

ACTUALIZACIÓN SOBRE NEURODEGENERACIÓN

Laboratorio de Fisiología de la Conducta
Febrero-Septiembre 2005

SERIES

I. INTRODUCCIÓN

II. PATOGENIA MOLECULAR

III. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

IV. FUTURO EN PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO
Y TERAPEÚTICA

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 Review Neuroscience 6, Jan 2005
- * Current Alzheimer's Disease Treatments and Beyond: Advances Impacting Clinical Practice
http://www.medscape.com/viewprogram/3141_index
- * Potential treatments for Huntington Disease
<http://www.stanford.edu/group/hopes/treatmts/index/trhome.html>

IV

FUTURO EN:

PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Neurogénesis

Neuroreparación

Antioxidantes

Terapia genética

Inmunización



Antinflamatorios

Neuroprotección

antiglutamato

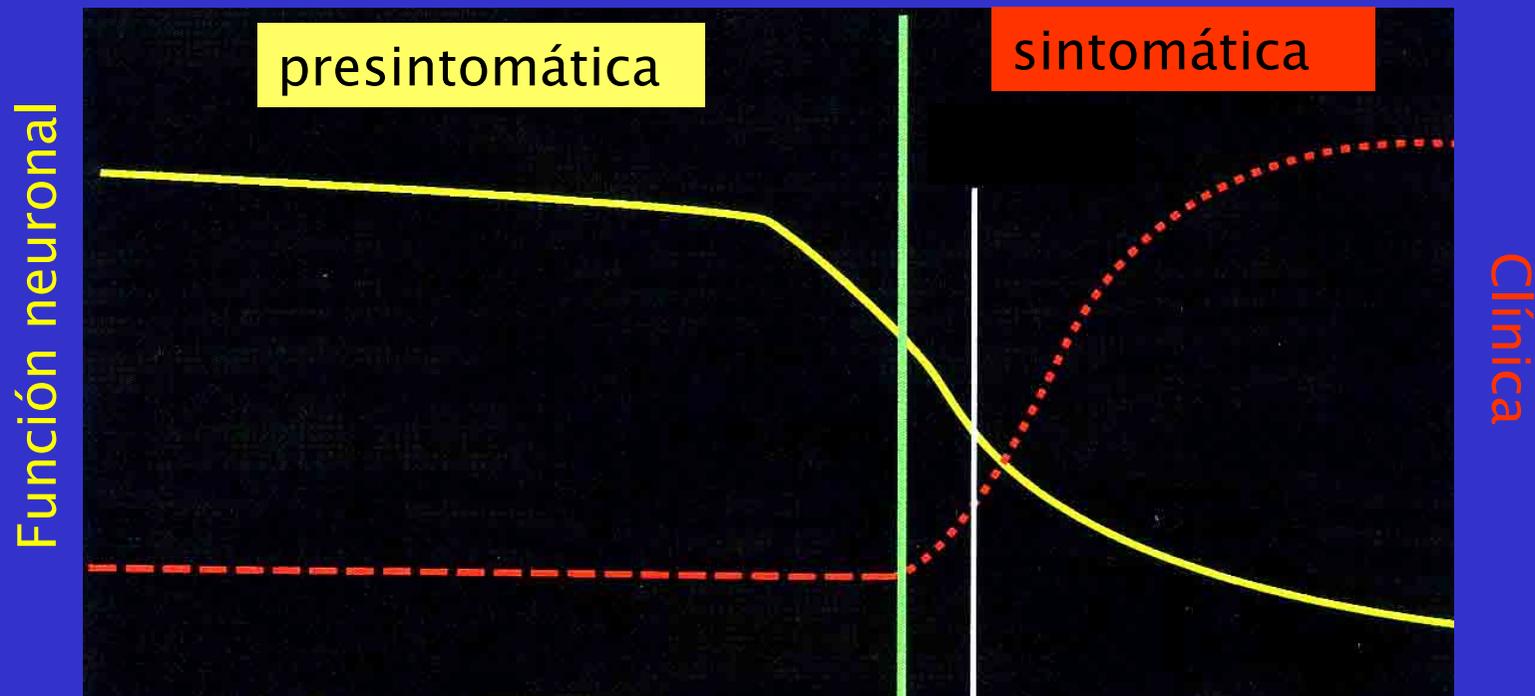
Células madre

Chaperonas

Factores neurotróficos

Enfermedades Neurodegenerativas

Historia natural



↑
Diagnóstico tardío

Enfermedades Neurodegenerativas

Plan de Trabajo

1. **Prevención - Neuroprotección**

2. Diagnóstico precoz

Identificación de individuos a riesgo

3. Tratamientos:

- Sintomático (actual)
- Etiopatogénico (futuro)

Conceptos...

¿Qué es neuroprotección?

vs.

¿Qué es neuroreparación?

**4th International Symposium on
Neuroprotection and Neurorepair:
May 3-6, 2006 in Magdeburg, Germany**

- Neuropatología Molecular del daño cerebral
- **Mitocondrias** como blancos
- Rol de la **inflamación y la microglia**
- Astrocitos como guardianes de neuroprotección
- **Células madre** como fuente de neuroreparación
- **Neurogénesis** endógena como blanco terapéutico
- Plasticidad después de la lesión y restitución neuronal

Harvard Center for Neuroprotection and Repair

Programas que hacen un puente entre los descubrimientos en investigación básica y la aplicación de las terapéuticas nuevas en una comunidad



NEUROPROTECCIÓN

- * Protección contra la muerte por **excitotoxicidad**
- * Protección contra muerte neuronal en general asociada con **enfermedades neurodegenerativas**

DROGAS NEUROPROTECTORAS

Reducen o inhiben lesión y muerte neuronal

- * hipoxia o trauma encefálico
- * enfermedad neurodegenerativa

Neuroprotección

Uso de drogas, hormonas, compuestos naturales y condiciones ambientales que:

- regulen respuestas a neurotransmisores excitadores
- balanceen el metabolismo energético
- inhiban apoptosis
- estimulen expresión de genes neuroprotectores
- modulen vías de señalización para aumentar la resistencia a la lesión

NEUROPROTECTOR

Es todo lo que
prevenga o retarde
la aparición de enfermedad

Un retardo de 5 años en la aparición de la enfermedad sería una disminución de 50% de la prevalencia !!!

Un retardo de 10 años es una virtual desaparición de la enfermedad !!!

Envejecimiento

Hay relación entre la buena salud física y la preservación de la función cognitiva en el envejecimiento normal

- * Buena salud
- * Ejercicio físico
- * Emociones positivas
- * Relaciones interpersonales
- * Disminución de la exposición al estrés

Aumentar Efectos Positivos

- * Educación: ejercicio mental
- * **Ejercicio físico**
- * Sueño suficiente

Reducir Efectos Negativos

- * Hipertensión: hipoxia
- * Estrés (cortisol daña hipocampo)
- * Trauma encefálico

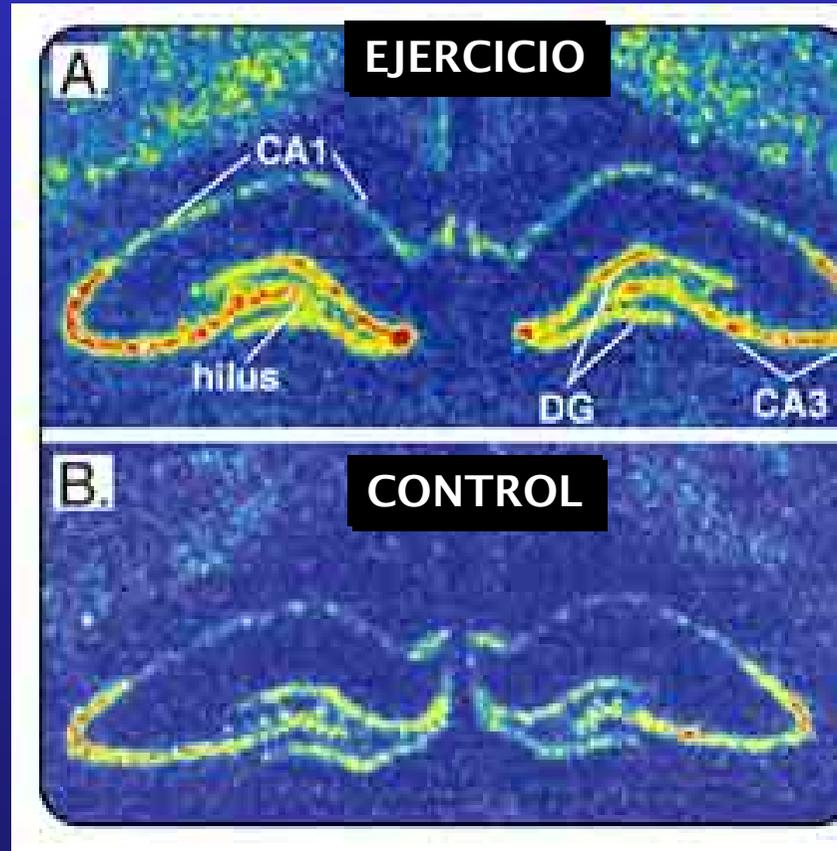
EJERCICIO FÍSICO AUMENTA BDNF

El ejercicio puede aumentar la resistencia al daño en el envejecimiento

Estimula una memoria molecular para la inducción de BDNF

Aumenta neurogénesis

Mejora la memoria



HIPOCAMPO DE RATAS

BDNF
Amarillo y rojo
> concentración

Azul y verde
< concentración

CW Cotman et al. Institute for Brain Aging and Dementia
Brain Res Mol Brain Res. 1998, 61:147-53.
Neuroscience 2005, 133: 853-61

Pirámide alimentación

Alimentación
balanceada,
productos orgánicos,
no aditivos



NEUROGENERACIÓN NEUROREPARACIÓN

Reemplazo de poblaciones celulares degeneradas o dañadas mediante:

- * Transplante de neuronas, glia u otras clases de células
- * Activación de precursores o progenitores endógenos o células madre residentes en el SNC maduro

NEUROREGENERACIÓN - NEUROREPARACIÓN

Los trasplantes en el SNC se hacen por **microinyecciones** estereotáxicas de grupos de neuronas inmaduras o células precursoras inmaduras

1. Prevención - Neuroprotección

2. **Diagnóstico precoz:**

Identificación de individuos a riesgo

- Uso de marcadores genéticos y biológicos
- Uso de técnicas de imágenes *in vivo*

3. Tratamientos

¿determinación de riesgo en
los individuos normales?

Búsqueda de individuos a riesgo



Estudio de Biomarcadores (NIMH) "Bio tarjeta" (para Alzheimer)

- * **Familiares** en primer grado con AD y controles
- * **> de 50** años
- * Con función cognitiva normal
- * APOE4 alelo
- * Imagenología
- * Mediciones en LCR: tau, beta amiloide
- * Seguimiento por 8 años

Combinación
de
genética y edad
es
el riesgo mayor!!!

"PREDICCIÓN PRECOZ"

Establecer perfiles genéticos para
identificar sujetos a riesgo

"PREVENCIÓN PRECOZ"

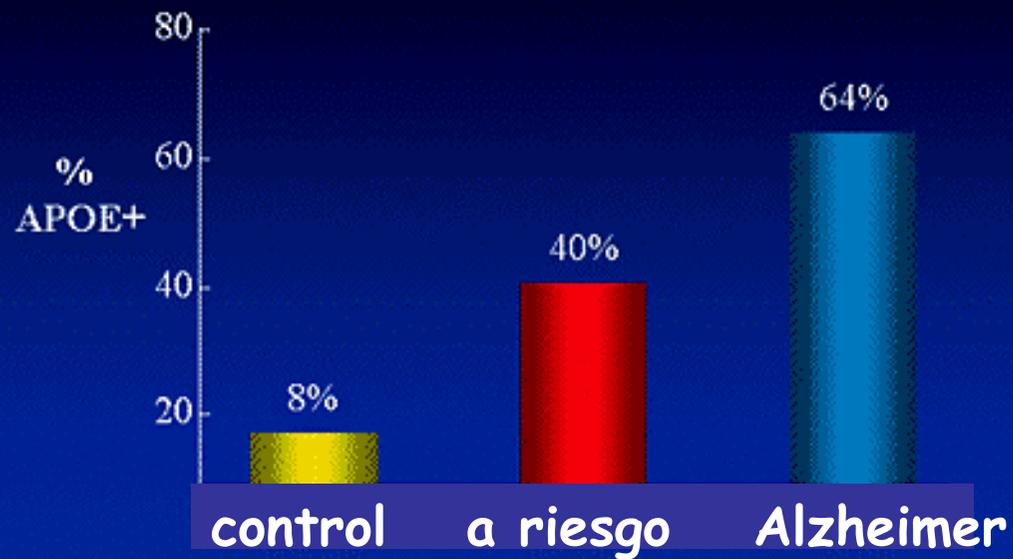
Desarrollar estrategias para intervenir
en el proceso de enfermedad

Diagnóstico precoz: Identificación de individuos a riesgo

1. Marcadores genéticos

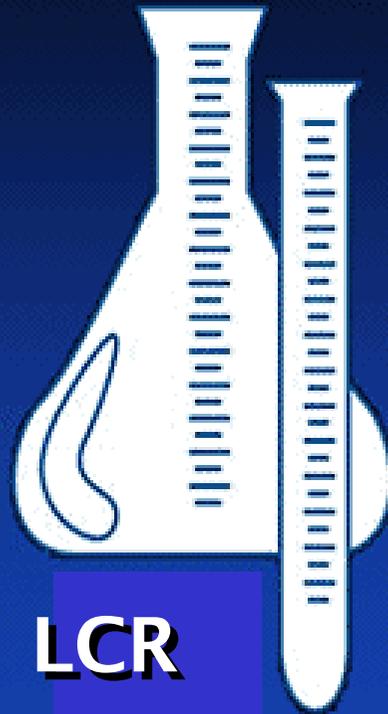
- * Identificación de **mutaciones** en la enfermedad **familiar**
Ej. APP, α sinucleína,
repeticiones de CAG
- * Identificación de **Genes** asociados con **riesgo** en enfermedad **esporádica**
Ej. APOE4

Biotarjeta NIMH % pacientes con APOE4 +



Este grupo a riesgo son hijos de pacientes con AD y con alta prevalencia de APOE4
Probablemente aquí habrá más AD

2. Marcadores biológicos



LCR

Por Ej:

En Alzheimer mediciones en LCR de:

- Tau, fosfo-tau
- beta amiloide 1-42
- Detección de cantidades atomolares de oligómeros difusibles técnica “**bio- barcode**” para identificar pacientes!!!

D.G. Georgeganopoulou et al
Proc Nat Acad Sci USA 2005, 102: 2273-6

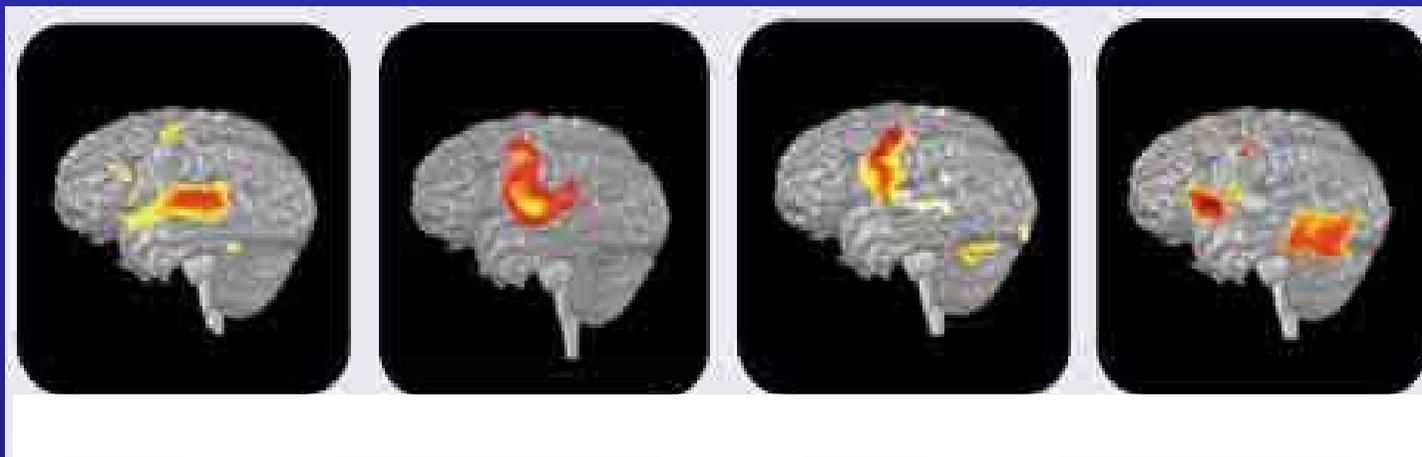
3. Imágenes *in vivo*

FUNCIONALES

PET: muestra **metabolismo regional** por captación de desoxiglucosa o dopa marcados con radionúclidos ^{18}F , ^{11}C que emiten positrones. Mejor resolución que SPECT

SPECT: flujo sanguíneo regional usando radionúclidos que emiten un solo fotón a una energía dada, muestra procesos fisiológicos y bioquímicos así como **tamaño y volumen** de las estructuras

Imágenes de la función cerebral *in vivo*



Oír

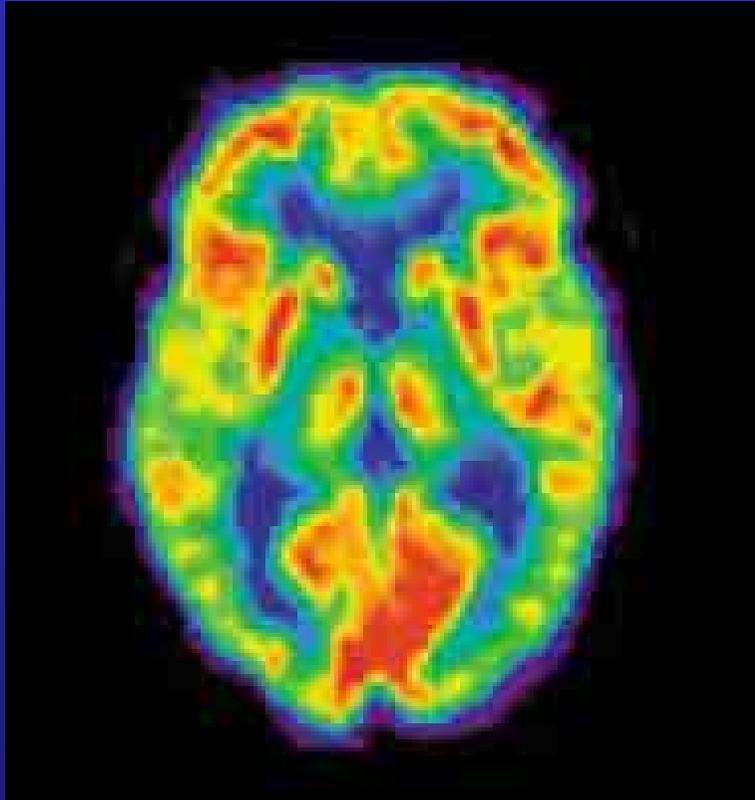
Pronunciar

Ver

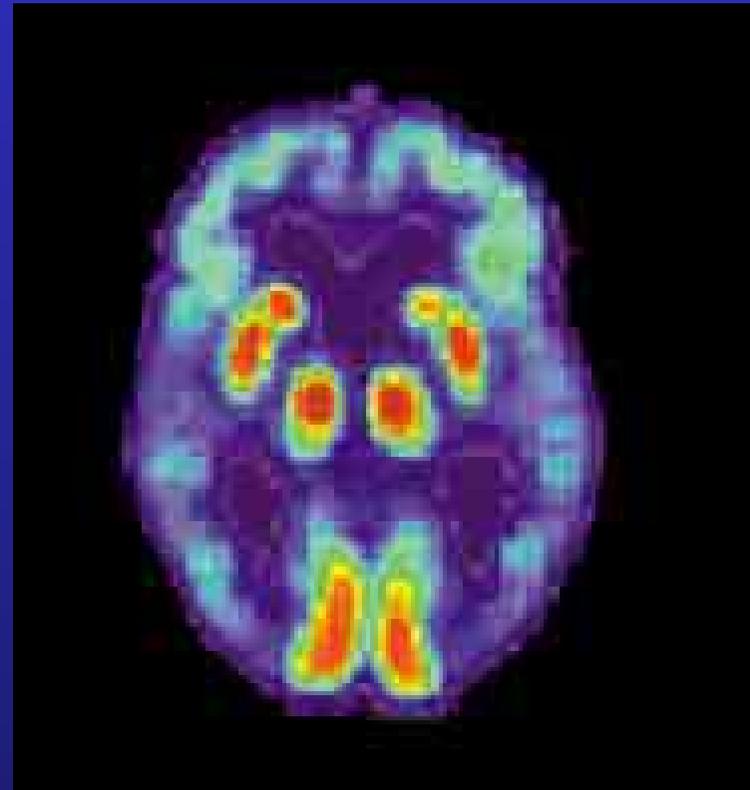
Pensar en

PALABRAS

NORMAL

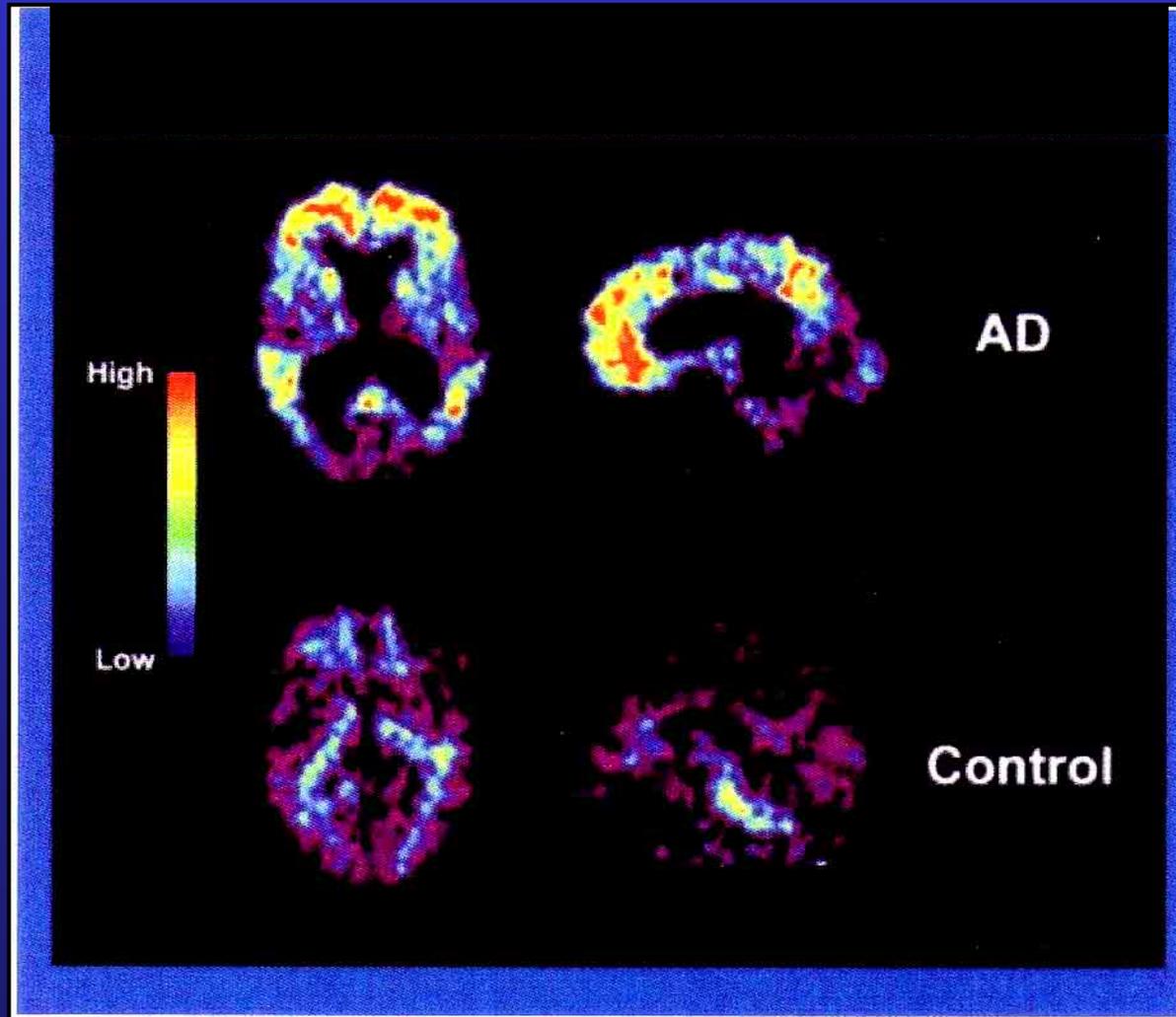


ALZHEIMER



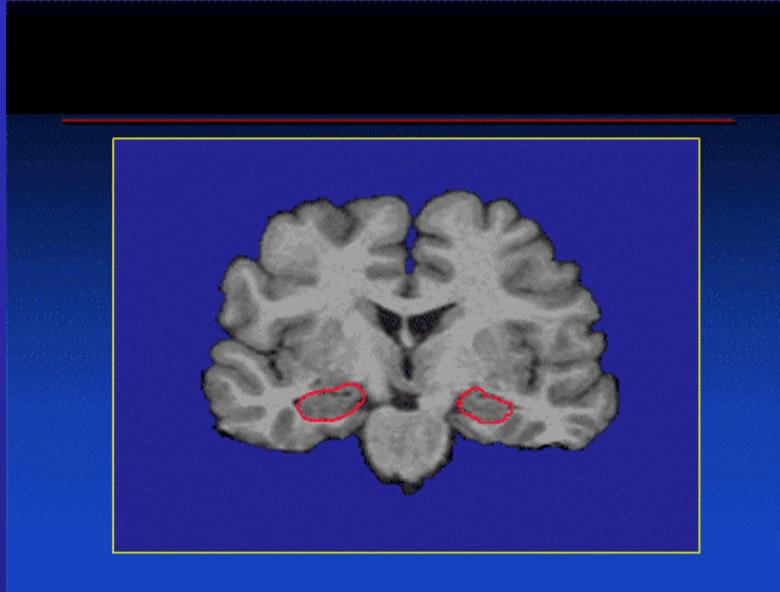
PET SCAN

β AMILOIDE en ALZHEIMER



PET con ligando amiloide C11 BTA

ESTRUCTURALES



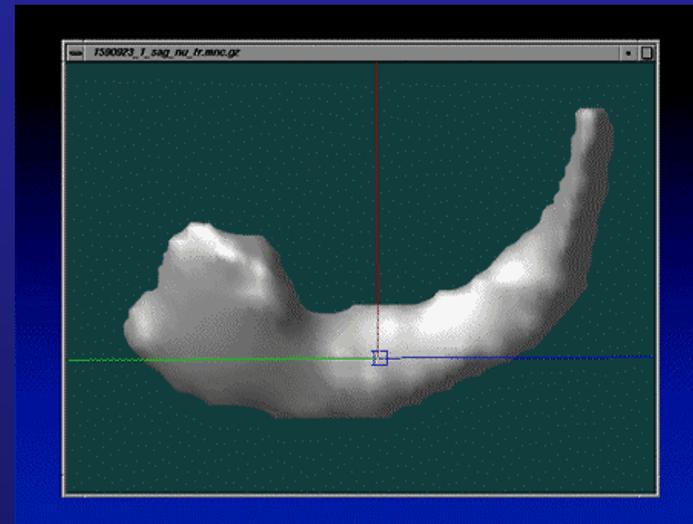
RESONANCIA MAGNÉTICA MRI

Medición de volumen del Hipocampo

Reconstrucción del hipocampo en computadora a partir de las Imágenes de MR

En Neurodegeneración:
reducción del volumen
con el tiempo???

Hacer estudios **seriados**
de imágenes



1. Prevención - Neuroprotección

2. Diagnóstico precoz

3. **Tratamientos**

- Sintomático (actual)

- Etiopatogénicos (futuro)

- En neurodegeneración NO se sabe cuál o cuáles son los eventos primarios o secundarios
- Hay cascadas de eventos interrelacionadas
- Probablemente, no se puede evitar, detener o revertir la enfermedad interfiriendo en un sólo punto sino en varios!!

* En este momento,

No hay drogas o terapias buenas ni
únicas debido al conocimiento **limitado**
de la etiopatogenia en la
neurodegeneración

Sin embargo...

* A medida que,

Se descubran los eventos
celulares y moleculares en ND,
se podrá ir diseñando terapéuticas
efectivas para PROTEGER o
REVERTIR el daño

Futuro...

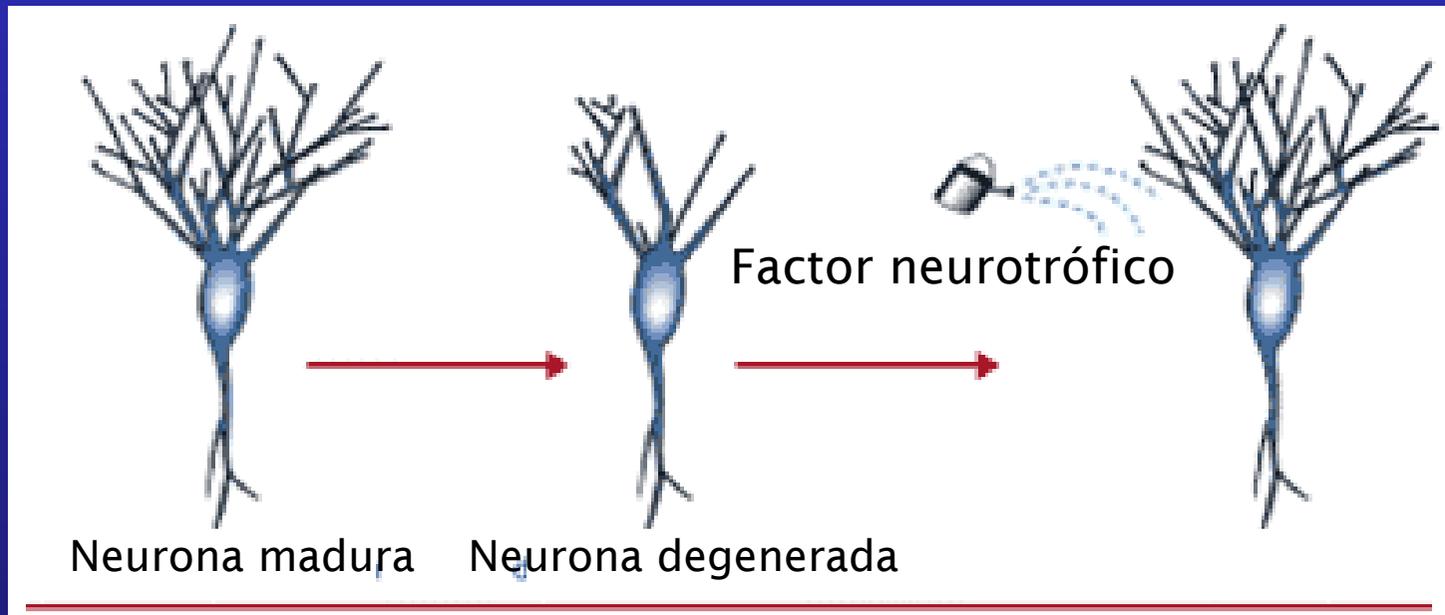
Tratamientos etiopatogénicos

1. Factores neurotróficos
2. Inhibidores de excitotoxicidad
(antiglutamato)
3. Inhibidores de apoptosis
4. Inhibidores de agregación de proteínas
5. Moduladores de activación microglial
6. Reemplazo de neuronas con células madres
7. Terapia genética
8. Terapia inmunológica (vacunas)
9. Neuroprotección en la dieta (antioxidantes
-antiinflamatorios)
10. Otros: quelantes etc.

1. Factores neurotróficos

- Su **deficiencia** puede hacer que las neuronas degeneren
- Su **uso futuro** en enfermedades neurodegenerativas potencialmente podría **detener el progreso** de la enfermedad y su resistencia al tratamiento

1. Factores neurotróficos



Los factores neurotróficos pueden **rescatar** las neuronas degeneradas y **detener** la progresión de neurodegeneración

Los FACTORES NEUROTROFICOS:

- Estimulan receptores **antiapoptosis** y aseguran la **supervivencia neuronal**
- Estimulan receptores **apoptoticos** y seleccionan neuronas para **eliminarlas** cuando conviene
- Hacen **crecer los axones** y que se liberen moléculas para **guiarlos a sus blancos** apropiados

Factores Neurotróficos: una sopa de letras para el cerebro!

NGF	nerve growth factor
GDNF	glial cell line–derived neurotrophic factor, which includes neurturin, c-Ref, and R-alpha
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
NT-3, 4, & 5	neurotrophins 3, 4, and 5
CNTF	ciliary neurotrophic factor
ILGF I & II	insulin-like growth factors
FGF	fibroblast growth factor, which comes in both acidic and basic forms
EGF	epidermal growth factor

Se han usado en
modelos animales y
ensayos clínicos

Ej.:

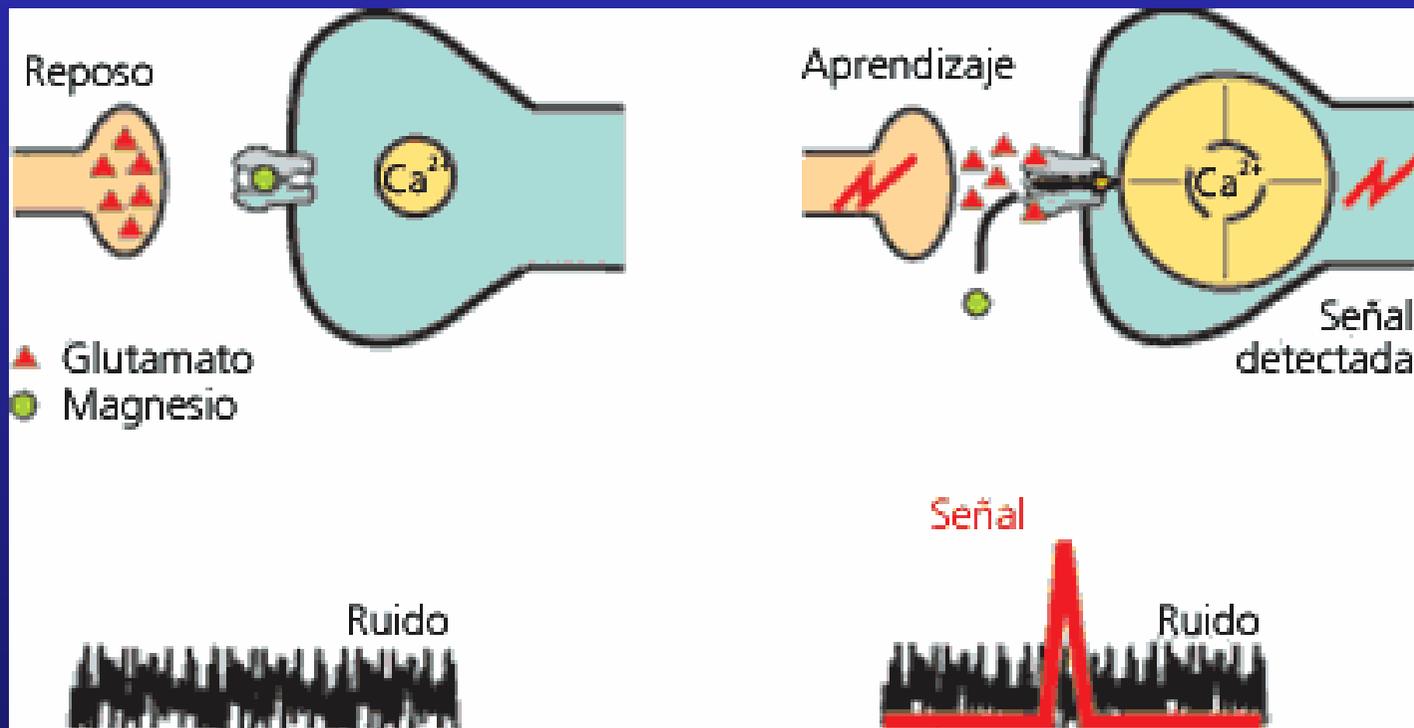
GDNF en Parkinson,
NGF en Alzheimer
IGF1 en ALS

2. Inhibidores de excitotoxicidad

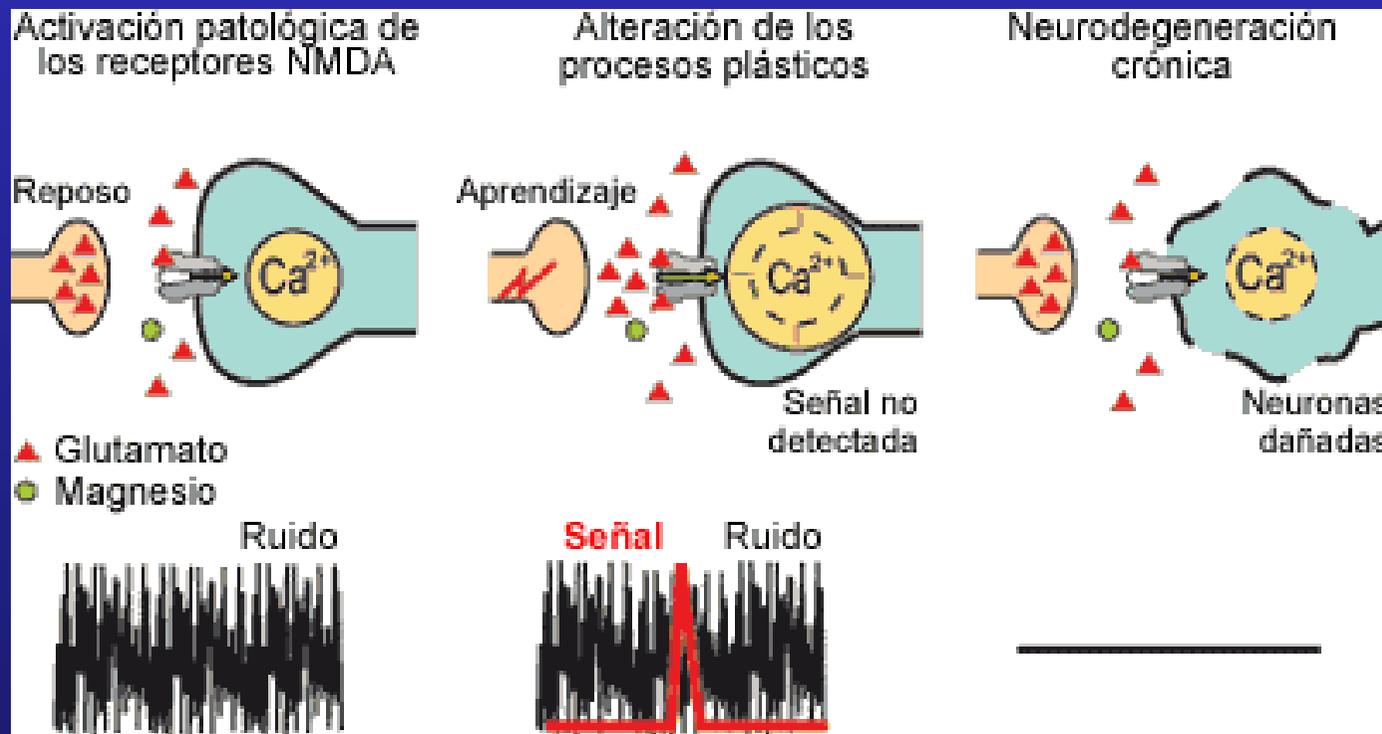
- Liberación exagerada de glutamato puede ser destructiva y llevar la neurona a la **muerte**
- Bloquear este proceso puede ser una acción **neuroprotectora** que evita los daños por excitotoxicidad

- Las neuronas atacadas por venenos, hipoxia, o programas genéticos **liberan glutamato en exceso**
- Los **antagonistas** de los receptores de glutamato pueden detener al asesino y **prevenir la muerte** neuronal

Función sináptica glutamatérgica Normal



Función sináptica glutamatérgica Neurodegeneración



ANTAGONISTAS GLUTAMATÉRGICOS

Actúan sobre el receptor NMDA

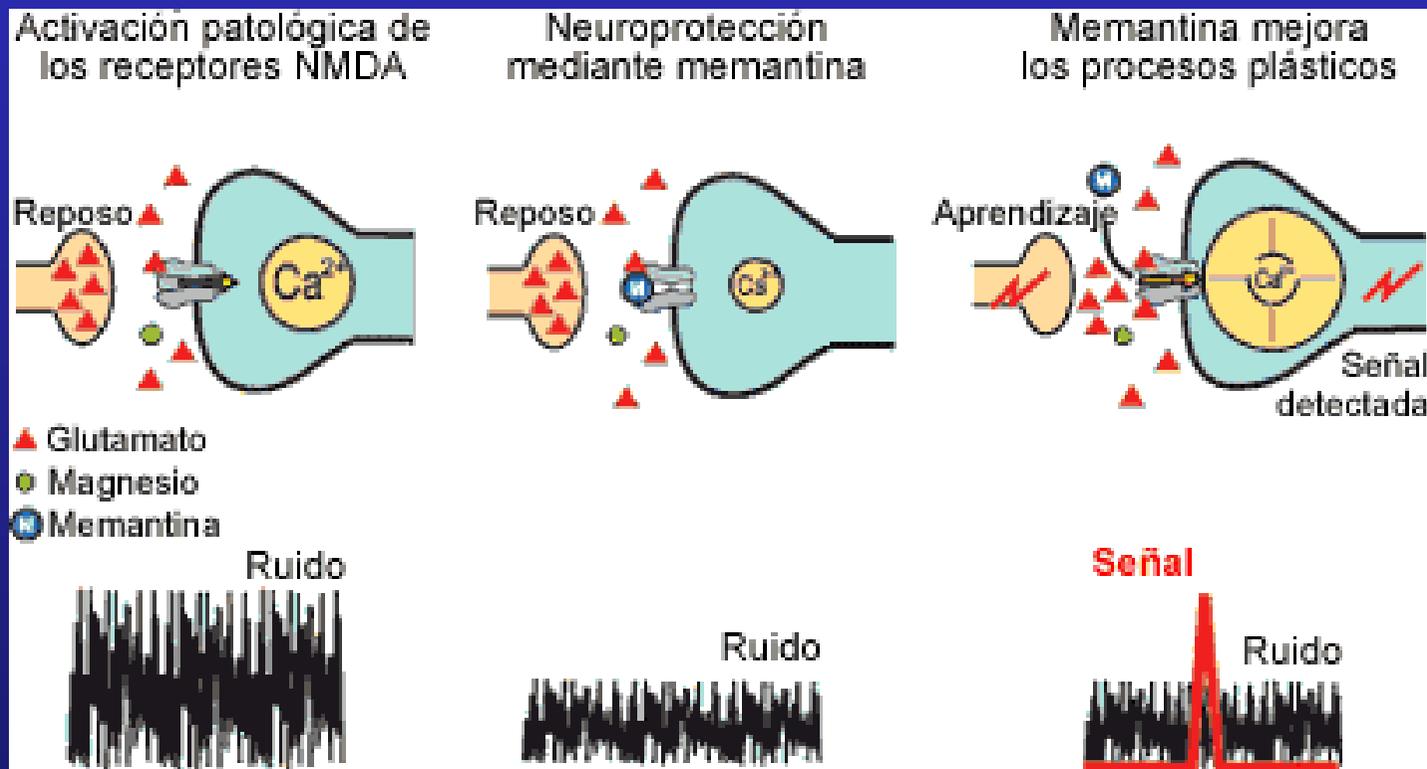


Memantina (Namenda)

Es un **modulador del receptor NMDA** canal de calcio, regula el flujo de iones de calcio por el canal.

Se usa en Alzheimer moderado a severo, retarda los síntomas

Memantina en la sinapsis glutamatérgica



ANTAGONISTAS GLUTAMATÉRGICOS

Actúan sobre transportador de glutamato

Antibióticos neuroprotectores aumentan expresión de transportador de glutamato (GLT1)!!!!

JD. Rothstein et al
Nature 2005, 433: 73-7

Antibióticos beta lactamato tipo penicilina son potentes estimuladores de la expresión de GLT1 (*screening* en drogas FDA).

En modelos de ALS, **ceftriaxone** retarda la pérdida neuronal y mantiene a fuerza muscular y aumenta la supervivencia de los animales

El diseño de compuestos que modulen captación de glutamato son novedosa terapéutica para prevenir excitotoxicidad

3. Inhibición de APOPTOSIS

Las neuronas está equipadas con la maquinaria molecular para matarse ellas mismas

El **suicidio celular** puede ser clave para el desarrollo normal del cerebro, pero puede ser disparado por enfermedad y causar alteraciones neuropsiquiátricas.

Prevenir la apoptosis es una estrategia neuroprotectora.

* **Rasagilina** inhibidor de MAO-B

Previene caída del potencial de membrana mitocondrial, apertura de poros de la mitocondria e inhibe la liberación del citocromo C, evita activación de caspasa 3
Droga aprobada para Parkinson

* **Proteínas Chaperonas**

Reducen apoptosis

4. Inhibición de AGREGACIÓN de PROTEÍNAS

Bloquear expresión de la proteína tóxica

Ej. Reducir expresión de **huntingtin** mutante

Inhibir la tendencia a la agregación

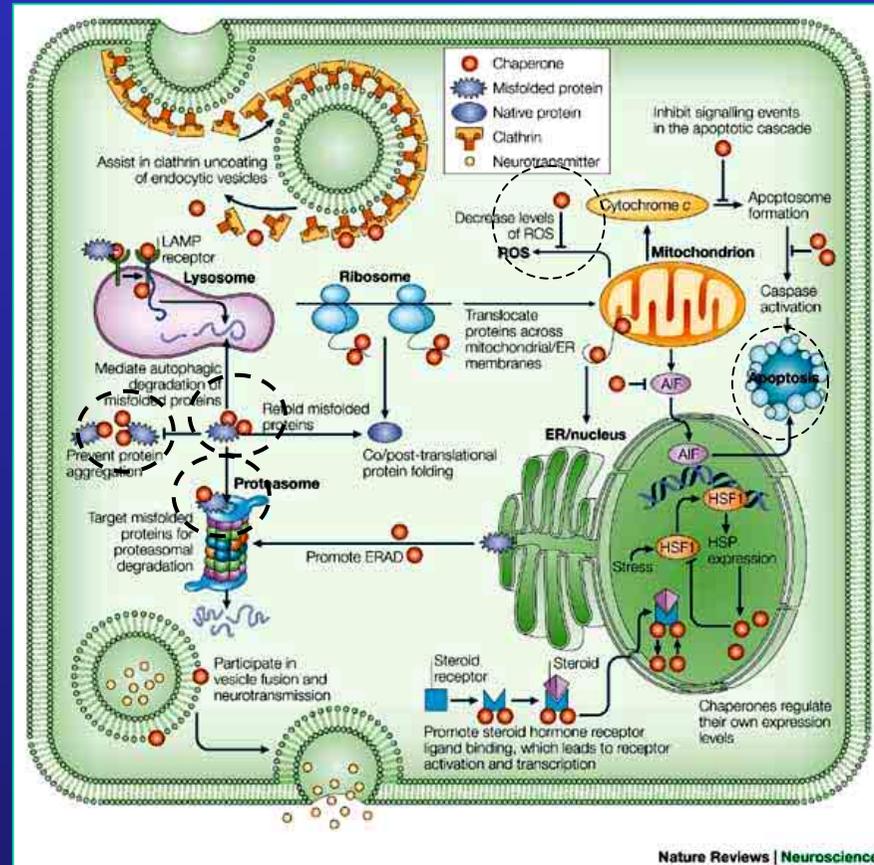
Ej. Aumentar las **proteínas chaperonas** HSP

Acelerar la degradación de la proteína tóxica

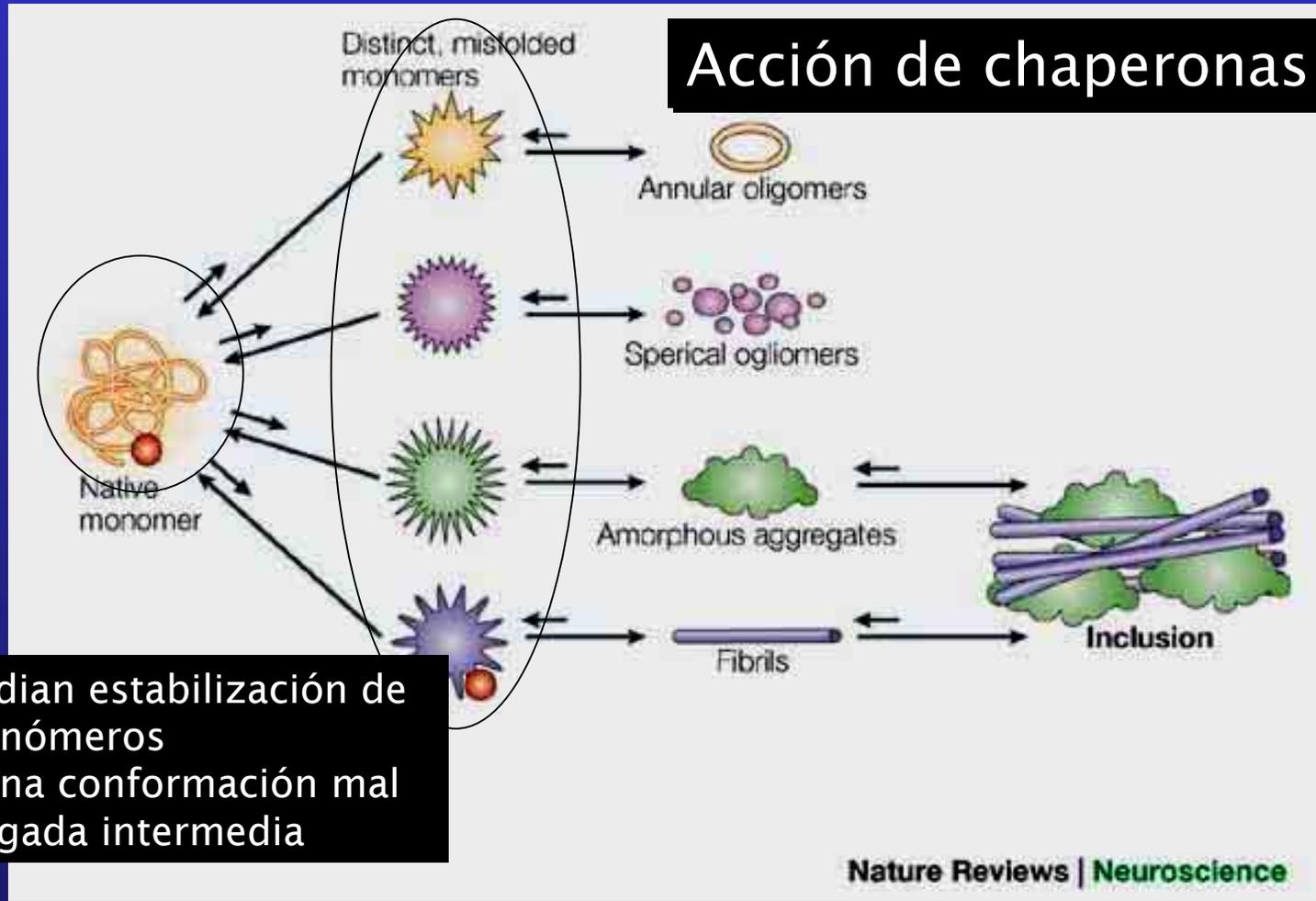
Ej. Eliminación de A β intermediarios oligómeros

Proteínas chaperonas

- Evitan agregación proteínas
- Corrigen malplegamiento
- Aumentan degradación
- Reducen ROS
- Reducen apoptosis



Acción de chaperonas



Median estabilización de monómeros o una conformación mal plegada intermedia

5. Moduladores de actividad microglial

Antinflamatorios inhiben actividad microglia

* La nicotina neuroprotectora?



Estudio sugiere efecto protector de la nicotina en enfermedades neurodegenerativas

Shytle et al
J Neurochem 2004, 89:337-43

Nicotina se enlaza a receptores nicotínicos de terminales nerviosos y aumenta liberación de neurotransmisores

Una vía **colinérgica** cerebral parece regular la **activación microglial** por receptores alfa 7 nicotínicos

Nicotina **inhibe activación de la microglia**, por tanto causa acción antiinflamatoria cerebral y previene la muerte neuronal

Antinflamatorios inhiben actividad microglia

* **Canabinoides neuroprotectores??**

Acción neuroprotectora en Alzheimer por bloqueo de la activación microglial

En Alzheimer hay disminución de función de receptores canabinoides CB1 y CB2

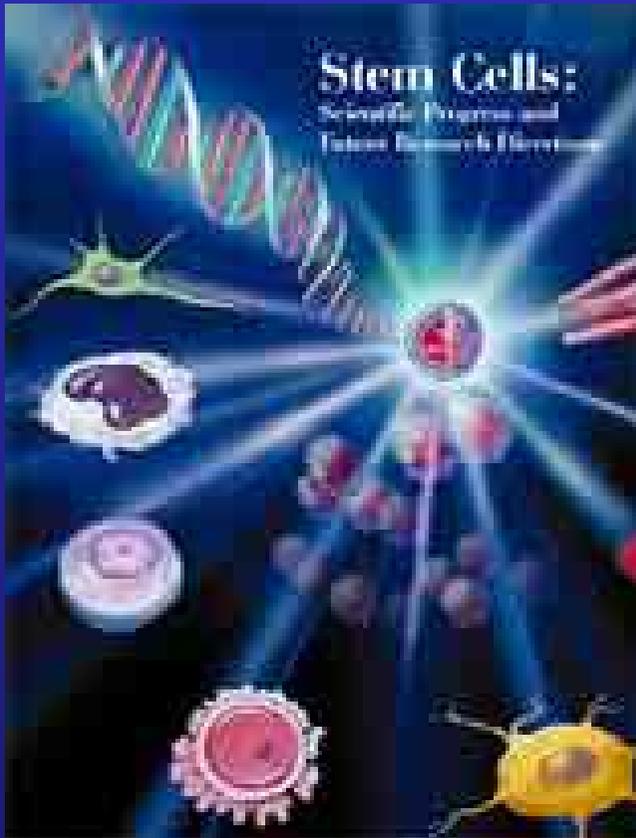
Un canabinoide sintético en ratas evita: activación microglial inducida por β amiloide, deterioro cognitivo y pérdida de marcadores neuronales.



BG. Ramírez et al

J. Neurochemistry 2005, 25: 1904-13

6. Uso de células madre exógenas o endógenas



Células madre

Células inmaduras con prolongada capacidad de autorenovación que dependiendo de su origen se pueden **diferenciar** en múltiples tipos de células o en todas las células del cuerpo

Célula madre embrionaria (pluripotencial) :

Célula primitiva **indiferenciada** del embrión que tiene el potencial de convertirse en una **amplia variedad de tipos** de células especializadas

Célula madre neural (multipotencial):

encontrada en tejido **neural adulto** que puede dar origen a **neuronas, astrocitos y oligodendrocitos**

Meta con el uso de células madre en neurodegeneración:

Reemplazar neuronas degeneradas por nuevas neuronas funcionales que sobrevivan a largo plazo

Lidvall & McKay

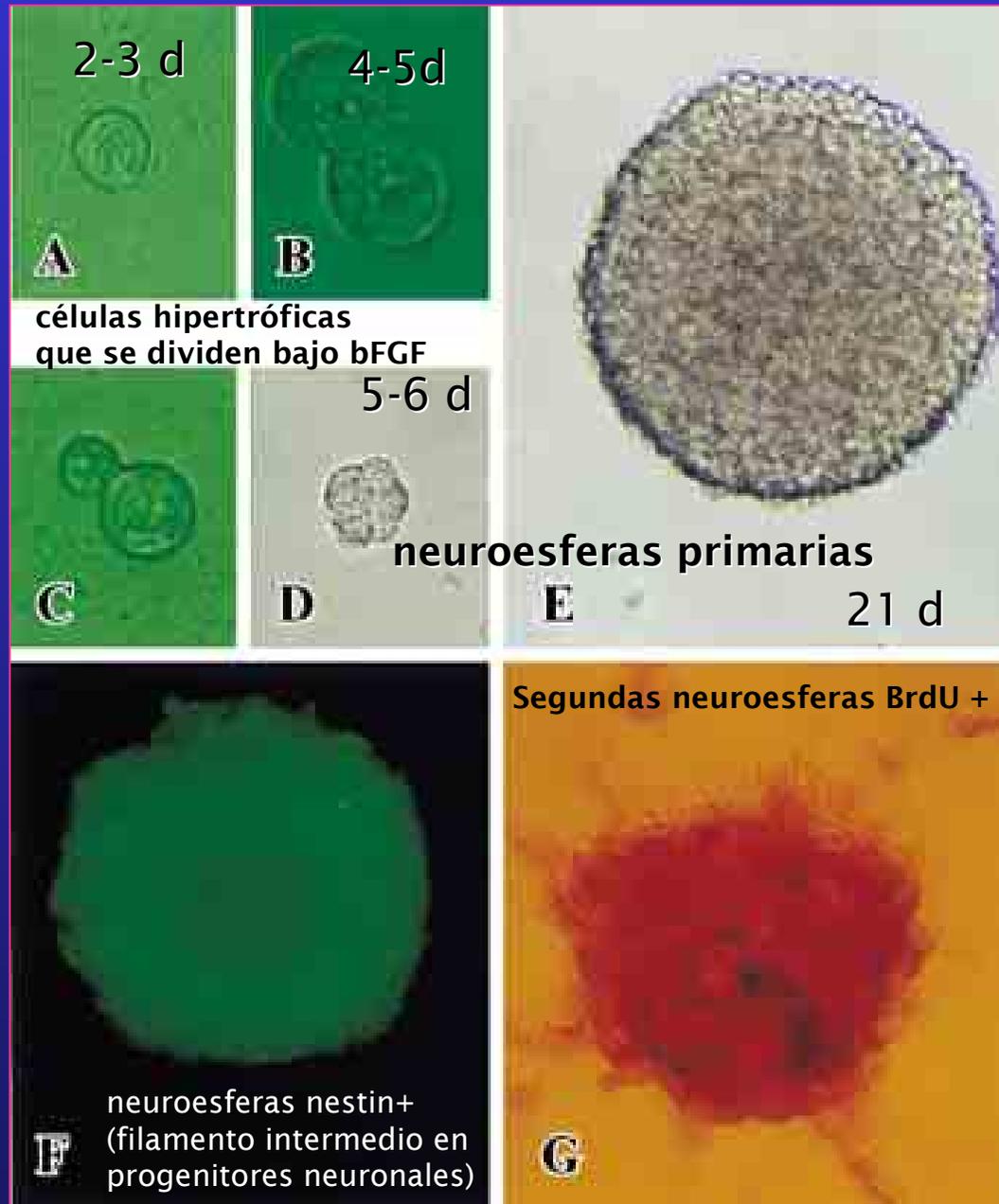
Brain repair by cell replacement and regeneration

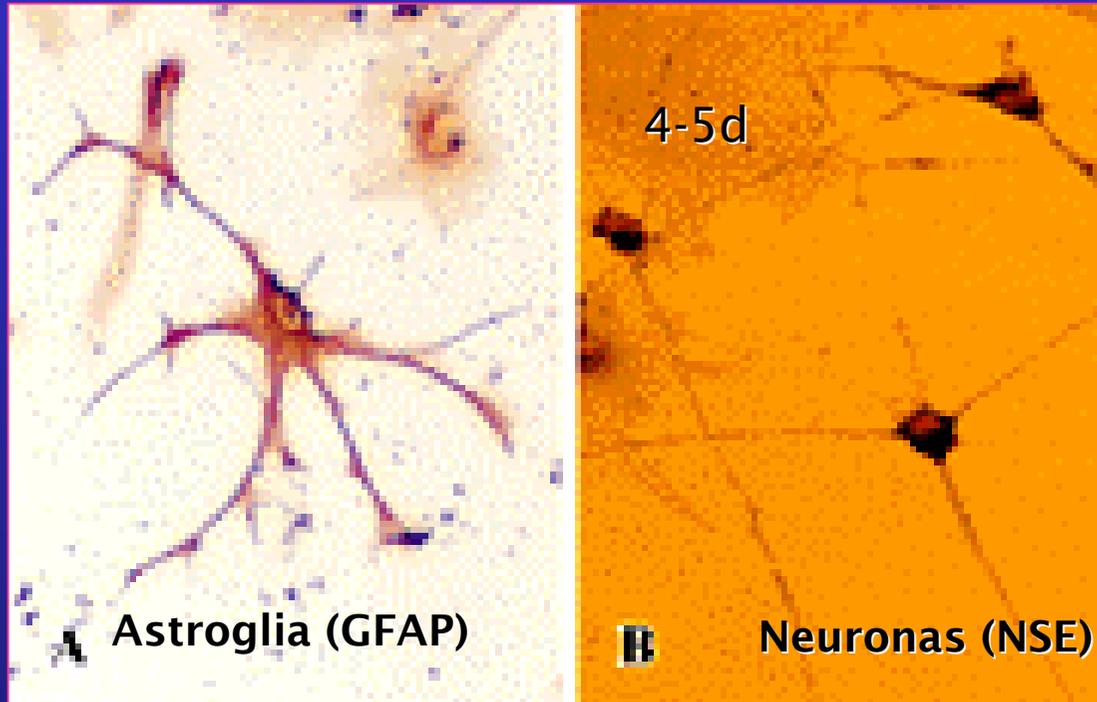
PNAS 2003, 100:7430-7431

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

Células madre
aisladas del
mesencéfalo
embrionario
de rata

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

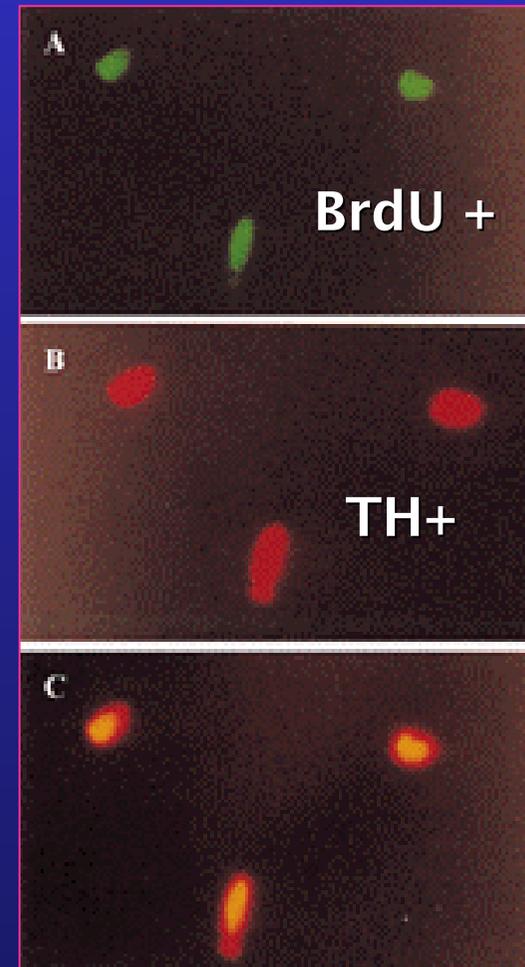




Las células cultivadas fueron multipotenciales y generaron células con marcadores para **glia** y otras para **neuronas**

Células madre transplantadas se diferenciaron bajo control de señales locales.

Las nuevas células BrdU+ generaron nuevas neuronas TH+



Uso del potencial endógeno de reparación: NEUROGÉNESIS

En el cerebro hay **neurogénesis** en zonas determinadas que aumenta en respuesta a la lesión

Hipocampo: 10.000 células/ día

Substantia nigra pars compacta: 20 células/ día

El **número de neuronas permanece constante** lo que indica que hay recambio de células pues también mueren continuamente

Este **potencial endógeno** se puede explotar para reemplazar neuronas dañadas o perdidas

Zhao et al *PNAS* 2003, 100:7925-7930

7. Terapia genética *ex vivo* , *in vivo*

*Administración de genes *ex vivo*
de factores de crecimiento en
pacientes de Alzheimer*

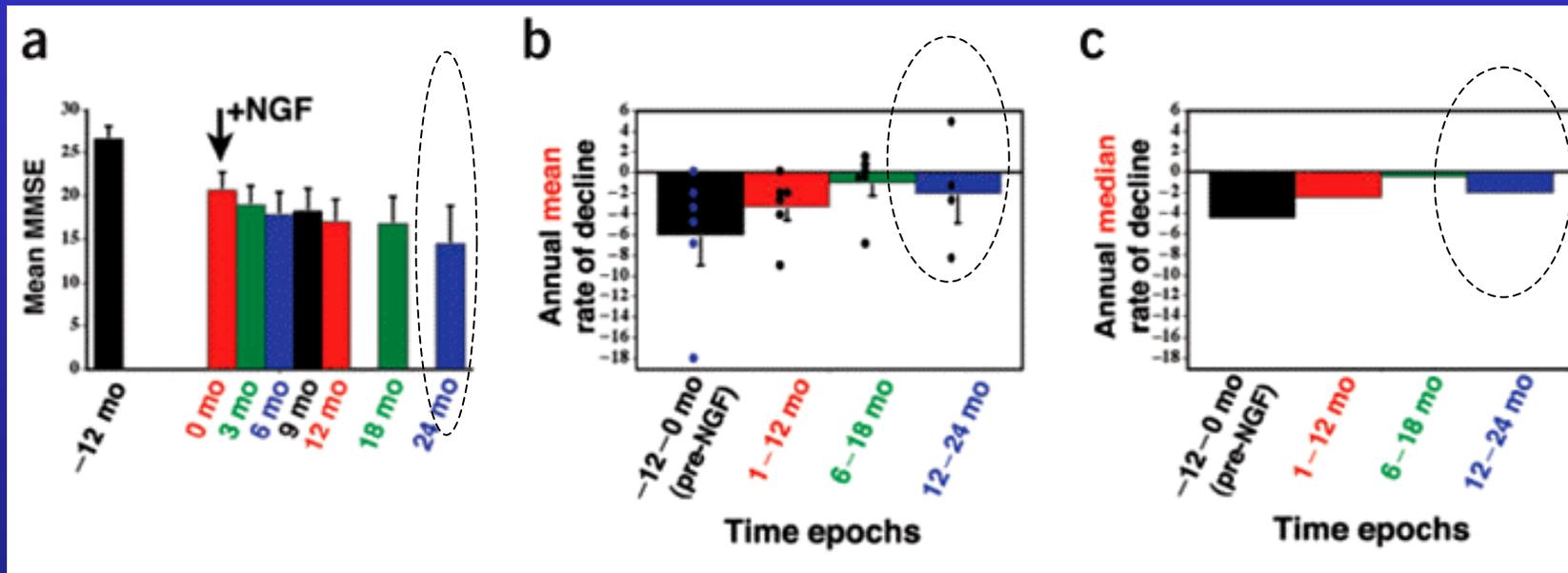
Mark H. Tuszynski et al
Nature Medicine 2005, 11: 551 – 555,

Ensayo clínico fase I

Fibroblastos autólogos genéticamente modificados para expresar **NGF humano** fueron implantados en el lóbulo frontal 8 pacientes con Alzheimer precoz leve

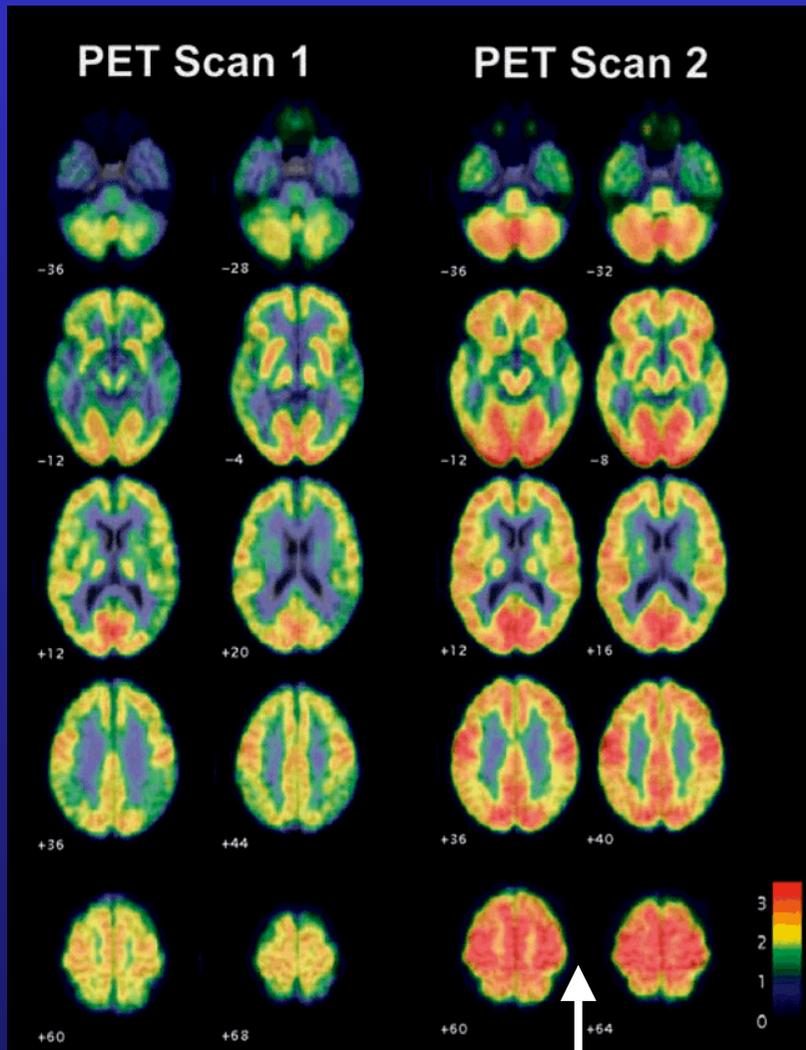
Resultados

- * **reducción** (31-57%) en la declinación cognitiva
- * **aumento** del metabolismo cortical
(PET scan: aumento en captación de glucosa, marcador biológico de actividad cortical)



Tasa de declinación cognitiva después del implante de fibroblastos que producen NGF humano cerca del núcleo colinérgico basal de Meynert

Mark H. Tuszynski et al
Nature Medicine 2005, 11: 551 - 555

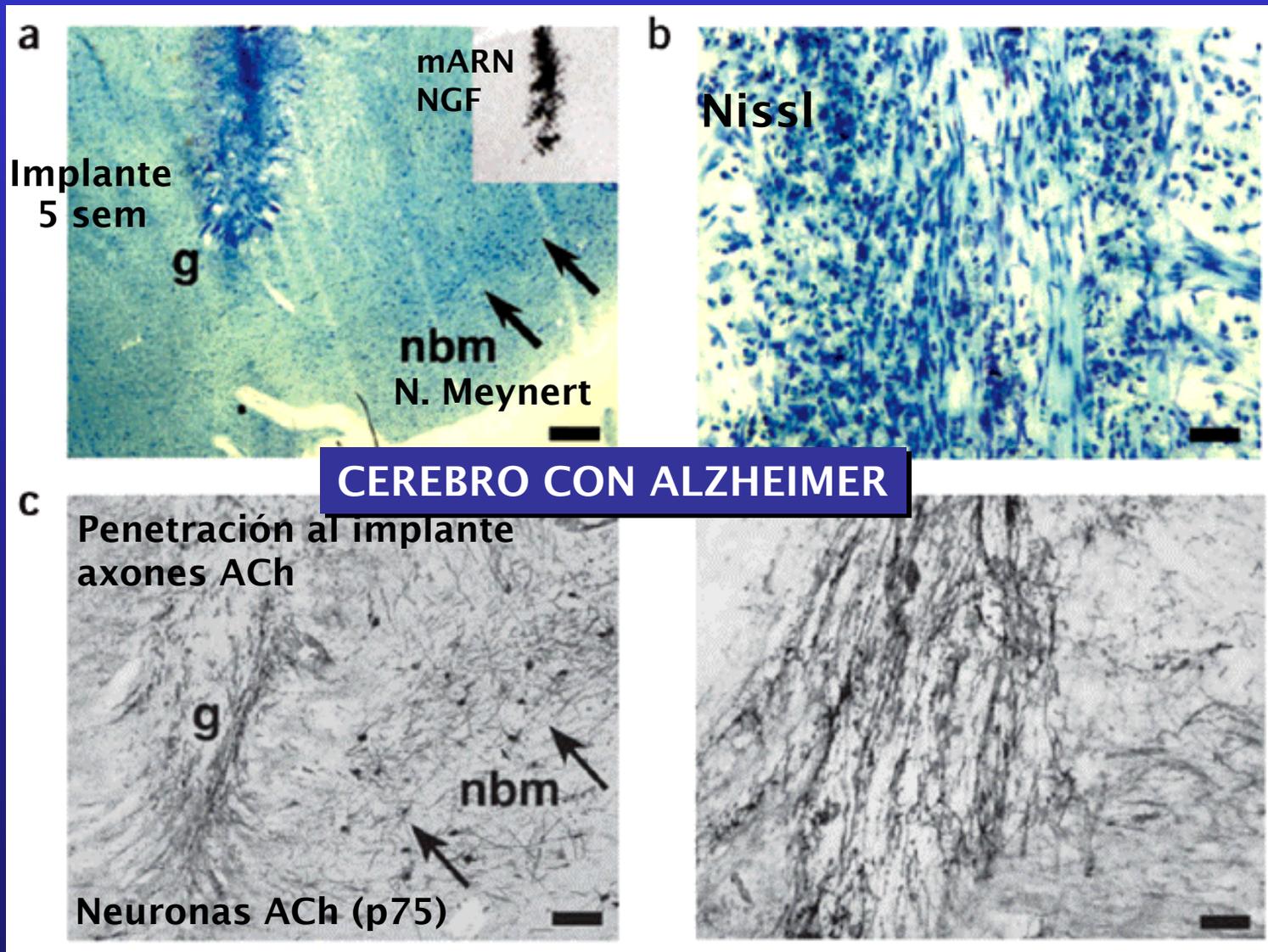


6-8 meses después
implante

18 fluor deoxiglucosa PET scan

Aumento cortical 18 fluor
deoxiglucosa (rojo) después de 6-8
meses del implante de fibroblastos
que producen NGF

Mark H. Tuszynski et al
Nature Medicine 11: 551 – 555, 2005



Mark H. Tuszynski et al
Nature Medicine 11: 551 – 555, 2005

Ensayo clínico fase II

Está en marcha usando **vectores virales** adeno-asociados (rAAV) (6 pacientes)

Los resultados podrían estar a fin de este año.

8. Inmunización terapéutica

“Therapeutic immunization protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease”

E. Benner et al.
PNAS 101: 9435-9440, 2004
CNND Omaha Nebraska

Por primera vez, se ha demostrado que una vacuna experimental Copaxone Cop-1 puede reducir la neurodegeneración en un modelo de Parkinson (MPTP) en ratones.

Cop-1 Copaxone:

Es un polímero sintético de 4 aminoácidos, comúnmente usado en el tratamiento de esclerosis múltiple, aumenta el número de células T inmunes que secretan factores de crecimiento y citocinas antiinflamatorias

Induce neuroprotección inmune por transferencia adoptiva de células T reactivas a Cop-1 sin causar enfermedad

Terapia inmune en modelo de Parkinson

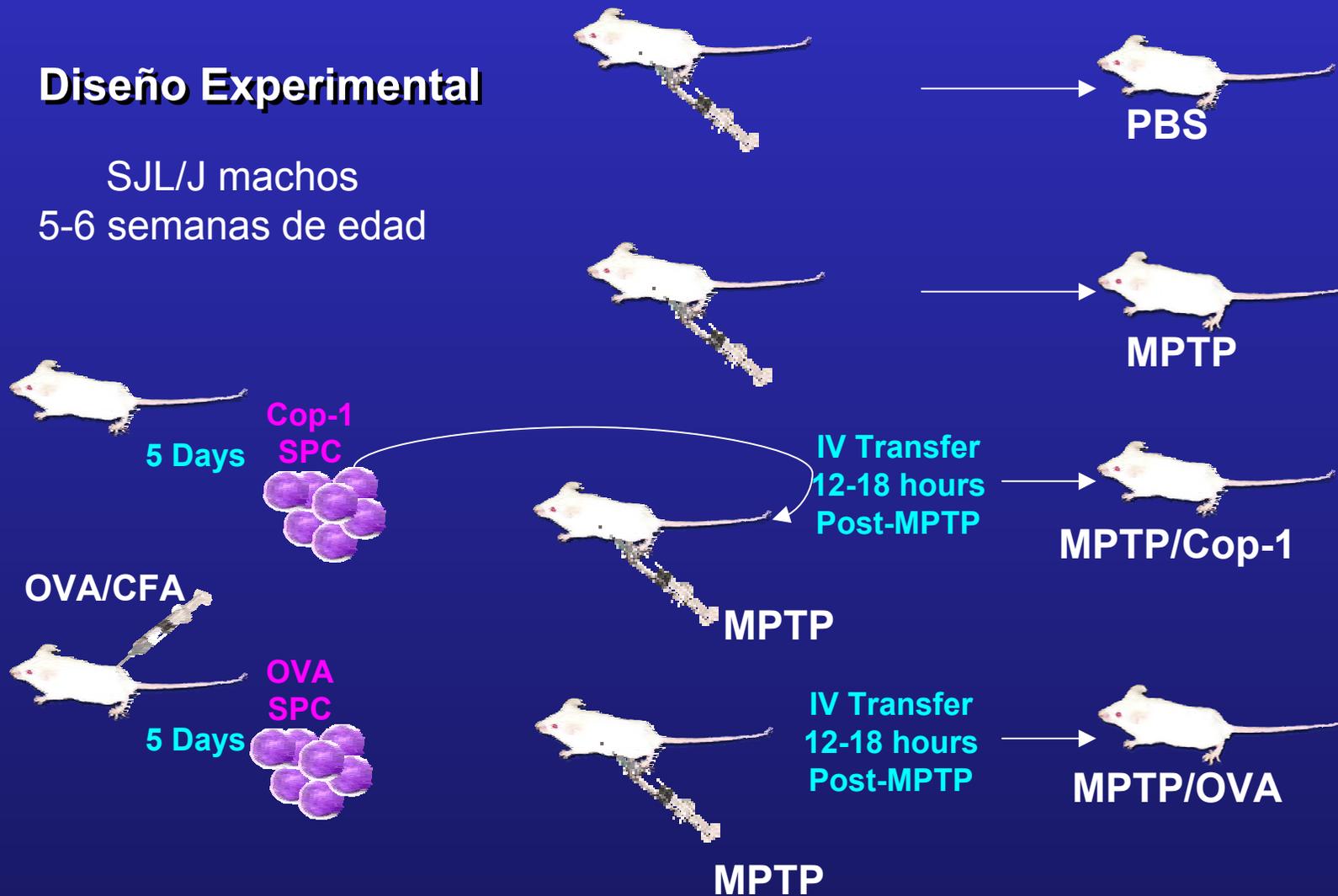
Los investigadores tomaron células inmunes de ratón que había recibido Copaxone y las inyectaron a ratones que habían recibido MPTP

MPTP es tóxico que lleva a neurodegeneración de la sustancia negra

Inmunización terapéutica con Copaxone

Diseño Experimental

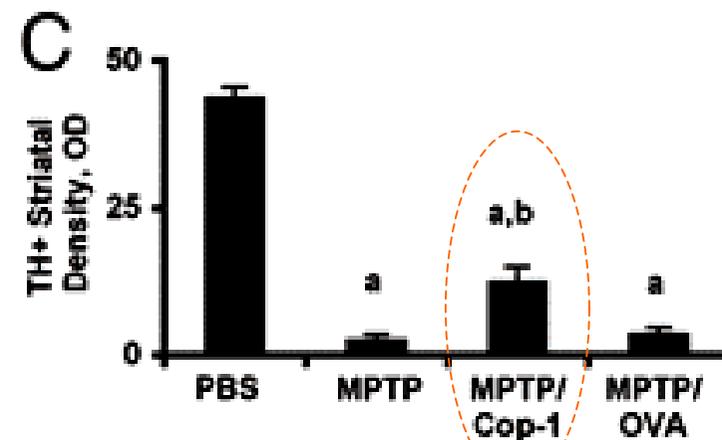
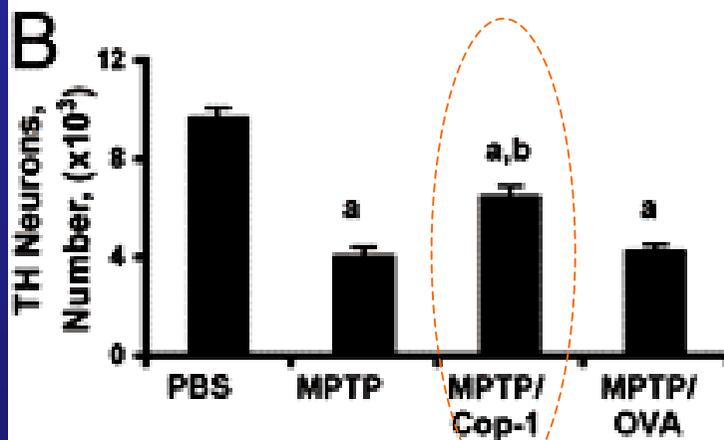
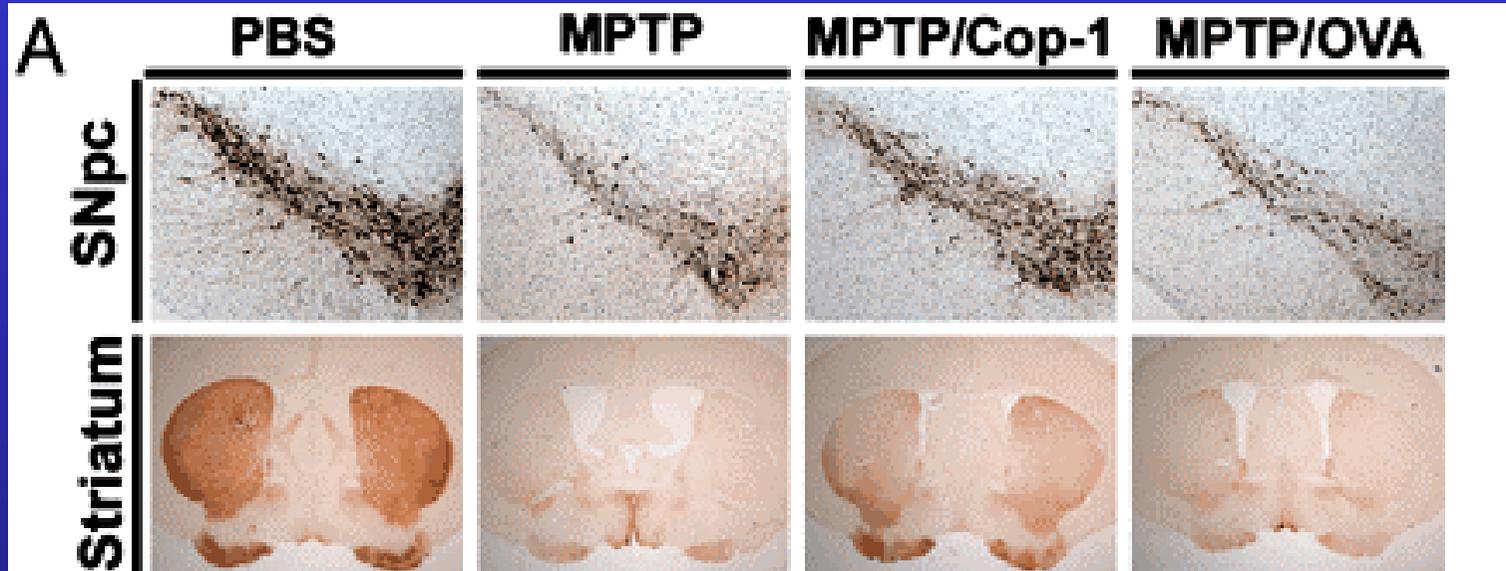
SJL/J machos
5-6 semanas de edad



En este estudio los investigadores inyectaron las células inmunes tratadas con Copaxone porque MPTP destruye el sistema inmune del ratón

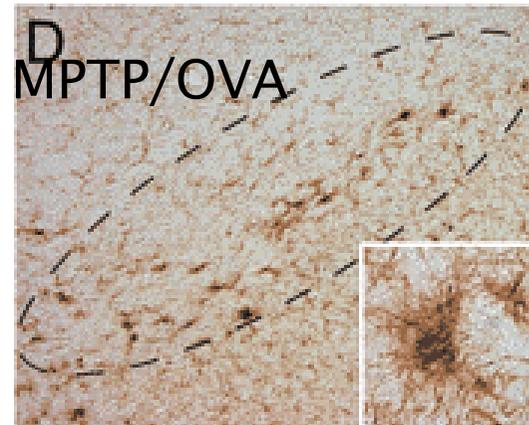
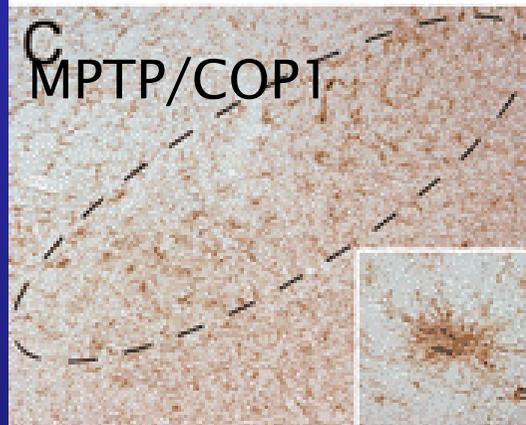
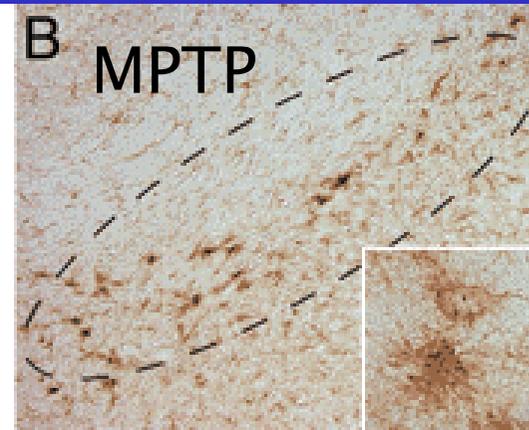
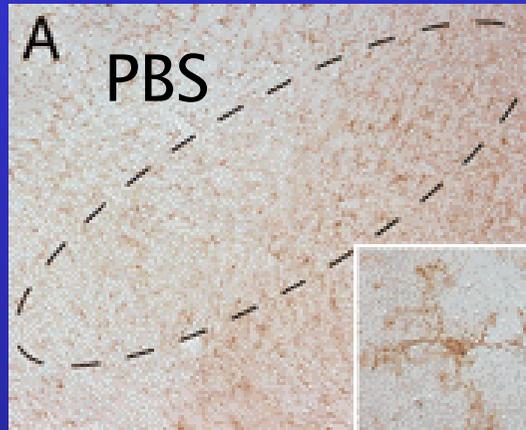
El ratón MPTP necesitaba reemplazo de las células inmunes a fin de responder a la droga.

En humanos Copaxone puede ser dado directamente

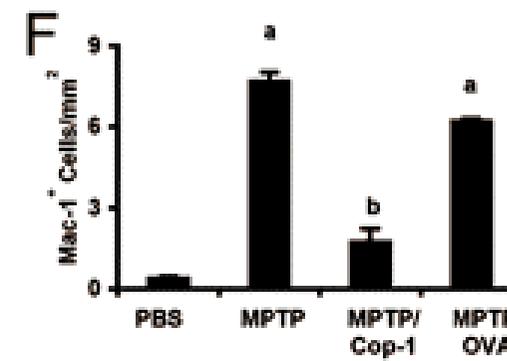
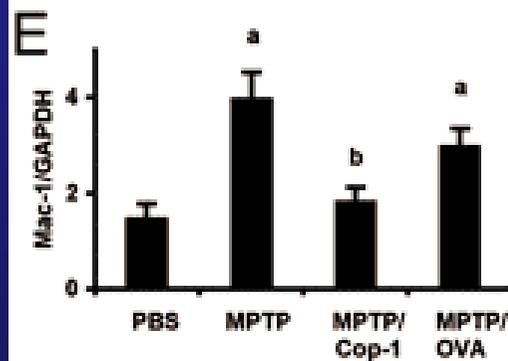


Neuroprotección con Inmunización con Cop-1 es dependiente de células T

COP1
disminuye
activación
de microglia



MICROGLIA
ACTIVADA



- * Los ratones que recibieron células T tratadas con Copaxone mostraron **menos degeneración** de neuronas DA que los controles. También perdieron menos fibras DA y tuvieron sólo una pequeña reducción de DA cerebral.
- * Las células T migraron a la zona dañada del cerebro, **redujeron** las reacciones dañinas de la **microglia** y dispararon una respuesta neuroprotectora
- * Además la vacuna dramáticamente **augmentó** la cantidad de factor de crecimiento **GDNF** (glial-derived neurotrophic factor) que ayuda a prevenir neurodegeneración.

- * Transferencia adoptiva de Copolímero-1 células inmunes a ratón que recibe MPTP lleva a:
 1. acumulación de células T dentro de la *substantia nigra pars compacta*
 2. supresión de activación microglial
 3. aumento de la expresión local de GDNF asociada a astrocitos

- * Esta estrategia de inmunización resultó en **significativa protección** de neuronas nigroestriatales contra la neurodegeneración inducida por MPTP

- * Este tratamiento puede ser **beneficioso** en **Enfermedad de Parkinson** (pronto ensayos clínicos)

9. Neuroprotección con la DIETA

1. Cúrcuma
2. Ginkgo biloba
3. Ácidos grasos esenciales Omega 3
4. Aceites vegetales (Vit E)

1. Cúrcuma

Antigua especia de la India y Egipto que se extrae de la raíz *Curcuma longa* familia del jengibre

Antioxidante:

Previene la formación de ROS y neutraliza la acción de ROS, reduce la peroxidación de lípidos

Antiinflamatoria:

Inhibe formación de sustancias inflamatorias (PG, leukotrienes)

Otros:

Baja el colesterol total y LDL, aumenta el HDL, inhibe agregación plaquetaria, preserva los alimentos, colorante de la comida



are you using phytochemical reference standards for Curcumin?

Order a Curcumin Kit today and you will get 20% off on all standards & 15% off on kits. Offers expire **Apr. 30, 04**

Part No.	Description	Qty.	Price
03925-100	Curcumin (R)	100mg	\$39.50
03926-1	Curcumin (B)	1g	\$39.50
03926-10	Curcumin (B)	10mg	\$39.50
03926-25	Curcumin (B)	25mg	\$39.50
04230-5	Demethoxycurcumin	5mg	\$149.50
04230-10	Demethoxycurcumin	10mg	\$149.50
20065-5	Bisdemethoxycurcumin	5mg	\$99.00
20065-10	Bisdemethoxycurcumin	10mg	\$149.50
03969-5	Cyclocurcumin	5mg	\$195.00
03969-10	Cyclocurcumin	10mg	\$295.00
20593-10K	Turmeric Kit	3 x 10mg	\$359.50

email sales@chromadex.com • tel. 949. 419. 0288

Quoting discount code: 202

Cúrcuma, curry, comida hindú



En la India hay la más baja incidencia de Alzheimer!!

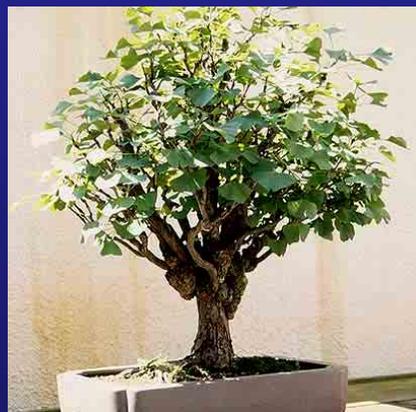


2. Ginkgo Biloba

(flavonoides antioxidantes,
ginkgolide antiestrés)

Árbol de los más viejos en la Tierra,
cuyas **hojas** han sido usadas
medicinalmente por milenios en China

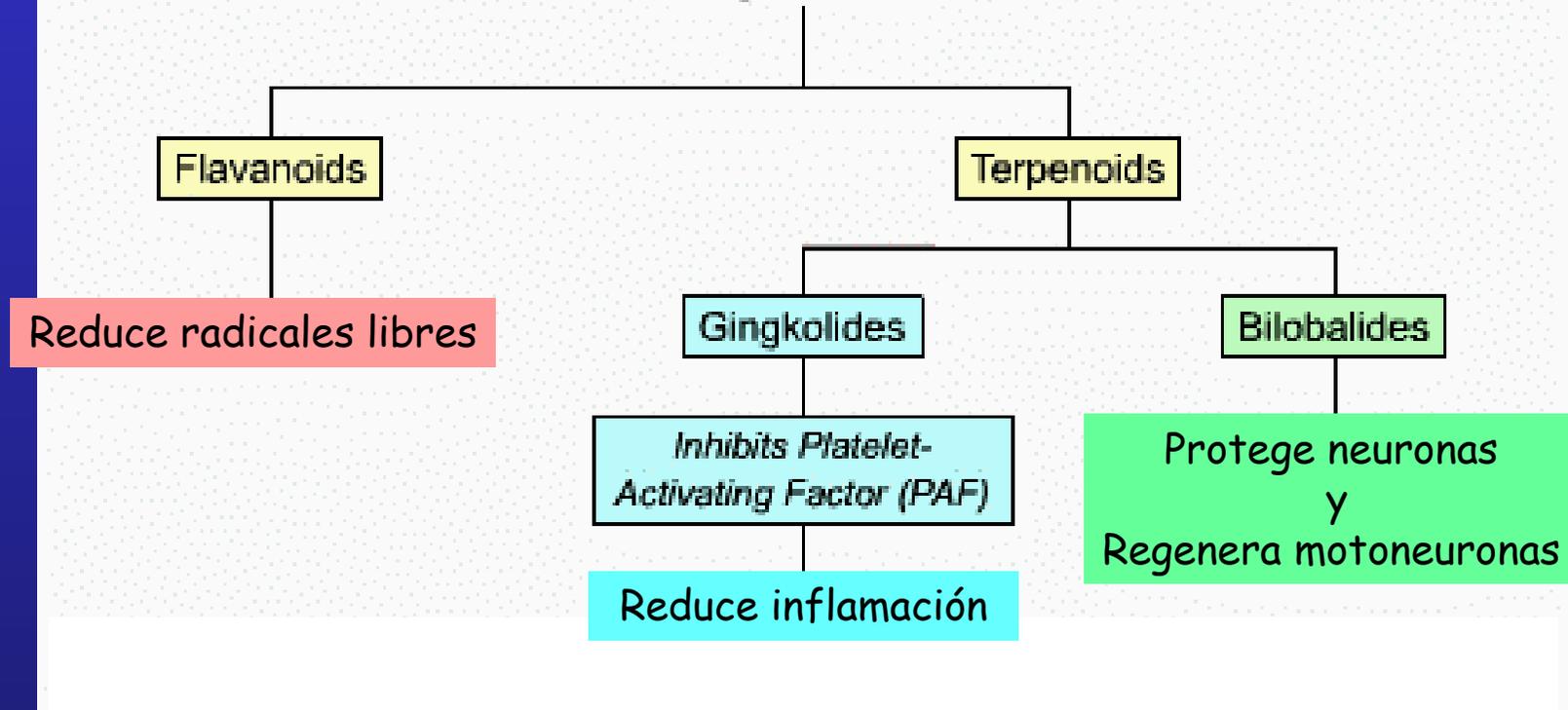
Tiene acción **antioxidante** y **anti
agregante plaquetario**. Se usa para
mejorar la **memoria**.



Fósil viviente
del tiempo de los
dinosaurios!!

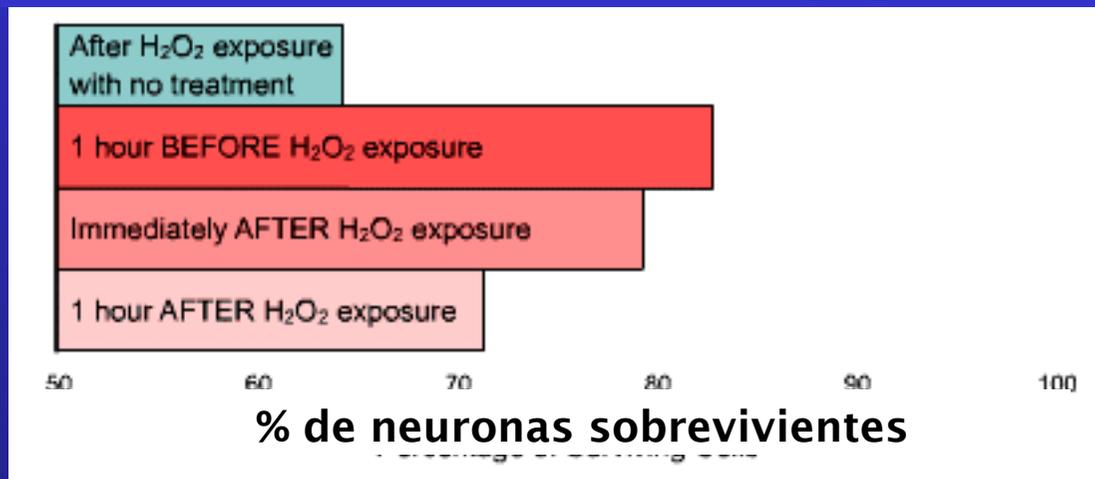
Efectos de

Ginkgo Biloba



El compuesto EGB 761 extracto de Ginkgo Biloba:
tiene actividad antioxidante
aumenta captación de colina
disminuye actividad de receptores glucocorticoides en hipocampo

Efecto neuroprotector antioxidante de Ginkgo Biloba ante H₂O₂



Hay más neuronas sobrevivientes si se dá Ginkgo Biloba ANTES de la exposición al oxidante

- * Hay evidencias preclínicas y clínicas de la acción aguda de Ginkgo Biloba sobre la **memoria** y la **atención**

Psychopharmacology 179: 437-46, 2005
Pharmacol Rep 57: 176-87, 2005

3. Ácidos grasos polinsaturados OMEGA 3 y 6 “ácidos grasos esenciales”

Juegan importante papel en los **lípidos** estructurales de **membranas** sobre todo en **tejido nervioso** y son precursores de eicosanoides como prostaglandinas y leukotrienes



Ácidos grasos OMEGA 3 y 6 "ácidos grasos esenciales"

- Evitan formación de trombos
(previenen enf. cardiaca isquémica y ACV)
- Regulan transmisión nerviosa
- Si la ingesta es deficiente en omega 3 o 6 pueden ocurrir enfermedades degenerativas a largo plazo,
- Debe haber **balance entre omega 6 y 3:**
2:1 o 1:1
- Las dietas occidentales son deficientes en omega 3 y con exceso de omega 6

Ácidos grasos OMEGA 3 y 6 “ácidos grasos esenciales”

- * **Omega 3 son ANTINFLAMATORIOS**
- * **Omega 6 son proinflamatorios
y bajan el colesterol**

Ácidos grasos OMEGA 3

Los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga **omega-3** deben obtenerse de la dieta:

EPA ácido eicosapentaenoico (20:5)

DHA ácido docosahexaenoico (22:6)

Síntesis
Ácidos grasos
Omega 3

Alpha-linolenic acid ALA (18:3)



Eicosapentaenoic acid EPA (20:5)



Docosahexaenoic acid DHA (22:6)

Ácidos grasos OMEGA 3

Comidas que contienen OMEGA 3:

Granos enteros
Frutas frescas y vegetales
Pescado
Aceite de oliva
Ajo
Vino moderado



linaza



sardinas

Fuentes de omega 3:

Perna canaliculus molusco Nueva Zelanda,
usado por siglos por los maories para la buena
salud

Aceites de pescado y de plantas

EPA y **DHA**: peces de agua fría: salmón, sardinas.

ALA: semillas y aceite de: linaza, soya, calabaza,
nueces, canola.

Fuentes de omega 6:

Carnes rojas

4. Vitamina E Aceites vegetales

Neuroprotectora:

Antioxidante, antiinflamatoria

Fuentes: Dieta

Suplementos vitamínicos

Vitamina E

Dieta: aceites
vegetales

Está compuesta de 4
diferentes tocoferoles:

α , γ , δ , γ β

El **α -tocoferol** es
abundante en aceite de:



GIRASOL



TRIGO

Vitamina E

El **γ -tocoferol** tiene potente acción antiinflamatoria y antioxidante es abundante en aceite de:



Vitamina E

Suplementos vitamínicos:

Sólo contiene **α -tocoferol**
y es la forma biológicamente más activa y el más
potente antioxidante,

Sin embargo... es

Vitamina E de la dieta puede reducir el riesgo de Enf. de Alzheimer

Am J Clinical Nutrition 2005 81: 508-514

<http://www.medscape.com/viewarticle/499241>

Se encontró relación inversa entre Enfermedad de Alzheimer y consumo de Vit E de la dieta en estudio prospectivo en 8500 individuos mayores de 65 años.

Los autores recomiendan consumir una **combinación** de α y γ tocoferoles de la **dieta** para reducir riesgo de AD

Ambos son los responsables del efecto protector de la Vit E y esto no se encuentra en los suplementos de Vit E que sólo tiene a tocoferol

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Proteinopatía β amiloide
Tauopatía

La enfermedad ND
más frecuente y la
causa más frecuente
de **demencia**

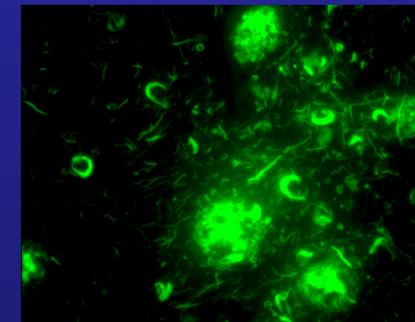


Esporádica: genes APOE4, IDE, UBQLN1
Familiar: mutaciones APP, PSI, PS2

Diagnóstico AP:
reducción corteza, hipocampo,
placas amiloide, NFT



Etiopatogenia:
Formación de β amiloide:
¿causa -efecto?
Rol de proteína tau



Tioflavina 2004 XP

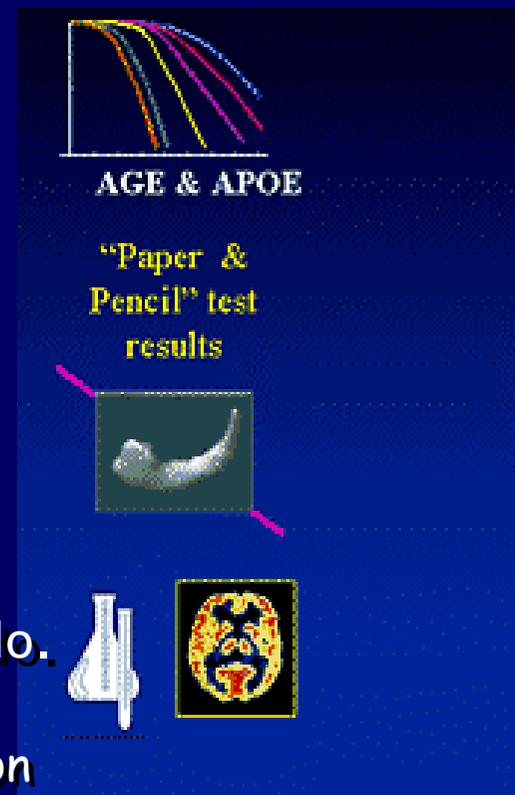
Enf. Alzheimer

- No Hay prevención efectiva
- Identificación de casos: factores de riesgo ApoE e4 alelo y otros recientes
- Técnicas de imágenes no invasivas
- Tratamiento actual enlentece moderadamente los síntomas: memantine (antiglutamato)
- No existe reversión de la enfermedad todavía

¿Cómo definiremos Alzheimer mañana?

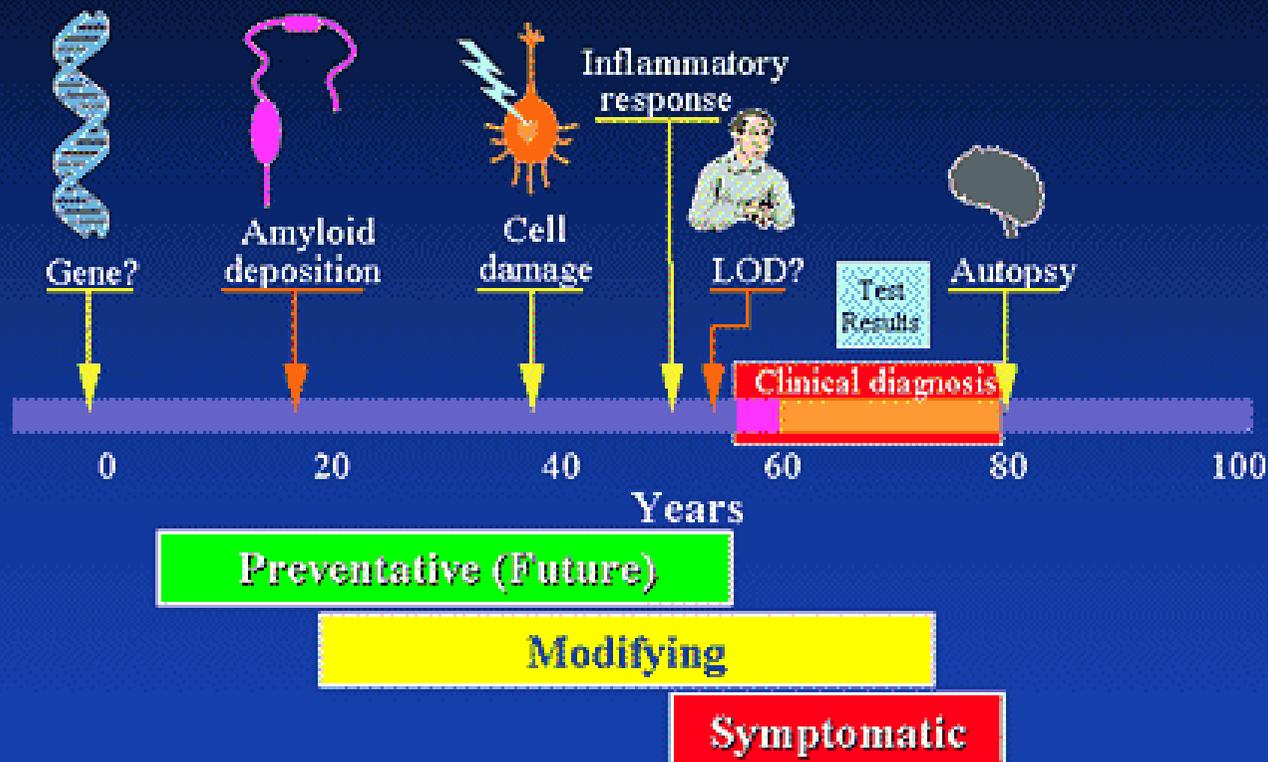
1. Perfil genético asociado con riesgo aumentado de AD
2. Cambios sutiles en algunas pruebas cognitivas
3. Asociada declinación del volumen hipocampal en sMRI
4. Cambio en un marcador biológico conocido.

Lo más importante será el perfil genético con disminución hipocampo en el tiempo



Diagnóstico y tratamiento de AD

Curso temporal especulativo



Diagnóstico clínico

1. Deterioro cognitivo leve (MCI):

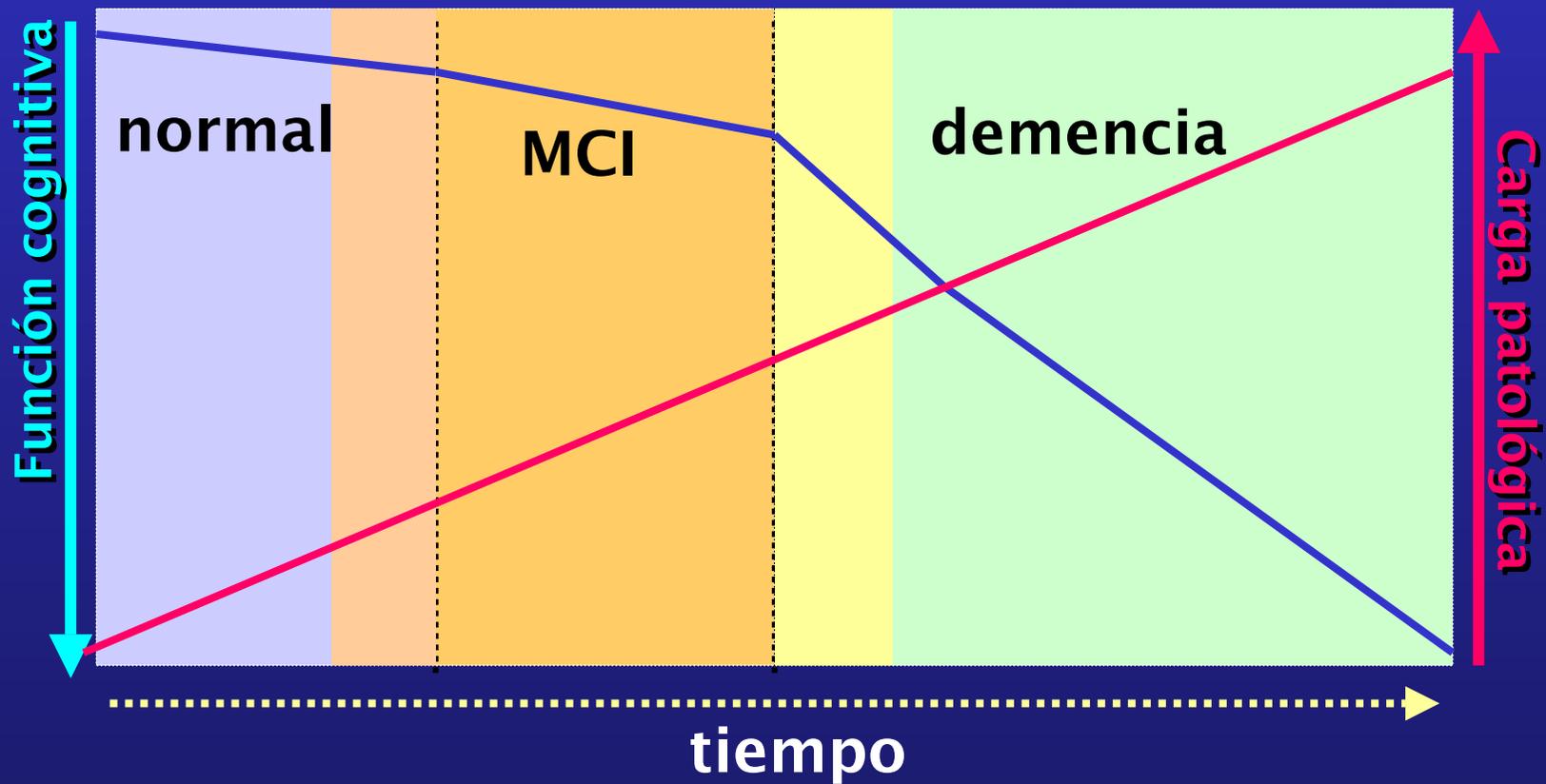
Es un estado de alto riesgo pre-demencia
¿Cómo detectarlo? Tests (papel y lápiz)
Actualmente se basa en estas pruebas

2. Imágenes estructurales:

Atrofia del lóbulo medio temporal,
hipocampo y corteza entorrinal

Disminución del volumen de corteza
entorrinal en el tiempo podría predecir
progresión a AD

Transición de normal a demencia desempeño cognitivo y daño patológico



3. Marcadores biológicos

DG, Georganopoulou et al
Proc Natl Acad Sci USA 2005, 102: 2273-6

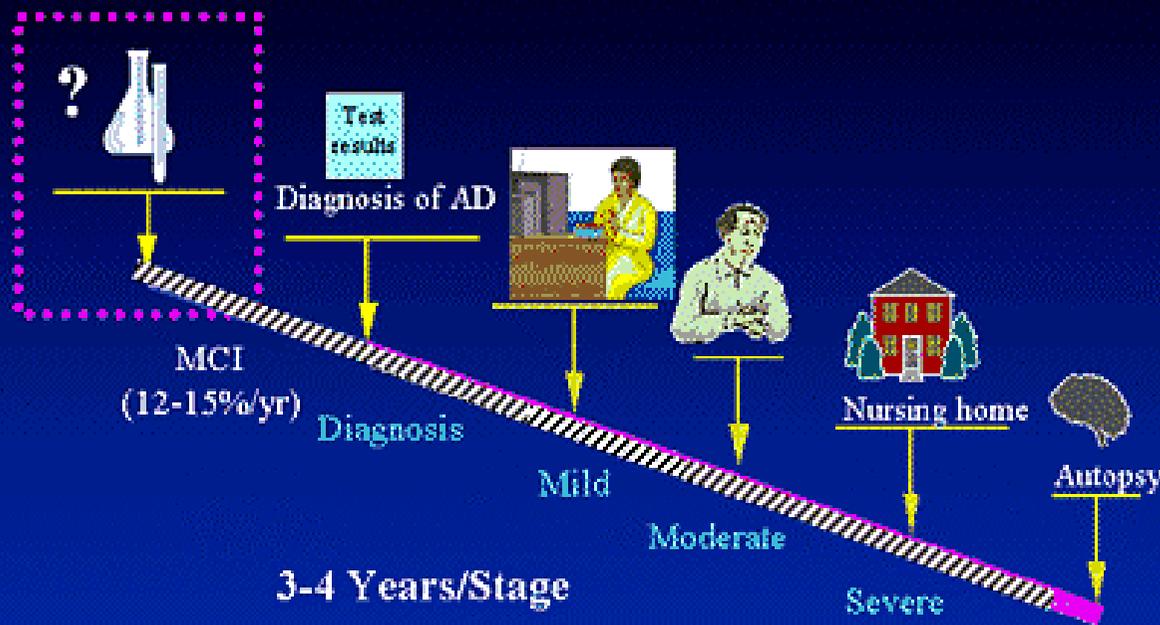
Ensayo ultrasensible atomolar para
ligandos difusibles derivados de amiloide
beta (ADDL):

beta oligómeros, potencial marcador
soluble patológico de AD.

ADDL esta aumentado en LCR en pacientes
de Alzheimer

Detección muy pequeñas cantidades
(concentración <1 pM) utilizando *bar code*

¿Tratamiento sintomático o que altere el curso de la enfermedad?



Etapas del Tratamiento

1era.: **Actual drogas aprobadas**

2da.: **Drogas modificadoras curso enfermedad**

3era.: **Estrategias preventivas**

1era. Etapa actual

1. Inhibidores de la colinesterasa

donepezil

galantamina

rivastigmina

2. Moduladores de receptores NMDA

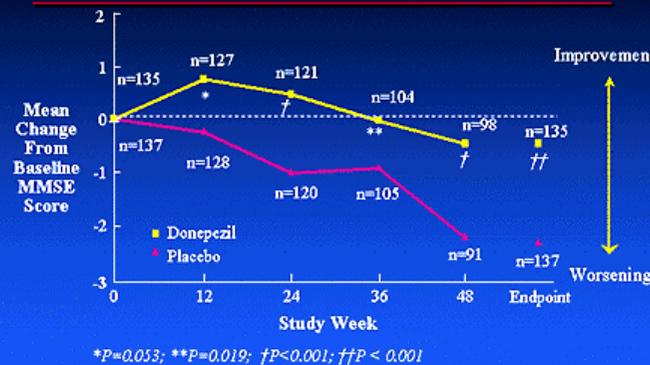
memantine (NAMENDA)

Enf. Alzheimer leve

Inhibidores de colinesterasa

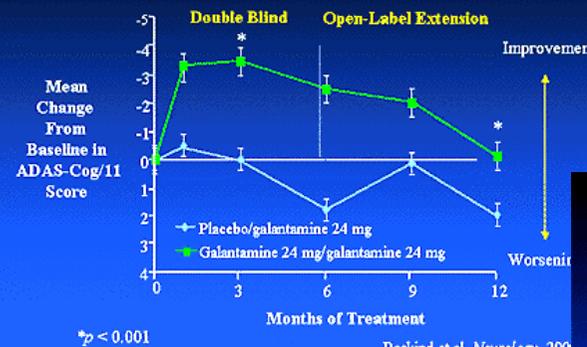
Mejoran Pruebas cognitivas vs. placebo

Donepezil in Mild to Moderate Alzheimer's Disease



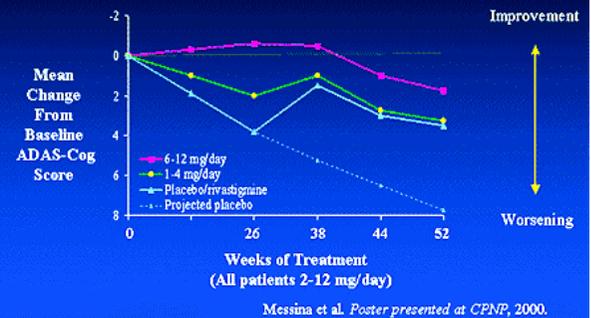
donepezil (Aricept®),

Galantamine in Mild to Moderate Alzheimer's Disease



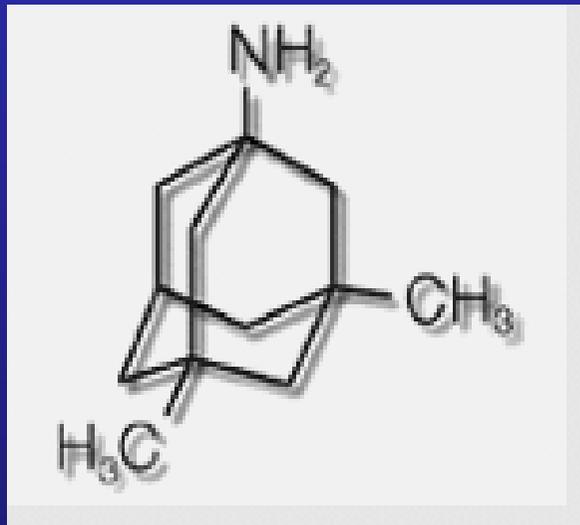
galantamina (Reminyl®),

Rivastigmine in Mild to Moderate Alzheimer's Disease



rivastigmina (Exelon®)

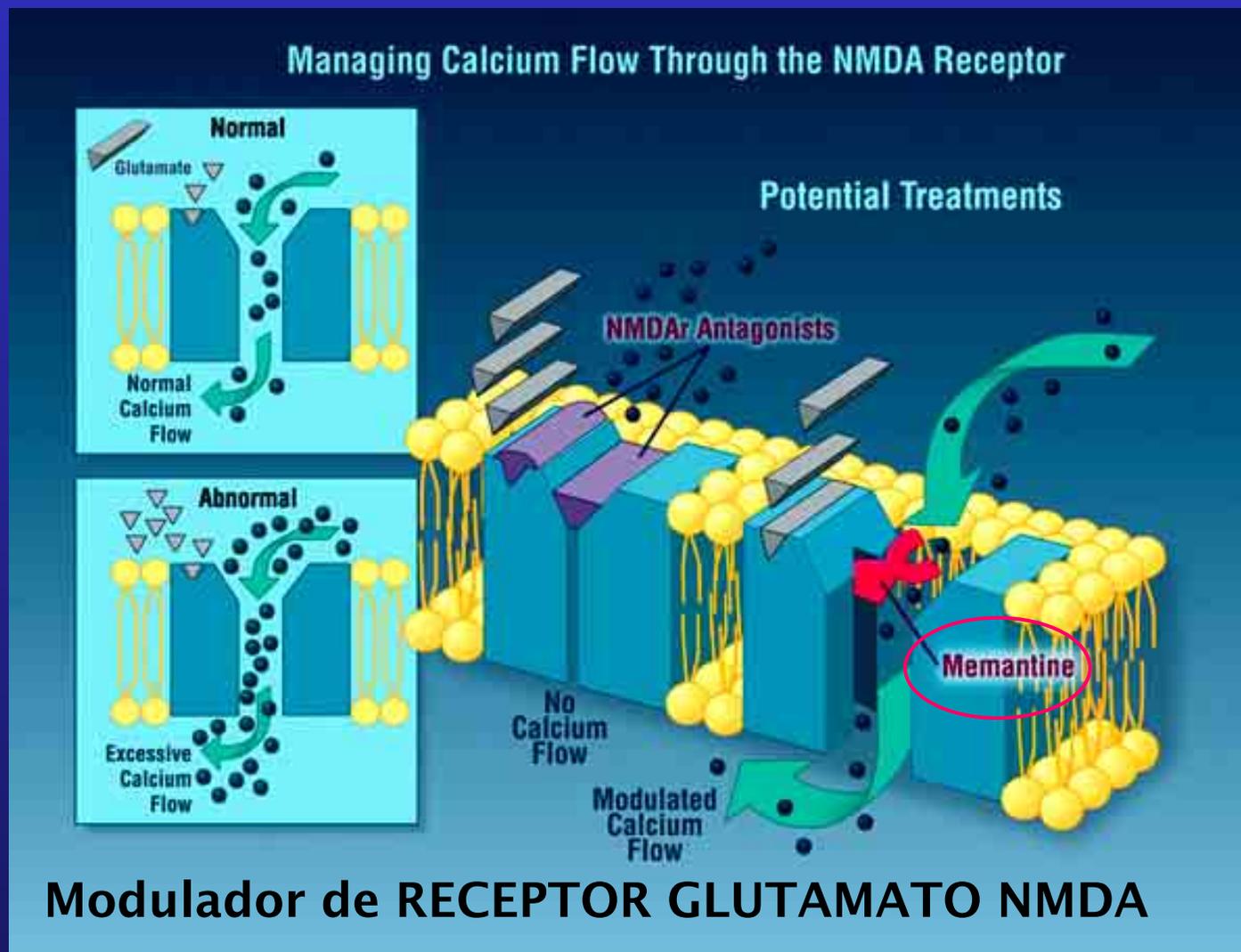
Enf. Alzheimer moderada a severa



Memantina (Namenda)

Es un modulador del receptor NMDA canal de calcio, regula el flujo de iones de calcio por el canal.

Mecanismo de acción de memantina



2da. Etapa Drogas modificadoras del curso de enfermedad

- * Antioxidantes: **Vit E, Vit C**
- * Antinflamatorios: ANES, productos naturales
cúrcuma (menos tóxico que ANES)
- * Combinados: **Vit E y antinflamatorios**

- * Estrógenos ?
- * Estatinas ?

En este grupo hay evidencias epidemiológicas de retardo en la evolución de la enfermedad, pero no están evaluados todos los riesgos

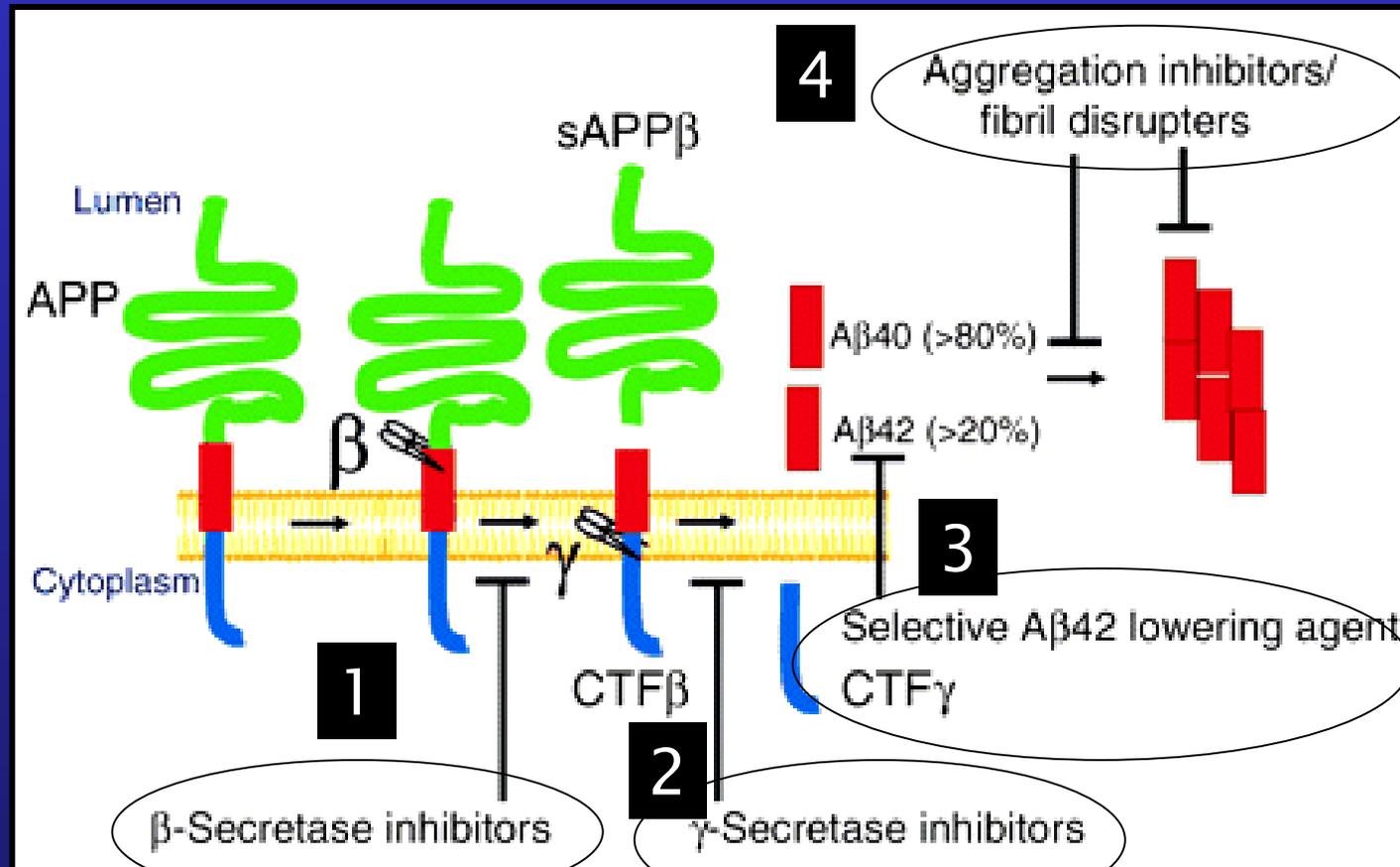
3era. Etapa Estrategias preventivas

Aun en estado especulativo
Ideales para prevenir y dar al inicio de la
enfermedad

Vacunas (encefalitis)

Inhibidores de secretasas
(no son específicos para APP)

Posibles intervenciones terapéuticas para reducir β amiloide



Todavía en ensayos...
No hay compuestos selectivos para
metabolizar amiloide

Debates sobre terapéutica en Alzheimer

¿Cuáles son los mejores medicamentos disponibles ahora?

¿Está la historia del estrógeno viva o muerta?

¿Las vacunas son peligrosas o es una forma de atacar el problema?

¿Dónde quedan los inhibidores de β y γ secretasas?

¿Los que están en los 50-60 años deberían estar tomando algo?

Otras terapias en prueba en Alzheimer

- * Inhibidores de enz. que fosforilan tau
- * Proteínas chaperonas
- * Quelantes de metales (Fe, Cu, Zn, Al)
- * Continúan ensayos con vacunas

Por ejemplo,

Inhibidores de enzimas que fosforilan tau
podrían ser útiles en reducir patología en AD,

Pero...

Junto con los beneficios



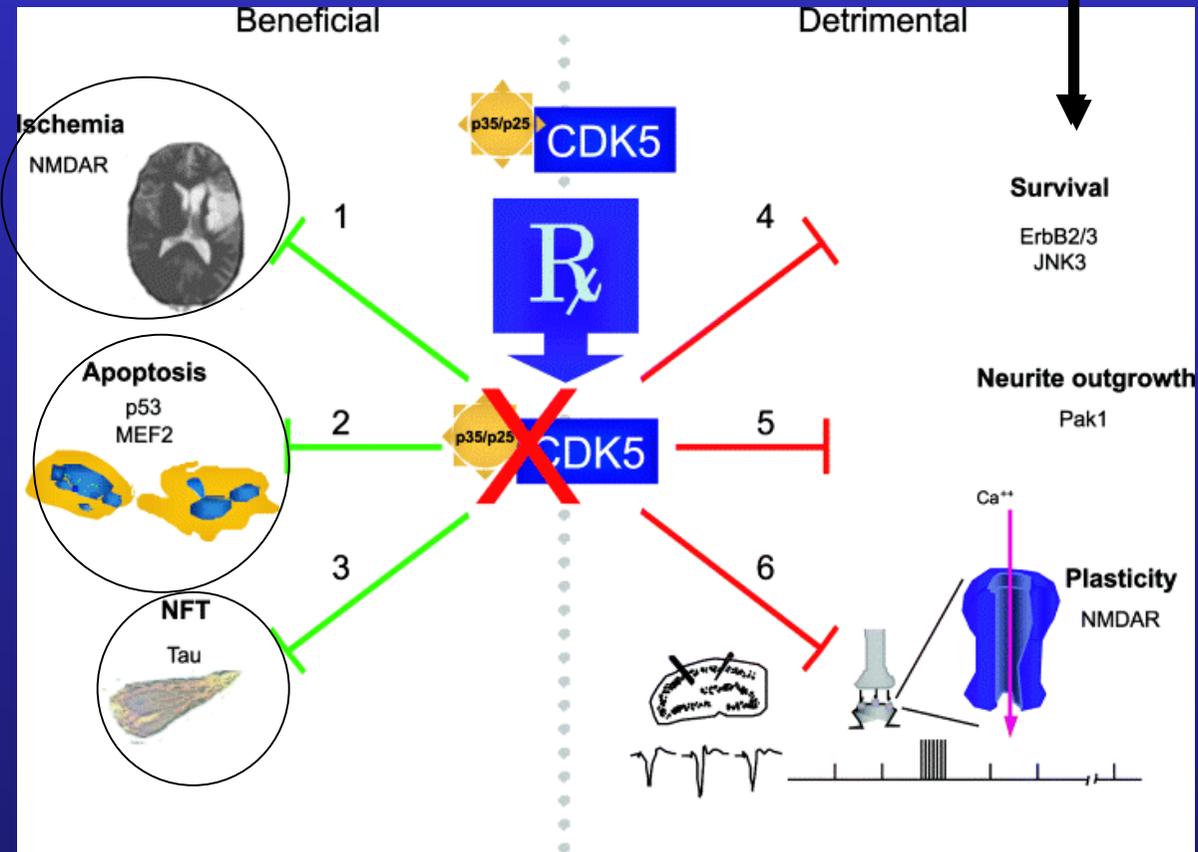
Atenuación de activación NMDA

Aumenta supervivencia por disminuir la fosforilación de p53

Atenua fosforilación aberrante de tau

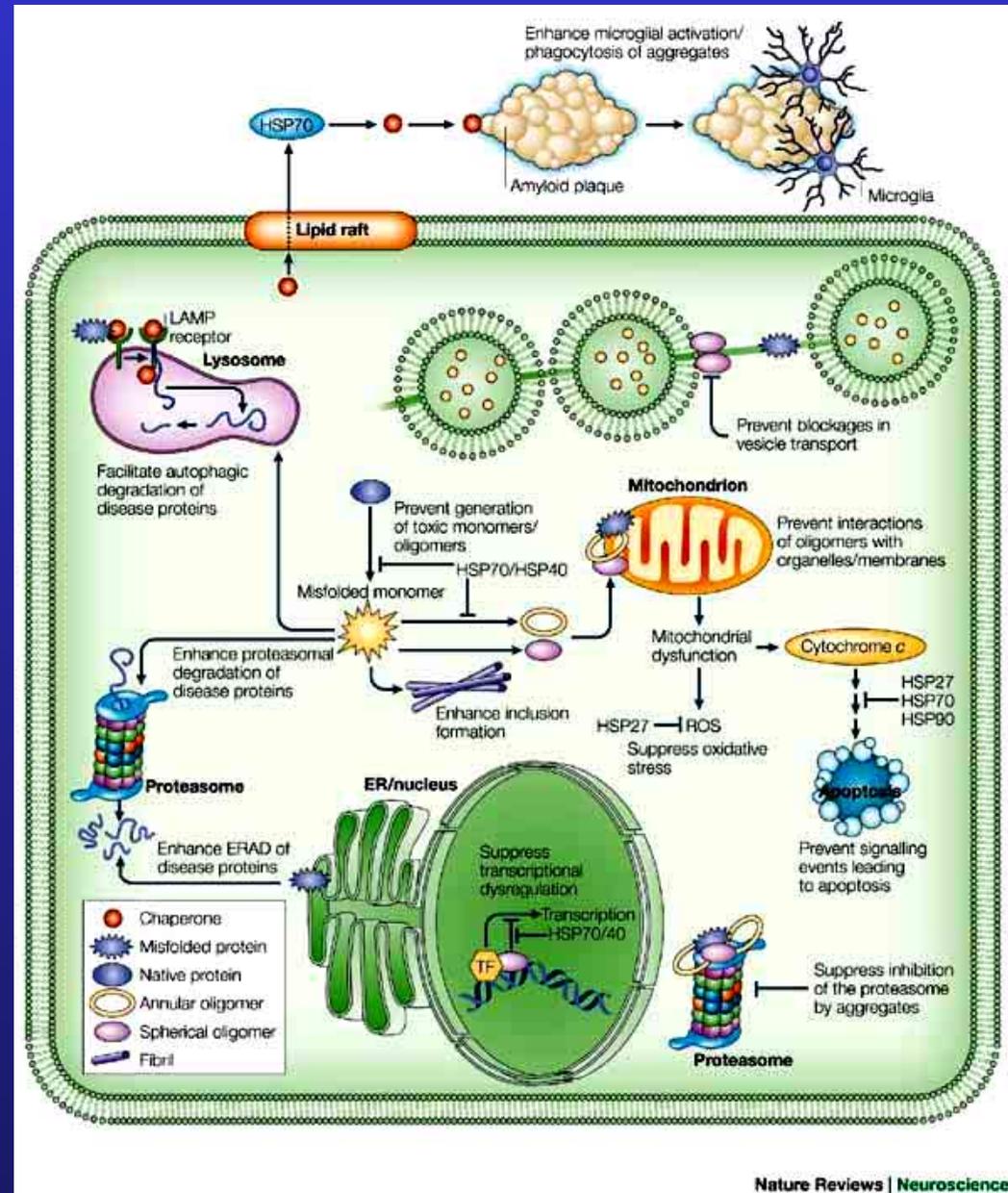
Inhibidores de cdk5

Inhibe



Chaperonas

- Evita generación de oligómeros tóxicos
- Suprime estrés oxidativo
- Evita apoptosis
- Aumenta degradación de proteínas enfermas
- Facilita degradación autofágica de prot. Enf.
- Aumenta activación microglia y fagocitosis de agregados



ENFERMEDAD DE PARKINSON

Synucleinopatía

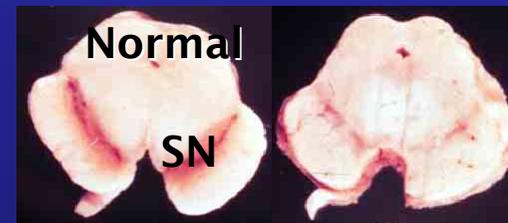
La 2da. enfermedad
ND más frecuente con
trastorno motor,
temblor y rigidez

Esporádica: factores
ambientales

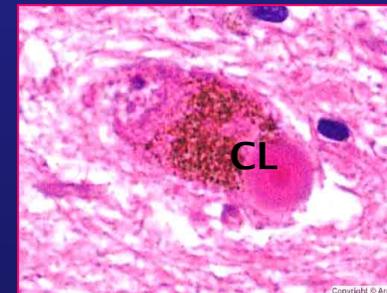
Familiar: mutaciones α
synuclein, parkin, DJ1, PINK, UCH1



Diagnóstico AP:
Muerte neuronas DA substancia
negra mesencéfalo,
Cuerpos de Lewy



Etiopatogenia:
Disfunción mitocondrial
Estrés oxidativo
Agregación α synuclein
Hierro, MPTP etc.



1. Prevención: neuroprotección

2. Diagnóstico precoz

Marcadores genéticos

Marcadores biológicos

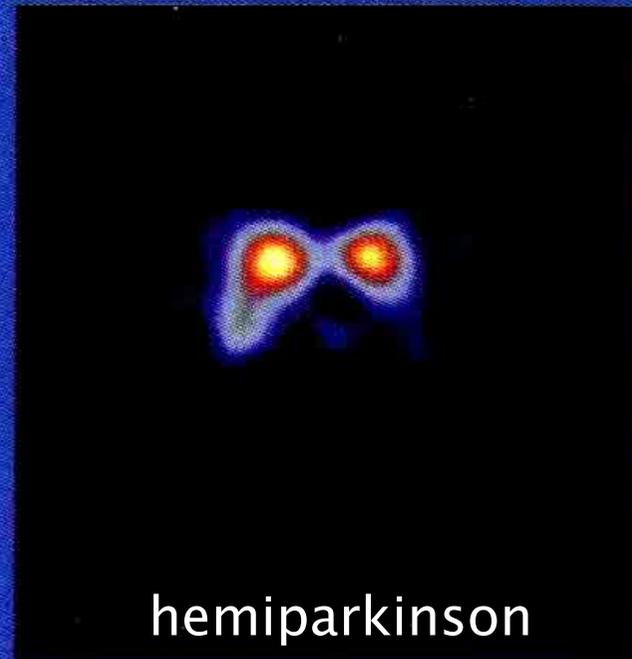
Imágenes

**3. Tratamiento sintomático
y etiopatogénico**

Diagnóstico precoz

Marcadores biológicos y Técnicas de imágenes

Imágenes del transportador de Dopamina



SPECT captación de ligando ^{131}I transportador de DA

Tratamiento actual

1. **L-Dopa** con inhibidor de la descarboxilasa
2. **Rasagilina** inhibidor de MAO-B
3. Amantadina para tratar diskinesias (bloquea receptores NMDA)
4. Tratamiento quirúrgico, estimulación de alta frecuencia (pallidum o núcleo subtalámico)

Rasagilina inhibidor de MAO B

- * **Neuroprotectora** *in vitro* e *in vivo* de: glutamato, MPTP y β amiloide
- * **Antiapoptótica** previene caída del potencial de membrana mitocondrial y de apertura de poro de la mitocondria. Inhibe cascada de caspasas
- * **Degrada proteínas** activa el sistema ubiquitin-proteasoma

Rasagilina

- * Evita la desaminación de DA y aumenta su concentración en sinapsis
Reduce ROS
Eleva DA estriatal a partir de L-DOPA.
- * **Mejora actividad motora** en Parkinson inicial y avanzado, sola o en combinación con LDOPA
Es bien tolerada, segura y sólo se da una dosis diaria (resultados de varios estudios multicéntricos)

Archives of Neurology 2004 61:561-6
Lancet 2005, 365: 947-54

Tratamientos en Pruebas ...

1. **Vacunas** Copaxone Cop1
2. **Factores neurotróficos:** GDNF
3. **Transplante de células**
4. **Terapia genética** (TH intraestriatal)
5. Otros: antioxidantes, antiinflamatorios, antiapoptóticos, antagonistas de adenosina

En pruebas...

Inmunización terapéutica con COP1

Por primera vez, se ha demostrado que una vacuna experimental Cop-1 Copaxone puede reducir la neurodegeneración en un modelo de Parkinson (MPTP) en ratones, disminuye la activación microglial y aumenta producción de GDNF.

E. Benner et al.
PNAS 101: 9435-9440, 2004
CNND Omaha Nebraska

**Infusion intraputamenal unilateral de
factor neurotrófico GDNF mejora función
motora en pacientes con parkinson!!**

**Bien tolerado, significativa mejoría, luego de 6
meses a 2 años de tratamiento**

***Ann Neurol* 2005, 57:298-302
J Neurosurg. 2005, 102:216-22**

Terapia celular para Parkinson: problemas y prospectos

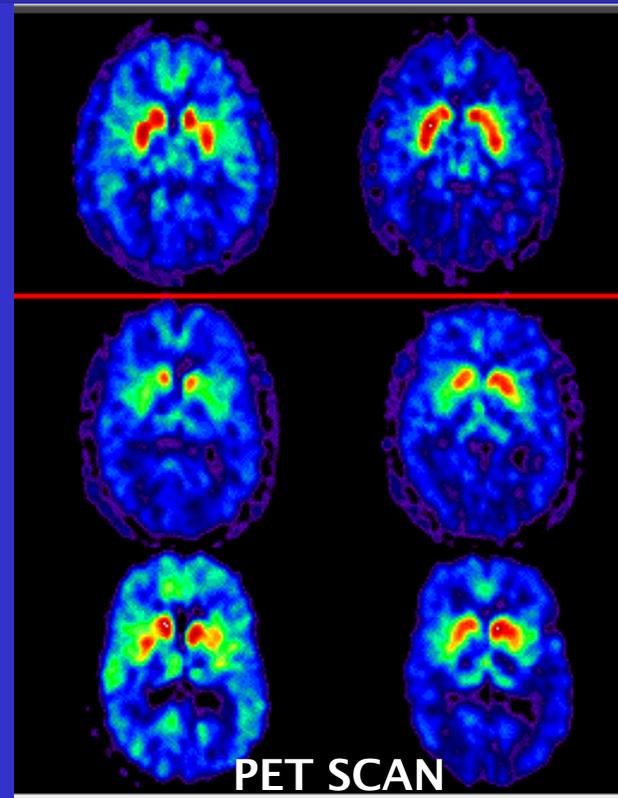
Actualmente no es aceptable como terapia por la inconsistencia en resultados

A. Bjorklund

Novartis Found Symp 2005, 265: 174-86

* Células fetales humanas y de animales no han sido exitosas
Células madre neuronales y embrionarias están en pruebas

Transplante de células*



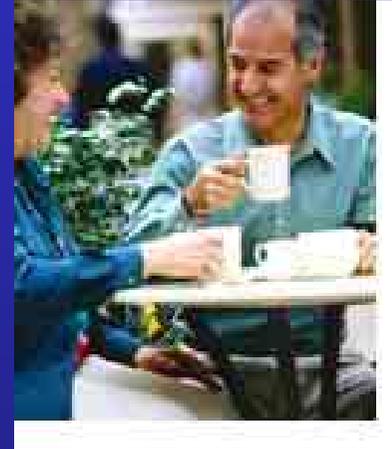
normal

PD pre

PD post



La CAFEÍNA
protege de la
Enfermedad de
PARKINSON ??



Cafeína y Enf. de Parkinson

Varios estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado que alta ingesta de xantinas está asociada con **inversión del riesgo** de desarrollar **Parkinson**.

* **Alta ingesta de café** y cafeína está asociada con una **reducción** significativa de incidencia de **Parkinson** en humanos, el efecto es independiente de fumar

Ross GW et al *JAMA* 2000, 283:2674-9

* Hombres que toman 4-5 tazas de café cortan en **50%** el riesgo de Parkinson

Annals of Neurology 2001, May 3

Cafeína y Enf. de Parkinson

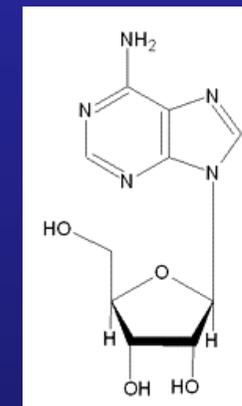
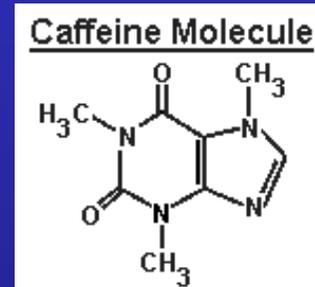
Una xantina natural es la **adenosina** usada como NT.

La cafeína es un **antagonista del receptor de adenosina**. Cuando los receptores de adenosina son bloqueados, los niveles de DA aumentan. De este modo la cafeína puede proteger contra Parkinson por aumentar DA cerebral.

Un antagonista específico de **receptor A2** de adenosina (KW-6002) ha mostrado efectos neuroprotectores en modelos animales de PD

Estos antagonistas pueden ser terapéutica potencial en Parkinson

Pharmacol Ther 2005, 105: 267-310



adenosina

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

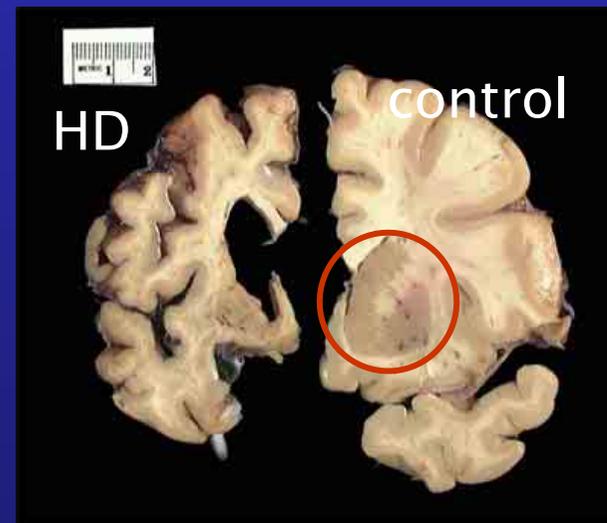
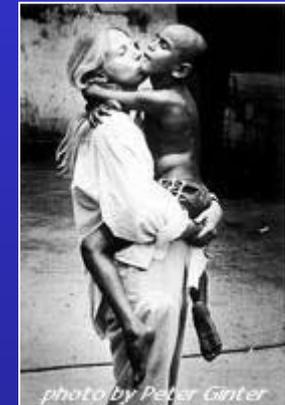
Repeticiones de trinucleótidos CAG

Familiar: mutación repeticiones
CAG cromosoma 4
Estudio en familia en Venezuela
desde 1979...

Diagnóstico:
Genético: > 40 repeticiones
CAG
AP: Destrucción del estriado
Inclusiones nucleares

Etiopatogenia:
Agregación de Htt mutada
Factores ambientales modulan
edad comienzo

La enfermedad ND
genética pura con
corea y demencia



Htt agregada

**1. Prevención:
neuroprotección**

2. Diagnóstico precoz

**3. Tratamiento sintomático
y etiopatogénico**

Diagnóstico precoz

- * **Identificación** del GEN afectado en el individuo que tendrá la enfermedad

Medición número de repeticiones triplete CAG desde 1993

>40 repeticiones = HD

<30 repeticiones = normal

- * **Consejo genético**

Tratamientos etiopatogénicos

1. Anti agregación de proteínas: **geldamicina**
2. Antinflamatorios: **minociclina**
3. Corrección del metabolismo energético: **creatina**
4. Antioxidantes
5. Anti glutamato: **riluzole, lamotrigina**
6. Dieta y estilo de vida
7. Cambios en la transcripción genética prot. inflamatorias
8. Uso de células madre en modelos animales

1. Agregación proteínas:

Drogas que inhiben agregación y potencialmente **disminuyen inclusiones nucleares** por evitar que la poliQ de **Htt** promueva agregación de pequeños fragmentos

Geldanamicina antibiótico

RNA Interferencia (RNAi)

Trehalosa disacárido que estabiliza proteínas

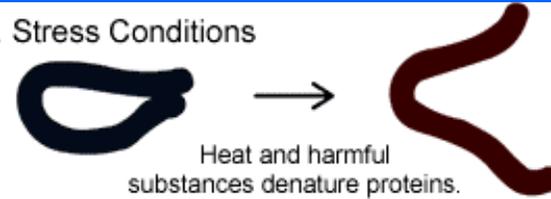
Cistamina inhibe la transglutaminasa que sintetiza Htt

Mecanismo de acción de HSP

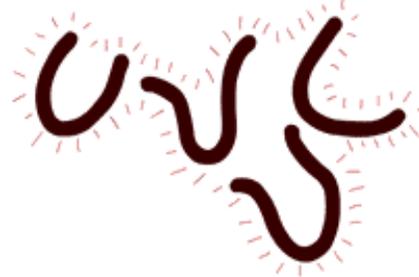
Geldanamicina
droga natural producida por
microorganismos, la cual se une
a proteínas chaperonas (HSP)

Puede entonces **evitar la
agregación de Htt**

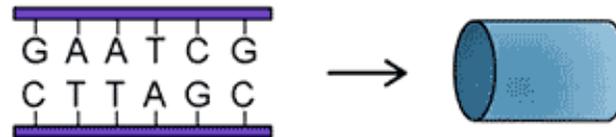
1. Stress Conditions



2. Denatured Proteins Are Detected



3. Heat Shock Proteins Are Produced



4. Heat Shock Proteins Refold Denatured Proteins



Heat and harmful substances denature proteins, causing them to unfold. Once proteins lose their original conformation, they are no longer able to function properly. When the denatured proteins are detected by the cell, heat shock proteins are produced. Heat shock proteins act as molecular chaperones and help proteins fold back to their original conformation.

2. Antinflamatorios

Minociclina

Antinflamatorios no esteroideos

Aspirina

Acetaminofen

Ibuprofen

Ácidos grasos

EPA (LAX-101)

DHA

Ácido Fólico

Minociclina

Tetraciclina de segunda generación
tiene propiedades neuroprotectoras:
antiapoptosis, antioxidante, antiinflamatoria.

- *Inhibe directamente liberación de citocromo c
- *Inhibe la NOS
- *Inhibe microgliosis

Minociclina está en pruebas clínicas de HD y ALS

3. Drogas y suplementos útiles en alteración del metabolismo energético

Creatina

Nicotinamida

Riboflavina

Carnitina

Acido taurodesoxicólico

Creatina

Sustancia natural que se produce en el cuerpo

Previene depleción de energía, **estabiliza membranas** biológicas y tiene acción **antioxidante**.

Aumento de ingesta de creatina aumenta la cantidad de fosfocreatina (P-Cr) disponible dentro de las células.

P-Cr actúa como reservorio para ATP.

Creatina

Durante períodos de baja energía:



Durante períodos de alta energía ocurre la reacción a la inversa



4. Drogas y suplementos antioxidantes

Coenzyma Q10

Ácido Lipoico

Vit. C

Selenium

Ginkgo Biloba

Vit. E

Coenzima Q10 (ubiquinona)

Ubiquinona, es esencial en la cadena de **transporte de electrones**, toma los electrones del Complejo Mitocondrial I y los lleva al Complejo II.

CoQ10 también sirve como un **antioxidante** por donar electrones a ROS, y neutralizándolos y protegiendo a la célula del daño

Ácido lipoico

Es coenzima presente en las **mitocondrias**.

Es especial como **antioxidante** pues es capaz de desactivar ROS que son **solubles en grasa** y **solubles en agua**.

El cuerpo lo fabrica y también está en papas , zanahorias, brócoli, carnes rojas.

Vitamina C

Es **antioxidante** y ayuda a proteger a las neuronas del daño de ROS y de la toxicidad del glutamato

El Glutamato es liberado de neuronas



Glu estimula los receptores postsinápticos



Glu es recaptado por los terminales



Las neuronas entonces liberan **ASCORBATO** para combatir el daño por ROS

Selenio antioxidante

Es un mineral esencial de la dieta que está en pequeñas cantidades y es el elemento central en la **glutathion peroxidasa**

Se obtiene de la dieta: levadura, granos enteros, mariscos.

Protege a la célula del daño oxidativo de peróxidos y radicales libres

5. Drogas y suplementos anti-glutamato

Riluzole bloquea canales de sodio

Lamotrigine anticonvulsivante,
inhibe liberación de glutamato

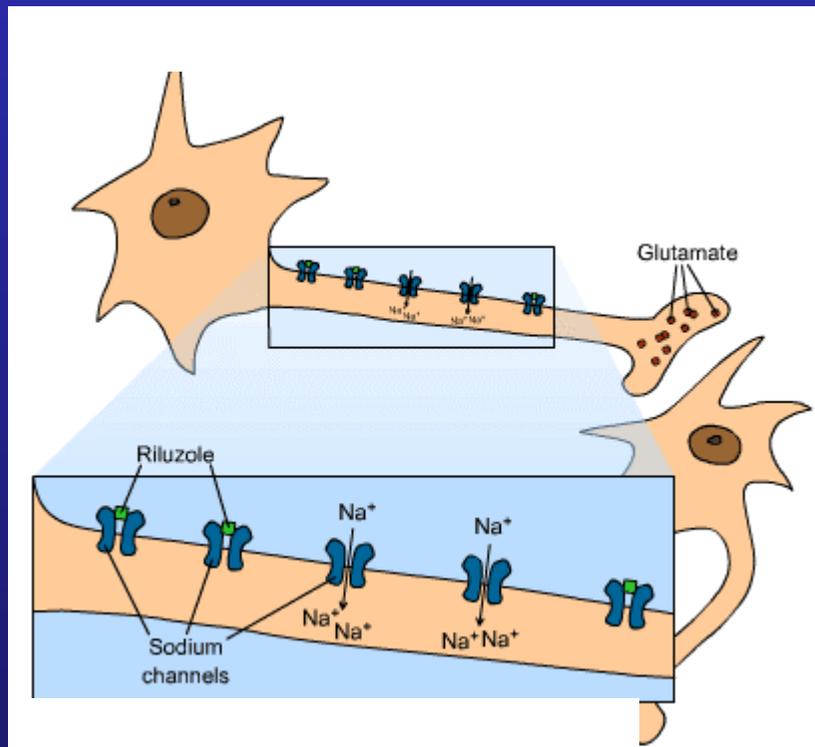
Memantine modula receptor NMDA

Gabapentin droga gabaérgica

Ácido Fólico

Riluzole

Droga antiglutamatérgica



Inhibe liberación de glutamato por bloquear los canales de sodio voltaje dependientes

6. Dieta y cambio estilo de vida

1. Dieta con antioxidantes y antiinflamatorios naturales
2. Ejercicio
3. Manejo de estrés
4. Suplementos: creatina, ácidos grasos esenciales

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ALS)

Enf. Lou Gehring

Esporádica: 95%

Familiar: mutación
sobreexpresión Cu-Zn SOD1

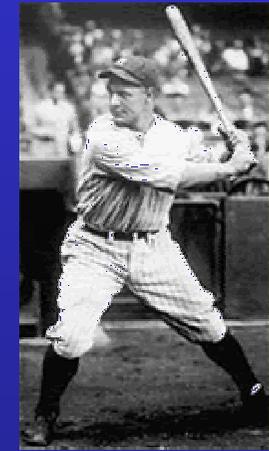
Diagnóstico AP:

Muerte motoneuronas
corteza y médula espinal
Gliosis
Atrofia muscular

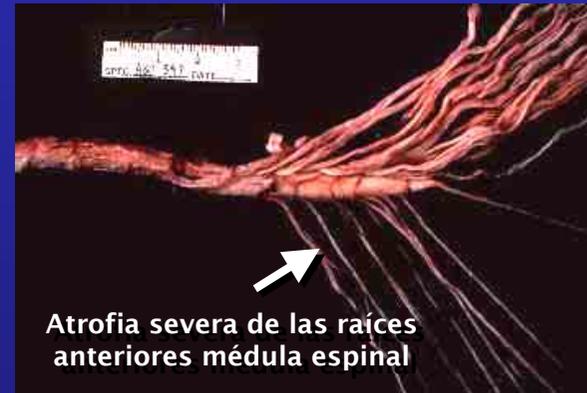
Etiopatogenia:

Excitotoxicidad
Apoptosis
Microgliosis

Enfermedad ND fatal
afecta sólo
motoneuronas
músculos voluntarios



Lou Gehrig



Atrofia severa de las raíces
anteriores médula espinal



SOD トランスジェニックラット

Modelo ALS
en ratas

1. Prevención: neuroprotección

2. Diagnóstico precoz

**3. Tratamiento sintomático
y etiopatogénico**

Tratamientos

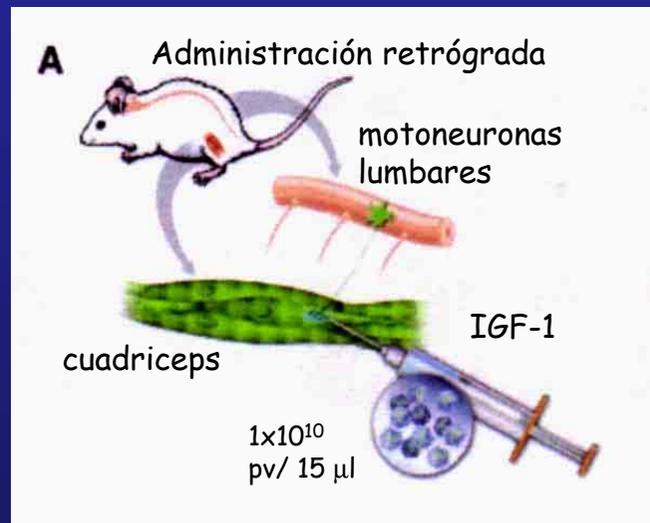
1. **Riluzole** (Rilutek) antiglutamatérgica,
La **única droga** aprobada para ALS,
aumenta 3-4 meses de vida en pacientes

En pruebas...

1. **Minociclina** neuroprotector en pruebas clínicas
2. Antioxidantes
3. Antiapoptosis
4. Terapia genética con uso de vectores virales para aumentar Factores Neurotróficos (IGF-1) en la médula espinal,

En modelos animales de ALS (SOD1 mutada) se ha administrado el factor neurotrófico **IGF-1** a las motoneuronas de la médula espinal usando vectores rAAV

IGF-1 retarda comienzo de síntomas y prolonga la sobrevivida de ratones con ALS por **inhibir apoptosis**



**BIOLOGÍA
de la
NEURODEGENERACIÓN
IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS**

2005

Conclusiones...



- * Conceptos de envejecimiento, demencia y neurodegeneración
- * Historia natural de la Neurodegeneración
- * Posibles mecanismos etiopatogénicos en la Neurodegeneración
Reclasificación de las enfermedades según alteraciones moleculares:
como "Proteinopatias"

- * Prevención Neuroprotección
- * Identificación de individuos a riesgo
Diagnóstico y tratamiento precoz
- * Tratamiento actual
Tratamiento **futuro etiopatogénico**
para modificar y/o revertir la
enfermedad

- * Habrá muchas **terapias potenciales** en la medida que se generen conocimientos
- * Algunas serán **controversiales** como:
 - uso de células madre
 - uso de transferencia genética (vectores virales)
- * Mientras tanto...
 - cambio de **estilo de vida**:
 - actividad física y mental
 - dieta balanceada sin aditivos ni productos refinados
 - actitud anti-estrés



XP/2005