

INSTITUTO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS "Oscar Trelles Montes"

AÑO DEL TRICENTENARIO

SEMANA DEL MEDICO RESIDENTE DEL ICN

TEMAS:

- Bases Moleculares en Enf. De Alzheimer
- Quimoquinas en el SNC
- Neuroprotección en Enf. De Parkinson
- Caspases en Enf. De Alzheimer
- SPECT y Demencia
- Resonancia Magnética Funcional
- Apoptosis
- Plastría dural con pericardio de bovino
- Encefalitis cisticercosa
- Onda P300
- Neurogenética en ataxias hereditarias
- Desarrollo del SNC y epileptogénesis
- Canales iónicos
- Patogenia de la esclerosis múltiple

PONENTES:

Angel Anicama H.
Luis Muñoz Ch.
Reynaldo Romero O.
Carlos Sánchez S.
Jaime Huarcaya R.
Peggy Martínez E.
Rafael Suárez R.
Francisco Aquino P.
Pilar Calle L. R.
Juan M. Martínez B.
Nilton Custodio C.
Narcisca Reto O.
Maritza Alfaro O.
Marco Huerta N.

Egresante-ICN
Egresante-ICN
Egresante-ICN
Egresante-ICN
(R3) ICN
(R3) ICN
(R3) ICN
(R2) ICN
(R2) ICN
(R2) ICN
(R2) HMC
(R3) Trujillo
(R3) HNDAC
(R3) HNGAI



C Ó R T E S Í A
RESOMASA
RESONANCIA MAGNÉTICA S.A.

AUDITORIO DEL INSTITUTO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS
21, 22, 23 DE JUNIO 2000.

NEUROPROTECCION EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Dra. Pilar Calle

Es evidente que aún no se conoce la etiología de la EP, pero existen estudios experimentales estratégicos promisorios de neuroprotección en la EP. Mas aún es el interés sobre el rol del stress oxidativo en la patogénesis de la EP y el potencial de los antioxidantes que proveen neuroprotección. Algo racional puede ser hecho, estudiando una variedad de antioxidantes, pero hasta la fecha solamente se conoce estudios con la Vit. E y la Selegilina, un inhibidor de la MAO-B los cuales han sido revisados en estudios clínicos controlados. Con la Vit. E los resultados fueron negativos, pero hay considerables evidencias clínicas que sugieren que la Selegilina si influye en la progresión natural de los signos y síntomas en la EP. Aunque este efecto es modesto, no está relacionada a las propiedades sintomáticas de la droga.

Estudios de laboratorio recientes indican que la Selegilina provee neuroprotección a través de un mecanismo antiapoptótico, el cual es independiente de la inhibición de la MAO-B, y parece envolver eventos transcripcionales en la síntesis de nuevas proteínas. Estudios de nuevas formulaciones de Selegilina que permitan altas concentraciones cerebrales de ésta sin su efecto queso estan en curso. Trabajos recientes de laboratorio tambien sugieren que el efecto neuroprotector asociado al uso de la Selegilina son debido a su metabolito desmetilado y éste es una señal para estudios clínicos adicionales. Hay, en adición, una investigación intensiva para compuestos con propiedades antiapoptóticas en la búsqueda de descubrir otros y mas potentes neuroprotectores.

Existe interés en la posibilidad que los agonistas dopaminérgicos provean un efecto neuroprotector al reducir la liberación de la dopamina y disminuyendo la necesidad de levodopa. Ambos, la dopamina y la levodopa inducen stress oxidativo y la degeneración de neuronas dopaminérgicas en modelos in vitro e in vivo.

También hay interés en la posibilidad que la neuroprotección pueda ser hecho a través de estrategias que modifiquen otros mecanismos los que se creen están envueltos en la cascada de eventos para la degeneración celular, tales como defectos mitocondriales, aminoácidos excitatorios y citotoxicidad por el calcio.

NEUROGENETICA DE LAS ATAXIAS HEREDITARIAS

Dr. Rafael Suárez Reyes

Las ataxias hereditarias (AH) son un grupo de desordenes neurodegenerativos heredados, caracterizados por una ataxia progresiva que resulta de una degeneración del cerebelo y sus conexiones tanto aferentes como eferentes. Recientes investigaciones moleculares llevan no solo al descubrimiento de un número de mutaciones causales, sino también a los mecanismos por los cuales estas mutaciones causan los respectivos fenotipos. En la ataxia de Friedreich's (FRDA), la forma más común de ataxia autosómica recesiva, la disminución de una proteína mitocondrial, la frataxina, resulta en una sobrecarga de hierro mitocondrial y estrés oxidativo. Las ataxias autosómicas dominantes, la ataxia espinocerebelosa tipo1(AEC1), AEC2, AEC3 y AEC7, son causadas por herencia de una inestable repetición expandida de un trinucleotido CAG. Estos desordenes se asumen deberse a una novedosa función deleterea de una secuencia de poliglutamina extendida dentro de la proteína codificada por los genes respectivos. Observaciones recientes en ratones transgénicos y en tejido humano post mortem sugieren que las proteínas extendidas son transportadas dentro del núcleo de la neurona donde forman inclusiones intranucleares que interrumpen la función nuclear normal. En otro grupo de desordenes dominantes, las ataxias episódicas tipo1 y tipo2 (AE1, AE2) y AEC6, las mutaciones afectan genes que codifican canales iónicos.

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO Y ESTUDIOS DE EPILEPTOGENESIS

Dr. ÁNGEL ANICAMA HERNÁNDEZ

Residente de Neurología, egresante del Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", mayo 2000.

I. INTRODUCCION

El gran interés en los estudios de epileptogénesis deriva, en parte de la esperanza de que este proceso pueda ser prevenido, al menos en los casos secundarios a una injuria epileptogénica identificable tal como exposición a tóxicos, trauma, hipoxia, hiperpirexia, desórdenes cerebrovasculares o estados epilépticos.

Crecimiento, diferenciación y el desarrollo de mecanismos para la transmisión sináptica dominan el período intrauterino, hasta que después del nacimiento toman lugar cambios dramáticos variando desde períodos de excesiva excitabilidad a estímulo metabólicos, eléctricos y químicos, así como incapacidad para limitar o suprimir los efectos de tales estímulos. Estos eventos se asocian a inmadurez de los sistemas biológicos, intrínsecos y extrínsecos al sistema nervioso central, incluyendo alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, continuación del desarrollo de la glía y conectividad neuronal (1)

II ESTUDIOS DE EPILEPTOGENESIS

La epileptogénesis se refiere específicamente al proceso por el cual el tejido cerebral sano llega a transformarse en un estado epiléptico permanente(prono a las crisis).

Los estudios de epilepsia han llegado a ser inevitablemente dependientes de modelos animales, en razón de que muchos experimentos no pueden ser hechos en humanos.

Hay dos tipos generales de modelos animales: modelos de crisis y modelos de epilepsia. Los modelos de crisis exploran los mecanismos de expresión de las crisis, a menudo usando animales normales expuestos a convulsivantes o estímulos que provocan crisis agudas. En contraste los modelos de epilepsia usan animales epilépticos determinados genéticamente o emplean convulsivantes, metales tóxicos, o serie de estímulos eléctricos, destinados a producir una condición epiléptica crónica.

Un estudio en ratas donde se indujeron crisis epilépticas con ácido kaínico mostró diferencias entre los modelos adultos y los jóvenes (menores a veinte días de edad) con secuelas importantes (memoria, aprendizaje, comportamiento) en los primeros; sin embargo los últimos no presentaron déficits neurológicos más tarde. Los cerebros inmaduros también tuvieron una tasa de crisis recurrentes espontáneas que no difirió de los controles. El mecanismo fisiopatológico que "protege" el cerebro joven no es conocido (2) (3). De lejos hay menos daño histológico y pocos disturbios en la cognición como resultado de crisis prolongadas en el cerebro inmaduro (5). Así pues contrario a la creencia popular, el animal maduro(al tiempo de la inducción de crisis) tiene mayor posibilidad de desarrollar cambios permanentes en su desarrollo, lo que no sucede con los animales jóvenes. La falta de cambios neuropatológicos y electrofisiológicos de largo efecto en el cerebro inmaduro siguiente al estado epiléptico inducido pro ácido kaínico puede explicar su baja susceptibilidad al

crisis espontáneas o kindling que en los adultos.

Datos clínicos y animales muestran que hay un período de incremento de susceptibilidad de crisis durante el desarrollo postnatal temprano. Se postula que la razón para esto sería por un aumento de la excitación y disminución de la inhibición. La disminución del ácido gamma-aminobutírico, principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, puede llevar a despolarización de la región CA3 del hipocampo en ratas muy jóvenes (5), así mismo existen también diferencias en el desarrollo de los circuitos subcorticales tal como el sistema de supresión de crisis mediado por la sustancia negra (3)(4)(5). La sustancia negra tiene proyecciones intrínsecas y extrínsecas a los ganglios basales y ayudan a coordinar las funciones motoras así como también al control de crisis. Gale(8) ha propuesto que la sustancia negra tiene influencia en los mecanismos cerebrales de propagación implicados en la sincronización y excitabilidad. La sustancia negra es dividida en dos partes mayores: pars compacta y pars reticulata. El componente mayor, la pars reticulata contiene altas cantidades de GABA(7). Las neuronas GABA sensitivas en la pars reticulata de la sustancia negra regula la susceptibilidad a crisis en las ratas.

En otro modelo de crisis epilépticas producidas por ácido kaínico, se investigó si las crisis y en especial el estado epiléptico, producen reorganización sináptica en las ratas; la pérdida neuronal en el área CA3/CA4 es asociada con disminución de la expresión del receptor 2 del glutamato(GluR2) y la subunidad GABA $\alpha 1$ (6). Estos cambios pueden estar involucrados en la reorganización

sináptica la misma que parece ser resultado de la pérdida de las células piramidales CA3/CA4, ya que las lesiones en ésta áreas lleva a "brotamiento" de las fibras mossy. Aunque las ratas son más susceptibles a crisis y estado epiléptico, ellas parecen ser menos vulnerable a daño hipocampal producido por crisis. Contrario a lo encontrado en las ratas adultas no se encontró pérdida de las células hipocampales o pérdida del receptor GluR2 y GABA $\alpha 1$ en el área CA3/CA4. Las crisis por ácido kaínico no resultaron en pérdida neuronal en el hipocampo inmaduro hasta aproximadamente tres semanas de edad.

Un modelo importante es el denominado kindling, ampliamente usado como modelo de epileptogénesis crónica y es inducido por la repetida administración repetida de series de estímulos eléctricos(ejemplo 60 Hz por dos segundos, dados a intervalos de horas o días) o drogas convulsivantes. Los comportamientos de respuesta al estímulo continúan a través de estados bien caracterizados(del 1 al 5, con el estadio 5 se alcanza la respuesta motora más intensa). Después del estadio 5 el comportamiento de las crisis alcanza una relativa meseta, punto en el cual el animal es considerado a estar en completo estado de "Kindling".

III.CONCLUSIONES

Las consecuencias agudas y las de largo plazo de aisladas o repetidas crisis o estado epiléptico en los animales parecen diferir en función de la edad.

Con su resistencia a la hipoxia y tolerancia a la hipoglicemia los recién nacidos parecen tener menos secuelas de crisis. Esto refleja la gran plasticidad del cerebro inmaduro y su capacidad de recuperarse de una serie de eventos tóxicos.

Sin embargo más estudios de epileptogénesis en el desarrollo son necesarios tratando de dilucidar cambios relacionados con edades específicas.

IV. BIBLIOGRAFIA

1. Wyllie E. The treatment of epilepsy: Principles and Practice, William & Wilkins, 1997.
2. Jensen FE. Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: experimental model. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 1: S51-8.
3. Moshe SL. Seizure in the developing brain. *Neurology* 1993 Nov; 43 (11 Suppl 5): S3-7.
4. Moshe SL. Epileptogenesis and the immature brain. *Epilepsia* 1987; 28 Suppl 1: S3-15.
5. Holmes GL. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory to a clinic. *Epilepsia* 1997 Jan; 38(1): 12-30.
6. Friedman LK, Pellegrini-Giampietro DE, Sperber EF, Bennett MVL, Moshé SL, Zukin RS. Kainate-induced status epilepticus alters glutamate and GABA_A receptor gene expression in adult rat hippocampus: an in situ hybridization study. *J. Neurosci.* 1994.
7. Okada R, Nitsch-Hassler C, Kim JS, Back HJ, Hasler R. Role of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the extrapyramidal motor system. *Exp Brain Res.* 1971; 13: 513-518.
8. Gale K. Animal model of generalized convulsive seizure: some neuroanatomical differentiation of seizure types. In: Avoli M, Kostopoulos G, Naquet R, Gloor P, eds. *Generalized Epilepsy: neurophysiological Approaches*. Boston, MA: Birkhäuser Inc; 1990: 329-343.

QUIMOQUINAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

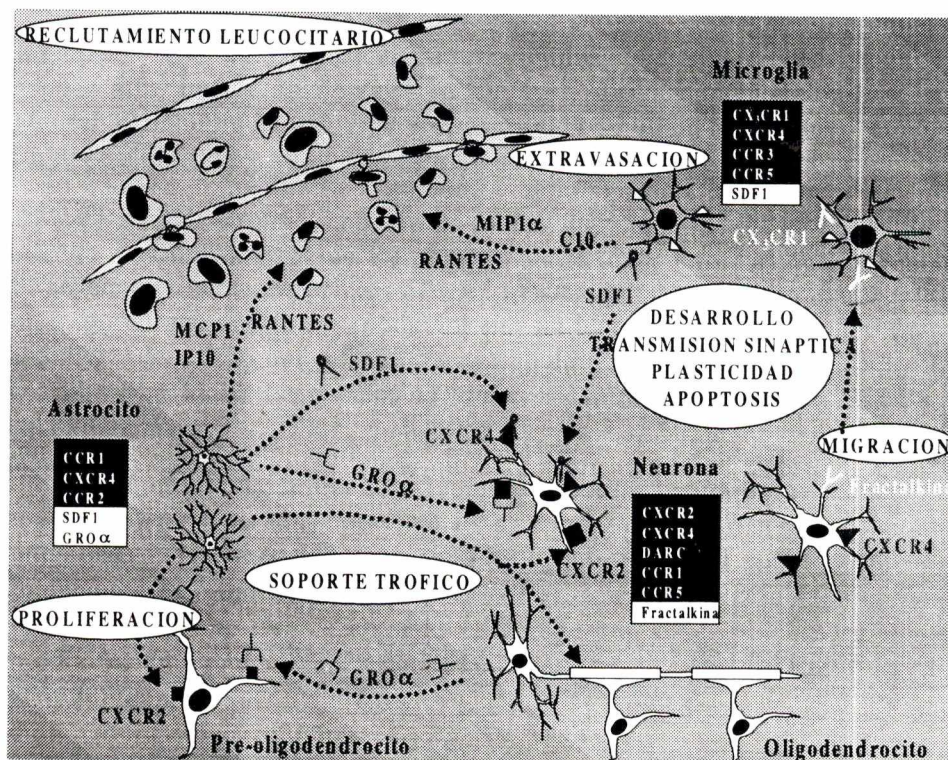
J.M. Martínez Breña

Las quimoquinas constituyen un grupo de proteínas con propiedades quimiotácticas y modulación funcional de una amplia variedad de leucocitos durante la inflamación. Actualmente se conocen cerca de 50 miembros los cuales son divididos en cuatro subfamilias, dependiendo de la ubicación y número de la secuencia de aminoácidos cisteína N-terminal que le son característicos.

Evidencia actual implican a las quimoquinas y sus receptores como moléculas plurifuncionales con impacto significativo a nivel del SNC. Se ha demostrado la presencia de receptores quimoquina en neuronas y células gliales, fundamentalmente astrocitos y microglía. Inicialmente a estas moléculas se les implicó en la patogénesis de muchas enfermedades neuroinflamatorias como la esclerosis múltiple, stroke, encefalopatía asociada al HIV; sin embargo, recientes estudios han demostrado que, adicionalmente a su participación en estados patológicos, las quimoquinas y sus receptores cumplen un rol importante en la comunicación celular del SNC en desarrollo y adulto. Por ejemplo, el factor 1 derivado del estroma celular (SDF1), el cual es sintetizado fundamentalmente durante el desarrollo cerebral, cumple un rol fundamental en la migración celular durante la formación de la capa de células granulares del cerebelo. Muchas quimoquinas son capaces de regular una diversa gama de funciones neurales, entre las cuales se encuentran la transmisión sináptica y el crecimiento.

En estados patológicos, las quimoquinas inducen infiltración leucocitaria del SNC en diversos desórdenes neuroinflamatorios, que incluyen meningoencefalitis viral y bacteriana, esclerosis múltiple, Encefalopatía asociada a HIV, isquemia cerebral.

Nuevas quimoquinas y receptores quimoquina están siendo identificados a un ritmo vertiginoso y, al mismo tiempo, se van descubriendo nuevas funciones de estas moléculas que incluyen participación en procesos de reparación y soporte trófico en neuronas lesionadas. De esta manera, futuras investigaciones revelarán el uso potencial de las quimoquinas como blancos para intervenciones terapéuticas en otras enfermedades del SNC.



CANALES IONICOS Y DESORDENES DE LA TRANSMISION NEUROMUSCULAR

R3 Maritza Alfaro Oliden - HNDAC.

Los defectos en los canales iónicos intervienen en una diversidad de desórdenes, desde fibrosis quística y defectos tubulares renales hasta algunas formas de migraña y trastornos de la unión neuromuscular (canalopatías neuronales adquiridas o hereditarias).

Existen dos tipos básicos de canales iónicos: activados por voltaje como los de potasio, sodio, calcio (tipo L, N, P/Q y T) y cloro; y los dependientes del ligando y transmisor. Los primeros son responsables de la generación de señales eléctricas en neuronas y otras células excitables.

Existen varios mecanismos que alteran las propiedades o la regulación de los canales iónicos: mutaciones genéticas (Síndromes Miasténicos), anormalidades de los mecanismos reguladores de los canales, presencia de materiales tóxicos que bloquean canales o impiden su resíntesis, y desarrollo de enfermedades autoinmunes dirigidas a las proteínas de los canales o su regulador (Miastenia Gravis y Sd. Lambert-Eaton).

En la Miastenia Gravis (MG) los anticuerpos (Ac) contra el receptor de Acetilcolina (AChR) parecen producir defectos de la transmisión neuromuscular por: unión al AChR bloqueando directamente la apertura de los canales iónicos, acelerando la degradación del AChR, y causando lisis mediada por complemento en la placa terminal muscular, perdiendo así canales de sodio que se encuentran en la profundidad de sus pliegues secundarios, lo que aumentaría el umbral del potencial de acción reduciendo el factor de seguridad de la unión neuromuscular.

La MG muestra una gran variación de debilidad entre músculos, la razón parcialmente podría provenir de las diferencias en las propiedades y densidades de los canales iónicos entre los grupos musculares.

Las Miastenias Congénitas son causadas por defectos genéticos pre o postsinápticos. Han sido encontradas mutaciones en nucleótidos únicos en las subunidades alfa, beta y epsilon del AChR, que parecen desestabilizar el estado de apertura del canal iónico del receptor, aumentando o disminuyendo el tiempo de apertura del canal (Síndrome de Canales Lentos o Rápidos respectivamente).

Muchas Miastenias Congénitas muestran una degeneración de la región postsináptica y simplificación de los pliegues de la placa terminal muscular a menudo con una reducción de receptores de ACh, se presume por despolarización prolongada de la placa terminal que podría ser producida por un incremento en el tiempo de apertura de los canales de calcio del AChR. Esta despolarización prolongada podría también ocasionar inactivación de los canales de sodio concentrados en las profundidades de los pliegues sinápticos.

En el Síndrome Miasténico de Lambert Eaton se produce una reducción de los canales de calcio activados por voltaje a través de anticuerpos generados por autoinmunidad, que se unen directamente a los canales tipo N, L y P. Los canales tipo P son los mayormente expresados en los carcinomas de pulmón a células pequeñas.

Los avances en la transmisión sináptica y estructura de los canales iónicos son relevantes para todos los desórdenes de los canales iónicos.

UTILIDAD CLÍNICA DE P300

Dr. Carlos Sánchez Sánchez

Los potenciales evocados (PEs) de larga latencia relacionados a aspectos del procesamiento cognitivo están referidos como Pes cognitivos o potenciales relacionados a eventos endógenos (PREs). Estos se empezaron a conocer desde hace 3 décadas. En su momento representaron una revolución en las investigaciones neurofisiológicas y en las evaluaciones clínicas. La onda P300 (también conocida como P3) es la más conocida de los PREs endógenos. Existen otras ondas en esta categoría como las ondas N1, P2 y N2, la onda lenta (OL) y la variación contingente negativa (VCN); además, de los potenciales relacionados a los movimientos (PRMs).

La P300 (P3) es una onda positiva simétrica, máxima sobre las regiones parietal y la línea media central, con una latencia que varía entre los 250 a 600 mseg. Dependiendo de los parámetros del estímulo y del sujeto. La P3 puede lograrse con un estímulo de cualquier modalidad a través del método paradigma "oddball". P3 ha demostrado ser de mucha utilidad en el estudio de la disfunción cognitiva relacionada con la edad, debido a que refleja procesos de atención y memoria.

La P300 a menudo es producida usando una tarea discriminativa simple denominada paradigma "oddball". En esta tarea, son presentados dos estímulos diferentes, al azar, uno de los cuales ocurrirá infrecuentemente. El estímulo infrecuente o inesperado puede ser simplemente un cambio en la intensidad del tono, la ausencia del estímulo o una variación en el intervalo interestímulos, entre un tren de estímulos regularmente espaciados. Un método que aumenta la P300 y que generalmente es usado en conjunto con el paradigma oddball consisten en la atención al estímulo blanco e ignorando al estímulo no blanco. Una P3 sería observada después del estímulo blanco pero no luego del estímulo no blanco.

Gordin y col. (1978) demostraron que P300 cambia con la edad, sugiriendo que podría ser útil para investigar los cambios cognitivos relacionados con la edad. La latencia P300 está prolongada en personas con demencia comparados con sujetos normales de edades similares. En dicho estudio, la latencia P300 excedía los valores normales en el 80% de pacientes con demencia, pero manteniéndose dentro de los límites normales para los pacientes psiquiátricos y neurológicos no demenciales. Asimismo, la latencia incrementa conforme la función cognitiva empeora. Asociaciones entre latencia P300 y el nivel cognitivo han sido reportados en diferentes desórdenes neurológicos.

Algunos reportes han sugerido que P300 puede distinguir entre demencias corticales (enfermedad de alzheimer, ECV) y subcorticales (Enfermedad de Parkinson y de Huntington). Otros han sugerido que la latencia P300 puede distinguir personas con demencia de aquellas con predominancia asociados a depresión. La discriminación entre pacientes con enfermedad de alzheimer temprana y sujetos normales también ha sido reportado. Así mismo, P300 ha sido usado para estudiar desórdenes psiquiátricos, tales como, alcoholismo, depresión y esquizofrenia. En suma, P3 es afectado por varias patologías del SNC y puede darnos información de utilidad diagnóstica y pronóstica.

En conclusión, los PREs – P300 está relacionado a aspectos fundamentales de la función cognitiva, lo que la hace útil para evaluar la capacidad cognitiva en personas normales así como en pacientes con enfermedades neurológicas y psiquiátricas. En general, los cambios, tanto, en latencia como amplitud pueden ser detectados en un

amplio espectro de enfermedades demenciales. La medición de P300 puede reflejar el grado de declive mental causado por aquellos desórdenes. Finalmente, controlando adecuadamente las variables en relación a la prueba podría aumentar la sensibilidad en el registro de P300 en la evaluación de la disfunción cerebral.

RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Dra. Peggy Martínez Esteban

La resonancia magnética funcional consiste en diseñar pruebas que causen actividad dentro de sistemas corticales específicos y luego demostrar las secuelas fisiológicas de tal actividad mediante la RM.

El cerebro posee un mecanismo intrínseco por el cual el suplemento vascular puede ser variado localmente en correspondencia con variaciones locales en la actividad funcional. La activación neuronal induce cambios en el flujo sanguíneo cerebral, fracción de extracción de oxígeno, y en las concentraciones de metabolitos. La técnica estándar para la RM funcional es la dependiente del nivel de oxigenación (BOLD); específicamente mide la disminución en las concentraciones de desoxihemoglobina, que es más paramagnética que la oxihemoglobina, a nivel del drenaje venoso del área neuronal activada y esto se traduce en un área de hiperseñal en la RM.

La RM funcional provee información anatómica y funcional al mismo tiempo, tiene alta resolución espacial y temporal, no es invasiva, pues no requiere la inyección de sustancia de contraste, usa los cambios inducidos funcionalmente y por último es totalmente segura, no expone a la persona a radiación.

Las aplicaciones de la RM funcional son amplias en **Neurociencias** podemos realizar el estudio de la fisiología de la corteza motora, visual, audición, lenguaje y memoria. En **Neuro-oncología** nos permite: 1) realizar biopsias con gran precisión, 2) estudio estructural, funcional y angiográfico al mismo tiempo; 3) mapear el tumor, analizar las funciones respetadas por el proceso neofornativo para realizar un adecuado planeamiento quirúrgico en busca de respetar al máximo las áreas funcionales. En **Epilepsia** la RM funcional fundamentalmente ayuda: 1) a determinar el hemisferio dominante para el lenguaje previo a la realización de lobectomía, teniendo correlación altamente significativa con la prueba de Wada; 2) identificar un foco epileptógeno cuando es posible; 3) localiza la corteza funcional (elocuente) antes de la resección quirúrgica de un foco epileptógeno.

BIBLIOGRAFIA:

- S. Kollias, A. Valavanis, X. Golay P. Bosguer. **Functional Magnetic Resonance Imaging of Cortical Activation**. International Journal of Neuroradiology 1996; 5: 450-472.
- B. van der Kallen, G. Morris, F. Zerrin, L. van Erning. **Hemispheric Language Dominance Studied with Functional MR: Preliminary Study in Healthy Volunteers and Patients with Epilepsy**. AJNR 1998; 19: 73-77.
- M. Marquart, R. Birn, V. Haughton. **Single and Multiple-Event Paradigms for Identification of Motor Cortex Activation**. AJNR 2000; 21: 94-98

CASPASES EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Nilton S. Custodio Capuñay - HMC

El enlace molecular para la patogénesis de la apoptosis fue identificado inicialmente en el invertebrado *Caenorhabditis elegans* (*C. Elegans*), en donde se describieron 3 genes destinados a la muerte celular: los genes pro-apoptóticos ced-3 y ced-4, y los genes anti-apoptóticos ced-9. Sus homólogos en mamíferos son la familia de caspases, el factor-1 activador de proteínas apoptóticas (Apaf-1), y la familia Bcl-2, respectivamente. Caspases incluye una familia de proteínas, de al menos 14 proteasas cisteína-dependientes, denominadas como caspase-1 hasta caspase-14. Estas proteínas se caracterizan por una especificidad absoluta al ácido aspártico en el lado amino-terminal del sitio de corte del sustrato. Los caspases se dividen en: CASPASES INICIADORES, como caspase-8 y caspase-9, cuya principal función es activar la cascada de caspases; y CASPASES EJECUTORES, como caspase-3, caspase-6, y caspase-7, los cuales son responsables del desmantelamiento de las proteínas celulares(1)(2).

Dos son los principales compartimentos intracelulares comprometidos en apoptosis, e incluyen la membrana plasmática, y la mitocondria, en la cual se encuentran las principales proteínas que regulan la apoptosis, así como el citocromo c, un cofactor esencial para la activación de los iniciadores de caspases. Recientemente Yuan y colegas(3), en un estudio realizado en corteza cerebral de micos recién nacidos, reportan que el retículo endoplásmico sería un tercer compartimento implicado en la ejecución apoptótica. Además; ellos, aportan evidencias que caspases-12 estaría comprometida en apoptosis que resulta del stress del retículo endoplásmico, y señalan su contribución en la neurotoxicidad del Beta-amiloide. Las dos principales vías apoptóticas(4), se encuentran en el citoplasma y son:

- VÍA RECEPTORES DE LA MUERTE, los cuales activan caspase-8,
 - VÍA MITOCONDRIAL, que activa caspase-9,
- Recientemente se ha planteado una tercera vía:
- VÍA DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO, el cual en respuesta a stress, y a liberación de calcio intrareticular, activa al caspase 12.

En resumen, La activación de CASPASES INICIADORES, resulta en activación de CASPASES EJECUTORES, como caspase-3, el cual al ser activado, corta la PPA, resultando en producción aumentada de BA, el cual puede retroalimentar la activación de caspase-3, y ejecutar apoptosis de una manera caspase-12 dependiente.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Schulz, J.B., Weller M., Moskowitz MA. Caspases as treatment targets in stroke and neurodegenerative diseases. Ann Neurol.45:421-429(1999)
- (2) Savitz, S.I., Rosenbaum, D.M. Apoptosis in Neurological Disease. Neurosurgery. 42:555-574(1998)
- (3) Toshiyuki Nakagawa, Hong Zhu, Nobuhiro Morishima, En li, Jin Xu, Bruce A. Yankner, Junying Yuan. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-Beta. Nature.403:98-103(2000)
- (4) Mehmet, H. Caspases find a new place to hide. Nature.403:29-30(2000)

BASES MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

MR Francisco Aquino Peña

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia caracterizada por deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas. Las placas seniles, el ovillo neurofibrilar, la pérdida neuronal y la deficiencia del acetilcolina define la enfermedad de Alzheimer

Las anomalías genéticas que causan las enfermedades del neurodegenerative son variadas y complejas. En la enfermedad de Alzheimer se han encontrado varios genes, cada uno de los cuales presenta un síndrome clínico y patológico similar con sólo variaciones en la edad de inicio o la evolución de la misma.

El riesgo de la enfermedad de Alzheimer aumenta grandemente con la edad y cuando la esperanza de vida aumenta, el efecto de la enfermedad también aumentará. Hay una gran necesidad de encontrar maneras de prevenir la enfermedad de Alzheimer, tardar su inicio o retardar su progresión.

Los ovillos neurofibrilares y las placas seniles fueron descritos por el psiquiatra alemán, Alois Alzheimer, en 1907. Los ovillos Neurofibrilares son agregados de la proteína tau microtubular hiperfosforilada. Las placas son el resultado de la acumulación de varias proteínas y una reacción inflamatoria alrededor de los depósitos de β -amiloide. Cuando estos cambios celulares progresan hay pérdida neuronal en el hipocampo, corteza entorrinal y áreas de asociación del neocórtex. No se sabe qué es primero, las placas seniles o el ovillo neurofibrilar, o qué es el factor primario que causa la enfermedad de Alzheimer.

Progresos en el entendimiento de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer fue lento hasta mediados de los 80 cuando se estudia pacientes con síndrome de Down (trisomía 21) revelando que ellos tenían ovillo neurofibrilar y las placas seniles, sugiriendo que las copias extras de genes en cromosoma 21 eran capaces de inducir el espectro de la patología de la enfermedad de Alzheimer.

El gen del β -amiloide codifica una gran proteína, proteína precursora de amiloide que da lugar al β -amiloide, un fragmento de 40 a 42 aminoácidos. La PPA es una proteína transmembrana. Hay tres formas diferentes por lo menos de β -amiloide, dependiendo del sitio de ARN empalmado.

Estudios ligados a cuatro familias con EA precoz identificó un sitio en el brazo largo de cromosoma 21, en la región conocida por estar duplicada en el síndrome de Down y cerca del gen que codifica el β -amiloide. Como consecuencia, se han encontrado siete mutaciones diferentes en el gen para la PPA todos los cuales aumenta la producción de β -amiloide 1-42 llevando a agregación fibrilar tóxica para las neuronas. Sin embargo, en la mayoría de las familias con inicio precoz de EA, el desorden no se une a cromosoma 21. Las mutaciones de la PPA representa por lo menos 1 por ciento de todos los casos de inicio-precoz. Un segundo sitio, se encuentra en el cromosoma 14q y se estima responde aproximadamente 50 por ciento de casos del inicio temprano de la EA, codifica una proteína llamada presenilina 1 y se han identificado más de 50 mutaciones en el gen para presenilina 1 en los pacientes con inicio temprano de la EA. Un tercer locus que codifica presenilina 2 fue identificado en el cromosoma 1 en dos parientes con inicio precoz de EA familiar. Las funciones del PPA y las presenilinas son desconocidas, pero el último puede estar involucrado en la transducción de señales.

Un cuarto gen en cromosoma 19q es importante en la EA de inicio tardío. Un gen candidato en esta región codifica Apolipoproteína E (APOE), primero identificado debido a su papel transportador de colesterol en la sangre. Aunque ninguna mutación se ha encontrado en el apolipoproteína E, uno de sus tres variantes genéticas, $\epsilon 4$, aumenta substancialmente el riesgo de la EA. Ciento de estudios mundiales indican que el inicio de la EA es 10 a 20 años más temprano en personas que son homocigotas para el APOE $\epsilon 4$ que en aquéllos con el $\epsilon 2$ o $\epsilon 3$, y es 5 a 10 años más temprano en personas heterocigotas a $\epsilon 4$. APOE se produce predominantemente en astrocitos y es llevado por el receptor de lipoproteína de baja densidad a neuronas donde se une a los ovillos neurofibrilares; las tres variantes de APOE varían en su afinidad para el β -amiloide. Aunque la APOE $\epsilon 4$ es un factor de riesgo importante para la enfermedad de Alzheimer, no es esencial para el desarrollo de la enfermedad ni específico para la enfermedad.

Un segundo locus ligado al inicio tardío de la EA se ha identificado en cromosoma 12. las deleciones en un gen del candidato que codifica el $\alpha 2$ -macroglobulina, un inhibidor de proteasa sérico, fue reportado en un 30% de pacientes con EA; pero otros informes no han confirmado la importancia de esta unión. Otras uniones para inicio precoz y tardío de la EA está buscándose. Otro gen que puede aumentar la susceptibilidad a la enfermedad es el gen para el receptor de la lipoproteína de baja densidad, desde que este receptor liga ambos apolipoproteína E y $\alpha 2$ -macroglobulina.

Las mutaciones en la proteína de precursor de amiloide y los genes de presenilina son asociados con la producción celular aumentada de β -amiloide 1-42 que es tóxico a las neuronas. Las interacciones entre las presenilinas que se encuentran predominantemente en el endosomas y aparato de Golgi y los productos de degradación enzimática del β -amiloide, se supone responsables de la formación aumentada de agregados de β -amiloide 1-42 en el cerebro. la degradación enzimática del β -amiloide involucra tres enzimas: α -secretasa, β -secretasa y G-secretasa. Se supone que las presenilina pueden actuar directamente o como un cofactor de la G-secretase del β -amiloide. Una búsqueda que está en marcha es identificar moléculas pequeñas que inhiban el G-secretasa y se esperaría por consiguiente que disminuya la producción del β -amiloide y retarde la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Algunos investigadores consideran que la formación de filamentos helicoidales apareados y ovillos neurofibrilares por las moléculas del tau podría ser el mecanismo primario en la patogénesis de la EA. Tales especulaciones han sido sostenidas por el reciente descubrimiento de mutaciones en tau que es asociado con los ovillos neurofibrilares y demencia.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Mechanisms of Disease: Molecular Basis of the Neurodegenerative Disorders. Joseph B. Marhi. New England Journal of Medicine. Jun 24, 1999. Vol 340. No 25.
2. Neurobiología y biología molecular de la Enfermedad de Alzheimer. S. Dekosky, O.L. Lopéz. Revista de Neurología Vol. 27 Suplemento 1. Dic. 1998 pp 16
3. Intracellular APP Processing and Ab Production in Alzheimer Diseases. Cristhina A. Wilson. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. Vol 58 August 1999. No 8 pp. 787-794
4. Preclinical Evidence of Alzheimer's Disease in Persons Homozygous for (epsilon) 4 Allele for Apolipoprotein E. Eric M. Reiman, Richard J. Caselli. New England Journal of Medicine. 1996. Vol 334. pp 752-758
5. Molecular Epidemiology of Alzheimer's Disease. New England Journal of Medicine. Nov. 9, 1995. Vol 333. No 19
6. Neurofibrillary Tangles in Nondemented Elderly Subject and Mild Alzheimer's Disease. Vahram Haroutunian. Ph D y Co. Arch. Neurol. 1999, 56. 713-718.
7. Utility of the Apolipoprotein E Genotype in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. Richard Mayeux, Ann M. Sanders y Co. New England Journal of Medicine. 1998. Vol. 338. No 338 pp 506-511.

APOPTOSIS EN LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Dr. Marco Huerta Navarro - HNGAI

Un hallazgo por lo demás sorprendente es el hecho de la muerte de neuronas en el transcurso de la ontogénesis del Sistema Nervioso, en el período embrionario se produce la muerte de hasta la mitad de las neuronas generadas determinadas genéticamente, esta afección se produce sobre todo en las neuronas postmitóticas completamente desarrolladas, no así en las células precursoras de neuronas. En este sentido, los factores neurotróficos tienen un papel en la supervivencia neuronal, pudiendo suprimir el programa de muerte neuronal en las células postmitóticas, se han identificado varios factores neurotróficos entre los que pueden contar el Factor de Crecimiento Nervioso, el Factor Neurotrófico ciliar. Los cuales van a facilitar la sobrevivencia de los distintos grupos de neuronas. Existe alrededor de cincuenta genes que participan en los fenómenos apoptóticos neuronales entre los cuales cabe mencionar el *c-myc*, *c-jun*, *FAS/Apo1*, *Bax*. Asimismo se postula que el daño del DNA es acoplado a la iniciación de la apoptosis, luego de acumulación dependiente de la edad debe ser capaz de la activación de la delección apoptótica. La aparición del daño del DNA, mutaciones, anomalías cromosómicas dependientes de la edad que harían inducir la delección apoptótica implica que el control de la apoptosis falla en el tiempo.

El daño de la isquemia cerebral podría reflejar en parte la muerte celular programada. En la isquemia global se observa que las neuronas hipocampales CA1 sobrevive al insulto isquémico agudo pero muere en las próximas 48 a 72 horas, lo cual hace suponer la existencia de una apoptosis isquémica, hay la demostración de la inhibición de la síntesis de proteínas que conlleva a la muerte de las neuronas CA1, con la presencia de bajas concentraciones de Zinc (que se encuentran altos en la necrosis).

La proteína Superóxido Dismutasa, conocido por su afecto en la Esclerosis Lateral Amiotrófica, puede ser un agente proapoptótico. La activación de la apoptosis por la proteína SDO1 mutante ha sido encontrada en cultivos neuronales primarios. La inactivación del gen de muerte celular de la Caspasa 1 (también conocida como la enzima convertidora de la Interleucina 1b o ICE), prolonga la vida en ratones con ELA por una mutación en la glicina 93 por alanina.

En la Enfermedad de Alzheimer, el gen *blc-2* inhibe la apoptosis en las células neuronales tratadas con proteína bet-amiloide y opuestamente la expresión de un gen pro-apoptótico, el p75 NTR, incrementa la sensibilidad de la célula a la toxicidad del beta-amiloide.

Actualmente se han hecho reporte sobre la apoptosis como causa de la pérdida neuronal en ciertas enfermedades por priones (Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) o en ciertos parkinsonismos plus (atrofia multisistémica).

HIPOTESIS AXONAL DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Dr. Jaime Huarcaya.

Históricamente se ha considerado a la Esclerosis Múltiple(EM) como una enfermedad primariamente desmielinizante y, que el daño axonal, sólo ocurría en las fases tardías de la enfermedad.

Sin embargo, en la última década, através de los estudios de resonancia magnética por espectroscopía (**RME**) e inmunocitoquímica principalmente, se ha demostrado la existencia del daño axonal en la etapa aguda de la enfermedad.

Arnold y Mathews(1991), en estudios de **RME**, demostraron una marcada reducción en los niveles de N-acetilaspato(**NAA**), un marcador neuronal, en las placas desmielinizadas de pacientes con EM , lo cual fue interpretado como daño axonal en el interior de las mismas.

Ferguson y col.(1997), demostraron mediante pruebas inmunocitoquímicas, que en lesiones agudas de EM existía un depósito de la **proteína precursora de amiloide (APP)**. Proteína que en condiciones normales no se detecta por inmunocitoquímica y su acumulo demuestra el daño axonal.

Posteriormente , Köller y col, demostraron en base a modelos experimentales, la **inhibición eléctrica del axón** al ponerlo en contacto con LCR de pacientes con EM, pero no fueron capaces de aislar la sustancia que producía este fenómeno.

Neuman y col.(1998), demostraron, que las neuronas que eran inhibidas eléctricamente, expresaban en su superficie moléculas del **sistema mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I)**, que desencadenaría una respuesta inmune frente al axon y secundariamente frente a la mielina.

También se ha demostrado que la inhibición eléctrica del axón impide la proliferación correcta de los precursores del oligodendrocito, alterándose de esta manera la re-mielinización.

En definitiva, el objetivo de esta hipótesis es considerar un daño axonal primario en la **EM**, mecanismo no desconocido en patología neurológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesion. Brain 1997 ; 120 : 393-399.
2. Köller H, Buchholz J, Siebler M. Cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients inactivates neuronal Na current. Brain 1996 ; 119 : 457-463.
3. Fu L, Matthews PM, De Stefano N, Worsley KJ, Narayanan S, Francis GS. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. Brain 1998; 121: 103-113.
4. Davie CA, Hawhings CP, Barker GJ, et al. Serial magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. Brain: 1994; 117 : 49-58.
5. Arnold DL, Riess GY, Matthews PM, et al. Use of proton magnetic resonance Spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. Ann Neurol 1994; 36: 76-82.

