

Maestría en Biología Molecular Médica

Orientación Neurociencias

Genética de enfermedades neurodegenerativas.

Factores genéticos.

Enfermedad de Parkinson.

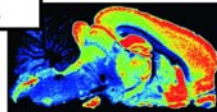
Enfermedad de Alzheimer.

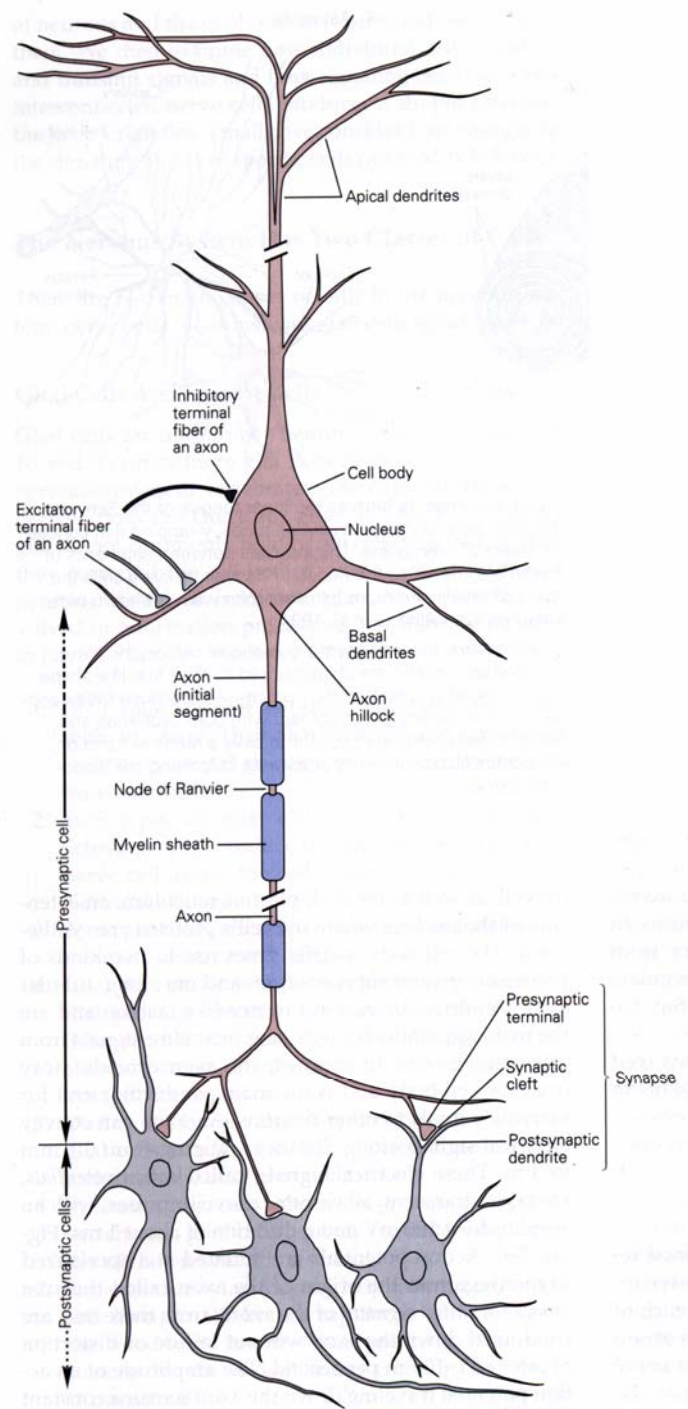
25-06-2004

08-07-2005

05-07-2008

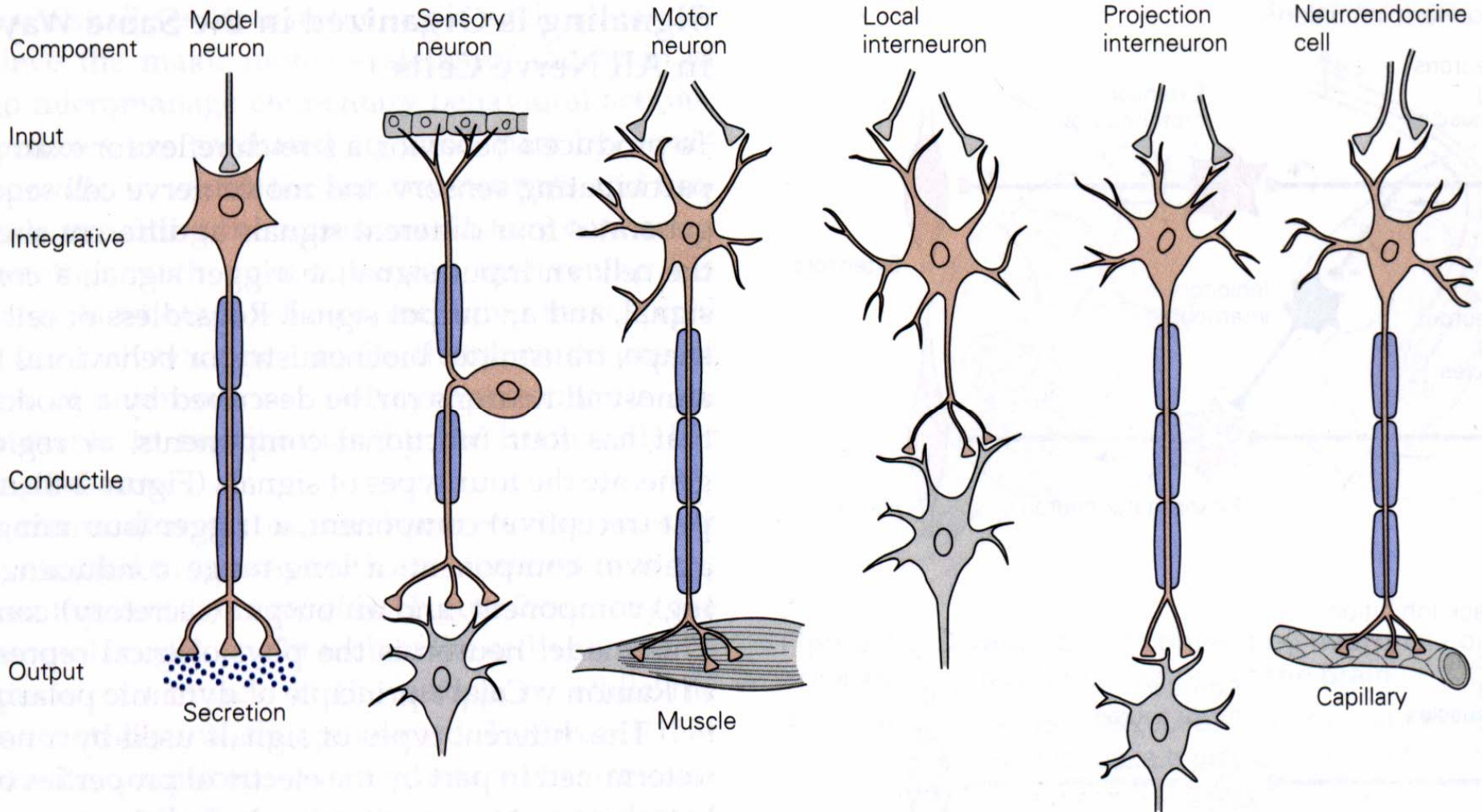
Lab. Neuroplast.
& NeuroTx.





ESTRUCTURA DE UNA NEURONA

CUATRO REGIONES FUNCIONALES DE LA NEURONA



Desórdenes genéticos neurológicos:

Naturaleza de las mutaciones en los desórdenes genéticos

Mutaciones puntuales (sustituciones de una base) son las más comunes.

También son frecuentes: delección, inserción, duplicación.

Expansión de trinucleótidos es de las categorías más importantes de mutación que subyace a desórdenes neurodegenerativos.

Transferencia de genes y expresión:

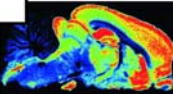
Genes clonados se pueden expresar en muchas maneras diferentes a diferentes niveles.

Genes endógenos pueden ser inactivados o mutados específicamente, posibilitando modelos murinos de enfermedades genéticas.

Terapia génica: provee una esperanza y está siendo continuamente desarrollada.

Los desórdenes genéticos que afectan el cerebro son de naturaleza especial.

La terapia exitosa de enfermedades que involucran al sistema nervioso debe superar ciertas características únicas del cerebro.



Abordaje tradicional:

Implica conocimiento de los productos defectuosos del gen, como en la deficiencia enzimática; llega al gen y su caracterización a través de la purificación de los productos y del clonado del gen (41)

Hay 3000 desórdenes genéticos humanos conocidos de herencia mendeliana.

Los avances metodológicos permiten abordar las causas genéticas de las enfermedades restantes, sin saber cuales son , y cómo los genes en cuestión son responsables de la enfermedad.

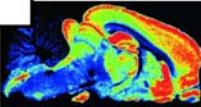
Dirección reversa de la tradicional: "genética reversa"

.Encontrar el posible gen responsable sin saber su función

.Tratar de conocer la función del gen y la patofisiología de la enfermedad

Estrategia de clonado: también se llama "clonado posicional" porque los genes son clonados sobre la base de su posición en el genoma (3).

Hay varios modelos murinos equivalentes de desórdenes genéticos humanos.



Genética reversa

Análisis de ligamiento, clonado posicional y diagnóstico usando marcadores ligados. Cuando el marcador polimórfico está en el mismo gen responsable, estarán siempre juntos, a pesar de las divisiones celulares. La estrategia es encontrar un marcador polimórfico que esté muy ligado a los individuos enfermos en una familia, así supuestamente lo estaría al gen causante.

Para ello es necesario obtener DNA de la flia. de los pacientes, de tantas generaciones como sea posible.

Las *probes* son marcadores polimórficos conocidos.

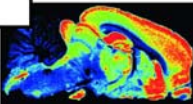
DNA genómico.

Digestión por enzimas de restricción apropiadas.

Lod score: log decimal que da estimación estadística de la proximidad relativa de un dado marcador polimórfico al gen causante. Lod score al menos de 3, preferiblemente mayor para considerarlo ligado.

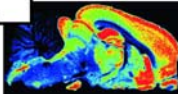
Primer éxito: localización del gen de Huntington : llevó 10 años!!

Localización cromosómica de varios genes responsables de enfermedades neurodegenerativas: han sido identificados para retinoblastoma familiar, neurofibromatosis I, *Charcot-Marie-Tooth disease*, distrofia miotónica, tres formas diferentes de enfermedad de Batten y ataxia telangiectasia.



Analisis de Ligamiento (*Linkage analysis*): es efectivo para desórdenes mendelianos en que los responsables del estado patológico son genes únicos.

- El aumento en el número de genes aumenta logarítmicamente la complejidad del análisis.
 - Existen enfermedades genéticamente distintas que pueden manifestarse con fenotipos clínicos similares: por ej., clasificadas como síndrome Sanfilippo 4 enfermedades genéticas diferentes que provienen de alteraciones en 4 genes distintos.
 - Test de complementación: si la enfermedad yace en diferentes genes, la fusión de células de ambos individuos debe dar un fenotipo no enfermo, o no el fenotipo enfermo de manera similar.
 - Si yace en igual gen, debería dar el fenotipo defectuoso.
-
- A pesar de la dificultad, el análisis de ligamiento se aplica a desórdenes genéticos que son potencialmente síndromes complejos, tales como maníaco-depresión y esquizofrenia.
 - A veces, deleciones identificables u otras anomalías cromosómicas asociadas con la enfermedad, proveen claves para localizar el gen.
 - Por ej, clonado posicional del gen de distrofina (*dystrophin*), responsable de las distrofias musculares de Duchenne's y de Becker
 - Asociación con un gen conocido puede servir para la localización.
 - Por ej.: la adrenoleucodistrofia está ligada al cromosoma X y se asocia frecuentemente con ceguera al color, indicando la proximidad de ambos genes.
 - Niemann-Pick-type C: hay una enfermedad equivalente en ratón: microcélulas de ratón con un cromosoma humano cada una, pero sólo el cromosoma 18 normal revirtió el fenotipo del ratón enfermo. Son genes de la homeostasis del colesterol.



- **Enfermos con Parkinson (PD), Huntington (HD) y hemiballismus**
- **Los pacientes tienen tres tipos característicos de perturbaciones motoras:**
 - **1. Temblor y mov. involuntarios,**
 - **2. Cambios en la postura y en el tono muscular,**
 - **3. Enlentecimiento y empobrecimiento de los mov., sin parálisis.**
- **PD: disminución del movimiento.**
- **HD: movimiento excesivo.**
- **Análisis post-mortem: revela cambios patológicos en estos núcleos subcorticales.**
- **El daño de los ganglios basales también se asocia con perturbaciones comportamentales y cognitivas neuropsiquiátricas complejas, poniendo de relieve la amplia participación de estos ganglios en las diversas funciones de los lóbulos frontales.**
- **Son parte del sistema Corticofrontal-subcortical involucrado en esquizofrenia.**

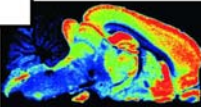
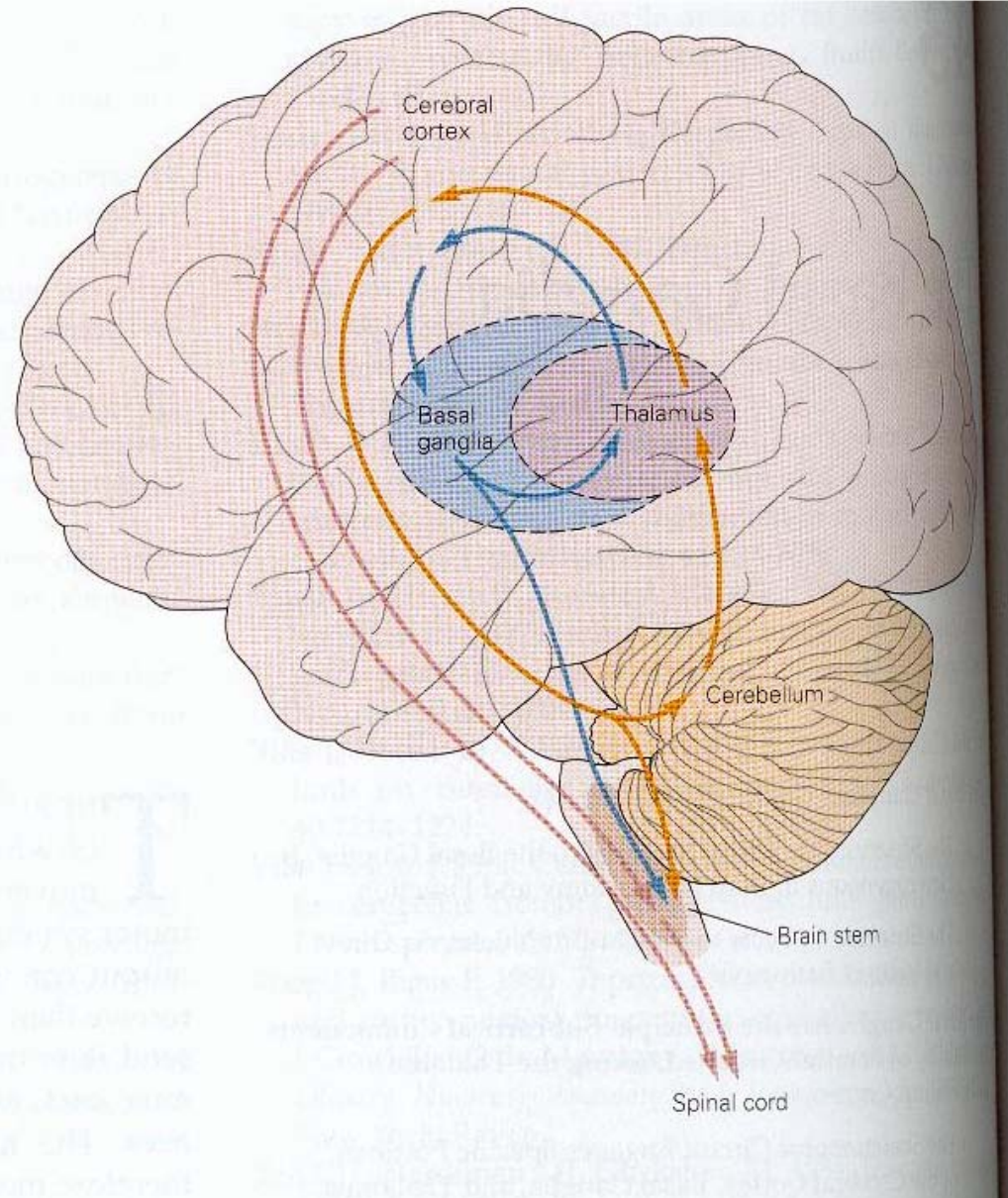


Figure 43-1 The relationships of the basal ganglia to the major components of the motor system. The basal ganglia and the cerebellum may be viewed as key elements in two parallel reentrant systems that receive input from and return their influences to the cerebral cortex through discrete and separate portions of the ventrolateral thalamus. They also influence the brain stem and, ultimately, spinal mechanisms.



Ganglios basales (GB)

**Striatum: Caudado y Putamen, y ventralmente, núcleo Accumbens
Pallidum (Gpi y e),
Sustantia Nigra (SN) y núcleos subtalámicos.**

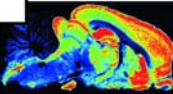
Parte de ellos juegan un papel fundamental en el movimiento voluntario.

Están involucrados en el control del movimiento y, como consecuencia, en la producción de alteraciones del movimiento.

A diferencia de otras partes del sistema motor, no tienen conexión directa con médula espinal.

Aferencia primaria: de corteza cerebral.

Eferencia directa al tronco cerebral y, por el tálamo, de vuelta a las cortezas prefrontal, premotora y motora. Entonces, sus funciones motoras están mediadas, en gran medida, por áreas motoras de la corteza frontal.



Ganglios basales: Estriado, globo pálido, sustancia nigra (PC y PR) y núcleos subtalámicos (43-2)

El estriado tiene tres subdivisiones: caudado, putamen (separados por la cápsula interna) y estriado ventral, que incluye el núcleo accumbens (las tres subdivisiones tienen igual origen embriológico).

Estriado: recibe la mayor parte de sus aferencias de la corteza, tálamo y tronco cerebral. Proyecta a GP y SN. Los dos juntos dan origen a la proyección mayor desde los GB

Parkinson (PD)

1817 : "The Shaking Palsy"

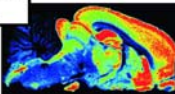
Síntomas clínicos (fenotipo)

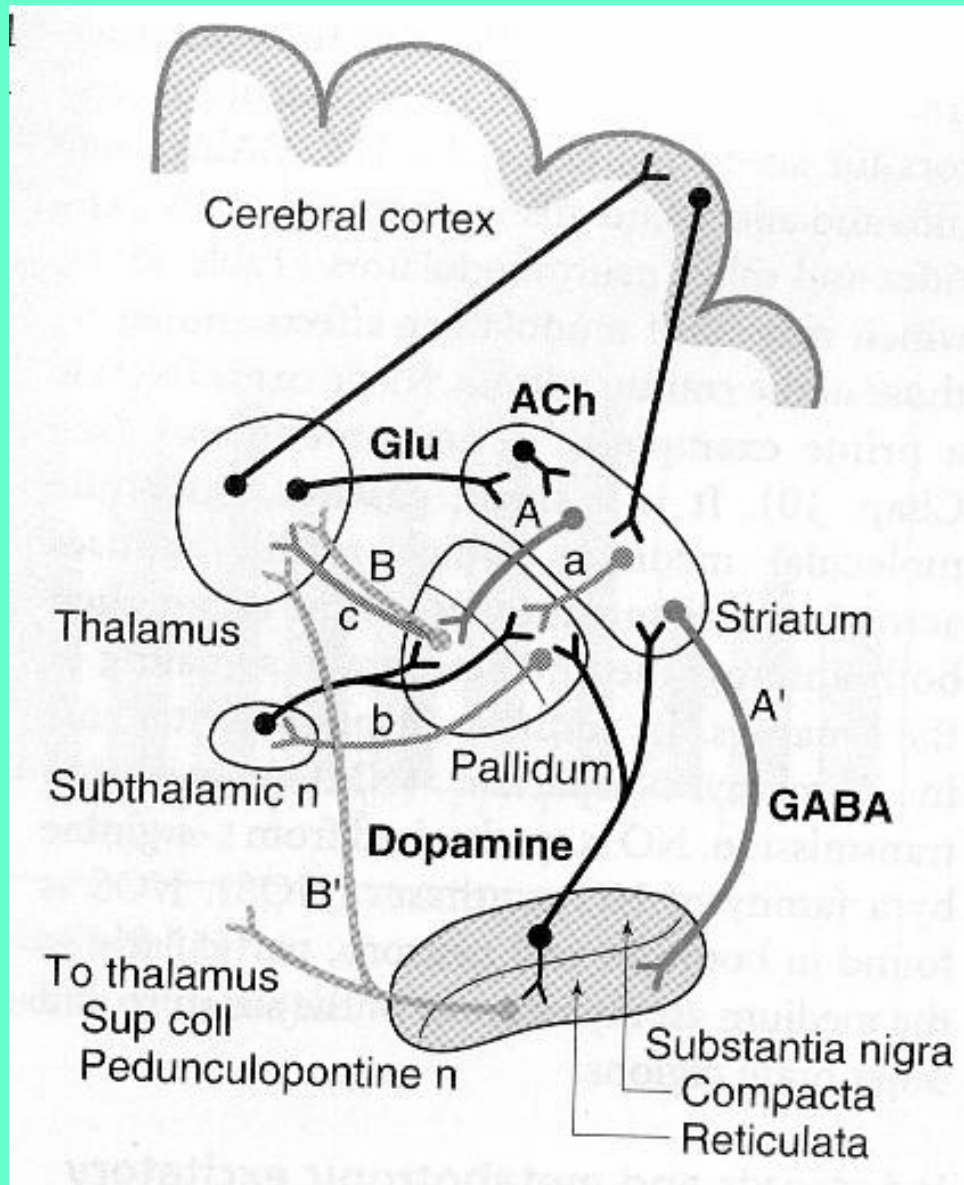
Temblor ppalmente en el reposo

Rigidez muscular: dificultad para caminar, hablar, escribir y “enmascaramiento” de expresión facial.

Bradikinesia: enlentecimiento en iniciación y ejecución de movimientos.

Postura "cargada de espaldas", doblada, e inestabilidad





Primera enfermedad molecular del SN

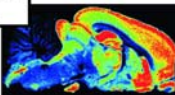
PD fue la primera enfermedad en el sistema nervioso identificada como molecular, causada por un defecto en el metabolismo del transmisor.

Además de proveer información sobre el control motor, las enf. de los ganglios basales proporcionan un paradigma para estudiar la relación entre neurotransmisores y alteraciones de estados de ánimo, cognición y comportamiento no motor. Técnicas moleculares, anatómicas y de imágenes (*imaging*), así como modelos animales, se vienen utilizando para esclarecer los mecanismos involucrados.

Mayores aferencias: cx cerebral y tálamo

Eferencias: de vuelta a cx via el tálamo, y al tronco cerebral (43-1)

Son componentes mayores de los grandes circuitos de reentrada cortico-subcorticales, que ligan la corteza y el tálamo.



Están afectadas:

Neuronas dopaminérgicas (DA) de Sustantia nigra

Neuronas norepinefrinérgicas de Locus coeruleus

Disfunción en la transmisión serotoninérgica

Reducción de metabolitos de serotonina en CSF de pacientes, más en los deprimidos

Sistemas norepinefrinergico y serotoninergico han sido involucrados en la psicosis depresiva relacionada a Parkinson.

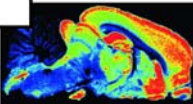
Concentración disminuída de serotonina, NE, GABA, GAD, pero no tan grandes y notables como la de DA.

Tratamiento en uso y perspectivas: aumentar eficacia de L-DOPA (o agonistas selectivos) para mejorar su acceso al cerebro y reducir sus efectos colaterales periféricos

Tratamiento con L-DOPA:

- Potenciado por inhibición de la descarboxilación periférica

Potenciado por inhibición de MAO o COMT.



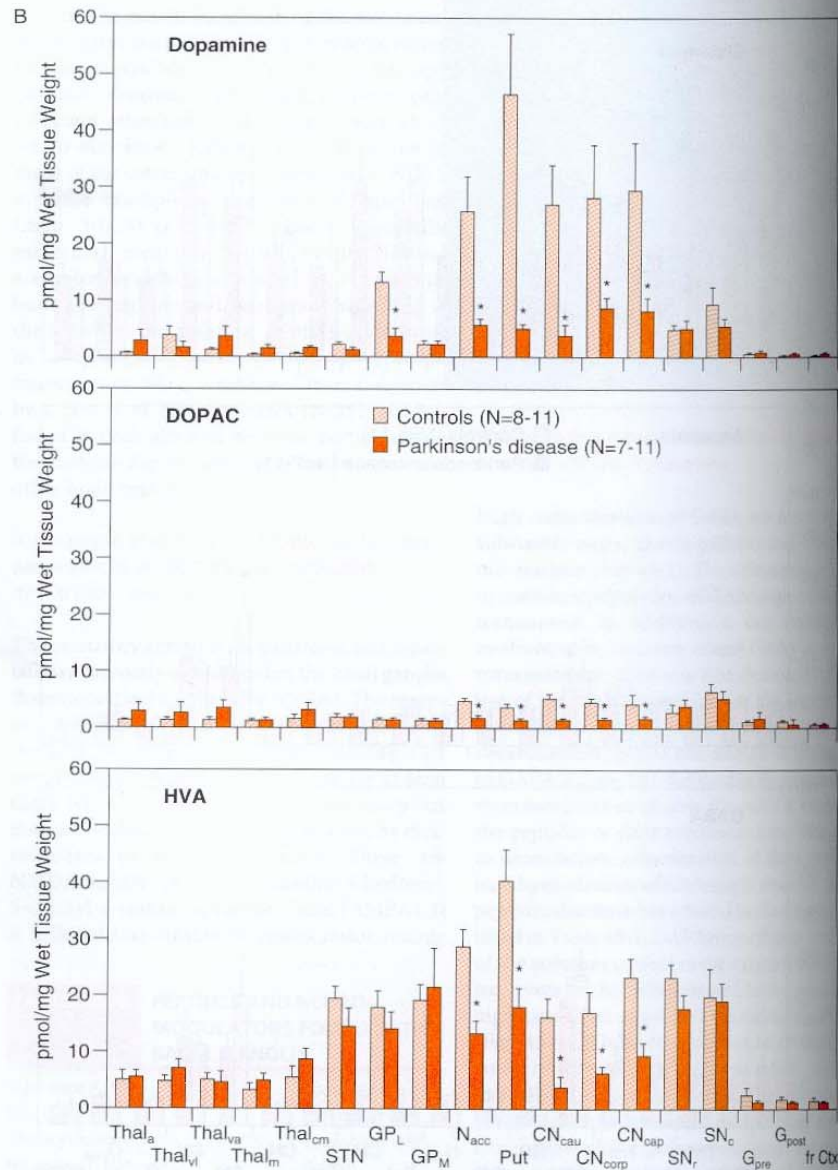
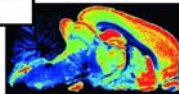


FIGURE 45-2. (Continued) **B:** Dopamine and its metabolites 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and homovanillic acid (HVA). Values are presented as mean \pm SEM. Thal_a, anterior thalamus; Thal_{la}, ventral lateral thalamus; Thal_{va}, ventral anterior thalamus; Thal_m, medial thalamus; Thal_{cm}, centromedial thalamus; STN, subthalamic nucleus; GP_L, lateral globus pallidus; GP_M, medial globus pallidus; N_{acc}, nucleus accumbens; Put, anterior putamen; CN_c, tail of caudate nucleus; CN_{corp}, body of the caudate nucleus; CN_{cap}, head of caudate nucleus; SN_r, substantia nigra pars reticulata; SN_c, substantia nigra pars compacta; G_{pre}, precentral gyrus; G_{post}, postcentral gyrus; fr Ctx, frontal cortex. (Modified from [32], with permission.)



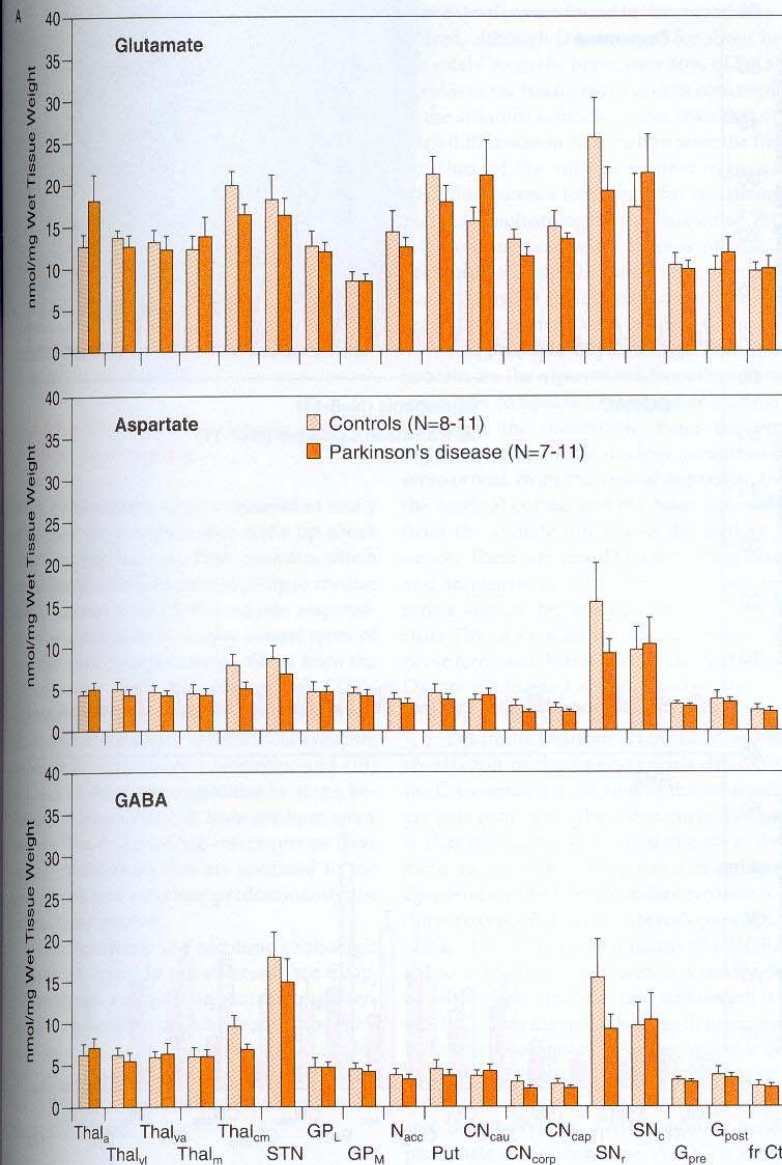
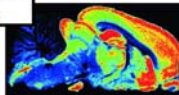
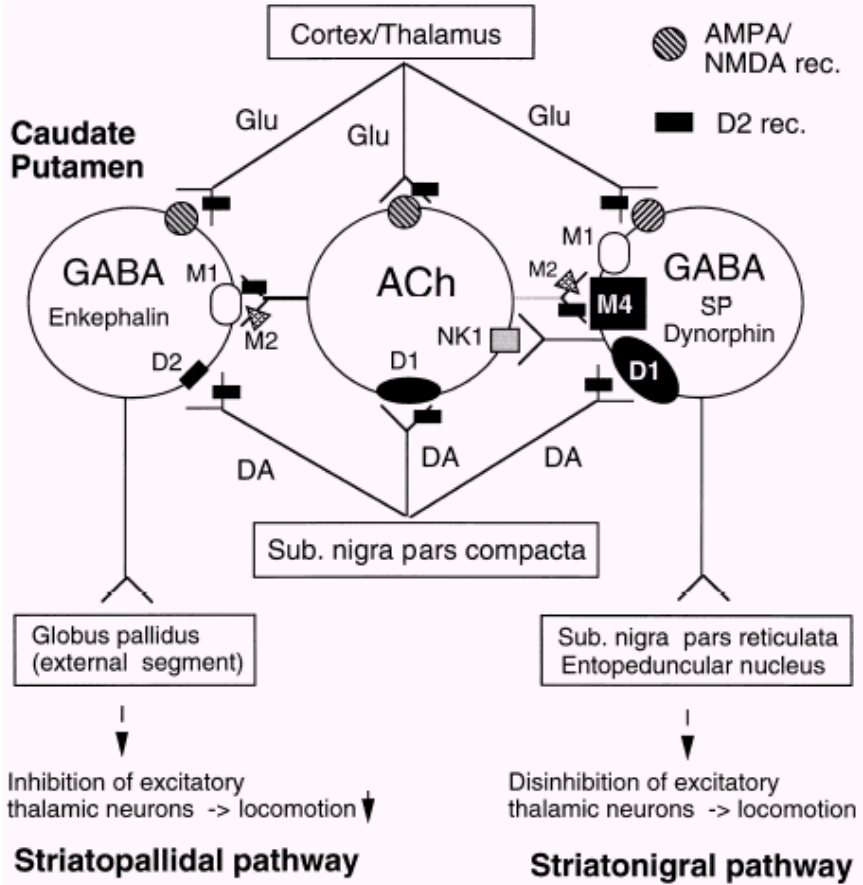
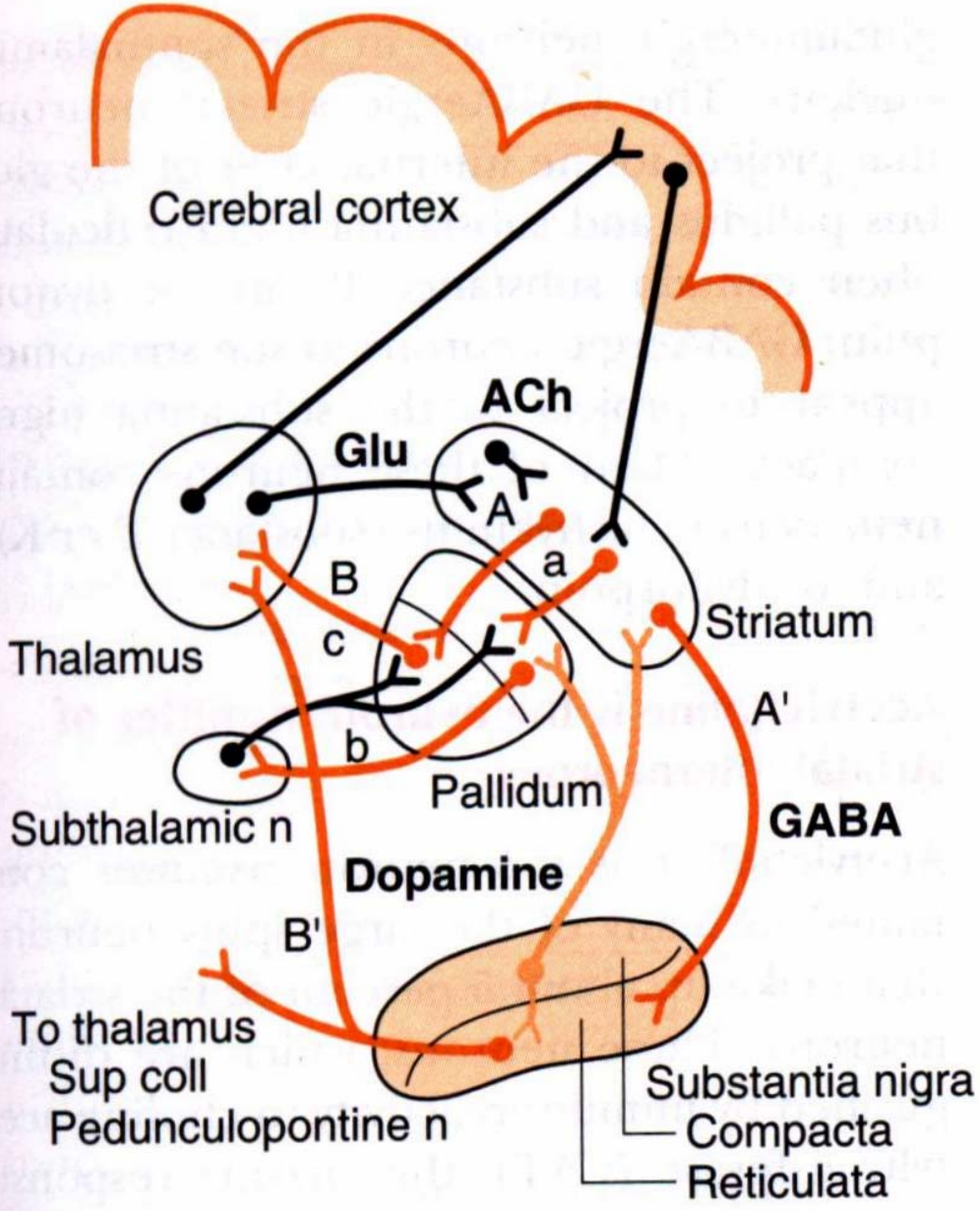


FIGURE 45-2. Concentrations in the basal ganglia of control and Parkinson's disease human brains. **A:** Glutamate, aspartate and GABA. Values are presented as mean \pm SEM. *Thal_{va}*, anterior thalamus; *Thal_{vl}*, ventral lateral thalamus; *Thal_{va}*, ventral anterior thalamus; *Thal_{mv}*, medial thalamus; *Thal_{cm}*, centromedial thalamus; *STN*, subthalamic nucleus; *GP_L*, lateral globus pallidus; *GP_M*, medial globus pallidus; *N_{acc}*, nucleus accumbens; *Put*, anterior putamen; *CN_{cau}*, tail of caudate nucleus; *CN_{corp}*, body of the caudate nucleus; *CN_{cap}*, head of caudate nucleus; *SN_r*, substantia nigra pars reticulata; *SN_c*, substantia nigra pars compacta; *G_{pre}*, precentral gyrus; *G_{post}*, postcentral gyrus; *fr Ctx*, frontal cortex. Modified from [32], with permission. (Figure continues on next page.)



CONEXIONES EN LOS GANGLIOS BASALES



Parkinson Disease (PD)

Rare mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson disease

T. Dawson and V. Dawson

The Journal of Clinical Investigation 111:145-151, 2003

PD es la segunda enfermedad degenerativa progresiva mas comun

1% a los 65

4-5 % a los 85

Bradikinesia, temblor, rigidez, e inestabilidad postural.

Se debe a perdida relativamente selectiva de neuronas DA de *la Substantia Nigra pars compacta* que da lugar a reduccion de DA estriatal.

Corpúsculos de Lewy y neuritas de Lewy (distróficas) son típicas de la patología: Son inclusiones redondeadas eosinofílicas, compuestas de una corona de fibrillas radiales y un centro algo difuso. Son acumulaciones citoplasmáticas de agregados proteicos.

La mayoría de los casos de PD parecen ser esporádicos, sin embargo hay factores genéticos de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad.

PD familiar con defectos genéticos específicos puede dar cuenta de menos del 10 % de los casos.

Pero la identificación de estos genes arroja claridad acerca de la patogénesis.

Tres genes: identificados como causas de PD

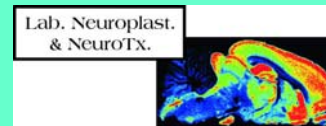
PARK1 que codifica la proteína presináptica alfa-sinucleína

PARK2, parkina, con una mutación que da la forma de Parkinsonismo juvenil autosómico recesivo (AR JD)

PARK7 resulta de mutaciones en DJ-1

Además, cuatro diferentes polimorfismos del gen tau están asociados con riesgo de PD (17q).

Es probable que la susceptibilidad genética se acople con la exposición ambiental a factores que contribuyen al desarrollo de PD esporádico.



Sinucleinas (sin):

Tres miembros en la familia: alfa (140 aa, rol en turnover de vesículas sinápticas y plasticidad?), beta y gamma. Muy abundantes y poco comprendido su papel.

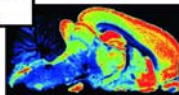
El ratón KO para alfa-sin es normal, pero presenta mayor liberación de DA por estímulos pareados, y atenuación de las resp locomotoras a amfetaminas, sugiriendo que podría ser una proteína presináptica, moduladora negativa-dependiente de actividad, de la transmisión por DA.

Componente primario de corpuscúlos de Lewy. Se polimeriza en fibrillas de 10nm in vitro y los haces de dichas fibrillas son los ppales. componentes de los cpos. de Lewy y de las neuritas de Lewy. Su sobreexpresión da disminución de terminales DA en el estriado.

La neurodegeneración dependiente de alfa-sin está asociada con acumulación de alfa-sin detergente-insoluble y con un procesamiento proteolítico anormal. (La mutante A53T causa mayor toxicidad in vivo).

Beta-sin es no amiloidogénica, es inhibidor de la agregación de alfa-sin y rescata de los déficits motores, las alteraciones neurodegenerativas y la acumulación de alfa-sin en el ratón transgénico con alfa-sin sobreexpresada. Beta-sin sería un regulador negativo neutral de la agregación de alfa-sin.

Se piensa que la agregación y formación de fibrillas tienen un papel central, dando lugar a inhibición del proteasoma. La toxicidad por alfa-sin en neuronas DA humanas requiere de DA endógena y esta mediada por especies de oxígeno reactivas.



Sinucleinopatias

Junto con Tauopatias dan cuenta de la mayoría de los casos de enfermedades neurodegenerativas de aparición tardía.

Últimos 20 años: correspondencia entre lesiones neuropatológicas y procesos neurodegenerativos:

- **1. Bioquímica de lesiones**
- **2. Estudio de familiares de pacientes**

Los genes defectivos codifican componentes principales de las lesiones o aumentan su expresión.

Cpos. de Lewy: α -sinucleina (vesículas sinápticas; gen en 4q)

Cpos. de Pick y lesiones neurofibrilares (NFT): tau, proteína asociada a microtubulos.

Mutaciones en α -sin o aumento de copias producen PD y LBD autosómica dominante, hereditaria

Mutaciones en tau: forma familiar de FTD

Tau promueve ensamblado de α -sin in vitro

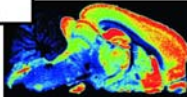
Estrés oxidativo promovería ensamblado de α -sin (pesticida rotenona, MPTP)

Tres Sinucleínas: 6-7 repeticiones imperfectas de 11 aa por las que se unen a membranas lipídicas. Posibilitan ensamblado? Tres mutaciones de PD y LBD familiares están en segmento de repeticiones.

Modelos transgenicos y con vectores virales:

Raton α -sin $-/-$ es normal pero con relleno mas lento de vesículas sinápticas.

5-10% población > 60 anos tiene cpos de Lewy.



Parkina (465 aa, 6q), con moderada similitud con ubiquitina.

Las mutaciones en parkina parecen ser la mayor causa de PD autosómico recesivo.

Su arquitectura es relevante: *ring-finger motifs*, involucrada en ubiquitinización dependiente de E2, es una E3 ubiquitina-proteína ligasa. La pérdida de esta función podría causar PD (autosómico recesivo).

El proteasoma de 20 S : por unión covalente con ubiquitina.

El de 26 S reconoce cadenas de múltiple ubiquitinización.

Esto ocurre por varias enzimas secuenciales: E1, E2, E3 (ligasa específica de sustrato)

Sustratos de parkina: 1) La proteína asociada a vesículas sinápticas CDCrel-1 (septin GTPases) regularía la liberación de vesículas sinápticas: liberación de DA

2) Sinfilina-1 con función desconocida. Interactúa con alfa-sin. Esta en vesículas sinápticas, cpos. de Lewy. La co-expresión con alfa-sin da formación de cpos de Lewy, que parkina ubiquitinizaría.

3) Un R acoplado a proteínas G: el receptor tipo endotelial asociado a parkina (Pael-R) es sustrato de parkina. Sobreexpresado, tiende a no plegarse y es insoluble, causando muerte celular. Se acumula en los cerebros de AR-JP (forma juvenil autosómica recesiva). Se expresa en oligodendrocitos y en alta proporción en neuronas con TH (dopaminérgicas).

Mutaciones en parkina impiden la formación de cpos. de Lewy: entonces la parkina es requerida.

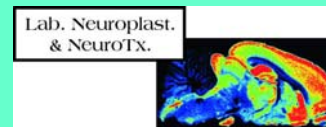
La patología de Lewy contribuiría a la muerte celular por secuestro de la función de parkina, que sirve para degradar proteínas específicas.

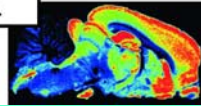
Parkina aumenta en el estrés por proteínas no plegadas.

Se encuentra en fracción microsomal, citosol, aparato de Golgi.

La respuesta de proteínas no plegadas regula genes de vías secretoras y de RE

Entonces deleciones o mutaciones de parkina resultarían en acumulación de proteínas-sustrato mal plegadas, por ejemplo en RE, dando lugar a la muerte de las células DA.





Multiples genes y causas de PD

Alteraciones en el “manejo” de proteínas es central a los procesos degenerativos: agregación, fibrilación, disfunción del proteasoma, son centrales para la patogénesis causada por alfa-sinucleína.

Mutaciones en parkina dan lugar a disfunciones en la vía de degradación proteasomal

La parkina está involucrada en la ubiquitinización y eliminación de proteínas cuya degradación por el proteasoma resulta deteriorada por alteraciones en alfa-sinucleína.

La forma no-glicosilada de alfa-sinucleína (abundante en cerebro) está ligada a parkina a través de su interacción mutua con sinfilina-1, y la especie menor, glicosilada, podría estar ligada directamente a parkina.

(Se desconoce cómo la respuesta de estrés por proteínas no plegadas encajaría en una vía bioquímica común).

El estrés oxidativo juega un rol prominente en el PD esporádico, y da lugar a agregación de alfa-sinucleína y a disfunción del proteasoma. Podría haber alteraciones selectivas en el sistema proteasomal de la Sustancia nigra.

Otro mecanismo común patogénico es la disrupción de la función sináptica, ya que alfa-sin, sinfilina-1, CDCrel-1 y parkina son proteínas enriquecidas en las sinapsis.

Especies de oxígeno reactivas y disminución en la actividad del complejo mitocondrial 1, son importantes en la patogénesis de PD esporádico (MPTP es inhibidor del complejo 1, como la rotenona, y ambos producen muerte de neuronas DA). Podría haber un juego entre alfa-sin y el complejo 1?, porque rotenona da lugar a acumulación de inclusiones fibrilares tipo cpos. de Lewy.

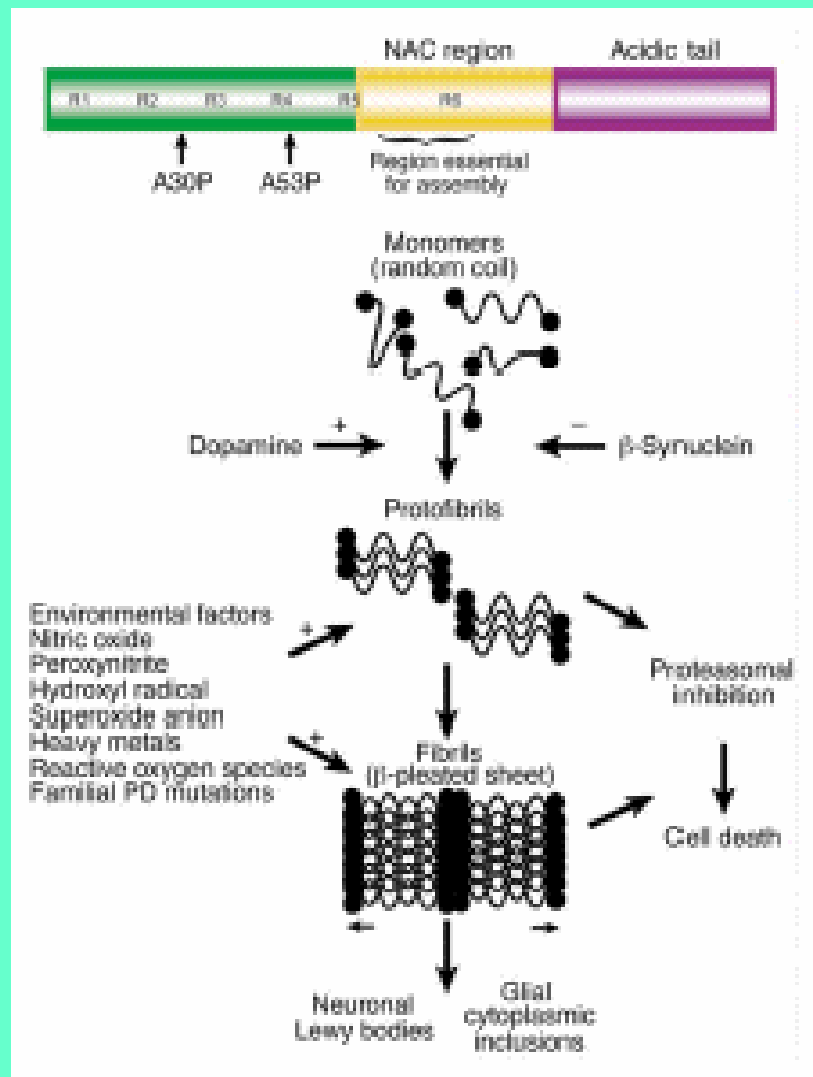


Figure 1
 Structure of α -synuclein and a model of α -synuclein aggregation and toxicity. The modular structure of α -synuclein, illustrating the location of familial-associated mutations and other key features of α -synuclein, including the imperfect (KTKEGY) repeats (R), is depicted in the top panel. The bottom panel shows a model of α -synuclein aggregation and toxicity and the proposed factors that enhance (+) or inhibit (-) the formation of toxic aggregated forms of α -synuclein. DA enhances the formation of the protofibrillar form of α -synuclein and prevents it from aggregating into the fibrillar form (not shown).

Toxinas como MPTP, que inhiben el complejo-1 de la cadena respiratoria, pueden inducir desórdenes del movimiento con características parkinsonianas

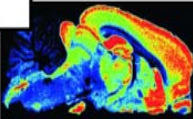
El alcaloide **reserpina**, que bloquea el transporte vesicular de monoaminas, depleciona las monoaminas almacenadas.

La depleción de DA está asociada con la emergencia de una forma de Parkinsonismo. Se revierte por tratamiento con L-DOPA y/o inhibidor de MAO. Estas fueron las primeras claves de la deficiencia de DA como causa.

Tratamiento de hipertension por alfa-metildopa puede resultar en aparición de síntomas parkinsonianos, posiblemente por el reemplazo de DA por el transmisor falso relativamente inactivo alfa-metil dopamina.

Neurolépticos pueden inducir parkinsonismo o diskinesias.

Antisicóticos, como los usados en esquizofrenia, bloquean acción de DA en sus receptores y su efecto terapéutico parece estar relacionado con esa acción.



Disfunción del complejo-1 mitocondrial y PD

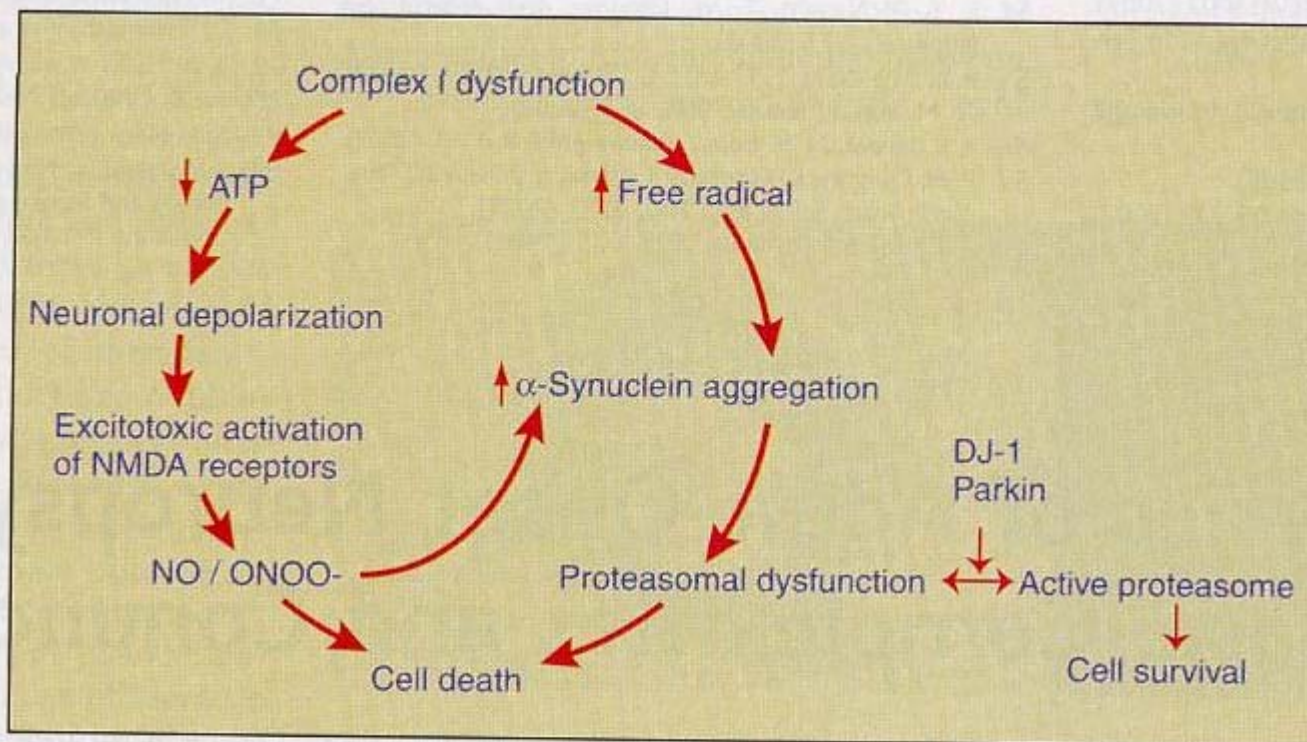
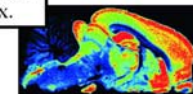


Fig. 1. Complex I deficiency may be central to sporadic PD. Dysfunction of complex I leads to increased oxidative stress, free radical formation, and reduction in adenosine triphosphate (ATP) formation. Decrements in ATP lead to membrane depolarization and contribute to excitotoxic neuronal injury and further free radical-mediated injury involving nitric oxide (NO) and peroxynitrite (ONOO-) and a feedforward cycle of increasing oxidative stress and injury. Slow and chronic complex I deficiency leads to accumulation and aggregation of α -synuclein, which leads to dysfunction of the proteasome and contributes to cell death. Familial-associated mutations in α -synuclein bypass complex I deficiency, but they promote α -synuclein accumulation and aggregation. Parkin appears to be a multipurpose neuroprotective agent that may allow the cell to more readily handle proteasomal impairment. Loss of parkin function may decrease the cells' ability to deal with proteasomal dysfunction. DJ-1 may function as a chaperone, and its absence may also decrease the cells' ability to deal with proteasomal dysfunction.

PD esporadico

Son importantes en la patogénesis del PD esporádico:

- Especies de oxígeno reactivas y
- disminución de actividad en el complejo-1 de cadena respiratoria

Alfa-sinucleína y complejo-1

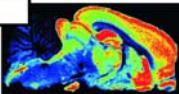
Como matan a las células?

Acumulación de agregados tóxicos, inhibición de función proteasomal, inducción de maquinaria de apoptosis, autofagia, interferencia con vías de supervivencia celular.

Modelo de MPTP

Todas las formas de muerte neuronal han sido involucradas:

- excitotoxicidad,
- toxicidad por especies de oxígeno reactivas (anión superóxido, óxido nítrico, radical hidroxilo),
- apoptosis (depend. e independ. de caspasa),
- necrosis,
- inflamación (glia)



Protein overdose

The vaccine, developed by Eliezer Masliah of the University of California, San Diego, and colleagues, is based on the protein in Lewy bodies, known as alpha-synuclein.

An overdose of this protein, which acts at the tips of nerve cells, apparently creates these aggregates in mice. Animals genetically engineered to overproduce the protein also exhibit Parkinsonian symptoms. The team gave such mice monthly injections of their vaccine, and monitored the response. About half of the animals produced high levels of antibodies that fought the creation of Lewy bodies.

"The vaccine helped to clear the alpha-synuclein from the brain," explains colleague Leslie Crews. After eight months of treatment, the older mice that received the vaccine showed a 47% decrease in alpha-synuclein protein compared with their control counterparts. The findings from the study appear in the journal *Neuron*.

Cause or effect

But researchers caution that the vaccine is far from a sure bet to battle Parkinson's disease.

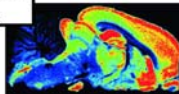
"We don't want to get ahead of ourselves. This requires more investigation," says Crews.

Experts point out that the mice do not develop exactly the same condition that appears in humans, so it is hard to extrapolate to people.

"The biggest challenges in developing vaccines for conditions like Parkinson's disease include the availability of animal models that best reflect human disease," says Howard Gendelman of the University of Nebraska Medical Center in Omaha, who is also working on a vaccine approach.

Kieran Breen, director of research at the Parkinson's Disease Society in London, also notes that the Lewy bodies' role in the disorder remains unclear; preventing them from forming may not prevent illness. "It's not known whether they are a cause or an effect," he says.

Lab. Neuroplast.
& NeuroTX.

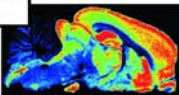


Basic Neurochemistry
Molecular, Cellular and Medical Aspects
Seventh Edition

**George J. Siegel, R. Wayne Albers,
Scott Brasdy and Donald L. Price**

Academic Press

Lab. Neuroplast.
& NeuroTX.



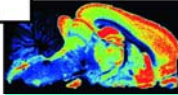


FIGURE 46-1. The classical histopathological lesions of Alzheimer's disease demonstrated by the modified Bielschowsky silver stain. A 6- μm paraffin section of the amygdala from a 69-year-old man with a 6-year history of progressive dementia. Darkly staining neurofibrillary tangles occupy much of the cytoplasm of selected pyramidal neurons, in contrast to the clear cytoplasm of adjacent cytologically normal neurons (*arrows*). In the center, a senile plaque consists of a large, compacted deposit of extracellular amyloid (*A*) surrounded by a halo of dilated, structurally abnormal, or dystrophic, neurites (*open arrowheads*). Altered axons and dendrites are both present in such neuritic plaques. Reactive microglia and fibrillary astrocytes associated with such plaques are not well visualized here. The edge of a second neuritic plaque is seen in the *lower right corner*.

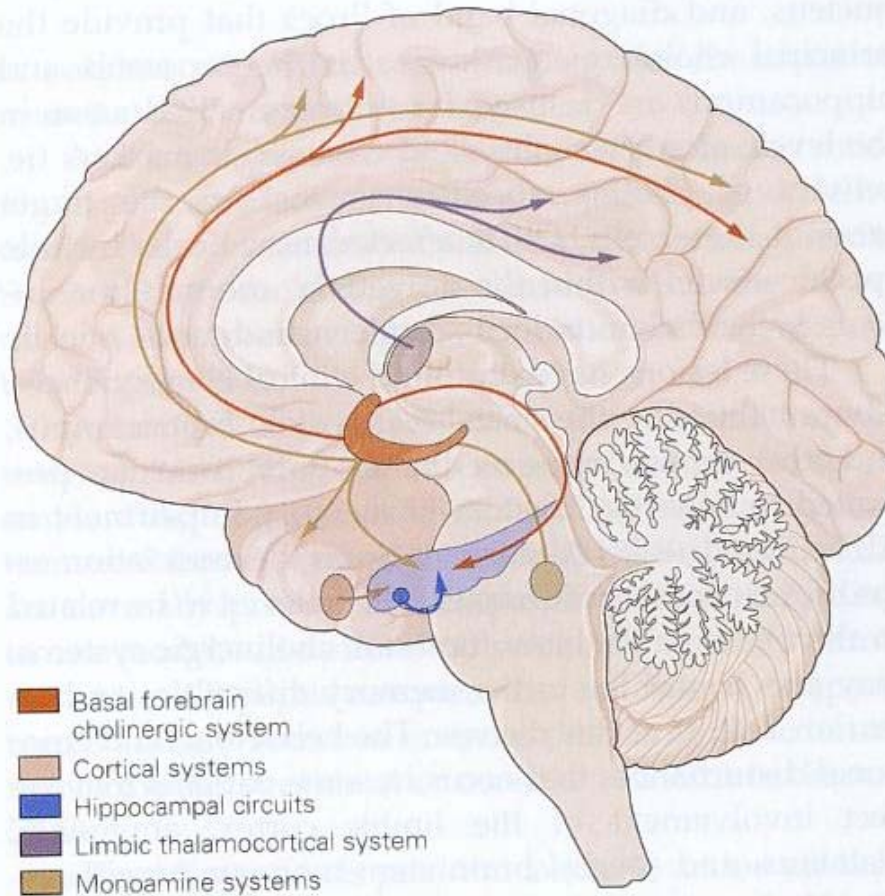
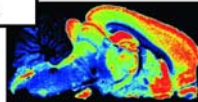


Figure 58-4 Specific neuronal systems have been identified in morphological and neurochemical analyses as vulnerable in Alzheimer disease. Note that only one cortical system (i.e. entorhinal neurons) is shown; in fact many neocortical neurons, particularly those in association cortices, are affected by disease. The involvement of these brain regions and neural systems in Alzheimer disease is reflected in the clinical signs of the disease.



AD

Algunos casos ocurren en forma dominante autosómica, mendeliana: clave fructífera para el estudio etiológico.

10-15 % son reportados como , pero ++ si se consideran los parientes de primer grado con similar síndrome de demencia.

Las generaciones previas no se pueden confirmar por el tardío desarrollo de la enfermedad.

Un alto porcentaje de personas heredaron algún tipo de predisposición genética.

Se han identificado mutaciones en ++flias.

Bases para pensar en origen/bases genético/as

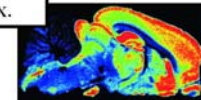
Trisomía del 21: desarrollan típicas lesiones histopatológicas de AD si sobreviven 40 años o +

En los 80s: Down´s que mueren en adolescencia o 20s pueden mostrar bajas a moderadas densidades de depósitos de A β en placas difusas en el sistema límbico y cortezas de asociación, en ausencia de cambios detectables neuronales o gliales, distrofia neurítica o con ovillos neurofibrilares (NFTs).

Entonces se fortaleció el concepto de que la deposición de amiloide β (A β) es un evento precoz que precede a otros cambios histológicos, neuronales o gliales.

La presencia de grandes placas difusas, superando ampliamente a las compactas conteniendo neuritas en AD, y el hecho de que las lesiones amiloides en Down´s sean semejantes, apoyan la idea de que estas placas difusas representan el estadio más temprano evidenciable por un cambio morfológico discernible.

Esta hipótesis se sustenta también en la identificación de mutaciones puntuales en el gen *β APP* (*proteína precursora de amiloide*), que segregan con el fenotipo AD en ciertos pedigrees dominantes autosómicos.



Análisis de cerebros de Down's (DS) han proporcionado información muy relevante sobre la posible progresión de AD.

En individuos con DS de 12-15 años: el cambio morfológico más temprano semejante a AD es la deposición de formas no fibrilares de $A\beta$, las placas difusas. Muchos depósitos están en áreas límbicas, cortezas de asociación y, a menudo, en estriado, cerebelo y otros lugares en trisómicos que fallecen luego de los doce años. Pero tales placas también se acumulan en el cerebro de personas normales, con cognición normal, muertos por otras causas, pero solo luego de los 60 años. Las placas difusas también son abundantes en cerebros de AD típicos, incluso al final de la enfermedad.

Estudios de microscopía óptica y electrónica: las placas difusas en AD y DS muestran muy pocas o ninguna alteración estructural de axones, dendritas, astrocitos, microglia, en y alrededor de los depósitos amorfos de $A\beta$.

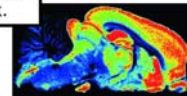
En DS mayores de 30 años, hay placas fibrilares rodeadas de distrofia neurítica y glial. Al mismo tiempo aparecen los NFTs.

La acumulación temprana del primer evento: las placas difusas, se debería a la dosis mayor del gen APP (trisomía 21), con incremento de expresión de APP y de $A\beta$ documentados en estos pacientes.

En ratones transgénicos con trisomías o más dosis de genes APP, hay gran expresión de APP en cerebro desde el nacimiento, pero tienen la influencia adicional de una mutación flanqueando al $A\beta$, de un AD familiar.

En estos ratones se presentan todas las anomalías, excepto formación de NFTs de tipo humano. Hay astrocitosis reactiva en, y alrededor, de las placas, y microglia activada en el centro de varias placas.

Microscopía confocal e inmunotinción para proteínas sinápticas indican que está ocurriendo degeneración y pérdida de sinapsis, particularmente en la vecindad de la placa. El deterioro comportamental aún no es claro.



Procesamiento celular normal de proteína precursora del amiloide β APP

Procesamiento α -secretorio.

Parece ocurrir primariamente en o cerca de la superficie celular, impide la formación de amiloide β ($A\beta$) intacto.

Maduración de la proteína en ap. de Golgi, transporte a membrana, clivaje en residuo 16 del $A\beta$ (687 de β APP 770), liberando la gran porción hidrofílica amino-terminal en el medio, y reteniendo el fragmento carboxi-terminal asociado a la membrana, dentro de la célula (10 kDa). Este procesamiento α también ocurre en organelas.

β APP contiene un motivo: Asn-Pro-Thr-Tyr en su cola citoplasmática que se asemeja a la secuencia de consenso para internalización de receptores de superficie vía vesículas cubiertas de clatrina.

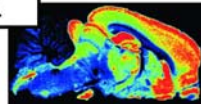
Hay rutas alternativas que involucran la reinternalización de β APP desde la superficie celular y su transporte a endosomas y lisosomas

Cuando se purifican de cultivos celulares endosomas/lisosomas tardíos, puede detectarse un agrupamiento de fragmentos carboxi-terminales de β APP. Estos fragmentos conteniendo $A\beta$ han sido directamente identificados en tejidos humanos.

Pequeñas cantidades de $A\beta$ son liberadas continuamente por variedad de células en cultivo en condiciones metabólicas normales, y este $A\beta$ es enteramente soluble (Shoji, Science 1992).

$A\beta$ soluble se detecta en fluido cerebroespinal y plasma de personas normales y de enfermos de AD.

Entonces $A\beta$ es un producto normal de β APP



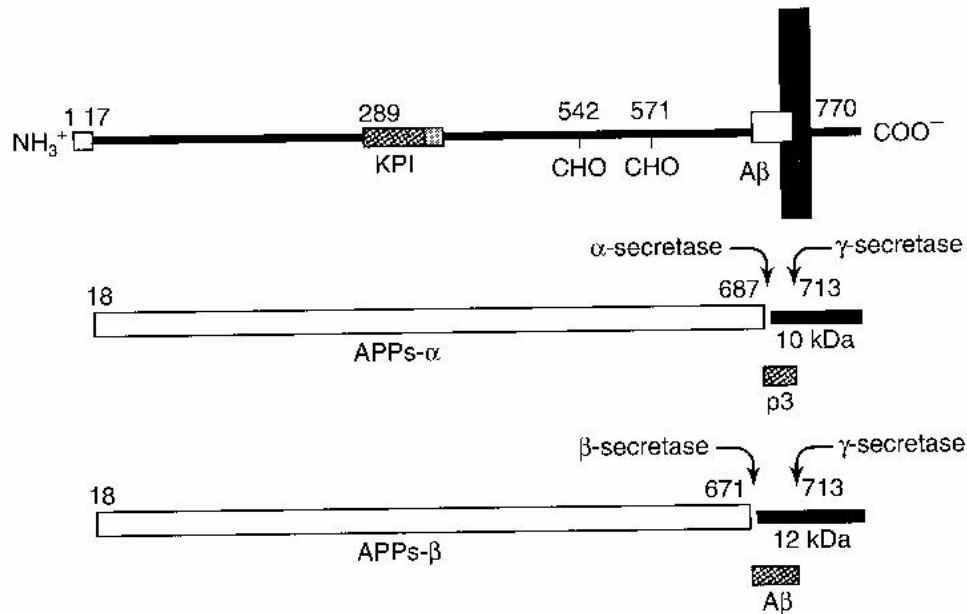
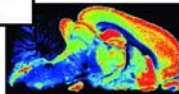
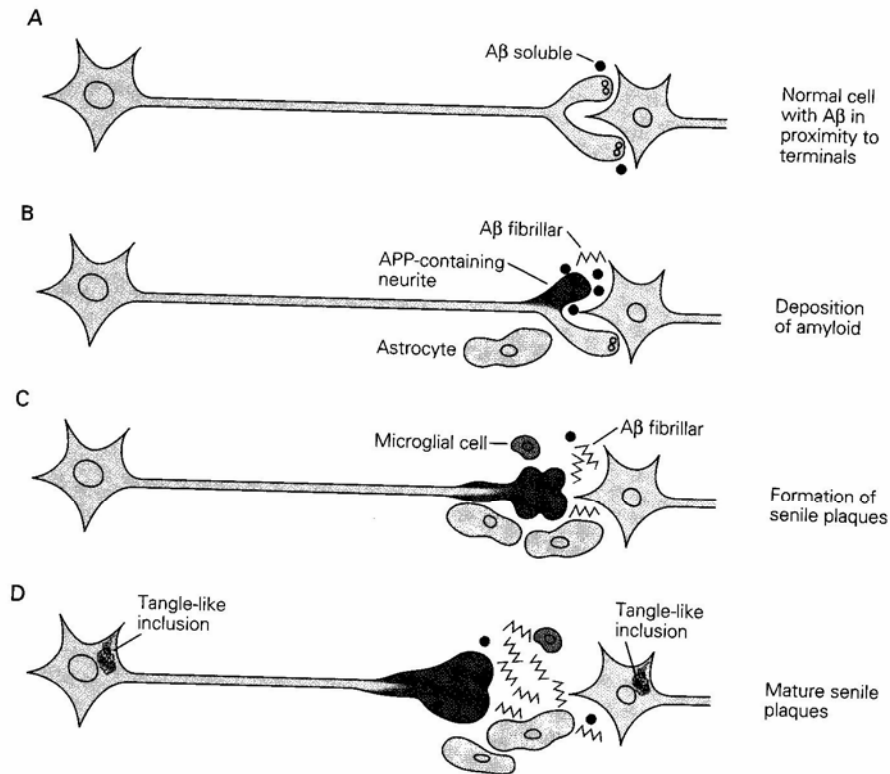


FIGURE 46-2. Schematic diagram of the primary structure of the β -amyloid precursor protein (β APP). The molecule depicted here is the largest of the known alternate transcripts, comprising 770 amino acids. Several regions of interest are indicated at their correct relative positions. A 17-residue signal peptide occurs at the N terminus. Two alternatively spliced exons of 56 and 19 amino acids are inserted at residue 289; the first contains a serine protease inhibitor domain of the Kunitz type (KPI). Two sites of *N*-glycosylation are found at residues 542 and 571. In the **top diagram**, a single membrane-spanning domain at amino acids 700–723 is indicated by the vertical orange bar. The amyloid β protein ($A\beta$) fragment (*white box*) includes 28 residues just outside the membrane plus the first 12 to 14 residues of the transmembrane domain. In the **middle diagram**, the *arrow* indicates the site, after residue 687, of a constitutive proteolytic cleavage made by an unknown protease(s), designated α -secretase, that enables secretion of the large, soluble ectodomain of APP (APPs- α) into the medium and retention of the 83-residue carboxy-terminal fragment (~10 kDa) in the membrane. The 10-kDa fragment can undergo cleavage by an unknown protease(s), γ -secretase, at residue 711 or residue 713 to release the p3 peptides. The **lower diagram** depicts the alternative proteolytic cleavage after residue 671 by an unknown enzymes(s) called β -secretase that results in the secretion of a truncated APP, (APPs- β) molecule and the retention of a 99-residue (~12 kDa) carboxy-terminal fragment. The 12-kDa fragment can also undergo cleavage by γ -secretase to release the $A\beta$ peptides.





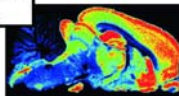
58-7 The evolution of cellular abnormalities in the of aged nonhuman primates. Similar abnormalities occur in transgenic mice with mutant *APP* and in individuals with Alzheimer disease (Figure 58-5).

Normal neuron and its target cell.

enlarged axon terminal retracts from its target, and Aβ₁₋₄₀ and fibrillar Aβ₁₋₄₂ and Aβ₁₋₄₃ are present. The activated astrocyte. Other proteins in this lesion include α₂-macroglobulin and components of the complement cascade.

C. Mature senile plaques are formed when the fibrillar amyloid appears. Swollen axon terminals accumulate altered organelles, and astrocytes and microglia are activated.

D. In mature senile plaques, fibrillar Aβ amyloid deposits are surrounded by axon terminals, astrocytes, and microglia. Finally, filamentous inclusions, resembling neurofibrillary tangles, are present in the cell bodies of some neurons. Similar lesions occur in transgenic mice with *APP* mutations.



Procesamiento de APP

Amiloide beta generado por la via de la gamma-secretasa

La forma mas amiloidogénica es el fragmento A β 42.

Los endosomas tempranos que internalizan y reciclan β APP a la superficie como si fuera un receptor, y son el sitio principal para la formación de la forma A β 40.

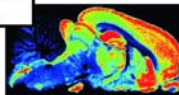
No se sabe si la forma más amiloidogénica, A β 42, es hecha durante el reciclado endocítico.

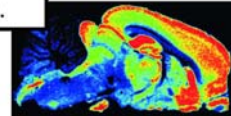
Parece que A β 42 puede ser generado precozmente durante el transporte secretorio en el RE y el Golgi. Las proteasas α y γ estarían en varios compartimientos celulares (Wild-Bode, JBC, 1997).

El producto de β -secretasa, de 99 residuos, C-terminal de β APP, puede ser clivado por diferentes γ -secretasas, en el residuo 40 o 42 de la region de A β (no se sabe el lugar con precisión).

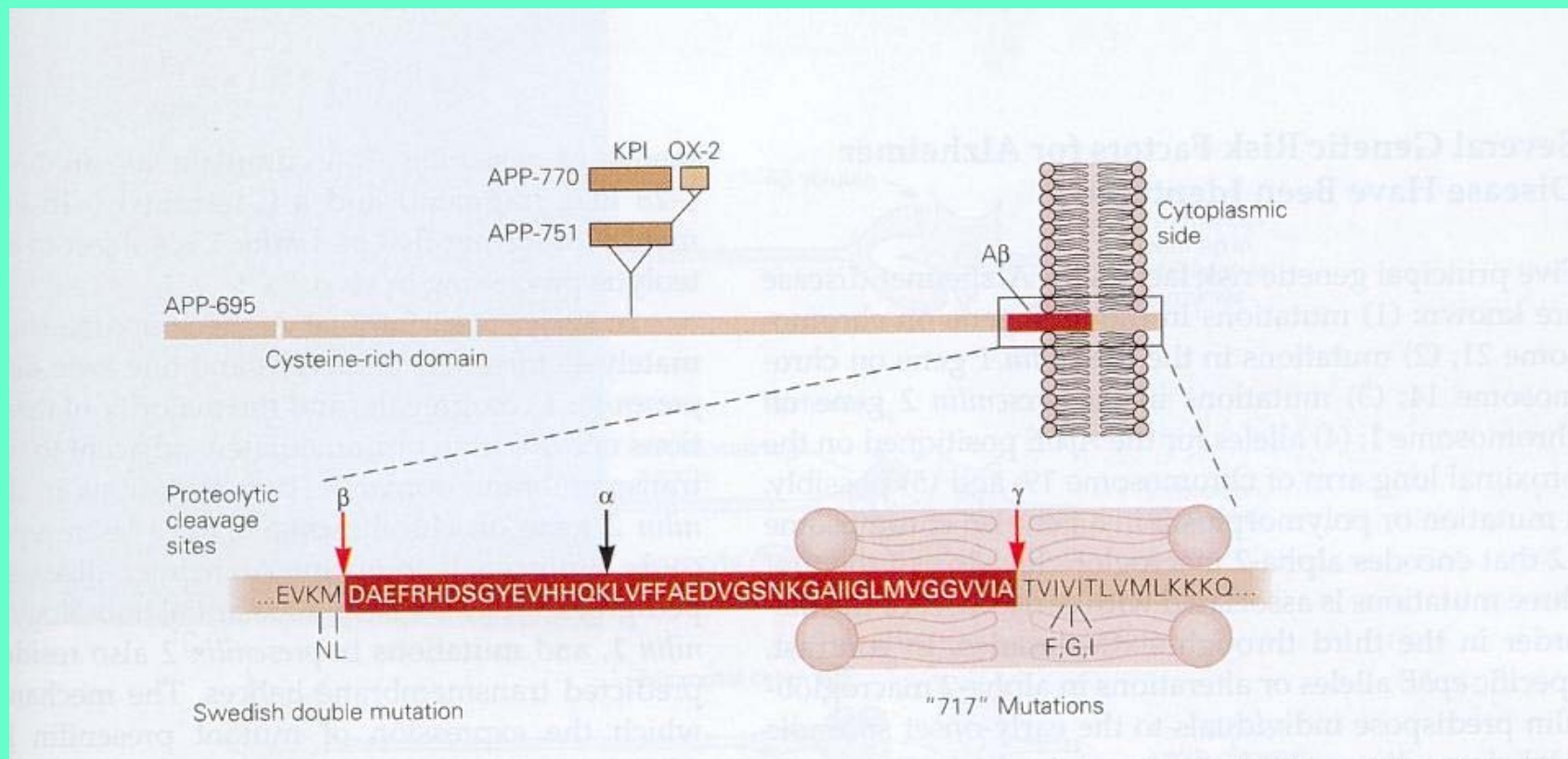
Se utilizan tests para evaluar disminución de producción de A β . Por ej por drogas para inhibir la proteasa que crea el C-terminal de A β , la γ -secretasa: se realizan ensayos terapéuticos.

Sin embargo, ensayos ELISA muy sensibles revelaron que muchos AD, pero no todos, tienen menor concentración de A β 42 soluble en CSF, que los sujetos ancianos normales, lo que ha llevado a cuestionar la utilidad de la terapia anti-amiloide.





Procesamiento de APP



β -Amyloid Imaging in AD

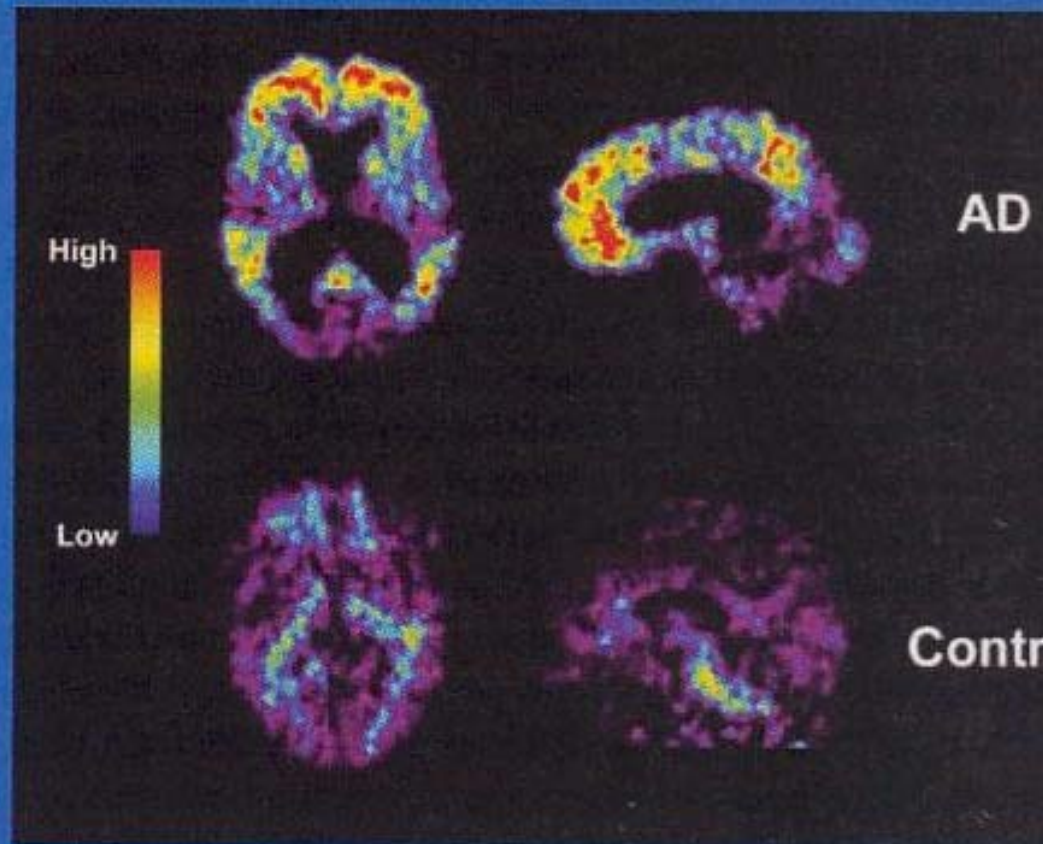
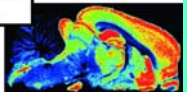


Fig. 3. PET study of amyloid ligand C11-BTA in an AD patient (upper panel) compared to a normal control subject (lower panel). A signal elevation is seen in the parietal and frontal lobes in the upper panel (transverse view) and in the frontal lobe and posterior cingulate (lateral view). The control scan shows no amyloid uptake. (Figure courtesy of W. E. Klunk and C. Mathis, University of Pittsburgh.)



Genes

Se han encontrado genes muy relacionados, inclusive causalmente, que codifican proteínas que se acumulan en cerebro en estas enfermedades degenerativas (APP y tau), o codifican proteínas que están involucradas en el procesamiento postraduccional de dichas proteínas.

En AD, las mutaciones se encuentran en APP, del cual $A\beta$ es un derivado proteolítico neurotóxico, que es el principal componente de las placas seniles.

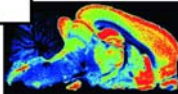
También hay mutaciones en las PSN, que corresponden a dos genes homólogos, y son proteínas intrínsecas de membrana. Estudios funcionales revelaron que las PSN son componentes de nuevos complejos enzimáticos involucrados en el clivaje proteolítico de β APP por la vía de la gamma-secretasa. Sus mutaciones producen un exceso de una forma particularmente tóxica: el $A\beta$ 42

ApoE es el cuarto gen, con mutaciones, también identificado por clonado posicional. Parece estar involucrado en el “clearance” de $A\beta$.

Hipótesis

La acumulación gradual de péptidos $A\beta$, primero en forma difusa y luego de placa fibrilar, podría resultar en efectos celulares locales, incluyendo activación microglial, astrocitosis reactiva, y alteraciones de axones cercanos y dendritas.

La relación entre los eventos citotóxicos y los agregados de $A\beta$, o de péptidos relacionados, no es clara. Los péptidos asociados se conocen como chaperonas patológicas, por su rol en incrementar la agregación, deposición y toxicidad de $A\beta$



Formas genéticas de AD

AD autosómico dominante causado por mutaciones puntuales en el gen de β APP

1991: identificación de dos familias con enfermos con mutación en el codón 717 de β APP770. Primera causa molecular específica, sugiriendo que alteraciones en la β APP podrían iniciar la β -amiloidosis, en ausencia de eventos patológicos preexistentes.

Previamente, una mutación en el codón 693 del β APP770 había sido encontrada en individuos con hemorragia cerebral hereditaria con deposición $A\beta$, con amiloidosis del tipo Dutch (HCHWA-D). Esta enfermedad está marcada por la enorme deposición de $A\beta$ en vasos cerebrales y meníngeos, y gran número de placas difusas, muy pocas placas neuríticas o no maduras, o pocos NFT, y sin demencia de tipo Alzheimer (SDAT). Hay hemorragias cerebrales múltiples, más que demencia.

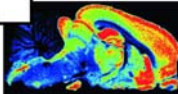
Algunas otras pocas mutaciones puntuales fueron encontradas en miembros enfermos de algunas familias.,

Autosómica dominante o forma familiar de AD: en codón APP 717 Val---Ile, Val---Gly o Val---Phe

Codón 692 : Ala---Gly, Flemish: tienen angiopatía congofílica, con hemorragia y demencia progresiva

Una doble mutación precediendo a la secuencia del $A\beta$ en un linaje Sueco con AD familiar: APP670 Lys---Asn + APP671 Met---Leu

Todas las mutaciones de β APP descubiertas en pedigrees con AD están en la región $A\beta$. Están cerca o en la región de clivaje de α -, β - o γ - secretasas, por lo que se supone alterarían el normal procesamiento proteolítico, favoreciendo formas que aumentan la producción de $A\beta$, especialmente la forma 42. Este aumento se muestra en cultivos y en modelos transgénicos.



Formación de PHF y NFT

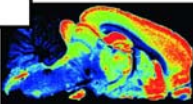
En qué momento los axones y dendritas, así como los somas de origen, sufren activación de kinasas y/o desactivación de fosfatasa, con resultante hiperfosforilación de **las proteínas tau que subyacen a la formación de PHF y NFTs?**

Probablemente las múltiples alteraciones moleculares y celulares en la corteza de los enfermos de AD se desarrollan a diferentes ritmos, pero próximas unas de otras. Los cambios bioquímicos y morfológicos podrían ocurrir en neuronas corticales y subcorticales y sus procesos, aún cuando no estén íntimamente asociados con los depósitos amiloides.

Por ej: las neuronas colinérgicas del nucleus basalis de Meynert, las noradrenérgicas de locus coeruleus y las serotonérgicas de los núcleos medianos del raphe, cuyos axones proyectarían a áreas corticales ricas en placas, a menudo se muestran encogidas, con formación de NFT y hay pérdida celular.

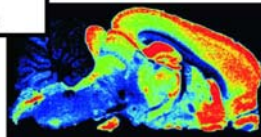
Si bien los NFT no son específicos, y aparecen aún en ausencia de depósitos de $A\beta$, sugiriendo que representan una respuesta de las neuronas al daño, y no son específicos de procesos amiloidóticos, las placas neuríticas sí son específicas de AD y DS (algo semejante a lo que sucede con los filamentos del neuropilo tau-positivos de la corteza, que también ocurren en otras enfermedades neurodegenerativas, que presentan ovillos (NFTs) pero no amiloide).

En los ancianos normales puede haber abundantes depósitos $A\beta$, pero son predominantemente difusos, no fibrilares, careciendo de alteraciones neuríticas o gliales.



Tauopatias

- **Existen 6 isoformas de Tau en cerebro adulto, gen en 17q, con región de repeticiones para unión a microtubulos (4 mejor que 3; $4/3 = 1$ en cerebro adulto, solo 3 en desarrollo)**
- **Tau hiperfosforilada interacciona menos con microtubulos. Resulta por inhibición PP2A, ocurre en hibernación, estrés por agua fría, ayuno.**
- **Raton tau-/- es normal.**
- **Forman PHF y NFT intracelulares en AD, hiperfosforilados.**
- **Inhibidores de PKs o activadores de PP2A serian beneficiosos?**



PSN1 y PSN2

Mutaciones en presenilina 1 y 2 son la causa más común de la aparición temprana de la forma autosómica dominante de AD.

Luego del descubrimiento de las mutaciones en β APP, se descubrió un AD familiar precoz ligado a un gen desconocido en el cromosoma 14.

Por análisis de ligamiento y clonado posicional: se encontró una proteína de membrana politépica de 467 residuos: presenilina-1(PSN-1). Se conocen más de 45 mutaciones de cambio de sentido y una delección de un exon, en familias de diversos orígenes

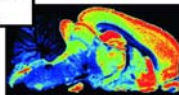
Luego se descubrió un gen altamente homólogo: presenilina-2 (PSN-2) en el cromosoma 1. Se descubrieron 2 mutaciones de cambio de sentido en estos linajes. Son homólogas al del sel-12 de *C. elegans*, facilitador de la función de lin_12/Notch proteínas involucradas en el reconocimiento célula-célula y en la especificación del destino celular durante la embriogénesis.

PS-1 es requerida para la embriogénesis normal y la supervivencia, pero PS-1 mutante humana puede cumplir estas funciones vitales del desarrollo, aparentemente sin problemas.

Las mutaciones que llevan al AD parecen contribuir con la ganancia de la función tóxica: por ej. la desregulación de γ -secretasa/s, de modo de producir más A β 42 (el doble en células transfectadas y en transgénicos portadores de mutaciones en *PS-1* y 2). Esta elevación fue demostrada en plasma, fibroblastos de la piel, y cerebro de humanos con tales mutaciones.

Cómo ocurre?

Podría involucrar la formación de complejos entre PSN y β APP, y tal vez polipéptidos adicionales, en el RE y/o aparato de Golgi.



Polimorfismo de ApoE

El alelo $\epsilon 4$ de la Apolipoproteína E (ApoE) es un factor de riesgo genético mayor para la aparición de AD tardío.

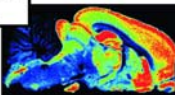
Estudios bioquímicos buscando proteínas en CSF capaces de unir $A\beta$ permitieron identificar Apo E (30).

El alelo natural $\epsilon 4$ estaba sustancialmente sobrerrepresentado en el AD esporádico, comparado con controles pareados de igual edad.

1-2 $\epsilon 4$ aumenta la probabilidad de desarrollar AD esporádico tardío y disminuye la edad de aparición. ApoE $\epsilon 2$ parece disminuir el riesgo de desarrollar AD, comparado con humanos portadores de $\epsilon 3$.

ApoE 4 carece de cisteínas!, por lo que no puede tener *crosslinking* por puentes disulfuro, ni intra ni intermoleculares.

El mecanismo se desconoce...



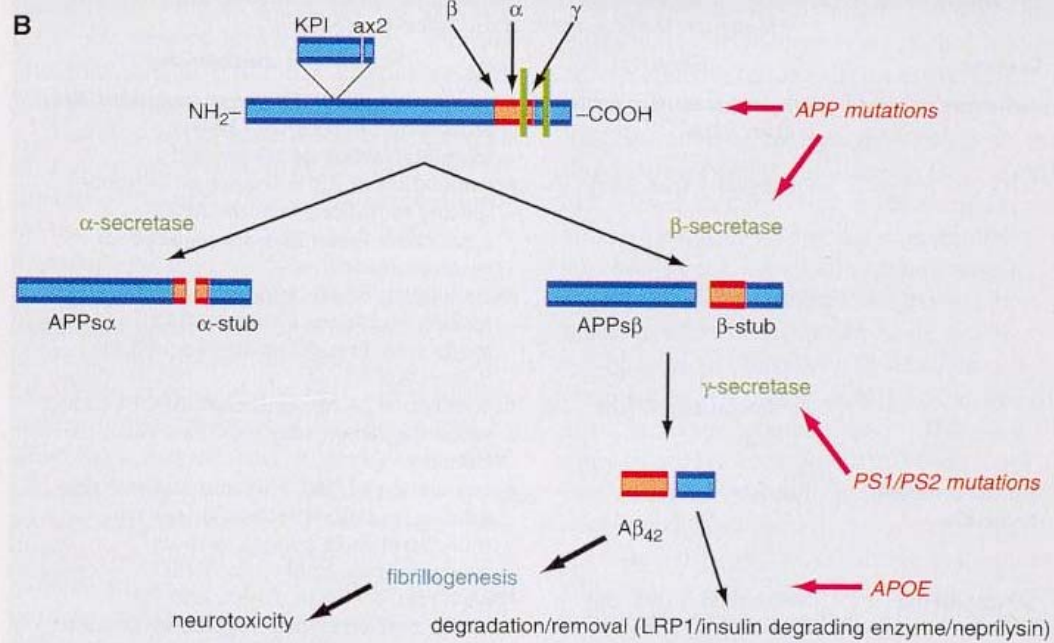
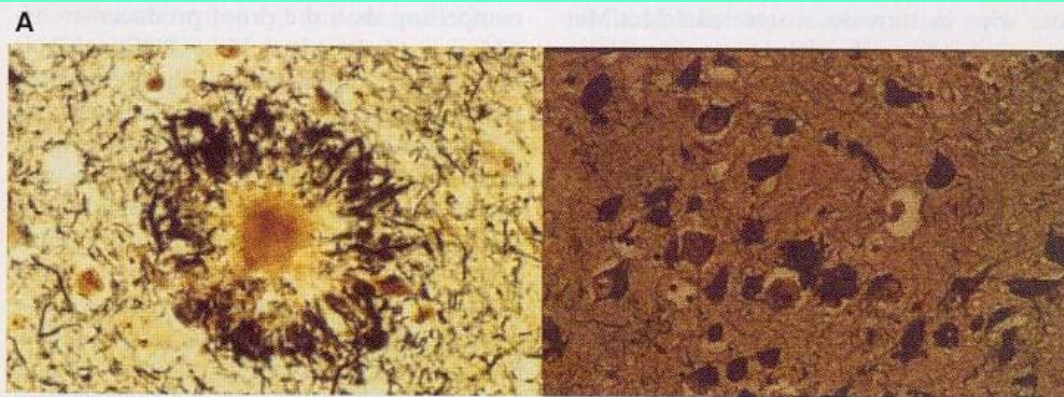
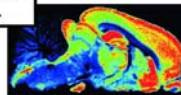


Fig. 1. (A) Photomicrographs of sections from the cerebral cortex of a patient with AD, showing neuropathological structures containing proteins that are causally related to neurodegenerative diseases. (Left) Extracellular amyloid plaques showing A β in the fibrillar core (orange) surrounded by halo of neuritic terminals (black); anti-A β antibodies and Bielschowsky silver stain. (Right) Tau (black triangular intraneuronal inclusions) in neurofibrillary tangles; Bielschowsky silver stain. **(B)** The metabolic pathways for catabolism of APP; the β -/ γ -secretase pathway leads to the production of neurotoxic A β . Several of the genes in the latter pathway are the sites of genetic variations that cause misprocessing of APP and/or of A β and the accumulation of A β . These genes segregate as simple Mendelian traits but show additive effects with each other (e.g., patients with APP717 + APOE4 have earlier onset than do relatives with APP717 only), indicating that they act in the same metabolic pathways (54, 55).



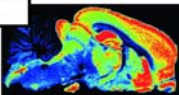
Sistemas de Neurotransmisores Afectados en AD

AD

Alteraciones múltiples en neurotransmisores: incluyen varias deficiencias monoaminérgicas y de neuropéptidos, más allá de la pérdida de la función colinérgica primero descrita (70's).

En AD no se afecta un único sistema de neurotransmisión.

Cualquier placa neurítica con amiloide puede contener neuritas alteradas provenientes de neuronas con diferentes neurotransmisores. Por eso los pacientes no se mejoran mucho con una terapia de reemplazo únicamente colinérgica.



Terapéutica basada en conocimiento a nivel molecular

Estrategias terapéuticas que derivan de la comprensión de las bases moleculares de AD. Se trata de retrasar o detener la progresión

Herramientas para ensayo de drogas: cultivo de células y animales transgénicos

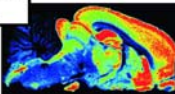
Estrategia 1: Inhibición de la secreción de $A\beta$ (algo semejante sucede con los filamentos del neuropilo tau-positivos de la corteza, que también aparecen en otras enfermedades neurodegenerativas, que muestran ovillos (NFTs) pero no amiloide), por ej. con inhibidores de proteasas β y γ .

Estrategia 2: disminución de la producción de los péptidos.

Estrategia 3: Tratamiento crónico con agonistas colinérgicos: algunos trabajos indican que aumenta el procesamiento de APP por α -secretasas, disminuyendo la producción de $A\beta$?

Modelo: Ratón transgénico: se midieron concentraciones de $A\beta$ en CSF y en cerebro, y se puede confirmar en pacientes por CFS.

Otros primeros mensajeros, además de ACh, podrían ser eficientes en favorecer el procesamiento de APP por la vía de la α -secretasa.



Terapéutica basada en conocimiento a nivel molecular

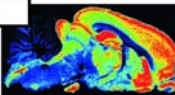
Estrategia 4: Disminuir la agregación de $A\beta$ en su forma fibrilar, supuestamente citotóxica. Como es extracelular, puede hacerse fuera de la célula sin interferir con el procesamiento normal de APP.

Modelo: Ratón transgénico con placas amiloides fibrilares.

Estrategia 5: Drogas antiinflamatorias que podrían interferir con la activación microglial, la liberación de citokinas, y las respuestas de fase aguda que ocurren durante la maduración de las placas.

Evidencias epidemiológicas sugieren que individuos que estuvieron bajo tratamiento con antiinflamatorios no esteroides tienen menor probabilidad de desarrollar los síntomas clínicos y la patología de AD.

Se podría asumir que el proceso inflamatorio alrededor de las placas es suficientemente diferente del periférico, por lo que podría requerir compuestos específicos, que podrían identificarse y caracterizarse en transgénicos.



Estrategias de protección y recuperación

Neuroprotección

Dirigido a la/s cascada/s neurotóxica/s supuestamente inducida/s por el amiloide.

Posibilidades

1. identificar compuestos que interfieran con cascadas de transducción de señales alteradas que pudieran mediar el efecto de los filamentos amiloides extracelulares, y de sus moléculas asociadas, en la homeostasis neuronal.
2. Sería relevante, aunque no se encontró hasta ahora, un receptor de superficie para $A\beta$, ni en su forma monomérica ni agregada, que pudiera mediar plenamente la toxicidad...
3. Cubrir los agregados de $A\beta$, haciéndolos invisibles para la célula y moléculas que inhiban una vía efectora corriente abajo, dentro de la neurona.

Menos específicos: inhibidores de excitotoxicidad, bloqueantes de la entrada de Ca, captadores (depuradores) de radicales libres, y tratamientos antioxidantes.

Agregados $A\beta$ inducen eventos de daño oxidativo en neuronas en cultivo.

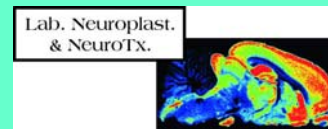
Retardo de la neurodegeneración: Terapia neurotrófica

Hay que desarrollar la tecnología apropiada para liberar neurotrofinas en los lugares adecuados.

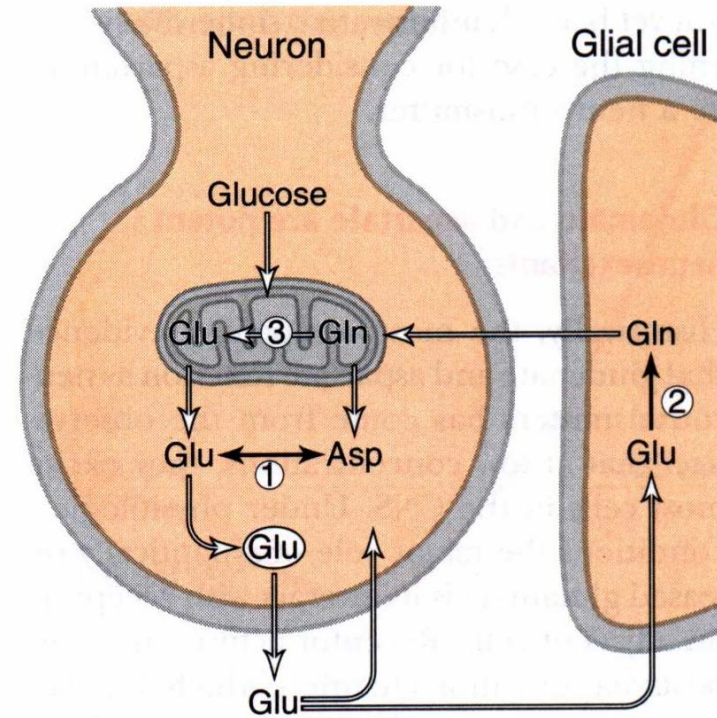
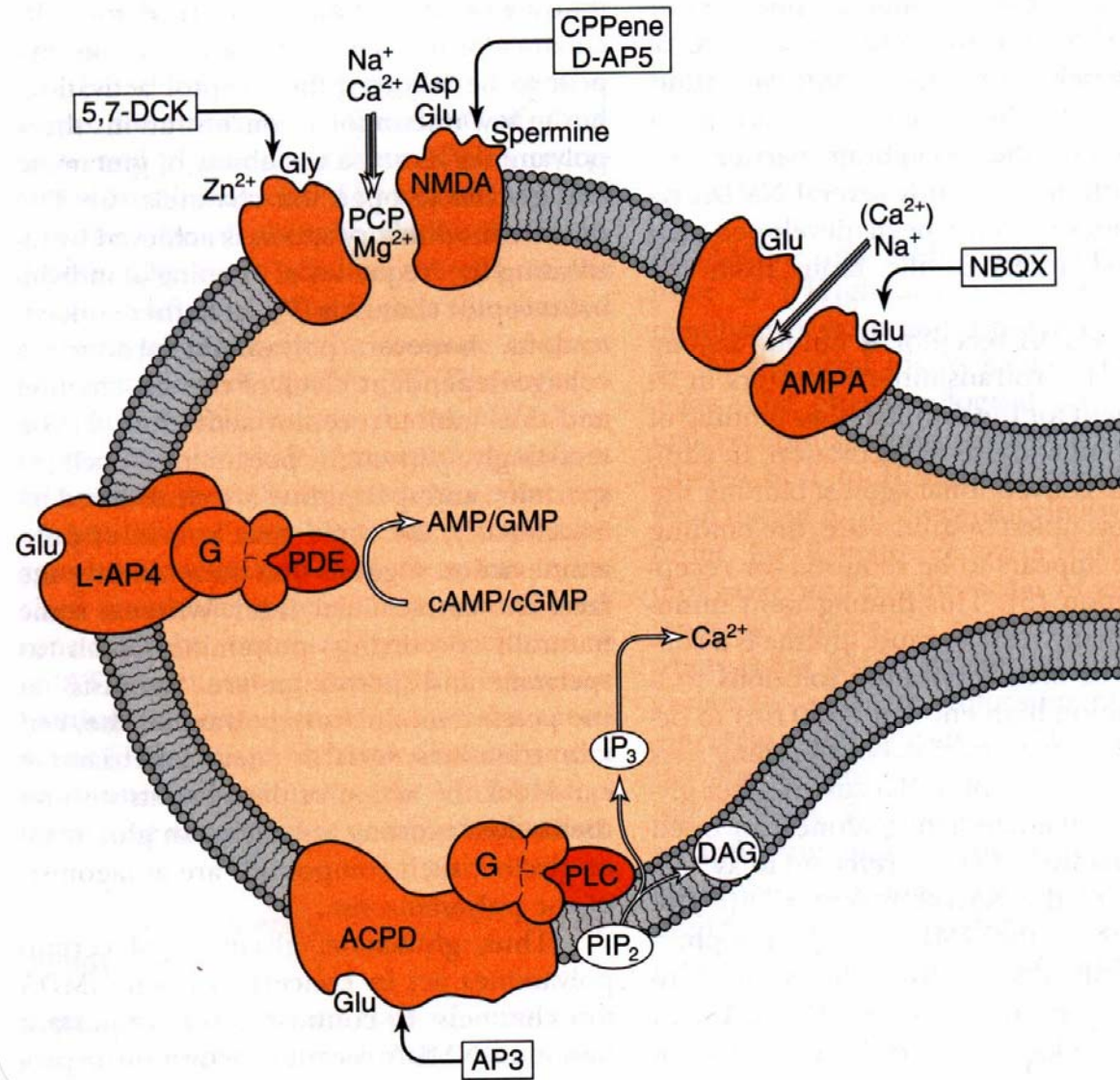
Se necesita saber más sobre el efecto de factores tróficos en la expresión de APP y los complejos efectos de aumentar las influencias tróficas.

Por ejemplo: Luego de lesiones de la corteza entorrinal aumenta la síntesis de NGF, BDNF, CNTF, IL-1B, FGF-2 (basic) y TGF-beta 1, pero también hay un aumento de liberación de glutamato, que induce un aumento transitorio de neurotrofinas: NGF aumenta brevemente.

También luego de lesión aumentan las proteínas de adhesión neuronal (NMCAM) y las del citoesqueleto, así como cambian sus características (algunas son o semejan proteínas fetales)



RECEPTORES GLUTAMATÉRGICOS



Bibliografía

**Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects
Seventh Edition**

**George J. Siegel, R. Wayne Albers,
Scott Brasdy and Donald L. Price
Academic Press**

Capítulos 39, 45, 46 y 47

**Looking backward to move forward: early detection of
neurodegenerative disorders.**

Dekosky S. and Marek, K. Science 302:830-833 (2003) Alpha-Synuclein

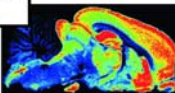
Locus triplication causes Parkinson's disease.

Singleton, A.B. et al. Science vol 302: 841-846.

Games played by Rogue Proteins in Prion and Alzheimer's disease

Aguzzi, A. And Hass, C.

Science 302:814-818 (2003)



Bibliografía

Neuroprotective and neurorestorative strategies for Parkinson's disease.

Ted Dawson and Valina Dawson. Nature Neuroscience vol 5: 1058-1061(2002).

Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson disease.

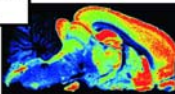
Ted Dawson and Valina Dawson. The Journal of Clinical Investigation vol 111: 145-151(2003).

Lewy-body formation is an aggresome-related process: a hypothesis. C. Warren Olanow, Daniel P. Perl, George N. DeMartino, and Kevin St. P. McNaught.

The Lancet Neurobiology vol. 3: 496-502(2004).

Localized striatal delivery of GDNF as a treatment for Parkinson disease.

Deniz Kirik, Biljana Georgievska & Andres Björklund. Nature Neuroscience vol. 7 N°2: 105-109 (2004).



Principles of Neural Science
Fourth Edition

Kandel, R.E., Schwartz, J.H., Jessell, T.H.

The genetics of adult onset
neuropsychiatric disease: complexities
and conundra?

Kennedy, JL et al. Science vol 302:822-
826.

Immunotherapeutic approaches to
Alzheimer's disease.

Monsonogo, A and Weiner, H. Science vol
302: 834-838

Molecular pathways of
neurodegeneration in Parkinson's
disease

**Dawson, T and Dawson, V. Science vol 302:
819-826**

