

NEUROBIOLOGIA MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PROSPECCIONES TERAPEUTICAS

Ramón Cacabelos García.
Facultad de Medicina. Departamento de Fisiología.
Universidad Complutense de Madrid.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia senil en mayores de 65 años (60-70 por ciento), correspondiendo a la demencia multiinfarto (DMI) un 15-25 por ciento de la casuística y un 5-10 por ciento a otras causas de demencia. Estudios epidemiológicos realizados en diversos países demuestran que la prevalencia de la EA oscila entre un 1,9 y un 5,8 por ciento en mayores de 65 años¹. La EA parece ser ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres y se manifiesta más en el medio rural que en el urbano², además de ser unas 2,6 veces más frecuente en blancos que en negros³. La incidencia de EA parece ser edad-dependiente, con índices de un 1 por ciento para menores de 65 años y de un 15-20 por ciento en mayores de 80 años. De esta manera, al progresar la longevidad de la población, la prevalencia de EA aumenta dramáticamente. Aunque la etiología de la EA es desconocida, se han postulado varias hipótesis etiopatogénicas y factores de riesgo (tabla 1).

a) Factor genético: existe una EA familiar que parece transmitirse de forma autosómica dominante, afectando a un 30-60 por ciento de los casos de pacientes con EA precoz, por lesión del brazo largo del cromosoma 21.

b) Factor proteico. Los tres signos neuropatológicos mayores de EA son la presencia de nudos neurofibrilares, la sustancia amiloidea que invade los vasos cerebrales y las placas neuríticas que sustituyen a los axones degenerados. Cada signo refleja la acumulación de proteínas anómalas resultantes de cambios estructurales en el citoesqueleto.

c) Factor infeccioso: se ha postulado que la EA podría estar ocasionada por virus lentos o priones causantes del kuru, scrapie, síndrome de Gertsman-Straüss-

ler y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, aunque existen claras diferencias entre las enfermedades priónicas y la EA (tabla 2).

Tabla 1. Factores de riesgo en la enfermedad de Alzheimer*

Edad
EA temprana (<65 años)
EA tardía (>65 años)
Sexo
Mujeres>hombres
Raza
Blancos>negros
Herencia
Historia familiar de EA
Presencia de síndrome de Down en la familia
Edad de la madre
Factores inmunológicos
Factores neurometabólicos
Factores neuroquímicos
Acetilcolina
Monoaminas (NA, DA, 5HT, HA)
Neuropéptidos (CRF, SS, GRF, ACTH, VP, OT, NT)
Aminoácidos (GABA, Glu, Asp, Gly, Tau)
Factores infecciosos
Priones
Factores tóxicos
Aluminio
Disolventes orgánicos
Analgésicos
Metales pesados
Tabaco
Malnutrición
Alcohol
Silicona
Factores traumáticos
Traumatismo craneal
Factores ambientales
Factores psicosociales
Educación
Ocupación
Estatus residencial
Cultura
Lenguaje
Factores psicológicos
Inteligencia premórbida
Personalidad premórbida
Estrés psicológico
Labilidad psíquica

* Tomada de Cacabelos, ref. 36.

Tabla 2. Características diferenciales entre la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*

Característica	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Enfermedad de Alzheimer
Edad	55-75 años	> 30 años--progresiva
Familiar	5-15 %	25-40 %
Herencia	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Cromosoma	20	21 (19,6?)
Incidencia	1:1.000.000	1.000: 1.000.000
Curso clínico	Progresivo-rápido: 4-7 meses	Progresivo-lento, 4-10 años
EEG	Actividad lenta trifásica periódica	Actividad lenta inespecífica
Transmisibilidad	Positiva	Negativa
Neuropatología	Encefalopatía espongiiforme, placas neuríticas, amiloidosis	NFT, placas neuríticas, amiloidosis, vacuolización, cuerpos de Hirano
Genética-biología molecular		
Gen	12 kb con 2 exones en cromosoma 20	> 100 kb con > 13 exones en cromosoma 21
RNA _m	Especie única-expresión normal	3 especies-sobreexpresión
Precursor	253 aa. Glucoproteína con puentes fosfoinositolícos	695 aa. Glucoproteína con dominios anti-proteásicos
Amiloide β	145 aa. Resistente a proteasas	42 aa. Péptido no glucosilado
Estructura fibrilar	2-4 filamentos (SAF)	2 filamentos (PHF)

*Tomada de R. Cacabelos: Enfermedad de Alzheimer. Prous Editores, Barcelona, 1991.

d) Factor tóxico: existen evidencias a favor de una acumulación de aluminio en la sustancia gris cerebral en procesos asociados con la degeneración neurofibrilar.

e) Factor cerebrovascular y neurometabólico: en la EA existe una reducción del 30 por ciento por debajo de los índices observados en sujetos normales de la misma edad, que en condiciones basales ya han experimentado una reducción del metabolismo neuronal de un 25 por ciento entre los 30 y los 60 años.

f) Factor colinérgico: en la EA existe un déficit cortical de acetilcolinesterasa del 60-90 por ciento. Este deterioro colinérgico sería resultado de una posible alteración de las vías colinérgicas que emergiendo del núcleo basal magnocelular de Heynert, van a la corteza y al hipocampo.

g) Factor neuroinmune: en la EA se han observado trastornos difusos del sistema inmune.

h) Factor etiopatogénico multisistémico: como ninguno de los factores hasta ahora descritos parece satisfacer plenamente la neuropatología subyacente al trastorno neurodegenerativo de la EA, en el momento actual se cree que esta entidad clínica es un trastorno multisistémico de origen genérico. Un genotipo anómalo influido por factores inductores no bien conocidos daría lugar a un fenotipo que se expresaría en la madurez y cuyas características principales serían una disfunción en el metabolismo neuronal debido a alteraciones del citoesqueleto y los mecanis-

mos de síntesis de neurotransmisores. Esta alteración produciría, al rebasar cierto umbral de deterioro, trastornos en los sistemas de neurotransmisión y neuroinmune, con un substrato lesional detectable morfológicamente. Una vez que el fracaso neuroquímico alcanza límites de incompatibilidad funcional empezaría a producirse manifestaciones clínicas con deterioro progresivo de la memoria, el intelecto y otras funciones cognoscitivas (tabla 3). Por lo tanto, en una amplia mayoría de casos de EA, las alteraciones neuroquímicas no serían más que la expresión molecular de una disfunción neuronal de causa genética. En aquellos sujetos en que no existiese historia familiar de EA, una mutación genética en el locus 21q21-22 o en otros loci del genoma podría explicar la expresión fenotípica del trastorno con sus peculiares características clínicas^{4, 5}. Sin embargo, no parece probable que un trastorno multisistémico como la EA sea resultado de una alteración genética monolocal.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer

<i>Síntomas cognoscitivos y neurológicos</i>	
Amnesia	Convulsiones
Afasia	Contracturas musculares
Apraxia	Alteraciones de los reflejos
Agnosia	Tembler
Trastornos del aprendizaje	Incoordinación motriz
Desorientación	
<i>Síntomas funcionales</i>	
Dificultades para caminar	Dificultades para mantener el hogar
Dificultades para comer	Dificultades para el manejo financiero
Dificultades para vestirse y asearse	
<i>Síntomas conductuales</i>	
Reacciones catastróficas	Ideas delirantes
Ataques de furor	Robos
Episodios maniacodepresivos	Paranoia
Violencia	Trastorno del juicio
Vagabundeo	Conductas paradójicas
Apatía	Trastornos sexuales
Trastornos del sueño	Inadaptación social
Lenguaje obsceno	Trastornos de la personalidad
Alucinaciones	Acatisia
<i>Síntomas asociados</i>	
Patología concomitante	Delirio
Cardiopatías	Alteraciones sensoriales
Artritis	Auditivas
Artrosis	Visuales
Diabetes	Gustativas
Osteoporosis	Olfatorias

* Tomada de R. Cacabelos, ref 4.

GENETICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Estudios del árbol genealógico

A través de los pedigrís se pudo comprobar que en la EA precoz (EAp) existía una posible transmisión autosómica dominante. La utilización de estos pedigrís permitió demostrar que el gen de la proteína β del amiloide (APP) y el gen FAD (Familial Alzheimer's Disease), aunque localizados ambos en el brazo largo del cromosoma 21 (C21), son genes independientes, ubicados en distintos loci del brazo 21q⁶. Esto mismo pudo comprobarse en estudios neuropatológicos, en los cuales se detectó degeneración axonal en placas seniles con ausencia de amiloide, lo cual podría explicar que la expresión genética del amiloide y la del patrón neuropatológico EA se rigen por mecanismos genéticos diferentes. Desde el punto de vista del factor de riesgo genético, asumiendo que el índice EA familiar (EAf) es del 15-30 por ciento, el riesgo de que los parientes de probandos de primer grado padezcan demencia es del 20-60 por ciento, si se tratase de una transmisión autosómica dominante de localización 21q11.2-21q21⁷, un segmento C21 que tan solo representa un 1 por ciento del genoma humano.

Estudios en gemelos

El primer estudio relevante en gemelos ancianos lo realizó Kaliman (1945) en Nueva York y desde entonces se han realizado 8 estudios relacionados con la demencia: Davidson en 1955, Kallman en 1956, Hunter en 1972, Sharman en 1979, Jarvik en 1980, Cook en 1981, Embry en 1985, y Nee en 1987. En un estudio de seguimiento de la casuística de Kallman había una razón de concordancia del 40 por ciento en monocigotos y del 50 por ciento en dicigotos. En el último estudio de Nee y col.⁸, realizado en 1987, en el que fueron estudiados 22 gemelos, 7 pares monocigóticos fueron concordantes para EA y 10 pares monocigóticos, discordantes; dos pares dicigóticos fueron concordantes y 3 dicigóticos, discordantes, con unos índices globales del 41 por ciento para monocigotos y del 40 por ciento para dicigotos; por lo tanto, los resultados obtenidos en estos estudios parecen indicar que es altamente improbable que la causa genética de la EA asiente en un único gen autosómico dominante⁸.

Características fenotípicas

Dentro de la heterogeneidad genérica de la EA, el grupo de Folstein⁹ distingue tres características fenotípicas relacionadas con el síndrome cognoscitivo, la edad de comienzo y la severidad neuropatológica de la demencia. El síndrome cognoscitivo amnesio-afaso-apraxo-agnósico (AAAA) de la EA ya fue reconocido por Prichard en 1837 y por Alzheimer en 1907. El cuadro afásico con un índice de deterioro progresivo rápido es típico de la EAp. Folstein ya demostró hace una década que los pacientes de probandos con síndrome AAAA tenían más probabili-

dad de padecer demencia que la población general o que los pacientes de enfermos con síndrome incompleto. El aspecto fenotípico de la edad de aparición, que hizo a Kraepelin distinguir entre formas preseniles y formas seniles de demencia, permite subdividir a los pacientes EA según características psicológicas y somáticas, riesgo familiar con antecedentes de EAp y características neuropatológicas. Se ha visto que la EAp cursa con un rápido y progresivo trastorno del lenguaje paralelo a un deterioro global más acentuado, y que en este grupo es más alta la prevalencia de depresión (15-20 por ciento) que en casos tardíos o que en la población general (5 por ciento). Las características somáticas también son más acentuadas en los EAp (en donde los lazos ulnares remedan huellas similares a las del síndrome de Down) que en la EAt. Las anomalías dactilares son más frecuentes en parientes de enfermos con EAp y rara vez se ven en parientes de pacientes con EAt. La fluidez de las membranas plaquetarias también es más frecuentemente anormal en la EAp y en parientes de primer grado de EAp. El grupo de George S. Zubenko¹⁰ ha visto que el índice de fluidez de la membrana plaquetaria, medido por fluorescencia anisotrópica con 1,5-difenil-1,3,5-hexatrieno, está aumentado en un subgrupo de pacientes con EA cuyas características principales son tener historia familiar de EA, aparición precoz de la enfermedad y enlentecimiento difuso del EEG. Estas características plaquetarias difieren de otros cuadros de frecuente aparición en edades avanzadas de la vida (depresión involutiva, manía senil, demencia reversible, demencia multiinfarto, enfermedad de Parkinson)¹⁰. La severidad clínica del cuadro también es más dramática en la EAp y el correlato de alteraciones neuroquímicas y neuroendocrinas es mucho más marcado en la EAp que en la EAt^{5,11-13}. De igual modo, el riesgo de padecer EA es más alto en parientes con antecedentes de EAp que en aquellos con historia de EAt⁹. Por lo tanto, las características fenotípicas de la EAp y de la EAt parecen indicar que en ambas entidades sindrómicas existe un genotipo subyacente bien diferenciado. Como todo parece indicar que la EA es un cuadro heterogéneo, de acuerdo a las características fenotípicas del síndrome, en la actualidad se diferencian los siguientes tipos de EA:

- a) EAp autosómica dominante ligada al C21;
- b) EA tardía (EAt) similar a la que ocurre en la trisomía 21;
- c) probable EAt autosómica dominante, no ligada al C21;
- d) EA fenotípica de origen exógeno;
- e) demencia extrapiramidal tipo Alzheimer, y
- f) demencia senil tipo Lewy, que constituye un 20 por ciento de las demencias con alta densidad plaquilar¹⁴.

Genética molecular

La proteína A4 del amiloide es un polipéptido de 4-4,5 kD que aparece en los NTF (neurofibrillary tangles), en depósitos amiloideos extracelulares y en la

angiopatía congófilica. La proteína A4 procede de un precursor (pre A4) de 695 aa¹⁵ con dos transcripts de 3,4 y 3,2 kb en la corteza fetal¹⁵, indicando ello que el gen APP codifica más de un producto de traslación. El gen APP se localiza en el brazo largo del C21¹⁶⁻²⁰, dentro de la banda 21q^{6,18} o en la proximidad del segmento 21q21-21q22.1, cuya triplicación puede ser suficiente para que se produzca la expresión fenotípica de la EA^{21,22}, aunque la duplicación del gen APP no ha podido ser demostrada en la EA. Al menos existen tres productos derivados del gen APP: una proteína de 695 aa (PreA4-695) (MM = 91.500) y otros dos largos precursores de 751 aa (PreA4-751) y de 770 aa (PreA4-770). La secuencia PreA4-695 está codificada en 16 exones interrumpidos por un intrón²³. El PreA4-695 es una proteína glucosilada de membrana de 92 kD que parece atravesar la bicapa plasmalemal y está constituida por tres dominios extracelulares, a los que sigue una secuencia señal de 17 aa, un dominio transmembranal y un dominio citoplasmático de 47 aa, lo cual le confiere carácter de receptor de superficie en función de su disposición estructural⁵. Los otros dos precursores, PreA4-751 y PreA4-770, contienen dominios adicionales con actividad antiproteásica y parece haberse descubierto un fragmento APP-751 que podría representar una forma de A4 secretada. Estos son los segundos inhibidores proteínásicos serínicos tipo Kunitz asociados a la proteína β del amiloide. El primero que se encontró fue la α 1-antiquimotripsina, presente en los depósitos extracelulares del amiloide en la EA. La sobreexpresión de la α 1-antiquimotripsina y APP en los cerebros EA es la única anomalía asociada a la formación del amiloide.

NEUROBIOLOGIA MOLECULAR

Expresión y deposición amiloidea

Según Masters y col.²¹, la formación del amiloide podría resultar de una lesión de la membrana, la cual causaría una alteración secundaria en la EA, pero crucial en lo que se refiere a la expresión clínica de la enfermedad. Para Dennis Selkoe²⁴, los depósitos amiloides resultarían de una alteración en los procesos degradativos de la proteína β APP, que incluirían trastornos en la proteólisis, fosforilación, glucosilación y transglutaminación²⁵. Otros piensan que, en condiciones normales, la APP tiene un función neurotrófica porque los 28 primeros residuos APP aumentan la supervivencia de neuronas hipocámpicas cultivadas in vitro²⁶, de lo que se desprende que una alteración en su clivaje enzimático convertiría un factor *neurotrófico* en un factor neurotóxico. Las características neuroquímicas de la proteína β (A4) sugieren que puede tener un importante papel en el desarrollo cerebral²⁷. El cómo con la edad se convierte en un agente lesivo sigue siendo un enigma, mas parece evidente que tanto la proteína A4 como el inhibidor proteásico α 1-antiquimotripsina están presentes en los depósitos amiloides de sujetos ancianos sanos, monos viejos y pacientes con EA²⁷. La presencia de las antiproteasas en los depósitos amiloides puede tener un gran interés al interferir con el clivaje proteolítico de la proteína β , perpetuando los depósitos amiloides²⁷. Sin embargo, el

grupo de Bruce A. Yanker²⁸ ha demostrado que el fragmento carboxiterminal de 105 aa (AB1) de la molécula A4, presente en las placas *neuríticas*, ejercía un efecto neurotóxico sobre neuronas hipocámpicas in vitro. Por otra parte, Blume y Vitek²⁹ apuntan a una disfunción neuroinmune (tabla 4) relacionada con una inducción genética anómala generada por un segmento genético promotor que responde a interleukina-1 (IL-1) y NGF (nerve growth factor), en este sentido, IL-1 y NGF inducirían la formación de APP, el cual, por acción de un mecanismo feedback, acabaría bloqueando la síntesis de IL-1 y NGF, precipitándose entonces un deterioro neurotrófico cerebral. Esta hipótesis se basa en el reciente hallazgo de un incremento cerebral de IL-1 en EA y síndrome de Down. Aunque no existen diferencias globales en los niveles de IL-1 β periférica (EA_p = 223, 125 \pm 74,45 pg/ml; EA_t = 212, 5 \pm 55,11 pg/ml; C = 223, 75 \pm 52,18 pg/ml) ni central en LCR (C = 61, 66 \pm 19,29 pg/ml; EA = 51, 66 \pm 14,33 pg/ml) de pacientes con EA³⁰, sí se observa una clara correlación entre el grado de deterioro cognoscitivo y el aumento de IL-1. Otra hipótesis recientemente planteada por Henryk M. Wisniewsky y col.³¹ sugiere que en la EA existiría un fracaso de la función reticuloendotelial cerebral, cuya ineficacia inmune permitiría la deposición del amiloide. Finalmente, el grupo de Selkoe³² ha podido demostrar que la APP se expresa tanto en el cerebro como en los tejidos periféricos, con lo cual parece que la expresión genética de la EA no se circunscribe al SNC³³.

Tabla 4. Cambios en la función inmune durante el envejecimiento y en trastornos del sistema nervioso central *

-
1. Reducción de la respuesta mitogénica de las células T
 2. Aumento de los fenómenos de autoinmunidad
 3. Atrofia tímica
 4. Reducción de los niveles séricos de timopoyetina
 5. Reducción de los niveles séricos de linfocinas y monocinas
 6. Retraso de las respuestas mitogénicas cutáneas
 7. Disfunción de los sistemas MHC-H2 y HLA.
 8. Aumento de la permeabilidad hematoencefálica a IgG.
 9. Producción de anticuerpos anticerebrales:
 - Enfermedad de Alzheimer
 - Corea de Huntington
 - Síndrome cerebral crónico
 - Demencia vascular-multiinfarto
 - Esclerosis múltiple
 - Esquizofrenia
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Encefalopatía espongiiforme subaguda
 10. Producción de BRA (Brain-reactive antibodies):
 - Envejecimiento fisiológico en mamíferos
 - Ratones C57BL/6
 - Ratones NZB
 - Reacción tímica
 - Restricción dietética

11. Cambios inmunológicos en los depósitos amiloides:
 - Envejecimiento fisiológico
 - Enfermedad de Alzheimer
 - Síndrome de Down
 - Emfermedades priónicas
 - Contenido de IgG, IgM, IgA, C3, prealbúmina
 - Incremento tras irradiación y fármacos inmunosupresores
 - Reducción tras administración de timosina
12. Factores inmunológicos asociados a enfermedad de Alzheimer: Anticuerpos anti-NFT
 - Anticuerpos anticerebrales
 - Respuesta neuroinmune anómala
 - Mayor incidencia de EA, síndrome de Down y enfermedades autoinmunes en zurdos
 - Aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica

* Tomada de R. Cacabelos. Enfermedad de Alzheimer. Prous Editores, Barcelona, 1991.

Características bioquímicas del amiloide

Los depósitos intracelulares y extracelulares de proteínas presentes en la EA poseen la propiedad tintorial de la birrefringencia verde con luz polarizada cuando se les tiñe con rojo Congo; de ahí que se les llame “amiloide”, un término acuñado por Virchow, en 1854, al creer que se componían de polisacáridos en base a una tinción yodada. La naturaleza de la sustancia amiloide fue descubierta gracias al trabajo de análisis químico realizado por Friedrich y Kekulé en 1859. Actualmente, el término amiloide es utilizado para definir agregados proteofilamentosos de 6-10 nm que comparten las siguientes propiedades: congofilia y birrefringencia verde con luz polarizada, estructura secundaria plegada en configuración β con patrón de difracción a rayos-X β -cruzado y una estructura cuaternaria fibrilar al microscopio electrónico consistente en filamentos proteicos de 6-10 nm. Además, la sustancia amiloide es altamente insoluble en condiciones fisiológicas, pudiendo separarse las fibras amiloides de proteínas solubles por centrifugación diferencial³⁴. La diversidad bioquímica de proteínas amiloidogénicas incluye un grupo de al menos 9 clases diferentes³⁴, entre las que se encuentra la A4 de la EA.

Teoría etiopatogénica integral

A la luz de los conocimientos actuales, parece que al menos en la EA familiar precoz existe un trastorno genético relacionado con el brazo largo del C21 a nivel de la confluencia de las bandas 21q21.3 y 21q22.1, responsable de la producción del precursor A4 del amiloide, que forma el núcleo de las placas neuríticas, elemento clave en la neuropatología de la EA. En relación de proximidad a este locus pero independiente del mismo existe el segmento 21q11.2-21q21, que codifica el gen FAD de la EAF. Esta alteración genética, posiblemente asociada a alteraciones en otros loci todavía no identificados, podría ser la responsable de las disfunciones que ocurren en el metabolismo neuronal y en el citoesqueleto. Resultado de

estas alteraciones son la aparición de signos morfológicos de patología neuronal NFT, placas neuríticas, PHF, degeneración gránulo-vacuolar, (cuerpos de Hirano) y severos trastornos en los sistemas de neurotransmisión central, indispensables para el normal procesamiento de la información sensorial e integridad de las funciones cognitivas. Por tanto la EA es un trastorno multisistémico que afecta a la composición estructural del citoesqueleto neuronal y a los mecanismos de neurotransmisión colinérgica (ACh), monoaminérgica (NA, DA, HA), indolaminérgica (5HT), aminoacidérgica (GABA, Glu, Asp) y neuropeptidérgica (SS, CRF, GRF, VF, OT, ACTH, NPY)^{1,4, 5,35} (tabla 5). Por el momento, a nivel molecular se desconoce el punto crítico que da lugar a la etiopatogenia definitiva de la EA. Las alternativas posibles son las siguientes:

- a) lesión genética primaria, programada para ser activada con la edad o inducible por factores externos;
- b) alteración en el proceso de duplicación del DNA;
- c) trastorno en la transcripción del DNA a RNAm;
- d) trastorno de la traslación y traducción proteica;
- e) defecto de maduración proteica, desde el estado de precursor hasta el de polipéptido activo, o defecto de clivaje enzimático del precursor en estadios post-transcripcionales, y
- f) alteración asociada de los mecanismos de neurotransmisión central a nivel pre y/o postsináptico.

Las principales evidencias derivadas de investigaciones recientes apuntan a un trastorno de la síntesis, y/o degradación proteica que por un lado induce la formación de proteínas anómalas –o una modificación de su actividad biológica natural, como transformación de un factor neurotrófico en un agente neurotóxico– y por otro la incompetencia funcional de elementos proteicos de tipo estructural y/o neurotransmisor, indispensables para el mantenimiento de la integridad funcional de las neuronas que integran los circuitos corticosubcorticales responsables del procesamiento de información cognoscitiva.

El que el gen o genes potencialmente responsables de la EA se expresen o no se expresen podría depender de diversos factores:

- a) predisposición genética a un trastorno metabólico, activado por genes promotores o inducible exógenamente;
- b) envejecimiento acelerado por causa genética;
- c) agresiones microneurovasculares;
- d) déficits enzimáticos que alteran el metabolismo oxidativo;
- e) exposición a neurotoxinas, y
- f) reducción del flujo cerebral por debajo de un umbral compatible con el metabolismo neuronal o con la propia supervivencia de las neuronas³⁶.

Tabla 5. Alteraciones bioquímicas en fluidos corporales y tejido cerebral de pacientes con enfermedad de Alzheimer

<i>Sistema colinérgico</i>		Receptores 5HT	
Neuronas ACh	-	S-1	-
Colina	-/+	S-2	-
Colinacetiltransferasa	-/+		
Acetilcolinesterasas		<i>Sistema histaminérgico</i>	
AChE Gls	=	Neuronas HA	=/+
AChE G4s	=	Histidina	-
AChE G4m	-	Histamina	+/-
AChE A8	+	Histidindecaboxilasa	+/-
AChE A12	+	Receptores HA	?
Butirilcolinesterasa	=/-		
Receptores nicotínicos	-	<i>Sistemas aminoacidérgicos</i>	
Receptores muscarínicos		Aminoácidos excitatorios	
M1 postsinápticos	-	Glutamato	-/=
M2 presinápticos	-	Aspartato	+/=
RNAm-receptores muscarínicos	+	Acido homocisteico	?
		Acidos cisteico-sulfínico	?
<i>Sistema catecolaminérgico</i>		Receptores:	
Neuronas NA	-	HMDA	=/-
Neuronas DA	-	AMPA	-
Neuronas AD	-	KA	=/-
Noradrenalina	-	L-AP4	=/-
Dopamina	-	ACPD	?
3-Metoxi-4-hidroxifeniletilenglico (MHPG)	-	L-Glutamina-amido-hidroxilasa	-
Acido homovalínico (HVA)	-	Alanina	=
Acido dihidroxifelinacético (DOPAC)	-	Lisina	=/-
Tirosina-hidroxilasa	-	Taurina	=/-
Dopamina-β-hidroxilasa	-	GABA	-
Neopterin	=	<i>Sistemas neuropeptídicos</i>	
Bipterina	-	Sistema somatotropinérgico	
MAO-A	+	Somatostatina	-
MAO-B		GRF	-/=/+
Receptores α-2 adrenérgicos	+	GH	+/=
Receptores β-adrenérgicos	=	SM	+/=
Binding de imipramina	=	Receptores SS	-
Receptores dopaminérgicos		Receptores GRF	?
D-1	-	Receptores SM	=
D-2	=/-	Neuronas SS	-
<i>Sistema serotoninérgico</i>		<i>Sistema corticotropinérgico</i>	
Neuronas 5HT	-	CRF	-/=
Triptófano	=	POMC-ACTH	-/=
Serotonina	-	α-MSH	-
Acido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA)	-	Cortisol	+/=
Triptófano-hidroxilasa		Receptores CRF	+/=
		Neuronas CRF	-

<i>Sistema tiotropinérgico</i>		GD1a	-
TRH	=/-	DG1b	-
TSH	=/-/+	GT1b	-
T3=-/			
T4=		<i>Proteoglicanos/glucosaminoglicanos</i>	
gamma-T3	=	Condroitín-sulfato	+
		Heparán-sulfato	+
<i>Sistema gonadotropinérgico</i>		Dermatán-sulfato	?
LHRH	=/-	Queratán-sulfato	?
LH/FSH	=	Acido hialurónico	+
Testosterona	=		
Esteroides	=	<i>Fosfolípidos</i>	
		Cerebrósido-3-sulfato	=
<i>Sistema lacotropinérgico</i>		Etanolamina-plasmalógeno	-
PRL	=/+	Esfingomielina	=/-
		Colesterol	=
<i>Sistema vasopresinérgico</i>		Serina-glicerofosfolípidos	=
VP=-/+		Colina-glicerofosfolípidos	=/+
Neuronas VP	=/-	Fosfatidiletanolamina	=/-
		Inositol-glicerofosfolípidos	-
<i>Sistema oxitocinérgico</i>		Acido fosfatídico	?
OT	=/+		
		<i>Enzimas de rutas fosfolípticas</i>	
<i>Sistema opiopeptinérgico</i>		Fosfatidilcolina-fosfolipasa	+
Endorfinas	=/-	Monoglicerol-lipasa	+
Encefalinas	=	Diacilglicerol-lipasa	+
Dinorfinas	?	Lisofosfolipasa	+
Receptores μ	-/=	Fosfolipasa D	-
Receptores δ	-/=	Plasmalogenasa	+
Receptores κ	+		
		<i>Otras enzimas</i>	
Sustancia P (SP)	-/=	NADPH-diaforasa	=/-
Neutropéptido Y (NPY)	=/+/-	Transcetolasa	-
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	=/-	2-Cetoglutarato-deshidrogenasa	-
Neurotensina (NT)	=/+/-	Piruvato-deshidrogenasa	-
Colecistocinina (CCK)	=	Fosfofructocinasa	=
Bombesina (BOM)	=		
Galanina (GAL)	=/-	<i>Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa</i>	+
<i>Delta sleep-inducing peptide (DSIP)</i>	=	Hidrolasa convertora de angiotensina	-
		Aminopeptidasas:	
Atripeptina (ANP)	=/+	Alanil-aminopeptidasa	=
Diazepam-binding inhibitor (DBI)	=	Arginil-aminopeptidasa	=
Neuropéptido 7B2	=	Leucil-aminopeptidasa	=
PTP (<i>Pancreatic thread protein</i>)	+	Piroglutamil-aminopeptidasa	=
Renina-angiotensina	=/-	Enolasa	-
		Superóxido-dismutasa-1	+
<i>Gangliósidos</i>		NADH-citocromo-C-reductasa	-
GM1	-	Glutamato-decarboxilasa	=

Decarboxilasa de aminoácidos aromáticos=		IL-I d-periferica	=
Glutamyltranspeptidasa	=	IL-I β-periférica	=
Anhidrasa carbónica	-	GAP-43	=
Fosfohexosaisomerasa	-		
Catepsina D	+	<i>Otros factores</i>	
Ribonucleasa alcalina	=	Receptores BDZ	-
		Melatonina	-
<i>Factores neutróficos</i>		Xantina	+
NGF	=/-	Creatinina	+
RNA _m -NGF	=/-	Acido úrico	+
rNGF	-	Prostaglandinas (PGD2)	+
aFGF	+	Tromboxanos (TXB2)	+
IL-1 central	+	Vitamina B12	-
RNA _m -IL-1 central	+		

-: disminución

+: aumento

=: sin cambios aparentes

?: desconocido

Tomada de R. Cacabelos. Enfermedad de Alzheimer. Pons Editores Barcelona, 1991.

Marcadores diagnósticos

Actualmente se intentan encontrar marcadores que permitan establecer un diagnóstico de alta fiabilidad (>95 por ciento) ante mortem^{4,11,37} (tabla 6). La primera aproximación diagnóstica a la EA debe ser clínica. Una secuencia diagnóstica lógica es la siguiente:

a) evaluación clínica;

b) caracterización del grado de deterioro cognoscitivo con marcadores neuropsicológicos;

c) descartar otras patologías y comprobar alteraciones morfológicas cerebrales con TAC, MRI (atrofia cortical, ensanchamiento ventricular, lucencias subcorticales) o alteraciones metabólicas con SPECT y PET (descenso del flujo sanguíneo regional, disminución del metabolismo cerebral, déficit de captación neuroisotópica);

d) evaluar el estado de la actividad eléctrica cerebral con EEG (enlentecimiento del trazado, disminución de ondas α y β , aumento de ondas θ y δ), potenciales evocados (retraso de latencia y disminución de la amplitud) y cartografía cerebral (mapeo de actividad lenta local/regional de predominio fronto-parieto-temporal);

e) comprobar la especificidad del cuadro con marcadores neuroquímicos en LCR y pruebas neuroendocrinológicas, y

f) confirmar el diagnóstico con marcadores genéticos y/o inmunocitoquímicos en tejido nervioso o en aquellos tejidos periféricos donde se expresa la proteína β del amiloide (para más detalles sobre potenciales marcadores véanse ref. 4, 11, 32, 35, 36).

Tabla 6. Marcadores diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer*

<i>Método clínico clásico y análisis convencionales de laboratorio</i>	SPET (single photon emission tomography)
Análisis sanguíneo	NMR/MRI (nuclear magnetic resonance/magnetic resonance imaging)
Velocidad de sedimentación eritrocitaria	rCBF (regional cerebral blood flow)
Electroforesis de proteínas plasmáticas	CMRO ₂ (central metabolic rate for oxygen)
Pruebas serológicas	
Radiología convencional	<i>Marcadores electrofisiológicos</i>
	EEG (electroencefalograma)
<i>Marcadores neuropsicológicos</i>	Potenciales evocados
BC RS (brief cognitive rating scale)	BEAM (brain electrical activity mapping)
GDS (global deterioration scale)	
FAST (functional assessment stages)	<i>Marcadores neuroquímicos</i>
MMS (mini-mental state)	En líquido cefalorraquídeo
WAIS (Wechsler adult intelligence scale)	Marcadores enzimáticos
ZUNG (Zung self-rating scale)	Marcadores monoaminérgicos
HDRS (Hamilton depression rating scale)	Marcadores neuropeptidérgicos
DRS (dementia rating scale)	En plasma
LDTB (Luria's D-test battery)	Marcadores neuroendocrinos
Batería de Kendrick	Marcadores endocrinos periféricos
SGRS (Stockton geriatric rating scale)	Parámetros bioquímicos de elementos plasmáticos
SSRS (shortened Stockton rating scale)	
CDR (clinical dementia rating)	<i>Marcadores genéticos</i>
CAS (Clifton assessment schedule)	Genética poblacional
HDRS (Hasegawa dementia rating scale)	Genética molecular
MDRS (Mattis dementia rating scale)	Citogenética
ADAS (Alzheimers disease assessment scale)	<i>Marcadores farmacológicos</i>
	<i>Marcadores inmunológicos</i>
<i>Marcadores neurorradiológicos de visualización cerebral</i>	<i>Marcadores neuropatológicos</i>
CT scan (computed tomography)	
PET (positron emission tomography)	

* Tomada de R Cacabelos, ref. 11.

Alternativas terapéuticas

Al no existir una definición etiopatogénica específica, el tratamiento de la EA debe ser multifactorial^{14,36} (tabla 7). Primero debe intentarse una terapia sustitutiva potenciando aquellos sistemas de neurotransmisión alterados, particularmente el sistema colinérgico, monoaminérgicos, aminoacidérgicos y neuropeptidérgicos. La potenciación colinérgica se ha intentado con precursores (colina, lecitina), agonistas colinérgicos (arecolina, nicotina), agentes anticolinérgicos y, sobre todo, anticolinesterásicos (fisostigmina, tetrahidroaminoacridina, THA, tacrine)³⁸⁻⁴⁵. De todos estos fármacos, el de más predicamento es la THA, un anticolinesterásico ensayado por Summers en EE.UU. en 1981-1986⁴⁶ y por el grupo de Gauthier en Canadá⁴⁷. Actualmente se halla en fase de ensayo clínico en Europa y Asia, aunque con algunas dificultades, debido a sus severos efectos secundarios^{48,50}. Un hidroxido-derivado de la THA (HP-029) acaba de ser autorizado para iniciar ensayos clínicos en EE.UU.

Tabla 7. Factores con potencial capacidad neurometabólica o estimuladora de los sistemas de neurotransmisión central y de las funciones cognitivas*

<i>Vasodilatadores y neuroanabolizantes</i>	Biperiden
Bromvincamina	Piracepina
Ciclandelato	Escopolamina
Compuestos ergoloides	Trihexifenidil
Nicardipino	
Nimodipino	<i>Neuropéptidos</i>
Isoxsuprene	Somatostatina y análogos
Nafronil	L-363.586
Nicergolina	SS (3-6)
Papaverina	SS (7-10)
Pentoxifilina	Vasopresina y análogos
Sulctodil	DDAVP
Vinburuina	DGAVP
Vincamina	Lys-VP
Vindeburnol	Opiáceos endógenos y análogos
Vimocetina	β -Endorfina
	Encefalina
<i>Agentes colinérgicos</i>	Dinorfina
Anticolinesterásicos	TRH y análogos
Metanosulfonilfluorato	CG-3509
Metrifonato	MK-771
Fisostigmina	DN-1 417
Agentes de la serie RA (RA-7)	ACTH y análogos
Galantamina	ACTH (4-9)
Hupericinas	ORG 2766
HP-029	GRF (1-44), GRF (1-29)
Tetrahydroaminoacridina (THA)	CRF
Moduladores del almacenamiento y liberación de acetilcolina	LHRH
4-Aminopiridina (4-AP)	
3,4-Diaminopiridina (3,4-DAP)	<i>Agentes GABA-BDZ</i>
Vesamicol (AH-5138)	β -carbolinas e inhibidores
Tetrafenilurea	Razobazam
Nicotinamida	
Agonistas muscarínicos	<i>Agentes dopaminérgicos</i>
Agentes de la serie AF (AF-30, AF-120)	Fipexide
Arecolina	Memantine
BM-5	
McN-A-343	<i>Imao</i>
Oxotremorina	L-Deprenyl
Pilocarpina	Fenelzyna
RS-86	Tranilcipromina
Antagonistas muscarínicos	
AF-DX-116	<i>Agentes noradrenérgicos</i>
Atropina	Clonidina
	Guanfacina

<i>Antagonistas opiáceos</i>	<i>Inhibidores ECA</i>
Naloxona	Captopril
Naltrexona	Quinapril
<i>Inhibidores fosfodiesterásicos</i>	<i>Factores neutrópicos</i>
Pentoxifilina	<i>Otros agentes</i>
Rolipram	Acetilcamitina
<i>Agentes serotoninérgicos</i>	Buflomedil
Alaproclate	Dihidroxifenilserina
Buspirona	Exifone
Fluoxetina	Glucosa
Fluvoxamina	Idebenone
Minaprine	Indeloxacina
Zimeldina	Fosfatidilserina
<i>Esteroides</i>	Sabeluzole
Dehidroepiandrosterona	Sulfoxacina
Estradiol	CDP-colina
Hidrocortisona	Aminoácidos excitatorios y análogos
Lazaroides	Antiproteásicos

Tomada de Cacabelos, ref. 36.

Los mejores resultados con potenciadores colinérgicos se obtienen administrando un precursor (lecitina) con un anticolinesterásico (THA) para, por un lado, aportar colina a la síntesis de ACh, mediada por la colinacetiltransferasa remanente, y por otro lado bloquear la degradación de ACh intersináptica, efectuada por la acetilcolinesterasa, consiguiendo con ello un mayor aporte de ACh a nivel de la sinápsis. La potenciación de los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos, afectados en un 30-69 por ciento de su componente funcional aparente total, ha intentado paliarse con precursores de síntesis (L-DOPA), inhibidores enzimáticos (L-Deprenyl), bromocriptina, alaproclate, zimeldine, guanfacina y clonidina, con dudosa eficacia.

El creciente interés por los neuropéptidos, algunos de ellos seriamente alterados en la EA (tabla 5), ha hecho que se iniciaran varios ensayos terapéuticos, sin resultados espectaculares⁴⁻³⁵⁻⁵¹⁻⁵².

Como en la EA existe un serio compromiso del metabolismo cerebral, debe intentarse compensar éste con fármacos potenciadores de la actividad neurometabólica. Dicho efecto puede lograrse parcialmente con los agentes nootropos (piracetam, aniracetam, WEB 1881 FU, ateroid, pramiracetam, CI-933, MBY 21502, rolziracetam, tenilsetam), dihidroergotoxina, CDP-colina y anti- β -carbolinas⁵³⁻⁵⁷.

Prácticamente en todo el mundo, pero de forma más particular en EE.UU., las sustancias ergoloides (dihidroergotoxina, dihidroergocornina, dihidroergocristina, dihidroergocriptina) han sido usadas indiscriminadamente para resolver problemas

de memoria y déficits neurometabólicos⁵⁸. Otro tanto puede decirse de los vasodilatadores papaverina, ciclandelato e isuxuprene, o de los psicostimulantes metilfenidato, anfetamina, pemolina y pentilendetrazol. Sin embargo, los 100 últimos mejores ensayos realizados con estas sustancias no han probado que sean eficaces en la EA. Con los agentes nosotropos, de mecanismo de acción todavía desconocido, los resultados están siendo más alentadores. En modelos animales muestran un probado efecto potenciador de la memoria y del aprendizaje, así como incremento de la actividad colinérgica. En cambio, su efecto en la EA sigue siendo controvertido.

Para controlar estados psicóticos, depresiones reactivas, endógenas o involutivas asociadas, crisis de ansiedad, etc., siempre debe considerarse la posibilidad de administrar neurolépticos, antidepresivos y/o ansiolíticos a dosis bajas⁴.

El estado de deterioro cognoscitivo de los pacientes EA demanda sistemáticamente el planteamiento terapéutico de un soporte psicosocial para estimular las funciones somatosensoriales e intelectivas del enfermo. Esta práctica suele contribuir a favorecer la acción central de los psicofármacos. El control de la dieta y una buena alimentación son indispensables para el mantenimiento del enfermo EA. Además, debe controlarse la administración de cualquier fármaco que pueda acelerar el deterioro cognoscitivo del paciente, teniendo en cuenta que este colectivo suele estar sobremedicado.

Estrategias terapéuticas

Las estrategias terapéuticas que se están planteando en el momento actual con el fin de bloquear la progresión de la EA o inhibir su expresión son las siguientes (tabla 8):

a) Tratamiento sustitutivo y activación neurometabólica. La terapia sustitutiva y neuroanabólica es la estrategia más corriente y la que menos resultados ha dado hasta la fecha. En vista del fracaso terapéutico de la estrategia sustitutiva y neurometabólica, las corrientes más actuales apuntan a un abordaje neuropatológico y genético de la EA^{25, 30, 36}

b) Bloqueo neuropatológico. Asumiendo que los depósitos amiloideos y la producción excesiva de la proteína A4 son factores determinantes de la neuropatología de la EA, una estrategia que se está evaluando en el momento actual es la manipulación de la expresión genética de la proteína β (A4) del amiloide. Si se demuestra que esta proteína se incrementa de forma reactiva para activar procesos neurotróficos, se plantearía la potenciación de su expresión genética con factores neurotróficos (NGF, IL-1). En el caso de que se demuestre como parece más probable, que la sobreexpresión β (A4) ejerce un efecto deletéreo sobre la función cerebral, en esta circunstancia se plantea la posibilidad de bloquear su expresión genética a nivel del locus APP. De confirmarse una alteración en el procesamiento

Tabla 8. Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer*

1. Tratamiento sustitutivo	Bloqueo de la expresión genética APP
Potenciación colinérgica	Inhibición genética APP
Potenciación monoaminérgica	Bloqueo transcripción
Potenciación neuropeptidérgica	Bloqueo postranslacional
Potenciación aminoacidérgica	Proteólisis
	Proteasas
2. Tratamiento paliativo	Fosforilación
Activación neurometabólica	Defosforilación
Activación neurovascular	Glucosilación
	Glucosaminoglicanos
3. Tratamiento de la expresión neuropatológica	Transglutaminación
β (A4) positivo:	Transglutaminasa
Potenciación de la expresión genética APP	Protección de membrana
Activación genética	Agentes antioxidantes
Factores neurotróficos	
NGF	4. Tratamiento genético
IL- I	Aislamiento gen FAD
β (A4) negativo:	Bloqueo de expresion FAD

* Tomada de R. Cacabelos, ref. 30.

enzimático de la proteína A4, la estrategia sería actuar sobre mecanismos postranslacionales del APP:

- 1) bloqueo de la proteólisis con proteasas;
- 2) administración de agentes defosforilantes para inhibir la fosforilación;
- 3) control de la glucosilación con glucosaminoglicanos⁵⁹;
- 4) regulación de la transgluminación con transglutaminasas. Otra alternativa sería establecer estrategias de protección de la membrana neuronal con agentes antioxidantes²⁵.

c) Tratamiento genético. Cuando los estudios de genética molecular demuestren de forma incontrovertible el origen genético de la EA, la estrategia prioritaria sería el aislamiento del gen FAD y el bloqueo de su expresión mediante técnicas de ingeniería genética.

Manipulación farmacológica del sistema nervioso central

Hasta ahora las estrategias neuroquirúrgicas en el abordaje terapéutico de la EA no han tenido mucho predicamento; sin embargo, éxitos parciales con implantes neuronales y técnicas de aporte directo de fármacos al sistema nervioso central mediante bombas de infusión continua o regulable e implantes de polímeros con aporte directo de fármacos a áreas concretas del cerebro quizá estimule en un futuro próximo la exploración de esta modalidad terapéutica⁶⁰.

Factores neurotróficos

Recientes estudios de neurobiología han demostrado que en el SNC existen factores neurotróficos responsables de la supervivencia neuronal, proliferación dendrítica y activación de los sistemas de neurotransmisión. De todos los factores potencialmente neurotróficos (tabla 9), el más conocido es el NGF (nerve growth factor), cuyo interés en la EA se ha acentuado al poder demostrarse que es un poderoso agente neurotrófico sobre el sistema colinérgico. Se ha postulado que en la EA existiría un déficit de NGF, de tal manera que su administración exógena podría ser de utilidad, tanto neurotrófica como potenciadora de actividad colinérgica⁶¹. Sin embargo, estudios recientes no parecen demostrar que el trastorno neurotrófico ligado al sistema colinérgico dependa de un déficit de NGF⁶².

Tabla 9. Agentes endógenos con actividad neurotrófica y oncogénica*

<i>Factores neurotróficos</i>	<i>SVNF: seminal vesicle-derived neurotrophic factor</i>
NGF: <i>nerve growth factor</i>	Actívina
BDNF: <i>brain-derived neurotrophic factor</i>	Interleucinas
Purpurina Neuroleucina (NLK)	
Apolipoproteína E (ApoE)	
Nexina	<i>Factores oncogénicos</i>
S 100b	Proteínas c-Fos
Laminina	Proteínas v-Src
Fibronectina	Proteínas c-Src
HSPG: <i>heparan sulfate proteoglycan</i>	Proteínas ras
Insulina	Proteínas c-erb-β
IGF-I: <i>insulin like growth factor I</i>	Proteínas c-nen
IGF-II: <i>insulin-like growth factor II</i>	Proteínas c-Sis
aFGF: <i>acidid fibroblast growth factor</i>	Proteínas c-hst
bFGF: <i>basic fibroblast growth factor</i>	Proteínas c-int-1
EGF: <i>epidemiol growth factor</i>	Proteínas c-int-2
CNTF: <i>ciliary neurotrophic factor</i>	

* Tomada de R. Cacabelos, ref. 36

Conclusiones

La EA se ha convertido en el tercer problema de salud en los países desarrollados, detrás de los accidentes cardiovasculares y el cáncer. En los últimos 5 años, los avances más relevantes en el estudio de la EA se han producido en el campo de la etiopatogenia, gracias a la ayuda de las técnicas de neurobiología y genética molecular. Con ello se ha podido vincular la EA familiar al cromosoma 21 y confirmar que, desde un punto de vista neuropatoquímico, la EA es un trastorno multisistémico que afecta a diversos sistemas de neurotransmisores (monoaminas, acetilcolina, aminoácidos, neuropéptidos). El desarrollo e implantación de nuevas técnicas diagnósticas (MRI, SPECT, PET, rCBF) y la utilización conjunta de marcadores neuropsicológicos, neuroradiológicos, neurofisiológicos, neuroquímicos y

genéticos empieza a facilitar un diagnóstico ante mortem relativamente fiable. En los años venideros se producirán importantes avances en el abordaje terapéutico de la EA con estrategias sustitutivas, agentes neurotróficos e intentos de posible manipulación genética, que permitirán al clínico ofrecer al enfermo y a sus familiares alternativas terapéuticas más útiles que las actuales.

REFERENCIAS

1. Rocca, W.A., Amaducci, I.A., and Schoenberg, B.S. (1986). «Epidemiology of clinically diagnosed Alzheimer's disease», *Ann. Neurol.*, **19**, 415-424.
2. Brayne, C., and Calloway, P. (1989). «An epidemiological study of dementia in a rural population of elderly women», *Br. J. Psychiat.*, **155**, 214-219.
3. De la Monte, S.M., Hutchins, G.M., and Moore, G.W. (1989). «Racial differences in the etiology of dementia and frequency of Alzheimer lesions in the brain», *J. Nat. Med Assoc.*, **81**, 644-652.
4. Cacabelos, R. (1988). Demencia senil. Aspectos biomédicos y sociosanitarios, Xunta de Galicia, Santiago de Compostela.
5. Cacabelos, R. (1983). «Demencia senil. Desafío biomédico y sociosanitario», *JANO Monogr. Méd.*, **3**, 7-18.
6. Van Broeckhoven, C., Genthe, A.M., Venderberghe, A., y col. (1987). «Failure of familial Alzheimer's disease to segregate with the A4-amyloid gene in several european families», *Nature*, **329**, 153-156.
7. St George-Hyslop, P.H., Tanzi, R.J., Haines, J.L., y col. (1987). «The genetic defect causing familiar Alzheimer's disease maps on chromosome 21», *Science*, **235**, 885-890.
8. Nee, L.E., Eldridge, R., Sunderland, T., y col. (1987) «Dementia of the Alzheimer type: Clinical and family study of 22 twins pairs, *Neurology*, **37**, 359-363.
9. Folstein, M.F., Warren, A., and McHugh, P.R. (1988). «Heterogeneity in Alzheimer's disease: an exercise in resolution, in *Genetics and Alzheimer's disease*, (Eds. P.M. Sinet, Y. Lamour, and Y. Christen) pp. 5-12, Springer-Verlag, Berlin.
10. Chakraborti, A., Slaugenhaupt, S.A., and Zubenko, G.S. (1989). «Interitance pattern of platelet membrane fluidity in Alzheimer's disease, *Am. J. Genet.*, **44**, 799-805.
11. Cacabelos, R. (1988). «Enfermedad de Alzheimer: alternativas clínico-terapéuticas, *Med. Clin.*, **91**, 454-474.
12. Cacabelos, R. (1989). «Demencia senil», *JANO Med. Hum.* **851**, 34-43.
13. Cacabelos, R., y Couto, D.F. (1989). «Demencia senil. Neurobiología», *JANO. Monogr. Méd.*, **3**, 37-47.
14. Folstein, M.F. (1988). «Heterogeneity in Alzheimer's disease, *Neurobiol. Angi.*, **10**, 434-435.

15. Kang, J., Lameire, H.G., Untenbeck, A., y col. (1987). «The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell surface receptor», *Nature*, **325**, 733-736.
16. Tanzi, R.E., St. George-Hyslop, P.H., Haines, J.L., y col. (1987). «The genetic defect in familial Alzheimer's disease is not tightly linked to the amyloid β protein gene», *Nature*, **329**, 156-157.
17. Goldgaber, D., Lerman, M.I., McBride, O.W., Saffiotti, U., Gajdusek, D.C., and Young, W.G. (1987). «Characterization and chromosomal localization of cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease». *Science*, **235**, 877-880.
18. Robakis, N.K., Ramakrishna, N., Wolfe, G., and Wisniewski, H.M. (1987). «Molecular cloning and characterization of a cDNA encoding the cerebrovascular and the neuritic plaque amyloid peptides», *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **84**, 4190-4194.
19. Tanzi, R.E., Gusella, J.F., Watkins, P.C., y col. (1987). «Amyloid β protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus», *Science*, **235**, 880-884.
20. St. George-Hyslop, P.H., Myers, R.H., Haines, J.L., y col. (1989). «Familial Alzheimer's disease: Progress and problems», *Neurobiol. Anging.*, **10**, 417-426.
21. Masters, C.L., Multhaup, G., Salbaum, J.M., y col. (1988). «Precursor of Alzheimer's disease (PAD) A4 amyloid protein», in *Genetics and Alzheimer's disease*, (Eds. P.M., Sinet, Y., Lamour, Y., Christen), pp. 134-141, Springer-Verlag, Berlin.
22. St. George-Hyslop, P.H., Haines, J.L., Farrer, L.A., y col. (1990). «Genetic linkage studies suggest that Alzheimer's disease is not a single homogeneous disorder», *Nature*, **347**, 194-197.
23. Lemaire, H.G., Saibaum, J.M., Multhaup, G., y col. (1989). «The PreA4 precursor protein of Alzheimer's disease A4 amyloid protein is encoded by 16 axons», *Nucleic Acids Res*, **17**, 949-957.
24. Selkoe, D.J. (1989). «Molecular pathology of amyloidogenic proteins and role of vascular amyloidosis in Alzheimer's disease», *Neurobiol. Angin.*, **10**, 387-395.
25. Caputo, C.B., and Salama, A.I. (1989). «The amyloid proteins of Alzheimer's disease as potential targets for drug therapy», *Neurobiol. Angin.*, **10**, 451-461.
26. Whitson, J.S., Selkoe, D.J., and Coltman, C.W. (1989). «Amyloid β -protein enhances the survival of hippocampal neurons in vitro», *Science*, **243**, 1488-1490.
27. Abraham, C.R., and Potter, H. (1989). «Alzheimer's disease: recent advances in understanding the brain amyloid deposits», *Biotechnology*, **7**, 147-153.

28. Yanker, B.A., Dawes, L.R, Fisher, S., Villa-Komaroff, L., Oster-Granite, M.L., and Neve, R.L. (1989). «Neurotoxicity of a fragment of the amyloid precursor associated with Alzheimer's disease», *Science*, **245**, 417-420.
29. Blume, A.J., and Vitek, M.P. (1989). «Focusing on IL 1-promotion of β -amyloid precursor protein synthesis as an early event in Alzheimer's disease», *Neurobiol. Aging*, **10**, 406-408.
30. Cacabelos, R. «Nuevas perspectivas en la enfermedad de Alzheimer», *Rev. Clin. Esp.*, (en prensa).
31. Wisniewski, H.M., Iqbal, K., Bancher, C., Miller, D., and Currie, J. (1989). «Cytoskeletal protein pathology and the formation of beta-amyloid fibres in Alzheimer's disease», *Neurobiol Aging*, **10**, 409-412.
32. Joachim, C.L., Mori, H., and Selkoe, D.J. (1989) «Amyloid β -protein deposition in tissues other than brain in Alzheimer's disease», *Nature*, **341**, 226-230.
33. Davies, L., Wolska, B., Hilbich, C. y col. (1988). «A4 amyloid protein deposition and the diagnosis of Alzheimer's disease», *Neurology*, **38**, 1688-1693.
34. Müller-Hill, B., and Beyreuther, K. (1989). «Molecular biology of Alzheimer's disease», *Annu. Rev. Biochem.*, **58**, 287-307.
35. Cacabelos, R., Pérez, A., Fernández, M., Otero, F., Alvarez, X.A., and Albarrán, M. (1989). «Neuroendocrine markers in Alzheimer's disease: new perspectives for diagnosis and treatment», in *Recent advances in basic and clinical neuroendocrinology*, (Eds. F.F. Casnueva, C., Diéguez), pp. 383-391, Elsevier, Amsterdam.
36. Cacabelos, R. (1990). «Neurobiología y genética molecular de la enfermedad de Alzheimer: marcadores diagnósticos y terapéuticos», *Med. Clin.*, **95**, 502-516.
37. Cacabelos, R. (1989). «Demencia senil. Marcadores diagnósticos», *JANO Monogr. Med.* **3**, 15-23.
38. Newhouse, P.A., Sunderland, T., Tariot, J.A., y col. (1989). «Multipledose arecoline infusions in Alzheimer's disease: a pilot study», *Psychopharmacology*, **95**, 171-175.
39. Blackwood, D.H.R., and Christie, J.E. (1986). «The effects of physostigmine on memory and auditory P300 in Alzheimer-type dementia», *Biol. Psychiat*, **21**, 557-560.
40. Scremin, O.U., Allen, K., Torres, C., and Scremin, A.M: (1988). «Physostigmine enhances blood flow/metabolism ratio in neocortex», *Neuropsychopharmacology*, **1**, 297-303.

41. Stern, Y., Sano, M., and Mayeux, R. (1988). «Longterm administration of oral physostigmine in Alzheimer's disease», *Neurology*, **38**, 1837-1841.
42. Marta, M., Castellano, C., Oliverio, F. y col. (1988). «New analogs of physostigmine: alternative drugs for Alzheimer's disease», *Life. Sci.*, **43**, 1921-1928.
43. Becker, R.E., and Giacobini, E. (1988). «Mechanisms of cholinesterase inhibition in senile dementia of the Alzheimer type: Clinical, pharmacological, and therapeutic aspects», *Drug. Develop. Res.*, **12**, 1163-195.
44. Mollow, D.W, and Cape, R.D.T. (1989). «Acute effects of oral pyridostigmine en memory and cognitive function in SDAT», *Neurobiol. Aging.*, **10**, 199-204.
45. Thal, L.J., Masur, D.M., Blau, A.D., Fuld, P.A., and Klauber, M.R. (1989). «Chronic oral physostigmine without lecithin improves memory in Alzheimer's disease», *J. Am. Geriat. Soc.*, **37**, 42-48.
46. Summers, W.K., Majovsky, L.V., Marsh, G.M., Tachiki, K., and Kling, A. (1986). «Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia. Alzheimer type», *N. Engl. J. Med*, **315**, 1241-1245.
47. Vida, S., Gauthier, L., and Gauthier, S. (1989). «Canadian collavorative study of tetrahydroaminoacridine (THA) and lecithin treatment of Alzheimer's disease. Effect on mood», *Can. J. Psychiat.*, **34**, 165-170 .
48. Shutske, G.M: Pierrat, F.A., Kapples, K.J. y col. (1989). «9-Amino-1, 2, 3, 4-tetrahydroacridin-1-ols: Synthesis and evaluation as potential Alzheimer's disease therapeutics», *J. Med. Chem.*, **32**, 1805-1813.
49. Byrne, J., and Arie, T. (1989). «Tetrahydroaminoacridine (THA) in Alzheimer's disease», *Br. Med. J.*, **298**, 845-846.
50. Ashford, J.W., Sherman, K.A., and Kumar, V. (1989). «Advances in Alzheimer therapy: Cholinesterase inhibitors», *Neurobiol. Anging*, **10**, 99-105.
51. Cacabelos, R. (1989). «Growth hormone-releasing factor in mental disorders: A diagnostic marker and therapeutic alternative», *Meth. Find. Exp. clin. Pharmacol.*, **11**, 421-436.
52. Jolles, J. (1986). «Neuropeptides and the treatment of cognitive deficits in aging and dementia», *Prog. Brain. Res.*, **70**, 429-441.
53. Micholson, C.D. (1988). «Nootropics and metabolically active compounds in Alzheimer's disease», *Biochem. Soc Trans.*, **17**, 83-85.
54. Sourander, L.B., Portin, R., Mölsa, P., Lahdes, A., and Rinne, U.K. (1987). «Senile dementia of the Alzehimer type treated aniracetam: a new nootropic agent», *Psychopharmacology*, **91**, 90-95.

55. Heiss, W.D., Hebold, I., Klinkhammer, P. y col. (1988). «Effect of piracetam on cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography», *J. Cer. Blood Flow Metabol.*, **8**, 613-617.
56. Conti, L., Placidi, G.F., and Cassano, G.B. (1989). «Ateroid in the treatment of dementia: results of a clinical trial», *Mod. Probl. Pharcopyschiat*, **23**, 76-84.
57. Sarter, M., Schneider, H.H., and Stephens, D.N. (1988). «Treatment strategies for senile dementia: antagonist β -carbolines» *rends. Neurosci*, **11**, 13-17.
58. Moos, W.H., and Hershenon, E.M. (1989). «Potential therapeutic strategies for senile cognitive disorders», *Drug. News. Perspect.*, **2**, 397-409.
59. Snow, A.D., and Wight, T.N. (1989). «Proteoglycans in the pathogenesis of Alzheimer's disease and other amyloidosis», *Neurobiol. Aging.*, **10**, 481-497.
60. Harbaugh, R.E. (1989). «Novel CNS-directed drug delivery systems in Alzheimer's disease and other neurological disorders», *Neurobiol. Aging.*, **10**, 623-629.
61. Hefti, F., and Weiner, W.J. (1986). «Nerve growth factor and Alzheimer's disease» *Ann. Neurol*, **20**, 275-281 .
62. Hefti, F., Hartikka, J., and Knusel, B. (1989). «Function of neurotrophic factors in the adult and aging brain and their possible use in the treatment of neurodegenerative diseases», *Neurobiol. Aging*, **10**, 515-533.