

Revista Argentina **ALZHEIMER**

Nº 29 | AÑO 2022

y otros trastornos cognitivos

Nuestro cerebro, una máquina de alto consumo energético
/ Pág 6

Aumento del alzheimer asociado a pos-covid
/ Pág 8

La música como lenguaje
/ Pág 10

Mutación de psen1 en paciente con enfermedad de parkinson de inicio juvenil y deterioro cognitivo tipo alzheimer
/ Pág 12

Factores inflamatorios y biomarcadores en la enfermedad neuropsiquiátrica
/ Pág 17

Publicación oficial de

ALZAR 
ALZHEIMER ARGENTINA



CAMPUS·ANA
CURSOS A DISTANCIA DE NEUROPSIQUIATRÍA

CURSOS DE POSGRADO

100% VIRTUAL



MODALIDAD CUATRIMESTRAL

- CONSTRUCCION DEL DIAGNÓSTICO EN SALUD MENTAL
- FELLOW EN DEMENCIAS
- FELLOW EN NEUROPSIQUIATRÍA
- NEUROANATOMÍA Y NEUROIMÁGENES
- NEUROPSICOLOGIA APLICADA
- PSICONEUROFARMACOLOGIA
- PSICOGERIATRIA Y GERONTOLOGIA
- PSIQUIATRIA DE ENLACE
- TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL INFANTO JUVENIL
- TRASTORNOS DEPRESIVOS Y BIPOLARIDAD
- TRASTORNOS PSICOTICOS Y ESQUIZOFRENIA
- TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD Y PSICOPATIAS
- URGENCIAS EN PSIQUIATRIA CLINICA

BREVES (1 MES)

- EPILEPSIA Y PSIQUIATRIA
- NEUROPSIQUIATRÍA Y PSICOSIS
- INTRODUCCIÓN AL NEURODERECHO
- SALUD MENTAL Y COVID - 19



Informes e Inscripción
posgradoana@gmail.com
www.campusana.org

Revista Argentina
ALZHEIMER
y otros trastornos cognitivos
Nº 29 - AÑO 2022

/ STAFF /

DIRECTOR - PRESIDENTE

Prof. Dr. Luis Ignacio Brusco

SECRETARIOS CIENTIFICOS

Dra. Laura Morelli / Dr. Carlos Mangone

COMITÉ CIENTIFICO NACIONAL

Dr. Aníbal Areco / Dr. Raul Arizaga / Dr. Pablo Bagnati / Lic. Dolores Barreto / Dr. Roberto Caccuri /
Lic. Aldana Cantero / Dr. Daniel Cardinali / Dr. Oscar Colombo / Dr. Sergio Czerwonko /
Dra. María Marta Esnaola y Rojas / Dra. Cecilia Fernandez / Lic. Sandra Germani / Dr. Ángel Golimstok /
Lic. Cecilia Graves Ozan / Dr. Salvador Guinjoan / Dr. Ramiro Isla / Dr. Guillermo Jemar /
Dr. Janus Kremer / Dr. Eduardo Kohler / Lic. Mariela Licitra / Dr. Ramiro Linares / Dr. Daniel López /
Dr. Maximiliano Luna / Dr. Cesar Lucchetti / Dr. Miguel Angel Martin / Dra. Marina Mercacini /
Dra. Laura Morelli / Dra. Carolina Muchnik / Dra. Natividad Olivar / Dr. Adolfo Panelo / Dr. Edgardo Reich /
Dra. Griselda Russo / Dr. Gabriel Samperisi / Dr. Diego Sarasola / Dr. Fernando Taragano /
Dr. Gerardo Tiezzi / Dr. Julio Zarra / Dr. Daniel Zuin

COMITÉ INTERNACIONAL

Brofman Gilberto (Brasil) / Rodríguez Héctor (Ecuador) / Gencon Jorge (Ecuador) / Luna José
Luna (México) / Gutiérrez Raúl (México) / Miquel Aguilar (España) / Ventura Roberto
(Uruguay) / Sarubbo Laura (Uruguay) / Gabriel De Erausquin (EEUU) / Alfredo Ramirez
(Alemania) / Satya Naslavsky Michel (Brasil)

COMITÉ DE RELACIONES INSTITUCIONALES

Dra. Andrea Pagliarulo / Dr. Matías Rojo / Dra. María Romano / Dra. Natalia Silvero / Dra. Mabel Suarez /
Dr. Fernando Carbonetti / Dra. Carolina Sylva / Dr. Gaston Díaz / Aux. Claudia Vanesa Alach

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Dra. Natividad Olivar / Carolina León Bravo

COORDINACIÓN GENERAL Y PRODUCCIÓN GENERAL

Tomás Brusco / Luca Brusco

DISEÑO EDITORIAL Daniela Goyetche

/ SUMARIO /

- Editorial: "Factores inflamatorios y biomarcadores en la enfermedad neuropsiquiátrica" / **Pág 4**
"Nuestro cerebro, una máquina de alto consumo energético" / **Pág 6**
"Aumento del alzheimer asociado a pos-covid" / **Pág 8**
"La música como lenguaje" / **Pág 10**
"Mutación de psen1 en paciente con enfermedad de parkinson de
inicio juvenil y deterioro cognitivo tipo alzheimer" / **Pág 12**
"Factores inflamatorios y biomarcadores en la enfermedad neuropsiquiátrica" / **Pág 17**

Editorial EDANA | www.edanaweb.com

ALZAR (Alzheimer Argentina)

 [Alzheimer.Argentina](https://www.facebook.com/AlzheimerArgentina)  [@AlzheimerAr](https://twitter.com/AlzheimerAr)  [alzheimerargentina](https://www.instagram.com/alzheimerargentina) | www.alzheimer.org.ar

Todos los derechos reservados. Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas o notas no representan necesariamente la opinión de la revista y son exclusiva responsabilidad de sus autores. Registro de Propiedad en trámite.

EDITORIAL

La inflamación como proceso asociado a la depresión y los trastornos cognitivos

La depresión constituye un trastorno afectivo que atañe a problemáticas que afectan la emoción negativa de las personas. Entre las numerosas hipótesis sobre las posibles causas de depresión además de las conocidas genéticas, neuroquímicas, medioambientales y familiares; existe actualmente la hipótesis inflamatoria.

Existen estudios sobre grupos de pacientes que han utilizado antiinflamatorios no esteroides que observan significativa mejoría de los síntomas depresivos, no sustentables solamente por el alivio de síntomas inflamatorios o el dolor crónico. Otros estudios muestran a hipótesis basada en la acción de la serotonina y del sistema inmunológico donde ciertos tipos de estrés distorsionan la relación entre la actividad del sistema inmunitario y el sistema nervioso afectándose sustancias inflamatorias como las interleuquinas 6 y 1Beta.

Muchos de los problemas psicológicos que se describen en la actualidad tienen orígenes en múltiples factores. La depresión, considerada un trastorno afectivo, no escapa a esta regla. No obstante, se piensa que a los factores ambientales y psicológicos en esta enfermedad se le agregan influencias genéticas de riesgo de bastante fuerza (es muy frecuente contar con pacientes que presentan familiares con trastorno depresivo).

Existen investigaciones que estudian cómo cambia el sistema nervioso en la depresión. Una de las más interesantes es la realizada por Scott Langenecker de la Universidad de Illinois de Chicago, quien ha descripto a través de estudios de neuroimágenes que diferentes zonas cerebrales relacionadas con la depresión están desconectadas. Observó que la amígdala cerebral (zona relacionada con la función afectiva) presenta una desconexión con el sistema emocional en personas que han presentado episodios depresivos, aún si se encuentra remisión. Es así que hay una persistencia del riesgo de recidiva de este tipo de trastorno en pacientes que lo han sufrido, asociado a una probable cicatriz en la conexión cerebral que produce una dificultad en el procesamiento emocional, generando un aumento de las emociones negativas ante ideas neutras. Aumenta así la susceptibilidad a tener una recaída, dada la alteración funcional persistente. Además este autor observó un aumento en las conexiones de otras áreas relacionadas con procesos conscientes, pudiendo ser la explicación de la concientización de las ideas negativas reiteradas (llamada rumiación).

Estas afecciones depresivas contienen diferentes componentes biológicos. Uno de ellos es el relacionado con el tiempo (ritmo biológico), pues en su mayoría las depresiones comienzan en primavera (a diferencia de lo que podría creerse) presentando un componente circanual (cerca de un año). Los síntomas de angustia y tristeza están mucho más presentes durante la mañana. Asimismo existe otro factor rítmico que es el sueño-vigilia, existiendo un insomnio asociado al problema afectivo. Es decir que presentan claros ritmos que permiten realizar acercamientos diagnósticos de certeza. Además de los síntomas emocionales, las depresiones contienen muchos problemas corporales, como por ejemplo la deficiencia de apetito, el dolor de pecho o disminución de la fuerza corporal.

Actualmente se le otorga gran importancia a la capacidad psicosocial de las personas depresivas y cómo pueden soportar la depresión. En un estudio multicéntrico europeo liderado por Buist-Bouwman de Holanda se han descripto dos de los aspectos claves para las dificultades psicosociales y laborales de las personas depresivas. Los trastornos psicosociales como pérdida laboral y las dificultades familiares pueden ser generados por la pérdida de voluntad, pero también —evalúan en este estudio— por dos circunstancias claves. Una de ellas es la vergüenza de padecer depresión y la otra las dificultades de cognitivas que la depresión genera. Se ha observado que, una vez recuperados los problemas emocionales, casi la mitad de las personas continúan enlentecidos, desorganizados y con alteraciones de la memoria de trabajo (que es la memoria inmediata relacionada con la función atencional). La continuidad

de estas dificultades puede conllevar al riesgo de precipitar nuevamente a otra depresión. La reiteración los síntomas afectivos, así como la gravedad de los mismos llevan a situaciones de posibles agresiones. Probablemente el mayor fracaso de los tratamientos de la salud mental sea el suicidio de las personas.

Existen grupos de personas depresivas con mayor riesgo, es así que ancianos, hombres solos y con estrés crónicos son los que tienen mayor riesgo de autoagresiones. Es tarea de los médicos aprender a descubrir estos problemas a tiempo y tratarlos adecuadamente, así como reconocer a las poblaciones de riesgo para prevenir estos fracasos y ofrecer mayor posibilidad de rehabilitación psicosocial.

Diferentes causas inflamatorias que incluyen sustancias proinflamatorias podrían estar emparentadas con los procesos afectivos.

Este actual concepto de impacto implica incumbencias del metaboloma intestinal. De hecho, se ha descrito una posible afección alterando la absorción intestinal y generando un proceso inflamatorio consecuente. Entonces antibióticos, alergia al gluten, analgésicos excesivos pueden ser parte de las causas de dichas alteraciones a partir de los cambios del intestino, llamado también segundo cerebro, claramente comunicado el sistema nervioso central

Múltiples son los procesos que pueden conducir a un trastorno afectivo, también el inflamatorio. Esto genera un mayor acercamiento a un tratamiento correcto.

NUESTRO CEREBRO, UNA MÁQUINA DE ALTO CONSUMO ENERGÉTICO

Lic. Carolina Muchnik; Dra. Natividad Olivar ⁽¹⁾

⁽¹⁾ CENECON - Centro de Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría, Facultad de Medicina UBA

El cerebro es un órgano que representa menos del 2 por ciento del peso corporal, sin embargo, genera uno de los mayores consumos de glucosa de todo el organismo humano.

Gasta así tanta energía como una computadora y genera miles de millones de transmisiones que luego se convierten en ideas, actos motores, toma decisiones hasta secreción de diferentes sustancias y la regulación de todo el organismo.

Su desarrollo se ha generado con mayor precisión en el ser humano, con un aumento de tamaño y estructuras como el lóbulo frontal (especialmente) de la zona prefrontal, que genera procesamiento de lo abstracto, nos permite prestar mucha más atención que animales que nos preceden como el chimpancé y además controla nuestros impulsos instintivos.

Este crecimiento del cerebro no fue solamente a expensas de la parte anterior sino también de la posterior desarrollándose muy fuertemente el sector de la visión convirtiendo al humano en un ser macro óptico a diferencia de la mayoría de los mamíferos que son macrosmáticos, en los que el olfato constituye el sentido. Este órgano contiene cien mil millones de neuronas conectas entre diez cincuenta mil veces cada una de ellas. Lo que da una cifra de increíbles posibilidades y variables.

Algunos se atreven a calcular que esta computadora biológica que presenta una importante memoria en la que se puede incorporar numerosos programas (por ejemplo el lenguaje) es comparable un hard al que se le incorporan diferentes softs. Por otro lado algunos la parangonan a internet; la red que nos interconecta se calcula que es equivalente a 10.000 cerebros trabajando al unísono.

Estamos lejos de poder copiar algo parecido a un cerebro, como dice Konrad Kording de la Northwestern University de Chicago: “El cerebro produce en treinta segundos casi tantos datos como el telescopio espacial Hubble desde su puesta en marcha”. Sin embargo, existen proyectos de los últimos años que ponen en competencia a diferentes regiones centrales del mundo para encontrar la función de una supercomputadora neuromorfa. El Proyecto Cerebro Humano de Europa, el Proyecto Brain en Estados Unidos y el Proyecto “Brainnetome”

de China buscan descifrar un idioma que hasta ahora estamos muy lejos de conocer en profundidad y mucho menos de imitar

Este gran trabajo que realiza el cerebro requiere de gran energía. Aunque parezca increíble la función cerebral requiere de aproximadamente 4000 Kcal día pasando por el 1000 litros de sangre por día. Consumiendo oxígeno y glucosa como sistema de aporte energético a partir de la combustión.

Como todo sistema que oxida produce detritos, entre ellos dióxido de carbono equivalente a lo que produce un vehículo utilitario por un kilómetro andado. Generando 2000 gramos de proteínas basura por año que debe limpiarse. Es decir que se produce por año más de lo que pesa en el mismo cerebro.

Existe un sistema de limpieza de los detritos del metabolismo cerebral llamado Sistema glinfático. Durante el sueño lento se activa especialmente este sistema desechando los productos generalmente tóxicos consecuencia del gran metabolismo encefálico.

Sin embargo los excesos de glucosa son problemáticos, en un estudio que aparece publicado recientemente en la revista “Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease”, estudiamos un modelo animal de hiperalimentación en animales predispuestos genéticamente a padecer Alzheimer.

En el laboratorio de fisiología de la Facultad de Medicina de la UBA, en conjunto con el grupo de la investigadora del Instituto Leloir Laura Morelli, nuestro grupo ha medido el consumo excesivo de hidratos de carbono en ratas mutadas con un gen para Alzheimer.

Realizamos experimentos con roedores transgénicos que recrean formas tempranas de esta enfermedad cerebral, cedidos por la Universidad McGill en Montreal, Canadá. Y comparamos su evolución con la de otros roedores controles.

Hemos observado una peor evolución en el cerebro de las mismas y mayores trastornos metabólicos que en los animales no mutados. Asimismo algunos genes relacionados con la

protección neuronal y la oxidación celular estaban alterados. Esto produce la sospecha de un mecanismo de desprotección aumentado en los animales con síndrome metabólico inducido. Un estudio inverso pero que demuestra algo similar lo realizó hace poco el biogerontólogo de la Universidad de Los Ángeles Valter Longo, mostrando mejor evolución cerebral de este tipo de animales mutados.

Un aporte moderado sería el recomendable. Todo este gasto de energía se traduce en una gran cantidad de transmisiones que procesa este órgano; generando conciencia, sensaciones, movimientos, emociones, ideas y finalmente nuestras toma de decisiones.

BIBLIOGRAFÍA

- Martino Adami PV, Galeano P, Wallinger ML, Quijano C, Rabossi A, Pagano ES, Olivar N, Reyes Toso C, Cardinali D, Brusco LI, Do Carmo S, Radi R, Gevorkian G, Castaño EM, Cuello AC, Morelli L. Worsening of memory deficit induced by energy-dense diet in a rat model of early-Alzheimer's disease is associated to neurotoxic A β species and independent of neuroinflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017 Mar;1863(3):731-743. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.12.014. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28039031.
- Magistretti PJ, Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*. 2015 May 20;86(4):883-901. doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.035. PMID: 25996133.
- Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, Rungby J. Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 20;21(22):8767. doi: 10.3390/ijms21228767. PMID: 33233502; PMCID: PMC7699472.
- Bonvento G, Valette J, Flament J, Mochel F, Brouillet E. Imaging and spectroscopic approaches to probe brain energy metabolism dysregulation in neurodegenerative diseases. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Jun;37(6):1927-1943. doi: 10.1177/0271678X17697989. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28276944; PMCID: PMC5464722.
- Lord LD, Expert P, Huckins JF, Turkheimer FE. Cerebral energy metabolism and the brain's functional network architecture: an integrative review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Sep;33(9):1347-54. doi: 10.1038/jcbfm.2013.94. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23756687; PMCID: PMC3764392.
- Garaschuk O, Semchyshyn HM, Lushchak VI. Healthy brain aging: Interplay between reactive species, inflammation and energy supply. *Ageing Res Rev*. 2018 May;43:26-45. doi: 10.1016/j.arr.2018.02.003. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29452266.
- Hertz L, Chen Y, Waagepetersen HS. Effects of ketone bodies in Alzheimer's disease in relation to neural hypometabolism, β -amyloid toxicity, and astrocyte function. *J Neurochem*. 2015 Jul;134(1):7-20. doi: 10.1111/jnc.13107. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25832906.
- Toriello M, González-Quintanilla V, Pascual J. The glymphatic system and its involvement in disorders of the nervous system. *Med Clin (Barc)*. 2021 Apr 9;156(7):339-343. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2020.08.020. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33423825.
- Gordleeva S, Kanakov O, Ivanchenko M, Zaikin A, Franceschi C. Brain aging and garbage cleaning : Modelling the role of sleep, glymphatic system, and microglia senescence in the propagation of inflammaging. *Semin Immunopathol*. 2020 Oct;42(5):647-665. doi: 10.1007/s00281-020-00816-x. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33034735.
- Kuo PH. Cleaning the brain through turbulent glymphatic flow: The washing machine hypothesis. *Lymphology*. 2021;54(3):133-139. PMID: 34929074.

AUMENTO DEL ALZHEIMER ASOCIADO A POS-COVID

Dr. Luis Ignacio Bruco; Dr. Matias Rojo ⁽¹⁾

⁽¹⁾ CENECON - Centro de Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría, Facultad de Medicina UBA

El 21 de septiembre se conmemoró el día internacional de Alzheimer, aparecieron al mismo tiempo datos preocupantes y asertivos sobre el posible aumento de la prevalencia de esta enfermedad en pacientes pos COVID-19. Dados estos hallazgos preocupantes, corresponde a la comunidad científica y médica intentar comprender los factores moleculares y/o sistémicos que vinculan al COVID-19 con la enfermedad neurológica, tanto a corto como a largo plazo.

Existen varios trabajos actuales que sugiere que la infectividad por SARS-CoV-2 deja secuelas neurocognitivas a mediano y largo plazo dado que es un virus neurotrópico que utilizan los receptores de una enzima llamada convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2) como mecanismo molecular para invadir las células. Estos receptores que son conocidos en el sistema cardiológico también se expresan abundantemente en el sistema nervioso. El 20 % de las personas recuperadas de COVID-19 informaron problemas de memoria. Se encontró en neuroimágenes de resonancia cerebral reducciones en el grosor de la materia gris y el contraste del tejido en la corteza orbitofrontal y la circunvolución parahipocampal; cambios en los marcadores de daño tisular en regiones conectadas funcionalmente a la corteza olfativa primaria y reducciones en el tamaño global del cerebro de los participantes posteriores al COVID.

Se conoce entonces el impacto de este virus en el sistema nervioso. Síntomas de lo más comunes como son los trastornos del gusto y el olfato son señales de alteración de las terminales nerviosas de estos sentidos. Patologías más graves como accidentes cerebrovasculares fueron también observadas, sin embargo se sospecha que podrían tener un impacto sobre el sistema nervioso central lo cual no encontramos estudiando en este momento a nivel mundial. Nuestro grupo del Hospital de Clínicas de Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y de Alzheimer Argentina (ALZAR) ha sido elegido para colaborar con este proyecto internacional en Latinoamérica.

Una explicación posible de la complicación neurológica de COVID-19 es que el virus causante, la enfermedad por coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo, puede entonces invadir directamente el cerebro.

La neuroimagen en pacientes subagudos con COVID-19 también proporcionó evidencia de compromiso regional del bulbo olfatorio y sus proyecciones de primer y segundo orden. Todos estos contribuyen a las complicaciones neurológicas agudas de COVID-19 y pueden actuar como factores predisponentes o insultos continuos para el deterioro neurológico crónico o progresivo.

La idea de que los agentes infecciosos pueden contribuir al riesgo de EA. Por ejemplo, algunos virus aumentan la expresión de la proteína precursora de amiloide, desencadena la acumulación de beta amiloide (A β) y tau hiperfosforilada y altera la neurogénesis del hipocampo adulto, zona de alta presencia de receptores ACE2

Un trabajo recientemente publicado en el que participó nuestro grupo presentado en el Journal de medicina translacional de Alzheimer Association sobre SECUELAS NEUROPSIQUIÁTRICAS CRÓNICAS DEL SARS-CoV-2, trabajado en un protocolo del consorcio global de la asociación de alzheimer muestra que la infección viral de mi propiedad genera un estado proinflamatorio constante y debido a la respuesta inmune compuesta por ciertas citoquinas, estas podrían ser factores predisponentes para el deterioro cognitivo. Una cuestión interesante es que existen hay ciertos factores predisponentes que comparten la severidad de la infección y la enfermedad de Alzheimer, como lo son la edad, diabetes, Apo E4 (apolipoproteína 4), antecedentes de enfermedad cerebrovascular.

Apoya estos antecedentes vasculares y el Apo E 4 aumenten el riesgo la afección de la arquitectura vascular dando a lugar a una hipoperfusión cerebral y acelerar el deterioro cognitivo en los ancianos con susceptibilidad genética.

El problema sanitario de la pos-pandemia podría continuar como secuelas de la enfermedad por coronavirus (Covid-19), que provoquen discapacidad. Así se comenzó a utilizar el término LONG-COVID;. Las secuelas a largo plazo podrían ocurrir, afectando a ciertos grupos de personas desproporcionadamente. Parecería importante hacer un balance de lo que se sabe sobre efectos deletéreos directos de la infección por Covid-19 en el sistema nervioso central, especialmente aquellos con factores de riesgo y/o biomarcadores positivos. Estos efectos pueden contribuir a la carga crónica de la enfermedad a nivel mundial en los próximos años. Debería

hacer pensar socialmente esta posible pandemia, especialmente a largo plazo, debido al probable impacto sanitario y socio-económico.

BIBLIOGRAFIA

- Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, Rodrigues NB, Subramaniapillai M, Di Vincenzo JD, Cao B, Lin K, Mansur RB, Ho RC, Rosenblat JD, Miskowiak KW, Vinberg M, Maletic V, McIntyre RS. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022 Mar;101:93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34973396; PMCID: PMC8715665.
- Aghagholi G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care*. 2021 Jun;34(3):1062-1071. doi: 10.1007/s12028-020-01049-4. PMID: 32661794; PMCID: PMC7358290.
- Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, Johnston TP, Sahebkar A. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Mar;19(3):345-357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32921216.
- Hingorani KS, Bhadola S, Cervantes-Arslanian AM. COVID-19 and the brain. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 Aug;32(6):323-330. doi: 10.1016/j.tcm.2022.04.004. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35461991; PMCID: PMC9022395.
- Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):3-19. doi: 10.3233/JAD-200581. PMID: 32538857; PMCID: PMC7660990.
- Choe K, Park HY, Ikram M, Lee HJ, Park TJ, Ullah R, Kim MO. Systematic Review of the Common Pathophysiological Mechanisms in COVID-19 and Neurodegeneration: The Role of Bioactive Compounds and Natural Antioxidants. *Cells*. 2022 Apr 11;11(8):1298. doi: 10.3390/cells11081298. PMID: 35455977; PMCID: PMC9031507.
- Soldevila-Domenech N, Forcano L, Boronat A, Lorenzo T, Piera I, Puig-Pijoan A, Mateus J, González de Echevarri Gómez JM, Knezevic I, Soteras A, Fauria K, Pizarro N, Molinuevo JL, de la Torre R; PENSA Study Group. From IMIM:: From BBRC:. Effects of COVID-19 Home Confinement on Mental Health in Individuals with Increased Risk of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(3):1015-1021. doi: 10.3233/JAD-201408. PMID: 33386809; PMCID: PMC7990405.
- Yang S, Datta D, Elizabeth Woo, Duque A, Morozov YM, Arellano J, Slusher BS, Wang M, Arnsten AFT. Inhibition of glutamate-carboxypeptidase-II in dorsolateral prefrontal cortex: potential therapeutic target for neuroinflammatory cognitive disorders. *Mol Psychiatry*. 2022 Oct;27(10):4252-4263. doi: 10.1038/s41380-022-01656-x. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732693; PMCID: PMC9718677.
- Rahman MA, Islam K, Rahman S, Alamin M. Neurobiochemical Cross-talk Between COVID-19 and Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2021 Mar;58(3):1017-1023. doi: 10.1007/s12035-020-02177-w. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33078369; PMCID: PMC7571527.
- Xia X, Wang Y, Zheng J. COVID-19 and Alzheimer's disease: how one crisis worsens the other. *Transl Neurodegener*. 2021 Apr 30;10(1):15. doi: 10.1186/s40035-021-00237-2. PMID: 33941272; PMCID: PMC8090526.

LA MÚSICA COMO LENGUAJE

Dr. Luis Ignacio Brusco; Dra. Natividad Olivari ⁽¹⁾

⁽¹⁾ CENECON - Centro de Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría, Facultad de Medicina UBA

La música ocupa en nuestra función cognitiva un capítulo especial, tal es así que existen problemas especiales neurológicos con alteraciones en la comprensión y expresión de la misma llamada amusias. Existen también trastornos musicales del lenguaje llamadas disprosodias, como por ejemplo, el síndrome de acento extranjero.

Los especialistas en musicalidad cerebral hoy no dudan que esta función, tan asociada con el arte y los mecanismos emocionales, está fuertemente relacionada con el lenguaje.

Y sin bien no se puede confirmar que esté emparentada con la supervivencia; tampoco se puede dejar de lado, que es una actividad claramente incrementada en el ser humano.

Se duda si la musicalidad evolucionó en forma coetánea al lenguaje o si incluso se desarrolló previamente al mismo.

Algunos científicos, como Steven Pinker de la Universidad de Harvard, plantean que puede haber sido una vía colateral a la adquisición del lenguaje, que se habría formado asociada a la adquisición del lenguaje.

Aunque sin embargo, no es tan claro que los animales no tengan procesos cognitivos musicales bastante desarrollados; distinto al lenguaje gramatical, que en el hombre marca una evidente diferenciación con el animal.

La asociación musicalidad-lenguaje permite comprender la impronta que la musicalidad genera en el acento regional. Por ejemplo, el tono que le asignamos al idioma diferencia la regionalidad, así como la exclamación y la interrogación. La misma palabra puede significar cuestiones diferentes dependiendo la entonación que se le otorgue.

Ante patologías de ciertas zonas del cerebro, podrían existir dificultades, tanto en el emisor como en el receptor de la información musical de las palabras. Algo parecido a lo que sucede en el lenguaje, en el que pueden generar dificultades tanto de expresión como de comprensión.

Así personas que presenten dificultades en la musicalidad por cuestiones neurológicas puntuales, pueden padecer alteraciones de oído musical y también tener dificultades para la acentuación del idioma (disprosodias), tanto por región como por intención.

Existe en el sistema nervioso un área musical en el lóbulo temporal, equivalente a la del lenguaje, pero que inversamente al hablarse encuentra en el hemisferio no dominante (en los diestros el hemisferio derecho). Además se ha planteado que la lectura musical se desarrolla en el hemisferio gramatical dominante y la apreciación musical en el contrario.

Sin embargo, varios autores piensan que la función musical no es tan simple, pues existen zonas inespecíficas que entran en juego, observadas en imágenes funcionales. Así, se describe actividad en zonas frontales (prefrontal) y subcorticales emocionales (amígdala) que se activan tanto en la emisión y como en la recepción de la música.

También se prenden sectores neurológicos del placer (núcleo accumbens) al conectarnos con la musicalidad, en especial cuando un sonido es conocido y agradable. Sectores que se encienden también cuando se siente placer; como comer algo rico, en el disfrute sexual o incluso las adicciones.

Se piensa entonces, que la musicalidad puede haber nacido con el lenguaje del homo sapiens y que puede haber acompañado al mismo en la evolución cerebral. Mejorando la conducta gregaria y contribuyendo a las relaciones sociales, que ayudaron a los procesos evolutivos de supervivencia humana.

La música generó un proceso cultural y también la entonación del habla, que indudablemente apoyó las estructuras sociales del hombre en el paleolítico. Podría, por lo tanto, haber contribuido a la evolución de las personas, ayudando a la intersubjetividad.

Tal es entonces, la relación entre lenguaje y música que usan las mismas estructuras cerebrales. En el caso del canto está asociación quizá tenga su máxima expresión. Así, personas tartamudas no padecen este problema cuando cantan. O para recordar una poesía de una canción, resulta mucho más fácil asociarla a su música.

Estas instancias asociativas también se pueden engramar en procesos terapéuticos, en los que se utiliza la música para mejorar el lenguaje en múltiples afecciones neurológicas.

Lenguaje y palabras son dos instancias de un proceso em-

parentado, que nace con el homo sapiens. Evolucionó así el cerebro humano, contribuyendo con la musicalidad en el desarrollo de su actividad social y cultural.

En la educación musical es clave entender el proceso hemisférico de la musicalidad. En una persona diestra que no sabe lenguaje musical escucha música se enciende en un scan solamente el hemisferio derecho, pero en los que estudiaron ese lenguaje se encienden ambos hemisferios. Lo que demuestra lo holístico y el impacto cerebral que contiene este proceso sonoro.

BIBLIOGRAFÍA

- Stevens CJ. Music perception and cognition: a review of recent cross-cultural research. *Top Cogn Sci.* 2012 Oct;4(4):653-67. doi: 10.1111/j.1756-8765.2012.01215.x. Epub 2012 Jul 18. PMID: 22811369.
- García-Casares N, Berthier Torres ML, Froudish Walsh S, González-Santos P. Model of music cognition and amusia. *Neurologia.* 2013 Apr;28(3):179-86. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2011.04.010. Epub 2011 Jun 11. PMID: 21658819.
- Cross I. Music, cognition, culture, and evolution. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Jun;930:28-42. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb05723.x. PMID: 11458835.
- Hagoort P. The core and beyond in the language-ready brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Oct;81(Pt B):194-204. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.048. Epub 2017 Feb 11. PMID: 28193452.
- Güntürkün O, Ströckens F, Ocklenburg S. Brain Lateralization: A Comparative Perspective. *Physiol Rev.* 2020 Jul 1;100(3):1019-1063. doi: 10.1152/physrev.00006.2019. PMID: 32233912.
- Zhu L, Fan Y, Zou Q, Wang J, Gao JH, Niu Z. Temporal reliability and lateralization of the resting-state language network. *PLoS One.* 2014 Jan 24;9(1):e85880. doi: 10.1371/journal.pone.0085880. PMID: 24475058; PMCID: PMC3901661.
- Stowe LA, Haverkort M. Understanding language. *Brain Lang.* 2003 Jul;86(1):1-8. doi: 10.1016/s0093-934x(02)00591-6. PMID: 12821411.
- Jungheim M, Miller S, Kühn D, Ptak M. Prosodie, Inputsprache und Spracherwerb [Prosody, speech input and language acquisition]. *HNO.* 2014 Apr;62(4):249-53. German. doi: 10.1007/s00106-013-2816-y. PMID: 24633379.
- Myers BR, Lense MD, Gordon RL. Pushing the Envelope: Developments in Neural Entrainment to Speech and the Biological Underpinnings of Prosody Perception. *Brain Sci.* 2019 Mar 22;9(3):70. doi: 10.3390/brainsci9030070. PMID: 30909454; PMCID: PMC6468669.
- Hawthorne K, Fischer S. Speech-language pathologists and prosody: Clinical practices and barriers. *J Commun Disord.* 2020 Sep-Oct;87:106024. doi: 10.1016/j.jcomdis.2020.106024. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32659481.

MUTACIÓN DE PSEN1 EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON DE INICIO JUVENIL Y DETERIORO COGNITIVO TIPO ALZHEIMER

Dr. Luis Ignacio Brusco; Dra. Natividad Olivar; Dr. Marcelo Sampaño; Lic.. Carolina Muchnick; Dra. Cynthia Dunovits; Lic. Sandra Germani Germani; Dr. Matias Rojo⁽¹⁾

⁽¹⁾ CENECON - Centro de Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría, Facultad de Medicina UBA

Abstract

Una de las mutaciones más frecuentemente encontradas en la Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano es la de presenilina 1. La presentación clínica de este tipo de mutaciones ha sido asociada a un deterioro cognitivo temprano, con una evolución rápida y agresiva acompañada en ocasiones de convulsiones, parkinsonismo y trastornos conductuales tempranos. La función de esta proteína ha sido asociada a su participación en el complejo catalítico de la gamma secretasa y al clivaje de la proteína precursora de amiloide. La presenilina también participa en los procesos de endocitosis, autofagia y en el sistema lisosomal, funciones que se ven afectadas en diferentes proteinopatías como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. En el presente artículo presentaremos a un paciente de 36 años con signosintomatología de Enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo tipo Alzheimer que presenta una mutación GLY206VAL de presenilina 1. Se desarrollará como posible fisiopatología común de los síntomas extrapiramidales y el deterioro cognitivo la alteración del sistema lisosomal y la consecuente acumulación de proteínas anómalas.

Palabras claves: presenilina 1. proteinopatías. Parkinsonismo. lisosomas, demencia.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano (EOFAD) presenta más de 230 mutaciones autosómicas dominantes en genes de presenilina (PSEN1, PSEN2) y proteína precursora amiloide (APP).

Las mutaciones dentro de estos tres genes (PSEN1 / PSEN2 / APP) afectan la proteólisis de APP por presenilina 1 y 2, conduciendo a una producción excesiva de β amiloide. Su cuadro clínico se caracteriza por una edad de inicio temprana, antecedentes familiares positivos, una variedad de síntomas y signos neurológicos no cognitivos y un curso más agresivo.

Existe una gran heterogeneidad fenotípica entre las diferentes mutaciones de EOFAD.

Los estudios en portadores de mutaciones presintomáticas revelan anomalías en los biomarcadores en LCR y de imágenes debido a que en la EOFAD el A β comienza a acumularse 16 años antes del inicio del DCL y hasta 21 años antes del inicio de la demencia.

Las mutaciones en la presenilina 1 representan la alteración genética más frecuentemente encontrada en EOFAD.

Desde que se descubrieron las primeras mutaciones en el gen PSEN1 hace más de 25 años la mayoría de los estudios posteriores se centraron en su papel como componente catalítico del complejo γ -secretasa, que junto con la enzima que escinde la proteína precursora de amiloide en el sitio β (BACE1), liberan el péptido β -amiloide.

Pero la PSEN1 mutante tiene el potencial de alterar numerosas funciones celulares como tales como el flujo de calcio, la organización de proteínas en diferentes compartimentos, el recambio de proteínas a través del metabolismo vacuolar, la autofagia y endocitosis y el sistema lisosomal, funciones críticas para el desarrollo y la progresión de la EA.

Caso clínico

Paciente sexo masculino 36 años de edad, fotógrafo. Hasta el inicio de síntomas residía hacía 10 años en Milán. Casa durante 10 años. Se divorcia en Febrero 2020. Durante la pandemia y en contexto de aislamiento estricto en Italia comienza con enlentecimiento motor, rigidez, inestabilidad en la marcha. (solía caminar 20 kilómetros por día). Vuelve a Argentina. Es evaluado por médico neurólogo quien solicita una resonancia magnética con resultado dentro de parámetros normales y un test de levodopa que resulta positivo. La madre del paciente refiere evidenciar olvidos, perseverancia en discurso. El paciente presenta como antecedentes clínicos el diagnóstico de escoliosis, niega tabaquismo niega consumo de alcohol, niega consumo de otras sustancias. Su padre fallece a los 54 años por infarto agudo de miocardio (IAM) en contexto de factores de riesgo como sedentarismo y obesidad. Su madre se encuentra viva y sana. Tiene una hermana menor sana. Durante la entrevista, el paciente manifiesta es-

casa repercusión afectiva en relación a su cuadro. En Febrero del 2021 se evalúa y arroja un MMSE: 26/30. En Abril del 2021 el paciente presenta buena respuesta al tratamiento con levodopa, 2 comprimidos por día. Sale a caminar, logrando realizar 5 kilómetros por día. Se evidencia empeoramiento cognitivo con un MMSE: 23/30. Refiere eutimia. Se realiza un SPECT cerebral con transportador de DA (02/02/2021) donde se evidencia disminución de captación de radiotrazador DOPATc en ambos estriados. En los siguientes meses evoluciona con empeoramiento motor y cognitivo, mala respuesta a pramipexol. Se aumenta levodopa. Se solicita panel genético que evidencia mutación en cromosoma 14 para presenilina 1 GLY206VAL, siendo negativo el resultado para la búsqueda de mutaciones tipo PARK, PANK O PINK. Evoluciona con un MOCA: 22/30 con severa afectación de memoria episódica. Presenta fluctuaciones motoras (períodos off) asociados a bradikinesia marcada que requiere ayuda para las AVD. Se evidenció buena a levodopa (rta 79%), diskinesias en tronco, cefálicas y de cuatro miembros en pico de dosis. Se realiza un SPECT CON 99mTC que evidencia hipoflujo temporal anterobasal derecho a predominio mesial. Hipoflujo parietal bilateral. Asimetría lenticular y a nivel insular con menor captación derecha. Su plan de medicación actual es: Levodopa carbidopa 1comp/ 2.30 hrs, ropirinol 4 mg, rasagilina 1mg, donepecilo 5 mg, escitalopram 15mg.

Parkinsonismo vs Enfermedad de Parkinson

Los términos enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, clásicamente se han utilizado para diferenciar la llamada enfermedad de Parkinson idiopática o esporádica, de un conjunto de cuadros de variada etimología que presentan cierta similitud clínica. La heterogeneidad de los cuadros, debido a sus diferentes causas, genéticas, tóxicas, vasculares, etc y a la propia arbitrariedad del agrupamiento ya que todo caso de parkinsonismo significaría algo parecido a la enfermedad de Parkinson, pero que no es la enfermedad misma, lo cual dificulta la definición de pautas de diagnóstico diferencial que permitan una diferenciación clínica más o menos eficiente. Los criterios habitualmente utilizados para la diferenciación se basan en la presentación y evolución del cuadro, la presencia de signos/sintomatología ajena al sistema extrapiramidal, la existencia de neuroimágenes que confirmen otras patologías, el uso de medicación bloqueante dopaminérgica por cualquier causa y la respuesta a la medicación con levodopa a dosis suficientes. En este cuadro en particular, la presentación del cuadro, más allá de la edad temprana de aparición, lo cual per se constituye un criterio de exclusión diagnóstica de enfermedad de Parkinson se presentó como un cuadro clínico compatible con una Enfermedad de Parkinson idiopática clásica, con predominio unilateral de los síntomas, y sobre todo buena respuesta a la levodopa con control sintomático adecuado. Ciertamente lo que domina el cuadro posteriormente es el rápido deterioro cognitivo. Las proteiopatías como la enfermedad de Parkinson son un desafío ya que cada vez queda más claro la interacción de múltiples proteínas patológicas en las diferentes enfermedades lo cual

pone en discusión un modelo estrictamente monocausal de los cuadros complejos.

Deterioro cognitivo en Enfermedad de Parkinson y Enfermedad de Alzheimer: diagnóstico diferencial y posible comorbilidad.

Clásicamente se agrupa a los trastornos neuropsicológicos relacionados con las presentaciones demenciales, haciendo una división entre las corticales y subcorticales. Dentro del grupo de las demencias tipo corticales, la Enfermedad de Alzheimer es la más prevalente, y dentro de las subcorticales la Demencia por Enfermedad de Parkinson es una de las más relevantes. Los perfiles de deterioro cognitivo, en relación a esta diferenciación -realizada a fines prácticos- se pueden agrupar en déficit cognitivo para Enfermedad de Alzheimer con el síndrome amnesia-afasia-apraxia-agnosia, que se caracteriza por una alteración de la memoria declarativa (inmediata y reciente), y de Funciones Ejecutivas mayoritariamente, en etapas iniciales, con la presentación de deterioro cognitivo leve sin gran afectación de las actividades de la vida diaria, a medida que avanza la progresión de la enfermedad el escenario demencial se va conformando abarcando más dominios cognitivos, lo cual produce una mayor afectación de la funcionalidad cognitiva global. Además, es posible que se produzcan alteraciones neuropsiquiátricas relacionadas con el proceso neurodegenerativo cortical, comprometiendo áreas temporoparietales y límbicas. Dentro de los síntomas neuropsiquiátricos es altamente frecuente encontrar apatía, caracterizado por un aplanamiento afectivo y desinterés en actividades cotidianas. Alrededor del 95% de los casos de Enfermedad de Alzheimer se relacionan mayoritariamente con la edad, por lo cual es a partir de los 60 años que es más frecuente su presentación, y su evolución progresiva suele llevar años. A diferencia de las presentaciones asociadas a variables genéticas con una presentación temprana y evolución más rápida que constituyen el 5% de los casos. En la Demencia por Enfermedad de Parkinson, se suelen encontrar afectadas las Funciones Ejecutivas (síndrome disejecutivo), y los procesos atencionales mayoritariamente, además de trastornos visoespaciales y algunas alteraciones de memoria, siendo poco frecuente encontrar tempranamente la afectación de trastornos de memoria declarativa inmediata y reciente, típica de las demencias corticales. A nivel neuropsiquiátrico, con la afectación de los neurotransmisores y el padecimiento de una enfermedad crónica, es altamente frecuente la aparición de síndromes depresivos, relacionados con la alteración de los niveles de dopamina y la plena conciencia del deterioro en curso. Es necesario mencionar que inicialmente la Enfermedad de Parkinson se asocia con trastornos motores preferentemente, viéndose una afectación cognitiva leve, que va incrementándose a medida que avanza la enfermedad, pudiendo conformarse un cuadro demencial. Inicialmente se afectan los procesos atencionales, las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo; particularmente se evidencian problemas para recuperar información. En este caso en particular, se evidencia una presentación típica de la Enfermedad de Parkinson a nivel de los trastornos moto-

res, aunque es llamativo el trastorno de memoria temprano -referida por su entorno- y la rápida evolución del deterioro cognitivo. Por la edad del paciente y su presentación clínica, es necesario poner énfasis en la necesidad de un proceso diagnóstico interdisciplinario, donde las variables genéticas juegan un papel relevante, dando esta característica atípica en la presentación y evolución del caso.

Mutaciones en PSEN1 y sus diferentes funciones.

Las variantes en PSEN1 se conocieron inicialmente por su asociación con Enfermedad de Alzheimer (EA) de comienzo temprano. Desde entonces, se describieron varios otros fenotipos asociados a mutaciones en este gen incluyendo formas hereditarias de ataxia, mioclonía, paraparesia espástica, distonía-parkinsonismo, parkinsonismo, y también fenotipos de Parkinson típico. La variante G206V fue descrita inicialmente por Goldman et al., en 2002, asociada a EOFAD, en un individuo que comienza entre los 25 y los 30 años, con pérdida de memoria de corto plazo, desorientación y confusión, y fallece a los 39 años. Su madre, también con diagnóstico de EA, tiene una edad de comienzo (EDC) a los 30 años, y fallece a los 42. El abuelo materno fallece con demencia a los 40 años aproximadamente. En 2019, Li et al., encuentra la misma mutación también con fenotipo de EOFAD, de comienzo a los 30 años, de novo. El paciente comienza con déficit de memoria, síntomas psiquiátricos y epilepsia. En las imágenes presenta atrofia temporal bilateral y atrofia del hipocampo. El caso que se describe aquí se presenta inicialmente como un Parkinson típico y un deterioro cognitivo de tipo AD. La EDC es aproximadamente a los 34 años. Las EDC de los casos descriptos con esta mutación son similares, y también la afectación cognitiva tipo EA. Sin embargo, la sintomatología completa no es la misma en todos los casos. El caso que describimos aquí sería el primero, según nuestro conocimiento, que presenta la mutación G206V y un fenotipo PD/EA. Esta variación del fenotipo para una misma variante genética podría deberse a un diferente contexto genético, epigenético o ambiental de los individuos estudiados. Otras mutaciones en este mismo sitio (G206S, G206A, y G206D) han sido descriptas, sugiriendo un hotspot para mutaciones en esta posición aminoacídica. El estudio de una cohorte de Serbia con EOFAD describe el caso de una paciente con la mutación G206D, que es evaluada a los 32 años, presentando olvidos, apatía, miedos inexplicables, y pérdida de interés en las actividades de la vida diaria. Signos posteriores incluyen convulsiones y mioclonías. La paciente evoluciona con mutismo y fallece a los 36 años. En su familia hay al menos 8 personas afectadas en 4 generaciones. Una de sus primas con la mutación, presenta los primeros síntomas a los 48 años y fallece a los 52. Los primeros síntomas incluyen apatía, más tarde convulsiones epilépticas y mioclonías. Una hermana de esta prima es tratada en un hospital psiquiátrico a los 42 y fallece 2 años después. La mutación G206A fue descrita en una cohorte hispánica con mayoría de individuos con ascendencia de Puerto Rico, donde se encontraron 20 individuos portadores de la mutación. De éstos, 17 se diagnosticaron como AD, 1 como demencia frontotemporal

(FTD) y 1 como demencia vascular (DV); un individuo tuvo función cognitiva normal, depresión mayor y quejas cognitivas a los 58 años y luego no tuvo seguimiento. La edad media de comienzo en portadores de la mutación fue de 59,6 años con un rango de 46-67, y un individuo con EDC a los 81 años. La mutación G206S se describió en una paciente coreana con EOFAD, con EDC a los 35 años, que presentó déficit de memoria y visuoespaciales, apraxia, acalculia, y afasia. El PET mostró hipometabolismo fronto-temporoparietal, y la TC atrofia cerebral difusa con ventriculomegalia. Se observa entonces que las variantes en G206 presentan un predominio del fenotipo EA, pero no en forma exclusiva. Nuevamente, considerando ahora todos los cambios descriptos en esta misma posición aminoacídica, el caso que aquí describimos es el primero que presenta síntomas de PD. Otras mutaciones en PSEN1 han sido descriptas asociadas a parkinsonismo, o a fenotipos de PD típico. Así, en el trabajo de Jiang et al se describe una familia china con varios individuos afectados en 3 generaciones portadores de la mutación G417S en PSEN1. Es interesante que 10 de los individuos presentaron parkinsonismo y deterioro cognitivo, y 3 sólo tuvieron síntomas cognitivos. En tanto que, Gatto, et al., reportan el caso de una mujer con PD de comienzo temprano (EOPD) asociado a la mutación Arg41Ser en PSEN1. La EDC es a los 35 años, y 11 años después un déficit cognitivo mínimo de perfil no amnésico. Se puede observar una gran heterogeneidad en los fenotipos asociados a mutaciones en presenilina 1, desde presentaciones de un Parkinson típico (Gatto), hasta casos con alteración cognitiva tipo EA solamente, y todo un espectro de trastornos del movimiento asociados o no con trastornos cognitivos. La enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson son dos patologías distintas asociadas con la edad con varias alteraciones funcionales en común. Se refiere a ellas como proteinopatías caracterizadas por las acumulación y agregación de proteínas. Esta acumulación se debe principalmente a la alteración de los procesos de clearance o eliminación a través de lisosomas y proteasomas, y se acompaña generalmente de alteración del stress de retículo endoplásmico, defectos en la autofagia y mitofagia, alteraciones de la estructura y función mitocondrial y aumento en la muerte de células neuronales. Por otro lado, las presenilinas (psen) actúan en la fusión de organelas degradativas (ej.: autofagosomas) y lisosomas. Los estudios sugieren un rol dependiente del tipo celular para psen1 en las etapas finales de degradación de proteínas, en un paso anterior a la fusión con pre-lisosomas o lisosomas. Además, las psens estarían involucradas en el funcionamiento de la maquinaria proteasómica. La alteración de la señalización a través del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en células deficientes de presenilina involucra una regulación negativa, independiente de gama-secretasa, de la transcripción de ligasa E3 Fbw7 y la afectación del paso de ubiquitinación dependiente de proteasoma esencial para la degradación constitutiva y estabilidad de EGFR. Lo arriba mencionado podría explicar en parte porque la mutación de PSEN1, involucrada en la degradación de proteínas en vías

lisosomales y no lisosomales, resulta en un fenotipo de EP y EA, que resultan del acúmulo de proteínas mal plegadas. Cabe mencionar, además, interacciones observadas entre proteínas que se afectan en PD, y PSENs. Así, parkina actúa como activador transcripcional de PSEN1, y represor transcripcional de PSEN2. Además, en neuronas PSEN1 +/- se observa acumulación de alfa-synucleína en organelas degradativas. Finalmente, en la revisión de Checler y Alves da Costa, 2022, se sugiere a parkina como el vínculo molecular entre AD y PD.

Conclusiones

La mutación del gen de presenilina 1 genera diferentes presentaciones clínicas en pacientes afectados. Su sintomatología más frecuente está dada por un deterioro cognitivo perfil amnésico de inicio temprano y una progresión rápida y agresiva. Pero también encontramos reportes que describen crisis epilépticas, movimientos anormales y trastornos conductuales tempranos. En el presente caso la sintomatología

del paciente cumple criterios para dos trastornos neurodegenerativos como Enfermedad de Parkinson y Enfermedad de Alzheimer sin que impresione estar un perfil sintomático en función del otro. Es decir no impresiona una Enfermedad de Alzheimer acompañada de síntomas extrapiramidales ni una Enfermedad de Parkinson con un deterioro cognitivo asociado. Se comportan como 2 entidades independientes de rápida evolución. El denominador común de estos cuadros podría estar determinado por la afectación y participación de la presenilina en la degradación de proteínas mediado por el sistema lisosomal y la consecuente acumulación de proteínas anómalas con potencial oxidativo y daño neuronal consecuente. Otra correlación interesante encontrada es la función de la parkina como factor de transcripción de presenilina 1 y la relación de ésta con la acumulación de alfa-synucleína. La profundización en el estudio de la relación estas proteínas podría posibilitar la búsqueda de nuevos targets terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Carol A Deaton Gail V W Johnson Presenilin 1 Regulates Membrane Homeostatic Pathways that are Dysregulated in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Di.2020; 77(3):961-977.
- Shu yen, Li et al.. Two novel mutation and a de novo mutation in PSEN 1 in Early onset of Alzheimer s Disease. Aging and Disease, 2019. 9; 4: 909-9014.
- Duplan, Sevalle, Viotti et al. Parkin differently regulates presenilin 1 and presenilin 2 by direct control of their promotor transcription. Journal of Molecular cell Biology, 2013: 132-142.
- Raemaekers, T., Esselens, C., & Annaert, W. (2005). Presenilin 1: more than just γ -secretase. Biochemical Society Transactions, 33(4), 559–562.
- Jill S. Goldman, Bruce Reed, Rosalie Gearhart, Joel H. Kramer and Bruce L. Miller. Very early-onset familial Alzheimer's disease: a novel presenilin 1 mutation. Int J Geriatr Psychiatry 2002; 17: 649–651.
- Valerija Dobricica , Elka Stefanovaa, Milena Jankovicb , Nicole Gurunlianc , Ivana Novakovica, John Hardyc , Vladimir Kostica, Rita Guerreiro. Genetic testing in familial and young-onset Alzheimer's disease: mutation spectrum in a Serbian cohort. Neurobiology of Aging 33 (2012)
- Arnold SE, Vega IE, Karlawish JH, Wolk DA, Nunez J, Negron M, et al. Frequency and clinicopathological characteristics of presenilin 1 Gly206Ala mutation in Puerto Rican Hispanics with dementia (2013). J Alzheimers Dis, 33:1089-1095.
- Park HK, Na DL, Lee JH, Kim JW, Ki CS . Identification of PSEN1 and APP gene mutations in Korean patients with early-onset Alzheimer's disease (2008). J Korean Med Sci, 23:213-217.
- Li Jiang, Yan Qin, Yu-Wen Zhao, Qian Zeng, Hong-Xu Pan, Zhen-Hua Liu, Qi-Ying Sun, Qian Xu, Jie-Qiong Tan, Xin-Xiang Yan, Jin-Chen Li, Bei-Sha Tang, Ji-Feng Guo. PSEN1 G417S mutation in a Chinese pedigree causing early-onset parkinsonism with cognitive impairment. Neurobiology of Aging 115 (2022) 70–76
- Emilia M. Gatto, Galeno J. Rojas, Sergio I. Nemirovsky, Gustavo Da Prat, Gabriel Persi, Martin Cesarini, Jose L. Etcheverry, Natalia Gonzalez Rojas, Virginia Parisi, Marta Cordoba, Gustavo Sevlever, Ricardo F. Allegri, Adrian G. Turjanski. A

novel mutation in PSEN1 (p.Arg41Ser) in an Argentinian woman with early onset Parkinsonism. A novel mutation in PSEN1 (p.Arg41Ser) in an Argentinian woman with early onset Parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders* 77 (2020) 21–25

Checler, F, Alves da Costa, C. Parkin as a Molecular Bridge Linking Alzheimer's and Parkinson's Diseases? *Biomolecules* 2022, 12, 559

- Stephen P. Duggan, Justin V. McCarthy. Beyond γ -secretase activity: The multifunctional nature of presenilins in cell signalling pathways. *Cellular Signalling*, 2015
- Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5(1):75-86
- Amirrad et al., 2017; Erkinen, Kim & Geschwind, 2017; Scheltens et al., 2017.
- Bocanegra Y, Trujillo-Orrego N, Pineda D. Demencia y deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson: una revisión. *Rev Neurol* 2014;59 (12):555-569

FACTORES INFLAMATORIOS Y BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD NEUROPSIQUIATRICA

Dra. Cynthia Dunovits ⁽¹⁾

⁽¹⁾ CENECON - Centro de Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría, Facultad de Medicina UBA

Introducción

La asociación entre procesos inflamatorios y síntomas neuropsiquiátricos no es nueva. La epidemia por Covid 19 volvió a poner como protagonista a actores inflamatorios como posibles determinantes del inicio, evolución y pronóstico de las enfermedades neuropsiquiátricas

Los virus respiratorios como Influenza o coronavirus presentan un marcado neurotropismo y afectación de hipocampo generando deterioro cognitivo con afectación de la memoria espacial. Es por eso que la infección por virus de Influenza en segundo trimestre de embarazo ha estado asociada con una interferencia en la neuromigración y neurodesarrollo y el aumento de incidencia de esquizofrenia.

Por otro lado, la neuroinflamación se asocia a manifestaciones conductuales y / o psiquiátricas como el síndrome confusional, pseudodemencias, síntomas psicóticos, motores y afectivos, entre otros.

También resulta posible evidenciar la relación inversa, es decir la esquizofrenia, la depresión presentan marcadores inflamatorios pudiendo pensarse a la neuroinflamación como factor fisiopatológico y como perfil consecuente a estos cuadros. Esto nos invita a pensar a los síndromes neuropsiquiátricos más allá del sistema nervioso central como síndromes sistémicos.

El tratamiento temprano de muchos procesos inflamatorios, endocrinológicos o infecciosos puede eliminar, reducir o detener los síntomas de la enfermedad neuropsiquiátrica.

Es tarea del psiquiatra conocer estos procesos, establecer sus causas y diagnósticos diferenciales.

El enfoque sistémico de la enfermedad neuropsiquiátrica permite pensar nuevos y posibles abordajes terapéuticos

Sistema nervioso central

Habitualmente se describe al sistema nervioso central (SNC) como un órgano inmune privilegiado. Actualmente se cuestiona el nivel de aislamiento que representa la barrera hematoencefálica (BHE) que interviene en el paso de células inflamatorias y mediadores químicos entre los capilares sanguíneos al parénquima cerebral. En el SNC están presentes las células inflamatorias propias como la microglía y

los macrófagos participando de la recepción y propagación de información inflamatoria. La expresión de mediadores inflamatorios, aumentan la permeabilidad de la BHE, con una invasión controlada de células inflamatorias periféricas con la consecuente liberación de moléculas potencialmente tóxicas para las neuronas.

Así, el sistema inmune y el proceso inflamatorio participan de forma activa en la pérdida neuronal descrita en enfermedades del SNC agudas (por ejemplo infarto cerebral) y crónicas como Esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer (EA).

Durante mucho tiempo se ha observado que la inflamación sistémica, principalmente en forma de infecciones, estrés, procesos autoinmunes induce alteraciones del comportamiento y disfunción cognitiva, lo que sugiere una estrecha interacción de la respuesta inmune periférica con el cerebro. El mecanismo subyacente sería la activación microglial, la producción de moléculas inflamatorias, el reclutamiento de células inmunitarias periféricas en el cerebro y su consecuente impacto en la función neuronal.

Cada vez más estudios clínicos y experimentales han proporcionado evidencia significativa de que las condiciones inflamatorias sistémicas agudas (por ejemplo, infecciones) o crónicas (enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide) pueden estar asociadas con un mayor riesgo de EA y acelerar la progresión de la EA.

Ritmos circadianos

El núcleo supraquiasmático (SPQ) en el hipotálamo constituye el reloj central de los ritmos circadianos modulando a los relojes periféricos a través del eje HPA, a través de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y el sistema nervioso simpático (SNS).

La liberación rítmica de hormonas (glucocorticoides, adrenalina y noradrenalina) regula la expresión de los genes de los relojes internos de cada célula, como Bmal1 y Per2 (Scheiermann, Kunisaki y Frenette, 2013).

Estudios de autopsias de pacientes que murieron por SARS de 2003 demostraron la presencia de SARS - Cov en glándulas suprarrenales con degeneración y necrosis (Pal, 2020). El SARS - Cov presentaría una secuencia de aminoácidos con homología con ACTH del huésped (Wheatland, 2004). Durante la infección el huésped produciría anticuerpos que

La desregulación del reloj circadiano después de la infección por SARS - Cov2 puede generarse entonces a través de su efecto sobre la amortiguación del eje HPA y la ACTH (Pal, 2020), así como por las alteraciones del gen del reloj debido a la ventilación mecánica (Li et al., 2013).

Los niveles aumentados de cortisol matutino producen una disminución de la síntesis de células T CD4 y CD8, aumenta la actividad de las células Natural Killer (NK) junto con aumento del receptor CXRR4 en CD4 Y CD8 que estimula el pasaje de estas células a médula ósea. Sin embargo, las alteraciones del ritmo circadiano pueden producir una disminución de la citotoxicidad de las NK con un mayor riesgo de desarrollo tumoral.

Los mediadores antiinflamatorios y otros factores de crecimiento o angiogénesis, como el VEGF, alcanzan su punto máximo durante la fase de reposo. También los linfocitos T CD8 así como CD4, la actividad citotóxica contra los antígenos virales alcanza los niveles más altos durante la fase de reposo (Bollinger et al., 2011; Nobis et al., 2019). Sin embargo la actividad citotóxica de las NK fue mayor al comienzo de la parte activa del día (Logan et al., 2012).

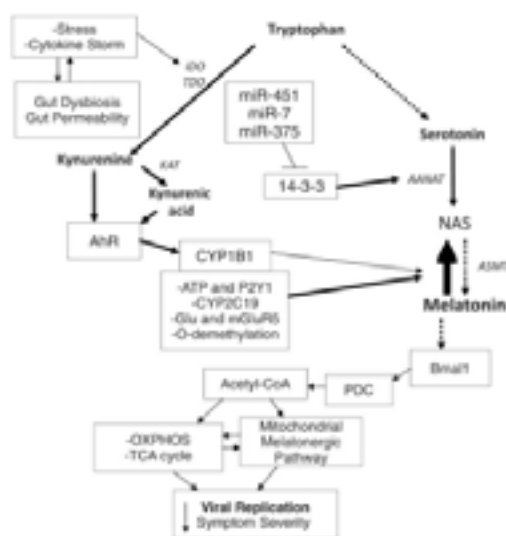
Intestino y cerebro

El stress aumenta la permeabilidad de la barrera intestinal con liberación de citoquinas proinflamatorias (IL 2 – IL 6 y TNF alfa) aumentando la permeabilidad de la barrera entérica y permitiendo el pasaje de lipopolisacáridos bacterianos y otros productos proinflamatorios que generan una respuesta inflamatoria sistémica. Además se produce una migración retrograda a través del nervio vago generando un aumento de la permeabilidad de BHE, el pasaje de citoquinas proinflamatorias y una respuesta inflamatoria local a través de la activación de las células de la microglia.

El sistema simpático y parasimpático juega entonces un rol central en la regulación de este eje: el estímulo vagal estimula citoquinas antiinflamatorias; el stress y la consecuente activación sostenida del eje HPA altera la permeabilidad y reactividad del sistema entérico aumentando el riesgo de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable y también de trastornos neuropsiquiátricos como la depresión.

El triptofano es metabolizado a través de 2 vías:

Via kineurina a través de la TDO enzima dioxigenasa y por la IDO –indolamina-dioxigenasa (IDO) La actividad de la IDO aumenta con el aumento de citoquinas proinflamatorias como la IL 1 y 2 IF gamma y beta, el lipopolisacárido bacteriano (LPS) y algunos virus. Los LPS estimulan la liberación de factor de necrosis tumoral (TNF) el cual a su vez, estimula la IDO. Los macrófagos son capaces de expresar IDO y por lo tanto metabolizar el triptofano. En cuadros como la infección por HIV y las demencias se evidencian niveles descendidos de serotonina con niveles aumentados de ácido quinolinico el cual es neurotóxico. La administración de



grandes cantidades de triptófano provoca un incremento de TDO. Un efecto similar es provocado por los niveles elevados de los glucocorticoides que actúan induciendo la síntesis de la enzima y por lo tanto un aumento de síntesis de ácido quineurínico en detrimento de la síntesis de serotonina.

Contaminación y neuroinflamación

Los nuevos datos presentados en la Conferencia de la Asociación Internacional de Alzheimer (AAIC) 2021 de Grecia y Argentina sugieren que los adultos mayores con frecuencia sufren deterioro cognitivo a largo plazo, incluida la falta persistente de olfato, después de recuperarse de la infección por SARS-CoV-2.

Estos nuevos datos son los primeros informes de un consorcio internacional, que incluye la Asociación de Alzheimer y equipos de casi 40 países, que están investigando los efectos a largo plazo de COVID-19 en el sistema nervioso central. Según diferentes estudios informados en AAIC 2021 mejorar la calidad del aire puede mejorar la función cognitiva y reducir el riesgo de demencia. Entre los hallazgos clave se encuentran:

La reducción de partículas finas (PM2.5) y contaminantes relacionados con el tráfico (NO2) durante 10 años se asoció con reducciones del 14 % y 26 %, respectivamente, en el riesgo de demencia y un deterioro cognitivo más lento en mujeres mayores de EE. UU., según los resultados del Estudio de Memoria de la Iniciativa de Salud de la Mujer - Epidemiología de los Resultados Cognitivos de Salud (WHIMS-ECHO). En un estudio francés, la reducción de la concentración de PM2.5 durante 10 años se asoció con un 15 % menos de riesgo de demencia por cualquier causa y un 17 % menos de riesgo de Alzheimer.

La exposición a largo plazo a los contaminantes del aire se asoció con niveles más altos de beta amiloide en una gran cohorte de EE. UU., lo que muestra una posible conexión biológica entre la calidad del aire y los cambios físicos del cerebro que definen la enfermedad de Alzheimer, según un equipo de la Universidad de Washington.

Estas partículas finas producirían una respuesta inflamatoria local a nivel pulmonar y en bulbo olfatorio, con la consecuente liberación de citoquinas con impacto en BHE, la consecuente activación de la microglia y la cascada oxidativa con impacto y daño a neuronal y su consecuente expresión clínica determinada en diferentes cuadros neuropsiquiátricos como enfermedad de Alzheimer, migraña, epilepsia, stroke y trastornos mentales.

Sueño y neuroinflamación

Las alteraciones del sueño inciden directamente en el estado neuroinflamatorio a través de la activación del eje HPA y el sistema simpático. Dichos ejes alteran la respuesta inmune innata, disminuye la respuesta a vacunas y aumenta la susceptibilidad a infecciones.

Infecciones perinatales y neuroinflamación

Es conocida la asociación existente entre infecciones y procesos inflamatorios perinatales y las alteraciones del neurodesarrollo con mayor riesgo de incidencia de esquizofrenia, autismo y depresión. La infección por virus de influenza constituye uno de los principales factores perinatales asociados a un aumento del riesgo de esquizofrenia. La activación de la microglia fetal en estas condiciones genera un aumento de síntesis de citoquinas, produciendo una cascada de stress oxidativo generando muerte neuronal y disfunción de oligodendrocitos.

Las infecciones perinatales alteran la síntesis de serotonina placentaria y como consecuencia una alteración de la señalización en el neurodesarrollo.

La infiltración de la placenta por células inmunitarias, en particular células T CD8+ y células plasmáticas maternas, se ha relacionado fuertemente con la lesión cerebral fetal. La infiltración neutrofílica de la placenta se asocia clásicamente con infecciones bacterianas, como el estreptococo del grupo B, que puede causar meningitis y lesión cerebral fetal.

Alzheimer y covid

La inflamación sistémica crónica constituye uno de los mecanismos patógenos subyacentes implicados en EA (Akiyama et al., 2000). La inflamación de la infección viral empeora la patología tau acelerando el deterioro de la memoria espacial (Sy et al., 2011). El hipocampo es un área especialmente vulnerable a las infecciones virales respiratorias, como se muestra en modelos animales (Jacomy et al., 2006). Se ha evidenciado un deterioro a corto plazo en el aprendizaje dependiente del hipocampo y una potenciación reducida a largo plazo asociada con el deterioro de la memoria espacial en ratones infectados con el virus de la influenza (Hosseini et al., 2018).

En contexto de estados inflamatorios y con la liberación de las citocinas proinflamatorias, las células microgliales pierden capacidad para fagocitar el β -amiloide produciendo acumulación de placas amiloides (Koenigsknecht-Talboo y Landreth, 2005).

La presencia del genotipo homocigota APOE- ϵ 4, está asociado a un mayor riesgo de infección y mortalidad por COVID-19 por mecanismos desconocidos. (Kuo et al., 2020). La expresión del receptor ACE2 (enzima convertidor de angiotensina) se reduce en el tejido cerebral medio-frontal en pacientes con EA, más en aquellos que portan un alelo APOE ϵ 4, y esta reducción se correlacionó negativamente con la patología A β y tau fosforilada (Kehoe et al., 2016). Los autores argumentaron que APOE- ϵ 4 podría promover la vulnerabilidad a la infección viral y la neurodegeneración.

Posibles targets de tratamiento

Estudios recientes han informado que la terapia anti-TNF- α o la propia Artritis Reumatoide pueden modular la patología de la EA, aunque el mecanismo subyacente no está claro. Se le adjudica un papel distintivo al TNF- α periférico en la mo-

dulación del fenotipo amiloide en ratones mediante la regulación de las poblaciones de células inflamatorias cerebrales locales y derivadas de la sangre involucradas en la eliminación de β -amiloide.

La creciente evidencia respalda la participación activa de la inflamación sistémica, además de la inflamación cerebral local, en la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA). El TNF- α es una citocina pluripotente que se ha implicado de forma independiente en la patogenia de la artritis reumatoide inflamatoria (AR) sistémica y en la EA. La manipulación de TNF- α periférico en el contexto de la artritis modula el fenotipo amiloide al regular el tráfico de células inmunitarias en el cerebro del ratón.

Tres grandes estudios epidemiológicos informaron que los pacientes tratados con etanercept, que bloquea la acción del TNF- α tenían un 60 a un 70 % menos de odds ratio (OR) de desarrollar EA. Dos ensayos controlados aleatorios pequeños (ECA) demostraron una mejoría en el rendimiento cognitivo de los pacientes con EA tratados con etanercept. Los estudios que utilizaron modelos animales de demencia también informaron hallazgos similares con agentes bloqueadores del TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, Theracurmin), que parecían mejorar la cognición. Un pequeño ECA realizado en pacientes que usó Theracurmin, una forma de curcumina bien absorbida que reduce el TNF- α , mostró una mejoría en el rendimiento cognitivo y una disminución de los niveles cerebrales de placa amiloide- β y ovillos tau. La terapia dirigida a TNF- α es un enfoque biológicamente plausible para la preservación de la cognición y justifica la búsqueda de nuevos estudios más a fondo para evaluar los beneficios potenciales en poblaciones con riesgo de desarrollar EA.

Por otro lado, la melatonina induce el gen circadiano, Bmal1, que desinhibe el complejo piruvato deshidrogenasa (PDC), contrarrestando la inhibición viral de Bmal1 / PDC. El PDC impulsa la conversión mitocondrial de piruvato en acetilcoenzima A (acetil-CoA), lo que aumenta el ciclo del ácido tricarboxílico, la fosforilación oxidativa y la producción de ATP. La supresión de la melatonina pineal atenúa esto, evitando el "restablecimiento" circadiano del metabolismo mitocondrial. Esto es especialmente relevante en las células inmunes, donde el cambio del metabolismo de la fosforilación glucolítica a la oxidativa, cambia las células de fenotipos reactivos a inactivos. La acetil-CoA es un cosustrato necesario para la arilalquilamina N-acetiltransferasa, que proporciona un grupo acetilo a la serotonina y, por lo tanto, inicia la vía melatonérgica. En consecuencia, la melatonina pineal regula la melatonina mitocondrial y el fenotipo de las células inmunes. Por lo tanto, el control de la vía melatonérgica pineal y mitocondrial impulsado por tormentas de virus y citocinas regula las respuestas inmunes. Los cambios provocados por tormentas de virus y citocinas también aumentan la permeabilidad intestinal y la disbiosis, suprimiendo así los niveles del ácido graso de cadena corta, butirato y aumentando el lipopolisacárido circulante (LPS). Las alteraciones en butirato

y LPS pueden promover la replicación viral y la gravedad de los síntomas del huésped a través de impactos en la vía melatonérgica. Centrarse en los reguladores inmunitarios tiene implicaciones en el tratamiento del covid-19 y otras infecciones virales.

Conclusiones

La respuesta inflamatoria gatillada desde diferentes sistemas biológicos como el respiratorio, intestinal o autoinmune determinan una respuesta inflamatoria sistémica. Ésta tiene su impacto en sistema nervioso central generando activación microglial, una respuesta oxidativa con el consecuente daño y muerte neuronal y la expresión de síndromes neuropsiquiátricos.

En esta respuesta inflamatoria juegan un papel fundamental el mantenimiento de los ritmos circadianos que determinan la liberación de diferentes citoquinas y la actividad de diferentes células en las diferentes fases del ciclo. La preservación del ritmo circadiano minimizará el daño producido en diferentes órganos diana.

Particular interés toma el eje intestino-cerebro y su relación bidireccional en la generación de síndromes neuropsiquiátricos a partir de la alteración de la microbiota y la expresión de enfermedades intestinales a partir de la presencia de síndromes neuropsiquiátricos.

Por otro lado también se evidencian factores ambientales como la contaminación y el impacto que generan sus partículas finas en el inicio y progresión de enfermedades neurodegenerativas.

Este escenario nos impulsa a buscar nuevos targets de tratamientos como moduladores de la respuesta inflamatoria para el tratamiento de síndromes neuropsiquiátricos. Estos targets incluyen inmunomoduladores pero también el uso de prebióticos y probióticos.

BIBLIOGRAFIA

- Evi Paouri , Ourania Tzara , Georgia-Ioanna Kartalou, Sofia Zenelak , Spiros Georgopoulos J Neurosci 2017 17;37(20):5155-517
- Am J Obstet Gynecol 2019 ;221(6):549-562.
- Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective Rev Psychol. 2015 Jan 3;66:143-72.
- Hahad O, Lelieveld J, Birklein F, Lieb K, Daiber A, Münzel T. Ambient Air Pollution Increases the Risk of Cerebrovascular and Neuropsychiatric Disorders through Induction of Inflammation and Oxidative Stress. Int J Mol Sci. 2020 Jun 17;21(12):4306.
- The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. Front Immunol. 2020 10;11:604179.
- Faleh Tamimi, 1 , 2 Mohammad Abusamak, 1 Bindu Akkanti, 3 Zheng Chen, 4 Seung-Hee Yoo, 4 and Harry Karmouty-Quintana. the case for chronotherapy in Covid-19-induced acute respiratory distress syndrome. Br J Pharmacol. 2020 Nov; 177(21): 4845–4850.
- (Curtis, Bellet, Sassone - Corsi y O'Neill, 2014; Koyanagi et al., 2003; Liu et al. ., 2006; Nakamura et al., 2016; Scheiermann, Gibbs, Ince y Loudon, 2018; Vgontzas et al., 2005).
- Evi Paouri 1 , Spiros Georgopoulos . Systemic and CNS Inflammation Crosstalk: Implications for Alzheimer's Disease Review. Curr Alzheimer Res. 2019;16(6):559-574
- Romano, M. Mecanismos inflamatorios involucrados en el daño cerebral isquémico agudo. Posibles blancos terapéuticos. Factores pronósticos. J. neuarg. 2011.06.004.
- Inflammation in neuropsychiatric disease. Neurobiol Dis 2010 Mar;37(3):491-2.
- George Anderson , Russel J Reiter. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. Rev Med Virol. 2020



CURSOS DE POSGRADO ANUALES

INSCRIPCION 2023

Adicciones: Enfoque Biopsicosocial
Construcción del Diagnóstico en SM
Fellow en Demencia y Enfermedad de Alzheimer
Fellow en Neuropsiquiatría y Neurología Cognitiva
Internaciones Breves en SM
Neuroanatomía Clínica
Neuropsicología y Técnicas de Evaluación
Neurorehabilitación Cognitiva
Psiconeurofarmacología
Psiquiatría de Enlace
Sexología Clínica
Terapia Cognitivo Conductual Adultos
Terapia Cognitivo Conductual Infanto Juvenil
Trastornos de la Personalidad
Urgencias en Psiquiatría Clínica

50% descuento realizando 2 cursos

Informes e inscripción:
www.neuropsiquiatria.org.ar | posgradoana@gmail.com

25° CONGRESO ARGENTINO DE NEUROPSIQUIATRIA Y NEUROCIENCIA COGNITIVA

21° Congreso Latinoamericano de Neuropsiquiatría

14° Congreso Argentino de Psicogeriatría

11° Jornada de Investigación y Nuevas Estrategias en Enfermedad de Alzheimer

29 y 30 de Agosto 2023

Hotel NH City & Tower - Buenos Aires, Argentina

www.congresoana.org

www.neuropsiquiatria.org.ar • infoneuropsiquiatria@gmail.com



ALZHEIMER ARGENTINA

ALZAR 

XXVI CONGRESO ARGENTINO DE LA ENFERMEDAD DE **ALZHEIMER** Y OTROS TRASTORNOS COGNITIVOS

NOVIEMBRE 2023

Facultad de Medicina - UBA

Auspician



CALUBA

CENTRO DE ALZHEIMER
Facultad de Medicina - UBA

PRONADIAL

Programa Nacional de Datos
Docencia e Investigación en Alzheimer
y otros Trastornos Cognitivos
FMED UBA

**Informes e
Inscripción**

alzheimerargentina@gmail.com

