

J. M. Gobernado

Bases neurobiológicas del tratamiento de las demencias degenerativas

Servicio de Neurología
Hospital Ramón y Cajal
Madrid

Muchos procesos biológicos requieren un equilibrio entre la actividad de las proteasas que inician o inhiben las vías proteolíticas que son esenciales para la vida. Las proteasas tienen un complejo mecanismo de acción íntimamente relacionado con su forma. Cambios en su configuración no sólo altera su función, sino que las prepara para su destrucción. Anormalidades en la estructura proteica, determinadas por mutaciones genéticas o factores adquiridos, que afectan sobre todo a las regiones móviles de la molécula, predisponen a la agregación de formas aberrantes de proteínas individuales. Este mecanismo patogénico tiene especial relevancia en los desórdenes neurodegenerativos que cursan con demencia, tales como la enfermedad de Alzheimer, las encefalopatías espongiformes, algunas formas de enfermedad de Parkinson o la demencia familiar asociada con el depósito cerebral de neuroserpina. La polimerización y acumulación patológica de residuos de proteína fibrilar resistentes a la degradación por proteasas (β -amiloide, proteína prion, α -synucleína, neuroserpine), desarrolla una cascada de acontecimientos tóxicos que conducen a la alteración de la homeostasis celular (calcio, estrés oxidativo, glutamato, etc.) y a la degeneración neuronal.

Uno de los mayores retos farmacológicos actuales lo constituye la prevención de la formación y acúmulo de los oligómeros y polímeros mediante agentes competitivos y la estimulación de la eliminación de estos péptidos cerebrales mediante la inmunización. Otras estrategias terapéuticas están encaminadas a mejorar la patogénesis de la enfermedad.

Palabras clave:
Enfermedades neurodegenerativas. Demencia. Enfermedades conformacionales. Mecanismos patogénicos.

Actas Esp Psiquiatr Monogr 2005;3:2-8

Neurobiological bases of the degenerative dementias treatment

Many biologic processes require a balance between the proteases that initiate the proteolytic pathways essential to

life and inhibitors that limit excessive protease activity. The proteases having a complex mechanisms of action that involves a drastic change in their shape. Conformational changes not only inhibits the protease functions but also prepares it for destruction. Genetic or acquiring abnormalities that affecting a the protein structure, particularly in the mobile regions of the molecule, is a predisposition to the aggregation of aberrant forms of individual proteins. This pathogenic mechanism has special relevance in neurodegenerative disorders with dementia, including Alzheimer's disease, spongiform encephalopathies, some forms of Parkinson's disease, or familial dementia associated with the accumulation of a brain neuroserpin. Pathologic polymerization and accumulation of the insoluble fibrillar protein residues resistant to proteases degradation (β -amyloid, prion protein, α -synucleine, neuroserpine) develop cascades of toxic events with dysregulation of cellular homeostasis (calcium, oxidative stress, glutamate, etc.) and neuronal degeneration.

The anticipated interference for to prevention of the formation and accumulation of oligomers and polymers with competitive agents and to stimulate clearance of the peptide from the brain with immunization is the mayor pharmacological challenge. Others therapeutic strategies aimed at ameliorating the pathogenesis of the disease.

Key words:
Neurodegenerative diseases. Dementia. Conformational diseases. Disease mechanisms.

INTRODUCCIÓN

Las estrategias para el tratamiento «antidemencia» incluyen paliar los síntomas, enlentecer la progresión y prevenir los mecanismos celulares y moleculares subyacentes que causan la enfermedad. Los esfuerzos terapéuticos se han enfocado inicial y primordialmente hacia la enfermedad de Alzheimer, el desorden demenciante más común. Intentando emular el éxito obtenido en la enfermedad de Parkinson con la terapia sustitutiva, los primeros ensayos bien diseñados y controlados fueron dirigidos a incrementar los neurotransmisores relacionados con la memoria, el aprendizaje y la conducta mediante drogas colinérgicas. Quince años después de su introducción las limitaciones de esta estrategia

Correspondencia:
José M Gobernado
Servicio de Neurología
Hospital Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar, km. 8,100
28034 Madrid

son evidentes y se intentan desarrollar nuevos agentes cuyo objetivo es reducir los factores de riesgo, proteger las poblaciones celulares más vulnerables, interferir los mecanismos patogénicos que se asocian con el desarrollo posterior de la demencia o sustituir el tejido lesionado.

En un análisis somero de la literatura más reciente relacionada con el tratamiento de las demencias degenerativas no deja de sorprender tanto el elevado número de estrategias propuestas, como la diversidad, en naturaleza y mecanismos de acción, de las sustancias ensayadas. Sirva de ejemplo la tabla 1, elaborada con datos obtenidos principalmente desde el National Institutes of Health <www.clinicaltrials.gov> sobre tratamientos en ensayo para la enfermedad de Alzheimer.

La valoración somera de estas propuestas nos plantea un dilema: esta llamativa diversidad de hipótesis es el fruto del rigor científico o consecuencia del «histerismo médico» de que algo hay que hacer ante lo inevitable. Indudablemente están fundadas en hallazgos solventes. Hay dos razones principales que justifican esta aparente diversidad. En primer lugar, que la enfermedad de Alzheimer es heterogénea en sus causas y mecanismos patogénicos, teniendo como factor de cohesión el compartir un mismo fenotipo clínico y neuropatológico como vía final común. En segundo lugar, las distintas propuestas son expresión de niveles fisiopatológicos distintos.

En este artículo analizaremos, de forma breve, los mecanismos patogénicos disponibles en los que se fundamentan las actuales estrategias terapéuticas.

ENFERMEDADES CONFORMACIONALES

La gran mayoría de los procesos biológicos asientan sobre la interacción proteína-proteína. Esta interacción requieren

un equilibrio entre el factor iniciador (generalmente una proteasa) y el limitador (otra proteína que inhibe a la proteasa activadora inicial)¹. La mayoría de estas proteínas reguladoras tienen un complejo mecanismo de acción basado principalmente en cambios de su configuración. Esta sutileza arquitectónica, necesaria para su funcionamiento, las hace especialmente vulnerables, y cuando por una mutación patogénica o un factor ambiental se produce un cambio en su plegamiento se perturba su función y se modifican sus propiedades fisicoquímicas, convirtiéndose en proteínas fibrilares, insolubles, resistentes a los mecanismos fisiológicos de degradación y eliminación, agregándose y acumulándose. Su depósito no sólo tiene efectos perturbadores mecánicos, sino que genera una serie de acontecimientos encadenados que conducen a la disfunción y muerte celular. Las enfermedades causadas por estos mecanismos patogénicos se agrupan bajo una categoría específica denominada enfermedades conformacionales. Este tipo de enfermedades afectan tanto al sistema nervioso central como a otros órganos (enfisema familiar por defecto de inhibición de la elastasa de los leucocitos o ciertas formas familiares de cirrosis hepática)^{2,3}.

Los desórdenes neurodegenerativos que más comúnmente cursan con demencia, tales como la enfermedad de Alzheimer, algunas formas de enfermedad de Parkinson y demencia frontotemporal, demencia familiar asociada con inclusiones de neuroserpina o las encefalopatías causadas por priones, son el resultado de la polimerización intermolecular aberrante de proteínas específicas. Hasta fechas relativamente recientes, el interés principal por dichos agregados se centraba en su identificación (placas de amiloide, cuerpos de Lewy, cuerpos de Pick, inclusiones de Collins o proteína prión), en la medida que permitían establecer un diagnóstico neuropatológico definido⁴⁻⁷. Actualmente existe un creciente interés no sólo por el análisis de los constituyentes de estos depósitos organizados de proteínas y su acción destructiva sobre el sistema nervioso en etapas de estado o tardías, sino también por las causas que propician o determinan el depósito inicial de los péptidos más simples, los mecanismos que conducen y perpetúan su polimerización o agregación y los efectos patológicos que pueden ocurrir en estas fases más precoces. El conocimiento más preciso de la fisiopatología de estos acontecimientos alberga la razonable esperanza de poder hallar «contramedidas» que impidan la formación, depósito o agregación de estos oligómeros, estimular su eliminación o neutralizar sus efectos deletéreos neuronales.

La mayoría de estos procesos tienen una base genética y una inequívoca relación con la edad, factores *a priori* no modificables, aunque la secuenciación del genoma humano pueda entreabrir esperanzas. No obstante, existen mecanismos fisiopatológicos potencialmente modificables sobre los que se puede actuar. Uno de los retos terapéuticos actuales consiste en intentar bloquear la expresión de oligómeros responsables de la proteína anormal depositada, limitar la agregación de polímeros (introducción de agentes competi-

Tabla 1	
Tratamientos ensayados para la enfermedad de Alzheimer	
Hipótesis	Tratamiento
Colinérgica	Eptastigmina, huperzine A, nefiracetan, xanomelina
Estrés oxidativo	Vitamina E y C, ácido lipoico, coenzima Q, acetil-carnitina
Inflamación	Ibuprofeno, naproxeno, rofecoxib, dapsone
Hormonal	Estrógenos, melatonina
Glutaminérgica	Memantine, ampalex
Factores de crecimiento	Neotrofina, cerebrolysin
Antiamiloide	AN-1792, inhibidores de β y α secretasas
Hipercolesterinemia	Estatinas

tivos) o reducir las consecuencias de los depósitos ya formados fomentando su eliminación (inmunomodulación con vacunas o anticuerpos monoclonales). Se ha observado que en alguno de estos procesos neurodegenerativos la agregación aberrante de proteínas en el cerebro y la formación de neuritas patológicas se acompaña de un proceso inflamatorio con astrocitos reactivos y microglía activada que puede influir en la patogénesis, si no en la iniciación, de la enfermedad, cuya prevención y control parecen condicionar el desarrollo del proceso degenerativo.

En el curso de esta ponencia vamos a intentar contemplar los aspectos actuales de la fisiopatología de las demencias degenerativas, centrados en la más común, orientados esencialmente hacia su posible aplicación terapéutica.

PROCESAMIENTO DE LA PROTEÍNA PRECURSORA DE AMILOIDE (APP)

Cada vez hay mayor acúmulo de evidencias que sitúan al péptido β -amiloide ($A\beta$) en el eje central de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer⁴. Las placas de amiloide, compuestas primariamente por $A\beta$, se desarrollan progresivamente en el cerebro de los pacientes con mutaciones en los tres genes (APP, cromosoma 21; PS1, cromosoma 14, y PS2, cromosoma 1) conocidos que causan enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo precoz, siendo su mecanismo principal común el incremento de la producción del péptido, con efectos neurotóxicos ($A\beta$ 1-42). Dada la fuerte asociación entre Alzheimer y $A\beta$ se intentan desarrollar estrategias terapéuticas que reduzcan la concentración de este deletéreo péptido en el cerebro. La $A\beta$ es un producto del catabolismo de una amplia proteína de membrana, la proteína precursora de amiloide (APP) codificada por un gen del cromosoma 21, que es escindida por endoproteólisis en diferentes fragmentos, mediante tres enzimas proteolíticas (α , β y γ secretasas), que actúan competitivamente⁸. Se sabe poco sobre la identidad de la α -secretasa, aunque se conocen varias proteasas con actividad semejante: TACE (tumor necrosis factor- α converting enzyme), ADAM-10 (desintegrina-metaloproteasa), PC-7 (proteína convertasa) y neprilysina. La α -secretasa escinde la APP en un péptido no amiloidogénico N-terminal denominado APPs α , que se libera al medio ejerciendo como factor trófico y otro fragmento carboxi-terminal (C83), que permanece anclado en la membrana. La β -secretasa ha mostrado ser una nueva proteasa aspártica de membrana denominada BACE1 (β -site APP cleaving enzyme) de la que posteriormente se ha identificado otra homóloga (BACE2)⁹. La β -secretasa corta la APP por su extremo N-terminal liberando un fragmento denominada APPs β , dejando otro fragmento carboxi-terminal (C99) unido a la membrana. La γ secretasa ha sido tentativamente identificada con las presenilinas (PS1 y PS2), dos proteínas homologas de membrana, codificadas por dos genes distintos, uno localizado en el cromosoma 14 y el otro en el 1. Datos de investigación reciente han puesto de manifiesto que estas proteasas (PS1 y PS2) son responsables de la ge-

neración de un fragmento carboxilo-terminal de APP, en su mayoría de localización intracelular, denominado AICD (APP-intra-celular-domain), que en condiciones fisiológicas probablemente ejerce funciones de señalización nuclear^{10,11}. La acción combinada de la γ y β -secretasas libera fragmentos (péptido $A\beta$) de longitudes variables. El 70% $A\beta$ 1-40, que es soluble en los fluidos orgánicos y fácilmente metabolizable; un 15% $A\beta$ 1-42, cuyos dos últimos aminoácidos son hidrófobos, siendo menos solubles, con tendencia a la agregabilidad y a convertirse en proteínas fibrilares, y otro 15% de longitud variable. Estos fragmentos producto de la endoproteólisis de la APP son internalizados, mediante endocitosis, dentro de la célula y degradados en endosomas y lisosomas. Fisiopatológicamente es destacable la acción de la β y γ secretasas en la producción de la fracción insoluble $A\beta$ 1-42, base de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Su inhibición es actualmente considerada un posible objetivo terapéutico. Esta estrategia inhibitoria podría tener algunos factores limitantes, ya que, aunque aún no se conocen con exactitud las funciones fisiológicas que desempeñan las distintas fracciones de la proteólisis de la APP, algunos datos indirectos indican que pueden ejercer papeles significativos en la «señalización» de la transcripción nuclear y el mantenimiento de la vitalidad y supervivencia celular mediante la regulación de factores tróficos. Se piensa que las presenilinas también desempeñan papel en el mantenimiento de la homeostasis del calcio intracelular, ya que en las mutaciones patogénicas de estas secretasas se producen perturbaciones en la homeostasis de este ión en el retículo endoplásmico, hendidura sináptica y mitocondrias, sensibilizando a las neuronas para la apoptosis y la excitotoxicidad. En etapas de desarrollo la abolición de la actividad de la α -secretasa causa efectos desastrosos en muchos tejidos de animales. Hechos similares han tenido lugar al neutralizar las moléculas candidatas para α -secretasa, mientras que la ausencia de β -secretasa se muestra asintomática. Estos y otros datos indican que estas proteasas interviene además en otras funciones distintas al procesamiento de la APP.

Las distintas vías en que puede ser procesada la APP se regula mediante ciertos sistemas celulares de intercambio de señales. El fenotipo neuronal y el grado de diferenciación determinan la actividad de la α -secretasa. Otro sistema de cruce de señales que regula el tipo de escisión de la APP incluye la fosforilización proteica, que estimula la actividad no amiloidogénica de la α -secretasa. La proteína quinasa C (PKC) y el ácido okadaico (un inhibidor de protein fosfatasa 1 y 2A) también estimulan la proteólisis de la APP vía α -secretasa, siendo esta última mucho más efectiva. Las hormonas esteroideas son también otros compuestos que parecen actuar como intercambiadores de señales regulando el metabolismo de la APP, bien por acción directa incrementando el nivel de actividad de la α -secretasa o indirectamente a través de la PKC.

Extendiendo esta línea de razonamiento se han propuesto intercambios de señales intercelulares más complejos a través de neurotrofinas, neurotransmisores, etc., como mo-

delos de regulación de la escisión de la APP. Conceptualmente, en términos generales estos modelos se agrupan entre los que activan o redistribuyen el sustrato (APP) y los enzimáticos (secretasas). El motivo principal para intentar esclarecer estos posibles sistemas de modulación del metabolismo de la APP, mediante la interacción de señales bioquímicas, reside en la esperanza de poder actuar farmacológicamente y modificar la evolución de los individuos con riesgo.

MECANISMOS INTRACELULARES DE LA ACUMULACIÓN AMILOIDE EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Ya hemos anticipado que la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por acumulación intracraneal de un péptido insoluble, denominado beta amiloide (A β), que es resultado de la proteólisis de una proteína integrada en la membrana celular conocida como proteína precursora de amiloide (APP). El término amiloide se aplica genéricamente a la descripción de una clase heterogénea de proteínas precipitadas en los tejidos que tienen de común presentar láminas de la estructura secundaria plegadas en beta, que las confiere afinidad histoquímica por el rojo Congo. La sustancia amiloide puede depositarse de manera extensa por todo el cuerpo (amiloidosis sistémica) o permanecer confinada en un órgano particular (p. ej., riñón, cerebro). La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la evidencia clínica de deterioro cognitivo asociado con amiloidosis cerebral, patología neurofibrilar intraneuronal, pérdida de neuronas y sinapsis y déficit de neurotransmisores. La sustancia amiloide cerebral se deposita alrededor de los vasos cerebrales y meníngeos y en la sustancia gris. En esta última los depósitos son multifocales, en estructuras conocidas como placas seniles, que se distribuyen de forma característica. El principal constituyente de la amiloidosis cerebrovascular es un polipéptido constituido por 40-42 aminoácidos, designado inicialmente como «beta proteína», posteriormente como «A4» y actualmente estandarizado por la comisión Husby, como péptido β amiloide (A β). Este péptido, como hemos expuesto precedentemente, deriva de la escisión de la APP entre los aminoácidos 695 al 770. La APP está injertada en la membrana celular. Muestra diversas isoformas generadas por la división alternativa del mRNA. Las isoformas de 751 y 770 aminoácidos incluyen un dominio inhibidor de proteasa (*kuniz-type protease inhibitor* o KPI) situado en la región extracelular de la molécula de APP¹².

Ciertas mutaciones asociadas con amiloidosis cerebrales de carácter familiar han sido identificadas dentro o cerca de la secuencia del gen de la APP, que codifica la región de la A β . Estas mutaciones segregan fenotipos clínicos como la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis o la enfermedad de Alzheimer familiar tipo «holandesa»; o más típicamente enfermedad de Alzheimer familiar tipo «británica» o «indiana», que proporcionan apoyo a la noción de que el metabolismo aberrante de la APP es un elemento clave en la

enfermedad de Alzheimer. En la enfermedad de Alzheimer familiar tipo holandesa un residuo de glutamina de la forma inalterada es sustituido por un residuo glutamato en la posición 22 de la A β . Este residuo mutado se localiza en la región extracelular de la APP, dentro del dominio de la A β , donde aparentemente ejerce su efecto proamiloidogénico al generar moléculas A β que probablemente estimulen las propiedades de agregación y quizás alteren la acción de la α -secretasa. La variante «flamenca» de enfermedad familiar de Alzheimer incluye una mutación en posición 21 de la A β que genera un fenotipo con cuadros tanto de forma vascular de amiloidosis del tipo holandés como de formas de Alzheimer familiar típico con amiloidosis parenquimatosa y vascular. También han sido descubiertas mutaciones en APP que son aparentemente patogénicas para enfermedad de Alzheimer familiar; por ejemplo, un residuo de isoleucina es sustituido por una valina dentro del dominio transmembrana, en una posición dos residuos más debajo del extremo carboxilo-terminal del dominio de la A β , una posición equivalente a una supuesta «A β 44». En los miembros afectados de otras familias «indiana» se han detectado residuos fenilalanina o glicina en posición «A β 44». Neuropatológicamente se observa una gran similitud entre estos individuos y los cerebros de las formas esporádicas de Alzheimer. Estas mutantes «A β 44» de la APP son la causa más común de enfermedad de Alzheimer familiar secundarias a mutaciones del gen de la APP y los mecanismos por los cuales estas mutaciones ejercen sus efectos, parece ser, la generación de péptidos hiperagregables A β , prolongados en su terminal carboxilo, especialmente A β 42.

En otras formas familiares como la Sueca, la mayor parte de las mutaciones se alinean justo por encima del extremo aminoterminal del dominio de la A β , originando un exceso de producción (seis-ocho veces) de A β soluble.

Los estudios en cultivo de células han revelado algunos de los elementos fundamentales de la interacción del péptido amiloide A β con las células y los mecanismos patogénicos de la acumulación amiloidea. En la placa senil de la enfermedad de Alzheimer la isoforma de amiloide preferentemente concentrada es la de mayor longitud (A β 1-42), que es resistente a la degradación y se acumula como agregados insolubles en los endosomas finales (retículo endoplásmico liso y Golgi) o en los lisosomas. Estos agregados insolubles forman un núcleo dentro de la célula que crece por la adición de APP plegada de forma aberrante y de fragmentos amiloidogénicos de APP, dando lugar a un entramado semejante al de la replicación de las proteínas priónicas. Esta acumulación de agregados heterogéneos de fragmentos de APP y A β parece dirigir también la patofisiología de las neuritis distróficas. En el cerebro estos residuos aparecen liberados en el espacio extracelular en relación con la destrucción neuronal o mecanismos apoptóticos restringidos al compartimento distal de las neuronas. Finalmente este residuo insoluble puede ser posteriormente digerido por la microglia cuando interactúa con las placas seniles. Este punto de vista es opuesto al más comúnmente extendido, cuya hipótesis indica que las neuritis distróficas son inducidas

por acumulación de amiloide. Otros muchos eventos patológicos, claves en la enfermedad de Alzheimer, pueden estar también directamente relacionados con la acumulación intracelular del amiloide insoluble. Estos agregados inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y productos de peroxidación lipídica que alteran la impermeabilidad de la membrana lisosomal, dando lugar a la liberación de heparán sulfato e hidroxilasas dentro del citosol. Estos mecanismos patogénicos pueden explicar algunos de los mayores enigmas de la patogénesis del Alzheimer, incluyendo la naturaleza focal de las placas de amiloide, la relación entre los distintos fragmentos amiloideos, las neuritis distróficas y la patología neurofibrilar.

ESTRÉS OXIDATIVO

El tejido cerebral es especialmente sensible a los radicales libres por su elevada tasa de consumo de oxígeno, abundante contenido en lípidos y relativa escasez de enzimas antioxidantes en comparación con otros tejidos. Por otra parte, las neuronas son células posmitóticas que no vuelven a dividirse, por lo que van acumulando el daño oxidativo. Hay evidencias de la contribución de los radicales, procedentes del metabolismo de lípidos, carbohidratos y ADN, en la muerte neuronal en la enfermedad de Alzheimer, hallándose en el cerebro de estos pacientes aumento de productos de peroxidación de lípidos, disminución de ácidos grasos poliinsaturados y acúmulo de 4-hidroxy-nonenal, un aldehído neurotóxico producido por la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados, junto con incremento de oxidación de proteínas y reducción de los enzimas sensibles a los productos de oxidación (glutamina sintetasa, CPK). Una de las hipótesis terapéuticas consiste en intentar neutralizar los efectos deletéreos del estrés oxidativo administrando antioxidantes (vitamina E, acetyl-carnitina, seligilina, etc.).

PAPEL DE LAS INTERACCIONES APOE/A β EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

ApoE es una proteína transportadora de lípidos presente en tres isoformas en los humanos, ApoE2, ApoE3 y ApoE4, con dos, uno y ningún residuos de cisteína, respectivamente, producto de la variabilidad alélica de un único gen localizado en el cromosoma 19. La ApoE se expresa en varios órganos, alcanzando los niveles más altos en el hígado y en el cerebro, siendo producida en este último primariamente por los astrocitos y en alguna medida por la microglia. El alelo ϵ 4 de la ApoE es un conocido factor de riesgo para enfermedad de Alzheimer esporádica, mientras que la isoforma ϵ 2 parece tener un efecto protector. Los mecanismos subyacentes que determinan estas modificaciones de riesgo no están completamente esclarecidas; no obstante, existen evidencias que apoyan la capacidad de la ApoE para interactuar con el péptido A β , jugando un papel mayor en su conformación y eliminación. Estudios recientes en el hombre y

los animales prueban la decisiva influencia de la ApoE ϵ 4 en la conversión del péptido A β en formas aberrantes con elevados contenidos de láminas plegadas en β que se asocian con la insolubilidad y toxicidad celular (placas neuríticas y angiopatía amiloide), así como su papel en la eliminación del péptido A β *in vivo*¹³. La eliminación de péptido A(y la formación de amiloide fibrilar insoluble, parece estar relacionado con determinadas isoformas de ApoE. Una gran cantidad de péptido A β soluble (1-40), aparece normalmente ligado a lipoproteínas transportadoras de alta densidad (HDL) que contienen ApoE y ApoJ, mediante las cuales pueden ser transportados a través de las células endoteliales (trascitosis) y eliminadas al plasma. El péptido A β en determinadas circunstancias (hiperacumulación), podría supuestamente unirse con ciertas isoformas de ApoE (ϵ 4) y reintroducirse dentro de las neuronas a través de los receptores de lipoproteínas de baja densidad LRP (*Low density lipoprotein Receptor related Protein*), favoreciendo su acumulación.

Independientemente, también se han puesto de manifiesto las funciones antioxidantes y neuroprotectoras de las distintas isoformas de la ApoE en relación directa con el número de residuos de cisteína disponibles que pueden unirse al 4-aldehído hidroxinonenal, un producto altamente neurotóxico de la peroxidación lipídica estimulada por la toxicidad del péptido insoluble A β , que induce estrés oxidativo. La presencia de dos residuos de cisteína en la forma alélica ϵ 2 proporcionaría mayor protección, mientras que la ϵ 4 carecería de este efecto beneficioso.

HOMEOSTASIS DEL CALCIO CELULAR EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El calcio es uno de los mensajeros intracelulares más importantes en el cerebro, siendo esencial para el desarrollo neuronal, regulación de varias vías metabólicas y transmisión y plasticidad sináptica. Estudios recientes sugieren que el calcio juega un papel prominente en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, habiéndose establecido asociación entre la perturbación de la homeostasis del calcio celular y las placas amiloides y la degeneración neurofibrilar. Una de las observaciones centrales a los procesos degenerativos es la incapacidad de las neuronas para regular apropiadamente los niveles de calcio neuronal¹⁴. El incremento de depósitos de péptido β -amiloide induce estrés oxidativo, alterando la homeostasis de este ion intracelular y el metabolismo energético, predisponiendo a las neuronas a la apoptosis y a la excitotoxicidad. Niveles subtóxicos de A β inducen disfunción sináptica por la alteración de múltiples vías de traducción de señales. Las mutaciones de las presenilinas perturban la homeostasis del calcio en el retículo endoplásmico. Recientemente están siendo identificados factores ambientales de riesgo para la enfermedad de Alzheimer, incluyendo dietas con alto contenido calórico, aporte insuficiente de ácido fólico con elevación de homocisteína y bajos niveles de actividad intelectual; en cada caso estos factores ambientales impactan sobre la homeostasis del calcio neuronal.

Dietas bajas en calorías, aportes de ácido fólico y hábitos apropiados de actividad intelectual podrían proteger parcialmente frente a la enfermedad de Alzheimer mediante la estimulación de la producción de factores neurotróficos y proteínas «chaperon» (inductoras de plegamiento).

RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Hay un progresivo cuerpo de evidencia a favor de la importancia de las respuestas inflamatoria e inmune en la progresión y quizás iniciación de la enfermedad de Alzheimer. Los mecanismos inflamatorios han sido propuestos como mediadores importantes en la cascada de acontecimientos del Alzheimer. Son indicativos de tales mecanismos la activación de las vías del complemento y la presencia de células reactivas de proteínas relacionadas con la respuesta inmune. Se ha puesto de manifiesto que astrocitos reactivos y microglía activada acompañan a los agregados de péptido neurotóxico A β y a la formación de placas neuríticas¹⁵. Lim et al. (2000)¹⁶ administran drogas antiinflamatorias (ibuprofeno) a ratones transgénicos (Tg2576), observando una reducción del depósito de amiloide. Estudios epidemiológicos en humanos muestran que el uso crónico de drogas antiinflamatorias no esteroideas protege contra la enfermedad de Alzheimer a algunas poblaciones¹⁷⁻¹⁹.

Los astrocitos son la fuente de varias proteínas chaperon implicadas en la enfermedad de Alzheimer, especialmente la α 1-antichymotrypsin y la ApoE. La primera, como hemos comentado precedentemente, es un inhibidor de proteasas de serina y un componente de las placas seniles, participando en la agregación y estabilidad del péptido neurotóxico A β . Ratones transgénicos que sobreexpresan α 1-antichymotrypsin en astrocitos, cruzados con ratones mutantes para APP que depositan amiloide, muestran efectos neurodegenerativos más acusados que los observados en los mutantes para APP aislada, sugiriendo que la presencia de α 1-antichymotrypsin en placas seniles favorece la agregabilidad de A β e incrementa su efecto neurotóxico. La α 1-antichymotrypsin está elevada en los cerebros humanos con enfermedad de Alzheimer y se piensa que la gliosis reactiva puede contribuir no sólo a la suprarregulación de proteínas de respuesta inflamatoria como las citocinas, sino también a la de otras proteínas como la α 1-antichymotrypsin, que pueden influir sobre la estabilidad de la placa neurítica y su neurotoxicidad²⁰.

MUERTE CELULAR PROGRAMADA «APOPTOSIS»

Es un proceso autoactivo de degeneración y muerte celular que tiene lugar cuando una célula o grupo celular ya no es necesaria o está irreversiblemente lesionada. En el sistema nervioso en común durante el desarrollo embrionario, en el envejecimiento y en las enfermedades degenerativas. En la enfermedad de Alzheimer parece tener especial relevancia para aquellas subpoblaciones celulares en las que se

produce degeneración neurofibrilar. Los factores que contribuyen al inicio de la apoptosis se incluyen el estrés oxidativo, la alteración de la homeostasis del calcio, la excitotoxicidad, la disfunción mitocondrial con liberación de citocromo-c y la insuficiencia de factores tróficos. El mecanismo parece mediado por la intervención de una familia de proteínas (Bcl) que regulan la actividad de las «caspasas» (proteína convertidora de interleucina 1 β). Estas observaciones han proporcionado base para algunas hipótesis terapéuticas con inmunomoduladores y factores neurotróficos.

ESTRATEGIAS ACTUALES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los hallazgos fisiopatológicos esbozados hasta aquí y algunas otras observaciones experimentales se han concretado en distintas estrategias, que pueden ser resumidas en las siguientes:

- Colinomiméticos (inhibidores de la colinesterasa).
- Inhibir la formación de A β tóxico (Inhibir BACE1 y γ -secretasa).
- Promover la eliminación de A β tóxico (inmunomodulación).
- Suprimir inflamación y estrés oxidativo (inhibir COX, vitamina E).
- Prevenir la degeneración sináptica y axonal (antagonistas del Ca⁺⁺, estrógenos).
- Atenuar las anormalidades de la tau (ζ quinasas?).
- Promover la variabilidad celular (factores tróficos).
- Prevenir la muerte celular (inhibición de caspasas, p53, ácido fólico).
- Remplazar las neuronas y otras células esenciales (células madre).

El estado actual y vertibilidad práctica de algunas de estas estrategias será analizado por el doctor A. Jiménez-Escrig en el artículo que sigue a éste.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LAS DEMENCIAS

Aunque las nuevas estrategias terapéuticas generan una razonable esperanza, por el momento no son capaces de curar o modificar el curso inexorable de la enfermedad. No obstante, el viejo aforismo «existen enfermedades incurables, pero no intratables» continúa en plena vigencia y en espera de mejores tiempos, el tratamiento de los síntomas acompañantes constituyen nuestro primer arma terapéutica. A menudo en estos pacientes coinciden simultáneamente alteraciones motoras y trastornos psiquiátricos, incluida la perturbación de la conducta y problemas cognitivos, complicando significativamente su abordaje terapéutico, ya que en las medicaciones que mejoran los síntomas de un área

pueden empeorar los de otras. Los trastornos de conducta, incluyendo la agresión y la desinhibición, no son infrecuentes en los pacientes con demencia. Estos trastornos pueden encerrar un potencial riesgo de lesiones para el paciente y los cuidadores, junto con estrés y bochorno social, determinando frecuentemente la institucionalización de los enfermos. Se han propuesto modelos biopsicosociales para atender estas necesidades. Los cuidadores deben ser instruidos en estas estrategias ambientales, conductuales y psicosociales para prevenir, responder o minimizar estas conductas aberrantes y procurar promover la máxima función y calidad de vida.

Los aspectos más destacables del tratamiento paliativo de las demencias degenerativas serán desarrollados por el doctor C. Pelegrín en otro artículo de esta misma revista.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrel RW, Lomas DA. Alfa₁-antitrypsin deficiency. A model for conformacional disease. *N Engl J Med* 2002;346:45-53.
2. Eden E, Mitchell D, Mehlman B. Atopy, asthma and emphysema in patients with severe alfa₁-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: 68-74.
3. Mahadeva R, Chang W, Dafforn TR. Heteropolymerization of S, I and Z α 1-antitrypsin and liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1999;103: 999-1006.
4. Glabe Ch. Intracellular mechanisms of amyloid accumulation and pathogenesis in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2001; 17:137-45.
5. Dickson DW. α -synuclein and the Lewy body disorders. *Curr Opin Neurol* 2001;14:423-32.
6. Muñoz D. Stains for the differential diagnosis of degenerative dementias. *Biotech Histochem* 1999;74:311-20.
7. Davis R, Yerby M, Shaw C. Collins bodies and atypical myoclonus bodies: the neuroserpin connection. *Brain Pathol* 2000;10: 682-3.
8. Steiner H, Haass Ch. Intramembrane proteolysis by presenilins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000;1:217-24.
9. Vassar R. The β -Secretase, BACE. A prime drug target for Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2001;17:157-70.
10. Hinakaran G. Metabolism of presenilins. *J Mol Neurosci* 2001; 17:183-92.
11. Steiner H, Haass Ch. Nuclear signaling. A common function of presenilin substrates. *J Mol Neurosci* 2001;17:193-8.
12. Selkoe DJ. Alzheimer disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001;81:741-66.
13. Holtzman. Role of ApoE/A β interactions in the pathogenesis of Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy. *J Mol Neurosci* 2001;17:147-55.
14. Mattson MP, Chan SL. Dysregulation of cellular calcium homeostasis in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2001;17:205-24.
15. Bornemann KD, Wiederhold KH, Pauli C. Abeta-induced inflammatory processes in microglia cells of APP23 transgenic mice. *Am J Pathol* 2001;158:63-73.
16. Lim GP, Yang F, Chu T. Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2000;20:5709-14.
17. Hull M, Lieb K, Fiebich BL. Anti-inflammatory drugs: a hope for Alzheimer's disease. *Expert Opin Invest Drugs* 2000;9:671-83.
18. Veld BA, Ruitenber A, Hofman A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-21.
19. Britner JC, Zandi PP. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce the risk of Alzheimer's disease? *N Engl J Med* 2001;345: 1567-8.
20. Duff K, Rao MV. Progress in the modeling of neurodegenerative disease in transgenic mice. *Curr Opin Neurol* 2001;14:441-7.