

Abril, 12, 2012. Fundación Juan March, Madrid.
Ciclo “Envejecemos...”

Neurodegeneración, envejecimiento y enfermedad de Parkinson; ¿asociación evitable?

José López-Barneo
Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)
Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla
Sevilla, Spain

Cambios fundamentales en la sociedad humana en los últimos decenios

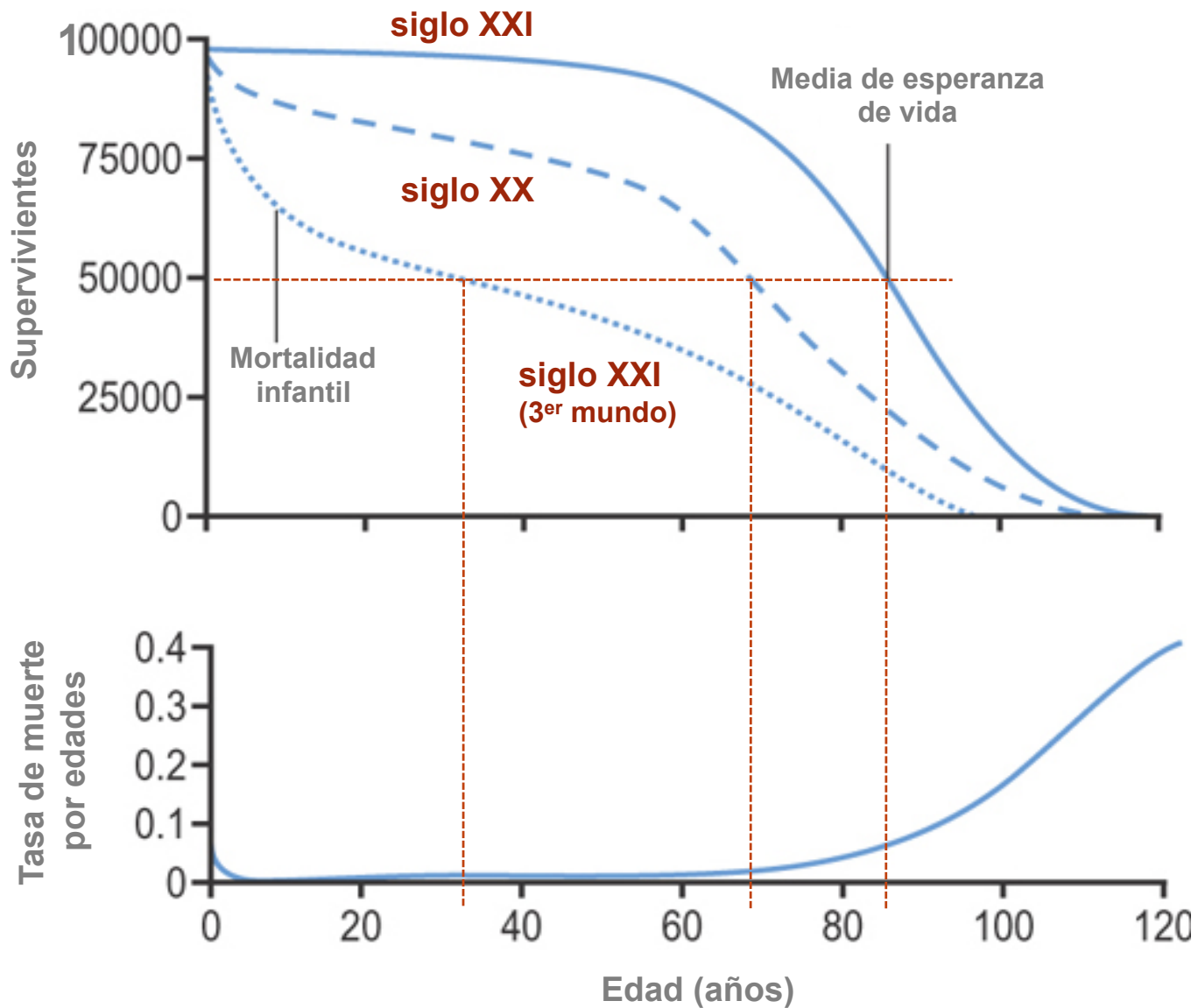
- Aumento de la esperanza de vida. Envejecimiento de la población
- Acumulación de evidencias científicas rigurosas sobre la posible modificación de la longevidad de la especie

Cambios fundamentales en la sociedad humana en los últimos decenios

- Aumento de la esperanza de vida. Envejecimiento de la población
- Acumulación de evidencias científicas rigurosas sobre la posible modificación de la longevidad de la especie

Envejecemos..... afortunadamente y en el futuro lo haremos todavía más

Aumento de la esperanza de vida y envejecimiento de la población humana



Modelos de aumento de la esperanza de vida

(levadura, *C. elegans*, *Drosophila*, roedores, poblaciones humanas longevas)

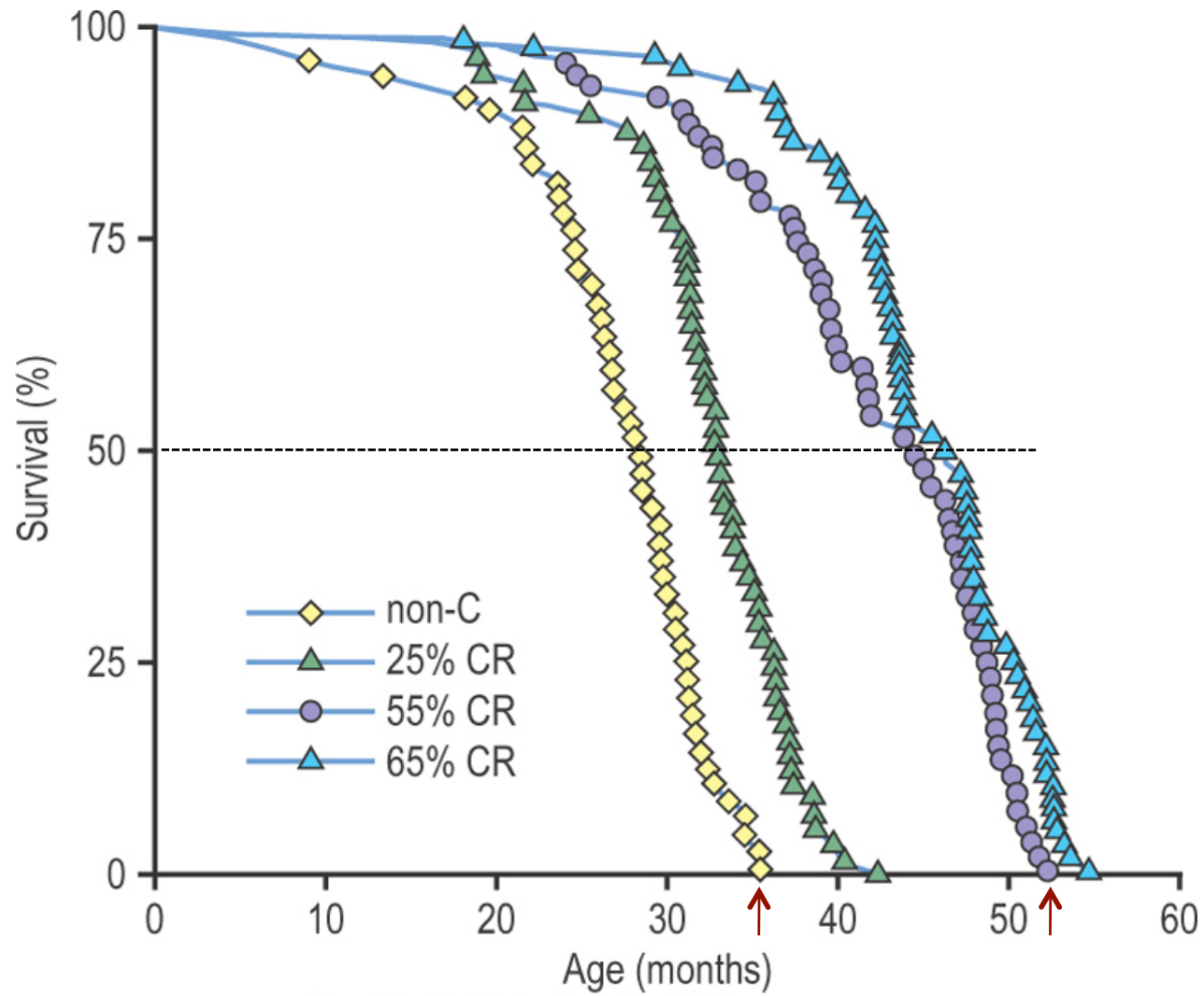
Modificaciones ambientales y en hábitos de vida

- *disminución de la temperatura ambiental*
- *disminución de la respiración celular y la síntesis de proteínas*
- *señales del sistema reproductivo (extirpación de gónadas)*
- *restricción calórica*

Alteraciones genéticas

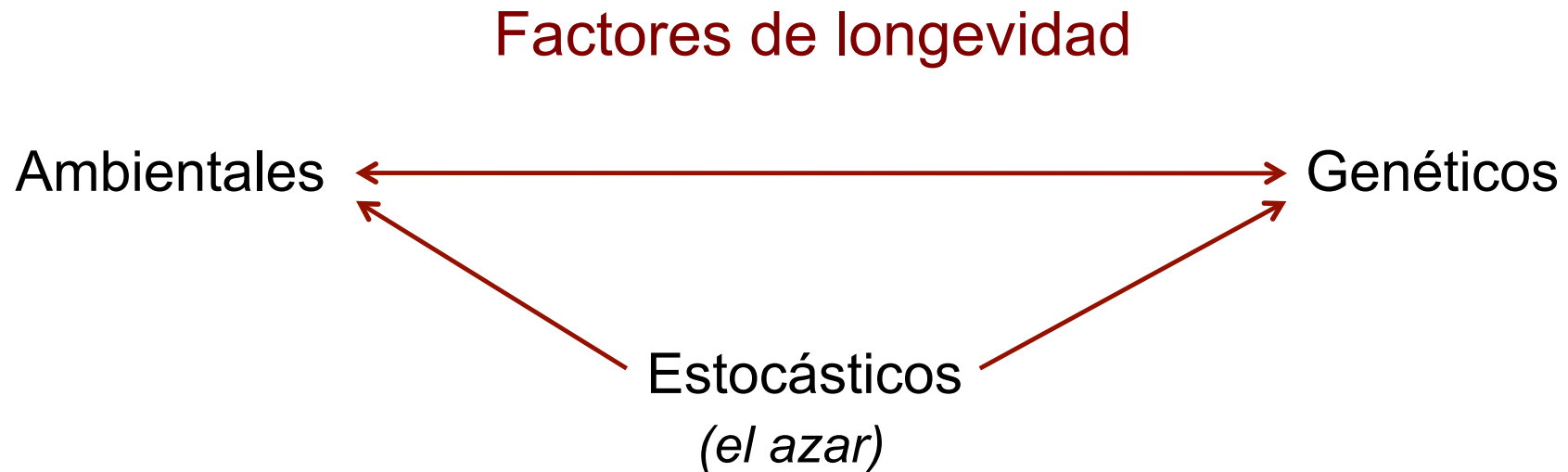
- *modulación de vías activadas por nutrientes*
(-Insulina, -IGF-1, -TOR quinasa, +AMP quinasa)
- *inducción de sirtuinas*
- *inhibición de fosforilación oxidativa mitocondrial*
- *inducción de telomerasa*

Aumento de la longevidad por la restricción calórica (CR) en ratones



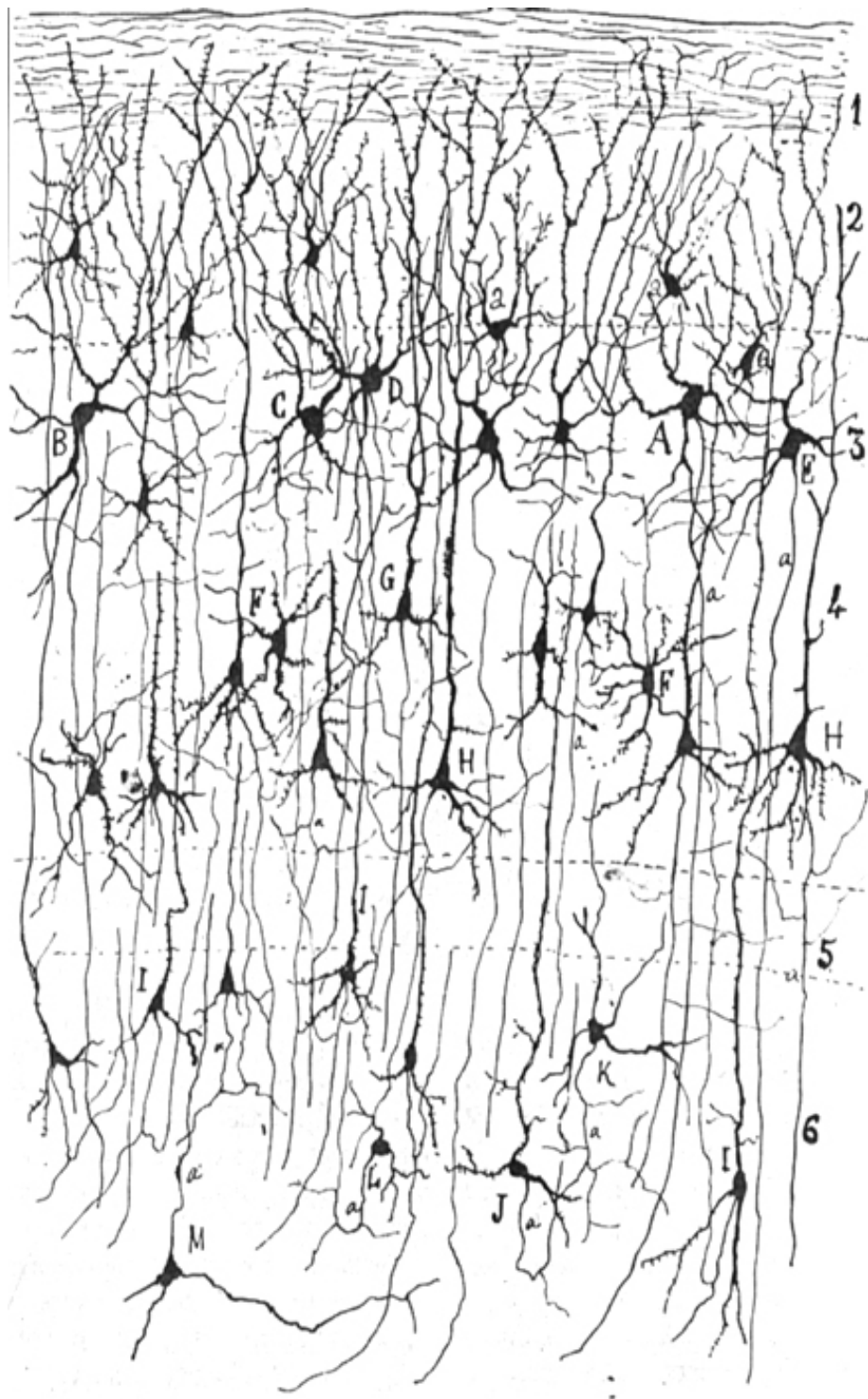
Los animales tienen latente un **“potencial de longevidad”** superior al que normalmente muestran

La longevidad es relativamente fácil de modificar y posiblemente depende de un número relativamente pequeño (<20/30) de genes





El encéfalo humano



Las neuronas y las redes neuronales;
elementos básicos del sistema nervioso

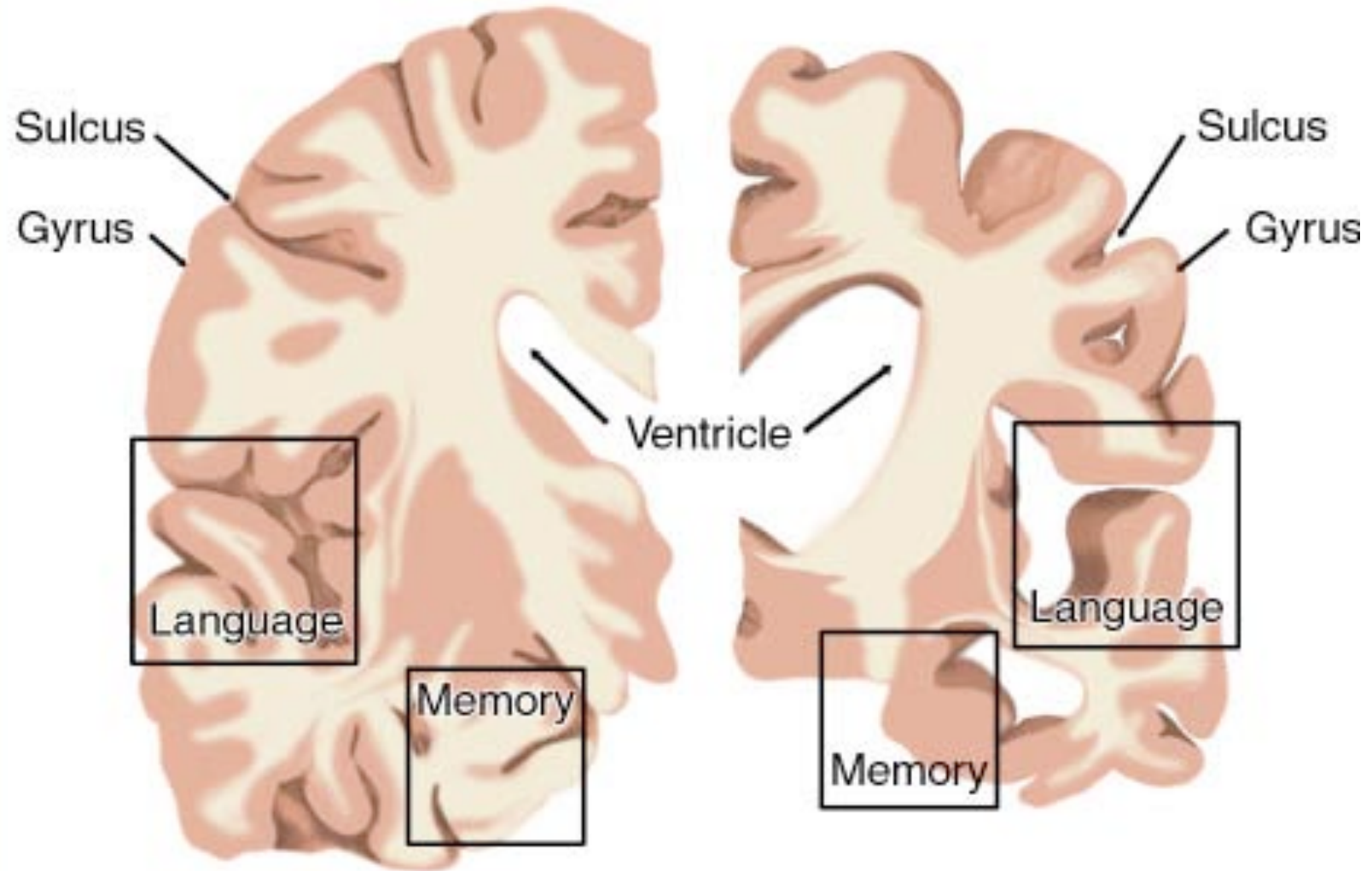


Cerebro normal

**Cerebro envejecido/
Alzheimer**



Sección coronal del cerebro normal y el envejecido (o afectado por la enfermedad de Alzheimer)

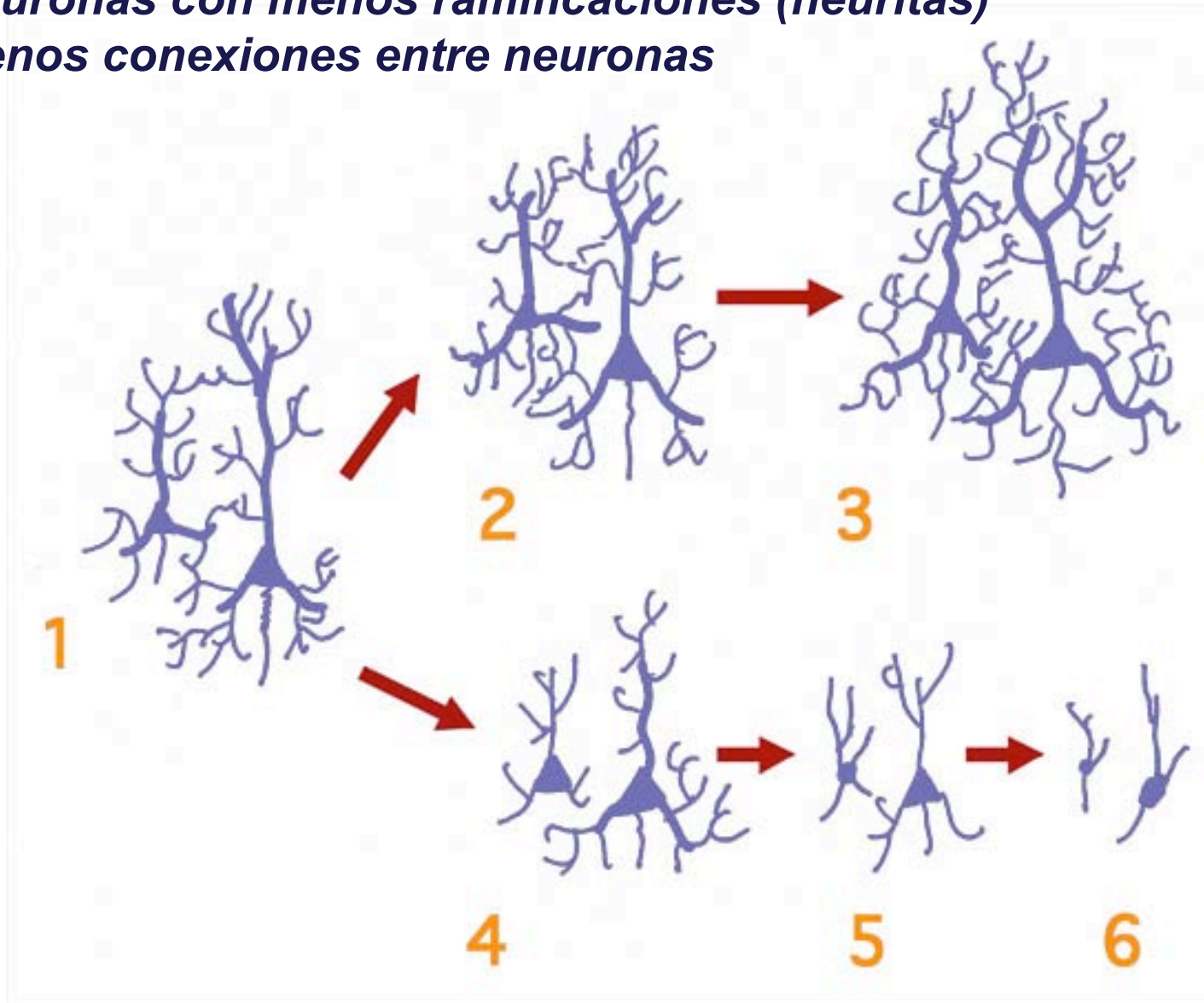


Normal

Envejecido/Alzheimer

Envejecimiento neuronal

- *Pérdida de neuronas*
- *Neuronas con menos ramificaciones (neuritas)*
- *Menos conexiones entre neuronas*



Lesiones degenerativas del sistema nervioso en el hombre asociadas al envejecimiento

Enfermedades neurodegenerativas

(Pérdida progresiva de neuronas y atrofia cerebral. Alteración de las funciones motoras, sensoriales, emocionales y cognitivas)

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Enfermedad de Parkinson

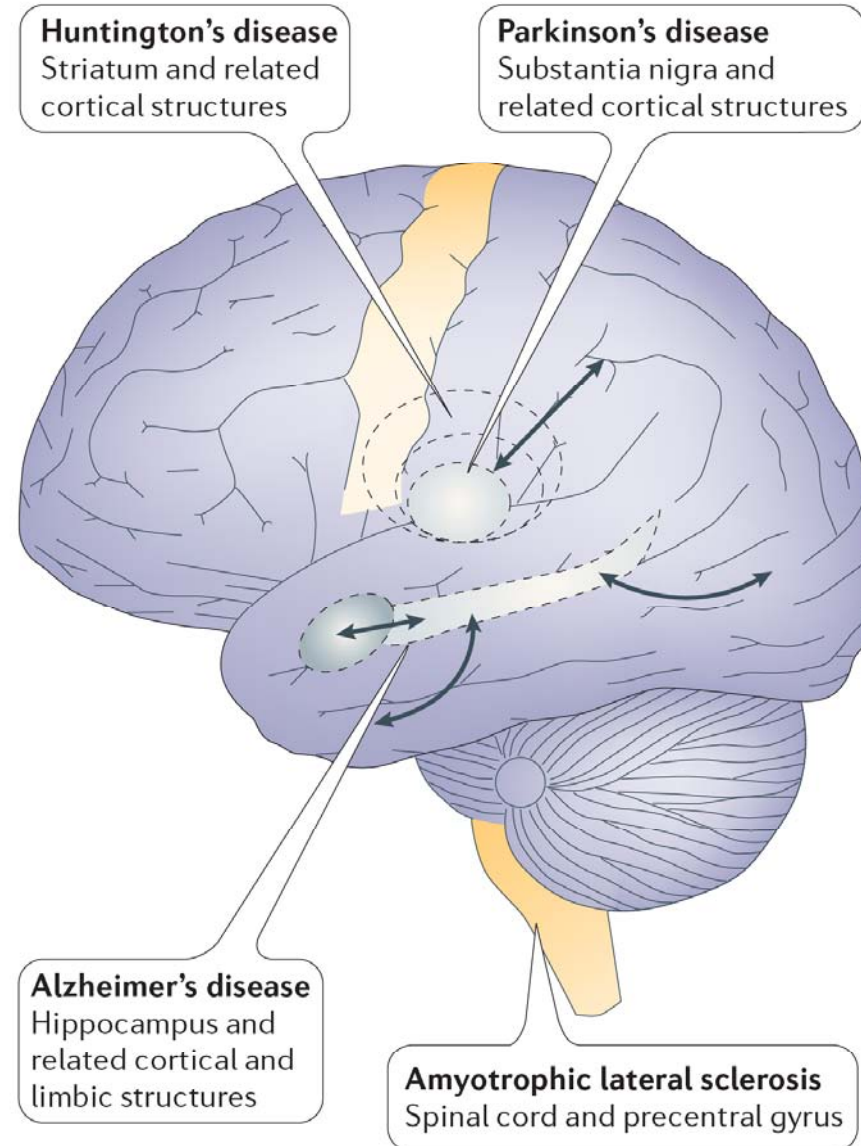
Coreas, Esclerosis lateral amiotrófica, otras.

Problemas frecuentes. Curso crónico y muy invalidante.

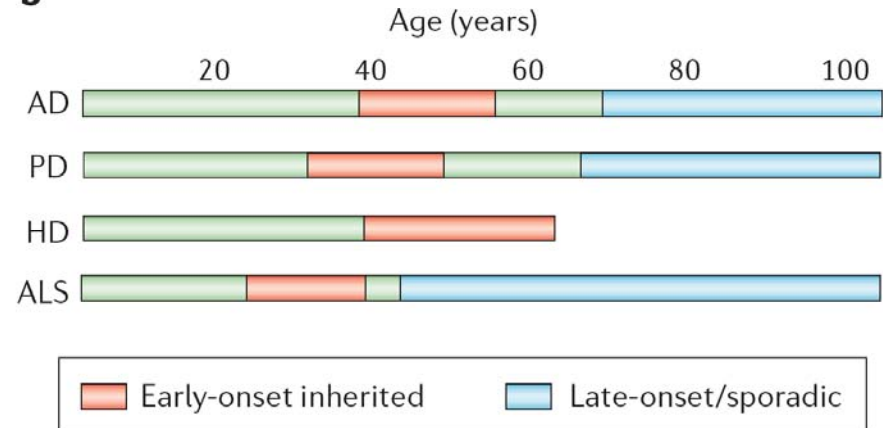
Alto coste personal (enfermo y familiares), social y sanitario

El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para las enfermedades neurodegenerativas esporádicas

a



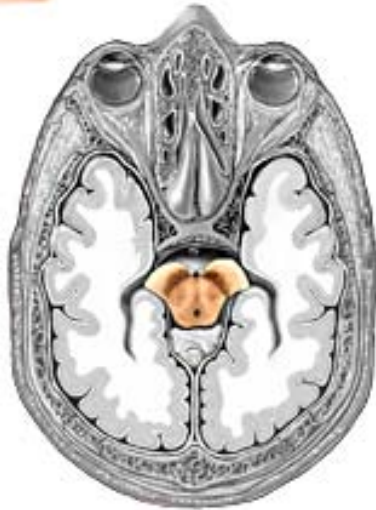
b



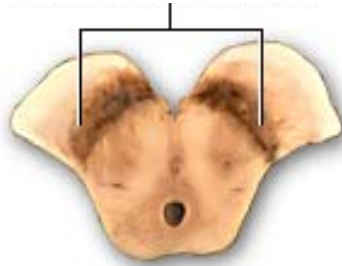
Envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas

- *¿Es el envejecimiento y la neurodegeneración una asociación evitable?*
- *¿Se puede prevenir o tratar las enfermedades neurodegenerativas?*
- *¿Es posible combatir y retardar el envejecimiento cerebral?*

Lesiones en la enfermedad de Parkinson



Substancia negra



Desaparición de la
substancia negra en
enfermos parkinsonianos



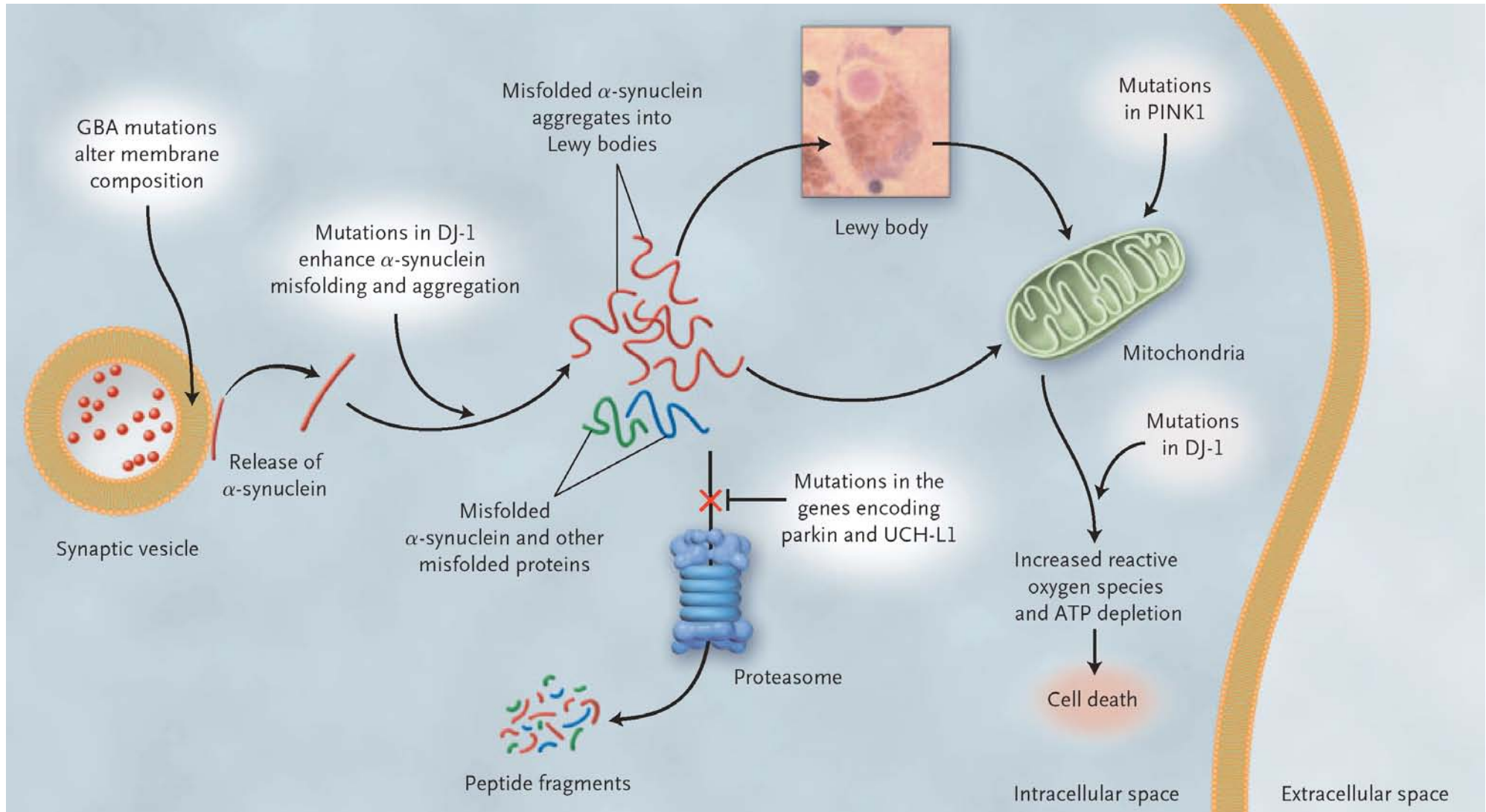
Temblor, rigidez,
bradiquinesia



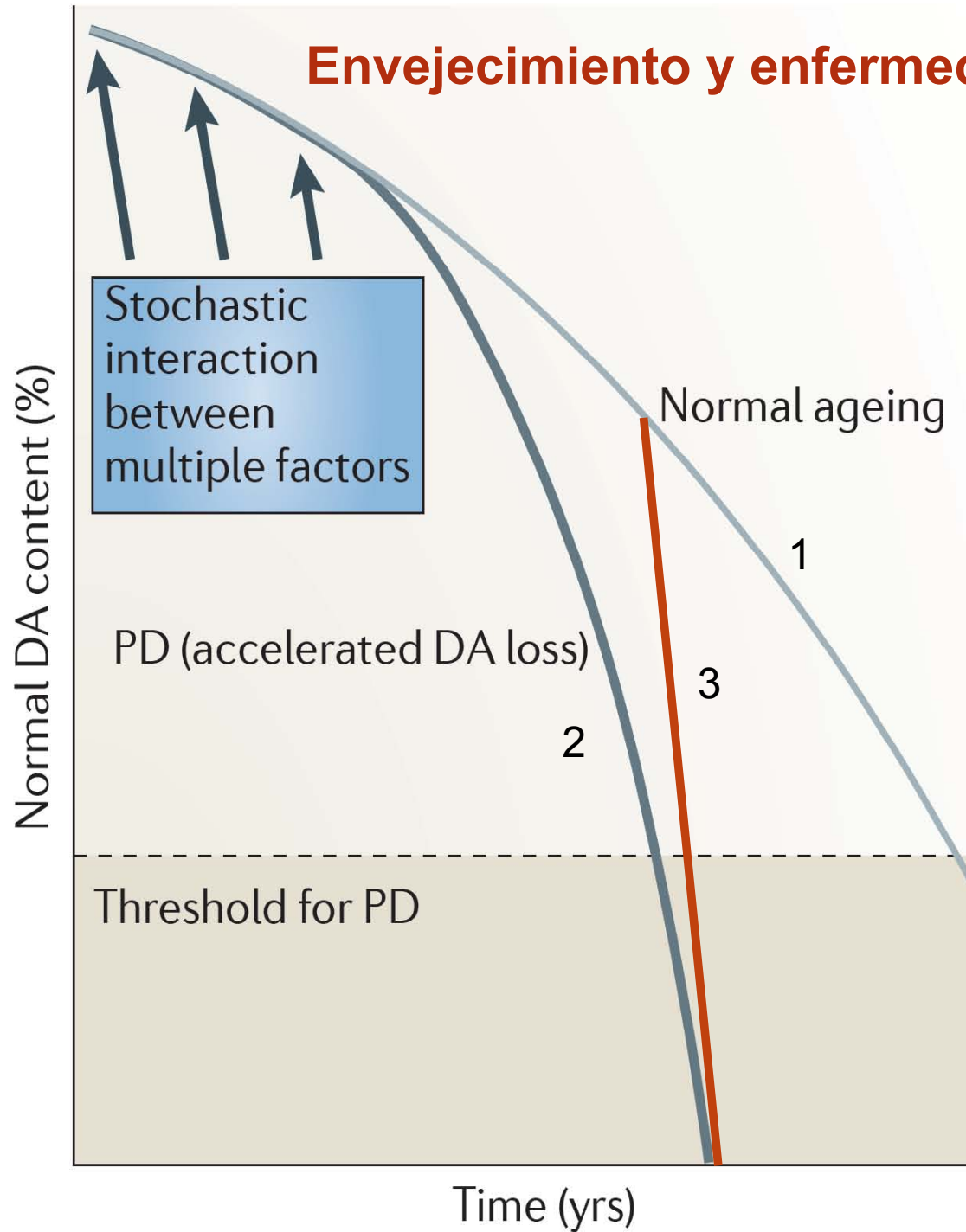
Cuerpos de Lewy



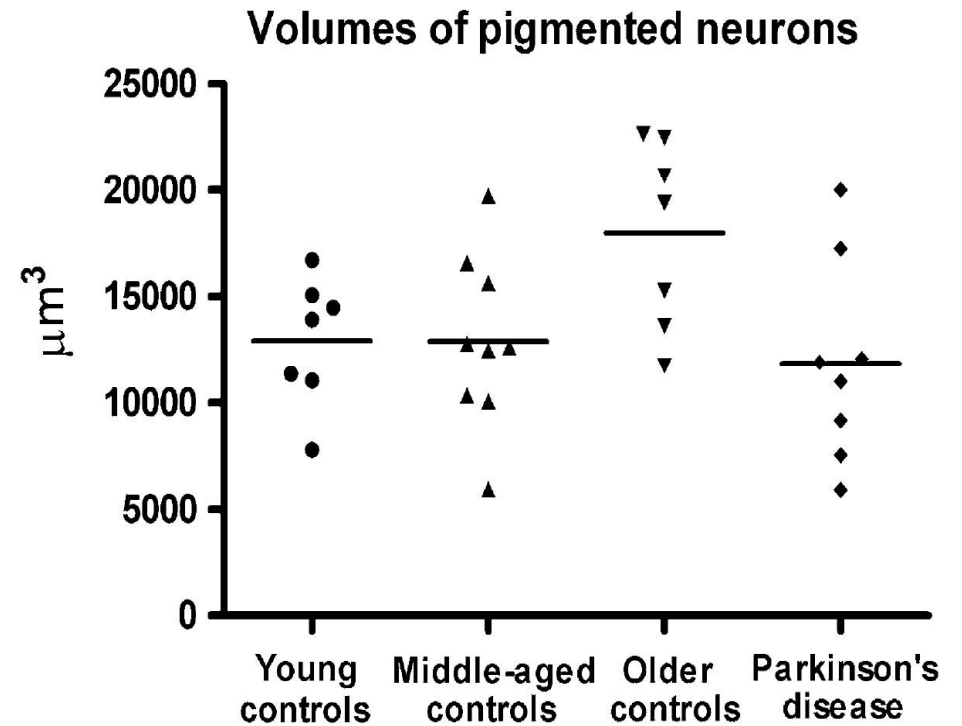
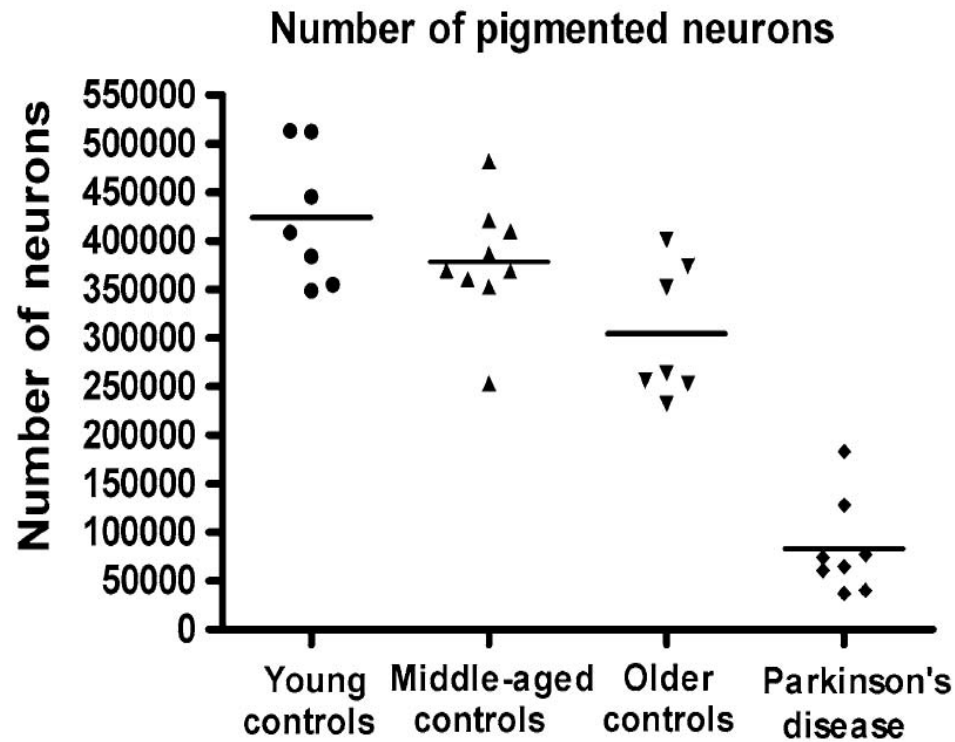
Patogenia de la enfermedad de Parkinson



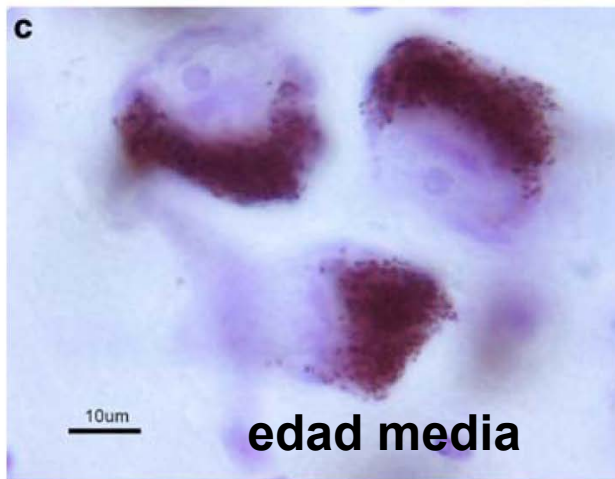
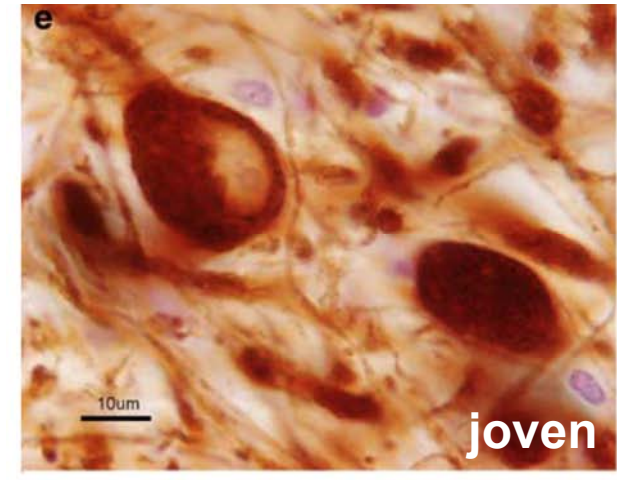
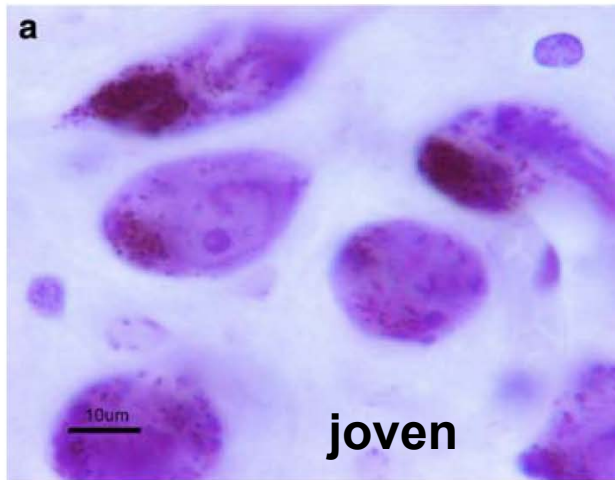
Envejecimiento y enfermedad de Parkinson



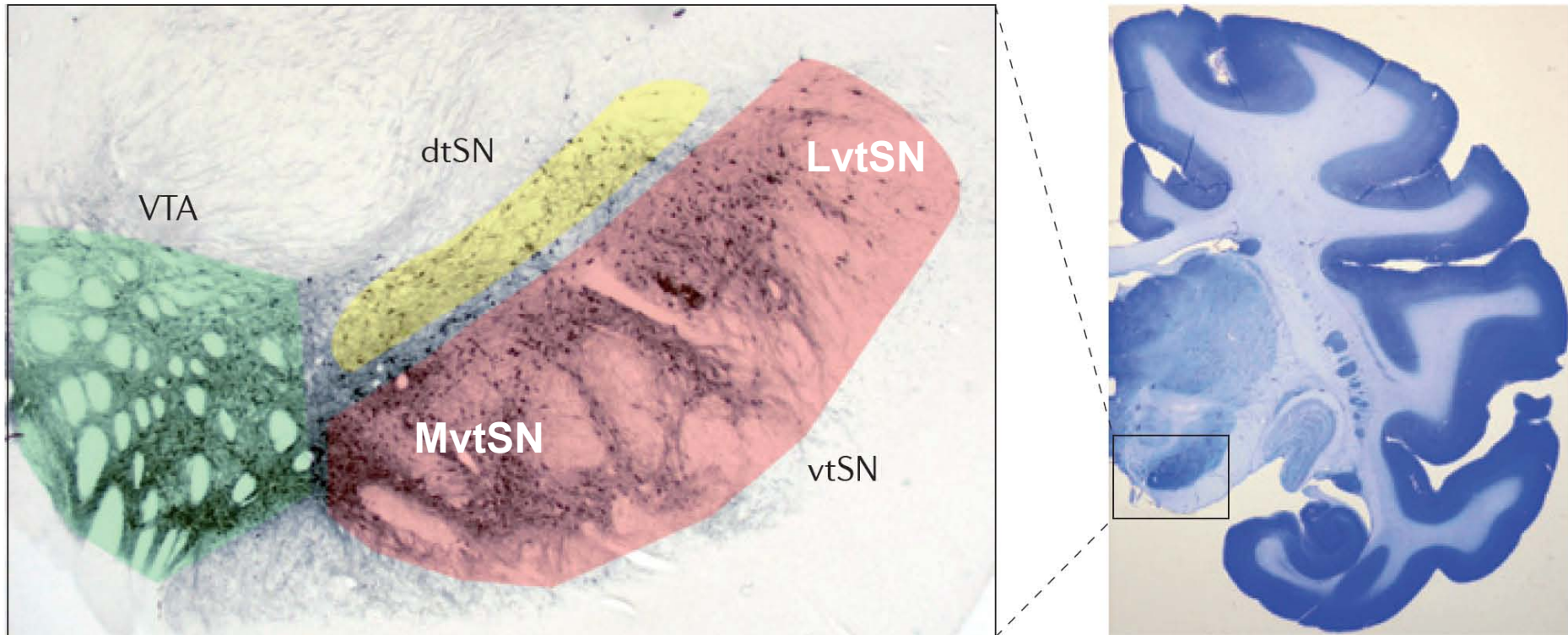
Cambios en el número y tamaño de las células de la sustancia negra con el envejecimiento y en la enfermedad de Parkinson



Cambios en el tamaño de las células de la sustancia negra con el envejecimiento y en la enfermedad de Parkinson



Pérdida neuronal en la sustancia negra con el envejecimiento y en la enfermedad de Parkinson

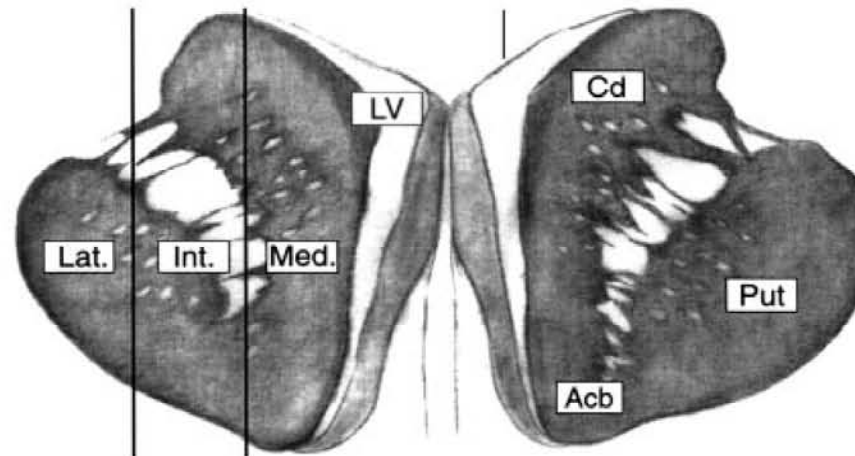


Casos controles (pérdida neuronal con la edad lineal)
dtSN (7%), MvtSN (5%), LvtSN (2%)

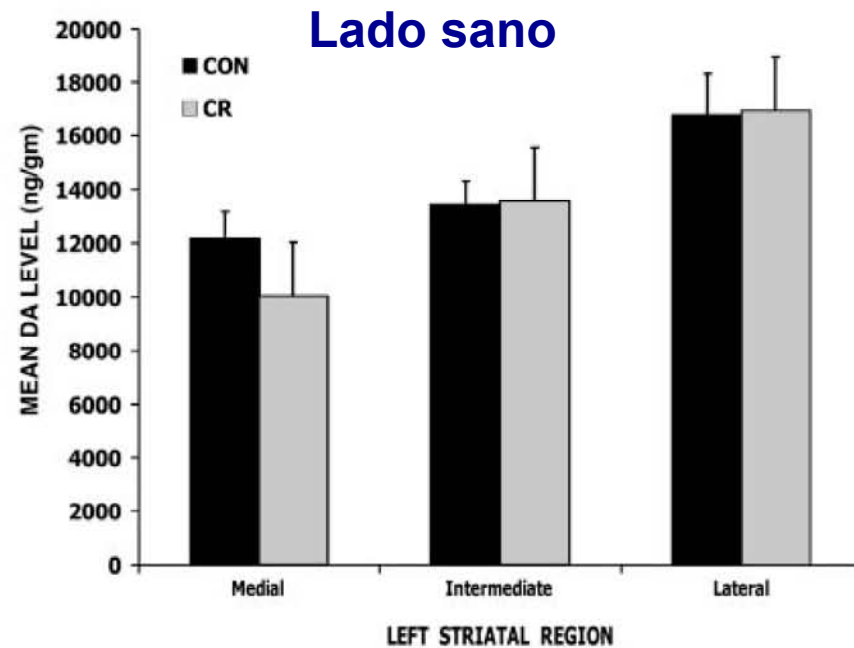
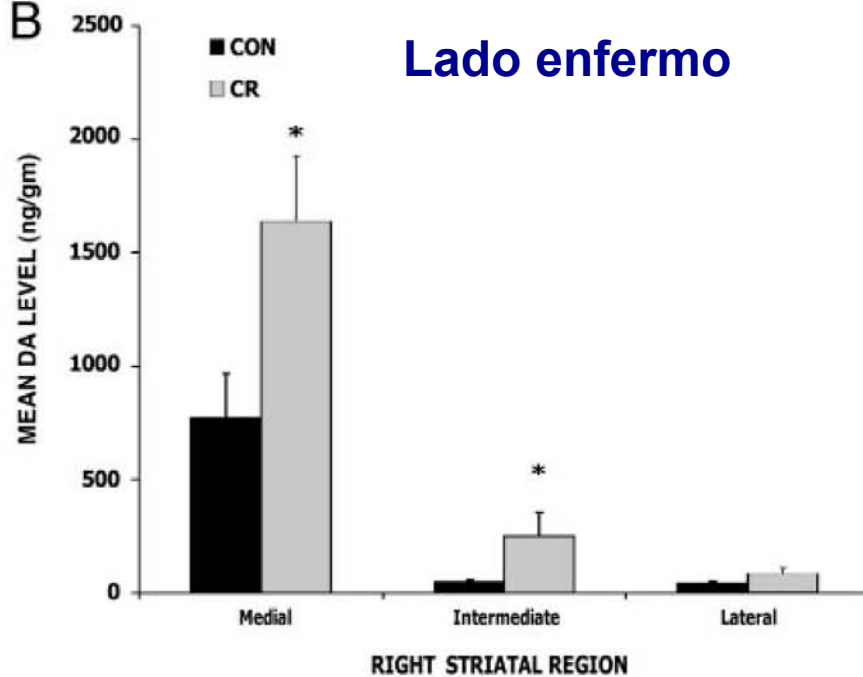
Enfermos de Parkinson (pérdida neuronal exponencial)
dtSN (56%), MvtSN (71%), LvtSN (91%)

Parkinsonismo inducido por MPTP en monos normales (CON) y con restricción calórica (CR)

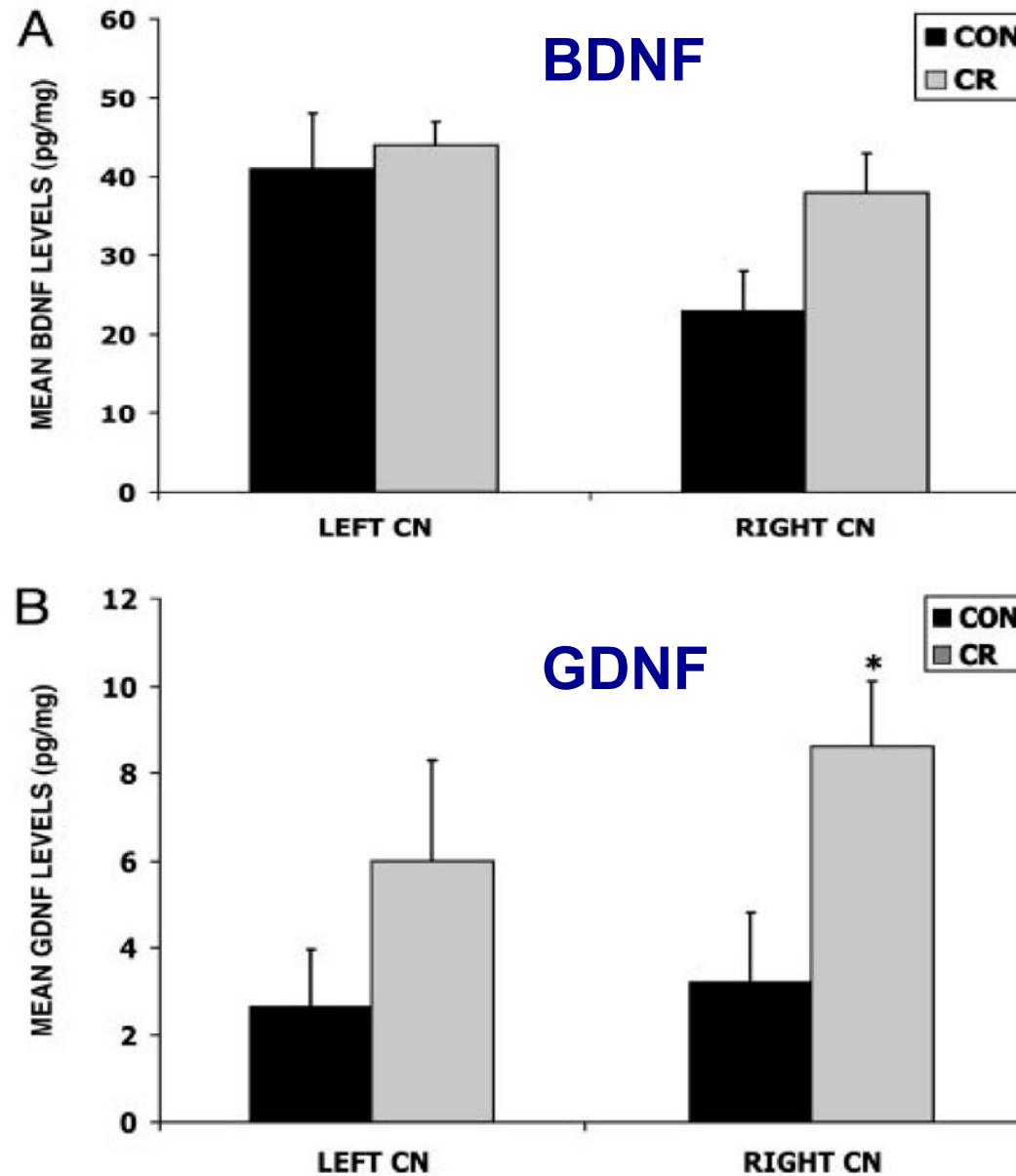
A



B



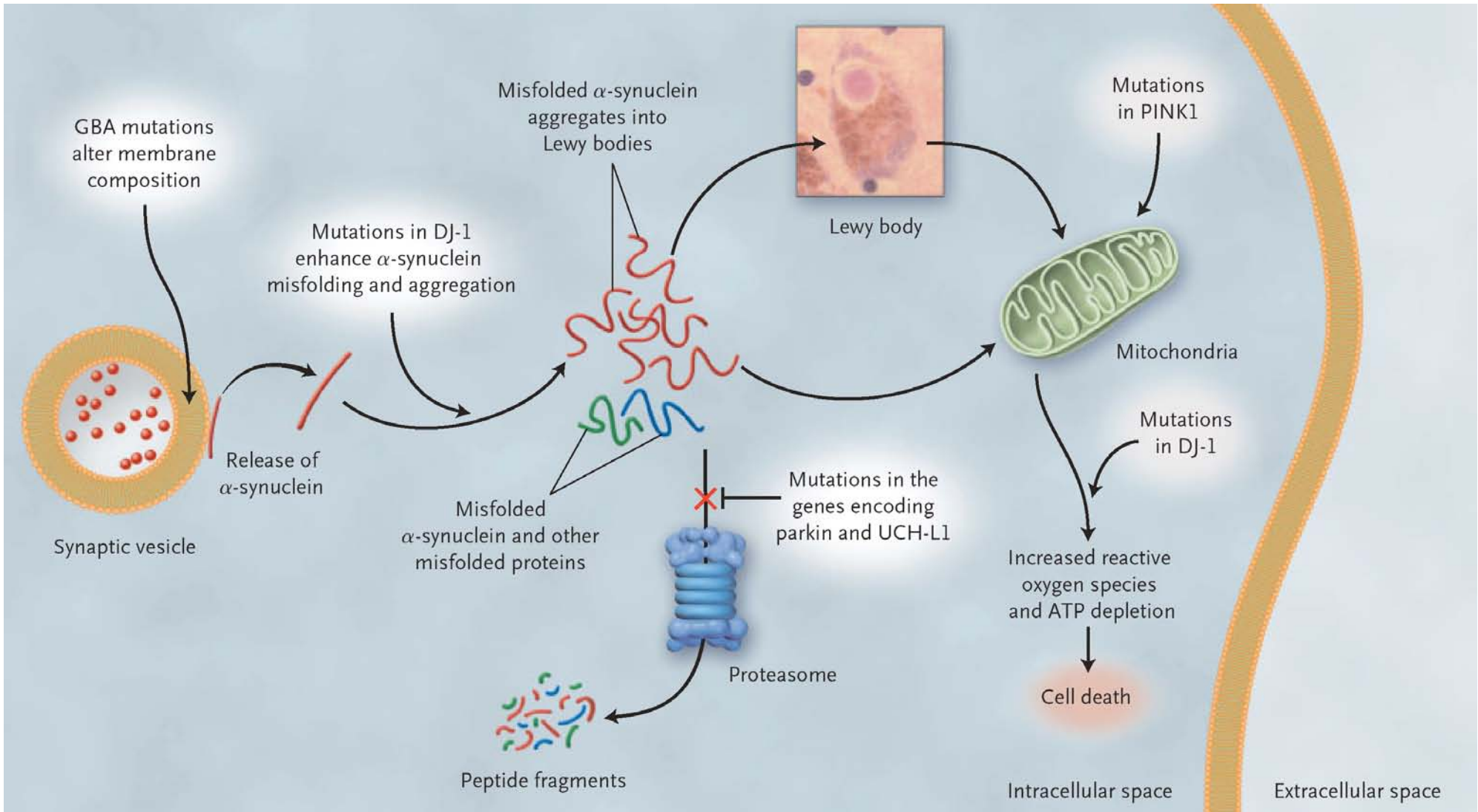
Niveles cerebrales de los factores neurotróficos BDNF y GDNF en monos con alimentación normal (CON) y con restricción calórica (CR)



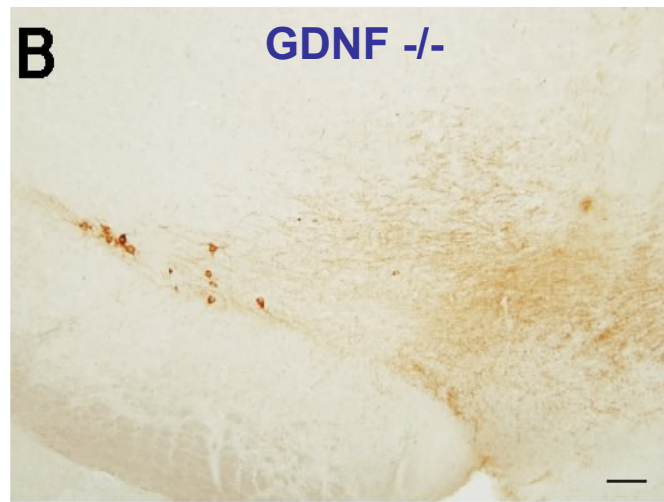
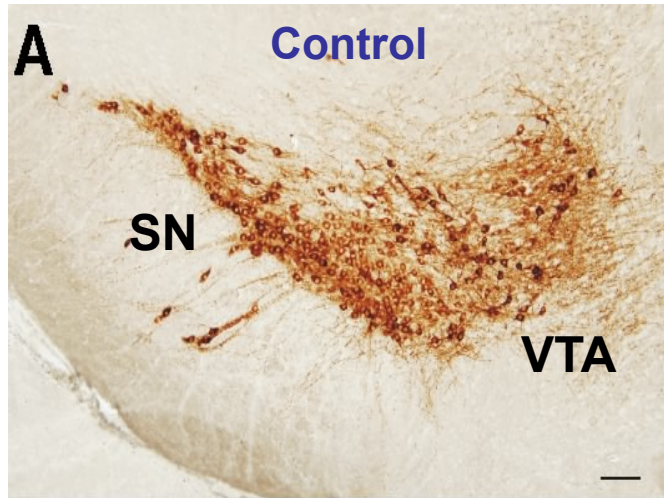
Envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas

- *¿Es el envejecimiento y la neurodegeneración una asociación evitable?*
- *¿Se puede prevenir o tratar las enfermedades neurodegenerativas?*
- *¿Es posible combatir y retardar el envejecimiento cerebral?*

Investigación en mecanismos patogénicos de la enfermedad de Parkinson. Nuevas terapias



Muerte neuronal selectiva en animales sin el factor neurotrófico GDNF

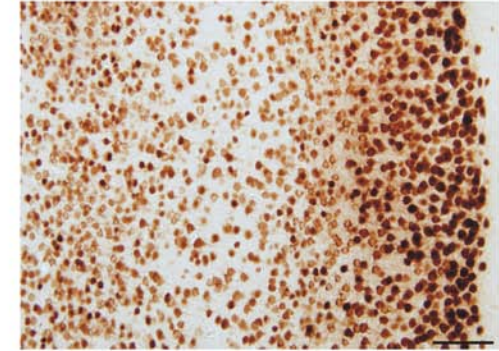
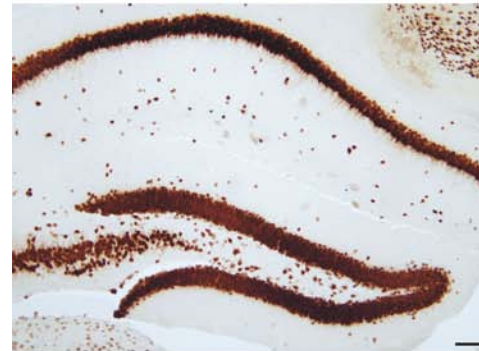


C

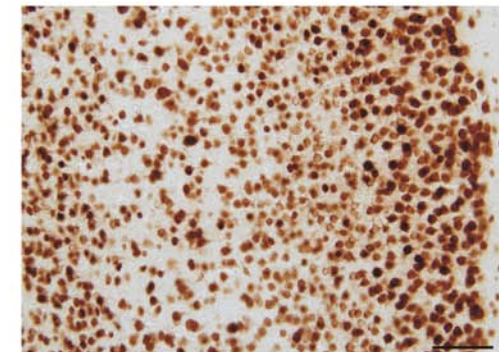
Hippocampo

Corteza cerebral

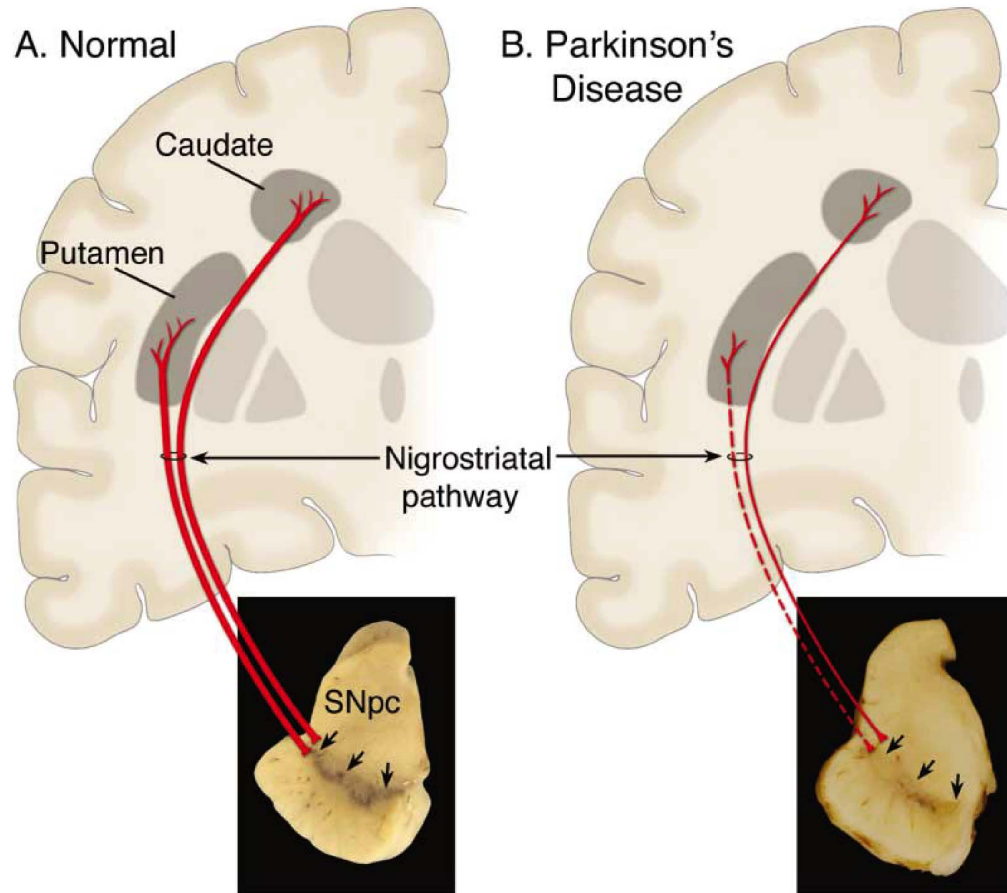
Control



GDNF^{ko}



Neurotrofismo y enfermedad de Parkinson



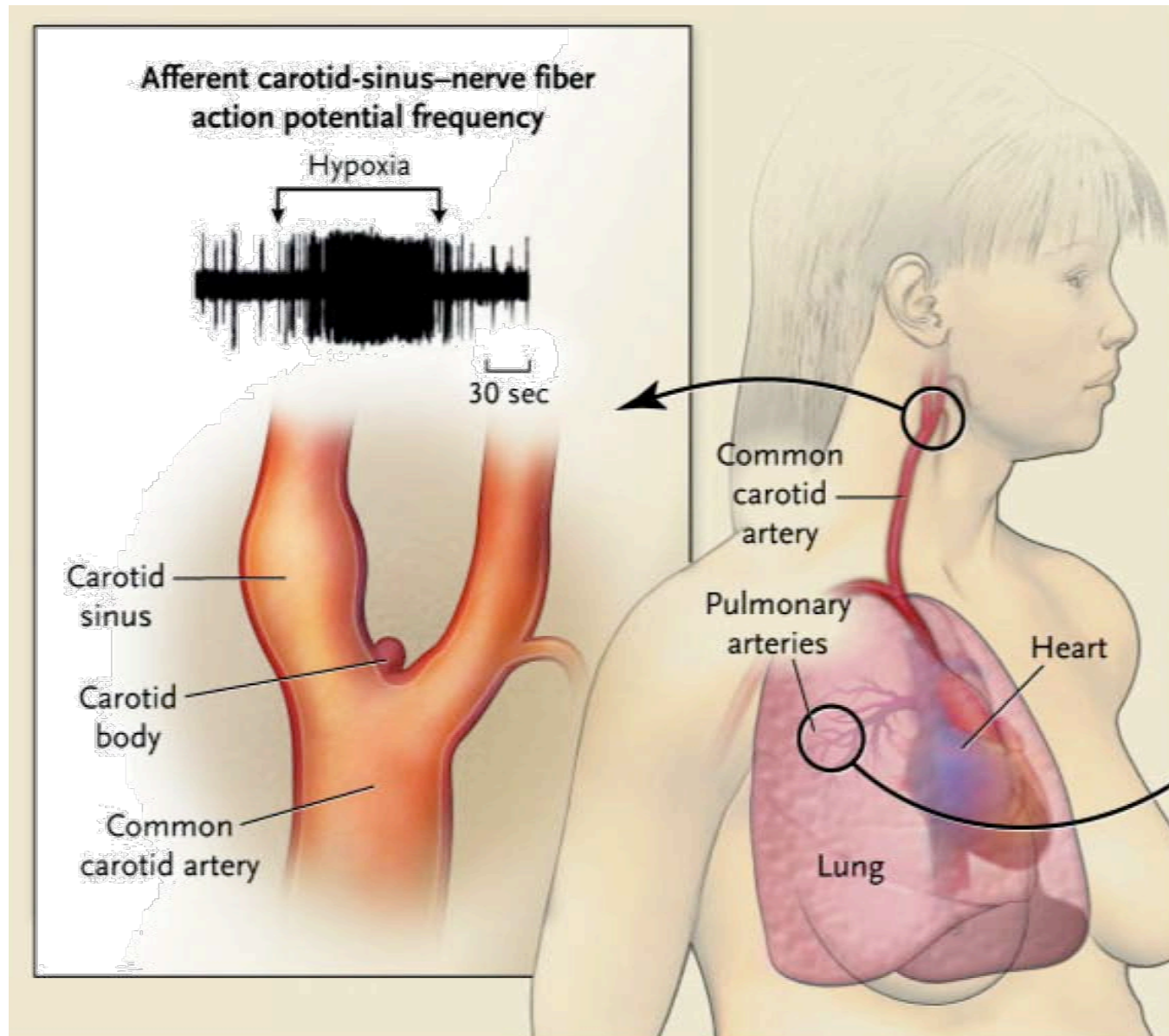
C. Tremor-rigidity-bradykinesia
(*Shaking palsy*)



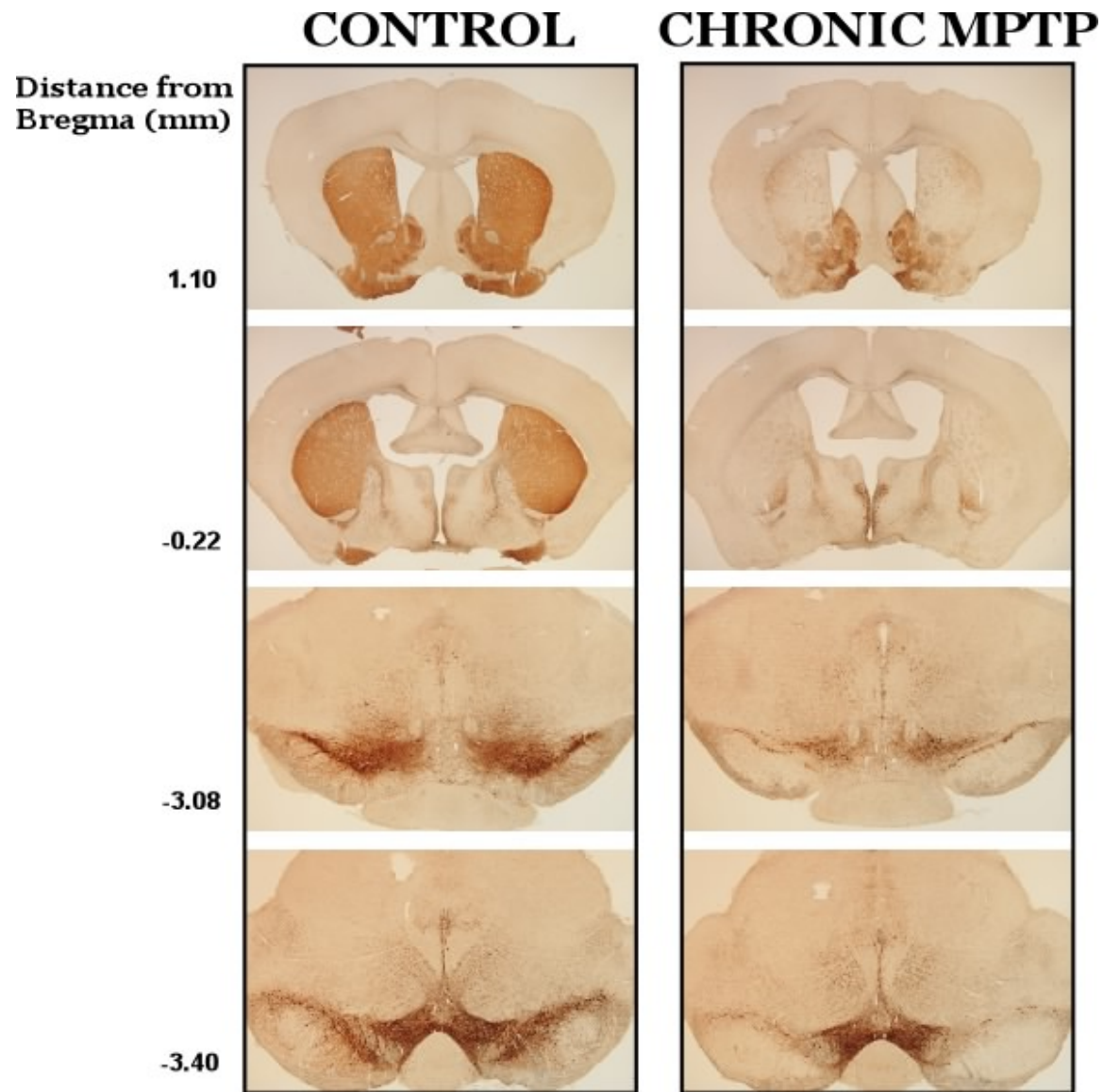
Administración intraestriatal de GDNF en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson



El cuerpo carotídeo humano

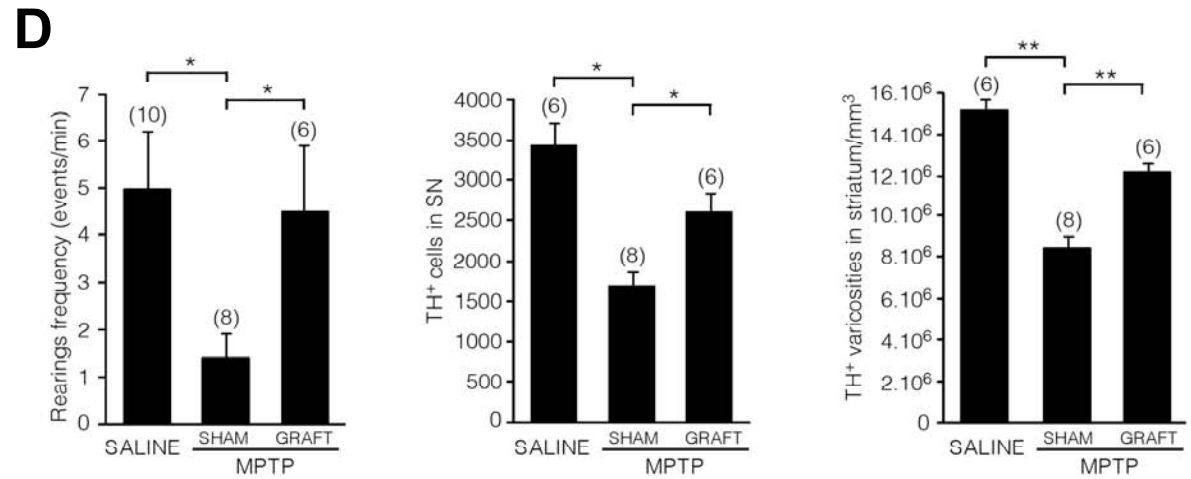
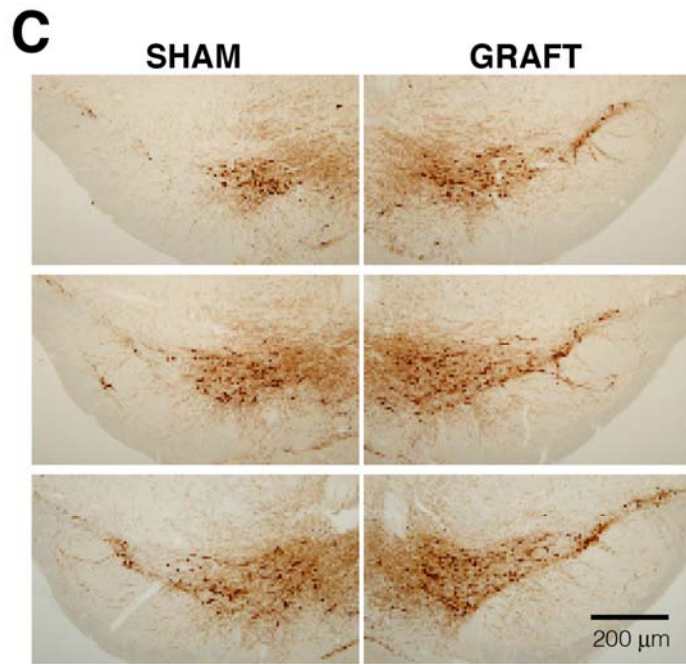
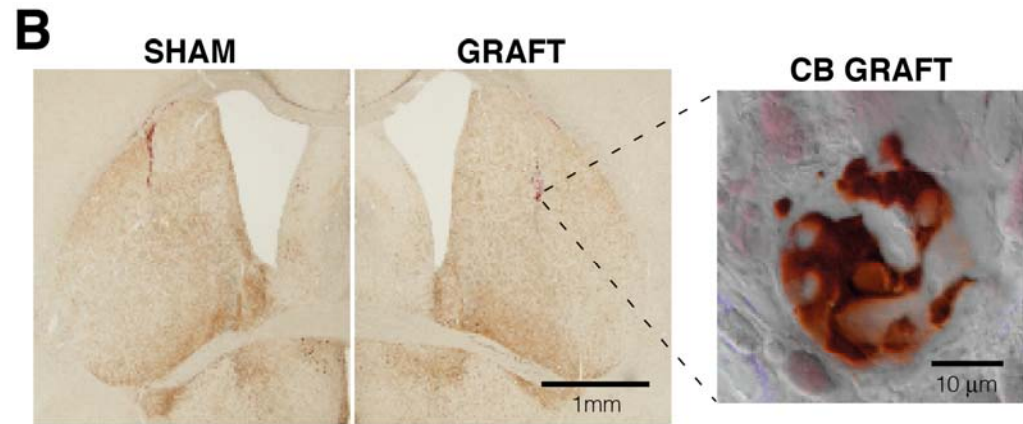
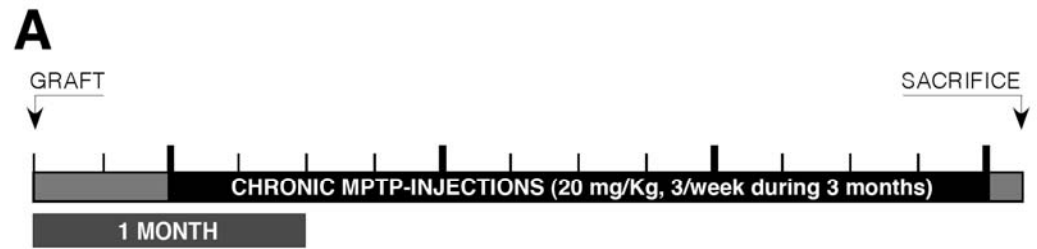


Chronic mouse parkinsonian MPTP model

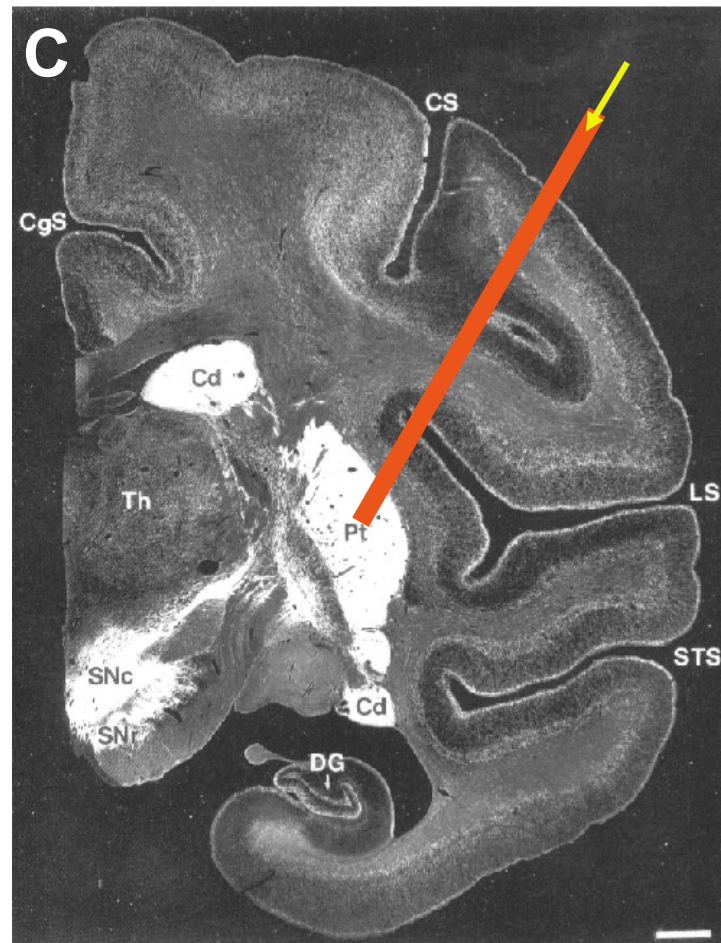
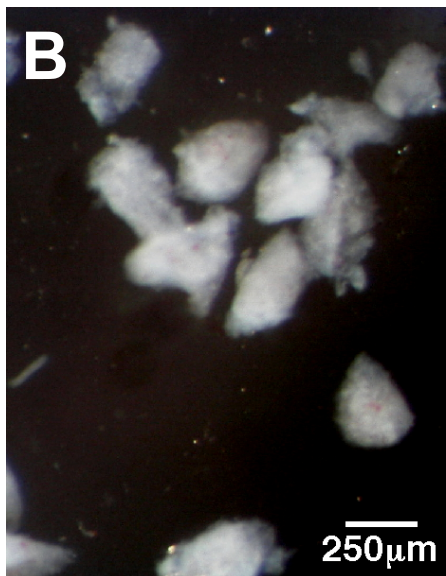
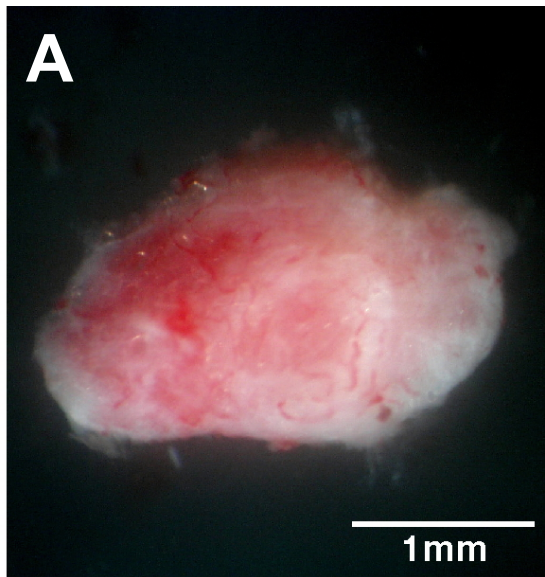


Carotid body transplants in chronic mouse parkinsonian MPTP model

Histological and functional recovery



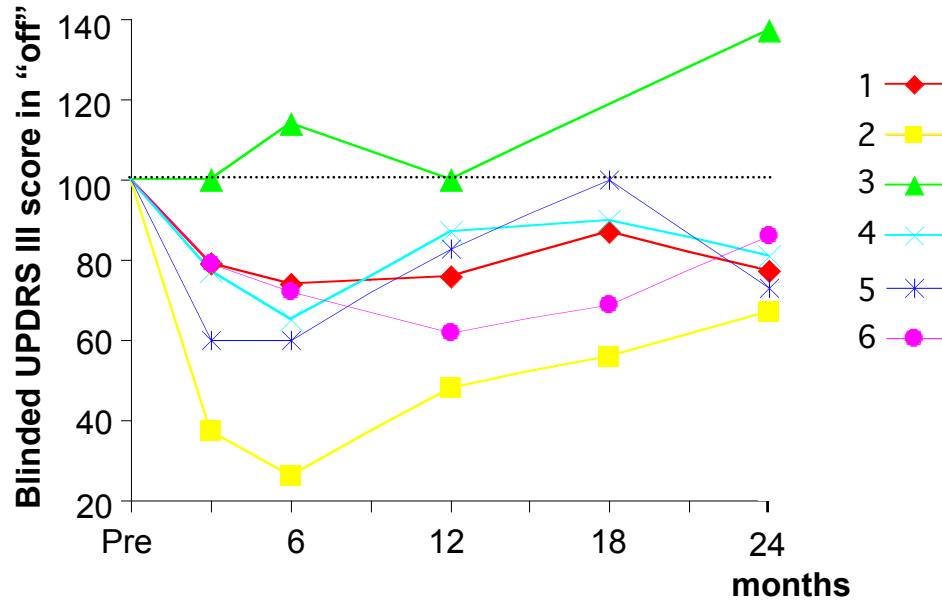
Autotrasplante de agregados celulares de cuerpo carotídeo en enfermos de Parkinson



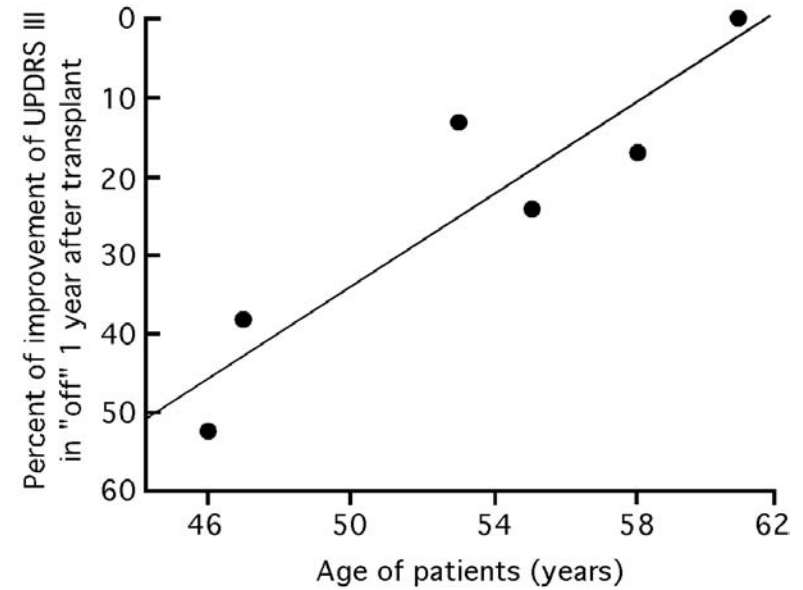
Resultados clínicos de los pacientes trasplantados con cuerpo carotídeo. Factores pronósticos

A

3 years: 15% to 48% (n=3)



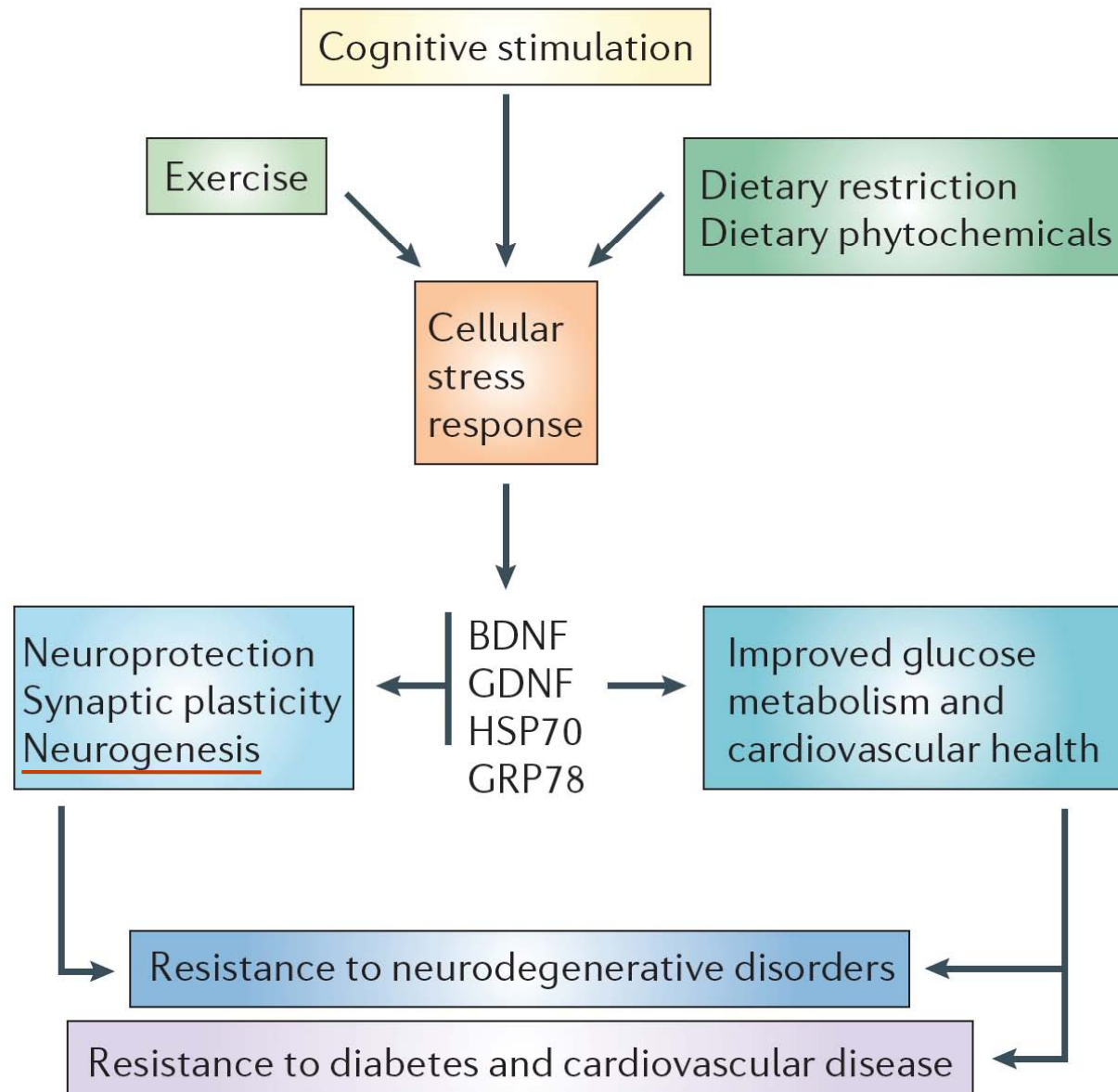
B



Envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas

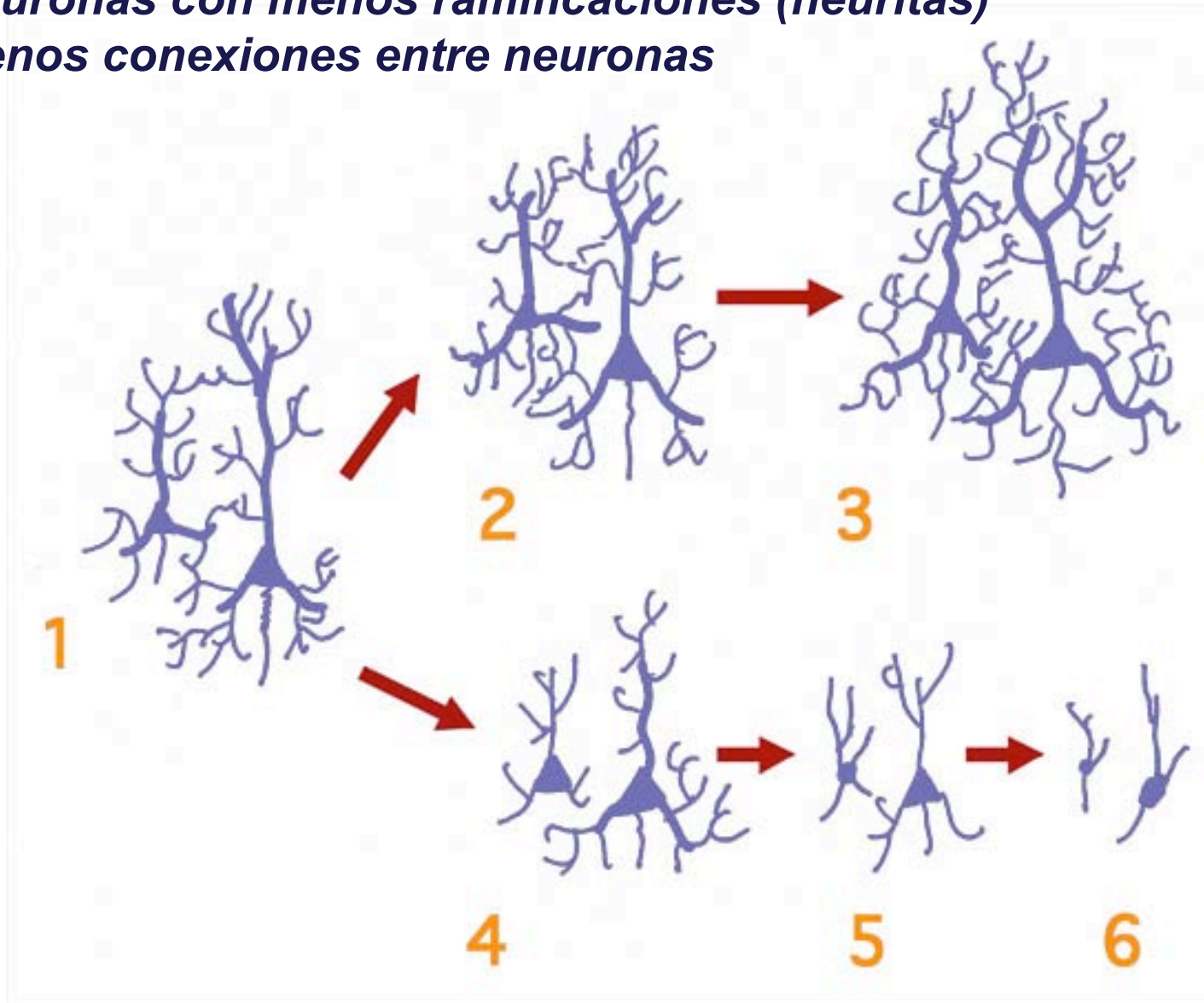
- *¿Es el envejecimiento y la neurodegeneración una asociación evitable?*
- *¿Se puede prevenir o tratar las enfermedades neurodegenerativas?*
- *¿Es posible combatir y retardar el envejecimiento cerebral?*

Bases científicas de una vida “sana” que retarde el envejecimiento cerebral



Envejecimiento neuronal

- *Pérdida de neuronas*
- *Neuronas con menos ramificaciones (neuritas)*
- *Menos conexiones entre neuronas*

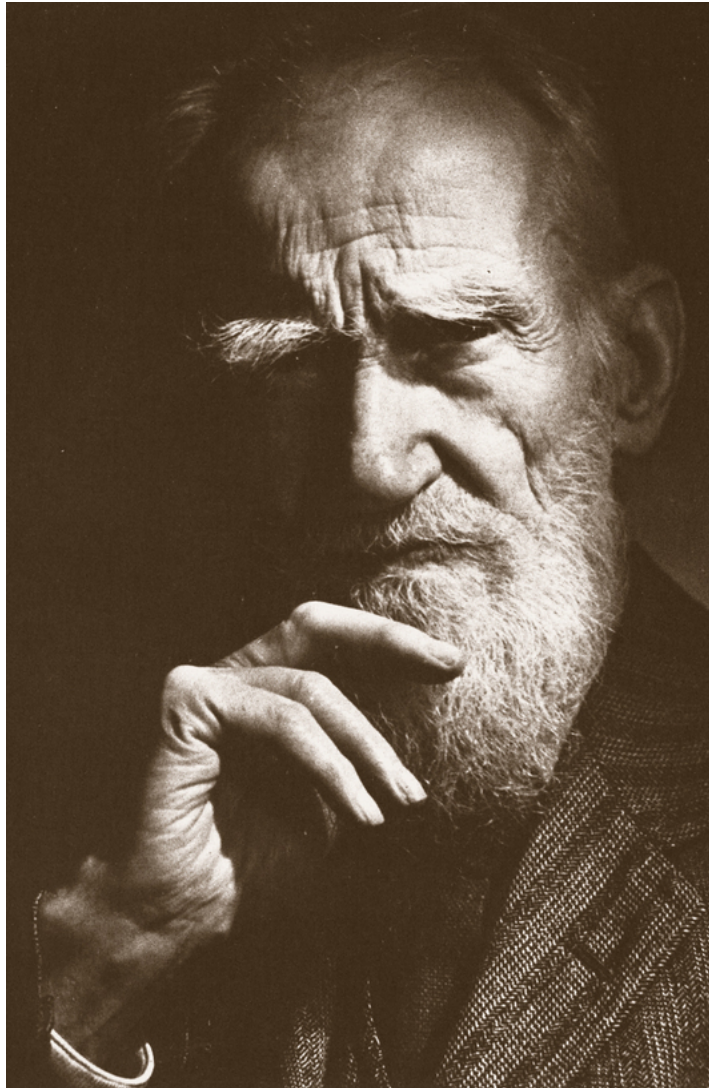


¿Será posible envejecer en estado de salud cerebral?

Concepto de **“esperanza de salud”** frente a **“esperanza de vida”**

“healthspan” frente a *“lifespan”*

¿Será posible alargar la vida más de 100 años sin neurodegeneración?



George Bernard Shaw