

Beca de doctorado ANPCyT

Perfil del becario:

Egresado de las carreras de Lic. Biotecnología, Medicina, Lic. Biología, Ing. Biomédica o afines, con fuerte interés en neurociencia básica y clínica. Las tareas implicadas en el plan de trabajo pueden incluir algunas o todas de las siguientes: cirugía experimental, estereotaxia, manipulación de animales de laboratorio, investigación clínica, técnicas de programación, análisis de señales, análisis complejo y simulaciones computacionales. Todas las técnicas necesarias para el desarrollo de este plan de trabajo pueden aprenderse en el transcurso del mismo.

Tema de trabajo:

Código neuronal aberrante en el circuito cortico-basal: enfermedad de Parkinson, del laboratorio a la clínica

Directora: Daniela S. Andres

Laboratorio de Neuroingeniería

Universidad Nacional de San Martín, Escuela de Ciencia y Tecnología

1. Resumen

La enfermedad de Parkinson encuentra su base fisiopatológica en alteraciones dopaminérgicas de la neurotransmisión en el circuito cortico-basal. El modelo clásico de fisiopatología de los ganglios basales es el modelo actual para la interpretación de estas alteraciones, las que se consideran causales de las manifestaciones motoras de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, el modelo clásico entra en contradicción con observaciones electrofisiológicas realizadas durante neurocirugía funcional, lo que lo invalida para predecir y controlar los efectos de diversas terapias, incluyendo la estimulación cerebral profunda (deep brain stimulation - DBS).

Desde el punto de vista del código neuronal, el modelo clásico de fisiopatología de los ganglios basales considera un código basado en frecuencia media, mientras que otros proponen un código basado en oscilaciones o en correlaciones. Ninguna de estas descripciones permite determinar la presencia de patrones temporales complejos en la actividad de los ganglios basales, y sus alteraciones en la enfermedad de Parkinson. Alternativamente, en trabajos previos hemos desarrollado herramientas que permiten cuantificar patrones complejos en el código neuronal y detectar código neuronal aberrante típico del parkinsonismo.

El objetivo del presente plan de trabajo es describir la propagación a través del circuito cortico-basal de los patrones aberrantes de código neuronal característicos de la enfermedad de Parkinson. El trabajo combinará técnicas clínicas y experimentales. En cirugía experimental se trabajará con un modelo animal de parkinsonismo y técnicas de estereotaxia. En pacientes humanos se propone estudiar las características de los patrones aberrantes en diferentes estructuras anatómicas y su posible uso para el diagnóstico de sitio anatómico durante neurocirugía funcional. Finalmente, se buscará desarrollar algoritmos de estimulación cerebral que permitan controlar los patrones aberrantes. El objetivo final es lograr una transferencia del conocimiento lo más inmediata posible, desarrollando nuevos algoritmos de diagnóstico y estimulación cerebral, los que serán evaluados en una fase preclínica.

2. Objetivos generales e impacto

Objetivo general

Describir la propagación a través del circuito cortico-basal de los patrones aberrantes de código neuronal característicos de la enfermedad de Parkinson. Estudiar las propiedades específicas de dichos patrones en diferentes estructuras anatómicas y su posible uso para el diagnóstico de sitio anatómico durante neurocirugía funcional en humanos. Desarrollar algoritmos de estimulación cerebral que permitan controlar los patrones aberrantes.

Impacto

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson se divide en dos grandes categorías: farmacológico y quirúrgico. Actualmente, la droga más efectiva para el tratamiento de los síntomas es la L-Dopa, con la desventaja de que un porcentaje superior al 50% de los pacientes desarrollan efectos adversos ante el tratamiento crónico, incluyendo disquinesias de pico de dosis, bifásicas y ON/OFF, entre otras (Fahn 2000, Thanvi, Lo et al. 2007). El tratamiento quirúrgico resulta la alternativa más adecuada en un número importante de pacientes refractarios al tratamiento con L-DOPA, o con disquinesias de difícil manejo, principalmente en etapas avanzadas de la enfermedad (Wichmann and DeLong 2006). En nuestro país se practican tanto la ablación quirúrgica como la estimulación cerebral profunda (DBS, por Deep Brain Stimulation). Mientras que el tratamiento quirúrgico ablativo de la enfermedad de Parkinson se conoce hace casi un siglo, la estimulación cerebral profunda fue introducida en la década de 1960, inicialmente con fines diagnósticos durante la cirugía para la identificación del blanco quirúrgico. Durante las décadas de 1970 y 1980, la estimulación profunda comenzó a ser aplicada intraoperativamente para suprimir el temblor de origen parkinsoniano. Actualmente, la terapia de estimulación cerebral es aceptada con variantes para diversas condiciones clínicas: enfermedad de Parkinson, temblor esencial, distonía,

desorden obsesivo compulsivo, y se halla bajo consideración para depresión, epilepsia, síndrome Gilles-de-la-Tourette y dolor crónico (Shah, Chang et al. 2010). Sin embargo, la indicación de estimulación cerebral se encuentra limitada por la ausencia de un modelo que permita comprender sus mecanismos de acción, y por lo tanto predecir su resultado en casos individuales. En otras palabras, no contar con un modelo fisiopatológico de los ganglios basales que permita reproducir su comportamiento bajo estimulación es una limitación importante en la aplicación de esta terapia, por lo demás exitosa y costo-efectiva (en comparación con décadas de tratamiento farmacológico).

3. Objetivos específicos e hipótesis de trabajo

La actividad neuronal de los ganglios basales se caracteriza por presentar patrones temporales complejos, los cuales son fundamentales para su normal funcionamiento y participan en la codificación de información (Obeso, Rodriguez-Oroz et al. 2000, Darbin, Soares et al. 2006, Lim, Sanghera et al. 2010, Andres, Cerquetti et al. 2011, Hohlefeld, Huebl et al. 2012). Estos patrones temporales pueden cuantificarse, y su duración puede medirse, empleando herramientas de análisis no lineal (Andres, Gomez et al. 2014). Los mismos se encuentran organizados a escalas temporales características, más cortas que aquellas a las que cumple un rol el código de frecuencia, lo que permite postular que el código neuronal de los ganglios basales es multiplexado: distintos sistemas de codificación coexisten en la misma señal, en este caso a escalas temporales diferentes (Andres, Cerquetti et al. 2016). Más importante aún, estos patrones temporales se alteran de manera característica ante la lesión de la vía nigroestriatal (Andres, Cerquetti et al. 2015). Estas observaciones surgen de trabajos computacionales y análisis de datos clínicos y experimentales, realizados a nivel del globo pálido interno (GPi) en pacientes con enfermedad de Parkinson, o de su equivalente en un modelo de parkinsonismo animal (Andres, Cerquetti et al. 2014). Por otro lado, en la enfermedad de Parkinson, la actividad neuronal patológica se transmite a través de todo el circuito ganglios basales - talámico - cortical (GB-Tal-Cx) (Galvan, Devergnas et al. 2015, Hohlefeld, Ehlen et al. 2015). Por último, la estimulación cerebral profunda es capaz de modular propiedades lineales y no lineales de la actividad neuronal, aunque sus mecanismos de acción no se comprenden completamente (Levy, Dostrovsky et al. 2001, Dorval, Russo et al. 2008, Lafreniere-Roula, Darbin et al. 2010).

La hipótesis de trabajo de este proyecto es que el código neuronal aberrante se propaga a través de todo el circuito GB-Tal-Cx, pudiendo originar los síntomas motores típicos del parkinsonismo, y que

la estimulación eléctrica de alta frecuencia afecta esta propagación, permitiendo controlar los síntomas parkinsonianos.

Objetivos específicos

- a. Describir la propagación de patrones anormales de código neuronal a través de todo el circuito cortico-basal en un modelo murino de parkinsonismo.
- b. Estudiar las características específicas de dichos patrones en diferentes estructuras neurológicas y analizar su posible uso para diagnóstico de sitio anatómico durante neurocirugía funcional en pacientes humanos.
- c. Analizar los efectos de la estimulación eléctrica ipsi- y contralateral de alta frecuencia sobre dicha propagación.