

**MISTERIOS Y REALIDADES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Gabriela Beatriz Acosta\*

\*Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA) CONICET-UBA. Junín 956. 5º piso. C1113AAD. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. E-mail: [gacosta@ffyb.uba.ar](mailto:gacosta@ffyb.uba.ar)

**CONTENIDOS**

RESUMEN .....	70
SUMMARY .....	71
1-INTRODUCCIÓN .....	71
2- DESARROLLO .....	72
2-1 HIPÓTESIS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER .....	72
a)  PROTEÍNA ANÓMALA: PÉPTIDO $\beta$ -AMILOIDE .....	72
b)  PROTEÍNA ANÓMALA: TAU .....	73
c)  FALLO DE LA SINAPSIS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	74
d)  DEPLECIÓN DE NEUROTROFINA Y NEUROTRANSMISORES .....	75
e)  DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL .....	75
f)  ESTRÉS OXIDATIVO .....	76
2-2 TRATAMIENTO .....	76
2-3 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR DE INICIO TEMPRANO.....	76
2-4 CAUSA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER .....	77
3. CONCLUSIONES .....	77
4- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	78

**RESUMEN**

En este artículo se presenta la complejidad de la enfermedad de Alzheimer (EA), cuya principal causa es la demencia entre los adultos mayores y está siendo estudiada firmemente para que en un futuro no muy lejano se desarrollen nuevos blancos terapéuticos en el tratamiento de la misma. Se desconoce su etiología, no es parte del proceso de envejecimiento normal, es la forma más común de demencia, es incurable y terminal, aparece con mayor frecuencia en personas mayores de 65 años de edad. Los mecanismos patológicos involucrados en ella son: la formación del péptido  $\beta$ -amiloide, la aparición de placas seniles, alteraciones en la proteína tau, la formación de ovillos neurofibrilares, la aparición de una cascada inflamatoria, el daño oxidativo neuronal, el mal funcionamiento sináptico y el agotamiento de neurotransmisores especialmente de acetilcolina. Varios de estos eventos son comunes a muchos trastornos neurodegenerativos progresivos. Las formas familiares secundarias de la enfermedad de Alzheimer, pueden ser mutaciones hereditarias que proporcionan una visión más amplia de los mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de la enfermedad.

Las causas que subyacen a la EA así como su tratamiento se encuentran en estudio. Una serie de valiosas herramientas terapéuticas y de diagnóstico se están desarrollando actualmente. Los factores de riesgo para la EA son la edad, la predisposición genética, los factores ambientales, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la dieta. En estos últimos años, la EA ha cobrado un relieve significativo, no sólo en el ámbito médico, sino también, en la comunidad en general. La EA tiene un curso devastador para el paciente y su familia, con un costo económico-social que aumenta en forma alarmante a medida que aumenta el porcentaje de la población geriátrica en la sociedad contemporánea.

Palabras claves: Proteína  $\beta$ -amiloide, muerte celular, ovillos neurofibrilares, placas neuríticas, daño oxidativo, neurodegeneración, pérdida de memoria, predisposición genética, biomarcadores, impacto social, Alzheimer.

## MYSTERIES AND REALITIES OF ALZHEIMER'S DISEASE

### SUMMARY

This article presents the complexity of Alzheimer's disease (AD) improves, the biological bases underlying its pathogenesis are gradually being disclosed, and we can expect that new therapeutic targets will emerge. It is characterized behaviorally by progressive memory loss and cognitive decline and physiologically by the presence of beta-amyloid peptide ( $A\beta$  and neurofibrillary tangles) in the brain. The aim is to prevent or at least slow down the progression towards clinical impairment. The pathological mechanisms implicated the actions of  $\beta$ -amyloid, the accumulation of aggregates, the inflammatory cascade, oxidative neuronal damage, tau protein alterations and the formation of neurofibrillary tangle, synaptic failure and neurotransmitter depletion. Several of these events are common to many slowly progressive neurodegenerative disorders. The familial forms of Alzheimer's, secondary to inherited mutations have provided an insight into the molecular mechanisms implicated in disease pathogenesis.

The underlying cause of AD, as well as its treatment, is still under investigation. A number of valuable diagnostic tools have been developed and continue to be improved. Risk factors for AD include age, genetic predisposition, environmental factors, cardiovascular diseases, diabetes and diet.

Key words: Amyloid  $\beta$ -protein, cell death, neurofibrillary tangle, neuritic plaque, oxidative damage, neurodegeneration, memory loss, genetic predisposition, biomarkers, social impact, Alzheimer.

### 1-INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) fue descrita por primera vez por el neuropatólogo alemán Alois Alzheimer en 1906 (1, 2, 3). Es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, que se manifiesta mediante el deterioro cognitivo y trastornos en la conducta. Se caracteriza por una pérdida progresiva de la memoria y de otras capacidades mentales. A medida que las células nerviosas mueren, las diferentes zonas del cerebro se van atrofiando.

La EA es la forma más común de demencia, no tiene cura y es terminal, aparece con mayor frecuencia en personas mayores de 65 años de edad.

La causa de la EA permanece aún desconocida. Las investigaciones suelen asociar a la EA con la aparición de placas seniles (depósitos extracelulares de beta-amiloide en la sustancia gris del cerebro y se asocian con la degeneración de las estructuras neuronales con abundante microglía y astrocitos) y de ovillos neurofibrilares (conglomerado anormal de proteínas compuesto por pequeñas fibrillas entrelazadas dentro de las neuronas). Los tratamientos actuales ofrecen beneficios moderados sintomáticos, pero no existe por el momento un tratamiento que detenga el progreso de la enfermedad. En este momento, la EA afecta al 10% de los individuos de más de 65 años de edad y más del 50% de las personas mayores de 80 años (4).

Aunque la EA se desarrolla de manera diferente para cada individuo, presentan muchos síntomas comunes (5). Los primeros síntomas se creen erróneamente que están "relacionados con la edad" (6). En las primeras etapas, el síntoma más común es la dificultad para "recordar los acontecimientos recientes". Cuando se sospecha de la existencia de EA, el diagnóstico se confirma con evaluaciones del comportamiento, del pensamiento y de las habilidades que a menudo son estudiadas mediante un escáner cerebral (7). No existe un tratamiento específico para esta enfermedad, empeora a medida que avanza con la edad y finalmente conduce a la muerte.

## 2- DESARROLLO

### 2-1 HIPÓTESIS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

#### a) Proteína anómala: péptido $\beta$ -amiloide

La enfermedad de Alzheimer ha sido definida como una enfermedad que desdobra las proteínas o “proteopatía”, debido a la acumulación de proteínas beta-amiloide  $A\beta$  (A-beta o  $A\beta$ ) y tau en el cerebro. Las placas neuríticas consisten en agregados de restos de axones y de dendritas de neuronas degeneradas, amalgamados con la proteína insoluble, beta-amiloide. Estas placas están constituidas por pequeños péptidos de 39 a 43 aminoácidos de longitud de  $A\beta$  (8,9). El beta-amiloide es un fragmento que proviene de una proteína de mayor tamaño conocida como Proteína Precursora de Amiloide (PPA, por sus siglas en inglés). Esta proteína es indispensable para el crecimiento de las neuronas, para su supervivencia y la reparación post-daño. La formación del péptido  $A\beta$  se forma por la escisión secuencial del PPA, siendo éste una glicoproteína transmembrana con una función indeterminada. El PPA puede ser procesado a partir de las enzimas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasas y un complejo de proteínas con el gen de la presenilina 1 (PSEN1), que catalizan un proceso de proteólisis. Uno de estos fragmentos es la fibra del beta-amiloide, el cual se agrupa y se deposita fuera de las neuronas en formaciones microscópicamente densas conocidas como placas seniles (10, 11,12).

En una minoría de pacientes, la enfermedad se produce por la aparición de mutaciones en los genes PSEN1, PSEN2 y en el gen de la PPA, localizado en el cromosoma 21. En este último caso la enfermedad aparece clásicamente en personas con el síndrome de Down (trisomía en el cromosoma 21), casi universalmente en los 40 años de vida y se transmite de padres a hijos (por lo que existen, habitualmente, antecedentes familiares de Alzheimer en los pacientes que desarrollan la enfermedad en edades precoces). Esta relación con el cromosoma 21 y la tan elevada frecuencia de aparición de la enfermedad en la trisomía de ese cromosoma, hacen que la teoría sea muy evidente (13, 14).

Un desequilibrio entre la producción, la limpieza y la agregación de péptidos, provoca que los péptidos  $A\beta$  se acumulen y este exceso podría ser el factor desencadenante en el daño neuronal.

Se desconoce el mecanismo mediante el cual el péptido  $A\beta$  produce daño celular. Se plantea la existencia de diversas maneras mediante las cuales podría dañar a las neuronas: activando la microglia (células del sistema inmune innato del SNC), activando la respuesta inflamatoria y liberación de citoquinas neurotóxicas y produciendo daño oxidativo en células vecinas, induciendo mecanismos de apoptosis, dificultando la perfusión (15,16) por la acumulación de amiloide en capilares y arteriolas y afectando los contactos sinápticos interneuronales. El péptido  $A\beta$  también puede unir metales, lo cual induciría el cambio conformacional hacia sábana  $\beta$ -plegada, lo que resultaría en un aumento de su agregación.

El conjunto de acciones por el cual el beta-amiloide desencadena una cascada de reacciones bioquímicas observadas en la EA, se supone que es mecanismo tóxico para las neuronas, tal vez causado por una inflamación en el cerebro, generando radicales libres, o elevando el calcio intracelular a niveles dañinos y letales para la neurona. Incluso, se ha sugerido que el beta-amiloide podría activar los procesos de apoptosis celular, conduciendo a la neurona a su propia muerte (15,16).

En esta enfermedad los principales circuitos neuronales que se alteran estructuralmente son debido a la pérdida sináptica y a la muerte neuronal. Presenta una vulnerabilidad selectiva entre las neuronas, ya que éstas mueren debido a que no son resistentes a la neurodegeneración (17). La deposición de los ovillos neurofibrilares se originan en los lóbulos temporales mediales del hipocampo, la corteza transentorhinal y entorhinal, y la circunvolución del hipocampo, cuya función principal es sobre el aprendizaje y la memoria. En la EA leve se agrupan en la corteza cingulada temporal adyacente y a la posterior inferior. Finalmente se

extiende a la corteza parieto-temporal y el área prefrontal de la corteza de asociación, áreas que están relacionadas en el control de la percepción, la atención y el lenguaje (18, 19, 20).

Las técnicas de neuroimágenes ofrecen la oportunidad de seguir los cambios cerebrales relacionados con la EA *in vivo*, las cuales son necesarias para poseer una capacidad crítica en el diagnóstico precoz.

Se han observado importantes resultados con respecto a la pérdida neuronal en el cerebro, ya que se ve modificada su estructura y puede ser visualizado como una reducción del volumen (atrofia) mediante el uso de la resonancia magnética por imágenes (RMI) y en las anomalías funcionales, especialmente como alteraciones en la tasa metabólica de consumo de glucosa, determinado mediante el uso de tomografía por emisión de positrones (PET) utilizando 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) como trazador. El PET-FDG tiene la capacidad de proporcionar estimaciones cuantitativas en la tasa metabólica cerebral local de la glucosa (21).

#### **b) Proteína anómala: Tau**

Las tau son proteínas microtubulares que abundan en las neuronas, siendo menos frecuentes fuera del SNC (22). Su principal función es la estabilización de los microtúbulos axonales a través de la interacción con la tubulina. De esta forma, la proteína tau ayuda a regular el tráfico de células nerviosas, lo que podría explicar que las alteraciones de esta proteína se asocien con las patologías de las enfermedades neurodegenerativas. Las proteínas asociadas al microtúbulo pueden regular espacialmente el equilibrio del transporte axonal dependiente del microtúbulo (23).

Los ovillos neurofibrilares están formados por filamentos helicoidales pareados, compuestos principalmente de la proteína asociada a microtúbulos -Tau- hiperfosforilada de manera anormal (24). Como se mencionó en el párrafo anterior, en las neuronas, Tau normalmente estabiliza los microtúbulos, siendo esencial para el transporte axonal y por ende, para la función neuronal (25). La agregación de Tau reduce su habilidad para estabilizar los microtúbulos, y llevaría eventualmente a la muerte neuronal (26). Su aparición es un evento relativamente temprano en la EA (27, 28).

La asociación mecanicista entre las placas seniles y los ovillos neurofibrilares se ha mantenido como una incógnita por muchos años, aunque existiría evidencia que el depósito de A $\beta$  fibrilar induce la fosforilación de Tau seguida de la neurodegeneración progresiva de los procesos neuronales. Hoy se conoce que A $\beta$  es capaz de activar a quinasas para fosforilar a Tau, tales como GSK3 $\beta$  (glucógeno sintasa quinasa 3 beta) y CDK5 (quinasa dependiente de ciclina 5) (27, 28). Existe además, una actividad aumentada de CDK5 en varias enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA y la inhibición farmacológica de CDK5 atenúa la neurotoxicidad de A $\beta$ (11). Esta neurotoxicidad asocia a la activación mantenida de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) (27, 28, 29). En conjunto, estos resultados indican que Tau tiene un papel clave en la generación de neuritas distróficas en respuesta al A $\beta$ (11). Recientemente, se demostró que la presencia de Tau es esencial para la neurotoxicidad inducida por el péptido A $\beta$ , de tal manera que, en animales transgénicos sin Tau, las neuronas hipocampales no degeneraban cuando eran tratadas con A $\beta$ , mientras la neurotoxicidad era restaurada al re-expresar Tau (10, 11).

En la EA, los cambios en la proteína tau producen la desintegración de los microtúbulos en las células cerebrales. No se ha explicado por completo cómo la producción y agregación de los péptidos A $\beta$  presentan una función en la EA. La fórmula tradicional de la hipótesis amiloide apunta a la acumulación de los péptidos A $\beta$  como el evento principal que conlleva la degeneración neuronal. La acumulación de las fibras amiloides parecería ser la forma anómala de la proteína responsable de la perturbación de la homeostasis del ion calcio intracelular que induce a la muerte celular programada, llamada apoptosis. Se sabe también, que la A $\beta$  se acumula selectivamente en las mitocondrias de las células cerebrales afectadas en el Alzheimer y que es capaz de inhibir ciertas funciones enzimáticas, así como alterar la utilización de la glucosa por las neuronas (24, 28, 29).

Varios mecanismos inflamatorios junto con la intervención de las citoquinas pueden también participar en la patología de la EA. La inflamación es el marcador general de daño en los tejidos en cualquier enfermedad y puede ser secundario al daño producido por el EA, o bien, la expresión de una respuesta inmunológica (22, 23,26).

Los ovillos neurofibrilares son inclusiones filamentosas en las neuronas piramidales, que se producen en la EA y en otros desórdenes neurodegenerativos denominados tauopatía (22). El número de ovillos neurofibrilares es un marcador de la gravedad patológica de la EA. El componente principal de los ovillos es una forma anormalmente hiperfosforilada y agregados de tau. Normalmente, es una proteína soluble abundante en los axones, la tau promueve el montaje y la firmeza de los microtúbulos y de las vesículas de transporte. La tau hiperfosforilada es insoluble, carece de afinidad por los microtúbulos y está asociada en las estructuras de filamentos helicoidales apareados. Las enzimas que añaden y eliminan los residuos de fosfato son los que regulan el nivel de fosforilación de tau (30).

Se ha demostrado que la pérdida del volumen cerebral detectado por resonancia magnética está relacionada tanto con el grado de la patología de los ovillos neurofibrilares como con la magnitud de la pérdida neuronal (31, 32). La patología de la EA se sabe que tiene el efecto general de la interrupción del transporte axonal y la disminución metabólica.

La apolipoproteína E (ApoE) alelo E4 (APOE4), es el principal factor de riesgo genético para la EA, ya que conduce a una acumulación en exceso de proteínas A $\beta$ - amiloide en el cerebro (33, 34).

Se ha demostrado en ratones transgénicos que expresan una forma mutante del gen PPA humano, los mismos desarrollan placas amiloides fibrilares y presentan déficit en el aprendizaje espacial (35, 36).

Un enfoque epidemiológico consiste en examinar los individuos de familias con EA de inicio precoz. Las familias con inicio precoz se caracterizan por herencia autosómica dominante a una edad específica (37, 38, 40).

### c) Fallo de la sinapsis en la enfermedad de Alzheimer.

La EA puede ser principalmente un trastorno en la transmisión sináptica colinérgica (40). La hipótesis colinérgica propone que la EA es causada por una disminución en la síntesis del neurotransmisor acetilcolina (ACh). La deficiencia de proyecciones colinérgicas en la enfermedad de Alzheimer se ha vinculado a la acumulación de A $\beta$  y Tau. Los receptores nicotínicos de ACh son esenciales para los procesos de aprendizaje y cognitivos; en la EA sus niveles aumentan precozmente, antes de que se produzca la disminución posterior. Los estudios experimentales muestran que A $\beta$  de los receptores nicotínicos  $\alpha$ -7 se unen a los receptores nicotínicos de acetilcolina, lo que afecta la liberación de ACh y el mantenimiento de la potenciación a largo plazo. En los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer el nivel de receptores muscarínicos de ACh o el acoplamiento de los receptores se reducen. La estimulación farmacológica de los receptores muscarínicos de acetilcolina tipo 1 (M1) activa la proteincinasa C, favoreciendo el procesamiento de la proteína precursora del amiloide que no produce amiloide. Por otra parte, la activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina o los receptores M1 limitan la fosforilación de Tau. A pesar de que los inhibidores de la colinesterasa mejoran la neurotransmisión y proporcionan un alivio paliativo leve de la enfermedad, éstos pierden eficacia con el tiempo. El uso de agonistas y moduladores de los receptores nicotínicos de acetilcolina  $\alpha$ -7 está bajo investigación. Los estudios clínicos de los agonistas selectivos M1 han mostrado mejoras en la cognición y una reducción de los niveles de A $\beta$  en el líquido cefalorraquídeo, pero son tóxicos (41).

La reducción en la actividad de las neuronas colinérgicas es una característica bien conocida en la enfermedad de Alzheimer (42). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se emplean para reducir la velocidad a

la que la ACh se descompone, lo que aumenta la concentración de ACh en el cerebro y la lucha contra la pérdida de ACh causados por la muerte de las neuronas colinérgicas. Los inhibidores de la colinesterasa aprobados para el tratamiento de los síntomas del EA son el donepezil, galantamina y la rivastigmina. Existen pruebas de la eficacia de estos medicamentos en enfermedad de Alzheimer leve a moderada y algunos análisis para su uso en la etapa avanzada (43). Sólo donepezil está aprobado para el tratamiento de la demencia avanzada. El uso de estos fármacos en el deterioro cognitivo leve no ha demostrado ningún efecto en el retraso de la aparición de la EA. Los efectos secundarios más comunes son náuseas y vómitos. Estos efectos secundarios se presentan en aproximadamente entre el 10 al 20% de los pacientes y son de leves a moderados. Los efectos secundarios menos comunes incluyen calambres musculares, disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia), disminución del apetito y el peso, y el aumento de la producción de ácido clorhídrico gástrico (44, 45).

El glutamato (Glu) es el más importante NT excitatorio en el SNC, aunque en cantidades excesivas en la hendidura sináptica puede conducir a la muerte celular a través de un proceso llamado excitotoxicidad, La misma se produce no sólo en la enfermedad de Alzheimer, sino también en otras enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple (46). La memantina (47) es un antagonista del receptor NMDA no competitivo utilizado por primera vez como un agente anti-influenza. Actúa sobre el sistema glutamatérgico mediante el bloqueo de los receptores de NMDA y la inhibición de su sobre-estimulación por Glu (48). La memantina se ha demostrado que es moderadamente eficaz en el tratamiento de la EA moderada a severa. Sus efectos en las etapas iniciales de la EA son desconocidos. Se ha informado que los efectos adversos con memantina son infrecuentes o leves, incluyendo alucinaciones, confusión, mareos, dolor de cabeza o fatiga (49). La combinación de memantina y donepezilo se ha señalado que puede tener una "eficacia estadísticamente significativa pero clínicamente marginal" (50).

#### **d) Depleción de neurotrofina y neurotransmisores**

Las neurotrofinas promueven la proliferación, la diferenciación y la supervivencia de las neuronas y de las células gliales que intervienen en el aprendizaje, la memoria y la conducta (11). En la última etapa de la enfermedad de Alzheimer, los niveles elevados de receptores de neurotrofinas en las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal están reducidos. La inyección del factor de crecimiento nervioso (BDN, según su sigla en inglés) puede rescatar neuronas basales en modelos animales. Por otro lado, un ensayo en fase 1 sobre el tratamiento con el gen de BDN en la enfermedad de Alzheimer mostró una mejoría en la cognición y en el metabolismo cerebral. En la EA con un deterioro cognitivo leve, los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), un miembro de la familia de las neurotrofinas, están deprimidos, un hallazgo reproducido experimentalmente con oligómeros  $A\beta_{42}$ . El tratamiento con BDNF en roedores y primates no humanos ayudan en la supervivencia neuronal, la función sináptica y la memoria, lo que sugiere que la sustitución del BDNF es otra opción para el tratamiento de la EA (11).

#### **e) Disfunción mitocondrial**

El  $A\beta$  mitocondrial es un tóxico potente, que afecta especialmente al conjunto de las sinapsis. En la EA la exposición al  $A\beta$  inhibe las enzimas mitocondriales esenciales del cerebro y de las mitocondrias aisladas. La citocromo c oxidasa es atacada en forma particular (10). Por consiguiente, el transporte de electrones, la producción de ATP, el consumo de oxígeno y el potencial de membrana se deterioran. El aumento de los radicales superóxido mitocondriales y la transformación en peróxido de hidrógeno causan estrés oxidativo, liberación de citocromo c y apoptosis. La acumulación de  $A\beta$  en las mitocondrias dañadas aisladas de los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer y los cerebros transgénicos coincide con otras evidencias de  $A\beta$  intraneuronal en la EA (10, 11).

**f) Estrés oxidativo**

En la EA y en el envejecimiento normal del cerebro, la liberación de mitocondrias disfuncionales con oxidación de radicales libres produce lo que se conoce como estrés oxidativo (51, 52). Los modelos experimentales demuestran que los marcadores del daño oxidativo preceden a los cambios anatómo-patológicos. El A $\beta$ , un potente generador de especies de oxígeno y nitrógeno reactivas, es el principal iniciador de este daño. Los receptores de los productos de la glicosilación avanzada median el efecto pro-oxidante A $\beta$  sobre las células nerviosas y la microglia. El peróxido de hidrógeno mitocondrial se difunde con facilidad en el citosol para participar en la formación de radicales hidroxilo catalizados por iones de metal. La microglia estimulada es una fuente importante del radical óxido nítrico muy difusible. Estas especies reactivas de oxígeno y nitrógeno son dañinas para varias moléculas. La peroxidación de los lípidos de la membrana genera aldehídos tóxicos que perjudican a las enzimas mitocondriales más importantes. Otras proteínas esenciales son directamente oxidadas, obteniéndose derivados de carbonilo y nitratos. Posteriormente, el aumento de la permeabilidad al calcio de la membrana y otros desequilibrios iónicos del transporte de glucosa agravan el desequilibrio energético (51, 52).

**2-2 TRATAMIENTO**

Actualmente se está experimentando con una nueva vacuna preventiva contra la EA. Estos estudios están basados en la idea de que el sistema inmune puede ser entrenado para reconocer y atacar la placa  $\beta$ -amiloide, lo cual podría revertir la deposición del mismo. Los resultados iniciales en animales de experimentación fueron prometedores. Sin embargo, cuando las primeras vacunas se probaron en seres humanos en el año 2002, produjeron inflamación cerebral, concretamente meningoencefalitis, en una pequeña proporción de los participantes en el estudio, por lo que se detuvieron las pruebas (53). Se continuó estudiando a los participantes y se observó una mejora en lo que respecta a la lentitud del progreso de la enfermedad. Recientemente se ha descubierto que la inflamación cerebral estaba producida por una serie de péptidos que se incluían con la vacuna AN-179, por lo que se está investigando la creación de una vacuna que no esté presente dichos péptidos en su composición (53). Una revisión sistemática de los ensayos clínicos hasta ahora desarrollados muestra resultados esperanzadores.

En el campo de la prevención y educación en salud, se considera que un estilo de vida saludable, la práctica regular de algún tipo de actividad física y una dieta equilibrada, podrían prevenir la aparición de muchas enfermedades.

**2-3 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR DE INICIO TEMPRANO**

La Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío y esporádico muestra una patología prácticamente idéntica a la EA de inicio temprano familiar, lo que sugiere que existen vías comunes para ambas formas de la enfermedad.

Hasta la fecha, los estudios genéticos han revelado cuatro genes que pueden estar vinculados a la EA autosómica dominante de inicio temprano o familiar. Estos cuatro genes incluyen: proteína precursora de amiloide (APP), presenilina 1 (PS1), presenilina 2 (PS2) y apolipoproteína E (ApoE). Todas las mutaciones asociadas con PPA y las proteínas PS pueden conducir a un aumento en la producción de péptidos A $\beta$ , específicamente la forma más amiloidogénica A $\beta$ 42. Además de las influencias genéticas sobre la placa amiloide y la formación de ovillos intracelulares, los factores ambientales podrían desempeñar una función importante en el desarrollo y la progresión de la EA (54, 55).

Actualmente se han descubierto vías moleculares claves en el funcionamiento dentro de las células cerebrales, que parecen alterarse ante la presencia de la APOE4 (56). Los investigadores estudiaron cambios en la expresión de 215 genes entre los portadores y de los no portadores de la APOE4. De éstos, identificaron a

20 que parecían ser los "reguladores maestros" de procesos claves dentro de las células. Al menos dos de éstos (el SV2A y el RNF219) parecen cambiar la forma en que trabajan dependiendo del tipo de apolipoproteína E con que se encuentran dentro de las células (56).

## **2-4 CAUSA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La causa y la progresión de la enfermedad de Alzheimer aún no se conocen detalladamente. Las investigaciones realizadas hasta el momento indican que la EA se asocia con las placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el cerebro (7,8). Los tratamientos actuales sólo ayudan a paliar los síntomas de la enfermedad. No existen tratamientos para detener o revertir la progresión de la enfermedad. Se necesita más estudios sobre las formas de prevenir la enfermedad de Alzheimer. Hasta el momento más de 1.000 ensayos clínicos han sido realizados y otros tantos se están llevando a cabo para encontrar diferentes formas de tratar la enfermedad, pero se desconoce aún si alguno de estos tratamientos funciona.

Mantener una mente activa, una dieta saludable, actividad física y tener una vida social intensa fueron identificados como factores potenciales de protección en la mediana edad que pueden ayudar a mantener la reserva cognitiva en la vida adulta. Controles de presión arterial, colesterol y lipoproteínas, glucosa en sangre, ácido fólico, vitamina B12 y el peso son vitales, además de no fumar. Todo este conjunto de medidas preventivas puede ayudar a retrasar los síntomas cognitivos (aunque no la patología del cerebro) en las personas mayores sanas, pero no existen pruebas concluyentes de esto.

## **3. CONCLUSIONES**

En este artículo hemos comentado varios mecanismos de daño que están presentes en la EA, varios de ellos además serían comunes a diversas patologías neurodegenerativas. Así, la EA probablemente corresponde a un proceso de múltiples etapas que incluye eventos ambientales, epigenéticos y genéticos, lo que concuerda con las evidencias clínico-epidemiológicas y experimentales (57, 60). La contribución relativa en la EA de cada uno de los mecanismos expuestos es probablemente diferente para distintos individuos. La EA parece asociarse a un fenotipo pro-inflamatorio, con aumento de la reactividad glial y de la actividad citotóxica en el SNC. La disminución de la agregación proteica, del estrés oxidativo, el daño mitocondrial, la respuesta inflamatoria y la acumulación de metales pesados (51, 52), como también el re-establecimiento de la neurotransmisión y bloquear la excitotoxicidad son aproximaciones terapéuticas experimentales hoy día, pero que pueden demostrar ser beneficiosas como tratamiento el día de mañana. Tanto las neuropatologías como los estudios por imagen convergen en observaciones de los eventos patológicos implicados en la EA que ocurren temprano en el curso de la enfermedad y preceden a los síntomas clínicos. Por otra parte, la progresión de la patología de la EA en el cerebro se puede seguir utilizando las técnicas de neuroimágenes (57). En los últimos años, numerosos estudios han demostrado que la atrofia cerebral y el hipometabolismo en las regiones clave del cerebro pueden distinguir con precisión la EA del envejecimiento normal y de otras demencias. Asimismo, se está investigando como evitar o disolver los cúmulos de proteínas neurotóxicas, por ejemplo, se está investigando obtener una vacuna para la enfermedad de Alzheimer que impida la acumulación de la proteína beta-amiloide (58, 59). Por último, la terapia génica ofrecerá la posibilidad de reemplazar los genes defectuosos que dan lugar a las enfermedades hereditarias (60). De este modo se conseguiría que las proteínas que sintetizan los pacientes enfermos vuelvan a ser normales con lo que se podría evitar la neurodegeneración.

Existe toda una serie de líneas de investigación para prevenir, enlentecer o frenar la neurodegeneración cuyos resultados prácticos es probable que estén disponibles a medio plazo. Pero además la investigación sobre células madre abre la esperanza de poder restituir las neuronas perdidas y conseguir que los síntomas desaparezcan: se trataría de trasplantar células que reemplazarían a las neuronas perdidas. El



trasplante de células madre resulta, desde un punto de vista teórico, una posibilidad muy atractiva para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. En todo caso, la investigación con células madre no ha hecho sino empezar y es posible que las posibilidades de este tipo de tratamiento superen en la práctica nuestras expectativas actuales optimistas (60).

En resumen; proteger las neuronas intactas es un objetivo más importante que reparar las neuronas ya dañadas. Retrasar la aparición de la enfermedad de Alzheimer es un paso importante. Actualmente contamos con buena evidencia a partir de investigaciones científicas que muestran que adoptando un estilo de vida "cerebro saludable", se puede reducir el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo

#### 4- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohen G (1990). Age differences in memory for texts: production deficiency or processing limitations? L. Light, D. Burke (Eds.), *Language, Memory and Aging*, Cambridge University Press, New York, pp. 171–190.
2. Convit A, de León MJ, Tarshish C, De Santi S, Kluger A, Rusinek H, George AE (1995). Hippocampal volume losses in minimally impaired elderly. *Lancet* 345: 266
3. Convit A, de Asis J, de Leon MJ, Tarshish CY, De Santi S, Rusinek H (2000). Atrophy of the medial occipito-temporal, inferior, and middle temporal gyri in non-demented elderly predict decline to Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 21: 19–26
4. Brookmeyer, S. Gray C, Kawas C (1998) Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am. J. Public Health* 88:1337–1342
5. Waldemar G (2007). Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol.* 14(1):1–26.
6. Tabert MH, Liu X, Doty RL, Serby M, Zamora D, Pelton GH, Marder K, Albers MW, Stern Y, Devanand DP (2005). A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 58(1):155–160
7. Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J (2004). The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology.* 62(11):1984-1989.
8. Glenner GG, Wong CW (1984) Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 120(3):885-890
9. Glenner GG, Wong CW (1984) Alzheimer's disease and Down's syndrome: Sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 122(3):1131-1135.
10. Hashimoto M, Rockenstein E, Crews L, Masliah E (2003). Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuromolecular Med.* 4: 21–36
11. Querfurth HW, La Ferla FM (2010). Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 362: 329- 344
12. Wildsmith KR, Holley M, Savage JC, Skerrett R, Landreth GE (2013). Evidence for impaired amyloid  $\beta$  clearance in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 5(4):33.
13. Lott IT, Head E (2005). Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis. *Neurobiol. Aging* 26 (3): 383–389
14. Nistor M, Don M, Parekh M, Sarsoza F, Goodus M, Lopez GE, Kawas C, Leverenz J, Doran E, Lott IT, Hill M, Head E. (2007). Alpha- and beta-secretase activity as a function of age and beta-amyloid in Down syndrome and normal brain. *Neurobiol. Aging* 28 (10): 1493–1506
15. De la Torre JC (2000). Cerebral hypoperfusion, capillary degeneration, and development of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14: S72-81
16. Morrison JH, Hof PR (1997). Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 278 (5337):412-419
18. Braak E (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82: 239–259
19. Braak E (1996). Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropathol.* 92:197–201

20. Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch P, Ghozali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Di Menza C. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 52: 1158–1165
21. de León MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, DeSanti S, Rusinek H, Tsui W, Kandil E, Scherer AJ, Roche A, Imossi A, Thorn E, Bobinski M, Caraos C, Lesbre P, Schlyer D, Poirier J, Reisberg B, Fowler J. (2001). Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[18F] fluoro-2-deoxy-d-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 10966–10971
22. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ (2001) Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci.* 24:1121-1159.
23. Lee VM, Brunden KR, Hutton M, Trojanowski JQ (2011) Developing therapeutic approaches to tau, selected kinases, and related neuronal protein targets. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1(1):a006437
24. Chun W, Johnson GV (2007). The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death. *Front. Biosci.* 12: 733–56
25. Paglini G, Peris L, Mascotti F, Quiroga S, Cáceres A (2000) Tau protein function in axonal formation. *Neurochem Res* 25: 37-42
26. Billingsley ML, Kincaid RL (1997). Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration. *Biochem J* 323: 577-591
27. Lovestone S, Reynolds CH (1997). The phosphorylation of tau: a critical stage in neurodevelopmental and neurodegenerative processes. *Neuroscience*; 78: 309-324
28. Mudher A, Lovestone S (2002). Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands? *Trends Neurosci.* 25 (1): 22–26
29. Chen X, Yan SD (2006). Mitochondrial Abeta: a potential cause of metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *IUBMB Life* 58 (12): 686–94.
30. Riederer BM, Leuba G, Elhajj Z (2013). Oxidation and ubiquitination in neurodegeneration. *Exp Biol Med* 238 (5):519-524
31. Bobinski M, de León MJ, Convit A, De Santi S, Wegiel J, Tarshish CY, Saint Louis LA, Wisniewski HM (1999). MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease. *Lancet* 353(9146):38-40.
32. Bobinski M, de León MJ, Wegiel J, Desanti S, Convit A, Saint Louis LA, Rusinek H, Wisniewski HM (2000). The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 95: 721–725.
33. Polvikoski T (1995) Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. *N Engl J Med.* 333(19):1242–1247
34. Cramer PE, Cirrito JR, Wesson DW, Lee CY, Karlo JC, Zinn AE, Casali BT, Restivo JL, Goebel WD, James MJ, Brunden KR, Wilson DA, Landreth GE (2012). ApoE-directed therapeutics rapidly clear  $\beta$ -amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science* 335(6075):1503-1506.
35. Hsiao K (1996). Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 274(5284):99–102
36. Lalonde R, Dumont M, Staufienbiel M, Sturchler-Pierrat C, Strazielle C. (2002). Spatial learning, exploration, anxiety, and motor coordination in female APP23 transgenic mice with the Swedish mutation. *Brain Research* 956(1):36–44
37. Tanzi RE, Bertram L (2001). New frontiers in Alzheimer's disease genetics. *Neuron* 32(2):181-184.
38. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 Allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261: 921–923
39. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, Yang F, Cole G. (1996). Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 274 (5284): 99–102.
40. Shen ZX (2004). Brain cholinesterases: II. The molecular and cellular basis of Alzheimer's disease. *Med. Hypotheses* 63 (2): 308–321.
41. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kaye R, Metherate R, Mattson MP, Akbari Y, LaFerla FM. (2003) Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron* 39(3):409-421.
42. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M (2007). Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med* 4 (11): 338.

43. Camberg L, Woods P, Ooi WL, Hurley A, Volicer L, Ashley J, Odenheimer G, McIntyre K. (1999). Evaluation of Simulated Presence: a personalised approach to enhance well-being in persons with Alzheimer's disease». *J Am Geriatr Soc* 47 (4): 446–452.
44. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M, Orrell M (2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 183: 248-54.
45. Wenk GL (2003). Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 64, Suppl 9: 7–10.
46. Lipton SA (2006). Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 5 (2): 160–170.
47. Gitlin LN, Hauck WW, Dennis MP, Winter L (2005). Maintenance of effects of the home environmental skill-building program for family caregivers and individuals with Alzheimer's disease and related disorders. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 60 : 368–74
48. Gitlin LN, Corcoran M, Winter L, Boyce A, Hauck WW (2001). A randomized, controlled trial of a home environmental intervention: effect on efficacy and upset in caregivers and on daily function of persons with dementia». *Gerontologist* 41 (1): 4–14.
49. Dunne TE, Nearing SA, Cipolloni PB, Cronin-Golomb A (2004). Visual contrast enhances food and liquid intake in advanced Alzheimer's disease. *Clinical Nutrition* 23 (4): 533–538.
50. Dudek SG (2007). *Nutrition essentials for nursing practice*. Hagerstown, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins(Editors) pp. 360.
51. Beal MF (1995). Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 38: 357-366
52. Markesbery WR. (1999). The role of oxidative stress in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 56:, 1449-1452
53. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, Jouanny P, Dubois B, Eisner L, Flitman S, Michel BF, Boada M, Frank A, Hock C (2003). Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 61(1):46-54.
54. Priller C, Bauer T, Mitteregger G, Krebs B, Kretschmar HA, Herms J (2006). Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *J. Neurosci.* 26: 7212–7221.
55. Turner PR, O'Connor K, Tate WP, Abraham WC (2003). Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog. Neurobiol.* 70(1):1-32.
56. Rhinn H, Fujita R, Qiang L, Cheng R, Lee JH, Abeliovich A (2013). Integrative genomics identifies APOE ε4 effectors in Alzheimer's disease. *Nature* 500 (7460):45-50
57. DeKosky ST (2003). Pathology and pathways of Alzheimer's disease with an update on new developments in treatment. *J Am Geriatr Soc* 51: S314-S320
58. Janus C, Pearson J, McLaurin J, Mathews PM, Jiang Y, Schmidt SD, et al. (2000). A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 408: 979-982
59. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE (2000). A beta peptide vaccination prevents memory loss in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 408: 982-985
60. Veeraghavulu K, Sisodia SS (2013). Mutant presenilin 1 expression in excitatory neurons impairs enrichment-mediated phenotypes of adult hippocampal progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(22): 9148-53