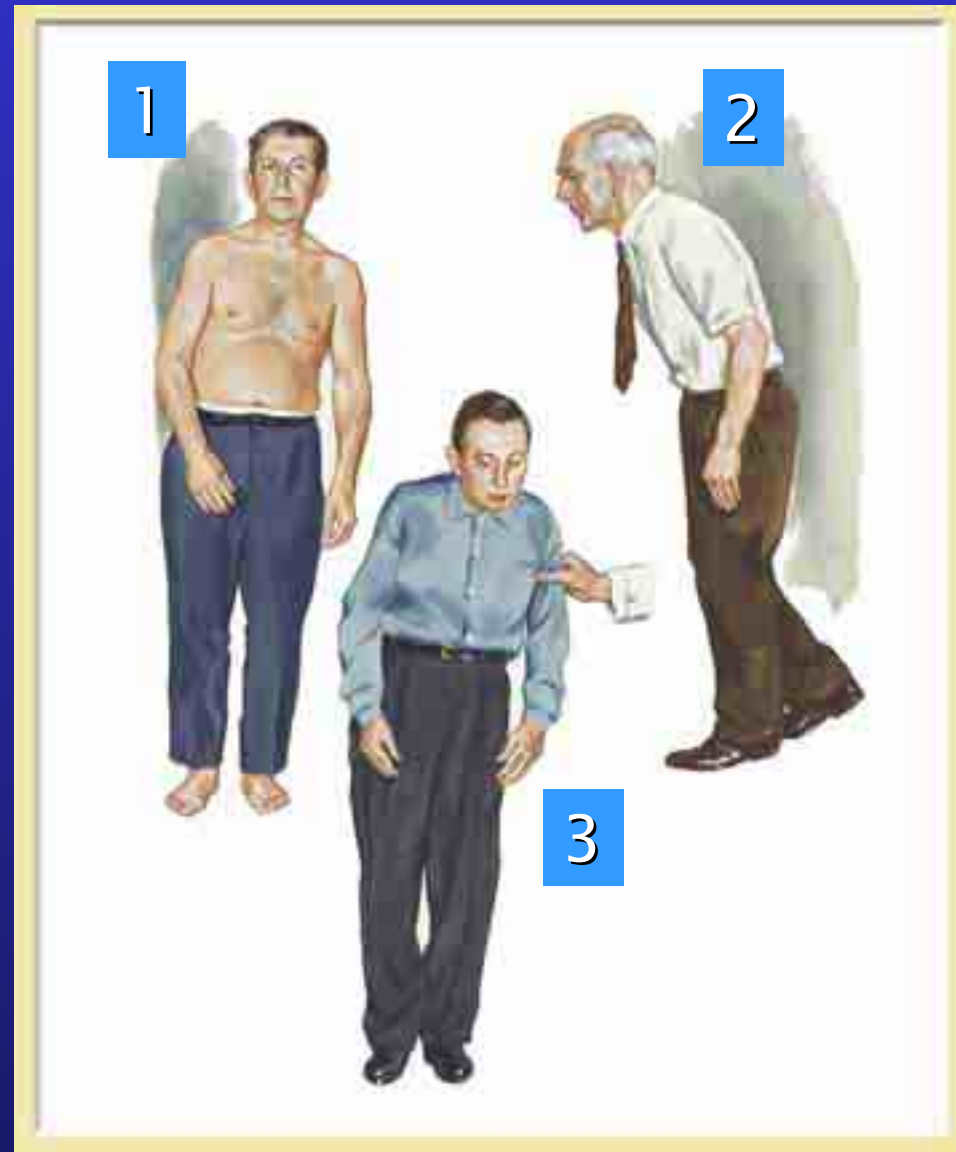
Afectación unilateral, cara sin expresión, brazo afectado en semiflexión, con temblor, el paciente se inclina al lado sano

Estadío 2:

Afectación bilateral, con cambios en las posturas iniciales, marcha con disminución de movimientos de las piernas

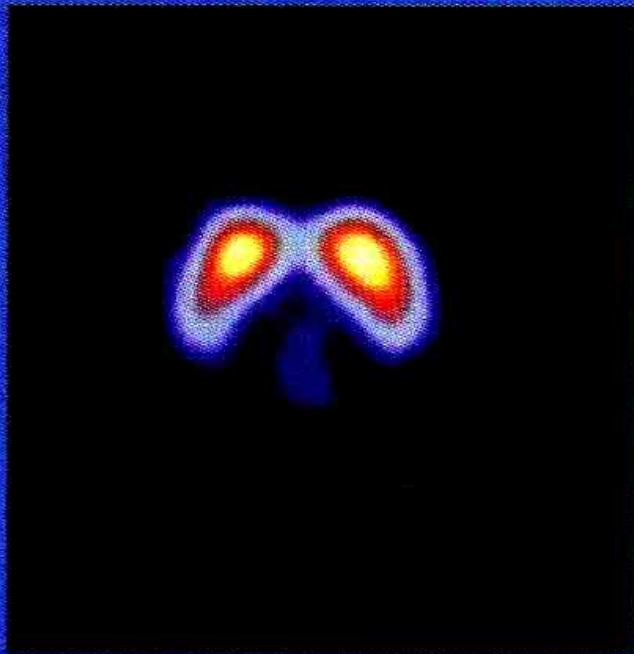
Estadío 3:

Alteraciones severas de la marcha y moderada incapacidad generalizada, inestabilidad postural con tendencia a caer



Imágenes

Functional Imaging: Dopamine Transporter

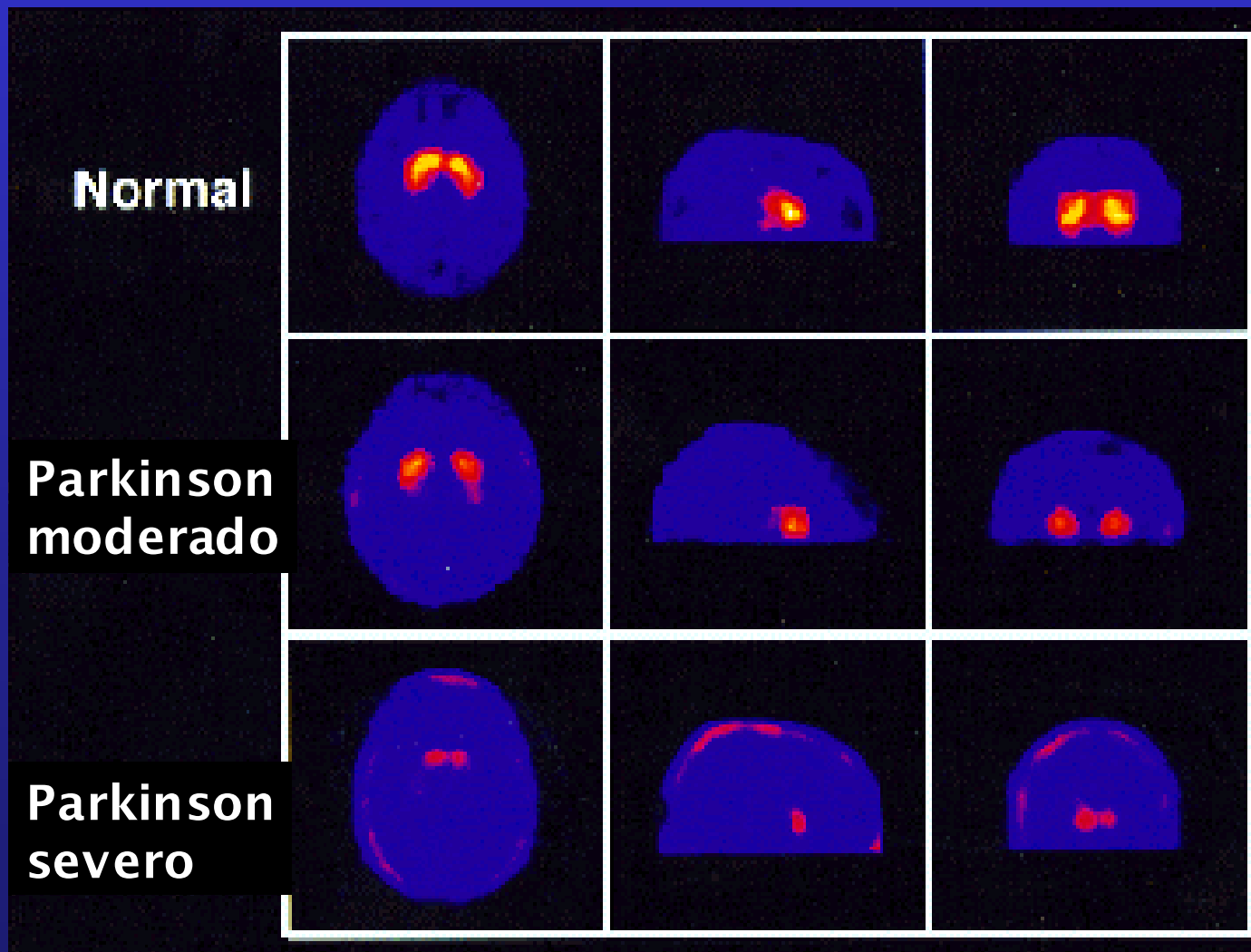


Sujeto sano



**Paciente
hemi-parkinson**

SPECT ^{131}I tropane ligando del transportador de DA,
Evalúa la integridad de terminales DA



PET captación de Altoprane, ligando con alta afinidad por transportador de DA

Imágenes

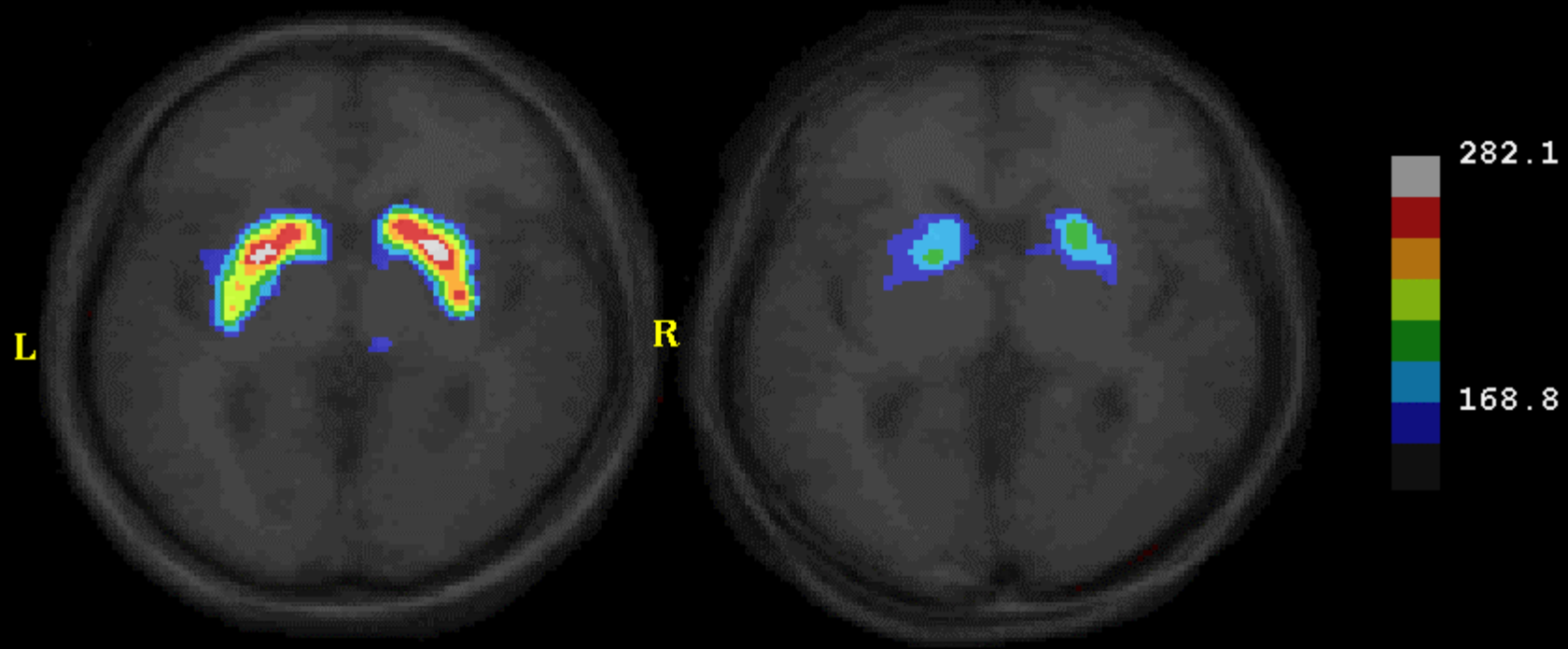


Normal



Parkinson's
Disease

FDOPA



Normal

**Parkinson's
disease**

B.B.B. Transport vs. Decarboxylation

Conventional view:



PET findings (Caudal putamen):

- Normal subjects

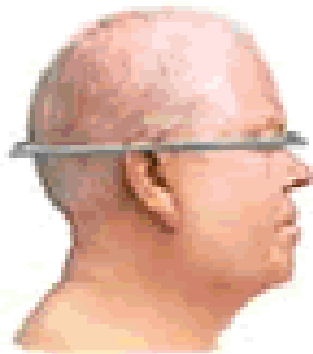


- Parkinson's disease



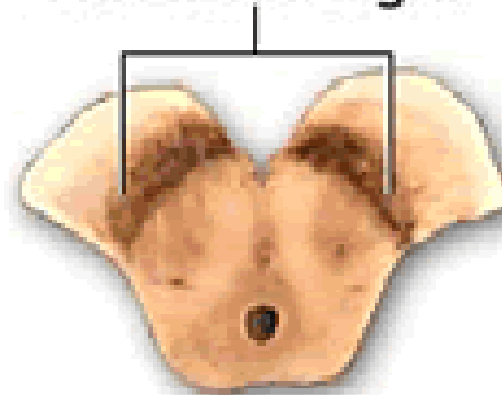
* Patología

- * Pérdida de neuronas DA de la *substantia nigra* pars compacta (SNpc)
- * Disminución de DA en estriado
- * Respuesta inflamatoria
- * Presencia de Cuerpos de Lewy

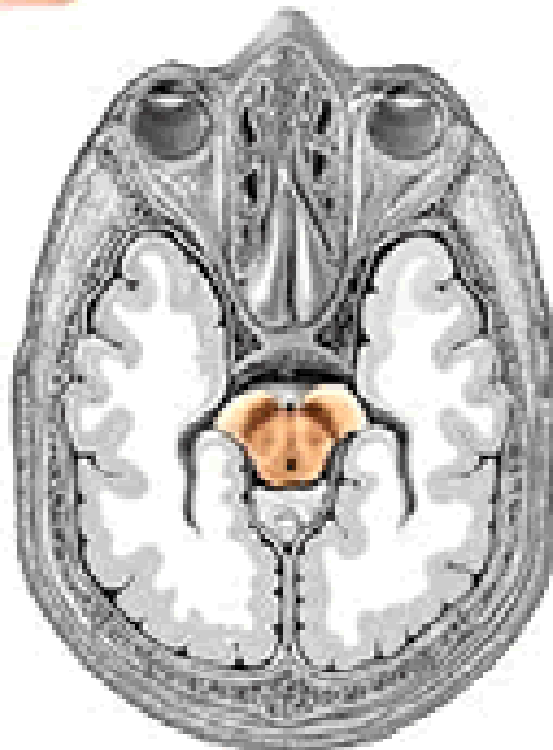
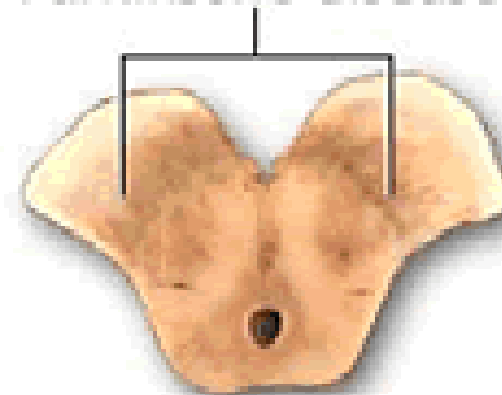


Cut section
of the midbrain
where a portion
of the substantia
nigra is visible

Substantia nigra



Diminished substantia
nigra as seen in
Parkinson's disease



ADAM

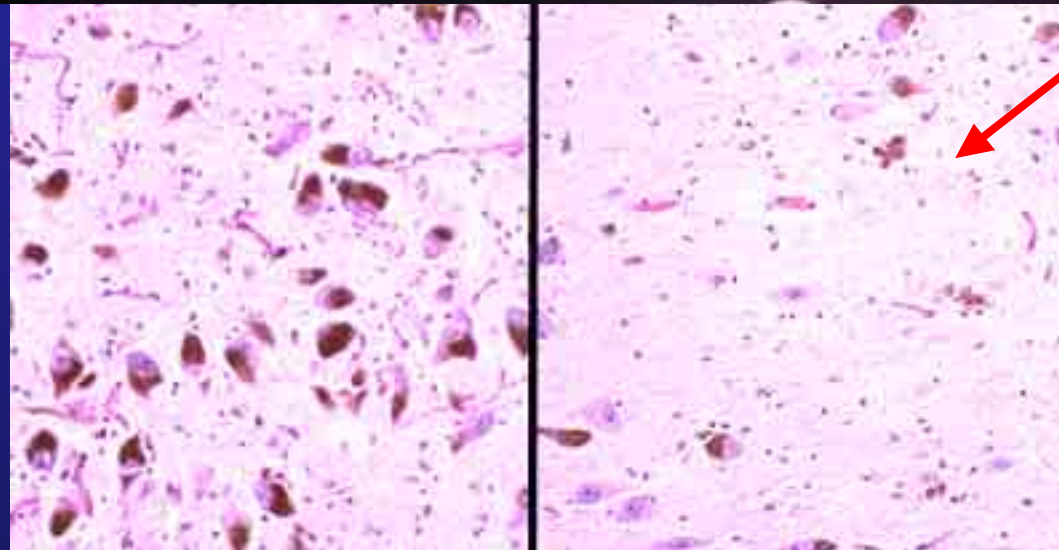
Normal

PARKINSON

Substantia nigra



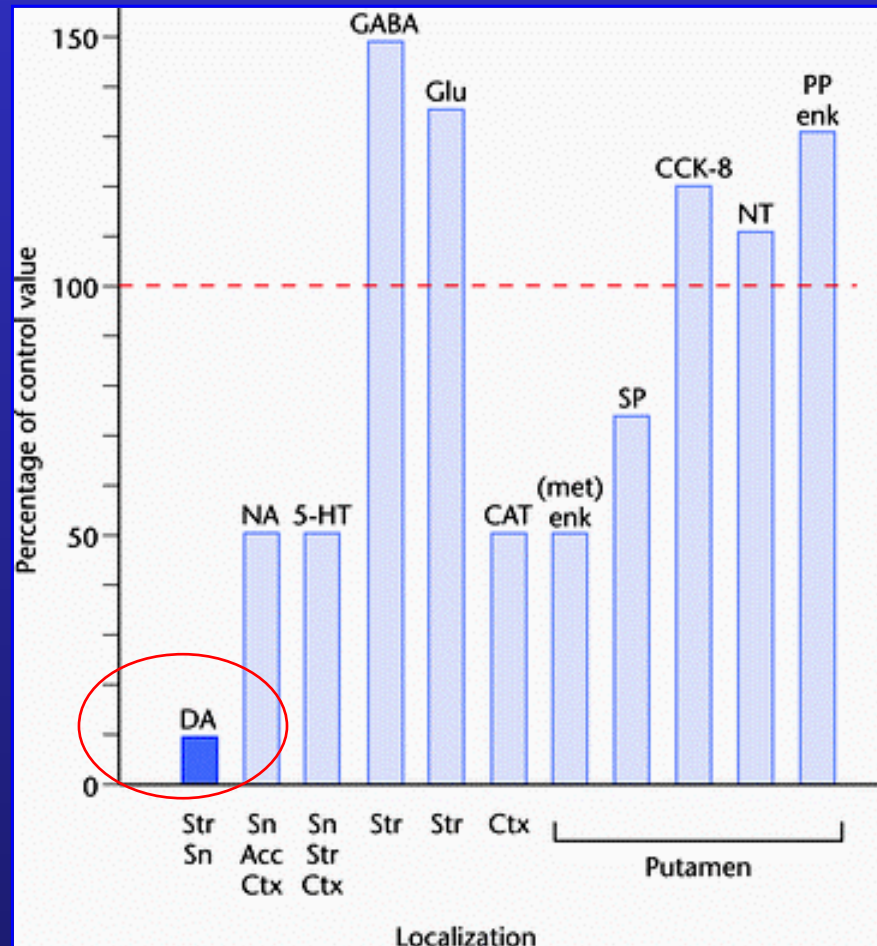
**Pérdida
de
neuronas
DA**



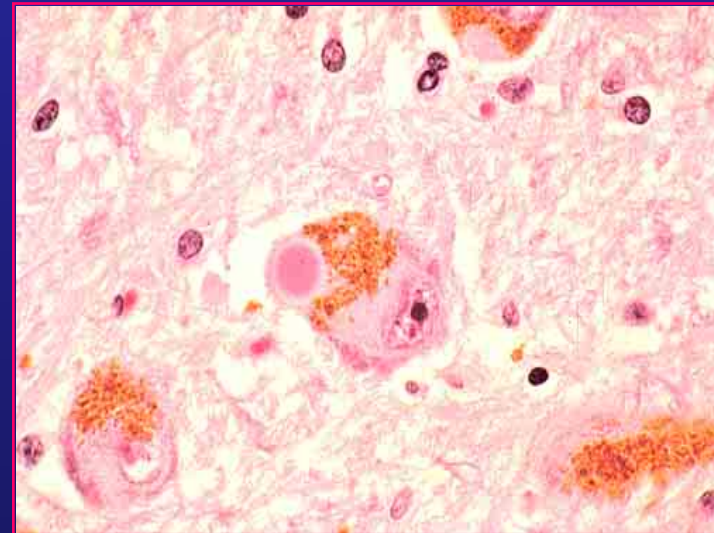
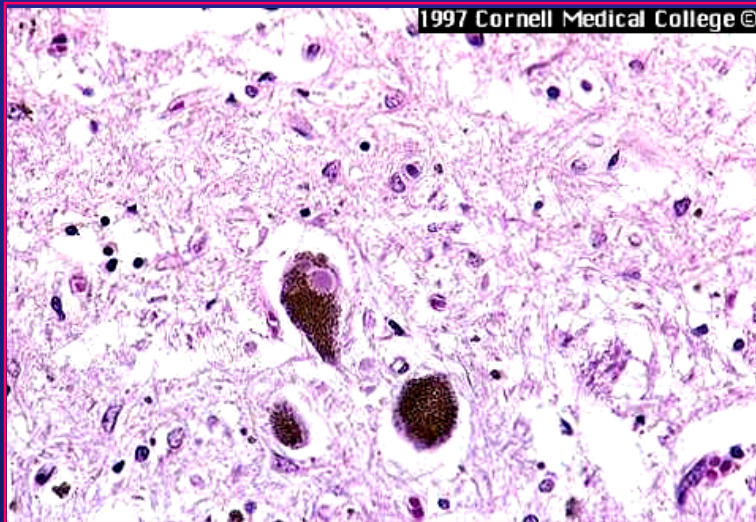
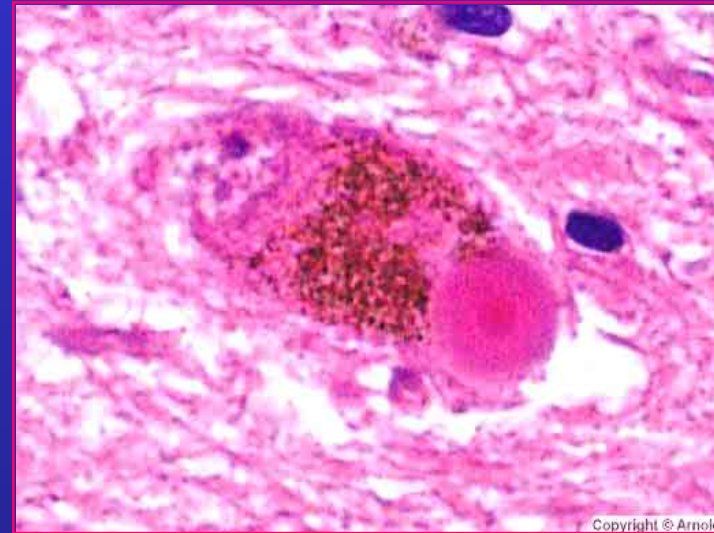
Cambios en DA y otros NT en Parkinson

DA 10% en estriado y SN

NA y 5-HT 50% en SN, Corteza




CUERPOS DE LEWY (α synucleina, ubiquitina y otros)



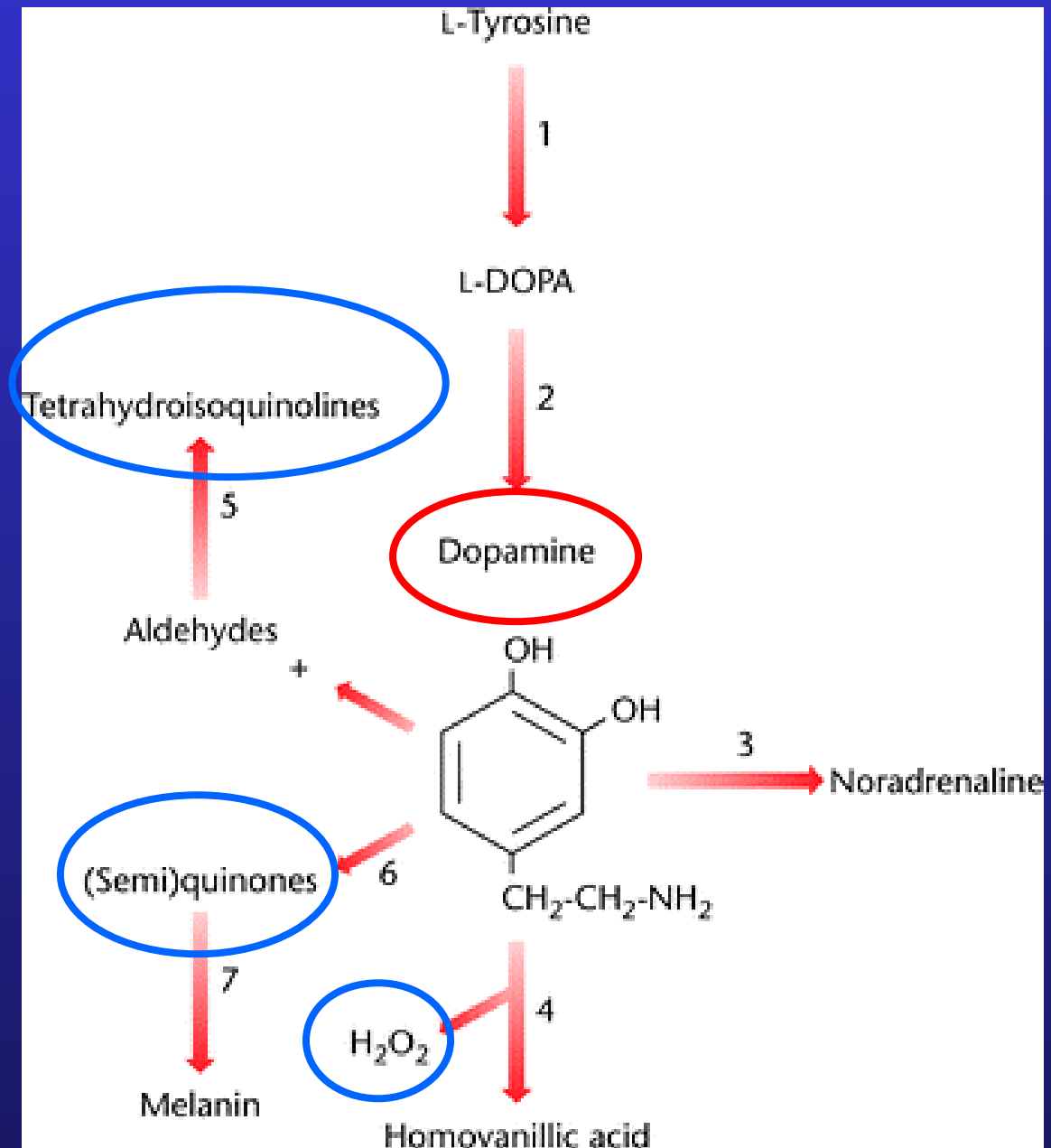
* Etiopatogenia

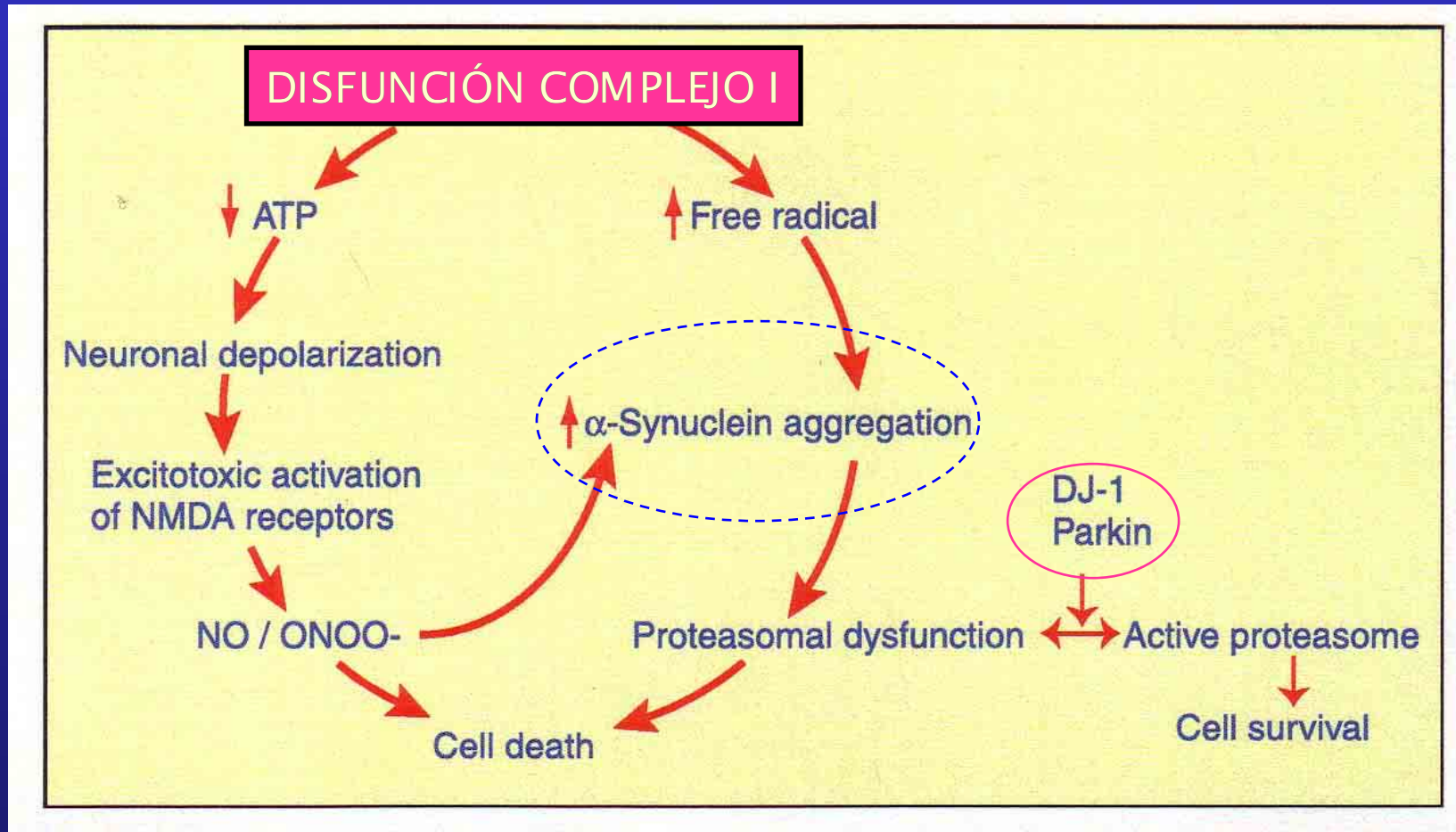
1. Disfunción mitocondrial:
Complejo Enzimático I
(tóxicos ambientales)
2. Estrés oxidativo
3. Agregación de proteínas
4. Defecto en degradación
5. Excitotoxicidad
6. Inflamación
7. Metales: Hierro

Healthy individuals	Incidental Lewy body disease (presymptomatic PD)	Advanced PD
	Lewy bodies Some cell loss Normal dopamine concentrations Glutathione Complex I Iron	Lewy bodies Severe cell loss Reduced dopamine concentrations Glutathione Complex I Ferritin Iron MDA formation Lipid hydroperoxides 8-Hydroxydeoxyguanosine SOD 5-S-cysteinyl dopamine Ascorbic acid α -tocopherol Catalase Glutathione peroxidase γ -Glutamyltranspeptidase
 <p> Normal Decreased Increased </p>	<p> Aumento de oxidantes Disminución de antioxidantes Disfunción mitocondrial αsynuclein oxidada, agregada Aumento de hierro </p>	

Oxidación de la Dopamina:

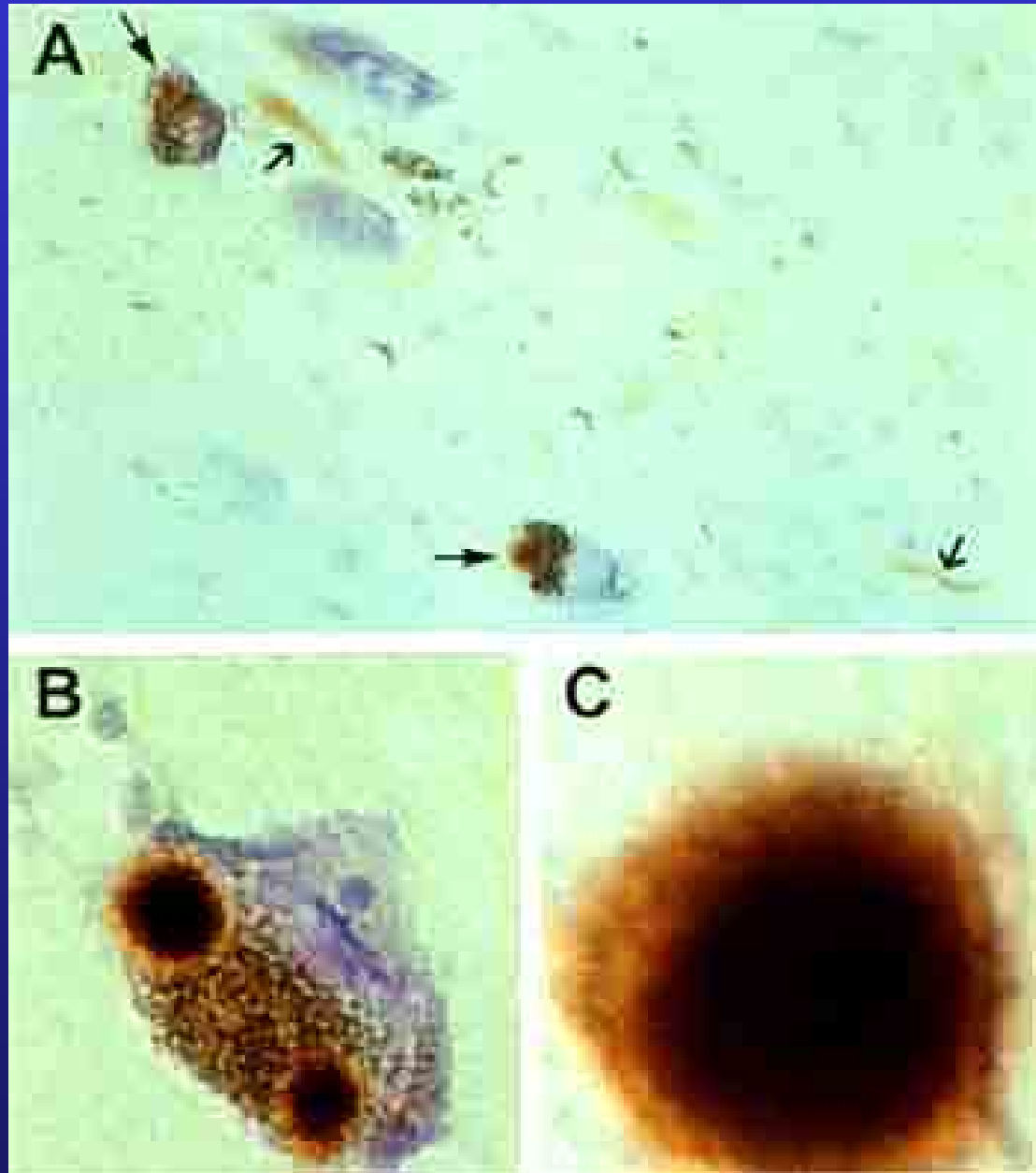
ROS
Semiquinonas
Neuromelanina





Parkinson Esporádico: disfunción mitocondrial
 Parkinson Familiar: triplicación locus α synuclein

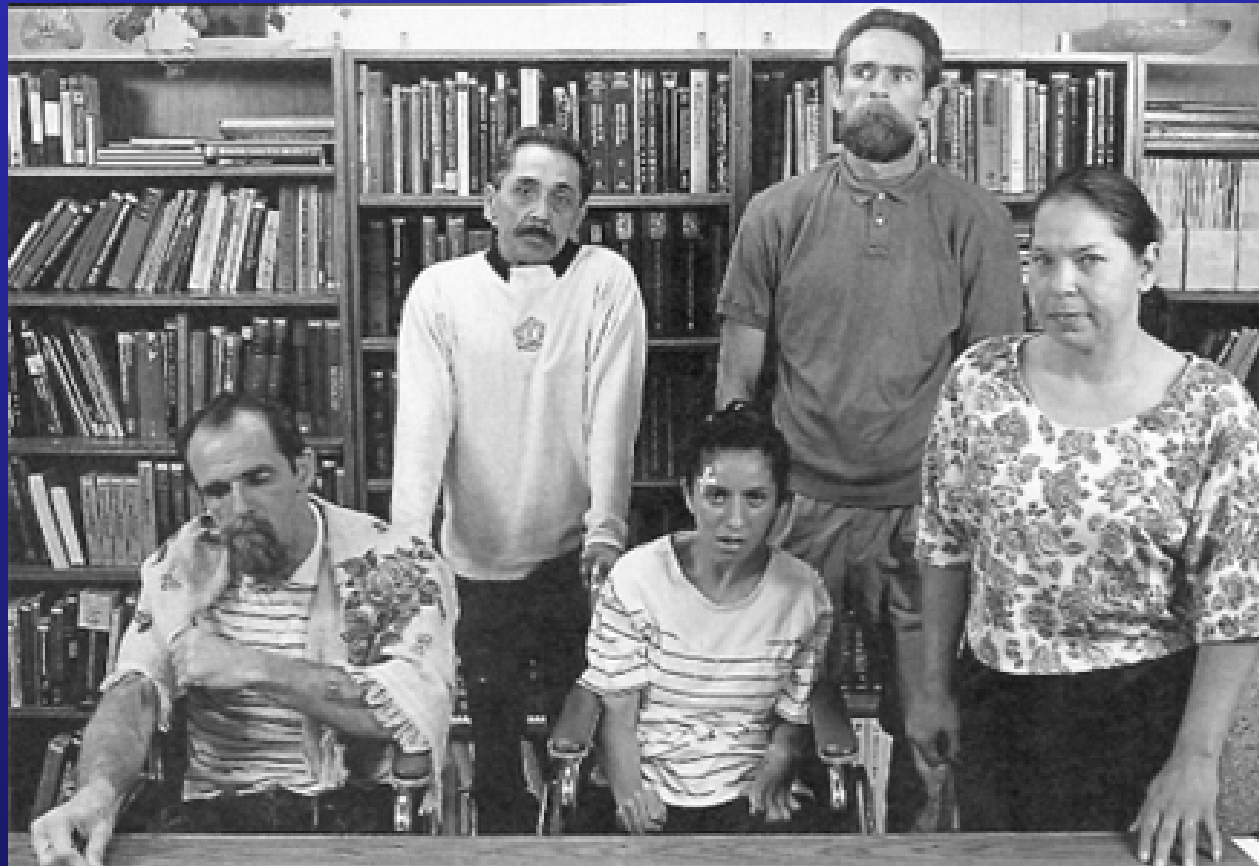
Neuronas DA
con Cuerpos
de Lewy
 α synuclein
positivos



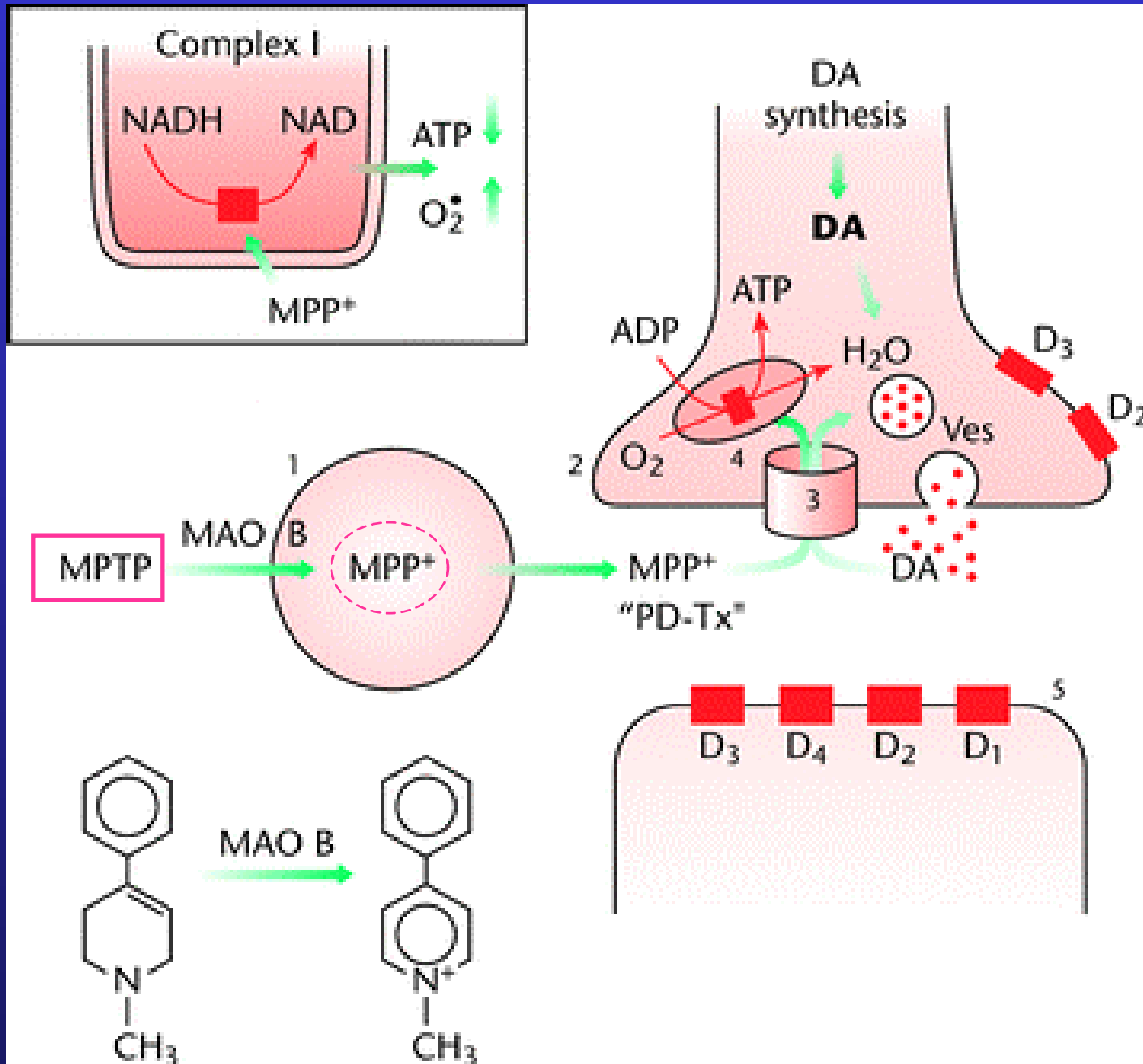
MPTP y el síndrome de los adictos congelados

En 1982 después de la autoadministración de meperidina procesada ilícitamente los adictos desarrollaron Parkinson de un día para otro!!

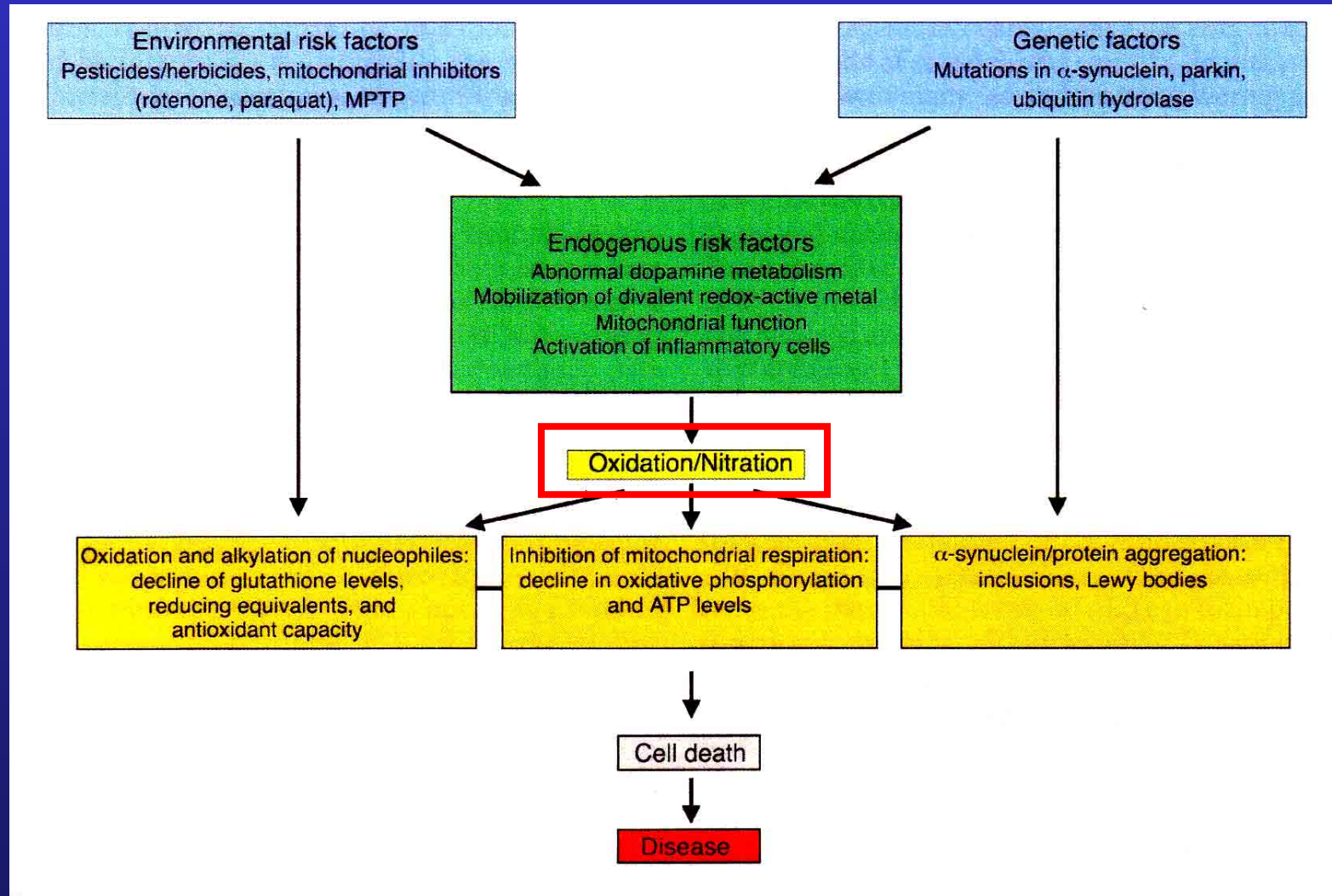
William Langston 1982



Estos mismos individuos en 1991



Factores Genéticos & Ambientales en Enf. Parkinson



- * **Genética en Parkinson**
Modelos animales

Table 1. Mutations in Single Genes That Lead to Parkinson's Disease.

Locus	Gene	Location	Mode of Inheritance	Where Found
PARK1	α -Synuclein	4q21	Autosomal dominant	Greece, Italy, and Germany
PARK2	Parkin	6q25–27	Autosomal recessive; may also be autosomal dominant	Ubiquitous
PARK3	Unknown	2p13	Autosomal dominant	Germany
PARK4	Unknown	4p15	Autosomal dominant	United States
PARK5	Ubiquitin C-terminal hydrolase	4p14	May be autosomal dominant	Germany
PARK6	Unknown	1p35	Autosomal recessive	Italy
PARK7	DJ-1	1p36	Autosomal recessive	Netherlands
PARK8	Unknown	12p11.2–q13.1	Autosomal dominant	Japan

Mutaciones en Parkinson Familiar

α synuclein

No tiene función conocida

Las mutaciones son de ganancia tóxica con acumulación anormal de proteína que forman Cuerpos de Lewy

Parkin

Causan pérdida de función (ligasa E3)

sustratos: α synuclein, synphilin, CD CRE1

DJ1

Actúa como chaperona

La mutación causa pérdida o desestabilización de la proteína

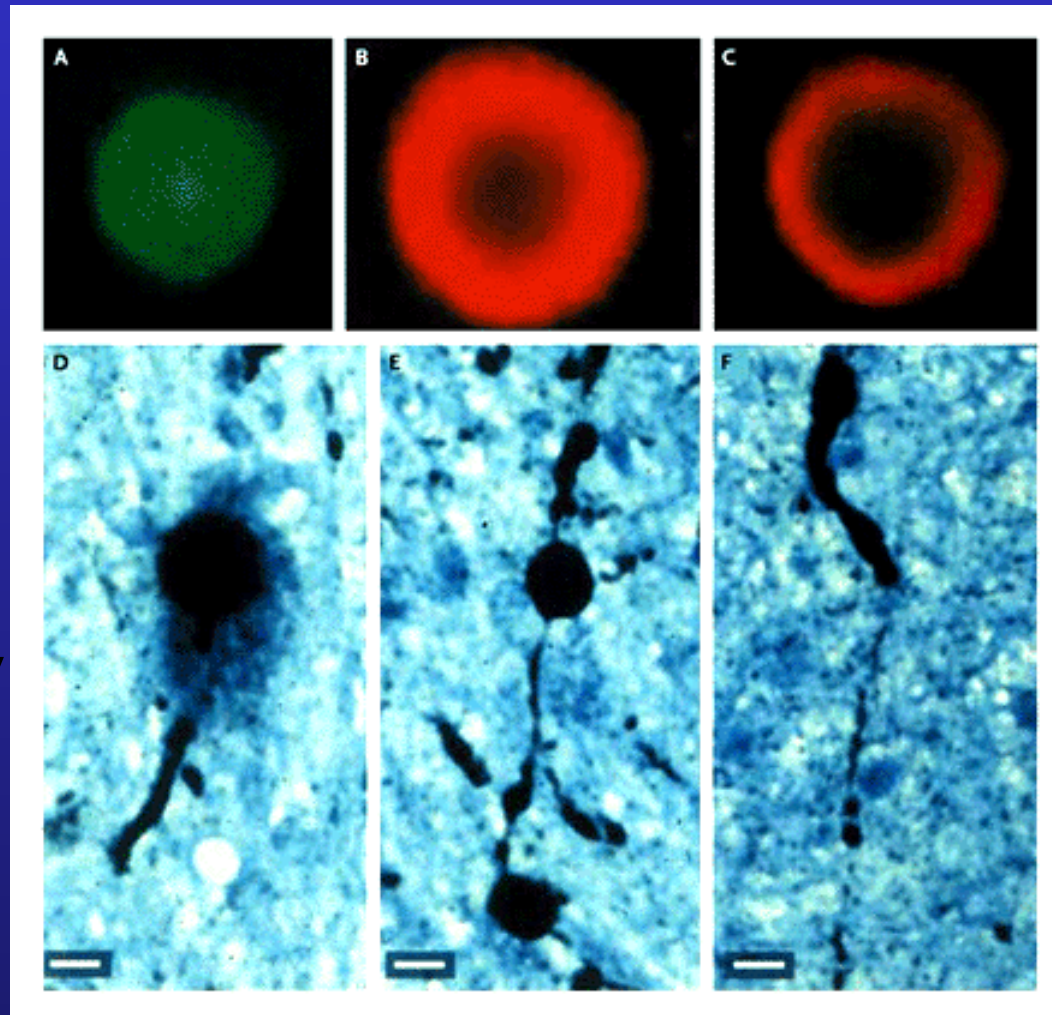
PINK1

Kinasa mitocondrial

Ubiquitin C terminal hidrolasa (UbCH1)

Cuerpos de Lewy
Inmunohistoquímica
Ubiquitin (verde)
 α synuclein (rojo)

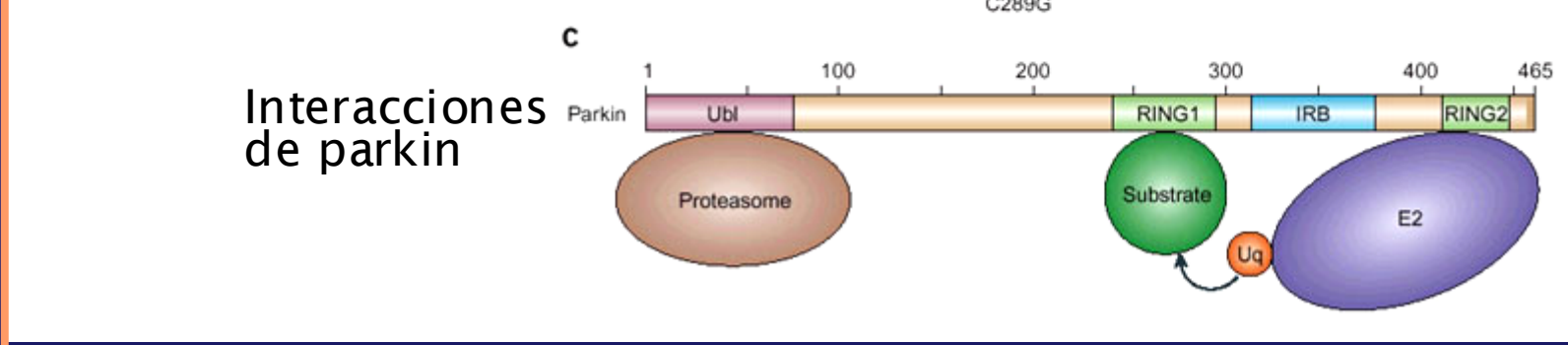
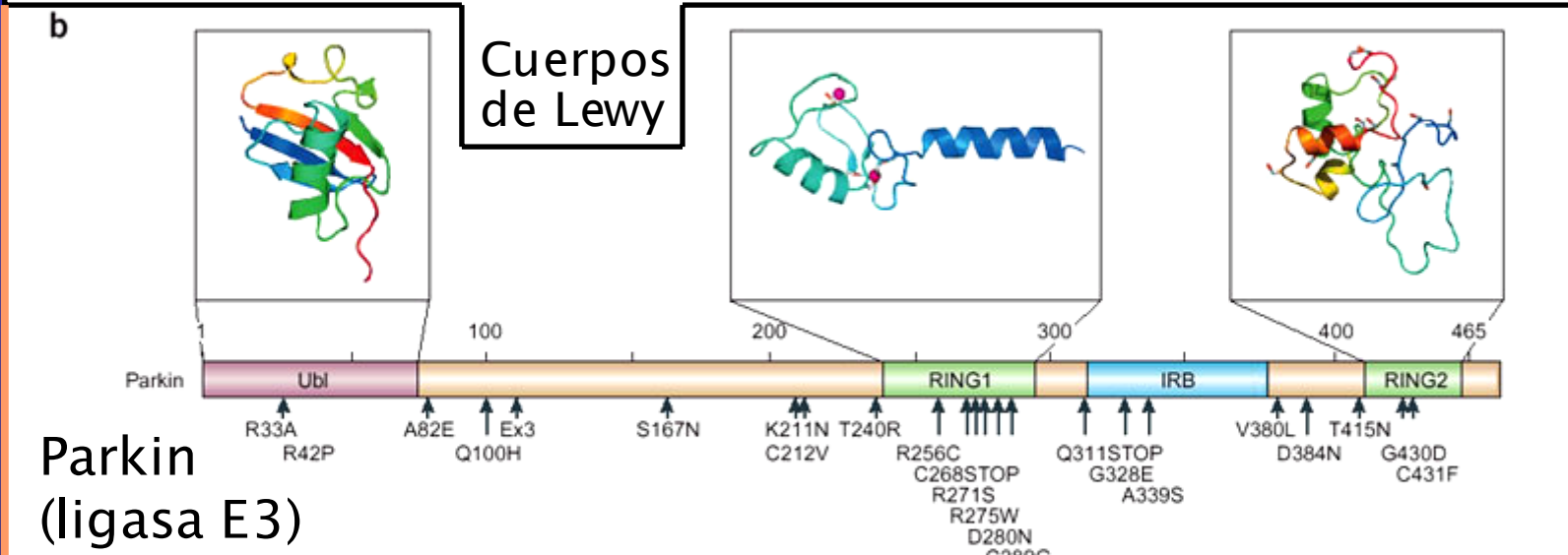
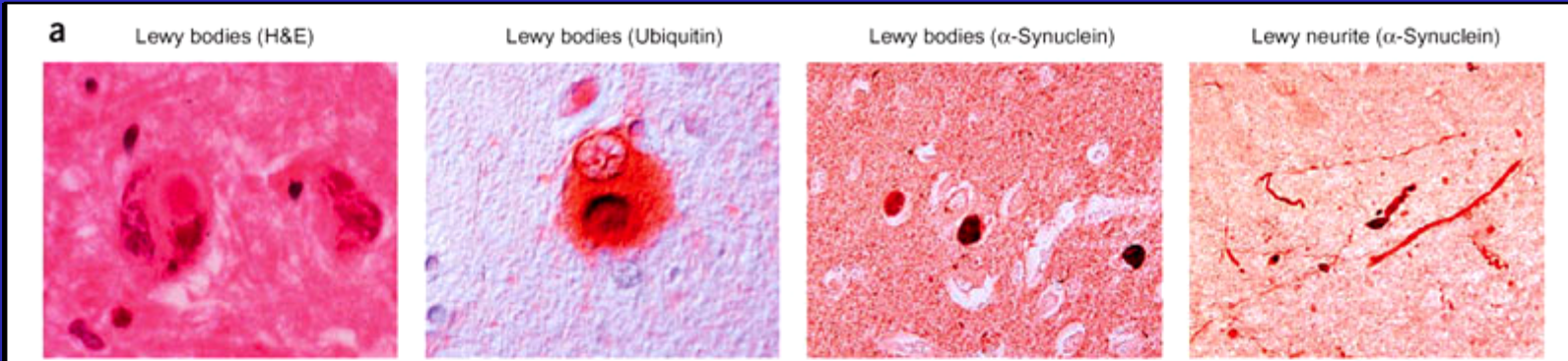
Neuritas de Lewy
Procesos anormales
y α synuclein
positivos (negro)



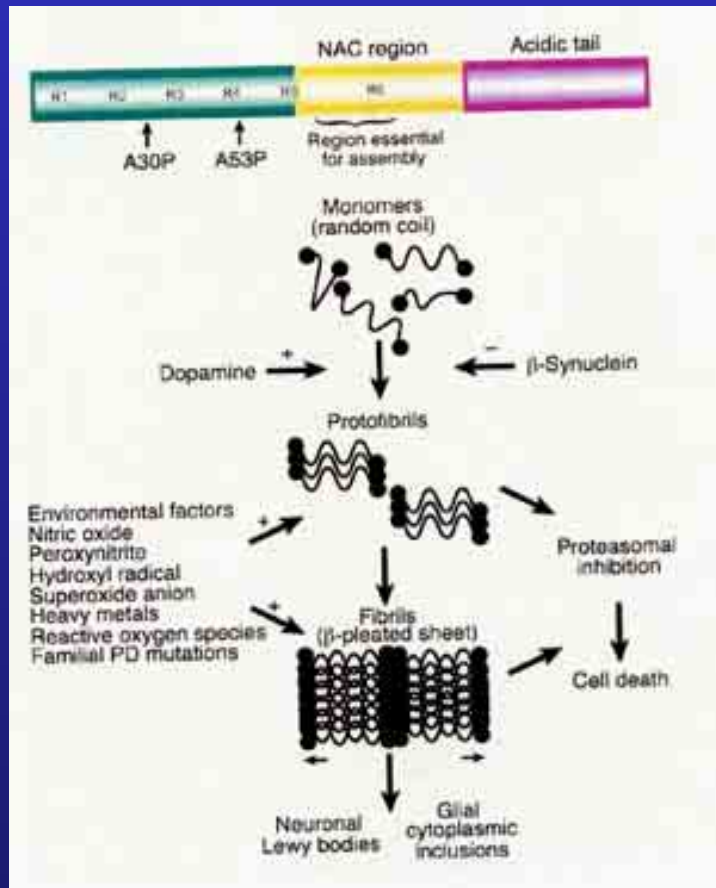
Sustancia Negra en Parkinson Esporádico

Modelos de PARKINSON en *drosophila* y en ratones Transgénicos con el gen de α synuclein humana

- * Depósitos proteicos en cerebro y problemas motores al envejecer y pérdida de células DA
- * Ratones con genes mutados muestran signos de Parkinson.
- * Posiblemente el gen humano produce exceso de proteína en ratones y moscas, lo que produce los efectos indeseables.
- * Los que producen más proteína tienen más depósitos

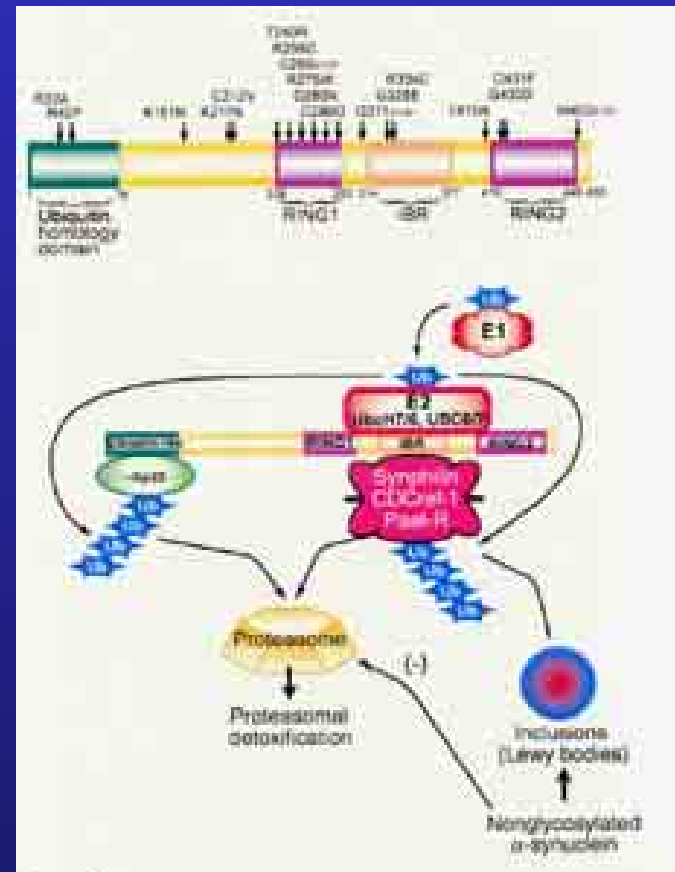


α synuclein



Agregación proteína

Parkin (ligasa3)



Disfunción en degradación proteína

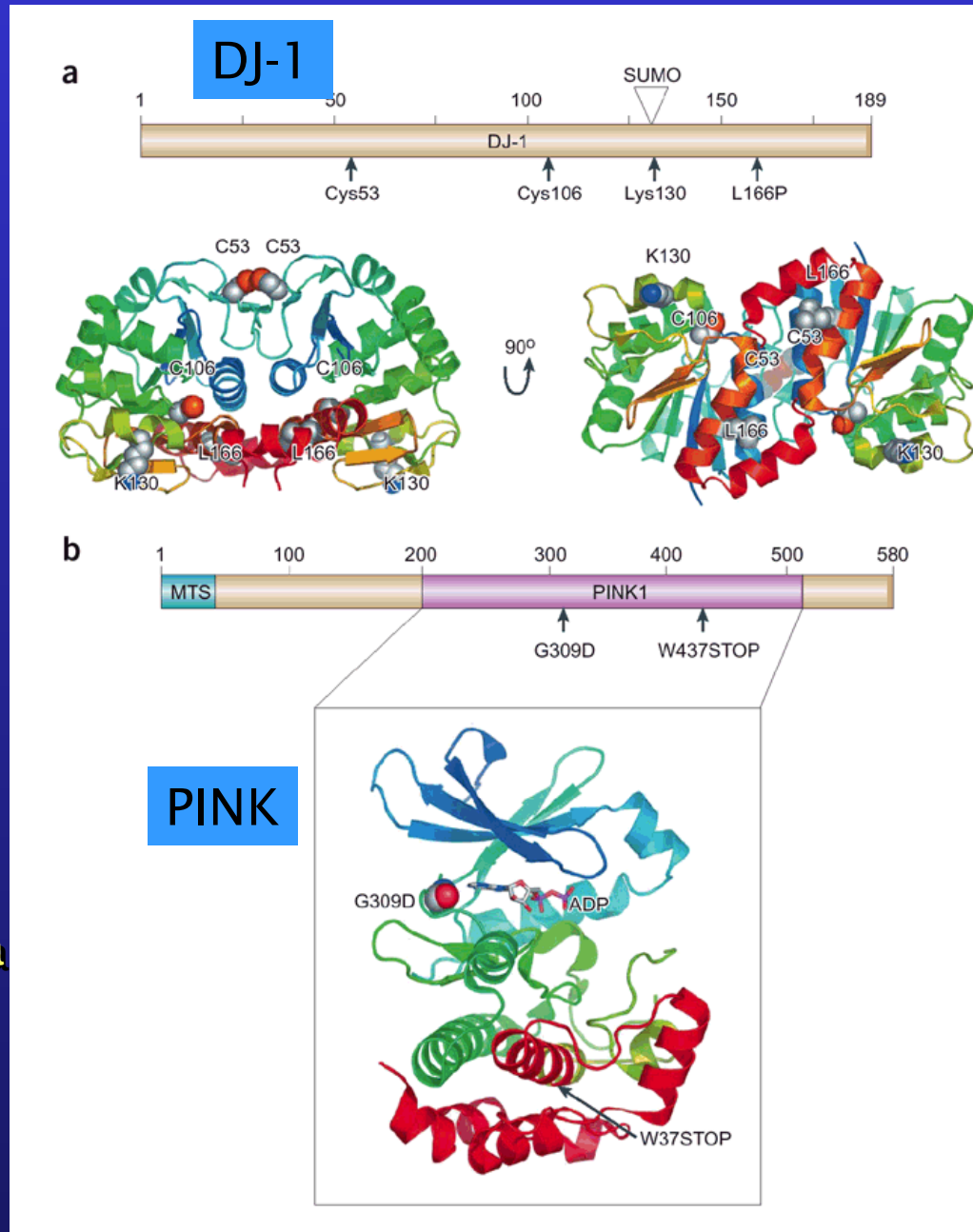
Otras mutaciones en Parkinson familiar

En el gen de DJ-1

DJ-1 es una proteína con función de **chaperona**

En el gen de PINK

PINK es una **kinasa mitocondrial**



Modelo de PARKINSON CON MPTP en ratones

MPP+, el metabolito activo de MPTP produce en cerebro **Inhibición del Complejo Enzimático Mitochondrial I**, que lleva a:

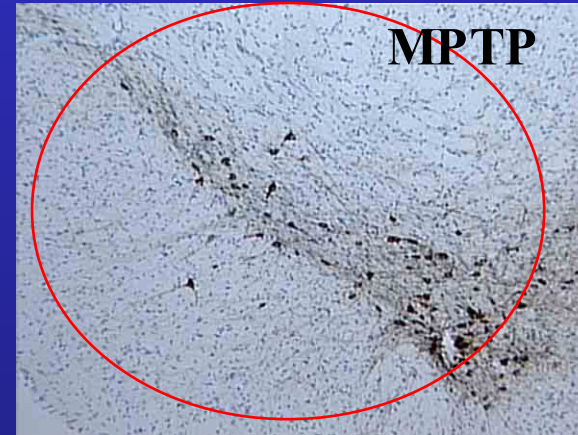
- disminución de ATP
- aumento de ROS
- daño selectivo n. DA en la sustancia negra

CNND

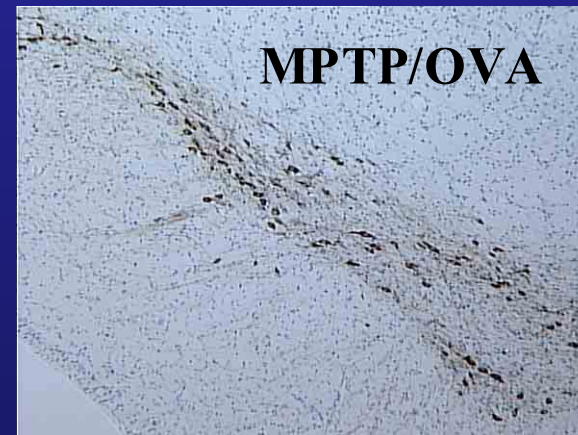
E. Benner et al.

PNAS 2004 , 101: 9435-9440

**MPTP produce pérdida
n. DA en S. negra**

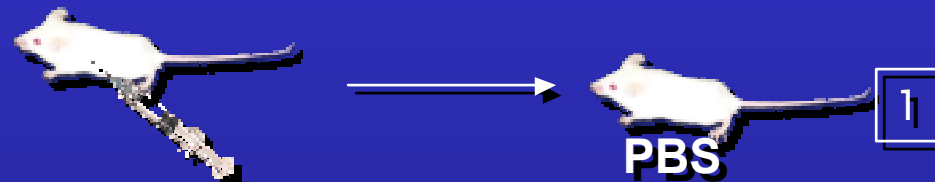


Cop1
protege
a la SN
de la
acción del
MPTP

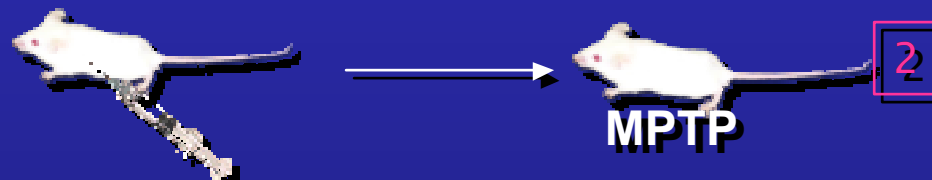


Diseño Experimental

SJL/J machos
De 5-6 semanas



Donantes
de esplenocitos



Cop-1/CFA



Transferencia
Esplenocitos 12-18 h
Post-MPTP

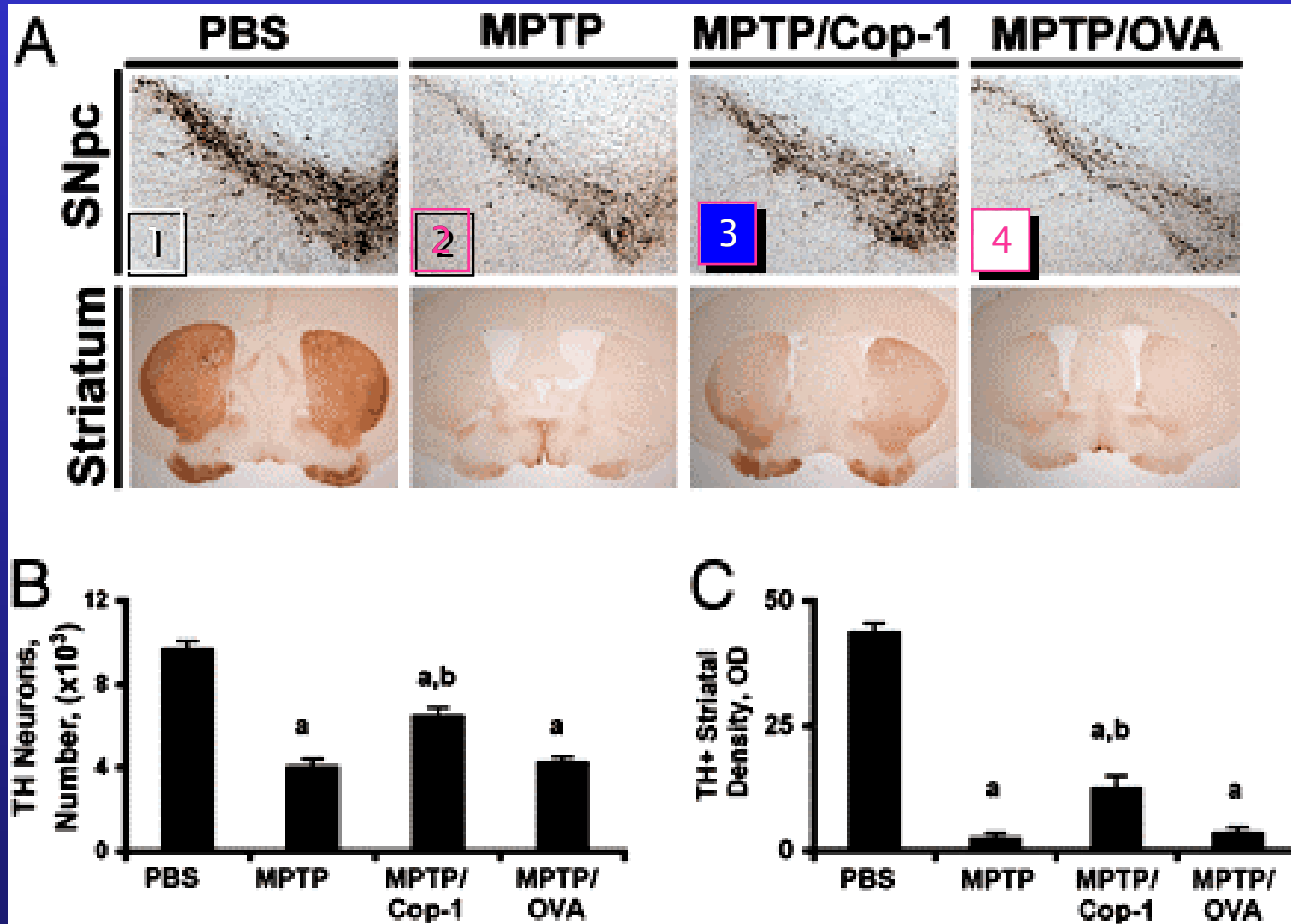


OVA/CFA



Transferencia
Esplenocitos 12-18 h
Post-MPTP

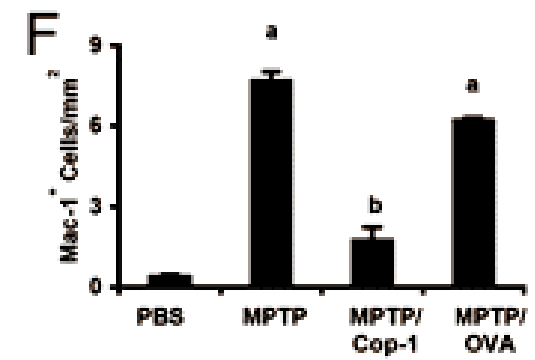
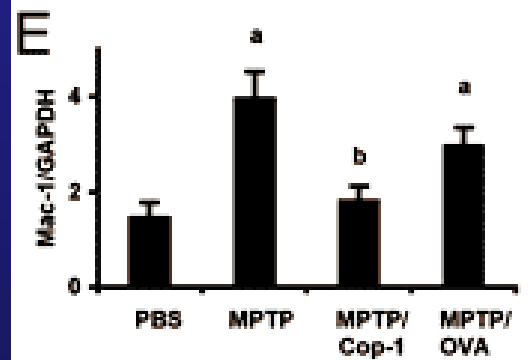
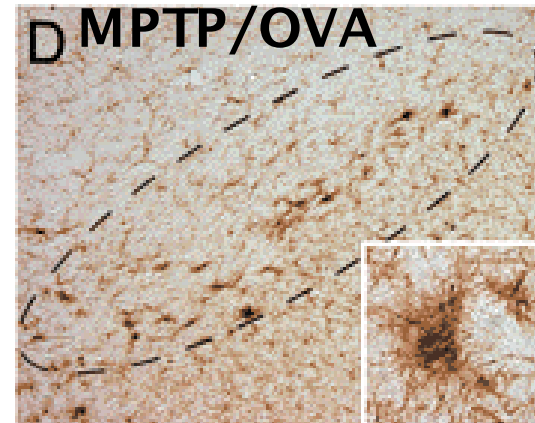
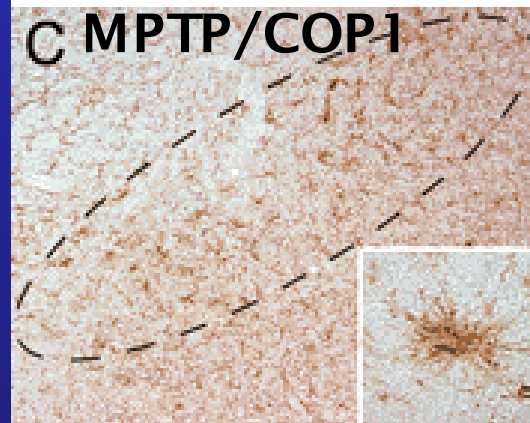
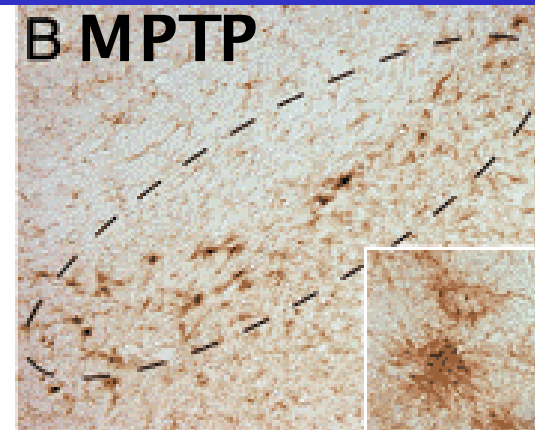
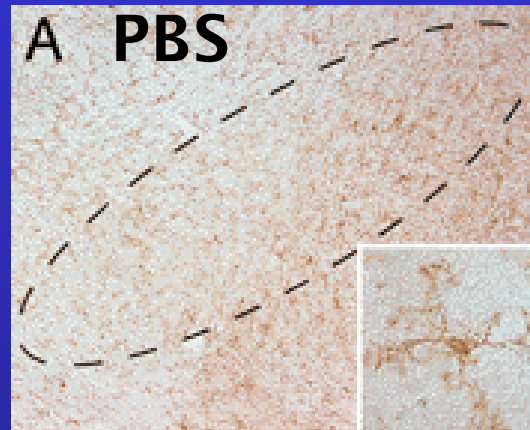




Neuroprotección con Inmunización con Cop-1 es dependiente de células T

Activación microglial en modelo MPTP que también se previene con Cop1

MICROGLIA ACTIVADA



Tratamiento racional basado en la patogenia

1. Drogas para aumentar la NT afectada: DA
2. Antioxidantes para aumentar GSH
3. Quelantes de hierro
4. Antinflamatorios para reducir activación microglial
5. Factores neurotróficos como GDNF
6. Uso de células madre para transplante
7. Terapia genética TH



Patogenia

Dysfunction of the ubiquitin proteasome system

Protein fibril formation

Protein aggregates

Mitochondrial dysfunction

Generation of free radicals

Inflammation

Neuronal dysfunction / cell death
(apoptosis, excitotoxicity, necrosis)

Dopaminergic deficit

Electrophysiological imbalance of the basal ganglia nuclei

Tratamiento

Activators of UPS

Chaperones

β -sheet breakers

Coenzyme Q10

PPAR- γ

Caspase inh.

MAPK inhibitors

Dopamimetics

Deep brain stimulation

PPAR- γ : peroxisoma proliferator activated receptor gamma
ligandos metabolitos ARA

Tratamiento actual sintomático

1. L-DOPA

2. Bloqueadores enzimáticos:

Periferia:

carbidopa inhibe DOPA decarboxilasa y

entacapone inhiben COMT

Central:

seleginile inhibidor de MAOB

(STALEVO: Ldopa + carbidopa + inhibidor COMT)

RAGISILINE: bloqueador irreversible MAOB,
antiapoptosis

3. Agonistas DA, Psicotrópicos

5. Cirugía Ganglios Basales y E. eléctrica N. Subtalámico

8. Transplantes, factores neurotróficos

9: Hierbas antioxidantes (*Centella asiatica*, *Ginkgo biloba*), Vit E y C

L-DOPA

Precursor de DA, se ha usado por más de 30 años y permanece como el tratamiento más eficaz.

L-dopa se combina con inhibidores periféricos de decarboxilase, como carbidopa

L-dopa alcanza niveles terapéuticos en corto tiempo

Tiene grandes desventajas a largo plazo: **fluctuaciones motoras y diskinesias** (progresión de la enfermedad y farmacocinética de la droga?)

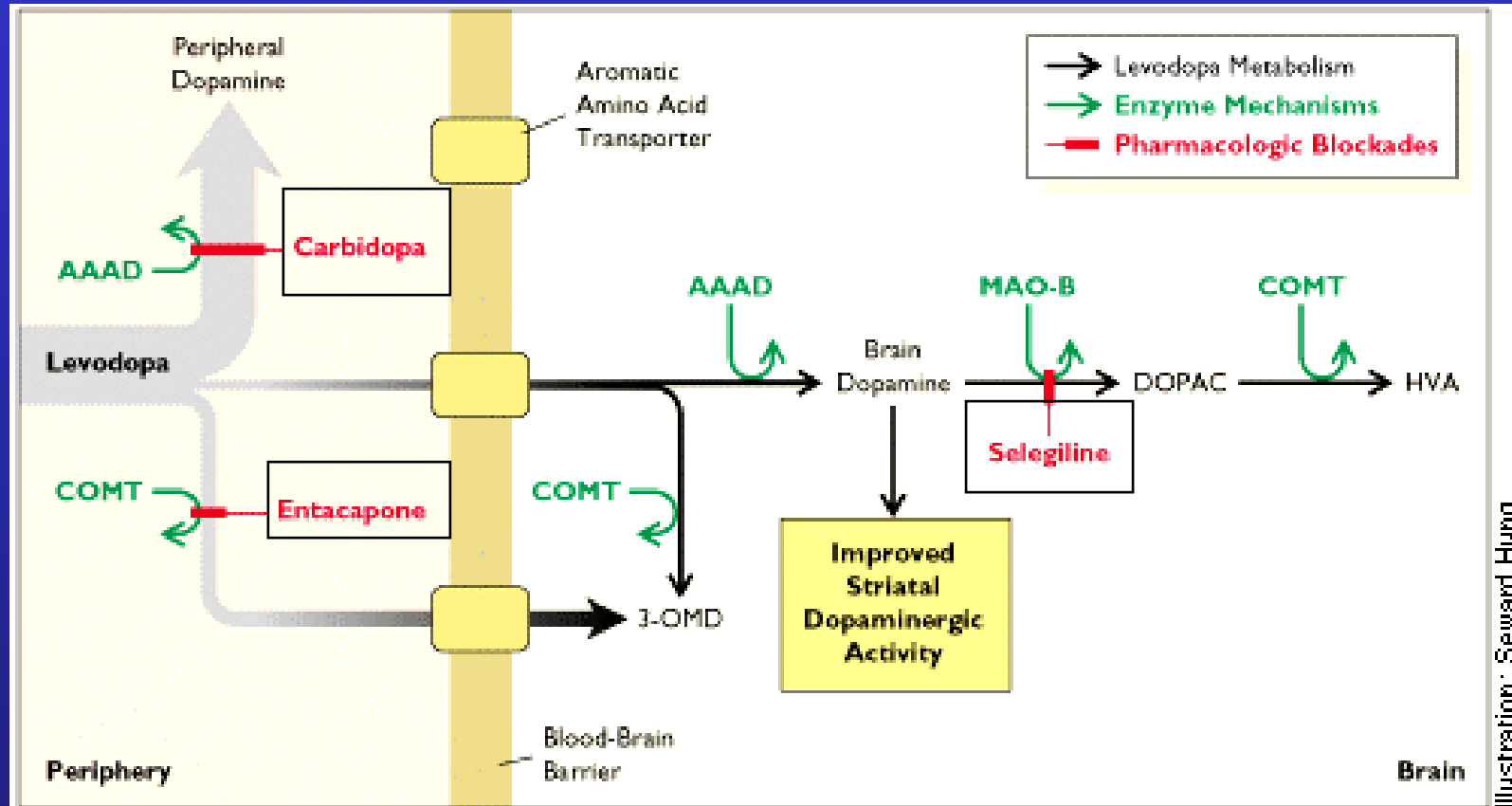
L-DOPA natural

En semillas de leguminosa *Mucuna pruriens*, usada en medicina ayurvédica desde hace 5 mil años, en Brasil la usan como café, la llaman **nescafé**.

Contiene además **glutathione**, nicotina

Produce respuesta mucho más rápida y prolongada que L-DOPA y con menos efectos indeseables!

Dic 2004 *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*

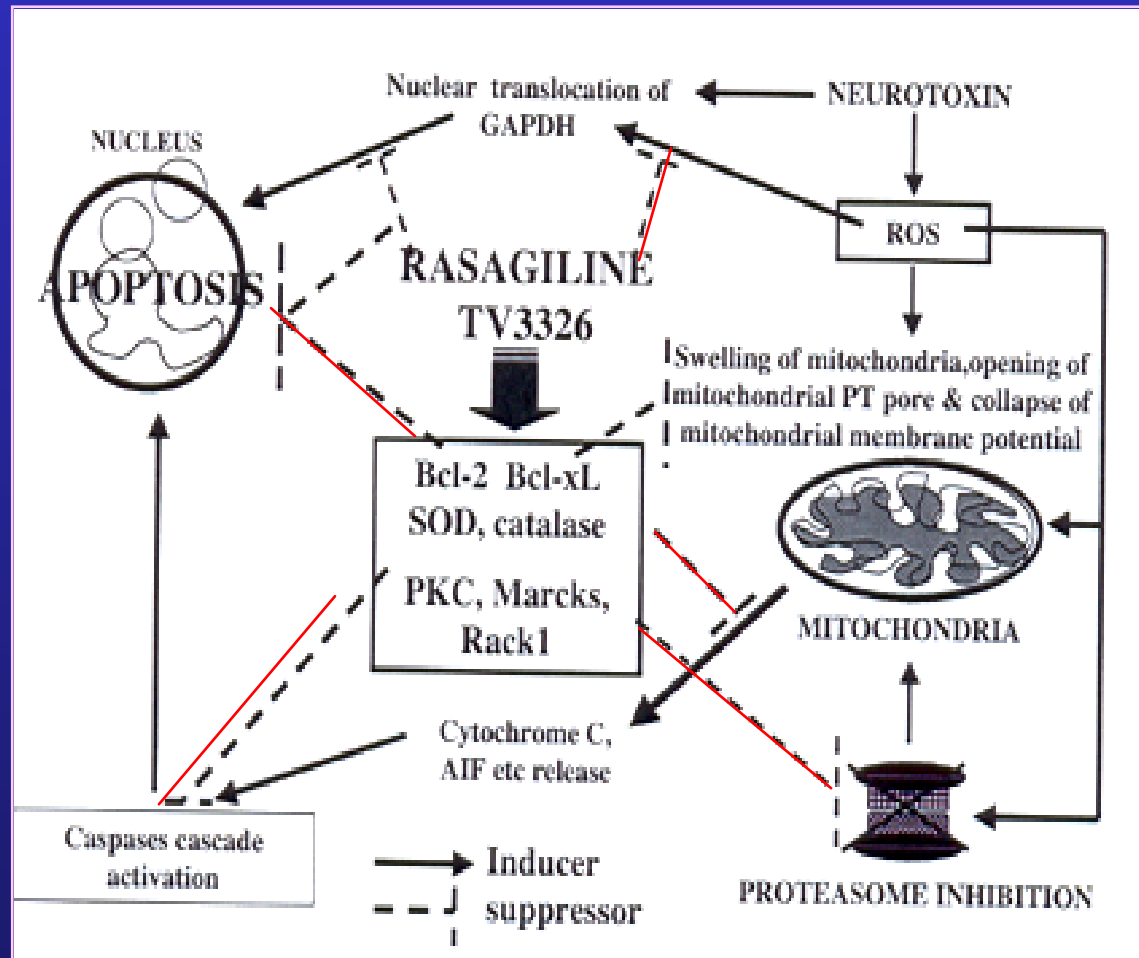


Bloqueadores de enzimas Carbidopa, entacapone, selegiline

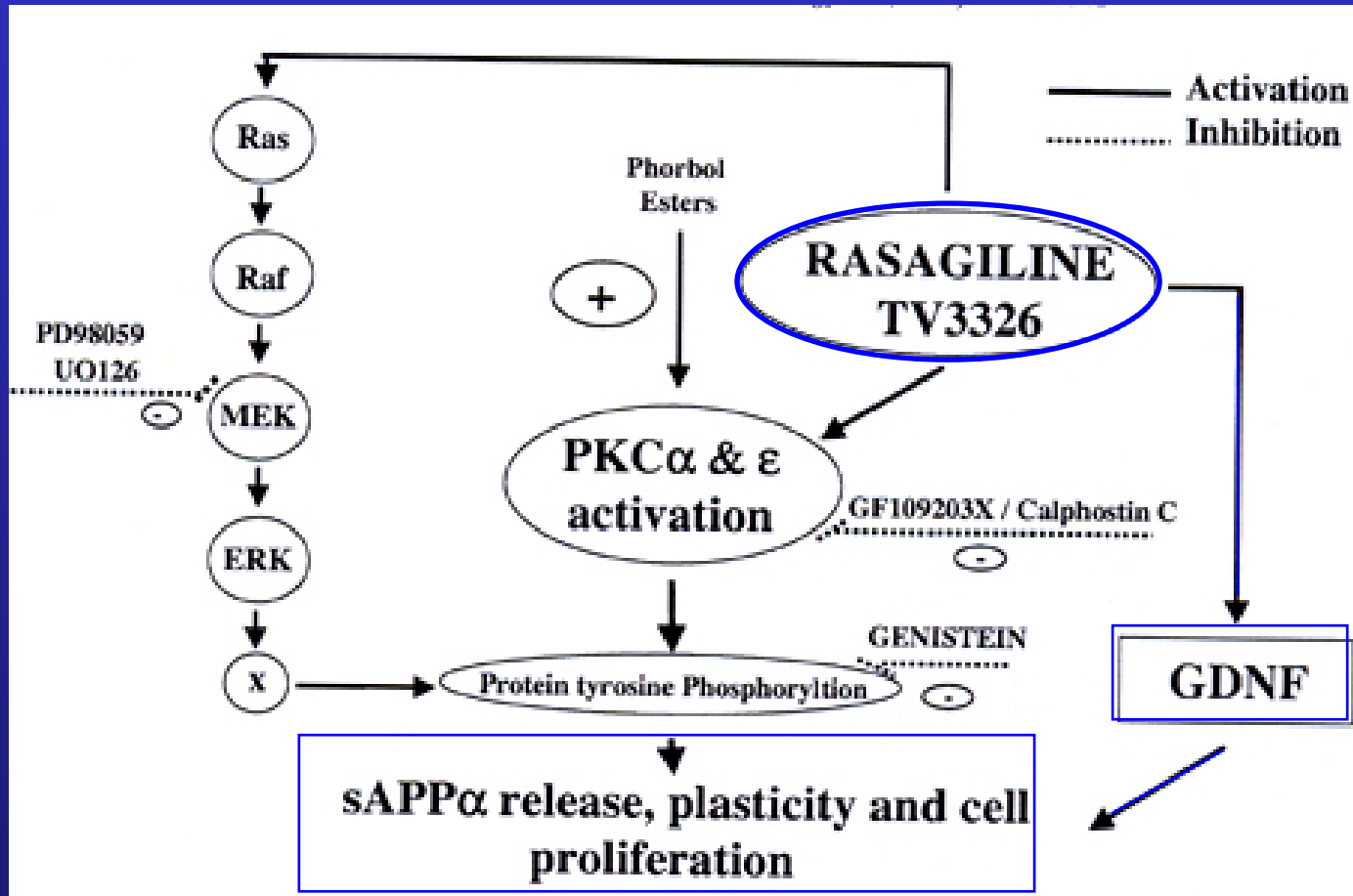
RASAGILINE

Inhibidor irreversible de MAO B
Protege del neurotóxico MPTP

Neuroprotector y antiapoptótico en Parkinson y Alzheimer

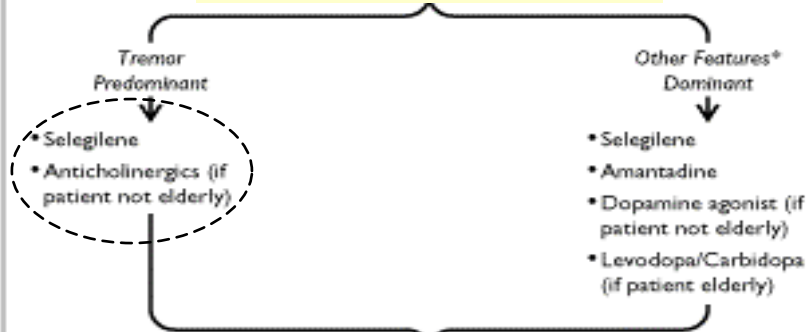


Rasagiline neuroprotector



Opciones de Manejo de Parkinson

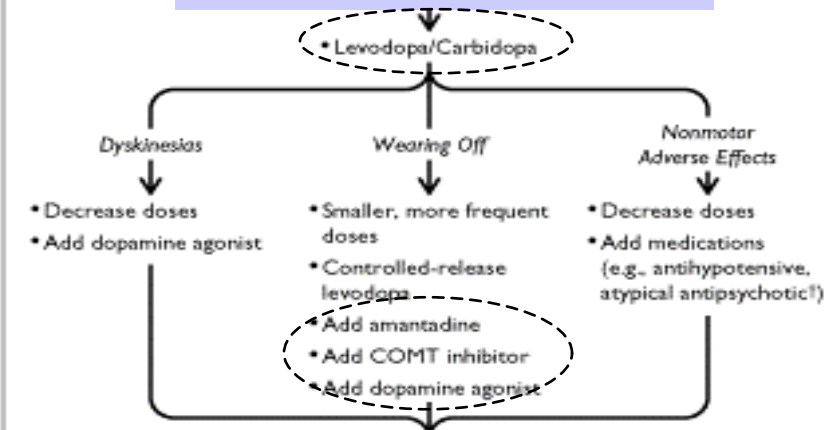
Parkinson precoz



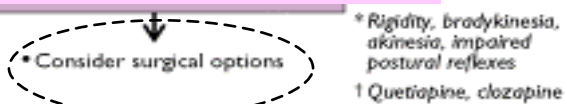
Respuesta a la terapia



Deterioro de la vida diaria



Imposible manejo farmacológico



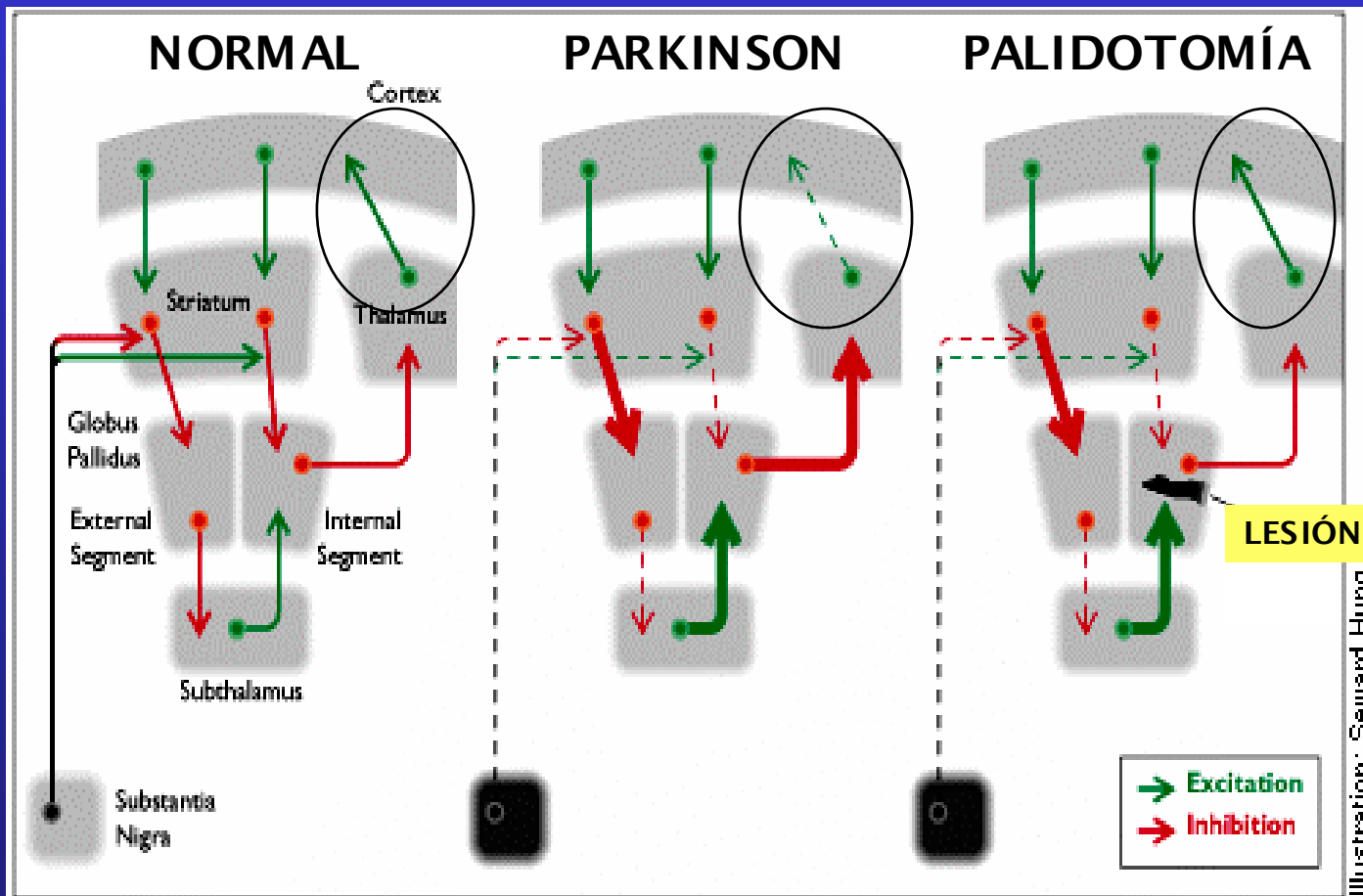


Illustration: Seward Hung

Lesión a la salida del pálido interno corrige la salida final del tálamo a corteza, la cual está disminuida en Parkinson

ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA PROFUNDA DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO Y DE *GLOBUS PALLIDUS PARS INTERNA*

En Parkinson avanzado ha sido de beneficio hasta cuatro años después de la cirugía

Está asociada con reducción sostenida del 50% de la dosis diaria de L-dopa

INFUSION INTRAPUTAMENAL DE FACTOR NEUTRÓFICO (GDNF) MEJORA PARKINSON

Ann Neurol 2005 57:298-302.

- * Infusión de factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF) dentro del putamen mejora clínicamente a pacientes con Parkinson Ideopático luego de 2 años de tratamiento diario
- * Hubo progresiva y sostenida mejoría clínica y de captación de 18F-dopa al año y a los 2 años
- * GDNF causó alivio sintomático y de posible **modificación del curso de la enfermedad!!!**
- * Sin embargo la terapia con L-dopa aun se requiere

Transplante de células en el estriado

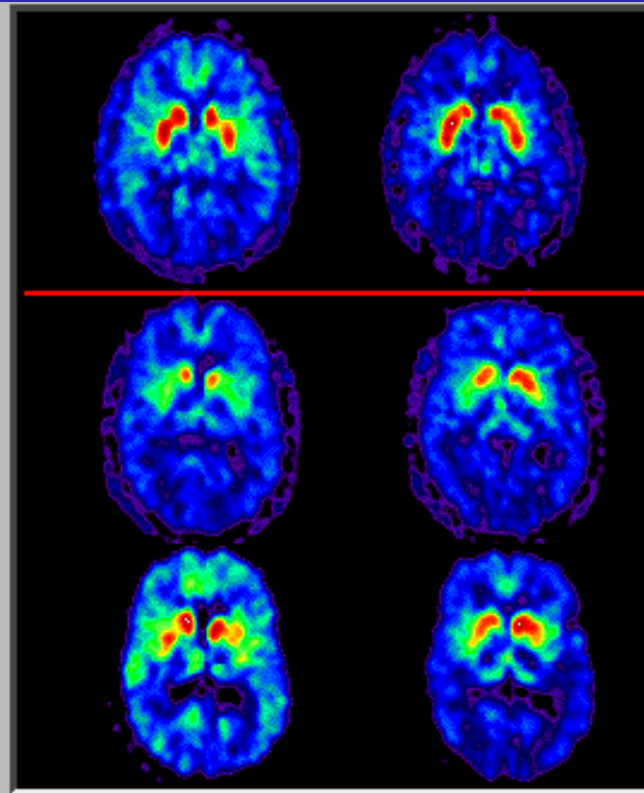
Normal

Parkinson's

Pre-Transplant

Post-Transplant

PET SCAN



FUTURO EN PARKINSON

1. Detección de individuos a riesgo
Marcadores genéticos

2. Detección precoz de la enfermedad
Marcadores bioquímicos y de imágenes

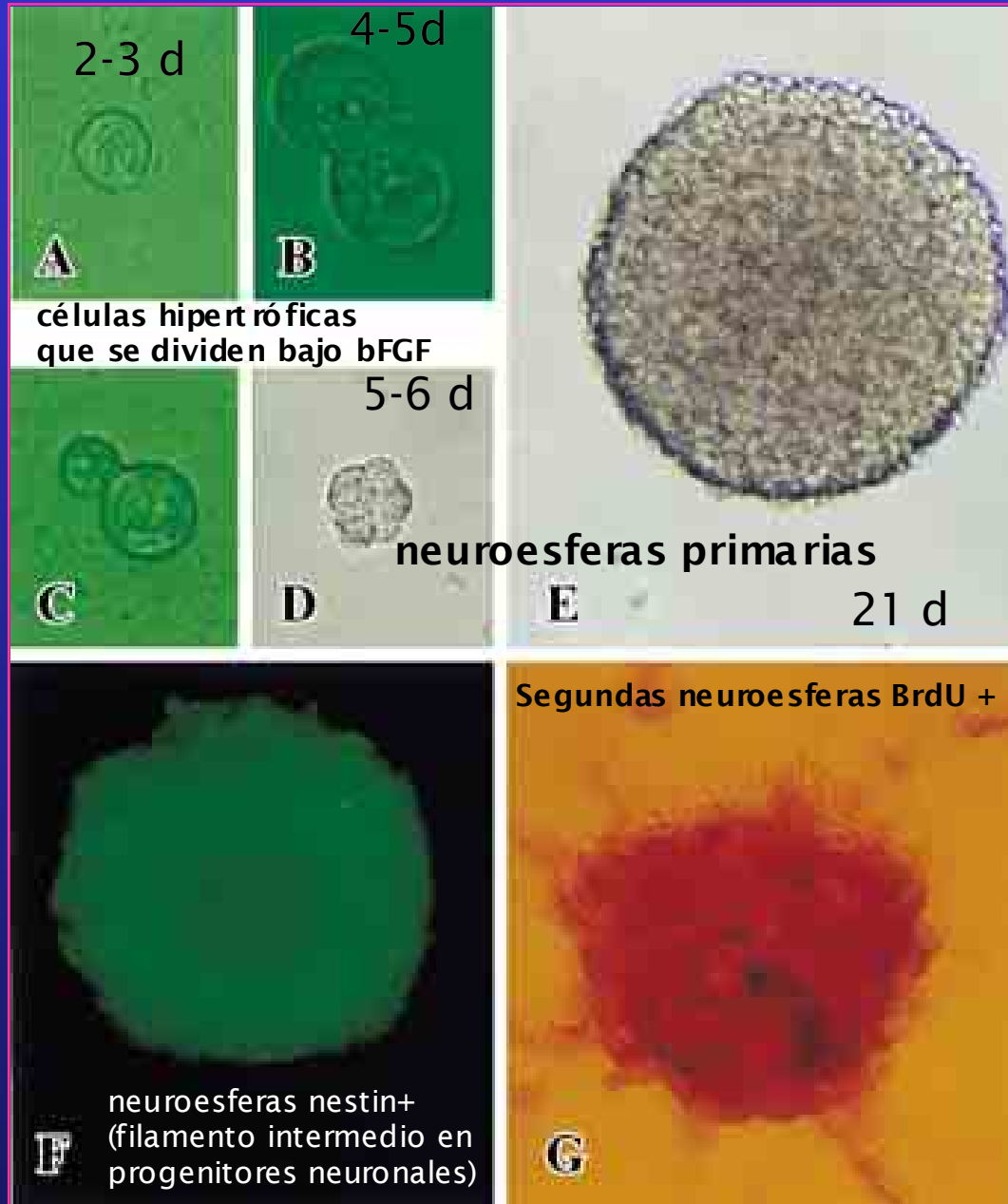
3. Tratamiento molecular en base a
etiopatogenia- ideal- **modificador del
curso de la enfermedad**

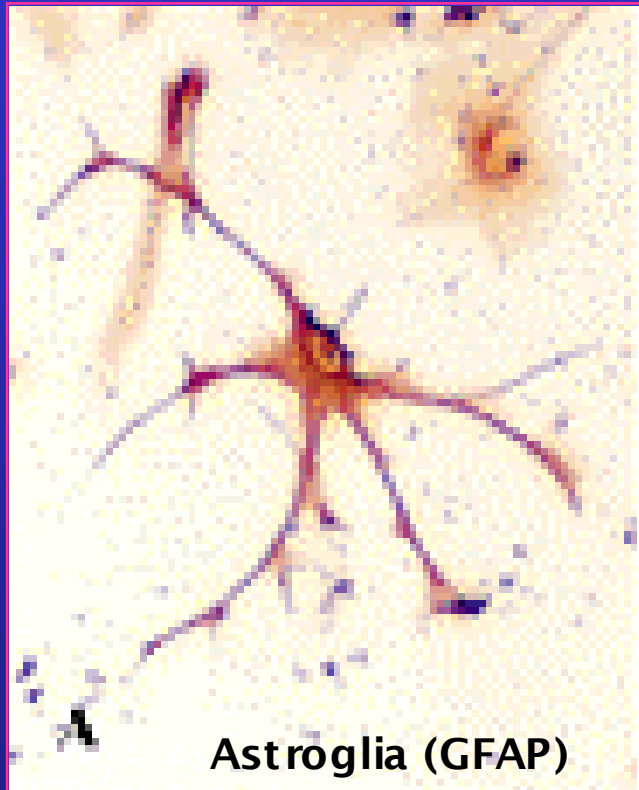
**Gran debate
sobre el uso de
células madre embrionarias
en investigación
!!!**

**Terapia con transplantes de células
embrionarias de rata en modelo
MPTP en ratón**

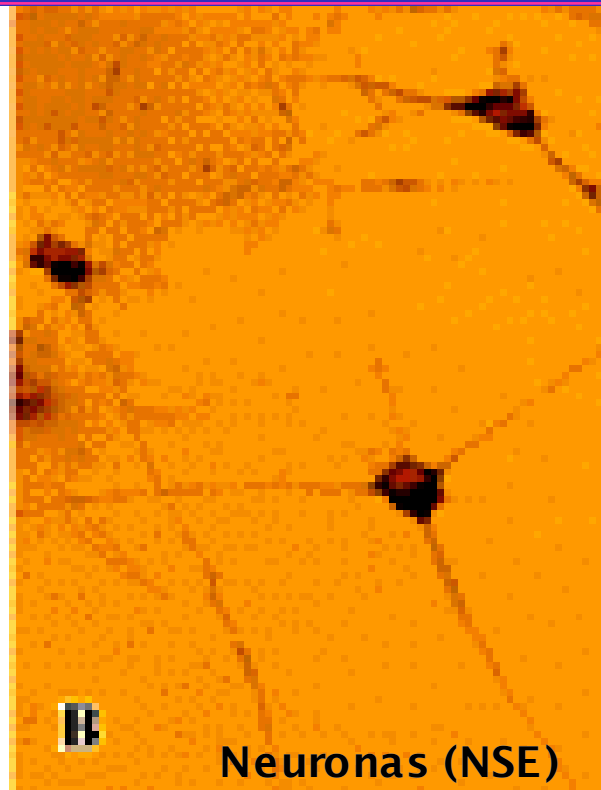
Células madre
en cultivo se
auto-renuevan,
proliferan y se
diferencian

Células madre
aisladas del
mesencéfalo
embrionario
de rata





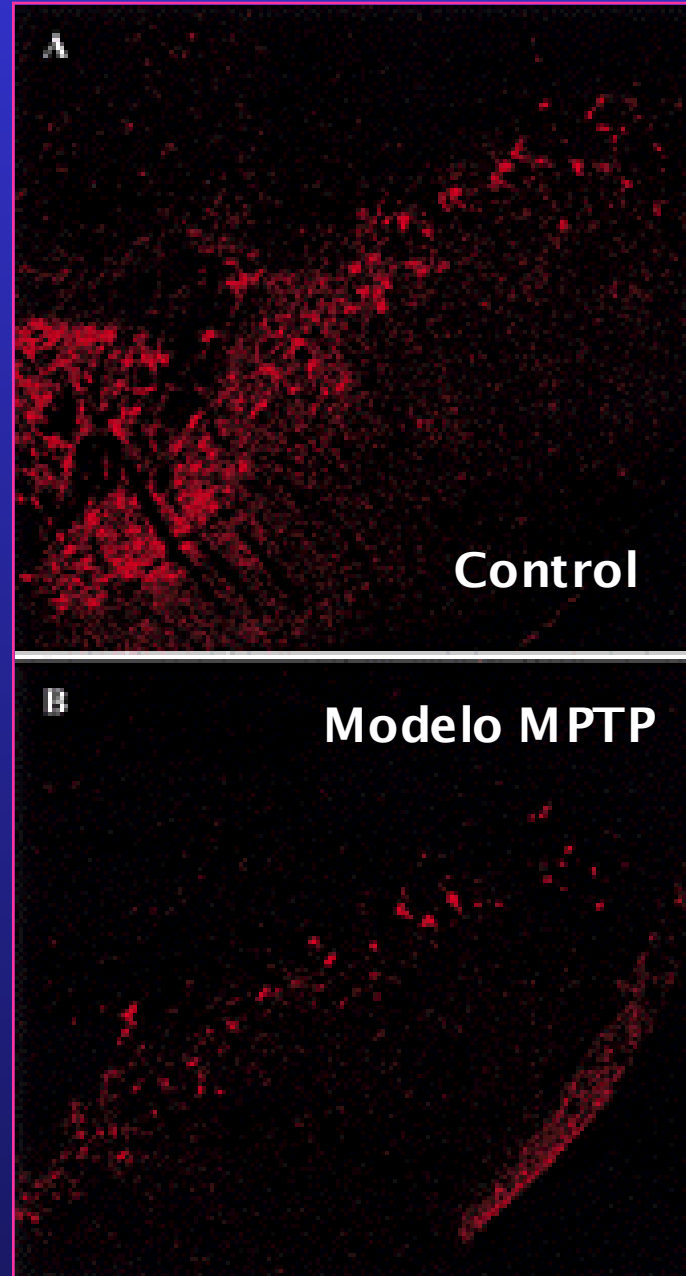
Astroglia (GFAP)

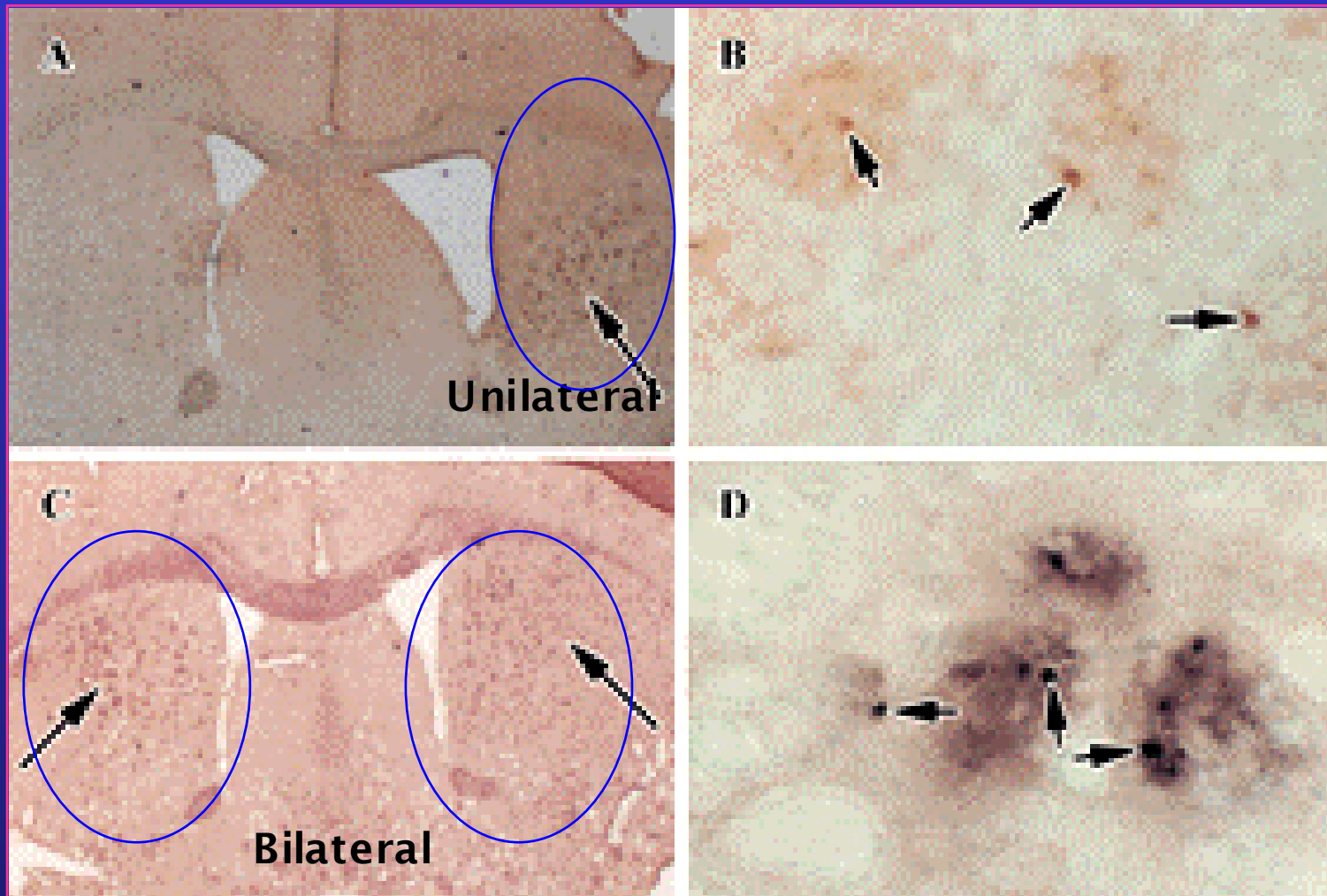


Neuronas (NSE)

Las células cultivadas fueron multipotenciales y generaron células con marcadores para **glia** y otras para **neuronas**

MPTP (sc) produjo **reducción** significativa de **neuronas TH +** en *substantia nigra pars compacta* (2 semanas-2 meses después)

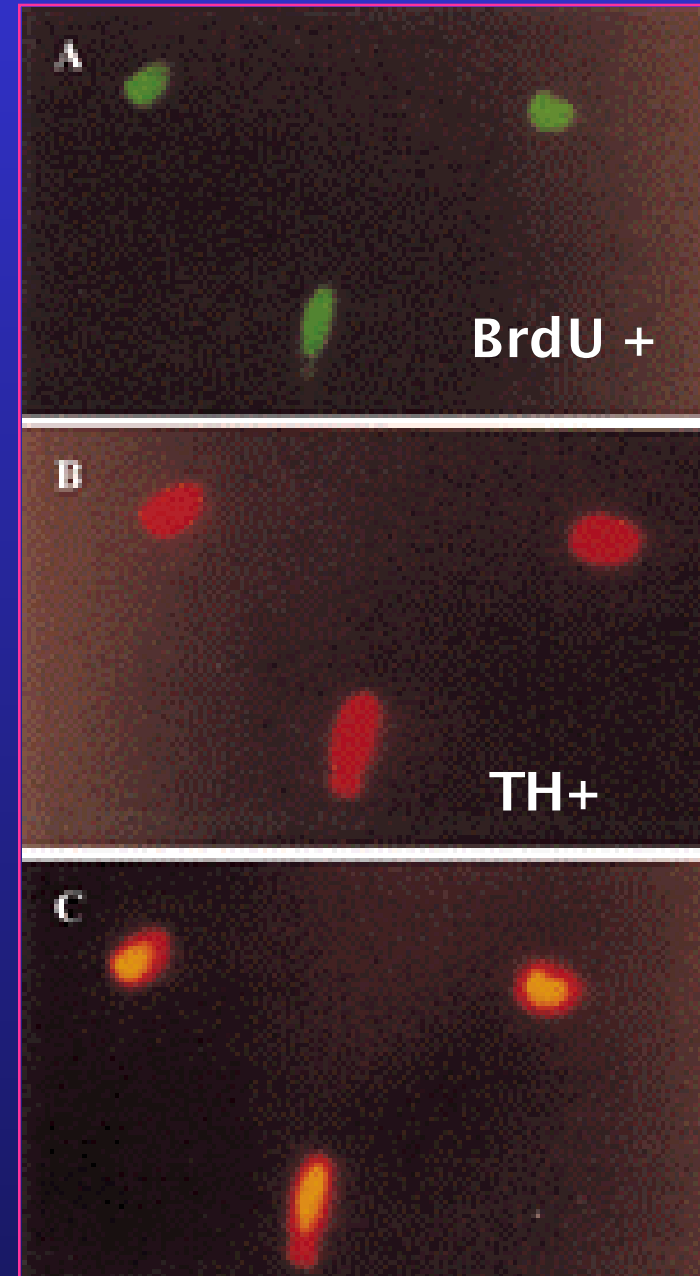




Sobrevida y diferenciación de células transplantadas en *striatum* de ratones adultos MPTP

Células madre transplantadas se diferenciaron bajo control de señales locales.

Las nuevas células BrdU+ generaron nuevas neuronas TH+



Uso de
células madre embrionarias

una
Posibilidad
en el tratamiento de
Enf. Neurodegenerativas
????

La madre muerta

