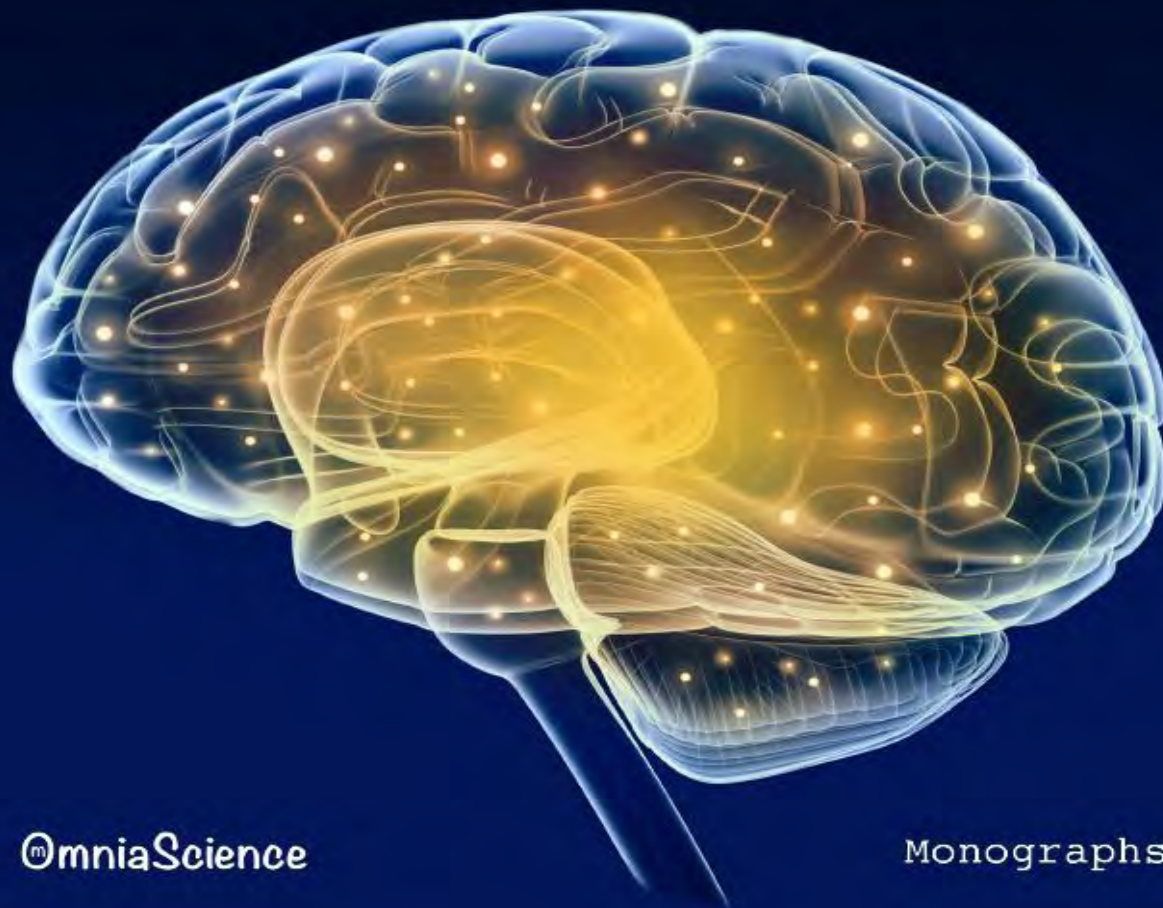



Neuroprotección en enfermedades neuro y heredo degenerativas

Editor: Julio César García Rodríguez



OmniaScience

Monographs



Neuroprotección en Enfermedades Neuro y Heredo Degenerativas constituye un impostergable compromiso con la comunidad hispano hablante, de ofrecer una obra realizada por un grupo de neurocientíficos del denominado "El Nuevo Mundo y por notables científicos europeos, los cuales son buenos ejemplos de la globalización que hoy caracteriza la búsqueda de la verdad por la comunidad científica en el siglo XXI de la era moderna.

El libro, integra la visión y acciones a desarrollar en concordancia con el estado del arte tendiente a enfrentar el ancestral reto, no resuelto hasta hoy, de prevenir o curar las enfermedades relacionadas con nuestro cerebro.

Esta obra, está dirigida a estudiantes y profesionales ligados directa o indirectamente a la salud humana tales como: médicos, profesionales de la enfermería, biólogos, genetistas, farmacéuticos y otros. Lo cual, no excluye a personas interesadas por esa fascinante frontera del conocimiento humano que es nuestro cerebro y las enfermedades a las que nos enfrentamos durante el proceso del envejecimiento humano.

Índice

PREFACIO	
J.C. García Rodríguez.....	7
CAPÍTULO 1: ESTRATEGIAS NEUROPROTECTORAS INNOVADORAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: EL EJEMPLO DE NUEVAS FORMULACIONES DE ERITROPOYETINA Y EL RECEPTOR SIGMA-1 AGONISTAS	
M. Tangui, J.C. García Rodríguez.....	11
CAPÍTULO 2: MECANISMOS MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: CAUSAS GENÉTICAS Y “ESPORÁDICAS”	
F. Wandosell.....	33
CAPÍTULO 3: DE LA NEUROPROTECCIÓN A LA NEURORESTAURACIÓN. EVIDENCIAS DE LAS POTENCIALIDADES DE LA NEURO-ERITROPOYETINA (NEURO-EPO)	
Y. Rodríguez Cruz, A. García Fariñas, D. Amaro Gonzalez, J.C. García Rodríguez.....	53
CAPÍTULO 4: LA APLICACIÓN DE BIOMARCADORES A LA BÚSQUEDA DE NUEVAS FARMACOTERAPIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	
A. Villarreal, L.A. Gómez, S. Grajales, R. Arrue, G. Carrillo-Pujol, F. Ferro, J. Rao, G.B. Britton.....	79
CAPÍTULO 5: PROCESO INFLAMATORIO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. PAPEL DE LAS CITOQUINAS	
J.M. Rubio Pérez, J.M. Morillas Ruiz.....	121
CAPÍTULO 6: ESTRÉS OXIDATIVO / NITRO-OXIDATIVO COMO BLANCO TERAPÉUTICO EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	
G.V. López González, W. Porcal Quinta.....	157
CAPÍTULO 7: OTOTOXICIDAD, OTOPROTECCIÓN, AUTODEFENSA Y REGENERACIÓN DEL OÍDO INTERNO	
M.A. Hyppolito.....	191
CAPÍTULO 8: ANGIOGLIONEURINAS Y ENRIQUECIMIENTO AMBIENTAL: UNA PROMETEDORA ALIANZA PARA LA RESTAURACIÓN DEL CEREBRO	
J.V. Lafuente, C. Requejo, H. Bengoetxea, N. Ortuzar, S. Bulnes.....	209
CAPÍTULO 9: EFECTO NEUROPROTECTOR DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN ANESTESIA GENERAL	
E. Montero Cabrera.....	257

**Estrategias neuroprotectoras innovadoras
en la enfermedad de Alzheimer:
El ejemplo de nuevas formulaciones de eritropoyetina
y el receptor sigma-1 agonistas**

MAURICE TANGUI¹

JULÍO CÉSAR GARCÍA RODRÍGUEZ²

¹ Universidad Montpellier 2, Inserm U. 710, EPHE, 34095 Montpellier, Francia.

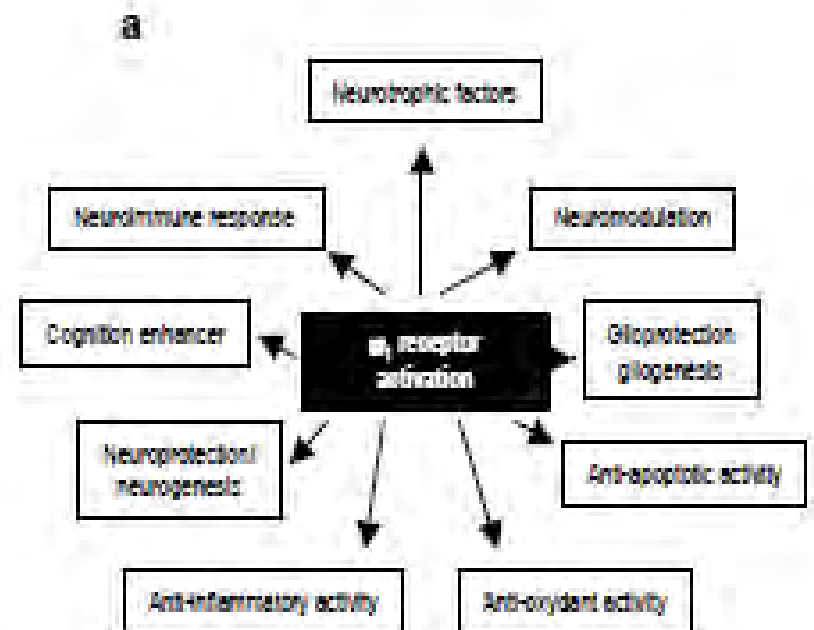
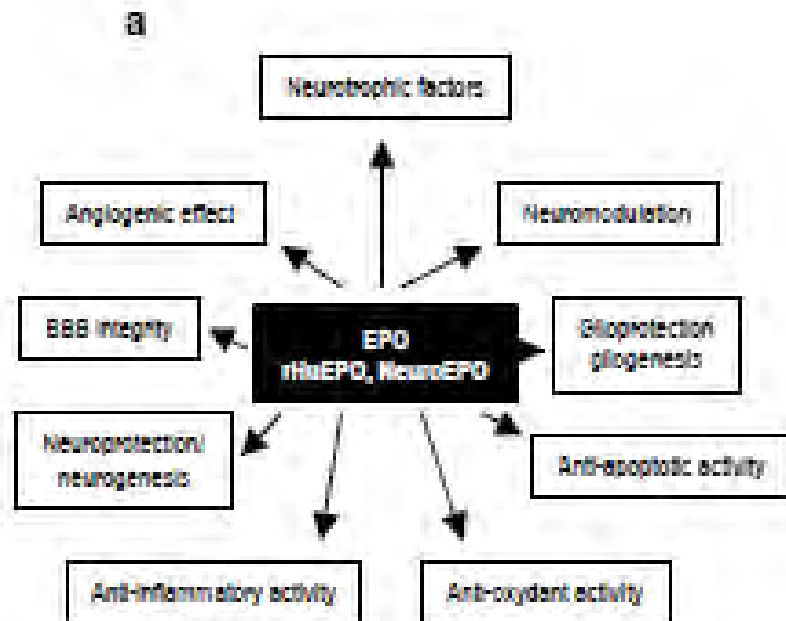
² Coordinador para Ciencias de la Vida y Nanoseguridad, Oficina del Asesor Científico;

Consejo de Estado, La Habana, Cuba.

juliocesar.neurotox@gmail.com

Conclusiones y perspectivas

Nuevas estrategias dirigidas a promover los sistemas endógenos de neuroprotección



Tanto la NeuroEPO como los ligandos σ_1 , selectivos o combinados, se prueban actualmente usando tratamientos crónicos en modelos transgénicos de AE para obtener una visión amplia y consecuente de la actividad neuroprotectora. Serán llevados a ensayos clínicos en un futuro próximo. La ANAVEX2-73 ya completó la fase I, mostrando una amplia ventana terapéutica.

Mecanismos moleculares de la enfermedad de Alzheimer: Causas genéticas y “esporádicas”

FRANCISCO WANDOSELL

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa

CSIC/UAM & CIBERNED

Universidad Autónoma de Madrid

C/ Nicolás Cabrera, 1; Cantoblanco; Madrid 28049; España.

fwandosell@cbm.uam.es

Conclusiones y perspectivas

Creemos que el estudio más exhaustivo de los pacientes “esporádicos” sería fundamental para entender mejor la base de la patología en esta población que es casi el 90%, para así poder proponer una hipótesis nueva o complementaria a la teoría amiloidogénica.

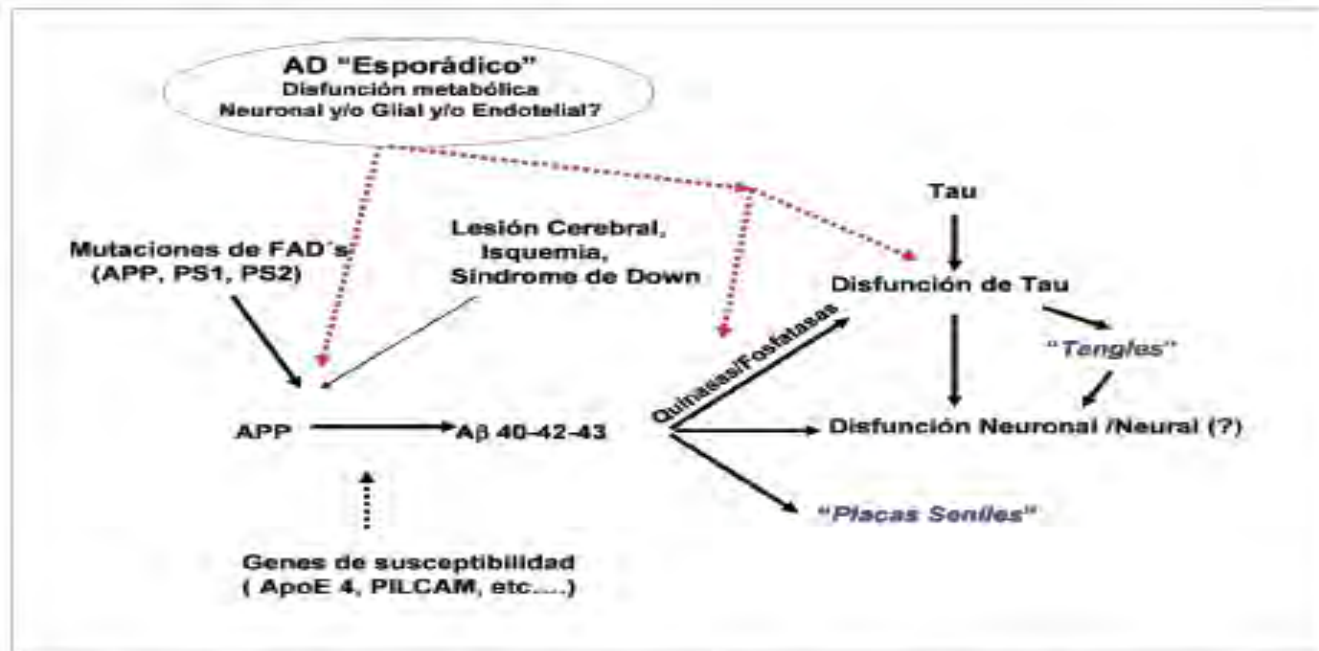


Figura 3: Representación esquemática de la Hipótesis Amiloidogénica y algunas de las posibles formas de asociar las modificaciones que se podrían iniciar en la "patología esporádica".

Hay una corriente de opinión que sugiere que si Alzheimer no es una única patología sino un grupo de síndromes con características finales parecidas pero inicios diferentes, si esta hipótesis se pudiese sustentar mejor la búsqueda de un fármaco único no tendría mayor sentido. Por tanto es obvio proponer que el análisis de terapias combinadas debería de ser una segunda opción muy plausible.

De la Neuroprotección a la Neurorestauración. Evidencias de las Potencialidades de la Neuro-eritropoyetina (Neuro-EPO)

YAMILA RODRÍGUEZ CRUZ¹

ANAÍ GARCÍA FARIÑAS²

DANIEL AMARO GONZALEZ³

JULIO CÉSAR GARCÍA RODRÍGUEZ⁴

¹Médico, Jefe laboratorio de Investigaciones. Departamento de Histología. ICBP "Victoria de Girón".Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Cuba.

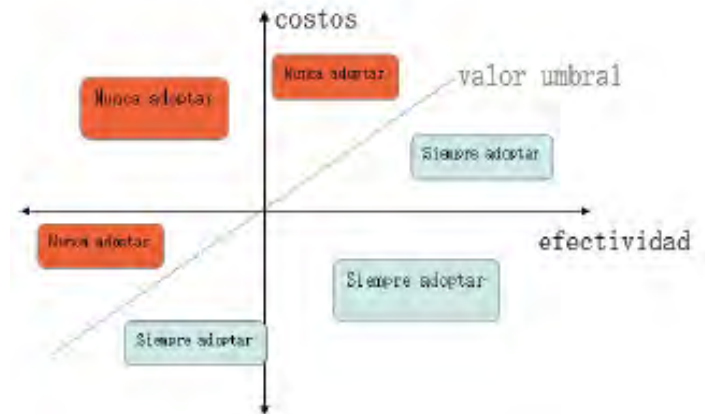
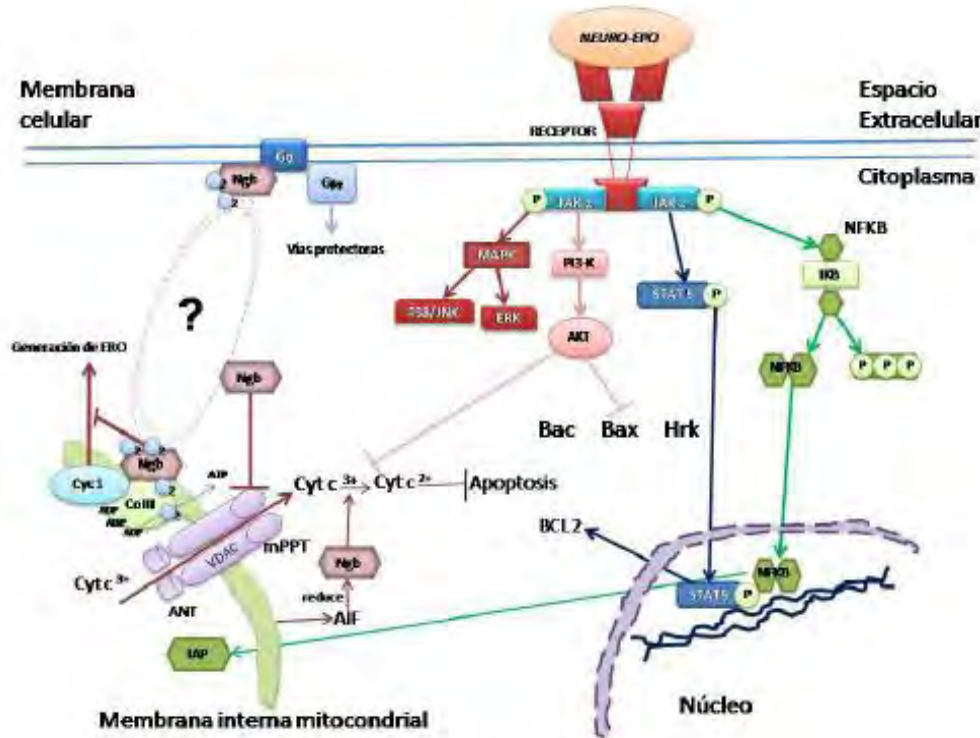
²Licenciada en Ciencias Farmacéuticas, Doctora en Ciencias de la Salud. Escuela Nacional de Salud Pública, Cuba.

³Ingeniero, Doctor en Ciencias Técnicas del Instituto Superior Politécnico de Toulouse, Francia.
Jefe Departamento de Desarrollo de Productos y Formulaciones. Centro de Inmunología Molecular (CIM) La Habana, Cuba.

⁴Bioquímico, Profesor e Investigador Titular, Biotecnólogo de Segundo Nivel, PhD, Doctor en Ciencias de la Salud, Coordinador para Ciencias de la Vida y Notoxicología.
Oficina del asesor Científico. Consejo de Estado, Cuba.

juliocesar.neurotox@gmail.com

Conclusiones y perspectivas



La demostrada eficacia y seguridad de la Neuro-EPO, unida a su aplicación no invasiva permiten un amplio espectro para su aplicación clínica y profiláctica. Estos incluyen la fase aguda de trastornos como la isquemia cerebral a su aplicación en tratamientos crónicos como la enfermedad de Alzheimer o el envejecimiento cerebral.

Los ensayos clínicos, ya iniciados, serán la prueba de concepto que ha de pasar la Neuro-EPO para que pueda alcanzar la categoría no lograda hasta hoy por ningún fármaco desarrollado hasta el presente, que no es otra que la ser conceptualizado como Neuroprotector.

La aplicación de biomarcadores a la búsqueda de nuevas farmacoterapias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

ALCIBIADES VILLARREAL^{1,2}

LEE ANNE GÓMEZ³

SHANTAL GRAJALES¹

ROSA ARRUE⁴

GABRIELA CARRILLO-PUJOL⁴

FRANK FERRO³

JAGANNATHA RAO¹

GABRIELLE B. BRITTON¹

¹ Centro de Neurociencias, Instituto de Investigaciones Científicas
y Servicios de Alta Tecnología (INDICASAT AIP), Panamá.

² Acharya Nagarjuna University, Guntur, Andhra Pradesh, India.

³ Servicio de Geriátrica, Complejo Hospitalario Metropolitano Dr.
Arnulfo Arias Madrid de la Caja de Seguro Social, Panamá.

⁴ Clínica Neurofisiológica, Panamá.

Conclusiones y perspectivas

El proceso de envejecimiento es afectado por múltiples factores, y la investigación hasta la fecha señala que la aplicación conjunta de enfoques basados en múltiples biomarcadores hará posible la detección temprana y la evaluación del tratamiento de la EA.

Tres biomarcadores han sido incluidos en los nuevos criterios diagnósticos para la EA (T-tau, P-tau y A β 1-42) en LCR, y al combinarlos con los biomarcadores estructurales han creado una plataforma adecuada para nuevas líneas de investigación “omics”. Se espera que de estos enfoques surjan nuevos biomarcadores diagnósticos para la EA.

Proceso inflamatorio en la enfermedad de Alzheimer. Papel de las citoquinas

JOSÉ MIGUEL RUBIO PÉREZ

JUANA MARÍA MORILLAS RUIZ

Departamento de Tecnología de la Alimentación y Nutrición,
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica San Antonio de Murcia, España.

jmrubio@ucam.edu

jmmorillas@ucam.edu

Conclusiones y perspectivas

Existe una creciente evidencia científica que sugiere que la inflamación contribuye significativamente en la patogénesis de la EA. La generación y la secreción de mediadores proinflamatorios pueden interactuar con la neurodegeneración en múltiples niveles. Así, las citoquinas proinflamatorias no sólo contribuyen a la muerte neuronal, sino que también pueden influir en las vías neurodegenerativas clásicas tales como el procesamiento de APP y la fosforilación de τ .

La liberación de mediadores antiinflamatorios puede antagonizar, en parte, la acción de los mediadores proinflamatorios que, en última instancia, conducen a la enfermedad crónica. Así, estudios futuros deben determinar si el curso de la EA puede ser influenciado por las estrategias de tratamiento antiinflamatorias, y si las nuevas estrategias clínicas para analizar la neuroinflamación temprana en el cerebro humano son necesarias para mejorar la manera de supervisar y controlar las estrategias de tratamiento que están dirigidas a los mecanismos inflamatorios.

Estrés oxidativo / nitro-oxidativo como blanco terapéutico en enfermedades neurodegenerativas

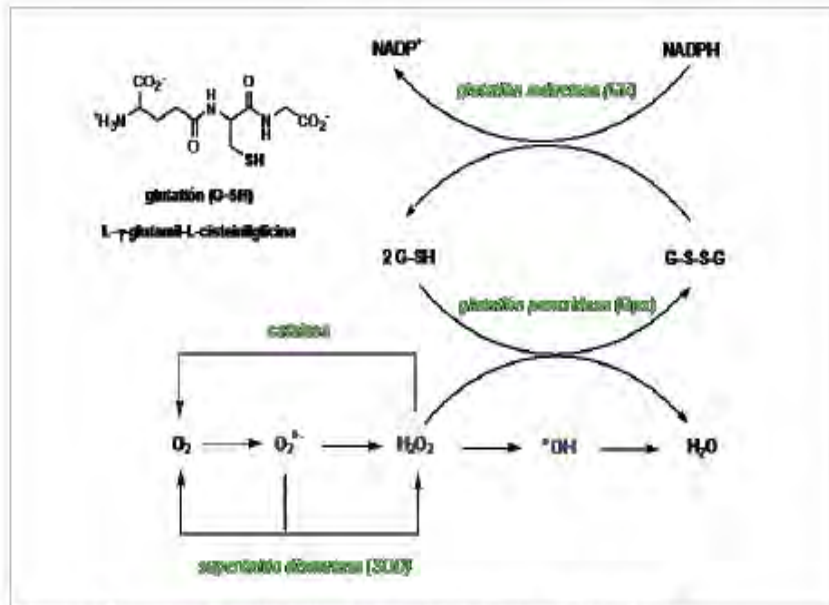
DRA. GLORIA VIRGINIA LÓPEZ GONZÁLEZ

DR. WILLIAMS PORCAL QUINTA

Grupo de Química Medicinal, Departamento de Química Orgánica, Facultad de
Química-Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay.

wporcal@gmail.com

Conclusiones y perspectivas



Esquema 3. Mecanismo de acción antioxidante por parte de catalasa, SOD, GR y Gpx:

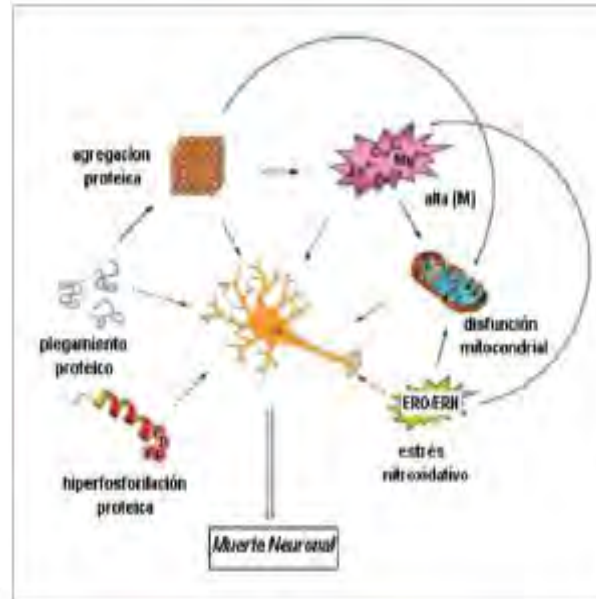


Figura 1. Eventos multifactoriales que conducen a la muerte neuronal. Adaptado de Referencia [34].

Diversas especies reactivas se encuentran implicadas en procesos fisiopatológicos de numerosas enfermedades. En este sentido, el sistema nervioso central (SNC) representa un blanco particularmente susceptible al daño producido por especies reactivas. Así, el estrés oxidativo y nitro-oxidativo, entre otros, pueden ser considerados blancos terapéuticos para el tratamiento de este tipo de patología. De ahí que posibles fármacos neuroprotectores y antioxidantes con potencial capacidad de inhibir estos procesos podrán retardar el avance de los trastornos neurodegenerativos.

Ototoxicidad, otoprotección, autodefensa y regeneración del oído interno

MIGUEL ANGELO HYPPOLITO

Profesor Doctor de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de
la Universidad de São Paulo. Departamento de Oftalmología,
*Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello de la Facultad de
Medicina de Ribeirão Preto. Universidad de São Paulo (FMRP-USP).

Conclusiones y perspectivas

Ototoxicos son enfermedades que comprometen la oreja interna, provocadas por drogas medicamentosas de forma iatrogénica, llevando a alteraciones en la función auditiva y/o en el sistema vestibular periférico. Hay una pérdida auditiva neurosensorial de más de 25 dB, con o sin comprometimiento del labirinto posterior. Aminoglicosídeos y Cisplatina son los más comunes causadores de lesión a estructuras del órgano de Corti. El mecanismo que lleva a la lesión celular está relacionado con alteraciones del sistema antioxidante, llevando a la peroxidación lipídica, lo que desencadena la toxicidad celular.

Experimentos actuales sobre terapia genética con la manipulación de genes y trasplante de células-tronco sugieren que la regeneración de la cóclea de mamíferos puede ser posible, suministrando una herramienta terapéutica para pérdida auditiva en humanos.

Angioglioneurinas y enriquecimiento ambiental: una prometedora alianza para la restauración del cerebro

JOSÉ VICENTE LAFUENTE

CATALINA REQUEJO

HARKAITZ BENGOTXEA

NAIARA ORTUZAR

SUSANA BULNES

LaNCE, Dpto. Neurociencias UPV-EHU, Leioa (Bizkaia), España.

Conclusiones y perspectivas

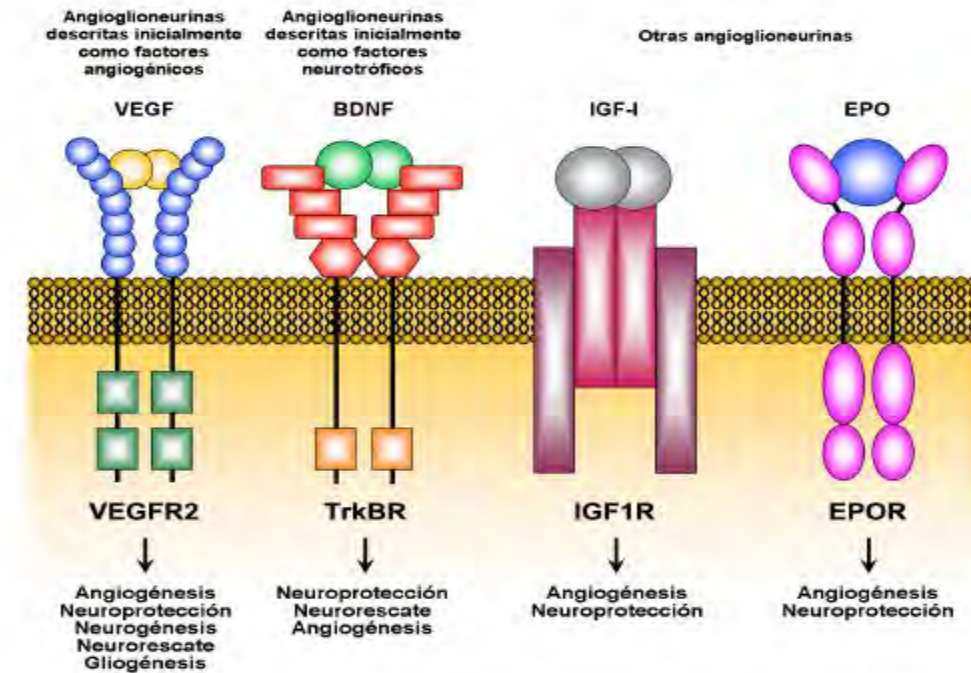


Fig 2.- Representación esquemática de las angioglioneurinas consideradas y sus receptores (modificado de Zacchigna et al., Nat Rev Neurosci; 9(3):169-81. Review).

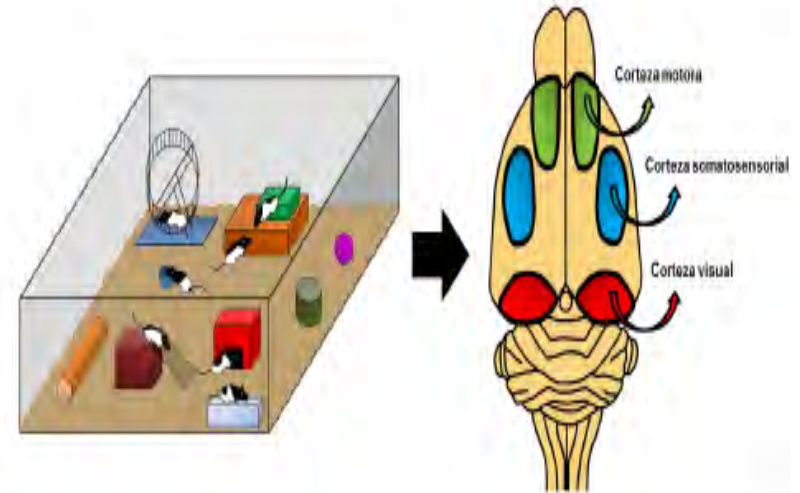


Fig 3.- Representación esquemática de una caja de enriquecimiento ambiental, de mayor tamaño que las estándar, con numerosos objetos de diversos colores y formas, donde conviven un número elevado de individuos. El gráfico de la derecha señala algunas de las áreas donde se pueden encontrar modificaciones debidas a la cría en estas condiciones.

La exposición de pacientes a ambientes enriquecidos juega un importante papel en la restauración del cerebro. Esto implica un aumento de la expresión de las angioglioneurinas que están involucradas en la mejoría observada en varias enfermedades.

La combinación de la administración de angioglioneurinas y del enriquecimiento ambiental podría ser una estrategia terapéutica prometedora para solucionar algunos trastornos cerebrales. Sin embargo, se necesitan investigaciones adicionales para establecer el patrón de sincronización óptimo con el fin de garantizar los máximos efectos sinérgicos, evitando al mismo tiempo los potenciales efectos secundarios de esta combinación.

Efecto neuroprotector de los fármacos utilizados en anestesia general

EDSON MONTERO CABRERA

Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad San Sebastián, Chile.

e-mail: edson.montero@uss.cl

Conclusiones y perspectivas

Fármacos como barbitúricos, propofol y dexmedetomidina así como los anestésicos volátiles y gaseosos (halotano, isofluorano, sevofluorano, desfluorano y xenón) demuestran efectos neuroprotectores que protegen el tejido cerebral ante eventos adversos, tales como, apoptosis, degeneración, inflamación, y falla energética, causada por enfermedades neurodegenerativas , isquemia o trauma en el SNC.

Además los anestésicos (especialmente los volátiles) han demostrado que aceleran la neurogénesis, lo que sugiere que ellos pueden aumentar los procesos reparativos endógenos en la lesión cerebral.

En la actualidad, los datos experimentales disponibles no apoyan la selección de algún agente anestésico por sobre otro.

Por último, dado que mucho de los estudios en la literatura se han realizado en animales o *in vitro*, *creo que es prematuro cambiar la práctica clínica, ya que el tema no ha sido estudiado actualmente en humanos*. Se requieren obviamente, investigaciones adicionales.