

CURSO VIRTUAL SOBRE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Dr. IVÁN DELGADO SUÁREZ
Especialista de I Grado en Fisiología
Normal y Patológica
Hospital Clínico-Quirúrgico “Juan Bruno Zayas”

Universidad de Ciencias Médicas
Santiago de Cuba

Dr. C. WILKIE DELGADO CORREA
Especialista de II Grado en Fisiología
Normal y Patológica
Doctor en Ciencias Médicas
Profesor Titular y Consultante

Universidad de Ciencias Médicas
Santiago de Cuba

Email: ivan@medired.scu.sld.cu

OBJETIVOS

- Explicar los conocimientos básicos sobre las estructuras relacionadas con la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y los trastornos provocados por la misma.
 - Exponer algunos aspectos relacionados con su terapéutica y los trasplantes celulares.

ÍNDICE

- Generalidades
- Anátomo-fisiología de las estructuras relacionadas
- Etiología
- Trastornos
- Causas de los trastornos motores
- Posibilidades terapéuticas
- Trasplantes de células
- Autoevaluación
- Bibliografía

DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

- La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central cuya principal característica es la muerte progresiva de neuronas en una parte del cerebro denominada sustancia negra.
- Muchos neurocientíficos la consideran la mejor y más cercana candidata para la terapia con células madres.

ESTRUCTURAS RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

· **SUSTANCIA NIGRA:**

Forma parte del sistema nigroestriado, mediante el cual ejerce una influencia inhibitoria sobre el caudado

· **PUTAMEN:**

Controla los movimientos de las extremidades, el tronco y la cabeza

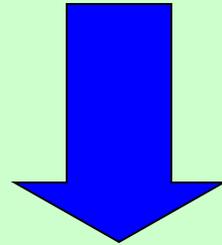
La depleción de dopamina es mucho más severa que en el caudado

· **CAUDADO:**

Su función está ligada con los movimientos de los ojos y la cognición

GÁNGLIOS BASALES.

- SU EXCITACIÓN PRODUCE LA INHIBICIÓN DEL TONO MUSCULAR EN TODO EL ORGANISMO.

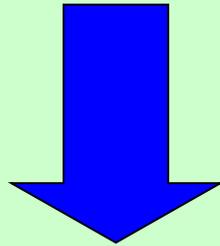


- resultados de señales inhibitoras
- transmitidas a la corteza motora y al tallo encefálico inferior.

ETIOLOGÍA DE LA EP

- Pérdida de las neuronas del cerebro medio con la consiguiente reducción en la dopamina estriada.
- Pérdida de las terminales de dopamina en los núcleos caudado y putamen (CUERPO ESTRIADO)
- Es consecuencia de la destrucción difusa de una porción de la sustancia nigra, la parte compacta, que emite fibras nerviosas secretoras de dopamina al núcleo caudado y putamen

FISIOPATOLOGÍA DE LA EP



- Estado hipodopaminérgico
 - Estado hipercolinérgico

SINÓNIMOS:

Enfermedad de Parkinson o Parálisis agitante

- **SE CARACTERIZA POR:**

- **Rigidez muscular** (Resistencia a los movimientos pasivos de las extremidades)
- **Acinesia** (lento inicio de los movimientos)
- **Temblor en reposo** (movimientos “pill-rolling”)
- **Postura anormal**

POSIBLES CAUSAS DE ESTOS EFECTOS MOTORES

- **RIGIDEZ.**
- **TEMBLOR NO INTENCIONADO O DE REPOSO..**
- **ACINESIA.**

OTROS TRASTORNOS DE LA EP

- DEL AFECTO
- DEL COMPORTAMIENTO
- DE LA COGNICIÓN

CAUSAS DE LA EP

- Primariamente idiopática
- Antecedentes genéticos
- Puede ser provocada por neurolepticos

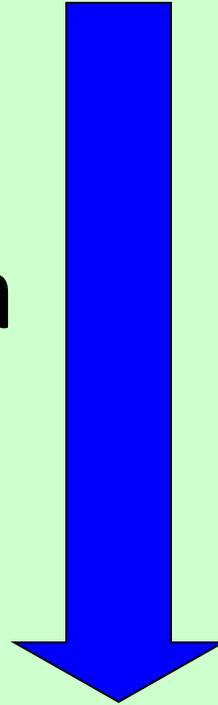
POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

- La estrategia terapéutica en la enfermedad de Parkinson se basa, fundamentalmente en la potenciación de la actividad dopaminérgica central

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA LEVODOPA

Acción periférica
(cuerpo
estriado)

Acción SNC



Barrera hematoencefálica

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICA DE LA LEVODOPA

- ABSORCIÓN VÍA ORAL BUENA
- METABOLISMO: por descarboxilación a nivel de hígado, intestino, riñones
- NO SE UNE A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS
- ELIMINACIÓN PLASMÁTICA MUY RÁPIDA

TRASPLANTE CELULAR EN LA EP

- Las estrategias del reemplazo de células en la EP se ha enfocado principalmente en el uso de tejido mesencefálico de fetos humanos.
- El éxito está limitado por problemas prácticos y éticos.

HISTORIA DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS EN LA EP

- 1970-72 Trasplante exitoso de células de la médula adrenal y de células fetales negrales en la cámara anterior del ojo.
- 1976 Trasplante exitoso de células fetales negrales en el cerebro de ratas.
- 1980 Introducción de un método de trasplante de una suspensión celular en ratas.
- 1985 Primer reporte publicado de injerto de médula adrenal en pacientes de EP (operación en 1982)

HISTORIA DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS EN LA EP... 2

- 1988 Primer reporte de injerto fetal negral en pacientes de EP (operación en 1987).
- 1990 Primer reporte de supervivencia de xenoinjerto negral en pacientes de EP (operación en 1984)
- 1995 Primera evidencia postmortem de supervivencia de injerto negral en pacientes de EP.
- 1999-2000 Primeras evidencias de liberación de dopamina y supervivencia de injerto negral y recuperación funcional en pacientes de EP.

LIMITACIONES PARA EVALUAR EL EFECTO DE LA TRANSPLANTACIÓN DE CÉLULAS EN EP

- EP es una enfermedad que progresa lentamente
- Los síntomas pueden fluctuar marcadamente en dependiente del tiempo del día y la posición en el ciclo de la droga
- Los síntomas pueden ser sensibles al humor y la motivación
- Los efectos de placebos son bien conocidos
- Las células trasplantadas requieren de meses a años para desarrollarse e integrarse dentro del sistema nervioso huésped.
- Los injertos no pueden ser removidos fácilmente.

VENTAJAS EN EL TRASPLANTE CELULAR EN LA EP

- Altamente efectiva en algunos pacientes
- La terapia celular restablece la transmisión dopaminérgica en el núcleo estriado
- Las neuronas injertadas no son destruidas por el proceso de la enfermedad por lo menos hasta 10 años.

DESVENTAJAS DE LA TRASPLANTACIÓN CELULAR EN EP

- Alternativas efectivas: Estimulación profunda en el cerebro
- Dificultades en una buena caracterización, estandarización y de la calidad del material celular controlado
- El acceso a los tejidos embrionarios donados: limitaciones para la aplicación ampliamente extendida

FUENTES ALTERNATIVAS DE CÉLULAS PARA LA APLICACIONES TERAPÉUTICAS EN EP

- Xenoinjerto
- Células stem
- Células genéticamente manipuladas

VENTAJAS SOBRE LAS CÉLULAS EMBRIONARIAS PRIMARIAS:

- Proveen suministros regulares de grandes cantidades de células
- La disponibilidad en la demanda
- Opciones para la preparación estandarizada de los protocolos garantizando reproductibilidad, calidad y seguridad.

FUENTES ALTERNATIVAS DE CÉLULAS PARA LA APLICACIONES TERAPÉUTICAS EN EP

- Xenoinjertos
- Células stem (del tallo encefálico)
- Células genéticamente manipuladas

DESVENTAJAS SOBRE LAS CÉLULAS EMBRIONARIAS PRIMARIAS:

- Xenoinjertos: inmunosupresión efectiva y seguridad frente a zoonosis
- Células stem u otras líneas celulares: diferenciación controlada en las neuronas que desarrollan y conectan con el fenotipo maduro de dopamina

DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS MULTIPOTENCIALES EN FENOTIPOS NEURALES

- Las células neurales stem se consideran ser células potenciales stem derivadas del sistema nervioso
- La capacidad de auto renovarse y dar lugar a todos los 3 tipos celulares del sistema nervioso: tipos múltiples de neuronas, astrocitos y oligodendrocitos
- Células nerviosas stem tienen la posibilidad de diferenciarse en respuesta a ambiente locales pistas desde otros tejidos

DÓNDE NOS ENCONTRAMOS DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LOS INJERTOS

- El momento para ensayos controlados quirúrgicos de material embrionario vendrá cuando los métodos de injerto alcancen un punto óptimo
- Las células stem se sugieren como las candidatas mejores como herramientas terapéuticas
- Una mejor comprensión de la biología celular contribuirá al desarrollo de estrategias secuenciales y paralelas en EP.

PERO TENEMOS QUE CONOCER MÁS EN DETALLES

- Los mecanismos patológicos en la EP
- Ciclo de vida de la neurona de dopamina proveniente de células stem, vía células progenitoras, hasta las neuronas de dopamina adultas y envejecidas.
- Cómo incrementar el plazo de supervivencia celular para ser idéntico a las neuronas de dopamina propias del cerebro medio humano capaz de reinervación en el cuerpo estriado.

AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cómo Ud. define a la Enfermedad de Parkinson?
- ¿En esencia cuáles son los mecanismos causales de la enfermedad?
- ¿Cuáles son los trastornos motores más característicos?
- Mencione otros trastornos posibles.
- ¿En qué consiste la terapéutica medicamentosa?
- ¿En qué consisten las otras formas de tratamiento empleadas?

BIBLIOGRAFÍA

- Ganong W. F. Fisiología Médica. 2010.18va. Ed. En español . Editorial El Manual Moderno. México. <http://labibliotecamedica.blogspot.com/>
- Guyton A.C, Hall ,J.E. Tratado de Fisiología Médica. Décima edición. 2001, McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U.Madrid, pp.791-796
- Hagg T, Varon S 1993. Ciliary neurotrophic factor prevents degeneration of adult rat substantia nigra dopaminergic neurons in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 90:6315-6319.

BIBLIOGRAFÍA

- Kandel E R .Principles of Neural Sciences, 4ta. Edic 200º, The MacGraw-Hill Cíompanies, New York, USA.
- Lundberg C, Martinez-Serrano A, Cattaneo E, Mckay R D, Bjorklund A. 1997. Survival, integration, and differentiation of neural stem cell lines after transplantation to the adult rat striatum. Exp Neurol 145:342-360.
- Neurociencias. La ciencia del Cerebro. Asociación Británica de Neurociencias. Alianza Europea Dana para el Cerebro. 2008. ISBN 0-9545204-08 pp.23-24