

LA MALALTIA D'ALZHEIMER: BASES MOLECULARS I TRACTAMENT FARMACOLÒGIC

NICOLE MAHY

Unitat de Bioquímica. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona.

Adreça per a la correspondència: Dra. N. Mahy. Unitat de Bioquímica. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Casanova, 143. 08036 Barcelona. Tel.: 34 (3) 402 45 25. Fax: 34 (3) 403 52 60. Adreça electrònica: mahy@medicina.ub.es.

INTRODUCCIÓ

Una de les característiques més importants de les malalties neurodegeneratives és la vulnerabilitat específica que mostren determinades cèl·lules nervioses, les quals indiquen que els efectes patològics d'aquestes malalties són tan precisos i reproduïbles que les funcions bioquímiques de les molècules associades amb les patologies queden restringides a aquestes mateixes neurones. El fet que hi hagi moltes malalties neurodegeneratives en formes familiars i espontànies indica que aquesta susceptibilitat no pot relacionar-se únicament amb mutacions que activin un programa de mort cel·lular, per la qual cosa, els últims anys, molts investigadors han concentrat els seus esforços a poder entendre no només els mecanismes alterats de neurotransmissió d'aquestes malalties, sinó les bases neuroquímiques que sostenen la dinàmica del mateix procés neurodegeneratiu.

Això és especialment important per a les demències de tipus degeneratiu que es caracteritzen per la presentació d'un quadre neuroquímic molt complex. Per això l'estratègia terapèutica s'ha de dissenyar per poder actuar en aquesta doble direcció: l'una, per poder compensar les alteracions moleculars conegudes actualment, tot i que la complexitat i el desconeixement de l'organització de les estructures cerebrals afectades fa difícil tenir una visió completa de totes aquestes estructures i, l'altra, per frenar la dinàmica del procés degeneratiu, el coneixement de la qual és també limitat per ara. Aquesta estratègia terapèutica podria, per tant, resumir-se en sis línies d'actuació principals amb la finalitat de:

1. Millorar el flux sanguini i el consum de glucosa.
2. Obtenir una millora simptomàtica sense reducció de la patologia que actua

sobre un o diversos sistemes de neurotransmissió.

3. Frenar o revertir la dinàmica del procés neurodegeneratiu.

4. Reduir la formació progressiva de cabdells neurofibril·lars i de plaques neurítiques en malalts diagnosticats d'Alzheimer.

5. Prevenir, frenar o revertir l'acumulació de l'amiloide en vasos cerebrals i/o en plaques neurítiques d'individus d'alt risc (factor genètic).

6. Desenvolupar una teràpia curativa que incideixi directament en la causa.

Els coneixements i tractaments actuals permeten incidir en els tres primers punts, mentre que els altres tres punts encara es troben en fases inicials d'investigació, sobretot l'últim, perquè actualment es descobreix l'etiologia de la malaltia. Per al grup de demències vasculars s'han de tenir en compte, a més, els mitjans de prevenció de les malalties cerebrovasculars.

QUINA ÉS LA PRIMERA ETAPA DEL PROCÉS NEURODEGENERATIU DE LES DEMÈNCIES DEL TIPUS ALZHEIMER?

A part de les característiques neuropatològiques, el cervell dels malalts d'Alzheimer té una atrofia i una pèrdua cel·lular important, amb una reducció del gruix de l'escorça i un eixamplament dels ventricles, juntament amb canvis en múltiples sistemes de neurotransmissió subcorticals. Els avenços recents en biologia molecular, genètica molecular i epidemiologia indueixen progressivament a un canvi en la nostra visió de les bases de la malaltia d'Alzheimer (MA). Els aspectes prioritaris de la investigació són: la caracterització i seqüenciament de les estructures moleculars de l'amiloide (l'element central de les plaques senils) i de la proteïna Tau (la proteïna principal dels cabdells neurofibril·lars);

l'aspecte genètic relacionat amb una diversitat de mutacions associades a diversos cromosomes, i la implicació recent de l'apolipoproteïna E4, sintetitzada en astròcits, en la baixa eliminació de β -A4 del neuròpil i la formació consegüent de l'amiloide i de les plaques senils. Tots estan centrats en aspectes de processos moleculars, però encara es troben en etapes prèvies del disseny de possibles estratègies moleculars. Així, podem plantejar els interrogants següents:

Com es pot modificar de manera estable l'expressió de l'APP i bloquejar-ne la toxicitat?

Com es pot evitar la formació de les plaques neurítiques o dels cabdells fibril·lars?

Si la progressió d'aquests marcadors histopatològics durant l'envelliment i la MA es basen realment en una varietat de factors genètics i ambientals, en quin podria ser més fàcil incidir en un futur més pròxim?

A causa de l'heterogeneïtat genètica de la MA, la teràpia gènica és difícil de proposar fins i tot a nivell teòric, sobretot si es té en compte que tot i que les neurones tinguin una activitat transcripcional molt elevada i un nombre també elevat de gens essencials d'una sola còpia, els seus mecanismes de reparació de l'ADN semblen molt poc actius i disminueixen amb l'edat, per la qual cosa, com que no hi ha el procés de replicació, les zones amb mutacions que puguin interferir amb la transcripció podrien ser progressivament tallades i eliminades.

Les dades obtingudes de la investigació dels aspectes anteriors han provocat una reflexió sobre la rellevància del dèficit colinèrgic característic de la malaltia, és a dir, si els canvis corticals i la degeneració colinèrgica subclínica són independents o si l'un és previ a l'altre, i quin dels dos ho és, i s'ha elaborat la proposta de l'existència d'un desordre genètic complex associat a múltiples factors de risc. La informació obtinguda en

cervells *postmortem* de malalts amb síndrome de Down (SD) indica que inicialment es devien formar dipòsits d'amiloide. Però com que un estudi sistemàtic de la reducció colinèrgica progressiva en aquests malalts encara no s'ha fet, és difícil extrapolar aquests resultats als malalts d'Alzheimer. Seria important aclarir aquest punt per poder incidir de manera més específica sobre la dinàmica de la lesió.

Actualment, les teràpies substitutives proposades per compensar les múltiples alteracions de neurotransmissió descrites (amines biogèniques, serotonina) han donat resultats decepcionants o difícils de valorar, excepte pel que fa al sistema colinèrgic.

TERÀPIA COLINÈRGICA

La presentació de les hipòtesis de disfunció colinèrgica associada a l'envelliment cerebral per Bartus, el 1982, es reforçà els anys següents amb la proposta de Coyle el 1983, segons la qual els dèficits de memòria dels malalts d'Alzheimer s'han d'associar també a una degeneració d'aquestes mateixes vies colinèrgiques. Els anys anteriors, Perry proposà també aquesta possible relació, per la qual cosa ràpidament s'elaboraren estratègies de teràpies de compensació, de manera similar al tractament amb L-dopa a la malaltia de Parkinson. Els primers intents d'administrar colina o lecitina foren decepcionants perquè van ser insuficients per assegurar un augment significatiu i prolongat dels nivells d'acetilcolina.

L'estratègia terapèutica actual està orientada en tres direccions per assegurar una funció colinèrgica tan «normal» com sigui possible i mantenir funcionals a màxim de temps possible el major nombre de neurones colinèrgiques.

Els coneixements que tenim actualment indiquen que si podem reforçar adequada-

ment els nivells d'acetilcolina podríem frenar, a més, la degeneració de les neurones colinèrgiques. Efectivament, si les necessitats de la neurona no poden cobrir-se adequadament amb l'aportació exterior, la qual cosa podria produir-se fàcilment amb l'edat a causa d'una alteració del transport de colina per la barrera hematoencefàlica, la neurona utilitzaria la fosfatidilcolina de les seves membranes com a font de colina per sintetitzar acetilcolina. Això provoca una alteració important de la composició i, per tant, de la funció de les membranes d'aquestes neurones, que en pot causar progressivament la mort. La descripció recent d'anormalitats en el metabolisme cerebral dels fosfolípids dels malalts d'Alzheimer reforça aquesta hipòtesi i podria explicar com a mínim en part l'especificitat de la lesió colinèrgica. L'aportació de colina ha d'assegurar, per tant, les necessitats de síntesi d'acetilcolina i de fosfatidilcolina. L'ús de la nicotinamida que bloqueja el transport de colina cerebral a la sang via líquid cefaloraquídi hauria de permetre, a més, mantenir aquests nivells elevats, per la qual cosa s'hauria d'associar a tot tractament amb un donador de colina.

Els estudis inicials amb inhibidors d'acetilcolinesterasa (AChE) o amb agonistes muscarínics directes també foren frustrants, moltes vegades perquè presentaven un temps d'acció massa curt i una biodisponibilitat baixa, a part d'efectes secundaris indesitjats com la forta hepatotoxicitat de la tacrina a dosis que inhibeixen adequadament l'enzim. La millora significativa obtinguda amb els inhibidors de l'AChE estimulada la posada al punt de noves molècules, com el metrifonat o l'heptilfisostigmina, que estan apareixent actualment i que haurien de ser una millora dels punts anteriors, sobretot si es té present que els efectes indesitjats de la primera generació de colinomimètics no guardaven relació amb la seva potència com a inhibidors.

De tota manera, aquests efectes indesitjats depenen en part de l'edat del pacient i de la presència d'altres patologies. És important fer un seguiment rigorós en cada pacient de les complicacions psiquiàtriques (agitació i confusió), cardiovasculars (bradicàrdia, hipertensió), etc. De fet, el tractament ideal amb els mitjans actualment disponibles seria probablement un que augmentés la síntesi d'acetilcolina i la seva alliberació, que prolongués els efectes sinàptics i augmentés l'eficàcia de la recaptació de la colina formada per hidròlisi d'acetilcolina a la fenedura sinàptica.

Experimentalment, la combinació de 4-aminopiridina amb un precursor d'acetilcolina que travessi bé la barrera hematoencefàlica com la CDP-colina, nicotinamida per evitar el retorn de la colina cerebral a la circulació sanguínia, i un inhibidor d'AChE de la segona generació, compleix actualment aquests requisits: la 4-aminopiridina indueix una prolongació del potencial d'acció presinàptic i de l'entrada de calci en els terminals nerviosos, la qual cosa estimula l'alliberament d'acetilcolina, i en sinaptosomes la recaptació de colina és significativament augmentada, cosa que n'afavoreix l'emmagatzematge neuronal. Un aspecte a tenir present per a aquest tractament és que requereix la presència de neurones colinèrgiques funcionals, que augmenten els nivells d'acetilcolina a les sinapsis, la qual cosa seria difícil d'assegurar en les fases més avançades de la malaltia.

En canvi, la utilització d'agonistes que estimulin directament els receptors colinèrgics de les neurones corticals provocaria un augment dels efectes de l'acetilcolina sobre aquestes cèl·lules i no necessitaria neurones colinèrgiques funcionals. Com que els receptors muscarínics postsinàptics no semblen afectats en els malalts d'Alzheimer, el tractament amb agonistes que actuen com l'acetilcolina hauria de compensar la pèrdua

de funció colinèrgica i mantenir-ne l'eficàcia, com a mínim en teoria, si no apareguessin mecanismes de compensació com la desensibilització ràpida del receptor, que en limitaria l'ús al llarg de la malaltia. Però els resultats obtinguts fins ara han estat difícils d'interpretar i la seva validesa en clínica està subjecta a controvèrsia.

La utilitat limitada dels agonistes muscarínics en clínica prové de la seva facilitat per causar efectes secundaris indesitjats (nàusea, hipersalivació, etc.), i per presentar una biodisponibilitat oral molt pobra, una acció breu i una selectivitat mal definida per als diferents subtipus de receptors muscarínics. Això no és sorprenent ja que són molècules que inicialment no foren dissenyades per a aquesta aplicació ni es tenien els coneixements actuals sobre els subtipus dels receptors muscarínics. La segona generació de molècula presenta experimentalment més eficàcia. Els efectes secundaris encara són difícils de reduir, per la qual cosa les dosis que s'han d'utilitzar s'hauran d'ajustar a cada moment. Es treballa també en l'obtenció d'agonistes muscarínics selectius del sistema nerviós central per evitar els efectes secundaris associats amb les accions perifèriques i en la síntesi d'agonistes amb un millor perfil farmacològic i farmacocinètic.

La caracterització recent per biologia molecular de subtipus de receptor muscarínic ha aportat una informació indispensable per dissenyar millor aquests agents. D'acord amb la distribució d'aquests subtipus entre el sistema nerviós central i perifèric, el tipus d'agonista més efectiu en les quadres de demència hauria d'actuar en l'àmbit de l'M1 sense tenir activitat M2-M5. Per tant, l'objectiu, encara que difícil d'aconseguir per la gran similitud que hi ha entre els diferents subtipus de receptors muscarínics, és obtenir un agonista de més selectivitat per al subtipus M1, ja que incidirà

més directament en la millora del procés cognitiu associat amb l'edat i la demència. Aquesta molècula s'ha de definir no només en relació amb la seva unió al receptor, sinó també en relació amb l'activació de la hidròlisi del fosfatidilinositol que indueix en la neurona postsinàptica. Com que la distribució cortical de M1 no canvia a la MA, l'administració d'un agonista selectiu hauria de poder compensar de manera important el dèficit colinèrgic.

Si es pogués aconseguir aquest tractament selectiu del subtipus M1, es podria reduir la dosi a administrar i disminuir així els efectes secundaris. De tota manera, aquesta possibilitat queda oberta, ja que tot i haver millorat, les noves molècules tenen problemes o bé de selectivitat i els efectes secundaris consegüents, o bé presenten aquesta bona selectivitat de M1 però actuen principalment a nivell perifèric. Algunes molècules molt recents han estat descrites com a agonista M1 i antagonista M2 i M3, per la qual cosa pot ser molt interessant poder seguir els estudis clínics. Recentment, diversos autors han posat en relleu l'efecte potenciador del liti sobre la transmissió colinèrgica en experiments fets *in vivo*, en contradicció amb els resultats obtinguts *in vitro*. En el simi *Rhesus* el liti potencia la funció colinèrgica interaccionant directament amb la via colinèrgica o a través del sistema d'inositol fosfat.

Els resultats contraris observats en models *in vitro* devien ser deguts a un procés de desensibilització ràpida del sistema, que apareixeria *in vivo* amb tractaments prolongats, la qual cosa concorda amb l'observació clínica que mostra la necessitat d'un tractament crònic amb liti per observar una resposta terapèutica. Així, aquesta desensibilització funcional permetria mantenir les respostes colinèrgiques a un nivell elevat i estabilitzaria els estats d'ànim del pacient. Els receptors nicotínics que en teoria

podrien ser també diana del tractament colinèrgic es troben fortament disminuïts en el neocòrtex de MA, i per això se n'ha descartat gairebé l'ús.

Les àrees de projecció de les neurones colinèrgiques afectades en la MA produeixen el factor de creixement nerviós NGF, el factor de creixement més ben caracteritzat de tota la família de neurotrofines. L'NGF és produït a la neurona postsinàptica i, després de la seva alliberació, és probablement captat per la neurona presinàptica, en la qual exerceix els seus efectes per transport retrògrad en l'àmbit del soma. La mort específica de les neurones colinèrgiques amb l'envelliment i la MA podria ser deguda a la falta de NGF, que les faria més sensibles a la lesió per estrès oxidatiu o una altra agressió. En confirmar els experiments en laboratori el potencial terapèutic de l'NGF, la seva administració intracerebral ha estat proposada com a tractament experimental de la MA, però hem d'esperar els resultats dels tractaments crònics dels estudis preliminars que es fan actualment per poder fer una valoració d'aquesta proposta terapèutica.

A part de la teràpia que condueix a millorar la circulació sanguínia i a compensar el dèficit colinèrgic, s'ha de considerar l'estratègia terapèutica que condueix a frenar la dinàmica de la lesió cerebral, ja que alguns aspectes nous permeten dissenyar una teràpia per incidir sobre el procés neurodegeneratiu.

ESTRATÈGIA TERAPÈUTICA PER INCIDIR EN EL PROCÉS NEURODEGENERATIU

Les dades experimentals obtingudes els últims anys indiquen que l'estimulació excessiva dels receptors de glutamat indueix un procés neurodegeneratiu en el qual

l'estrès oxidatiu tindria un paper molt actiu. El cervell consumeix una gran quantitat d'oxigen perquè l'energia s'obté principalment per oxidació de la glucosa en l'àmbit de la cadena respiratòria mitocondrial, els components de la qual estan codificats entre l'ADN nuclear i l'ADN mitocondrial. Aquest últim pateix de vegades més mutacions que l'ADN nuclear i té mecanismes de reparació menys efectius, per la qual cosa amb l'edat aquestes mutacions poden trencar l'eficiència del transport electrònic, i això fa que augmenti l'estrès oxidatiu. Diversos enzims cerebrals, com la monoaminoxidasa (MAO), la tirosina hidroxilasa i la L-aminoxidasa, produeixen peròxid d'hidrogen com a resultat de la seva activitat. L'àcid ascòrbic, el glutatió i la vitamina E actuen com a antioxidants, i aquesta última evita la peroxidació de lípids, i d'aquesta manera eviten la disrupció de les membranes cel·lulars.

La connexió entre l'activació aguda dels receptors de glutamat i el procés neurodegeneratiu que apareix amb el temps es donaria per l'elevació de calci intraneuronal, una progressiva depleció d'ATP, l'activació de la fosfolipasa 2 i de la sintasa d'òxid nítric, i tot això produiria un augment important d'estrès oxidatiu que podria donar lloc a un procés excitotòxic prolongat. Aquestes explicacions, tot i ser incompletes, tenen l'avantatge de poder associar l'efecte tòxic de la hiperexcitació dels receptors del glutamat amb el procés neurodegeneratiu i indiquen els aspectes moleculars en els quals podria ser interessant d'incidir terapèuticament. Amb els tractaments actualment disponibles experimentalment, hi ha tres propostes d'intervenció per disminuir el dany neuronal associat al glutamat:

1. Obtenir una reducció de l'alliberació de glutamat o facilitar un augment de la seva recaptació.

2. Inhibir amb un antagonista l'efecte del glutamat.

3. Evitar a nivell intracel·lular els efectes tòxics associats a l'activació del receptor del glutamat.

La complexitat dels receptors del glutamat permet no només utilitzar antagonistes competitiu, sinó antagonistes no competitiu, és a dir, que actuen en l'àmbit d'un centre de regulació (unió de la glicina, de les poliamines, zinc, etc., per exemple, per al receptor NMDA). Aquests últims són més interessants ja que no eliminarien totalment l'activitat fisiològica «normal» del receptor en les diferents àrees cerebrals i inhibirien els efectes d'hiperestimulació a causa dels excessos de glutamat en les zones en procés de degeneració. Una altra possibilitat atractiva és bloquejar directament el canal del receptor si es tracta del subtipus NMDA o AMPA. Algunes de les drogues que s'estudien actualment actuen sobre el receptor NMDA o sobre el receptor AMPA, i n'hi ha d'altres que s'utilitzen des de fa anys en altres aplicacions, com la memantina, utilitzada en el tractament del Parkinson en diversos països.

La inhibició del procés neurodegeneratiu pot fer-se no només en l'àmbit dels receptors del glutamat, sinó també bloquejant els processos oxidatius i/o els canals de calci que depenen del voltatge associats a l'activació d'aquests receptors.

Aquestes dues últimes possibilitats són particularment importants ja que els primers assaigs clínics amb deprenil i nimodipina suggereixen un bon efecte protector i són fàrmacs d'ús extens en clínica, amb una bona tolerància i biodisponibilitat, la qual cosa hauria de facilitar-ne la ràpida aplicació terapèutica. La presència de concentracions elevades de MAO-B a les plaques senils dels malalts d'Alzheimer reforça el possible interès del tractament amb deprenil per frenar-ne la formació.

DISCUSSIÓ

Segons el que s'ha comentat a les pàgines anteriors, l'estratègia farmacològica que s'ha d'adoptar per tractar la demència s'orienta a millorar el flux sanguini, compensar el dèficit colinèrgic i frenar el procés neurodegeneratiu. Els tractaments actualment disponibles són, de moment, d'eficàcia limitada pel desconeixement de la malaltia, la seva complexitat i la necessitat de dissenyar fàrmacs més específics i d'efectes secundaris limitats. Els pacients tenen un tracte difícil i una gran dependència social, i presenten freqüentment malalties associades, però a pesar de tot s'ha de fer un esforç especial orientat a mantenir-los autònoms com més temps millor i assegurar-los la millor qualitat de vida possible: l'evolució de la malaltia depèn dels estímuls psicomotors, sensorials, cognitius i afectius que rep el malalt, per la qual cosa un tractament no farmacològic centrat en aquests aspectes s'ha de comentar amb la família, juntament amb les ajudes que poden rebre en el seu esforç diari per millorar en la mesura del que sigui possible la qualitat de vida del malalt.

AGRAÏMENTS

Aquest capítol s'ha pogut redactar gràcies al suport rebut del FISs 94/1416, GRQ 939117 i de Química Farmacèutica Bayer SA. Part d'aquest capítol s'ha publicat a *Medicina*, núm. 6, pàg. 35-44.

BIBLIOGRAFIA

BARTUS, R.; R. DEAN III; B. BEER; A. LIPPA (1982). «The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction». *Science*, núm. 217, pàg. 408-416.

BECKER, R.; E. GIACOBINI (1991). «Cholinergic basis for Alzheimer therapy». Birkhauser, Boston.

BENDAHAN, G.; M. LL. BOATELL; N. MAHY (1993). «Decreased cortical octopamine level in mouse forebrain lesioned rats: a microdialysis study». *Neurosci. Letters*, núm. 152, pàg. 45-47.

BOATELL, M. LL.; G. BENDAHAN; N. MAHY (1995). «Time-related cortical amino acid changes after basal forebrain lesion: a microdialysis study». *J. Neurochem.*, núm. 64, pàg. 285-291.

BOATELL, M. LL.; N. LINDEFORS; M. BALLARIN; P. ERNFORS; N. MAHY; H. PERSSON (1992). «Activation of basal forebrain cholinergic neurons differentially regulates brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in different projections areas». *Neurosci. Letters*, núm. 136, pàg. 203-208.

COYLE J.; PUTTFARCKEN (1993). «Oxidative Stress, Glutamate, and neurodegenerative disorders». *Science*, núm. 262, pàg. 689-695.

CUELLO, A. (1993). «Trophic responses of forebrain cholinergic neurons: a discussion». *Prog. in Brain Research*, núm. 98, pàg. 265-278.

DEYO, R.; K. STRAUBE; J. DISTERHOFT (1989). «Nimodipine facilitates associative learning in aging rabbits». *Science*, núm. 243, pàg. 809-811.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION U.S. (1991). «Tacrine as a treatment for Alzheimer's disease: an interim report from the FDA». *N. Engl. J. Med.*, núm. 324, pàg. 3490-3552.

FREEDMAN, S.; [ET AL.] (1991). «The pharmacology *in vivo* of L-689,660, a functionally selective M1/M3 muscarinic agonist». *Br. J. Pharmacol.*, núm. 104, pàg. 457P.

LIPTON, S. (1993). «Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open channel blockers and alternative redox states of nitric oxide». *TINS*, núm. 16, pàg. 527-532.

LUCIDI-PHILLIP, C.; F. GAGE (1993). «The neurotrophic hypothesis and the cholinergic basal forebrain projection». *Prog. Brain Research*, núm. 98, pàg. 241-250.

MAHY, N. (1991). «Líneas de investigación fundamental en la enfermedad de Alzheimer». A: Boada, J.; Selmes, M. *La enfermedad de Alzheimer y otras demencias afines a debate*. Conference Systed'91. Barcelona: Fund. Alzh. España. pàg. 86-92.

— (1993). «Brain banks and research in neurochemistry». *J. Neural Transm.*, núm. 39 (suppl.), pàg. 119-126.

MAHY, N.; [ET AL.] (1995). «Differential brain area vulnerability to long term subcortical excitotoxic lesions». *Neuroscience*, núm. 65, pàg. 15-25.

MATTSON, M.; [ET AL.] (1992). «beta-amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity». *J. Neurosci.*, núm. 12, pàg. 376-389.

REBECK, G.; J. REITER; D. STRICKLAND; B. HYMAN (1993). «Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions». *Neuron*, núm. 11, pàg. 575-580.

- ROGAWSKI, M. (1993). «Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists: channel blockers and 2,3-benzodiazepines». *TIPS*, núm. 14, pàg. 325-331.
- SAURA, J.; N. ANDRÉS; ANDRADE; J. OJUEL; K. ERIKSSON; N. MAHY. «Biphasic and region-specific MAO-B response to aging in control human brain». *Neurobiol. Aging*. [En premsa]
- SAURA, J; LL. BOATELL; G. BENDAHAN; N. MAHY (1995). «Calcium deposits formation and glial reaction in rat brain after ibotenic acid-induced basal forebrain lesion». *Eur. J. Neurosci.*, núm. 7, pàg. 1569-1578.
- SAURA, J.; J. G. RICHARDS; N. MAHY (1994). «Differential age-related changes of MAO A and MAO B in mouse brain and peripheral organs». *Neurobiol. Aging*, núm. 15, pàg. 399-408 .
- SELKOE, D. (1993). «Physiological production of the beta-amyloid protein and the mechanism of Alzheimer's disease». *TINS*, núm. 16, pàg. 403-409.
- SINDEN, J.; S. PATEL; H. HODGES (1992). «Neural transplantation: problems and prospects for therapeutic application». *Current Opinion Neurol. Neurosurg.*, núm. 5, pàg. 902-908.
- SNIDER, W.; E. JOHNSON (1989). «Neurotrophic Molecules». *Annals Neurol.*, núm. 26, pàg. 489-506.
- WURTMAN, R.; [ET AL.] (1990). «Choline metabolism in cholinergic neurons: Implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases». A: Wurtman, R. [et al.]. *Adv. Neurol. Alzheimer's disease*. Vol. 51. New York: Raven Press.