

ACADEMIA LATINOAMERICANA
DE MEDICINA DEL ADULTO MAYOR
ALMA

Las Enfermedades Neurodegenerativas como enfermedades crónicas emergentes

Dra. Sara Gloria Aguilar Navarro

MÉXICO

Agosto 2007

Cartagena de Indias, Colombia

Envejecimiento y Enfermedades Neurodegenerativas

- El envejecimiento cerebral se relaciona con un conjunto de sucesos a nivel del sistema inmune y endocrino que alteran el perfil inflamatorio cerebral

- El incremento de la inmunidad a nivel de la glia (astrocitos y microglia) como respuesta inflamatoria ha generado la novedosa hipótesis de la "neuroinflamación cronica" como principal componente de la enfermedad neurodegenerativa.

- Otra mecanismo propuesto es "Proteotoxicidad" resultante de una cascada de fenómenos moleculares deletéreos (plegamiento proteico) genera una aberrante agregación proteica derivada de la expresión GENETICA

Morimoto RI *NEJM 2006 355;21*
Cohen E et al. *Science 2006 313*
Godbout JP. *Neurol Clin 2006;24*

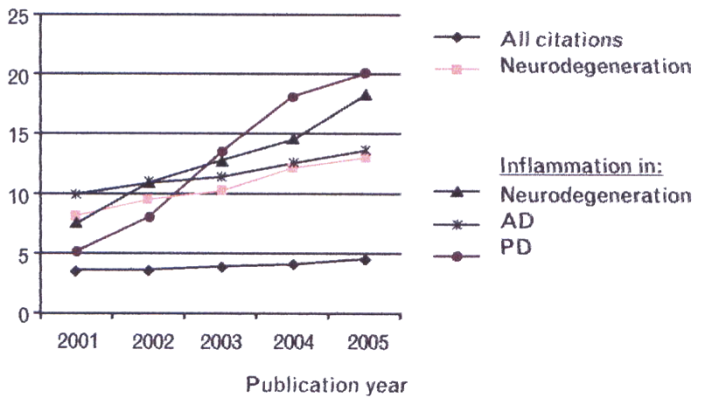
Enfermedades Neurodegenerativas

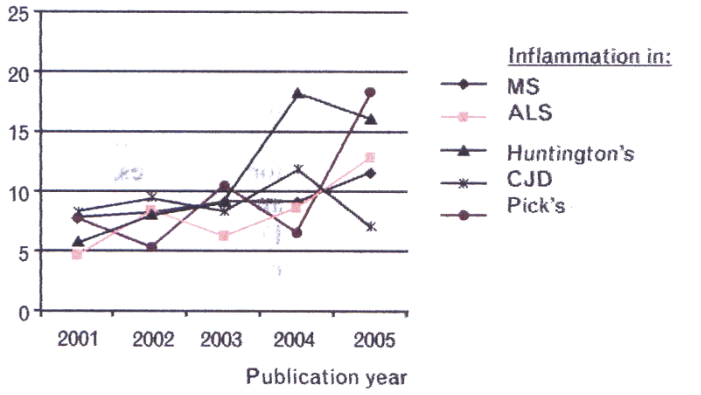
Enfermedad	Molécula/proteína	Gen	Cromosoma	Herencia
1.-Enfermedades degenerativas en las que las demencia es una de las manifestaciones principales				
Enfermedad de Alzheimer Formas familiares Y de inicio tardio	 Presenilina I Presenilina II Proteína precursora de amiloide	 S182 STM2 APP	 14 1 21	 AD AD AD
Demencia frontotemporal Forma familiar asociada a parkinsonismo Otras formas familiares Demencia con cuerpos de Lewy	Proteína tau	MAPT	17 3,9	AD AD?
2.- Enfermedades degenerativas en las que la demencia puede formar parte del cuadro clínico				
Corea de Huntington	Huntingtina	IT15	4	AD
DCB				
Enfermedad de Parkinson Formas familiares Forma familiar juvenil	alfa-sinucleína	PD-1 Parkin Parkin 3	4 6 2p13	AD AD
3.- Enfermedades degenerativas que afecta motoneuronas y que causa atrofia muscular				
Esclerosis Latera Amiotrófica Esporádica/ Familiar	SOD1 y SOD2	Varios	Varios	AR

Hipótesis de la Neuroinflamación

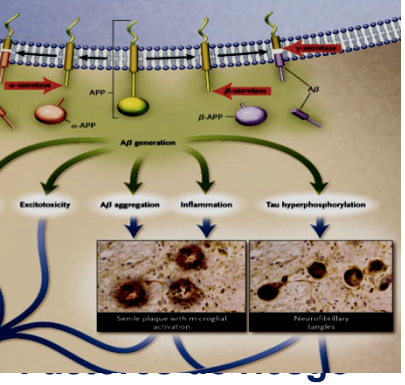
- La fisiopatología de enfermedades como el Alzheimer, Parkinson, ELA, Huntington esta dada por el polimorfismo genético que lleva a diferentes grado de respuesta inflamatoria.(IL-1B, IL-6, TNF-a)
- Microglia componente crucial interacción con el A β -amiloide extracelular en la EA y con la alfa-sinucleina en la Enf. de Parkinson
- Exposición inflamatoria exagerada lleva a cambios en la plasticidad neuronal.
- Estudios epidemiológicos posible protección con AINES, COX2 en parkinson

Medline: Dic. 2006





Curr Opin Neurol 2007 20:351-7
Butterfield DA Free Radic Biol Med 20071:43(5) Abstrac
Tan Zs. Framingham Study Neurology 2007;68:1902



Enfermedad de Alzheimer

Rosiglitazona
AINES??

-Edad
--Mutaciones del gen PPA
del amiloide (cromosoma 21)
-Alelos ApoE (cromosoma 19)
-Trisomía 21

Plasticidad neuronal

Tratamiento

Inflamación

Signos clínicos
-Pérdida de memoria
-Déficit cognitivos

Mecanismos patogénicos

Neuronas vulnerables
Sistemas monoaminérgicos,
hipotésis colinérgica ,

Tratamiento

IACE
Memantina

Neuropatología
APP- varias formas de amiloide
Ab-1-42-neurotóxico-cascada
inflamatoria
Ovillos neurofibrilares
Ab*56 forma soluble-tóxico

Tratamiento

Anticuerpos
Monoclonales

Estadio terminal
placas seniles,gliosis
y muerte de neuronas

Tan ZS. *Neurology* 2007;68:1902-08
Schott JM. *Curr Opin Neurolog* 19:552-58
Ciaramella A. et al. *Neurobiol Aging* 2007;19
Ritchie K, Dartigues. *Neurology* 2007;69:536
Bradley F. Boave Mayo Clinic *Syllabi* 2007

Impacto en la enfermedad neurodegenerativa como enfermedad crónica

- Alto grado de discapacidad después de la EVC
- Padecimiento físico y psíquico entre quienes la padecen y entre sus familiares
- Repercusiones socioeconómicas importantes
- Alteran la calidad de vida
- Complejidad **bio-psico-politico-social**

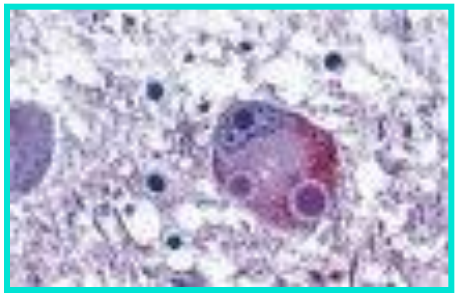
Petersen RC AD and MCI. Neirological Theraputics 2006 2nd Edition (3)
Orgogozo JM, Dartigues JF Neurology 2003;61:46-54
Gilman S. Koller Neurology 2005;64:1553-1562
J. Clin Psychiatr 2006;67:1985-2001

Enfermedad de Alzheimer y comorbilidad

Efecto de la DM y EA Hgb1 7.8-11.0 n= 1,173 >75 años Longuitudinal (9)	**RR 1.61 (95%IC 1.02-2.58)** HAS+DM= 3.7 (95% IC 0.84-16.91) p= 0.08	Xu Weii Diabetes 2007 56:211
Sx Metabolico y EA n=50/ >70a Caso-Control	**RM 3.2 (IC 95% 1.2-8.4)** HAS .2 (0.5-0.5)	Razay G et al Arch Neurol 2007;64
Relacion entre DM y deterioro cognitivo. Longutudinal n= 918 DCL amnesico, DCL no amnesico	DCL amnesico fue atribuido a DM fue del 8.8% Hispanos 11 %	JA Luchisinger, Reitz et al 2007;64(4) NY USA
DM y riesgo de desarrollar EA Prospectivo Framingham cohorte (12.7años) n=2210 >70	**RR 0.32 (95% IC .23-0.47)** DM no es factor de riesgo independiente para EA	Akamolafe A et al. Arch Neurol 2006;63:1551
Neuropatología entre DM tipo 2 y EA Trasnversal n= 385 especimenes >84 a	Diabéticos < cantidad de placas neuriticas y DFL en corteza e hipocampo p=0.008 y p=.047 DM < asociación neuropatologica con EA	Shnaider M et al. Journal of Gerontology 2005;60A No.4

Enfermedad de Parkinson

Prevalencia
-320/100,000/1 millón EU
->mortalidad
-Historia familiar
-Factores ambientales (MPTP)
-Tabaco y cafeína protector



Sígnos y síntomas Básicos: Acinesia, temblor, rigidez,

Etiopatogenia

Genética molecular
Park-1 ---- α Sinucleína
Park 2 ---- Parkina (juvenil)
Park 3 ---- Cromosoma 2p13
Park 4----- α Sinucleína
Park 5
Park 6- Park 11

Cerpos de Lewy

Mitocondrial Disfunción del complejo I cadena respiratoria

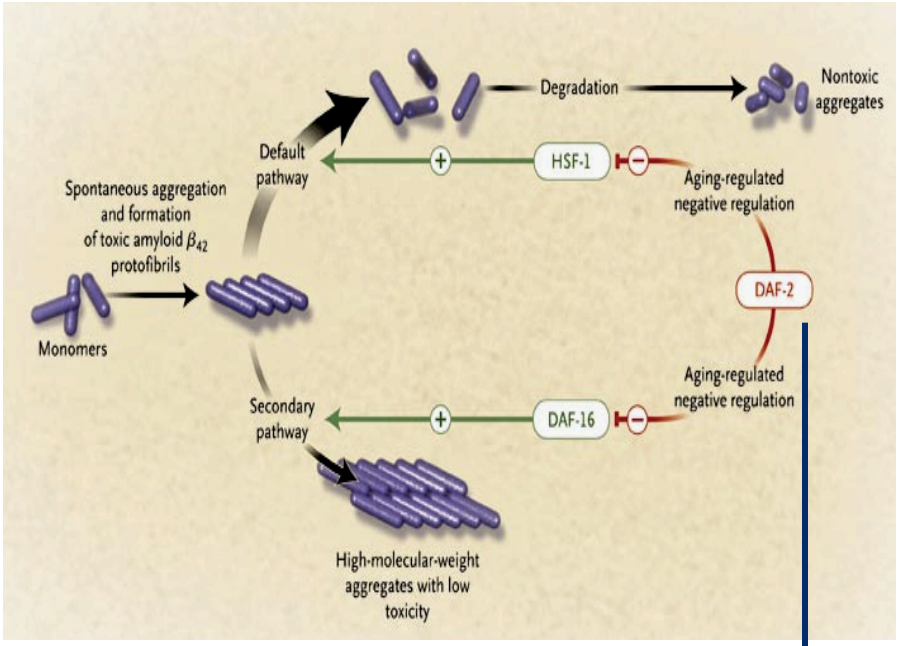
AGREGACION PROTEICA Y CAMBIOS NEURONALES
Estrés oxidativo,Glutatión
Depósito de hierro
Alteración en la homestasia de Calcio y exitotoxicidad
Estrés Oxidativo

Neuroprotección

Lang EA Neurology 2007;68:94
Maraganore Demetrius et al JAMA 2006:296
Albin RL. Clin Geriatr Med 2006;22 735-51
De Lau Lonneke Arch Neurol 2005;1265-69
Shannon Kathleen M. Sylaby AAN 2007
Huey ED, Putman KT el al Neurology 2006;66(1)

Estrés, Envejecimiento y Enfermedad Neurodegenerativa

Caenorhabditis elegans



Gen, homologo del receptor de la insulina

- Plegamiento proteico como base de la enfermedad neurodegenerativa a llevado a la aparición de mutaciones toxicas y agregación de oligomeros como el a β amiloide-42, alfa sinucleina, superoxido dismutasa y huntingtina
- El receptor DAF-2 codifica a un homologo del receptor de similiar a la insulina , la transcrpción del factor HSF1—1 y DAF 16 generan proctección vs proteotoxicidad

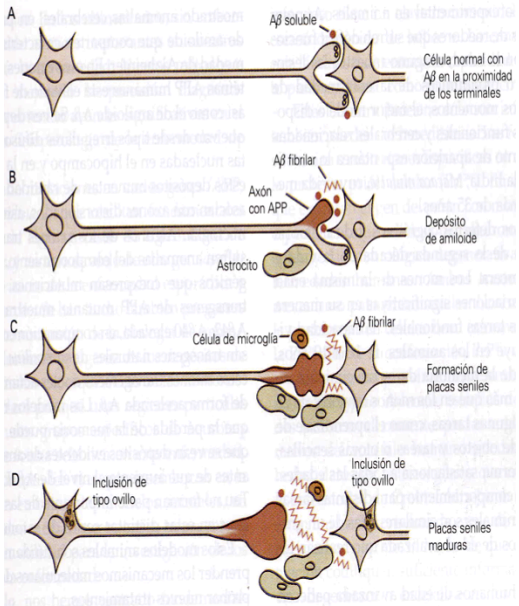
Morimoto R. N Engl J Med 2006;355:2254-2255
Cohen E. Science 2006 313: 1604-10

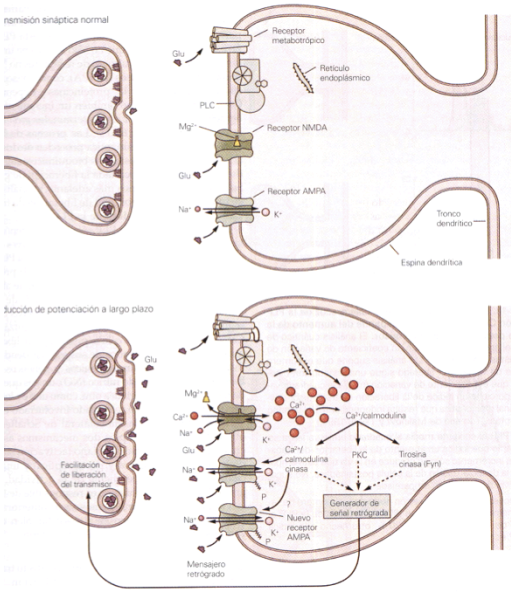
Hipótesis del Estrés crónico y Enfermedad de Alzheimer

- A β -amiloide fibrilar induce perdida de la memoria por inhibir la fase potenciación de larga latencia (LTP) en la plasticidad neuronal considerada ahora la base molecular de la memoria

- Ejem: modelo con niveles elevados de ácido de homocisteina aumento el acumulo de a-beta amiloide en 6 meses.

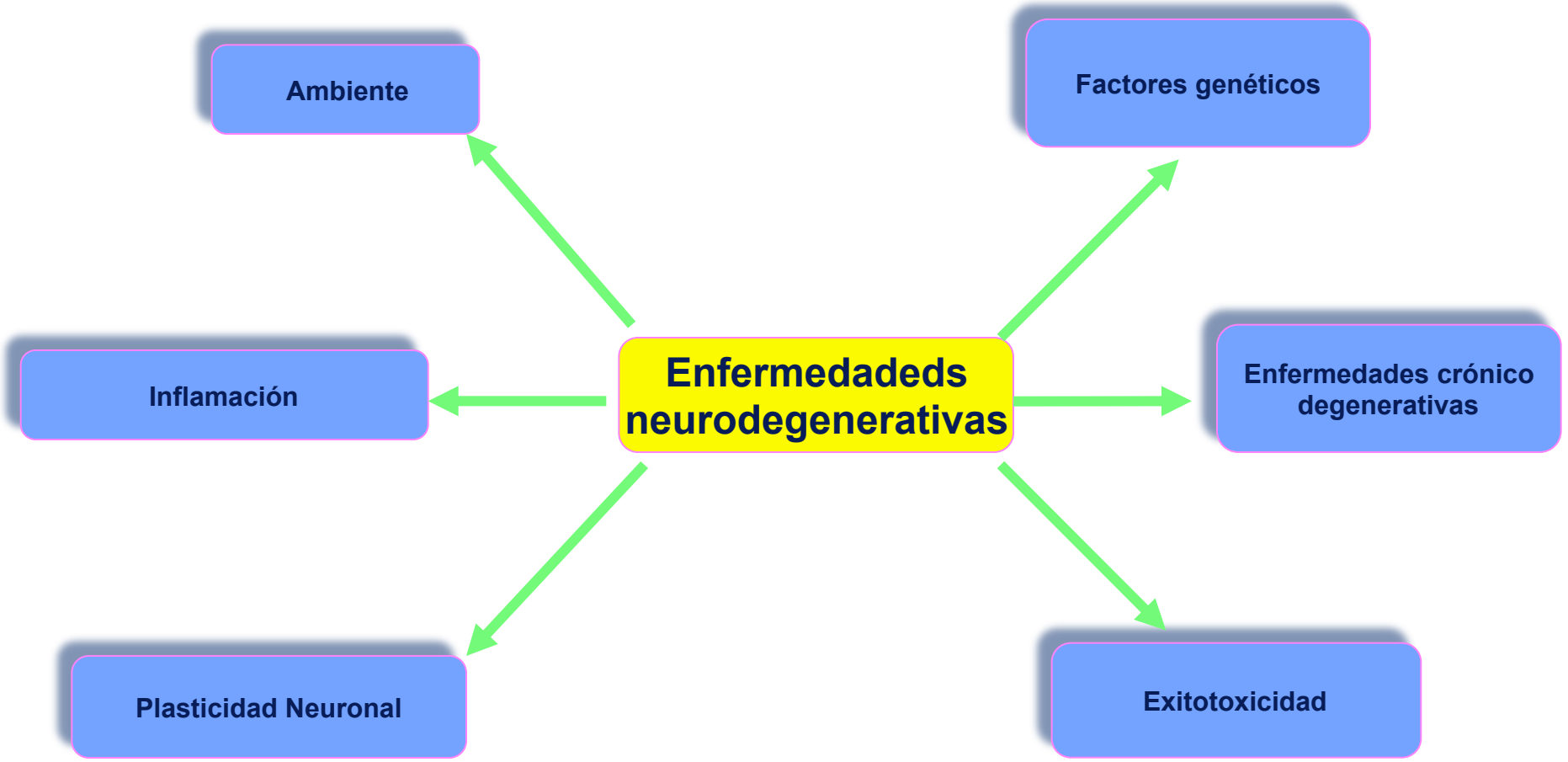
- Estrés prolongado en el anciano induce enfermedad neurodegenerativa





Hasegawa T *Med Hypothesees* May 2007
Padmanabhan J *Brain* 2006 129
Ferrer I *Curr Alzheimer* Res. 2005 2(1):3-18.
Sush Y *Pharmacol Rev*. 2006 Jun; 58(2).
Ian Bone *Current Opinio in Neurology* 2007, 20:331

Enfermedades neurodegenerativas: Manifestaciones clínicas diferentes, ¿ Mecanismos fisiopatológicosen común?



Petersen RC AD and MCI. Neirological Theraputics 2006 2nd Edition (3)
Orgogozo JM, Dartigues JF Neurology 2003;61:46-54
Gilman S. Koller Neurology 2005;64:1553-1562

Conclusiones

- Neuroinflamación crónica como principal componente de la enfermedad neurodegenerativa
- Citoquinas pro-inflamatorias alteran la expresión del A β -amiloide 42 base de la investigación y terapéutica
- Necesaria investigación con terapias múltiples para el tratamiento de una sola enfermedad: terapias combinadas (neuroprotección, inmunización pasiva, antiinflamatorios, plasticidad neuronal) objetivo de la investigación clínica en la enfermedad neurodegenerativa
- El mantener un buen desempeño cognitivo es clave para determinar la calidad de vida en el anciano.