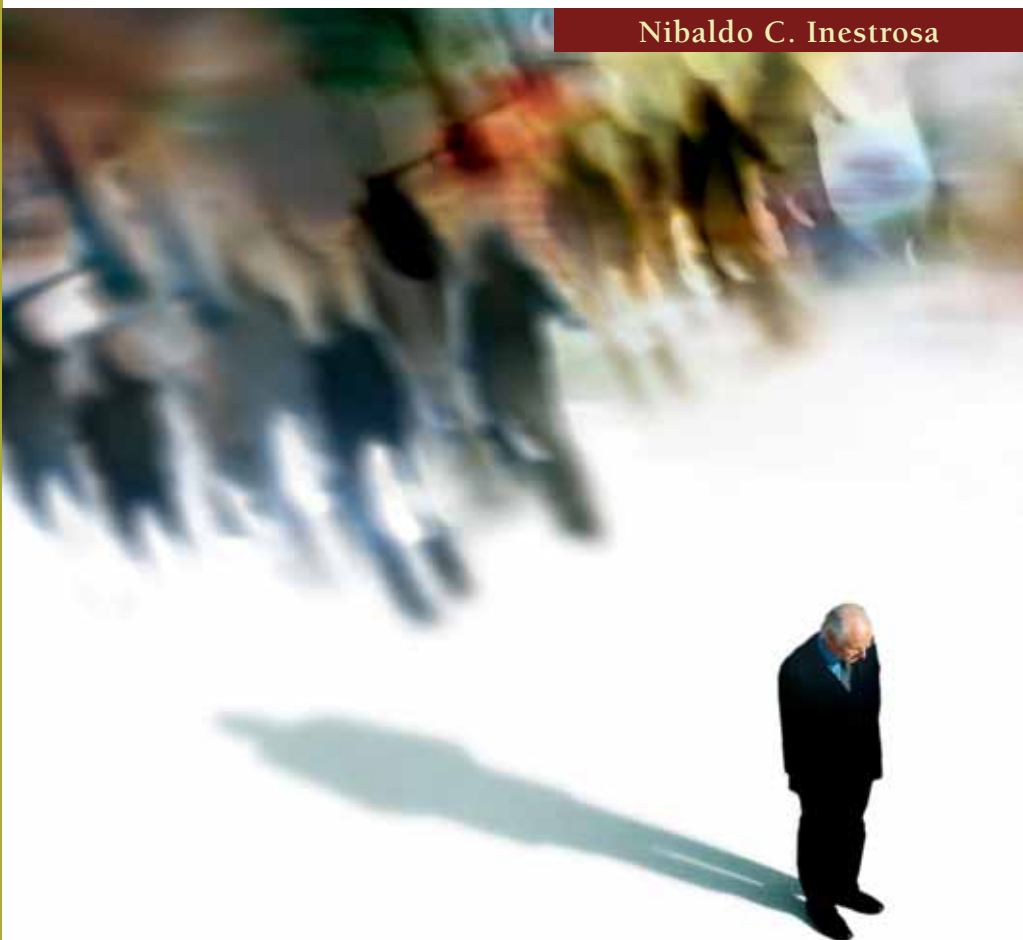


Las incomunicaciones del Alzheimer

Nibaldo C. Inestrosa





Nibaldo C. Inestrosa

es el director del centro CRCP. Su investigación se concentra en el estudio de los aspectos celulares y moleculares de la enfermedad de Alzheimer. El Dr. Inestrosa estudió biología en la Pontificia Universidad Católica de Chile donde también realizó su doctorado en el área de la biología celular. Luego desarrolló estudios de postdoctorado en la Universidad de California en San Francisco, y trabajó en el Instituto Weizmann en Israel. Sus logros en Chile incluyen cátedras presidenciales, premios latinoamericanos a la producción científica, y la beca Guggenheim. Además es miembro de la academia de Ciencias del Tercer Mundo y miembro correspondiente de la Academia de Ciencias de Chile.

Las incompunicaciones del Alzheimer

Las incommunicaciones del Alzheimer

Nibaldo C. Inestrosa

(c) Inscripción N° 163084

Derechos reservados

Junio 2007

I.S.B.N. 978-956-310-699-2

Cuarta edición

1.000 ej.

Diseño:

Vicerrectoría de
Comunicaciones
y Asuntos Públicos

Impresor:

Atenea Impresores Ltda.

Las incomunicaciones del Alzheimer

Nibaldo C. Inestrosa



Resumen

La enfermedad de Alzheimer es la cuarta causa de muerte en el mundo moderno. Esta enfermedad fue descrita en 1907, sin embargo aún no se sabe como prevenirla o curarla.

Las incomunicaciones del Alzheimer se refieren a la pérdida de comunicación a distintos niveles, entre:

- a. **el individuo y el medio ambiente que lo rodea.**
- b. **el individuo y sus semejantes.**
- c. **el cerebro del paciente consigo mismo.**
- d. **las células nerviosas del enfermo y finalmente.**
- e. **los distintos compartimentos de una neurona.**

Se piensa que la restitución de la comunicación a distintos niveles permitirá prevenir y eventualmente curar esta enfermedad.

Prólogo

Ayer, *Las incomunicaciones del Alzheimer* fue el título de una de las últimas conferencias que tuve el placer de dar a un grupo de personas inexpertas en materias biomédicas que estaban interesadas en conocer acerca de los avances sobre la Enfermedad de Alzheimer. Esta conferencia tuvo lugar en el Edificio de la Telefónica de Santiago donde se realizan las Conferencias Milenio de MIDEPLAN en Junio del 2006. Recuerdo que lo que más me preocupaba en los días previos al evento, era saber, si iba a ser capaz de poder entregarles a los asistentes, nuevas perspectivas sobre el estado actual del Alzheimer, cuidando de no ilusionarlos con imposibles, pero al mismo tiempo, mostrándoles que los avances recientes, como nunca antes, nos dan esperanza de un futuro mejor.

Hoy, *Las incomunicaciones del Alzheimer* es el título del primer volumen de libros de divulgación sobre aspectos biomédicos para todo lector, generados por investigadores del Centro FONDAF de Regulación Celular y Patología “Joaquín V. Luco” (CRCP) de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Católica de Chile. La idea de concretar un libro sobre una enfermedad que está en boca de todos, parecía al comienzo muy atractiva, sobre todo si iba a ser escrito por un especialista o experto en el tema, en un lenguaje accesible para el grueso del público. El trabajo realizado considera los principales elementos que se manejan en este campo, esperamos también que el lector interesado en el Alzheimer pueda encontrar respuestas a las interrogantes que se plantea.

Las incomunicaciones del Alzheimer se refieren a la pérdida de comunicación, que involucra interacciones recíprocas entre el sujeto enfermo y sus distintos interlocutores, las cuales se dan a distintos niveles y etapas durante el curso de la enfermedad, podemos distinguir al menos los siguientes tipos de incomunicaciones, entre: (a) el individuo con el medio ambiente que lo rodea, (b) el individuo con sus semejantes, (c) el cerebro del paciente consigo mismo, (d) las células nerviosas del enfermo y, (e) los distintos compartimentos de una neurona. La restitución de la comunicación a los distintos niveles enunciados debiera permitir prevenir, convivir y eventualmente poder sanar esta dolorosa enfermedad.

Las incommunicaciones del Alzheimer

El notorio cambio en la expectativa de vida experimentado en Chile en los últimos años ha modificado de modo sustancial su realidad epidemiológica. Hoy la carga de enfermedades que padecen los chilenos es muy distinta de la de hace algunas décadas. Las enfermedades infecto-contagiosas, han sido paulatinamente reemplazadas por una patología del adulto caracterizada por un aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y las llamadas enfermedades neuro-degenerativas. Estas últimas -entre las que destaca la enfermedad de Alzheimer- están además connotadas con un rasgo de gran dramatismo por la progresiva pérdida de habilidades cognitivas y de memoria que hace que esos pacientes constituyan una carga enorme para la familia y la sociedad.

El aumento progresivo de pacientes víctimas de Alzheimer ha hecho imperativo desplegar un esfuerzo por ilustrar a la ciudadanía no sólo respecto de los cuidados a los pacientes, sino también de las bases biológicas de la enfermedad, sus posibles orígenes y los importantes progresos logrados en la búsqueda de las bases moleculares de este devastador mal. Por ello es que el libro que nos es grato presentar y que representa el esfuerzo creador del Dr. Nivaldo C. Inestrosa, Director del Centro FONDAP de Regulación Celular y Patología Joaquín V. Luco (CRCP) de la Pontificia Universidad Católica de Chile, constituye una iniciativa que, a juicio de CONICYT, merece ser reconocida.

El libro puede ser concebido como un esfuerzo en la dirección de familiarizar al público general no sólo con los códigos científicos -esto es, la apelación al fundamento científico de los fenómenos cotidianos- sino también a la valoración de la ciencia como factor de desarrollo cultural, tareas en las que CONICYT está resueltamente empeñada. Creemos que aunque la culturización en ciencia no vaya necesariamente asociada a un resultado concreto en términos del objetivo final -en este caso, la cura de la enfermedad-, resulta obvio que el aumento del conocimiento del fenómeno a nivel masivo tiene un inmenso valor intrínseco. Para las autoridades sanitarias resulta mucho más fácil, oportuna y eficiente la interlocución respecto de un problema de salud con una comunidad informada que con una no ilustrada. Sobre todo cuando se trata de pa-

tologías como el Alzheimer que tienen una gran carga afectiva y alteran de modo tan significativo la vida cotidiana del paciente y su entorno.

El autor, neurobiólogo, de una vasta trayectoria y reconocimiento internacional, acepta el reto de transcribir en un lenguaje sencillo y accesible, aspectos fundamentales de la enfermedad de Alzheimer. Aporta también al conocimiento de las formas de presentación de la enfermedad y las principales hipótesis que intentan en la actualidad develar sus orígenes y mecanismos moleculares. El empeño del autor por avanzar en la divulgación de su materia de estudio queda reflejado en el título elegido para el libro: “Las incomunicaciones del Alzheimer”. Entendemos su iniciativa como un esfuerzo de restitución de comunicaciones perdidas, no sólo de las células nerviosas entre sí, sino también del paciente con su propio yo, del enfermo con su entorno y del paciente y su familia con la sociedad.

El autor anuncia, además, que esta iniciativa es la primera de una serie en la que otros científicos de su Centro también participarán. Nos complacemos con esa noticia no sólo porque de este modo los centros de excelencia FONDAP están cumpliendo con la importante misión de divulgar su trabajo, sino porque en la medida que otros científicos asuman labores como las iniciadas por el Dr. Inestrosa, el conocimiento científico fluirá y el trabajo de nuestros investigadores nacionales será valorado por la comunidad.

Vivian Heyl
Presidenta CONICYT

Índice

Introducción y aspectos generales del Alzheimer	17
Aspectos neuropatológicos	25
Pérdida neuronal	25
Ovillos neurofibrilares	26
Placas seniles	29
Efectos sinápticos	33
Importancia del APP en el Alzheimer	37
Inhibidores de AChE, interacción Aβ-AChE y la hipótesis colinérgica	45
Aspectos genéticos	51
Utilización del Down como modelo de estudio de la EA	57
Cómo combatir el Alzheimer	61
Alteraciones en la biología de las células nerviosas	61
Estrés oxidativo y posible papel de los radicales libres en el Alzheimer	61
Los anti-inflamatorios modulan la aparición del Alzheimer	63
Productos naturales protegen del daño neuronal desencadenado por el péptido A β	64
Cambios en los niveles de metabolitos en la sangre en pacientes con Alzheimer	66
¿Se correlaciona el colesterol con la aparición del Alzheimer?	66
Juegan los metales algún papel en el Alzheimer	67
Afecciones del sistema cardiovascular que afectan el Alzheimer	69
Hipertensión y accidentes cerebrovasculares	69
Relación del Alzheimer con la diabetes	70
Una posible vacuna para el Alzheimer	71
Lo que se investiga hoy	75
Nuevas neuronas como terapia en las enfermedades neurodegenerativas	75
Bibliografía	77
Anexo	83
Etapas del Alzheimer	83

Introducción y aspectos generales del Alzheimer



Introducción y aspectos generales del Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que involucra la pérdida de las capacidades superiores del sistema nervioso las que incluyen graves alteraciones del aprendizaje y la memoria. El Alzheimer ha sido reconocido como una entidad particular solo en las últimas décadas, ya que durante muchos años fue confundida con la “ateroesclerosis” la que simplemente definía una alteración de memoria y aprendizaje producto de cambios en el sistema circulatorio. Esa concepción errónea provenía, de una sumatoria de factores, unos verdaderos y otros no tanto, en particular se desconocía el origen de la mayoría de las enfermedades del cerebro; y claramente la expectativa de vida en el siglo XX, mejoró de manera significativa. Hoy sabemos, sin embargo, que solo un pequeño porcentaje de todas las demencias se relacionan con la “ateroesclerosis” y estas corresponden a la demencia por infartos cerebrales que representa alrededor de un 17% de todas las demencias conocidas. Otro porcentaje de las demencias corresponden a las llamadas demencias mixtas en la que la EA coexiste con los infartos cerebrales. El resto corresponde al Alzheimer propiamente tal.

La EA puede manifestarse a partir de los treinta años de edad, aumentando en forma exponencial a los sesenta años. En general, se presenta como una enfermedad con un pequeño componente hereditario o familiar, estimado en alrededor de un 1% de los pacientes, mientras que la gran mayoría se denomina Alzheimer “esporádico” el que corresponde a una forma de la enfermedad modulada por diversos elementos del medio ambiente, la alimentación, alteraciones metabólicas y eventualmente factores sociales que pudiesen condicionar la aparición de la enfermedad.

El grado de compromiso de la EA es variable de un paciente a otro y depende del curso y tiempo de evolución de la enfermedad. Es importante mencionar que existe también un factor que si bien no es gené-

tico a nivel personal, afecta a poblaciones o etnias particulares. En efecto, las poblaciones mongoloides, tanto chinas como japonesas al igual que las poblaciones de amerindios tienen una baja incidencia del Alzheimer, la que solo alcanza a un 4% en los individuos mayores de 65 años. Por su parte, las poblaciones caucásicas del norte de Europa y Estados Unidos, tienen una incidencia bastante mayor la que alcanza a un 16% de los individuos mayores de 65 años. Todo lo anterior sugiere que existiría algún factor (factores) relacionado con por ejemplo, las dietas más elaboradas de la sociedad moderna.

Las pruebas clínicas para poder diagnosticar las enfermedades neurodegenerativas en forma rutinaria no permiten establecer un diagnóstico diferencial para el caso del Alzheimer. En efecto cuando se sospecha que un individuo sufre de EA, es mejor comprobar que no se trate de alguna otra alteración del sistema nervioso con síntomas similares, realizando un diagnóstico por exclusión, en este contexto es interesante destacar el caso de las pseudo-demencias, las cuales son enfermedades de tipo mentales o psiquiátricas, que si bien pueden confundirse con EA, una vez diagnosticadas pueden ser fácilmente tratadas y la persona ser traída de regreso a la realidad rápidamente. Sin el tratamiento adecuado, estas personas pueden permanecer en un estado de pseudo-demencia por muchos años perdiendo la posibilidad de vivir conscientes de la realidad por el resto de sus días.

La EA fue descrita hace 100 años con las mismas características neuropatológicas y clínicas con las que la conocemos hoy. Alois Alzheimer (1864-1915) neurólogo alemán describió el primer caso de la enfermedad que hoy lleva su nombre en un trabajo de página y media en 1907. Alzheimer, había seguido el curso clínico de una mujer llamada *Auguste D*, cuya demencia comenzó a los 51 años y que terminó con su vida 4,5 años después. Ella desarrolló un proceso demencial progresivo, iniciado por una actitud delirante de celos y alteración de memoria (olvidaba el camino de regreso a casa, cambiaba constantemente los objetos de su sitio habitual pensando después que se los habían robado, etc.), alcanzando pronto un estado de perplejidad y desorientación temporo-espacial completa. Siguiendo la tradición de entonces, Alzheimer realizó un estudio anatomopatológico *postmortem* y encontró lesiones a nivel microscópico del cerebro que nunca habían sido descritas antes, como el caso de las modificaciones neurofibrilares. Su trabajo recibió escasa atención y él nunca pudo pensar que su nombre llegaría a ser tan popular un siglo después. Incluso en la década de 1950 los libros

de patología médica sólo dedicaban unas cuantas líneas a la EA; *era bien sabido que los ancianos padecían procesos seniles, generalmente atribuidos al “endurecimiento de las arterias” o a un mero proceso de envejecimiento normal.*

La gama de síntomas relativamente bien definidos que presentaba *Auguste D*, incluían: la pérdida gradual de la memoria, declinación en el desempeño de tareas rutinarias, disminución del sentido crítico, desorientación, cambio de personalidad, dificultades en el aprendizaje y en la comunicación a varios niveles. A continuación, describimos brevemente, las distintas fases por la que pasa un paciente con EA, enfatizando tanto los cambios en los aspectos cognitivos como en la comunicación: En la **Fase I**, se evidencia una pérdida de la memoria reciente, aumento de la confusión acerca de lugares, junto a cambios en el estado de ánimo y en la personalidad, con pérdida de la capacidad de juicio y de la habilidad para tomar decisiones. En la **Fase II**, ocurre una mayor pérdida de la memoria en general y un aumento de la confusión, aparecen los primeros problemas para reconocer amigos y familiares, junto a dificultades de lectura y la escritura de números. Luego, en la **Fase III**, el reconocimiento de los parientes se hace muy difícil y aparecen los primeros problemas en reconocerse a sí mismo, también en esta fase se hace evidente la pérdida de las habilidades para comunicarse (ver Anexo para más detalles).

Sabemos que todos los seres humanos a medida que pasan los años van perdiendo un gran número de células nerviosas, lo que resulta en una disminución de aproximadamente un 7 a un 10% del volumen cerebral a los 65 años. En el Alzheimer por su parte, se produce la muerte selectiva de ciertas poblaciones neuronales, particularmente las relacionadas a los fenómenos de aprendizaje y memoria, como son la corteza entorrinal, el hipocampo y las distintas cortezas de asociación, lo cual determina una disminución de un 25% del volumen cerebral. También son muy evidentes en el Alzheimer, las atroñas de la región frontal y occipital junto a un aumento de los surcos entre los giros cerebrales (Figura 1), observándose también una dilatación de los ventrículos laterales. Las formas esporádicas de la enfermedad tienen un curso relativamente lento, y los pacientes pueden vivir largo tiempo, en algunos casos hasta por 20 años. En cambio a las formas genéticas o familiares se establecen más tempranamente y su curso es más agudo y grave, teniendo en general los pacientes una menor sobrevida.

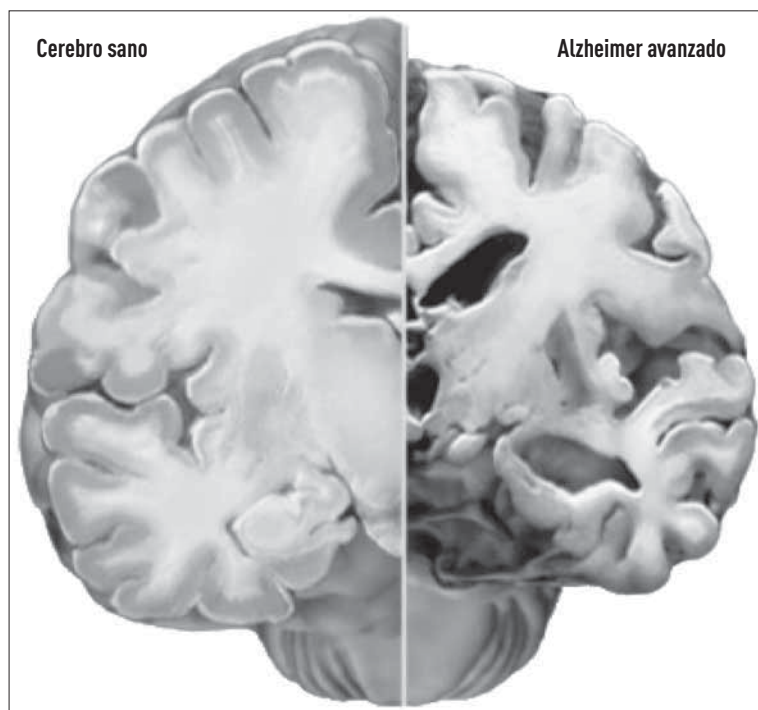


FIGURA 1: Esquema que muestra el cerebro humano dividido en sus dos hemisferios, al lado derecho se observa el importante deterioro que se produce en un cerebro de un paciente con Alzheimer. Al lado izquierdo se muestra un cerebro sano.

Como en todas las cosas existen en la literatura del Alzheimer, aspectos que son más discutibles en cuanto a la verdadera importancia que tienen en el curso de la enfermedad, en efecto, se ha planteado que existe una relación entre el nivel cultural y la incidencia del Alzheimer, estos estudios indican que las personas con menor nivel de educación muestran una mayor incidencia de la EA que individuos que han cursado al menos un año de educación superior. Esto se explicaría porque las personas con un mayor nivel de educación tendrían una “reserva cognitiva”, lo que les permitiría afrontar de mejor forma los daños asociados a las primeras etapas de la EA, ya que ella sería capaz de mantener la funcionalidad de las distintas conexiones neuronales. En efecto, estudios recientes sugieren que el aumento de alrededor de un 5% de la “reserva cognitiva” disminuye en alrededor de un tercio la incidencia del Alzheimer. Por lo tanto,

el continuo desarrollo de la actividad intelectual en la madurez y sobretodo en la edad avanzada, al parecer protege frente a la aparición de la enfermedad, por lo tanto la inactividad intelectual podría considerarse como un factor de riesgo para la EA.

Actualmente, cerca de cinco millones de estadounidenses sufren de Alzheimer y alrededor de cien mil personas mueren a causa de la misma por año, en nuestro país se estima que los pacientes de EA alcanzan alrededor de 150.000 personas. La EA corresponde a la cuarta causa de muerte en los adultos. Se estima por lo tanto, que en el año 2040, entre doce y catorce millones de americanos serán portadores de esta enfermedad. Considerando que se trata de una enfermedad que tiene un gran impacto en la sociedad, y estimando un promedio de tres familiares (directa o indirectamente) involucrados, un número alarmante de quince millones de personas en Estados Unidos está hoy de alguna manera afectada por esta epidemia.

El factor de riesgo más conocido y aceptado universalmente en el Alzheimer es la edad. Se habla entonces de una enfermedad edad-dependiente, esto significa que a medida que la edad avanza, mayor es la probabilidad de su ocurrencia. En general, la enfermedad se presenta pasados los 60-65 años y luego va en aumento, llegándose a una incidencia de alrededor de un 20% en los ochenta años, situación que aumenta al acercarnos a los noventa años donde se describen incidencias de alrededor de un 50%. Es claro sin embargo, que a pesar de la estrecha relación entre la edad y la aparición de la EA, no debe tomarse esto como el destino seguro de toda persona de edad avanzada, ya que la EA es una enfermedad y no la simple consecuencia del paso de los años. En efecto, muchos adultos mayores siguen realizando importantes aportes a nuestra sociedad, en ámbitos que van desde la poesía, la música, la literatura hasta la ciencia. Así en Chile destacan personas que con edad avanzada, siguieron teniendo un gran desempeño intelectual: entre ellos el poeta Nicanor Parra, el literato Volodia Teitelboim y el científico Héctor Croxatto, para mencionar a alguno de ellos.

El sexo femenino constituye un factor de riesgo en la EA, existiendo más mujeres que la padecen. Esto se debería a que los estrógenos protegen de la EA a las mujeres antes de la menopausia, después se produce un aumento de la enfermedad que llega hasta un 40% respecto a la población femenina antes de la caída del estrógeno. Sin embargo, los estudios actuales no permiten recomendar la terapia

de reemplazo hormonal en forma indiscriminada, ya que los efectos no deseables, como el cáncer de mama o los infartos cardíacos, siguen ocurriendo.

El diagnóstico definitivo de la EA está basado actualmente en la presencia de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares en las áreas corticales del cerebro en el momento de la autopsia. Existe otra condición, llamada “impedimento cognitivo menor” (MCI), la cual está muy relacionada al Alzheimer, y se caracteriza por alteraciones de memoria aisladas, o impedimento en varios dominios cognitivos, sin una gravedad suficiente como para corresponder al criterio de EA. Estudios de los últimos años indican que la mitad de los pacientes con MCI progresan hacia un Alzheimer, a una velocidad aproximada de 10-15% por año, sin embargo, alrededor de la otra mitad de ellos no desarrolla EA, aún después de períodos de seguimiento de hasta 10 años. Esto sugiere, que la simple idea que los individuos con MCI, terminan siendo todos pacientes con Alzheimer, ya no se sostiene, y cada caso debe ser analizado y estudiado muy cuidadosamente.

Aspectos neuropatológicos



Aspectos neuropatológicos

Pérdida neuronal

El cerebro humano tiene alrededor de 14 billones de neuronas. Cuando el ser humano llega a la edad adulta se pierden miles de neuronas por día, lo que es considerado normal, no afectándose la memoria, los aspectos cognitivos o la intelectualidad del individuo. A los treinta años el peso medio del cerebro de un ser humano es de alrededor de 1,5 kg, representando aproximadamente el 12% del peso corporal. A medida que avanza la edad de la persona, el peso del cerebro disminuye de forma progresiva, un 5% a los setenta años y un 20% a los noventa. Por su parte en la EA, la atrofia es mucho más importante, llegando a alrededor de un 30% de los valores considerados normales.

Ahora si uno considera cual de las poblaciones neuronales son las que mueren efectivamente durante la EA, es importante considerar que algunas son más sensibles que otras, así, principalmente las neuronas glutamatérgicas del hipocampo son afectadas, incluyendo a las neuronas ricas en receptores NMDA, responsables de la plasticidad sináptica y la memoria, por su parte las neuronas GABAérgicas del hipocampo son en general más resistentes, por tener altos niveles de una proteína que une calcio denominada paralbúmina, lo que protege a las neuronas inhibitorias de aumentos súbitos del calcio intracelular. En la base del cerebro, en particular en el núcleo basal de Meynert, las neuronas colinérgicas son también muy sensibles y más de un 95% de ellas muere en los cerebros de individuos con EA. Algo similar ocurre con las neuronas colinérgicas de la corteza especialmente de la región frontal y temporal, las cuales son de las primeras en verse comprometidas, posteriormente ocurre pérdida neuronal menos selectiva en zonas como la amígdala y el hipotálamo.

En los pacientes con EA los cambios histopatológicos que se consideran marcadores específicos corresponden a los ovillos neurofibrilares y a las placas seniles. Cuando a comienzo del siglo XX, Alois

Alzheimer, examinó el cerebro de sus pacientes, incluyendo el de *Auguste D*, se encontró con un tipo de lesión microscópica llamada *degeneración neurofibrilar*, también conocida como *ovillos neurofibrilares*. La genialidad de Alzheimer fue asumir que estos ovillos neurofibrilares, más otras alteraciones previamente observadas en pacientes seniles, podrían constituir un solo tipo de enfermedad. Alois Alzheimer, además constató la presencia de las llamadas *placas seniles*, las que habían sido descritas en 1892 por Blocq y Marinesco. Después de la muerte de Alois Alzheimer, su profesor Kraepelin, quién había reconocido las lesiones ocasionadas por los accidentes cerebrovasculares o derrames cerebrales, decidió en homenaje a Alzheimer, darle el nombre de Enfermedad de Alzheimer, a esta demencia progresiva, que presentaba tanto *ovillos neurofibrilares* como *placas seniles* (Figura 2). A continuación examinaremos ambos tipos de lesiones en algún detalle.

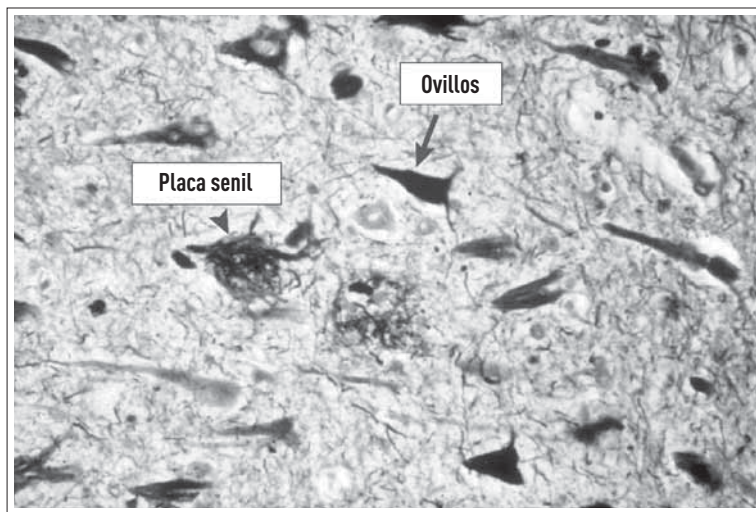


FIGURA 2: Tinción histológica del cerebro de un paciente con Alzheimer. Se destacan las dos principales características neuropatológicas de estos pacientes. Las placas seniles y los ovillos neurofibrilares.

Ovillos neurofibrilares

Las neuronas afectadas por la EA presentan ovillos neurofibrilares los cuales corresponden a filamentos pareados de disposición helicoidal denominados PHF compuestos de una proteína asociada

a microtúbulos (MAPs), denominada *tau* (Figura 3). Aaron Klug y colaboradores en el Laboratorio de Biología Molecular del Medical Research Council, en Cambridge, Inglaterra en la década del 70, establecieron la identidad molecular de los PHF. Normalmente las MAPs, tienen por función estabilizar los microtúbulos, estructuras fibrilares de la neurona que permiten el movimiento a través del axón de vesículas que transportan múltiples tipos de materiales, desde el cuerpo celular hacia las terminaciones nerviosas y viceversa, siendo responsables de la formación y mantención de los procesos axonales y de los contactos inter-neuronales. Por su parte la proteína *tau*, se modifica en la EA por hiperfosforilación, lo que trae como consecuencia una disminución en la interacción de la *tau* con los microtúbulos. Esta menor asociación desestabiliza los microtúbulos y promueve su depolimerización lo que trae consigo la retracción de las ramificaciones neuronales.

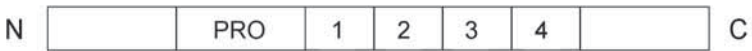


FIGURA 3: Esquema de la proteína *tau*, el componente de los ovillos neurofibrilares. Se indica con números la región de unión a microtúbulos que está formada por varias secuencias similares pero no idénticas.

La proteína *tau* esta implicada en el Alzheimer en un doble aspecto: por una parte en la eventual depolimerización de los microtúbulos la que conduce a la retracción de las ramas neuronales; y por otra, en la formación de los agregados aberrantes que forman los ovillos neurofibrilares. Se ha comprobado que *tau* posee hasta 25 sitios en su molécula que pueden ser fosforilados, los cuales se localizan en regiones adyacentes a la zona de su unión con microtúbulos. Se han estudiado también las proteínas que fosforilan a la *tau*. Entre ellas dos proteínas quinasas, la glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) y la *cdk5*, en el caso de esta última quinasa una proteína reguladora de ella parece estar alterada en la EA dando lugar a una mayor fosforilación de la *tau*. Por su parte, la GSK-3 parece ser la proteína quinasa más involucrada en la fosforilación de *tau* observada en la EA. Es interesante mencionar que la GSK-3 es una enzima que forma parte de varias vías de señalización intracelular de sustancias extracelulares, notablemente de la insulina y las proteínas Wnt. La *tau* puede ensamblarse *in vitro* en estructuras similares a los PHF los cuales pueden agregarse en ovillos neurofibrilares. La polimerización de

tau puede facilitarse por la adición de moléculas que se encuentran asociadas a los ovillos neurofibrilares, como azúcares complejos del tipo de heparina.

En 1998, también en Cambridge, Inglaterra, se describió que *tau* puede agregarse de un modo aberrante, no solo en la EA, sino también en otros procesos neurodegenerativos que dan lugar a demencias. Al conjunto de estas patologías se les ha denominado *taupatías*. En una de ellas se ha observado que mutaciones en la proteína *tau* determinan la aparición de la enfermedad. Esta enfermedad es la demencia fronto-temporal con parkinsonismo asociada al cromosoma 17 (FTDP-17). Las mutaciones de *tau* han sido localizadas en su molécula en la zona de unión de *tau* a los microtúbulos. Como consecuencia, las proteínas mutadas poseen una menor capacidad de unión a microtúbulos y una mayor capacidad para auto-agregarse, las dos características fundamentales en la patología de *tau* en la EA. Por otra parte, se ha observado que la región de *tau* implicada en su auto-asociación coincide, en parte, con la región de *tau* involucrada en su unión a los microtúbulos. En base a observaciones de este tipo las empresas biotecnológicas están buscando posibles inhibidores de las proteínas quinasas que modifican (fosforilan) a la proteína *tau*.

Aunque la demencia fronto-temporal (FTDP-17) está asociada a la proteína *tau* y la neurodegeneración que produce se debe a esta proteína, no se ha encontrado relación directa entre esta mutación específica y la EA. Otro dato importante es que la activación de la GSK-3, enzima capaz de aumentar la fosforilación de la proteína *tau* (como se encuentra en los ovillos neurofibrilares) induce también la muerte neuronal. Esto indica la existencia de una correlación entre la aparición de los ovillos (de *tau* hiperfosforilada) y la pérdida neuronal.

Los ovillos neurofibrilares se ubican generalmente en el cuerpo de las neuronas afectadas, incluyendo el cuello axonal y las ramificaciones axonales ocupando la mayor parte del espacio intracelular de las neuronas afectadas, estableciendo por tanto una incomunicación total entre las distintas zonas de la neurona. En efecto, es muy interesante constatar que las neuronas con ovillos neurofibrilares que se observan en Alzheimer, no se mueren por apoptosis o muerte celular programada, sino más bien por degeneración celular generalizada lo que incluye por ejemplo, fallas en el suministro de proteínas a las prolongaciones neuronales. Recientemente, se ha demostrado

que células que sobreexpresan la proteína *tau* exhiben una marcada resistencia a la apoptosis inducida por estímulos tipo el péptido A β , el cual también estimula la hiperfosforilación de la *tau* y el aumento en la actividad de la GSK-3. Por su parte la hiperfosforilación de la *tau* se acompaña de una disminución en la fosforilación de la β -catenina, y un aumento en la entrada de la β -catenina al núcleo. Además, la reducción de los niveles de β -catenina se contraponen a los efectos anti-apoptóticos de la *tau*, mientras que la sobreexpresión de la β -catenina confiere resistencia a la apoptosis. Estos estudios apoyan la hipótesis planteada por nuestro laboratorio, que una pérdida de la función de la vía de señalización Wnt/ β -catenina puede jugar un papel importante en la progresión de la EA. Finalmente podemos decir que existe una correlación positiva entre el grado de la demencia de pacientes de EA y la distribución de los ovillos neurofibrilares presentes en distintas regiones del cerebro. A pesar de esta correlación se estima que las modificaciones en la proteína *tau* son una consecuencia de la aparición de los depósitos de amiloide, cuyo número parece relacionado con la edad del paciente con EA.

Placas seniles

Las placas seniles corresponden a la estructura neuropatológica más específica del Alzheimer, es decir se trata del único cambio invariante en el cerebro de pacientes con esta enfermedad. Las placas seniles son estructuras extracelulares compactas y esféricas de alrededor de 60 μ m de diámetro, localizadas en el parénquima del tejido cerebral, inicialmente fueron visualizadas con colorantes que tiñen polisacáridos por el patólogo alemán Virchow alrededor de 1860, y se les denominó amiloide, una entidad que puede ser detectada en una gran cantidad de tejidos. Al microscopio óptico, las placas seniles presentan un centro amorfo y una región más difusa en la periferia (Figura 4a), cuando las placas se examinan a aumentos mayores, por ejemplo bajo el microscopio electrónico, se observa que las placas seniles están constituidas por un material central de aspecto denso formado por elementos proteicos insolubles, en los que se revela la presencia de fibras de amiloide de 10nm (Figura 4b), las cuales como veremos más adelante se forman a partir un péptido común. La formación de la placa senil se realiza a partir de depósitos difusos de amiloide que, con el tiempo, van volviéndose más y más densos. Todo esto sugiere que el péptido A β , inicialmente soluble, se convierte en un péptido A β insoluble, el cual se agrega formando

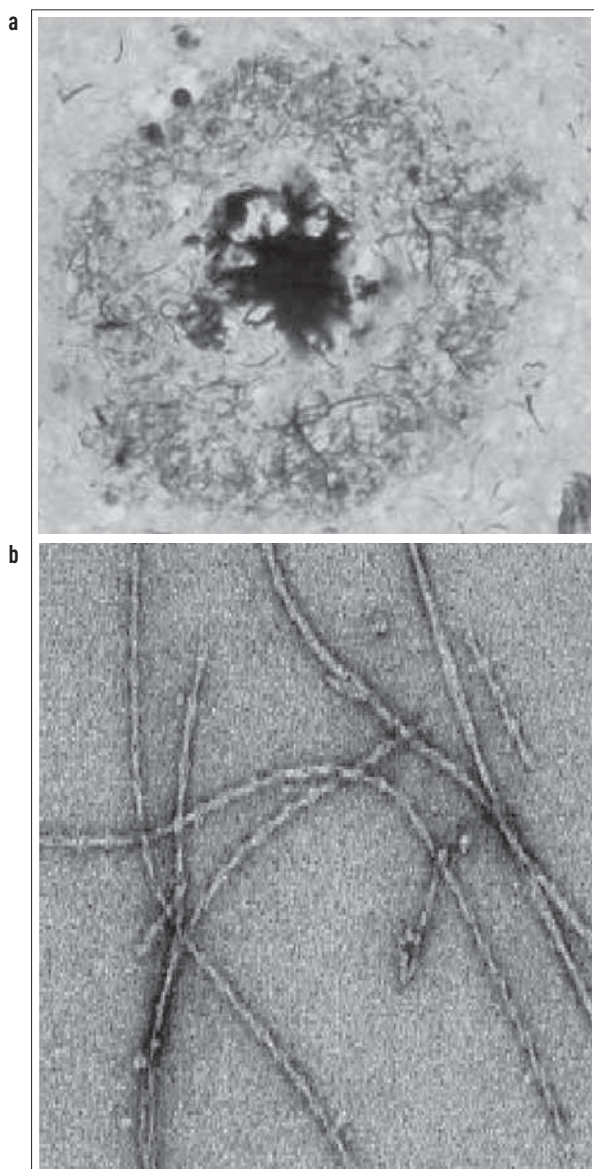


FIGURA 4: a) Microfotografía de una placa senil con neuritas distróficas en la periferia y el amiloide central.
b) Parte central de la placa senil formada por fibras amiloides preparadas *in vitro* observadas bajo tinción negativa al microscopio electrónico de transmisión.

una estructura llamada hoja β -plegada anti-paralela, la cual une el colorante Rojo Congo, lo que permite visualizar el amiloide al Microscopio de Luz Polarizada. En la periferia de las placas seniles, se observa una región rodeada por una corona de terminales nerviosos en degeneración, tanto dendríticos como axonales, así como también terminales sinápticos aparentemente normales. A estas prolongaciones se les denomina *neuritas distróficas*, a las placas seniles con un complemento importante de neuritas en degeneración se les denominan placas neuríticas. Los depósitos de amiloide no solo existen en las placas, sino que también se les observa en las paredes de los vasos sanguíneos meníngeos y cerebrales, y prácticamente el 95% de los pacientes de Alzheimer poseen estos tipos de depósitos de amiloide vascular.

Dentro de esta placa amiloide no sólo se encuentra el péptido $A\beta$, sino que también aparecen una serie de otras proteínas, que corresponden a factores involucrados en la agregación del péptido $A\beta$ a las cuales se les denominan “chaperonas patológicas”, sustancias que ayudarían a iniciar el proceso de agregación del péptido $A\beta$ sin participar en la constitución final de las fibras de amiloide que forman el centro denso de la placa senil. Entre estos componentes, hay algunos que son comunes a todos los tipos de amiloide, como es el caso de los proteoglicanos. En particular, uno de ellos llamado decorina se encuentra en la periferia de las placas, mientras que otro, perlecan, se encuentra en el núcleo de la placa. Además se observan proteínas típicas de matrices extracelulares como colágeno tipo IV, entactina y laminina, esto ha llevado a plantear que el amiloide cerebral sería un tipo especial de matriz extracelular. Se localizan también en esta región central de la placa proteínas como: α_1 -antiquimotripsina, ubiquitina, proteínas lisosomales, acetilcolinesterasa (AChE) y la apolipoproteína E (apoE). La función de estas “chaperonas moleculares”, al parecer estaría relacionada con la modulación positiva o negativa, de la agregación del péptido $A\beta$ en oligómeros, protofibras o fibras de amiloide, en efecto, la concentración del péptido $A\beta$ en el líquido cefaloraquídeo, es del orden nM, una concentración que no permite su agregación en el tubo de ensayo, por lo tanto y sabiendo que algunas proteínas como la apoE y la AChE estimulan la agregación del péptido $A\beta$ *in vitro*, se estima que estas proteínas chaperonas, ayudan en el cerebro de los individuos con Alzheimer a la agregación del péptido $A\beta$ lo que conduce a la formación de las placas seniles.

Finalmente las placas seniles, no siempre tienen el mismo diámetro en el parénquima cerebral, sino que siguen un proceso onto-genético bien definido, el que se origina con la formación de las llamadas placas difusas en la que el péptido A β no forma agregados de gran tamaño, estas placas difusas ocupan espacios mayores de 200 μm , sin que se observen alteraciones degenerativas alrededor de las neuronas que lo rodean, posteriormente los agregados de amiloide tienden a concentrarse en un núcleo central, el cual poco a poco comienza a ser rodeado por neuritas que eventualmente pasan a ser neuritas distróficas (placa senil típica de 50 μm), luego de un tiempo, algunas de ellas comienzan a retraerse y fragmentarse con lo que la región alrededor del núcleo central comienza a verse libre de prolongaciones y eventualmente queda vacía, junto con esto el núcleo de amiloide comienza a compactarse y termina como un núcleo aislado sin prolongaciones ni células nerviosas intactas a su alrededor.

Considerando que las placas seniles de amiloide son uno de los indicadores de la presencia del Alzheimer en la población, se ha suscitado gran interés en la comunidad biomédica, por identificar compuestos que permitan visualizar el amiloide en el cerebro de un organismo *in vivo*, esto es desde luego fundamental para poder utilizar una técnica que se pueda utilizar con el paciente, como es el caso de la tomografía computarizada de emisión de positrones (PET). Esta tecnología puede permitir evaluar las placas de amiloide en los cerebros de los seres humanos, consiguiéndose una mejor comprensión de los procesos que llevan a la deposición del amiloide durante el avance de la EA, junto a poder eventualmente evaluar la eficacia de terapias anti-amiloideas. Uno de los compuestos que se ha estado utilizando experimentalmente es el denominado Compuesto B de Pittsburg-C¹¹ (PIB). Con el se han realizado estudios de unión del PIB a tejidos de la corteza frontal de individuos con EA *postmortem*, los cuales indican que el PIB se une a un sitio de alta afinidad. Además, estudios de microscopía de multi-fotones en tiempo real *in vivo*, muestran que el PIB es también capaz de mostrar las placas de amiloide en el cerebro de ratones transgénicos modelos de AD, tan solo 3 minutos después de haberlo inyectado vía intravenosa, el compuesto es luego eliminado rápidamente del parénquima del cerebro normal. Estudios similares se están realizando en la actualidad en seres humanos, los cuales debieran permitir en un corto período, utilizar esta tecnología en la evaluación de pacientes con MCI y EA.

Distribución de las Lesiones en el cerebro de los pacientes con EA. Las regiones parieto-temporales de la corteza cerebral son las áreas más afectadas en el Alzheimer, en relación a las áreas motoras y sensoriales primarias. También se observan cambios importantes a nivel del Núcleo basal de Meynert y en las zonas contiguas a la corteza entorrinal cercanas al hipocampo. Los datos anatómicos y patológicos coinciden con los que se observan al estudiar el metabolismo de glucosa cerebral por PET, donde se muestra una disminución en el aprovechamiento de la glucosa por el tejido cerebral en las mismas regiones.

A nivel de la célula neuronal, se destaca la diferencia en la aparición de las lesiones características de EA, en efecto tanto las placas seniles como los ovillos neurofibrilares, no se originan exactamente donde se les encuentra mayoritariamente en los individuos que padecen la enfermedad, sino que cada una de las lesiones, se originan en lugares diversos y luego avanzan hasta configurar la distribución observada en el adulto. Así, las placas seniles se originan en las neuronas de la corteza cerebral y luego comienzan a aparecer en zonas más profundas de la corteza entorrinal, posteriormente junto con el avance en la enfermedad se distribuyen hacia las zonas inferiores del cerebro, para acumularse finalmente en el hipocampo. Por su parte, en el caso de los ovillos neurofibrilares, estos siguen un camino inverso al de las placas seniles, ya que en primera instancia se originan en el hipocampo, luego se detectan en la corteza entorrinal, para aparecer finalmente en la corteza cerebral. Cuando la enfermedad ya esta avanzada, es posible encontrar ambas lesiones en la misma zona del cerebro. Estos cambios neuropatológicos fueron inicialmente descubiertos por los *Braaks*, un matrimonio de neuropatólogos alemanes de la Universidad Justus Liebig de Giessen.

De interés resulta destacar que la sola presencia de las alteraciones neuropatológicas de la EA, ya sean placas u ovillos en los cerebros de ancianos normales con más de 70 años, no significa necesariamente que la enfermedad esté presente, ya que esto se define por el número de estas estructuras, el cual es mucho menor en individuos normales que las encontradas en el cerebro de los individuos con EA.

Efectos sinápticos

A nivel microscópico en un cerebro de un individuo con la EA se observa una importante, simplificación de la arborización dendrítica

ca con pérdida de unas pequeñas proyecciones llamadas *espinas* las cuales juegan un papel muy importante en la transmisión sináptica. Lo anterior se asocia a la degeneración neuronal y a la pérdida de sinapsis en las zonas subcorticales del cerebro a nivel del núcleo basal de Meynert, el hipocampo y las regiones de la corteza asociativa que conducen a la pérdida de las funciones cognitivas y a la aparición de la demencia, probablemente por la pérdida paulatina de sinapsis y desconexión de los circuitos neuronales correspondientes. Utilizando microscopía electrónica se ha demostrado que existe una pérdida sináptica del 25 al 40% en varias zonas del cerebro (principalmente hipocampo, corteza entorrinal, corteza frontal y occipital junto al nucleus basalis y el locus coeruleus). Consistente con esto, estudios inmunocitoquímicos utilizando un anticuerpo anti-sinaptofisina han demostrado que es mayor la pérdida sináptica que la pérdida neuronal y que la pérdida sináptica precede al depósito de amiloide (fibras). Así las cosas, la pérdida sináptica sería primaria y no secundaria a la pérdida neuronal. En este contexto, la EA se iniciaría con el compromiso inicial de la región sináptica, particularmente a nivel del elemento post-sináptico donde se encuentran localizados los receptores a glutamato, los cuales juegan un papel fundamental en los procesos de memoria y aprendizaje. Los cambios sinápticos afectarían diferentes regiones del cerebro relacionadas con los aspectos cognitivos los cuales se verían eventualmente comprometidos.

Importancia del APP en el Alzheimer



Importancia del APP en el Alzheimer

Los estudios acerca de la identificación más precisa del o los componentes de la placa senil, se iniciaron a comienzos de la década del 70, el primer trabajo que permitió aclarar su composición química, fue publicado en 1974 por George Glenner, un patólogo de la Universidad de California en La Jolla, San Diego, Estados Unidos. Su trabajo estableció la secuencia de los primeros 23 aminoácidos del A β , esto se pudo realizar, a pesar que el amiloide de las placas es muy insoluble y no se puede fraccionar, por lo que a Glenner, que conocía la relación entre el Alzheimer y el síndrome de Down, se le ocurrió analizar el amiloide contenido en los vasos sanguíneos de individuos que padecían el Síndrome de Down, el que resultó ser mucho más fácil de disolver, al mismo tiempo que resultó ser idéntico al presente en las placas de amiloide, como lo demostraron Colin Masters de la Universidad de Melbourne en Australia y Konrad Beyreuther de la Universidad de Heidelberg en Alemania. Con esta información varios grupos de investigadores de diversas partes del mundo, se abocaron a la búsqueda del gen en el genoma humano que codificaba para el péptido A β , una vez terminado el análisis y para la sorpresa de todos, se descubrió que el ADN que contenía al péptido A β , correspondía a una glicoproteína de alto peso molecular (110.000 kD) que llamaron proteína precursora del amiloide o APP. El péptido A β era parte del APP y solo correspondía a una pequeña porción del él (4.000 kD), la cual se encontraba localizada parcialmente asociada a membranas (Figura 5a). El péptido A β era por lo tanto parte del APP y se encontraba estratégicamente enterrado parcialmente en la membrana celular.

A comienzos del 90 se tenía una buena idea de que el péptido A β era generado a partir del APP por una serie de cortes proteolíticos, generados por enzimas denominadas “secretasas”, entre ellas se encuentra la α -secretasa que corta el péptido A β en el aminoácido 16, generando lo que se llamó un APP soluble (sAPP), el cual posee una porción del péptido A β , mientras que resto permanece asociado a la

membrana, a esta vía se le llamó vía no-amiloidogénica del procesamiento del APP. La actividad de la α -secretasa puede ser aumentada por varios agentes, lo que determina una mayor producción del producto beneficioso del APP, con la consiguiente disminución en la generación del péptido A β y la disminución del riesgo de contraer la EA. Entre las sustancias que llevan a la activación de la α -secretasa se cuentan, entre otros, los agonistas muscarínicos y el estrógeno.

Por su parte, existían otras dos enzimas denominadas β - y γ -secretasas. La β -secretasa cortaba el APP en el comienzo del péptido A β , mientras que la γ -secretasa cortaba en el final del péptido A β el cual se encontraba embebido en la membrana (Figura 5b), generándose un péptido A β libre e intacto, a esta vía se le denominó vía amiloidogénica del procesamiento del APP. El resultado neto del procesamiento proteolítico del APP, era generar en el cuerpo humano un péptido que en los individuos que padecen la enfermedad de Alzheimer, se deposita tanto en el tejido nervioso cerebral como en los vasos sanguíneos. Quedaba entonces por dilucidar si la vía amiloidogénica solo estaba activa en los pacientes con EA, o había algún otro elemento que le daba la especificidad a la deposición del A β . Lo primero que se pensó en ese momento, fue que en el Alzheimer la vía amiloidogénica era la que estaba activada, y por lo tanto la única que secretaba el péptido A β . Los resultados mostraron, sin embargo, que la secreción del péptido A β por la vía amiloidogénica, era un fenómeno normal propio de las células obtenidas de individuos con y sin Alzheimer. Por lo tanto, los argumentos acerca de que la EA se originaba por la presencia de una vía de procesamiento amiloidogénico del APP quedaron así descartados.

En relación al posible control de la producción del péptido A β , las proteasas más estudiadas han sido la β - y la γ -secretasas, debido a que en principio con la inhibición de cualquiera de ellas se podría detener la producción del péptido A β . Al respecto diversos laboratorios del mundo y compañías biotecnológicas como Regeneron, Novartis, Pfizer, Amgen, Elan Pharmaceuticals, etc., han estado caracterizando estas enzimas con el objeto de poder diseñar inhibidores específicos para cada una de estas secretasas. Los estudios sobre ambas enzimas, han corrido distinta suerte, en efecto, para el caso de la β -secretasa, la enzima que corta el extremo amino-terminal del péptido A β (su lado derecho) su purificación fue relativamente fácil, obteniéndose un único polipéptido, por su parte se pudieron identificar algunos inhibidores de su actividad enzimática no

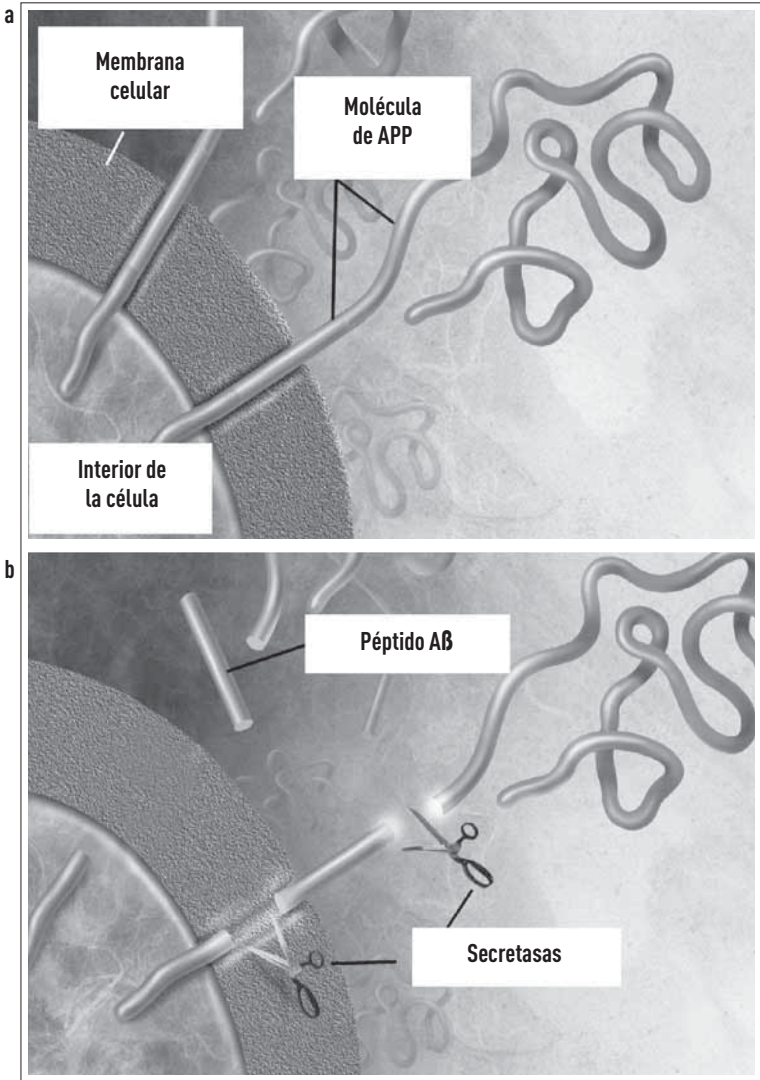


FIGURA 5: a) Esquema de la proteína APP anclada a la membrana de la célula nerviosa, se destaca la región que corresponde al péptido A β .
b) El péptido A β se produce por el corte de las enzimas secretasas sobre el APP.

del todo eficientes, pero que presentaron muy poca toxicidad. En el caso de la γ -secretasa, la enzima que corta en el carboxilo-terminal del péptido A β (su lado izquierdo), su caracterización resultó

ardua y compleja, solo después de alrededor de unos 10 años del descubrimiento de su actividad enzimática se pudo tener una idea más o menos clara de su estructura, la que estaba formada por un complejo proteico de 4 subunidades (Figura 6). Entre sus componentes más destacados se encuentra la *presenilina*, proteína con varios segmentos de transmembrana la cual sufre modificaciones (mutaciones) que llevan a un aumento en la producción del péptido A β , con la consiguiente aparición de la EA familiar, otra subunidad de interés es la *nicastrina*, encargada de poner en registro al sustrato para su posterior procesamiento. Los estudios con los inhibidores de la γ -secretasa, por desgracia, resultaron ser muy tóxicos, lo que ha impedido su aplicación en el tratamiento de la enfermedad. A pesar de estos problemas en la generación de inhibidores adecuados, el estudio de esta enzima, permitió descubrir que existían una serie de otras proteínas de membrana aparte del APP que eran blanco de la γ -secretasa, que podían ser procesadas. Entre ellas tenemos a las cadherinas, moléculas de adhesión celular que permiten mantener las uniones intercelulares, y a una serie de receptores de membrana, entre ellos el receptor de neurotrofinas, y el receptor de lipoproteínas LRP que participa en funciones a nivel de tejidos periféricos como también en el sistema nervioso central.

Lamentablemente las características estructurales del gen del APP condicionan una situación en la cual casi cualquier factor que afecte a una neurona, va a llevar a un aumento en su producción, esto debido a que la región del gen del APP que controla su expresión, llamado “promotor” corresponde a uno que se encuentra en proteínas comunes en la célula nerviosa, llamadas “proteínas de la casa” (housekeeping gene). Estos promotores, poseen muchos elementos de respuesta a una gran variedad de estímulos, que se pueden presentar a diario, incluyendo modificación de niveles hormonales, exposición a distintos tipos de stress, inflamación, etc; lo anterior determina que el gen del APP, sea probablemente uno de los menos apropiados para ser responsable de iniciar el Alzheimer, ya que el aumento de su expresión llevará a un rápido aumento del péptido A β , y a un potencial comienzo de la EA.

Otro factor, que favorece la aparición de la EA, corresponde a la presencia de alteraciones puntuales en el material genético que codifica para APP, conocidas como mutaciones, las cuales traen como consecuencia el reemplazo de un aminoácido por otro. En efecto, se han identificado varias mutaciones en el APP, en sitios muy cercanos al

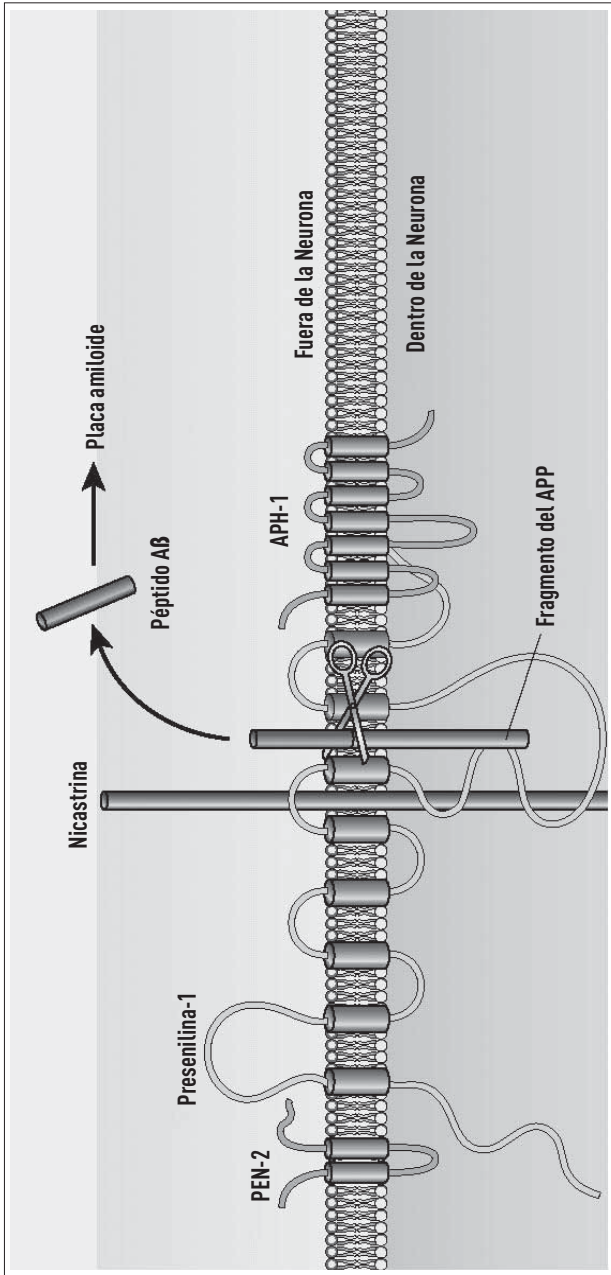


FIGURA 6: Principales Componentes del complejo proteico llamado γ -secretasa que participa en la producción del péptido A β a partir del APP.

péptido A β y también en el péptido A β propiamente tal. Entre ellas tenemos, algunas que se expresan en poblaciones particulares del mundo como las mutaciones Dutch (Holandesa), Flemish (flamen-cos de Bélgica), Islandia, Swedish (sueca), etc. En particular en el caso de la mutación Dutch, esta ocurre casi en el centro del péptido A β en la posición 22, en la cual el aminoácido glutamato es cambiado por glutamina, lo que trae como consecuencia que el péptido A β tienda a agregarse más rápidamente con la consiguiente formación y depósito de amiloide en los vasos sanguíneos de las meninges. También se encuentran mutaciones en las proteínas que producen el péptido A β , una de las más afectadas es la γ -secretasa la cual posee 4 subunidades sin embargo, todas las mutaciones se acumulan en la proteína que posee la actividad catalítica de la “ γ -secretasa” llamada presenilina. Existen más de 25 mutaciones, las cuales se concentran en una región particular de ella.

Si bien la EA familiar representa solo un pequeño porcentaje de toda la enfermedad (alrededor de un 1%), los estudios genéticos, incluyendo la presencia de mutaciones del APP asociadas al péptido A β o a la presenilina, han contribuido de manera importante a definir las características que condicionan a la EA. En este contexto se ha postulado la llamada “*Hipótesis de la Cascada del Amiloide*”, la cual plantea que la aparición de la EA está fuertemente condicionada por lo que ocurre con la generación, producción y degradación del APP, junto a la formación y remoción del péptido A β y su posterior agregación o desagregación en formas tóxicas como oligómeros o fibras y/o a su acumulación en sitios específicos del cerebro.

Inhibidores del AChE, interacción A β -AChE y la hipótesis colinérgica



Inhibidores de AChE, interacción A β -AChE y la hipótesis colinérgica

Para que exista una perfecta comunicación entre las neuronas es necesaria la presencia de determinadas sustancias que llevan la información de una célula a otra. Estas sustancias son llamadas neurotransmisores. Al respecto se sabe que en la EA hay una alteración de estos sistemas, particularmente del sistema colinérgico, sobre todo en etapas tempranas de la enfermedad. En efecto, a nivel del núcleo basal de Meynert, punto de partida del sistema ascendente del sistema colinérgico, que aporta alrededor del 90% de la innervación que lleva acetilcolina a la neocorteza y al hipocampo, es donde se detecta una pérdida de neuronas colinérgicas asociada con la EA. Esta pérdida neuronal se ha evidenciado por los siguientes cambios bioquímicos: a) Una clara disminución de la actividad de la AChE. b) Una disminución de los niveles del neurotransmisor acetilcolina, y c) Una pérdida de la actividad de la enzima colino-acetiltransferasa, encargada de la síntesis de la acetilcolina. La pérdida de esta actividad enzimática llega a un 90% de su contenido normal tanto en la corteza cerebral, el núcleo basal de Meynert y el hipocampo.

En la década del 80, se pensó que en homología a lo que se sabía de la enfermedad de Parkinson, en la cual se produce un deterioro en la producción del neurotransmisor dopamina, el que podía ser eventualmente reemplazado por su precursor L-DOPA, se podría intentar lo mismo para la EA, utilizando la acetilcolina como suplemento para los individuos enfermos. La disminución del neurotransmisor acetilcolina estaría directamente relacionada con la aparición de los primeros síntomas de la EA. Esto permitió a comienzos de la década del 80, plantear la “hipótesis colinérgica”, en la que se busca una mejoría de la transmisión colinérgica como la respuesta terapéutica de elección. La “hipótesis colinérgica”, desde el punto de vista práctico, puede ser explicada de la siguiente forma. Si entendemos que hay un déficit de la transmisión colinérgica, mediada por la acetilcolina, una forma de tratamiento sería aumentar la oferta de este compues-

to para la corteza cerebral. Básicamente, desde el punto de vista teórico, esta transmisión podría ser mejorada de tres maneras:

a. *Utilización de precursores de acetilcolina.*

Los precursores de acetilcolina más estudiados son la lecitina y la colina, los cuales aumentan la oferta de acetilcolina, hasta ahora los resultados con estos compuestos no han sido concluyentes.

b. *Inhibiendo la acción de la enzima que hidroliza la acetilcolina por medio de anticolinesterásicos.*

El primer anticolinesterásico estudiado fue la tacrina, sin embargo, posee efectos adversos, a pesar de ciertos estudios que muestran alguna mejoría del desempeño cognitivo. Otros anticolinesterásicos utilizados por ser menos tóxicos incluyen la rivastigmina, el donepezilo y el huperzino.

c. *Por incremento de la acción y liberación de acetilcolina.*

Los principales activadores colinérgicos estudiados son el β -necol, la aerocolina y la oxotremorina. Los estudios muestran mejoría en el desempeño cognitivo, sin embargo, presentan limitaciones prácticas, entre ellas el corto período de acción y los efectos adversos importantes.

En resumen, los fármacos utilizados a partir de la “hipótesis colinérgica” presentan resultados relativamente satisfactorios cuando son administrados en investigaciones clínicas de corta duración; cuando éstas son aplicadas en estudios clínicos en casos crónicos, de mayor duración, sus resultados son en general aceptables por períodos de hasta 1,5 años.

Junto con el interés en el uso de los inhibidores de colinesterasa, en el tratamiento del Alzheimer, dos investigadores del Harvard Medical School, Marek-Marcel Mesulam y Ghengis Geula, realizaron a comienzos del 90, la observación que las enzimas AChE y butirilcolinesterasa (BuChE) se asociaban a las placas seniles y a los ovillos neurofibrilares: Interesantemente la actividad de la AChE en contacto con el amiloide, presentaba cambios en una serie de parámetros bioquímicos, lo que sugería que la interacción entre la AChE y el péptido A β era bastante estrecha y directa. Con estos antecedentes nuestro laboratorio de Neurobiología Molecular de la P. Universidad Católica de Chile inició hacia finales de 1994, una serie de estudios que tenían por objeto conocer a nivel molecular los elementos que

definían la interacción del péptido A β con la enzima AChE. Normalmente cuando el péptido A β se incubaba en un tubo de ensayo, este se agregaba formando fibras de amiloide, proceso que toma alrededor de 2 horas. Si este ensayo se repite en presencia de la enzima AChE, la formación de fibras, ocurre en la mitad del tiempo, indicando que la enzima era capaz de estimular la formación de las fibras de amiloide. Este efecto de la AChE está mediado por una región alejada del sitio de hidrólisis de la acetilcolina, el cual se conoce como el sitio periférico o PAS. Posteriormente, se estableció que un fragmento de la AChE de alrededor de 4.000 de peso molecular, que contiene parte del sitio PAS es el que interactúa con el péptido A β .

Los estudios descritos indican que es necesario mejorar los inhibidores de colinesterasa para el tratamiento de la EA. Actualmente los inhibidores utilizados, que en general no reportan mayor ayuda en aspectos cognitivos, pero sí en lo que dice relación a la conducta de los pacientes durante el primer año de la enfermedad, actúan directamente sobre el sitio activo de la enzima, lo que resulta en el aumento de los niveles de la acetilcolina cerebral, sin embargo, la AChE tiene además la capacidad de favorecer la agregación de péptido A β , por lo cual es importante diseñar nuevos inhibidores dirigidos, no tan solo al sitio activo de la enzima, sino algunos que posean la capacidad de bloquear el sitio PAS. Hasta este momento varios laboratorios europeos, notablemente en la Universidad de Bologna, los doctores Mauricio Recanatini y Carlo Bertucci, han logrado sintetizar inhibidores que además de inhibir la actividad colinesterásica, tienen la capacidad de inhibir la agregación del péptido A β en fibras de amiloide, permitiendo así convertirse en inhibidores más completos para atacar la EA.

Aspectos genéticos



Aspectos genéticos

El estudio de la genética ha jugado un papel fundamental en el avance del estudio sobre las causas del Alzheimer, en efecto, solo después de la identificación de los principales genes involucrados, se ha podido definir un panorama parcialmente claro. Inicialmente los trabajos epidemiológicos sugirieron una mayor incidencia familiar. Lo que se confirmó con casos de EA familiar los que se correlacionaban con una herencia autosómica dominante asociada al cromosoma 21. Gracias a los esfuerzos de investigadores de Alemania, Australia, Estados Unidos, Canadá e Inglaterra en 1987 se comunicó en forma separada el clonamiento del gen del APP el cual codificaba para una glicoproteína de membrana que poseía todas las características de un receptor de superficie, y que contenía al péptido A β previamente identificado por Glenner, en una región asociada a la membrana celular. La presencia del gen del APP en el brazo largo (q) cromosoma 21, permitió confirmar una relación sospechada por largo tiempo con el Síndrome de Down, en el cual los individuos afectados que alcanzaban los 40-45 años comenzaban un proceso demencial, que los diferenciaba de las alteraciones propias del mongolismo. Por otra parte, la identificación del gen del APP permitió poder definir varias de las alteraciones en la secuencia de aminoácidos que definían las distintas mutaciones (alteración de información genética, que llevan a la producción de una proteína anormal) conocidas en el APP las que aparecen particularmente asociadas con el péptido A β . La evidencia más sólida para un papel patogénico del péptido A β emerge del reconocimiento de que algunos casos de EA familiar están ligados a mutaciones en el gen del APP. Tres de las mutaciones en la proteína precursora del amiloide ligadas a la EA familiar ocurren cerca del final del péptido A β , mientras que una cuarta mutación se localiza en el comienzo del péptido A β . La localización de estas mutaciones del cromosoma 21, en la proximidad inmediata del péptido A β , sugieren que ellas podrían causar la EA, alterando la forma en que el APP es procesado o metabolizado. No obstante, todas las mutaciones en este gen, sólo explican un por-

centaje muy pequeño de los casos de EA familiar examinados en la población mundial. La primera mutación identificada correspondió a una ubicada en la posición 22 de la secuencia del péptido A β en la cual el ácido glutámico es reemplazado por glutamina, en la mutación conocida como Dutch, en la cual los individuos que la portan, sufren graves hemorragias de los vasos sanguíneos, como resultado de que el péptido A β generado tiende a agregarse muy rápidamente en forma preferencial a nivel de las paredes de los vasos meningeos

En 1995 la EA familiar de desarrollo temprano fue relacionada con una señal genética (un locus) presente en el cromosoma 14. La proteína específica responsable de este tipo de EA, ha sido identificada y corresponde a una proteína de 7 fragmentos de membrana involucrada en la producción del péptido A β y localizada dentro de la neurona, la presenilina-1. Tal como vimos anteriormente, la presenilina es parte de un complejo de 4 proteínas que forman la γ -secretasa, enzima involucrada en el procesamiento del APP. Las familias con EA asociadas al cromosoma 14 presentan un fenotipo amiloideo severo y temprano por lo que el gen responsable está relacionado con la producción aumentada del péptido A β . Aproximadamente el 55% de todo el Alzheimer familiar corresponde a mutaciones en esta proteína. El mismo año 1995 se descubrió otro gen, similar al presente en el cromosoma 14, pero localizado en el cromosoma 1, se trata de la presenilina-2, mutaciones en esta proteína la poseen individuos provenientes de la región del río Volga en Rusia. Solo un pequeño porcentaje de la EA familiar corresponde a mutaciones en presenilina-2.

La EA familiar de desarrollo más tardío se encuentra ligada principalmente al cromosoma 19. Se ha podido correlacionar que el gen de una proteína que se encuentra asociada tanto a las placas seniles como a los ovillos neurofibrilares, llamada apoE, está muy relacionada con el locus del cromosoma 19. La asociación de la apoE con la EA familiar de desarrollo tardío se expresa particularmente con una de las formas de la apoE, la llamada forma ϵ 4, la que corresponde a uno de los alelos menos frecuentes de esta proteína en la población humana. En agosto de 1993 se logró establecer que pacientes de Alzheimer, que poseían la forma esporádica de la enfermedad presentaban una correlación positiva con un gen localizado en el cromosoma 19, que codifica para la forma ϵ 4 de la apoE. De este modo, a pesar de que la EA esporádica no presenta una etiología clara, el alelo ϵ 4 de la apoE constituye un factor de riesgo adicional para esta forma de la enfermedad. Es así que el 80% de los individuos con

EA familiar de desarrollo tardío y un 50% de los individuos con EA esporádica poseen, al menos, una copia de la forma $\epsilon 4$ de la apoE. Se estima, entonces, que los portadores de la forma 4 de la apoE poseen un riesgo cinco veces mayor de desarrollar la EA que los individuos que no poseen esta forma. A pesar de esto, la presencia del alelo $\epsilon 4$ de la apoE no es ni necesaria ni suficiente para desarrollar la EA, y no todos los que tienen dos alelos sufren la enfermedad, más aún, no todos los pacientes con EA dentro de las familias con desarrollo tardío de la enfermedad poseen el alelo $\epsilon 4$ de la apoE. Resumiendo, la asociación entre la EA y la expresión del alelo $\epsilon 4$ de la apoE es muy fuerte y sugiere que la expresión del alelo $\epsilon 4$ de la apoE es un factor importante en la susceptibilidad del EA.

Además de los genes descritos, existen otros locus que se han estado analizando, de interés es un nuevo polimorfismo genético para el Alzheimer que se localiza en el cromosoma 10, el cual en este lugar se encuentra el gen que codifica para una enzima que participa en el metabolismo de la insulina y que se llama enzima que degrada insulina (IDE), esta enzima también tiene la capacidad de degradar de forma secuencial específica al péptido A β . Otro locus de interés se localiza en el cromosoma 12, donde la proteína involucrada estaría relacionada con el metabolismo de lípidos, ya sea el receptor relacionado con la proteína del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL) denominado receptor LRP y el receptor para VLDL (receptor de LDL de muy baja densidad).

En enero de este año (2007) un artículo de la revista *Nature* comunicó la identificación de un nuevo gen involucrado en la EA, se trata de la sortilina (del inglés sorting = destinación) el cual está involucrado en el tráfico de vesículas que transportan el APP desde la superficie celular hacia el interior. Una vez allí puede seguir dos caminos, en uno viaja hacia la vía endosomal tardía donde el APP es procesado con un incremento en la producción del péptido A β y en el otro sigue una vía que lo lleva de regreso a la superficie (reciclaje). La sortilina es una proteína de transmembrana que marca los caminos que siguen ciertas vesículas que movilizan el APP entre distintos compartimentos celulares. A decir verdad nadie imaginó encontrar que un gen involucrado en el tráfico de vesículas podría jugar algún papel en la EA, lo anterior refuerza la idea que es necesario incentivar la investigación de punta o de frontera ya que es allí donde se pueden encontrar respuestas a problemas biológicos o de otras áreas aún no resueltos.

En el estudio de enfermedades humanas siempre es bueno disponer de modelos animales donde poder estudiar aspectos que no nece-

sariamente se pueden atacar directamente en el ser humano, así se podrían realizar estudios directamente en el cerebro, estudios conductuales, y poder eventualmente utilizarlos para ensayar posibles terapias farmacológicas, antes de iniciar estudios en seres humanos. También para los estudios de la EA, se han desarrollado modelos animales, principalmente, los llamados animales transgénicos, que en general consisten en animales a los cuales se le inyecta un gen desde antes del nacimiento que pueda expresar alguna de las características típicas de una patología de interés, en nuestro caso, placas seniles. El primer animal transgénico “con Alzheimer” fue producido en los laboratorios de una empresa biotecnológica de San Francisco, California, Estados Unidos, llamada *Atena Neurosciences*, y el trabajo publicado en 1999, ocupó la portada de la revista *Nature*. En este primer transgénico (monotransgénico, un gen), se le inyectó a óvulos recién fertilizados un gen del APP conteniendo una mutación (alteración aminoácidica, cambio puntual a nivel del gen que determina la producción de una proteína conteniendo un aminoácido distinto al de la proteína normal) localizada en el inicio del péptido A β (mutación Swedish). Si bien este primer animal transgénico fue capaz de generar cantidades importantes de placas seniles en su cerebro, particularmente en la corteza cerebral y en el hipocampo, no presentaba la presencia de ovillos neurofibrilares, ni menos alteraciones conductuales como cambios en la memoria espacial. Posteriormente se desarrolló un nuevo modelo transgénico, esta vez dos genes fueron insertados en huevos fertilizados, en este caso se utilizó la misma mutación Swedish del APP usada en el primer ratón transgénico, junto al gen de la presenilina-1 mutado en un sitio previamente encontrado en la EA familiar. Este nuevo transgénico presenta cambios a niveles conductuales y la presencia de placas seniles, los cuales aparecen con anterioridad al modelo monotransgénico.

Con el objeto de conseguir un animal que tuviera todos los cambios que se presentan en el Alzheimer, y en particular lograr un animal que desarrollara ovillos neurofibrilares, se introdujo el gen humano de la proteína *tau* (con una mutación aminoácidica que no se encuentra la EA del ser humano). Este ratón genera ovillos neurofibrilares y placas seniles, que siguen en su aparición los cambios en localización como fueron reportados inicialmente los cambios en el Alzheimer por los Braaks, es decir, las placas que aparecen primero aparecen en la corteza y luego se van haciendo presente en el hipocampo, los ovillos por su parte siguen la ruta inversa en su aparición durante el desa-

rollo. Este modelo triple-transgénico, también presenta alteraciones conductuales y variaciones en la LTP (potenciación de largo plazo), un fenómeno asociado a los procesos de aprendizaje. Sin embargo, es importante enfatizar que la mutación utilizada en este ratón no se encuentra asociada a la EA, sino que a otra enfermedad neurodegenerativa, la demencia frontotemporal. Otro punto a tener en cuenta es que la neurodegeneración encontrada en este modelo es de una agresividad que imita más bien las etapas terminales de la EA.

Unos de los pocos modelos naturales de la EA disponibles, fue descubierto por nuestro laboratorio en Chile hace un par de años, se trata de un roedor endógeno de Chile llamado Degu (*Octodon degus*). Este organismo tiene su hábitat en la precordillera en una zona que va desde la tercera a la séptima región. En el Degu aparecen en forma espontánea cambios neuropatológicos propios de la EA, los cuales se dan en animales con cataratas (Figura 7). En el se encuentran placas de amiloide extracelulares junto a depósitos de amiloide

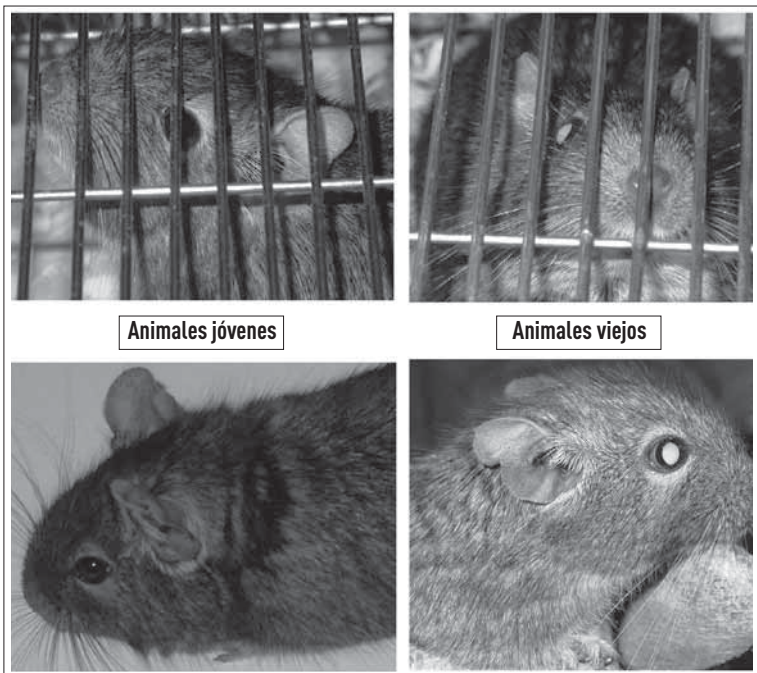


FIGURA 7: El *O. degus* es el único animal silvestre donde se producen los cambios neuropatológicos del Alzheimer en animales viejos. La presencia de cataratas en *O. Degus* depende de su edad.

intracelulares, además de acumulaciones de la proteína *tau*, conteniendo también ubiquitina (Figura 8a). Los estudios moleculares por su parte, indican que el péptido A β es similar al presente en el hombre, detectándose solo una diferencia aminoacídica, lo que no ocurre

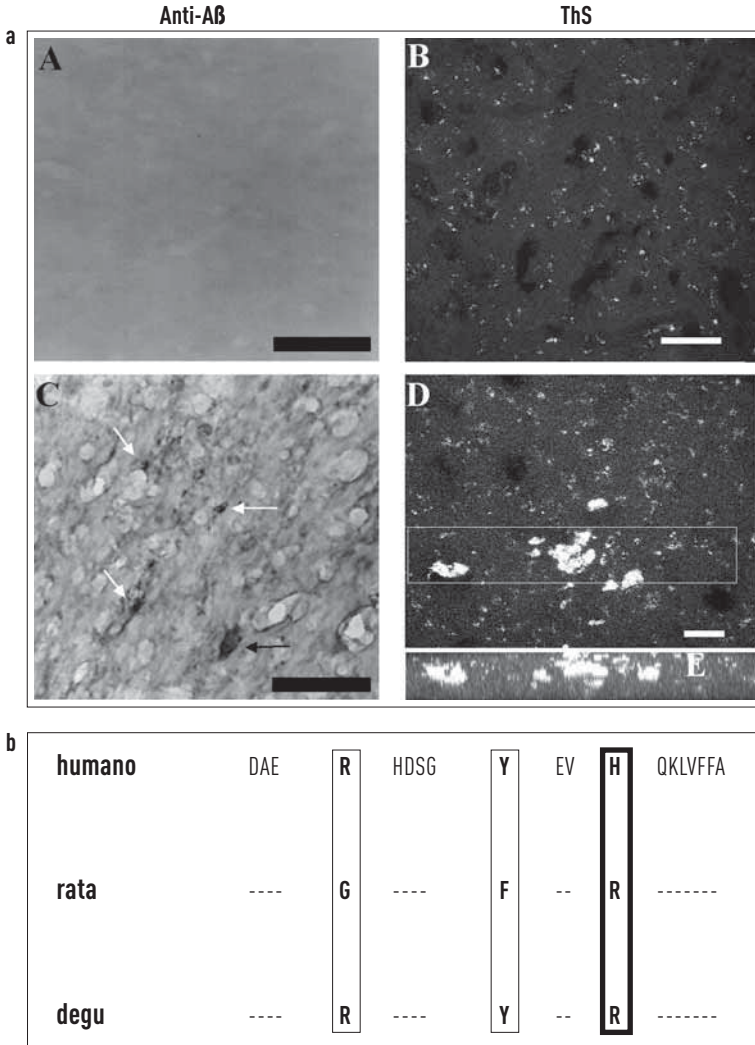


FIGURA 8: Solo los *D. degu* viejos desarrollan placas seniles.

a) Se comparan lesiones que se producen en ratones viejos (en el centro) con respecto a los jóvenes (en la parte superior de la figura).

b) Se destaca la diferencia en la secuencia proteica del péptido A β de humano, rata y degu.

en la rata o el ratón donde se observan 3 aminoácidos de diferencia con la secuencia del hombre, lo que determina que estos organismos nunca formen agregados de amiloide (Figura 8b). Recientemente se han iniciado estudios conductuales los que muestran que aquellos animales de más de 2-3 años presentan cambios conductuales consistentes con los cambios degenerativos descritos más arriba.

Utilización del Down como modelo de estudio de la EA

Cuando en 1987 se estableció que el gen para el APP, que forma el péptido A β se encontraba localizado en el cromosoma 21, se pudo entender por qué los individuos con síndrome de Down que pasan los cuarenta y cinco años, poseen un cerebro con todos los cambios neuropatológicos indistinguibles de los pacientes con EA, los cuales comienzan a establecerse a una edad mucho más temprana. Muchos de los pacientes con síndrome de Down, de edad adulta, manifiestan la EA. La prevalencia de EA entre pacientes con Down es de un 8% entre las edades de 35 y 49 años, de un 55% entre las edades de 50 y 59 años y de un 75% para aquellos sobre los 60 años de edad. Los enfermos del síndrome de Down presentan cambios neuropatológicos de aparición temprana con respecto a la EA, primero se observa la aparición de placas difusas años antes de la formación de placas seniles. Esto ha llevado a sugerir que las placas difusas son verdaderos precursores de la placas seniles maduras, sin embargo, una relación definitiva no se ha podido establecer, sobre todo porque en algunas regiones del cerebro, notablemente en el cerebelo, existe una gran cantidad de placas difusas, que nunca, ni siquiera en los casos mas graves tanto de Down como de Alzheimer, se observan placas seniles propiamente tales.

Un modelo alternativo para el estudio de los cambios celulares y moleculares que ocurren en la EA, es la utilización del ratón con trisomía del cromosoma 16, que es el homólogo del cromosoma humano 21. En efecto, el cromosoma 16 de ratón contiene en su brazo largo o "q", el gen que codifica para el APP y una serie de otras proteínas que también se encuentran en el cromosoma humano 21. Esto ha permitido realizar, particularmente en células nerviosas, una serie de estudios tanto bioquímicos como electrofisiológicos que han entregado valiosa información no disponible en la EA. En Chile, el Dr. Pablo Caviedes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, viene realizando estudios desde hace ya mas de 15 años con estos ratones Down modelos de estudio de la EA.

Cómo combatir el Alzheimer



Cómo combatir el Alzheimer

Si bien no conocemos el origen de la EA, existe suficiente información relevante que permite plantearse posibles caminos para el tratamiento de esta enfermedad. A continuación revisaremos estudios que involucran distintos aspectos del funcionamiento del ser humano, que podrían condicionar la aparición del Alzheimer, como por ejemplo: 1) alteraciones en la biología de las células nerviosas (estrés oxidativo, procesos inflamatorios y productos naturales), 2) cambios en los niveles de elementos presentes en la sangre (colesterol y metales) y 3) ciertas enfermedades que afectan al sistema cardiovascular, hipertensión, accidentes cerebrovasculares y diabetes. Como potencial terapia revisaremos qué modificaciones son necesarias para mejorar las alteraciones observadas en la enfermedad, junto a los avances en la eventual vacuna para tratar el Alzheimer.

Alteraciones en la biología de las células nerviosas

Estrés oxidativo y posible papel de los radicales libres en el Alzheimer

Las células nerviosas presentan una gran sensibilidad a los cambios en los niveles de oxígeno y aporte energético, es por ello que fallas en el suministro de dichos elementos determina diversas alteraciones celulares que eventualmente llevan a la muerte celular. El llamado estrés oxidativo se refiere a las alteraciones generadas por la formación de los llamados “*radicales libres*” los cuales afectan de diversa forma al entorno de una célula nerviosa y las comunicaciones de estas con sus vecinos. En general se llama radicales libres a uno o más electrones no apareados presentes en la órbita que siguen en cada átomo. Los efectos de éstos son altamente negativos para las funciones biológicas, causando cambios a nivel del ADN (ácido desoxirribonucleico), y en proteínas, lípidos y carbohidratos celulares, particularmente en aquellos ubicados tanto en las membranas de la superficie como en el interior de la neurona.

Cuando se producen alteraciones en el suministro de oxígeno o sangre en el sistema nervioso, se produce un aumento en los *radicales libres* lo que produce un aumento en la acidez del medio. Esta acidez, o bajo pH, podría facilitar la agregación del péptido A β con la consiguiente formación de depósitos de amiloide los que podrían eventualmente iniciar el Alzheimer. En efecto se ha detectado tanto en las placas seniles como en los ovillos neurofibrilares, la presencia de modificaciones químicas del tipo de la nitrotirosinación de proteínas, el compuesto denominado 4-hidroxinonal y diversos productos de glicosilación avanzada, también denominados productos de tipo AGE, todos estos cambios típicos de daño por *radicales libres*. Además de la predisposición que podrían provocar los *radicales libres* a la aparición de las características neuropatológicas de EA, también se sabe que la acumulación del péptido A β en presencia de metales como zinc, cobre y hierro lleva a la formación de agua oxigenada, la que es capaz de catalizar la producción de *radicales libres*. Con todo esto, la generación de *radicales libres* produciría la acumulación de depósitos de A β y estos depósitos a su vez llevarían a la formación de más *radicales libres* generándose un círculo vicioso que podría tener una función importante en el lento pero progresivo e irreversible avance de la enfermedad.

En la década del ochenta se propuso que los radicales libres estarían relacionados con el proceso de envejecimiento y el Alzheimer. Así, el envejecimiento sería el resultado de la acumulación progresiva de alteraciones irreversibles causadas por los *radicales libres*. Por otra parte cuando se estudian los cerebros de pacientes fallecidos con EA y se le compara con individuos normales de la misma edad, se observa que los pacientes con Alzheimer muestran concentraciones elevadas de marcadores de estrés oxidativo, discutidos previamente. Estos cambios propios de los cerebros de pacientes con Alzheimer, se observan también cuando se realizan estudios con células nerviosas en cultivo. Así por ejemplo, cuando se expone un cultivo neuronal a un ambiente rico en *radicales libres* estas células son más susceptibles a los efectos del péptido A β , y eventualmente presentan cambios típicos del estrés oxidativo, los cuales pueden ser prevenidos o disminuidos con la aplicación de sustancias denominadas anti-oxidantes, las cuales actúan como verdaderos secuestradores de los *radicales libres*, evitando que ellos actúen negativamente sobre la estructura y función de las células nerviosas. Nuestro organismo también posee sustancias denominadas anti-oxidantes naturales

que nos defienden de los *radicales libres*, como la vitamina E, de la misma forma varias células de nuestro cuerpo poseen enzimas que ayudan a protegernos, entre las que se distinguen la superóxido-dismutasa y varios tipos de peroxidasa incluyendo a la catalasa. En este punto es interesante destacar, que existen una serie de anti-oxidantes de relativo fácil acceso para el ser humano con los que se puede suplementar la alimentación diaria, incluyendo los anti-oxidantes de las frutas particularmente las uvas, las moras, los berries, etc., como así también el consumo moderado del vino tinto que posee también importantes efectos anti-oxidantes protectores contra los efectos dañinos de los *radicales libres*.

Los anti-inflamatorios modulan la aparición del Alzheimer

La EA es una enfermedad progresiva, indolora y crónica del tejido cerebral sin repercusión sistémica aparente. Está claro que, aunque no curse con los hechos característicos de la inflamación (calor, rubor y dolor), los mediadores inflamatorios participan en su fisiopatología a nivel celular y a nivel molecular. Estos mediadores inflamatorios incluyen: respuesta cerebral de fase aguda, activación del sistema del complemento y la activación de la microglía.

El posible papel de la respuesta inflamatoria en la aparición de las alteraciones neuropatológicas observadas en la EA, proviene principalmente de dos tipos de estudios relacionados con: (a) la liberación de citoquinas por las células no-neuronales presentes en el sistema nervioso central, y (b) con estudios epidemiológicos en los cuales se ha observado que pacientes que sufren de artritis reumatoidea presentan una baja incidencia de la EA.

En efecto las llamadas células no-neuronales, también llamadas células gliales, tanto los astrocitos como la microglia, sufren cambios reactivos a la presencia de depósitos de $A\beta$ en el parénquima cerebral. Los astrocitos proliferan dando origen a lo que los neuropatólogos llaman reacción astrocitaria de tipo-II, además los astrocitos se hipertrofian de manera muy característica, tomando una forma estrellada, expresando una serie de proteínas de superficie como los receptores a lipoproteínas-LDL y otras proteínas de secreción formada por varias citoquinas, tipo interleuquinas y también factores de crecimiento como el factor transformante de tipo α . Algo similar ocurre con las células de microglia, que se asocian estrechamente a las placas seniles.

Por su parte la relativa ausencia de la EA en individuos que sufren la artritis reumatoídea, se relaciona probablemente con que estos pacientes son mantenidos con un tratamiento crónico de drogas anti-inflamatorias. Esto ha llevado a estudiar si agentes anti-inflamatorios son capaces de proteger a células nerviosas en cultivo expuestas al péptido A β . En efecto, varios estudios han confirmado los efectos benéficos de estas drogas que inhiben la liberación de citoquinas, o bien impiden su acción. De particular interés es el uso de compuestos bifuncionales en que a una droga anti-inflamatoria como el ibuprofeno se le asocia químicamente un inhibidor de la colinesterasa, la prostigmina. El compuesto bifuncional (ibuprofeno-prostigmina) presenta un efecto neuroprotector, sobre los agregados del péptido A β , mucho mayores que los observados por el ibuprofeno por si solo, sugiriendo que la combinación de drogas con efectos parciales podría ser una nueva forma de combatir el Alzheimer.

Los antecedentes anteriores, si bien sugieren que tanto el estrés oxidativo como la inflamación del sistema nervioso, podrían jugar algún papel en el curso de la EA, es aún necesario realizar mas estudios con el objeto de establecer si los factores mencionados condicionan la aparición del Alzheimer.

Productos naturales protegen del daño neuronal desencadenado por el péptido A β

De la cultura oriental, incluyendo la India y China se han probado una serie de compuestos con propiedades medicinales generales que incluyen entre otras actividades anti-oxidantes y/o actividades anti-inflamatorias. Aquí revisaremos un par de ellas, en las cuales se han realizado estudios científicos serios. Un primer compuesto capaz de proteger a células nerviosas de la neurotoxicidad del péptido A β es la curcumina, un fuerte anti-oxidante que presenta algunas propiedades anti-inflamatorias, se trata de un producto presente en el *curry* planta usada en la India hace miles de años como aliño alimenticio. El producto hiperforina, proveniente de la conocida Hierba de San Juan (St. Johns's Worth), que posee propiedades como anti-depresivo, ha sido recientemente estudiado en nuestro laboratorio, y hemos podido establecer que la hiperforina depolimeriza las fibras de amiloide (Figura 9a), protege de la neurotoxicidad del péptido A β , disminuye los depósitos de amiloide *in vivo* (Figura 9b), previene la formación de productos

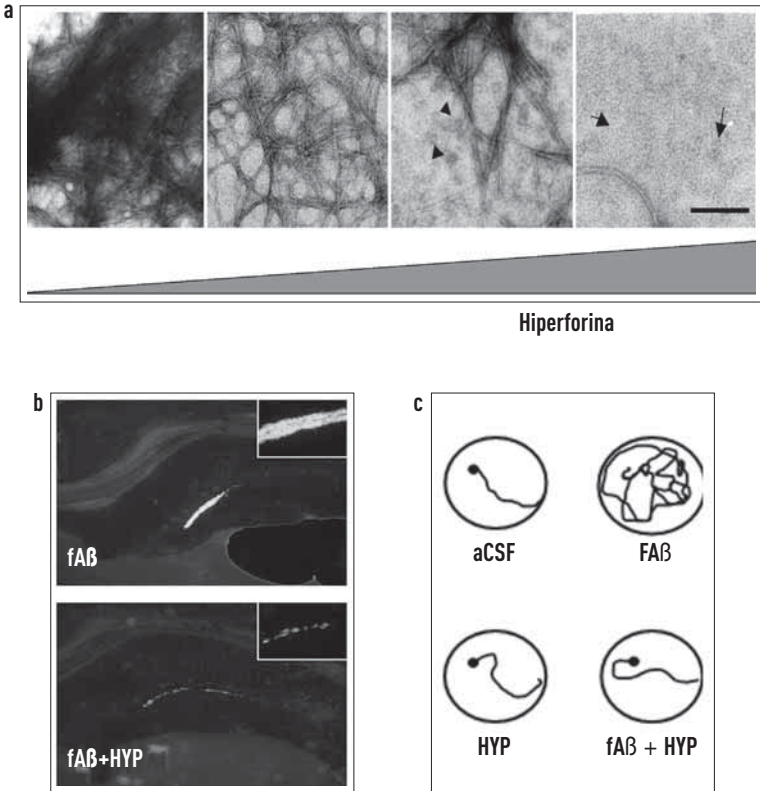


FIGURA 9: Hiperforina (HYP) desarma las fibras amiloideas (fAβ) tanto *in vitro* (a) como *in vivo* (b), esto acompañado de una mejoría en los cambios conductuales relacionados con memoria espacial inducidos por fAβ (c).

reactivos de oxígeno y reduce los procesos inflamatorios generados por depósitos del péptido Aβ, tanto *in vitro* como *in vivo*. Además de estos cambios, la hiperforina protege la adquisición de memoria espacial que se ve impedida en presencia de depósitos de amiloide intrahipocámpal (Figura 9c). Los efectos de protección de la memoria espacial de la hiperforina también se observan en animales doble transgénicos (APP^{swedish} + PS-1 mutado). Durante el curso del presente año (2007) se iniciarán los estudios clínicos con seres humanos para establecer si la hiperforina, puede ser una droga de alternativa en el tratamiento del Alzheimer.

Cambios en los niveles de metabolitos en la sangre en pacientes con Alzheimer

¿Se correlaciona el colesterol con la aparición del Alzheimer?

El papel del colesterol como molécula esencial para el funcionamiento y fluidez de las membranas celulares está claramente establecido. Se trata además de la molécula que más Premios Nóbeles ha ganado, a pesar de todo esto, es por todos conocido el hecho que niveles excesivos del colesterol circulante terminan por afectar negativamente el funcionamiento del sistema circulatorio, particularmente por su acumulación en las placas de ateromas (o de arterioesclerosis) presentes en los vasos sanguíneos. En el famoso estudio Framingham realizado en Estados Unidos alrededor de la década del 70, se obtuvieron interesantes resultados acerca de la importancia de los niveles altos de colesterol y su incidencia en las alteraciones del sistema cardiovascular. En este estudio, también se registró el estado mental de los individuos estudiados, pudiendo concluirse la existencia de una relación positiva entre altos niveles de colesterol y demencia. Aún cuando en dicho estudio no se analizaron las diferentes formas de demencia, sabemos que la EA ocupa un lugar importante y de allí la sugerencia que los altos niveles de colesterol podrían condicionar la aparición del Alzheimer.

El colesterol juega también un papel muy importante en la génesis, desarrollo y maduración del sistema nervioso, en este contexto se han realizado diversos estudios de su posible papel en la patogenia del Alzheimer, considerando que la apolipoproteína E que entrega colesterol a las células nerviosas, juega un papel relevante en la aparición de la EA. Las primeras indicaciones acerca de una relación más concreta entre el colesterol y el Alzheimer, provienen del hallazgo de depósitos de $A\beta$, incluyendo placas seniles, en los cerebros de conejos genéticamente hipercolesterolémicos. Posteriormente se realizaron estudios con neuronas en cultivo las cuales fueron incubadas con drogas del tipo de la α -metilciclodextrinas, que reducen el colesterol celular, en sitios precisos de las membranas neuronales, los *lipid rafts*, junto a drogas que inhiben la síntesis celular del colesterol, llamadas *estatinas*. En estas condiciones donde se logra disminuir la síntesis y contenido del colesterol a niveles cercanos a cero, se observa una dramática disminución en la síntesis del péptido $A\beta$. Más recientemente, se han realizado estudios en ratones transgénicos que poseen una gran cantidad de depósitos de amiloide y placas

seniles ricas en el péptido A β . Cuando estos animales son tratados con *estatinas*, se observa una clara reducción de las placas seniles junto a una menor producción del A β , sin afectar la cantidad de la proteína precursora APP.

Actualmente, se realizan estudios clínicos a nivel de miles de pacientes con Alzheimer, para establecer la validez de la relación positiva entre niveles bajos de colesterol y una menor incidencia de la EA.

Juegan los *metales* algún papel en el Alzheimer

En el caso del papel de los metales en los procesos fisiológicos es claro que tanto su carencia como su abundancia redundan en general en eventos de toxicidad, así es conocido el hecho que varios de ellos son utilizados como co-factores que ayudan a la acción de alguna actividad biológica o enzimática (por ejemplo, el Hierro en la hemoglobina) pero que los excesos de exposición al metal llevan a la formación de agregados intracelulares que resultan nocivos para la respiración celular. A nivel de las estructuras neuropatológicas presentes en el parénquima del sistema nervioso central de individuos con Alzheimer, se ha evaluado la presencia de varios metales y por ejemplo, en las placas seniles, se observan concentraciones cercanas a 0,5 uM de Cu (Cobre) y valores más altos de 1 a 4 uM para Zn (Zinc) y Fe (Hierro), aún cuando valores tan altos nunca se observan en el tejido nervioso o al interior de las células neuronales. Esto ha llevado a plantear que las placas seniles son verdaderos reservorios de metales y por lo tanto podrían ser foco de generación de radicales libres y por ende uno de los principales causantes del estrés oxidativo, con todas sus propiedades tóxicas ya discutidas previamente.

De particular relevancia para la EA, son los estudios acerca del posible papel desempeñado por el cobre, un metal de gran importancia económica para nuestro país. Inicialmente se acumuló suficiente evidencia como para pensar en un papel muy activo de este metal en ayudar a la formación de los agregados del péptido A β , y por lo tanto de las placas seniles, toda vez que en el tubo de ensayo era capaz de estimular la formación de fibras de amiloide. Posteriormente, y considerando la gran acumulación de cobre en las placas seniles se pensó que este metal podría estar ayudando a mantener acompañado los distintos elementos que forman la placa senil, especialmente a nivel de las fibras de amiloide, esta sugerencia ha generado gran interés y se han diseñado estrategias tendientes a eliminar o

secuestrar el cobre desde las placas seniles, como una eventual forma de desarmar las placas y llevar a una mejoría o detención de la EA. Al respecto utilizándose clioquinol, una sustancia con capacidades secuestradoras de metales en ratones transgénicos con placas de amiloide cerebrales, se logró disminuir los depósitos del péptido A β cerebral. Con posterioridad se iniciaron estudios con pacientes de Alzheimer, utilizándose compuestos similares al clioquinol, con el objeto de lograr una reducción en los niveles cerebrales de amiloide. Estos estudios no pudieron ser completados ya que las drogas utilizadas generaron niveles de toxicidad inaceptables para ser administradas a seres humanos, y los estudios tuvieron que ser descontinuados.

Nuevos hallazgos, sin embargo, han cambiado la percepción de cual sería el papel del cobre en la EA, en efecto, la proteína precursora del amiloide conocida como APP, posee sitios de unión a cobre y zinc en lugares alejados a donde se encuentra y genera el péptido A β , esto ha llevado a sugerir que tal vez el cobre juegue algún papel en la mantención de los niveles normales del APP y así de forma indirecta controlaría la producción del péptido A β , la formación de las placas seniles y eventualmente el Alzheimer. Al respecto, al menos 2 grupos diferentes publicaron durante el año 2003, importantes trabajos en la Revista de la Academia Nacional de Ciencias de USA (Proceedings of the National Academy of Sciences, USA), en los cuales se presenta evidencia contundente en el sentido de sugerir que la presencia de niveles normales de cobre se requieren para evitar la formación de placas seniles. Los estudios se realizaron en animales transgénicos para APP, que poseen agregados de amiloide y placas seniles a nivel cerebral, cuando tanto los niveles de cobre presentes en estos animales, como así también la actividad de algunas enzimas que requieren cobre fueron medidas, se pudo establecer una disminución en los niveles totales de cobre tisular, junto a una disminución en la actividad enzimática de la superóxido dismutasa. Más interesante, cuando los niveles de cobre fueron llevados a sus niveles normales, ya sea por administración directa del metal o por cruzamiento genético con otros ratones que generan niveles aumentados de cobre en el organismo, se produjo, como consecuencia de la normalización de los niveles de cobre, una gran disminución en los agregados del péptido A β cerebrales como así también en la cantidad de placas seniles presentes en los animales transgénicos, normalizándose al mismo tiempo las actividades enzimáticas afectadas. Recientemente se ha podido

establecer que efectivamente los pacientes con EA presentan niveles disminuídos de cobre respecto a individuos sanos, lo que es consistente a lo observado en los modelos animales de la enfermedad.

Estos estudios, han generado gran interés, por la posibilidad que con la simple normalización de los niveles circulantes de cobre se pueda ayudar a mejorar el Alzheimer. Al respecto, ya se han iniciado los estudios clínicos de suplementación con cobre en pacientes con EA, y se espera que en algunos años más podamos saber si esta simple manipulación en los niveles de cobre permitió avanzar en la lucha contra el Alzheimer.

Afecciones del sistema cardiovascular que afectan el Alzheimer

Hipertensión y accidentes cerebrovasculares

Tal como se comentó en la sección relacionada con el colesterol y su eventual depósito en las paredes de los vasos sanguíneos y la consiguiente afección cardiovascular, no es menor el efecto que otros factores que también afectan la pared vascular puedan tener a nivel de la estructura y función cerebral. Así las cosas diversos estudios recientes, fundamentalmente epidemiológicos, han permitido establecer que tanto un aumento en la presión arterial no controlada, como los accidentes cerebrovasculares, contribuyen a aumentar la probabilidad de que se establezcan las condiciones a nivel del parénquima cerebral para que se deposite el péptido A β . Esto como sabemos corresponde a la fase inicial de los cambios neurodegenerativos, que eventualmente puede terminar con la aparición de nuevos casos de Alzheimer.

Al respecto es interesante comentar aquí, que en relación a los cambios neuropatológicos mas frecuentes de la EA, además de los ovillos neurofibrilares y de las placas seniles, se presenta en más de un 95% de los casos, depósitos del péptido A β con amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos de la superficie del cerebro. A estos depósitos de amiloide se les denomina amiloide cerebrovascular, y se piensa que juegan un papel importante en las alteraciones que resultan en el rompimiento de las capas celulares que forman las paredes de los vasos sanguíneos, situación que eventualmente lleva a las hemorragias cerebrales y las secuelas correspondientes. Considerando que en general los cambios cerebrales que llevan a la aparición de la EA solo ocurren después de largos años de edad, es interesante preguntarse si acaso no existen condiciones que modifi-

quen este patrón. Esto también tiene incidencia en cuanto a los efectos que podrían tener los traumatismos cerebrales de distinto tipo, en la eventual aparición de cambios degenerativos tipo-Alzheimer. Al respecto hace algunos años atrás se publicaron estudios sobre el aspecto neuropatológico que presentaban los cerebros de individuos jóvenes que habían fallecido luego de haber sufrido accidentes automovilísticos u otro tipo de traumatismos cerebrales, en ellos se pudo observar la aparición de múltiples focos de depósitos del péptido A β , los cuales no se observaron en los individuos de edades comparables que fallecieron inmediatamente después del accidente. Todo esto sugiere que la aparición de los depósitos de amiloide es un fenómeno muy dinámico y que factores que no habían sido considerados previamente podrían estar jugando un papel muy importante en el inicio de la EA. En relación a esto es muy probable que en los próximos años se presenten estudios cada vez mas enfocados a establecer los efectos de factores que afecten tanto la circulación de la sangre como la de sus componentes en el inicio o la mantención de la EA. Al respecto, es interesante destacar que tanto los linfocitos como las plaquetas producen la proteína precursora APP, y tienen la maquinaria para generar el péptido A β , lo que hace plausible que parte del péptido A β generado en la periferia pudiera acumularse en el cerebro de los individuos con Alzheimer, toda vez que la barrera hematoencefálica que separa el medio intimo cerebral con el medio vascular se altera en la EA.

Relación del Alzheimer con la Diabetes

La diabetes es una condición que afecta a un porcentaje relevante de la población, y que se expresa por una incapacidad de incorporar glucosa a las células del organismo, lo que se debe a una ausencia de la hormona insulina encargada de estimular la incorporación de azúcar, en cuyo caso se trata de una diabetes de tipo I genética o familiar, o bien, puede deberse a una menor eficacia (resistencia) a la acción de la insulina la que va en aumento y se denomina diabetes tipo II o esporádica, esta última tiene un estrecha relación con la actividad metabólica de cada individuo. Esta última forma de diabetes es la más frecuente, y en general nos referiremos a ella cuando hablemos de diabetes. Los estudios epidemiológicos han sugerido desde hace algún tiempo que existiría una relación positiva entre individuos con diabetes y EA, en el sentido que la diabetes podría ser considerada un factor de riesgo para la eventual aparición del

Alzheimer. Más recientemente, se ha podido establecer que pacientes con EA, tratados con drogas antidiabéticas (tioglitazonas) para mejorar su resistencia a insulina, no solo mejoraron su diabetes, sino que además, mostraron una mejor capacidad cognitiva que individuos con EA pero sin tratamiento con drogas antidiabéticas. La posible explicación de la acción de las drogas antidiabéticas puede estar relacionada con su capacidad de activar a los llamados receptores de proliferadotes peroxisomales de tipo gamma (PPAR γ). En efecto, estudios recientes en nuestro laboratorio, indican que la neurotoxicidad del péptido A β puede ser prevenida por tioglitazonas en neuronas hipocampales en cultivo, indicando que al menos uno de los mecanismos por los cuales las drogas antidiabéticas enlentecen el curso del Alzheimer, estaría relacionado con la prevención del daño ocasionado por el péptido A β en sus diversas formas tóxicas. Una explicación adicional se relaciona con el hecho que estas drogas activadoras del PPAR γ , inhiben la secreción de citoquinas por parte de las células gliales, lo que podría disminuir parcialmente cualquier respuesta inflamatoria desencadenada por los agregados de amiloide a nivel cerebral.

Otro punto en común entre la diabetes y la EA, se relaciona con la reciente identificación de un nuevo polimorfismo genético para el Alzheimer que se localiza en el cromosoma 10, el cual en este lugar se encuentra el gen que codifica para una enzima que participa en el metabolismo de la insulina y que se llama *enzima que degrada insulina* (IDE), esta enzima también tiene la capacidad de degradar de forma secuencia específica al péptido A β . Para poner a prueba si esta enzima efectivamente tiene algún papel en la destrucción del péptido A β , se generaron ratones knockout para la IDE (que no poseen esta proteína), y se estudiaron los niveles del péptido A β . Los resultados mostraron una dramática acumulación de más de dos veces en los niveles del amiloide presente. Esto significa entonces que la metabolización tanto de la insulina como la del péptido A β estarían relacionadas entre si, abriendo la posibilidad a una regulación dependiente en diabetes y Alzheimer.

Una posible vacuna para el Alzheimer

A mediados del año 1999, gran consternación se produjo en la comunidad científica con la publicación en la revista Nature, con portada incluida, de lo que parecía ser una vacuna para el Alzheimer.

En ella se comunicaba que ratones transgénicos para el APP, al ser vacunados con el péptido A β humano, generaban anticuerpos anti-A β los cuales combatían a los depósitos de amiloide intracerebrales, y eventualmente limpiaban prácticamente sus cerebros de depósitos de A β . Los animales transgénicos inmunizados no solo presentan una clara disminución en las placas seniles sino que también mejoraban la conducta, particularmente la memoria espacial que en roedores es gobernada por el hipocampo. Los potenciales mecanismos involucrados en la remoción de los depósitos de A β del cerebro de los ratones podrían incluir entre otros: el desarmar los agregados de amiloide, el prevenir su agregación a través de la remoción del péptido A β por la microglia, el aumentar la salida del péptido A β desde el cerebro hacia los tejidos periféricos y el neutralizar las especies “tóxicas” del amiloide, etc.

Con la evidencia anterior, se pensó en una posible aproximación terapéutica destinada a disminuir los niveles de agregados de A β en el cerebro de pacientes con EA, generando en ellos una respuesta inmune contra los depósitos de amiloide intracerebrales. Con esto, en el año 2000 se inició un estudio en 296 pacientes con EA, en varias capitales del mundo, financiado por varios laboratorios. Los estudios de toxicidad no mostraron problemas durante el primer año de la vacunación, sin embargo, luego de esto el estudio fue detenido ya que el 6% de los pacientes, presentaron inflamación y edema cerebral, o sea un cuadro de tipo meningitis aséptica, esto es sin mediar infección alguna. Posteriormente algunos de estos pacientes fallecieron, y al exámen neuropatológico se pudo comprobar que la gran mayoría de los depósitos de A β habían desaparecido, más aún varios pacientes a los cuales se les suspendió la inmunización, generaron anticuerpos contra el péptido amiloide, indicando que la inmunización contra el A β cumplió al menos parcialmente el propósito para el que fue diseñada. Así las cosas la potencial eficacia de utilizar el sistema inmune contra los agregados de amiloide intracerebrales no ha sido abandonada, y nuevos antígenos están siendo desarrollados para tratar de disminuir una respuesta inmune excesiva, que sea capaz de además de eliminar las placas amiloideas, pero no tenga efectos inflamatorios colaterales.

Lo que se investiga hoy



Lo que se investiga hoy

Nuevas neuronas como terapia en las enfermedades neurodegenerativas

Desde hace algún tiempo se sabe que hay una producción constante de nuevas neuronas (células madres) en diferentes áreas cerebrales tanto del animal adulto como del animal viejo. Los datos más consistentes se han obtenido en el hipocampo de roedores, aun cuando también el fenómeno de neurogénesis se ha observado en áreas corticales de asociación. La producción de neuronas nuevas en el hipocampo parece estar relacionada con el aprendizaje y la riqueza sensorial y motora del medio ambiente del animal. Aún cuando no se ha determinado la funcionalidad de estas nuevas neuronas, se ha revelado que ellas en el cerebro adulto son capaces de emitir brotes axonales hacia los lugares de comunicación entre neuronas ya formadas, lo que sugiere que deben participar en la función hipocámpica normal. Estudios recientes (Febrero del 2007) muestran que el cerebro humano también produce neuronas nuevas, este trabajo de investigadores neozelandeses y suecos han generado gran interés. En efecto, neuroblastos humanos generados en la zona subventricular migran a través de un flujo migratorio rostral hacia el bulbo olfatorio, donde llegan a ser neuronas maduras, este comportamiento es similar al que ocurre en roedores. Esto muestra que la tanto la presencia como la función de la neurogénesis en el adulto, es conservada entre los mamíferos inferiores y los humanos.

La definición de la localización de las células madres en el cerebro adulto, así como su caracterización y regulación molecular permitirán activar y modular su diferenciación hacia las células que se necesiten y donde se necesiten. Esto debiera permitir la generación de poblaciones precursoras inmortalizadas capaces de diferenciarse en múltiples células del sistema nervioso central *in vivo*, lo cual podría tener implicancias significativas para el tratamiento de las disfunciones neurales. Tales células se podrían manipular hacia un

linaje que sinteticen factores de interés y ser utilizadas en estrategias de trasplantes para reemplazar células que se pierden después de una lesión o enfermedad neurodegenerativa.

Recientemente, Leon Thal y Fred Gage de la Universidad de California en La Jolla, San Diego, California, han demostrado que la producción continua de la enzima colina acetiltransferasa por fibroblastos en el sistema nervioso, es capaz de mejorar la capacidad cognitiva en tests de memoria espacial. También se han iniciado estudios preliminares en seres humanos, utilizando la técnica de terapia génica con factores de crecimiento, en particular con el factor de crecimiento nervioso (NGF) el cuál estimula la función colinérgica, mejora la memoria y protege del amiloide en modelos animales. Thal y colaboradores, ya han realizado la fase 1 de un ensayo clínico con un pequeño número de pacientes con EA leve, a los cuales se les implantaron fibroblastos propios genéticamente modificados, para expresar NGF humano en sus cerebros. Después de 22 meses de seguimiento, la evaluación neuropsicológica sugiere mejoría en la capacidad cognitiva en el 90% de los pacientes involucrados. Actualmente los estudios se continúan en varios estados de USA.

El potencial de las células madres neurales parece ser más amplio del que inicialmente se pensó. Estas células pueden diferenciarse en neuronas después de eliminar los factores mitogénicos y en presencia de un sustrato adhesivo y suero. Las neuronas así obtenidas son GABAérgicas, en menor proporción colinérgicas y raramente dopaminérgicas. Sin embargo, en presencia de factores como el factor inhibidor de leucemia (LIF), estas células pueden diferenciarse a neuronas dopaminérgicas. Resumiendo, el estudio de las células madres del cerebro permitirá no sólo profundizar nuestros conocimientos básicos de la biología del tejido nervioso, sino que también abrirá las puertas a nuevas formas de reparar el cerebro dañado.

Bibliografía

- Avila, J., Lucas, J.J., Perez, M. and Hernandez, F. (2004) Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiological Reviews* **84**, 361-384.
- Bayer, T.A., Schafer, S., Simons, A., Kemmling, A., Kamer, T. et al. (2003). Dietary Cu stabilizes brain superoxide dismutase activity and reduces amyloid A β production in APP23 transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **100**, 14187-14192.
- Bennett, D.A., Wilson, R.S., Schneider, J.A., Evans, D.A., Mendes de Leon, C.F. et al. (2003). Education modifies the relation of AD pathology to cognitive function in older persons. *Neurology* **60**, 1909-1915.
- Braak, H. and Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathology (Berlin)* **82**, 239-259.
- Cerpa, W., Varela-Nallar, L., Reyes, A.E., Minniti, A.N. and Inestrosa, N.C. (2005). Is there a role for copper in neurodegenerative diseases? *Molecular Aspects of Medicine* **26**, 405-420.
- Churcher, I. and Behr, D. (2005). γ -secretase as a therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease. *Current Pharmaceutical Design* **11**, 3363-3382.
- Cleary, J.P., Walsh, D.M., Hofmeister, J.J., Shankar, G.M., Kuskowski, M.A. et al. (2005). Natural oligomers of the amyloid- β protein specifically disrupt cognitive function. *Nature Neuroscience* **8**, 79-84.
- Colombres, M., Sagal, J.P., and Inestrosa, N.C. (2004). An overview of the current and novel drugs for Alzheimer's disease with particular reference to anti-cholinesterase compounds. *Current Pharmaceutical Design* **10**, 3121-3130.
- Curtis, M.A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M.F., Zetterstrom, M. et al. (2007). Human Neuroblasts Migrate to the Olfactory Bulb via a Lateral Ventricular Extension. *Scienceexpress* (www.sciencexpress.org), 15 February Page 1/10.1126science. 1136281.
- De la Fuente-Fernández, R. (2006). Impact of Neuroprotection on Incidence of Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* (On line, www.plosone.org).
- Dinamarca, M.C., Cerpa, W., Garrido, J., Hancke, J.L. and Inestrosa, N.C. (2006). Hyperforin prevents β -amyloid neurotoxicity and spatial memory impairments by disaggregation of Alzheimer's amyloid- β deposits. *Molecular Psychiatry* **11**, 1032-1048.
- Elias, M.F., Elias, P.K., Sullivan, L.M., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B. (2003). Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. **27**, 260-268.

- Farias GG, Godoy JA, Ávila J, Fisher A, and Inestrosa NC (2004). M1 muscarinic receptor activation protects neurons from β -amyloid toxicity. A role for Wnt signaling pathway. *Neurobiology of Disease* **17**, 337-348.
- Farias GG, Vázquez MC, Ávila J, Amitai G, and Inestrosa NC (2005). The anti-inflammatory and cholinesterase inhibitor bifunctional compound Ibutropen-Prostigmine protects from β -amyloid neurotoxicity by acting on Wnt signaling components. *Neurobiology of Disease* **18**, 176-183.
- Farris, W., Mansourian, S., Chang, Y., Lindsley, L., Eckman, E.A. et al. (2003). Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid β -protein, and the β -amyloid precursor protein intracellular domain *in vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **100**, 4162-4167.
- Folstein, M., Folstein, S. and McHugh, P.R. (1975). Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* **12**, 189-198.
- Galli, R., Pagano, S.F. and Gritti, A.L. (2000) Regulation of neuronal differentiation in human CNS stem cell progeny by leukemia inhibitory factor. *Developmental Neuroscience* **22**, 86-95.
- Ganguli, M., Dodge, H.H., Shen, C. and DeKosky, S.T. (2004). Mild cognitive impairment, amnesic type. An epidemiologic study. *Neurology* **63**, 115-121.
- Glenner, G.G. and Wong, C.W. (1984). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communication* **120**, 885-890.
- Goedert, M., Spillantini, M.G., Jakes, R., Crowther, R.A. and Klug, A. (1996). Molecular dissection of the neurofibrillary lesions of Alzheimer's disease. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* **61**, 565-573.
- Gustafson, D., Rothenberg, E., Blennow, K., Steen, B. and Skoog, I. (2003). An 18 year follow up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Archives of Internal Medicine* **163**, 1524-1528.
- Hardy, J. and Selkoe, D.J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* **297**, 353-356.
- Honing, L.S., Kukull, W. and Mayeux, R. (2005). Atherosclerosis and AD: analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center. *Neurology* **64**, 494-500.
- Hooper, C., Markevich, V., Plattner, F., Killick, R., Schofield, E. et al. (2007). Glycogen synthase kinase-3 inhibition is integral to long-term potentiation. *European Journal of Neuroscience* **25**, 81-86.
- Inestrosa, N.C., Urrea, M.S., Scheu, J., Farias, G.G., Fisher, A. et al. (2005). Activation of Wnt Signaling Protects from Amyloid- β -peptide Neurotoxicity. In "*Recent Progress in Alzheimer's and Parkinson's Disease*", (Hanin, I.,

Cacabelos, R., and Fisher, A. Eds.), Chapter 45, pp. 355-362, Taylor & Francis Group, London and New York.

Inestrosa, N.C., Farias, G. and Colombres, M. (2006). Glycogen Synthase Kinase 3 β (GSK-3 β) A Key Signaling Enzyme: A Developmental Neurobiological Perspective. In "**Glycogen Synthase Kinase (GSK-3) and Its Inhibitors**", (Martinez, A., Castro, A. and Medina, M. Eds.), Chapter 2, pp. 25-43, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, USA.

Inestrosa, N.C., Alvarez, A., Pérez, C., Moreno, R., Vicente, M. et al. (1996). Acetylcholinesterase accelerates assembly of amyloid- β -peptides into Alzheimer's amyloid fibrils: Possible role of the peripheral binding site of the enzyme. *Neuron* **16**, 881-891.

Inestrosa, N.C., Godoy, J.A., Quintanilla, R.A., Koenig, C.S. and Bronfman, M. (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is expressed in hippocampal neurons and its activation prevents beta-amyloid neurodegeneration: Role of Wnt signaling. *Experimental Cell Research* **304**, 91-104.

Inestrosa, N.C., Reyes, A.E., Chacon, M.A., Cerpa, W., Villalón, A. et al. (2005). Human-like rodent amyloid- β -peptide determines Alzheimer pathology in aged wild-type Octodon degu. *Neurobiology of Aging* **26**, 1023-1028

Inestrosa N.C., Cerpa, W. and Varela-Nallar, L (2005). Copper brain homeostasis: role of amyloid precursor protein and prion protein. *IUBMB Life* **57**, 645-650.

Janson, J., Laedtke, T., Parisi, J.E., O'Brien, P., Petersen, R.C. et al. (2004). Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer's disease. *Diabetes* **53**, 474-481.

Jellinger, K.A. (2004). Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* **75**, 511-512.

Li, H-L., Wang, H-H., Liu, S-J., Deng, Y-Q., Zhang, Y-J. et al. (2007). Phosphorylation of tau antagonizes apoptosis by stabilizing β -catenin, a mechanism involved in Alzheimer's neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA. Early Edition*, published on line pp1-6., www.pna.org/cgi/doi/10.1073/pnas.060930310.

Luchsinger, J.A., Tang, M.X., Shea, S., Mayeux, R. (2004). Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* **63**, 1187-1192.

Martins, I.J., Hone, E., Foster, J.K., Sunram-Lea, S.I., Gnjec, G. et al. (2006). Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. *Molecular Psychiatry* **11**, 721-736.

Masters, C.L., Simms, G., Weinman, N.A., Multhaup, G., McDonald, B.L. and Beyreuther, K. (1985). Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **82**, 4245-4249.

- Maynard, C.J., Bush, A.I., Masters, C.L. Cappai, R. and Li, Q-X.** (2005). Metals and amyloid- β in Alzheimer's disease. *International Journal of Experimental Pathology* **86**, 147-159.
- Miranda, S., Opazo, C., Larrondo, L.F., Leighton, F. and Inestrosa, N.C.** (2000). The role of oxidative stress in the toxicity induced by amyloid β -peptide in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology* **62**, 633-648.
- Mirra, S.S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S.M., Crain, B.J. et al.** (1991). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* **41**, 479-486.
- Morgan, C., Colombres, M., Nunez, M.T. and Inestrosa, N.C.** (2004). Structure and function of amyloid in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology* **74**, 323-349.
- Morris, J.C. and Price, J.L.** (2001). Pathologic correlates of non-demented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience* **17**, 101-118.
- Opazo, C., Huang, X., Cherny, R.A., Moir, R.D., Roher, A.E. et al.** (2002). Metalloenzyme-like activity of Alzheimer's disease β -amyloid: Cu-dependent catalytic conversion of dopamine, cholesterol and biological reducing agents to neurotoxic H_2O_2 . *Journal of Biological Chemistry* **277**, 40302-40308.
- Ostenfeld, T. and Svendsen, C.N.** (2003). Recent advances in stem cell neurobiology. *Advances in Techniques in Standard Neurosurgery* **28**, 3-89.
- Phinney, A.L., Drisaldi, B., Schmidt, S.D., Lugowski, S., Coronado, V. et al.** (2003). In vivo reduction of amyloid- β by a mutant copper transporter. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **100**, 14193-14198.
- Pizzo, D.P., Coufal, N.G., Lortie, M.J., Gage, F.H. and Thal L.J.** (2006). Regulatable acetylcholine-producing fibroblasts enhance cognitive performance. *Molecular Therapy* **13**, 172-182.
- Price, J.C., Klunk, W.E., Lopresti, B.J., Lu, X., Hoge, J.A. et al.** (2005). Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *Journal of Cerebral Flow and Metabolism* **25**, 1528-1547.
- Quintanilla RA, Munoz FJ, Metcalfe MJ, Godoy JA. and Inestrosa NC** (2005). Trolox and 17β -estradiol protect against amyloid β -peptide neurotoxicity by a mechanism that involves modulation of the Wnt signaling pathway. *Journal of Biological Chemistry* **280**, 11615-11625.
- Reyes AE, Chacon MA, Dinamarca MC, Cerpa W. and Inestrosa NC** (2004). Acetylcholinesterase-A β complexes are more toxic than A β fibrils in rat hippocampus: effect on rat β -amyloid aggregation, laminin expression, reactive astrogliosis, and neuronal cell loss. *American Journal of Pathology* **164**, 2163-2174.

- Risner, M.E., Saunders, A.M., Altman, J.F.B., Ormandy, G.C., Craft, S.** et al. (2006) Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *The Pharmacogenomics Journal* **6**, 246-254.
- Rogaeva, E.** et al (2007).The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nature Genetics* (On line **14** January).
- Rosales-Corral, S., Tan, D.X., Reiter, R.J., Valdivia-Velazquez, M., Acosta-Martinez, J.P.** et al. (2004). Kinetics of the neuroinflammation-oxidative stress correlation in rat brain following the injection of fibrillar amyloid- β onto the hippocampus in vivo. *Journal of Neuroimmunology* **150**, 20-28.
- Roses, A.D.** (1996). Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annual Review of Medicine* **47**, 387-400.
- Santos, M.J., Quintanilla, R.A., Toro, A., Dinamarca, M.C. and Inestrosa, N.C.** (2005). Peroxisomal Proliferation Protects From β -Amyloid Neurodegeneration. *Journal of Biological Chemistry* **280**, 41057 - 41068.
- Scarmeas, N. and Ster, Y.** (2004). Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Current Neurology and Neuroscience Report* **4**, 374-380.
- Schenk, D.** (2002). Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nature Review Neuroscience* **3**, 824-828.
- Selkoe, D.J.** (2002). Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* **298**, 789-791
- Soto, C., Castaño, E., Frangione, B. and Inestrosa, N.C.** (1995). The α -helical to β -strand transition in the amyloid-terminal fragment of the amyloid β -peptide modulates amyloid formation. *Journal of Biological Chemistry* **270**, 3063-3067.
- Spector, A., Thorgripsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S.** et al. (2003) Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomized controlled trial. *British Journal of Psychiatry* **183**, 248-254.
- Terry, R.D. and Katzman, R.** (2001) Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiology of Aging* **22**, 347-380.
- Tuszynski, M.H., Thal, L., Pay, M., Salmon, D.P., Bakay, R.** et al. (2005). A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nature Medicine* **11**, 551-555.
- Verghese, J., Lipton, R.B., Katz, M.J., Hall, C.B., Derby, C.A.** et al. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *New England Journal of Medicine* **348**, 2508-2516.

von Bernhardt, R., Alarcón, R., Mezzano, D., Fuentes, P. and Inestrosa, N.C. (2005). Blood cells cholinesterase activity in early stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders* **19**, 204-212.

Wang, J., Ho, L., Zhao, Z., Seror, L., Humala, N. et al. (2006). Moderate consumption of Cabernet Sauvignon attenuates A β neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* **20**, 2313-2320.

Watson, G.S. and Craft, S. (2003). The role of insulin resistance in pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs* **17**, 27-45.

Watson, G.S., Cholerton, B., Reger, M.A., Baker, L.D., Plymate, S.R. et al. (2005). Preserved cognition during rosiglitazone treatment in early Alzheimer's disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry* **13**, 950-958.

Wolozin, B., Brown, J., Theisler, C. and Silberman, S. (2004). The cellular biochemistry of cholesterol and statins: insights into the pathophysiology and therapy of Alzheimer's disease. *CNS Drug Review* **10**, 127-146.

Zerbinatti, C.V. and Bu, G. (2005). LRP and Alzheimer's disease. *Review in Neuroscience* **16**, 123-135.

Zhu, X., Lee, H.G., Avila, J., Perry, G. and Smith, M. (2005). Oxidative imbalance in Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology* **31**, 205-217.

Anexo

Etapas del Alzheimer

Fase inicial, esta se destaca por una falla en la memoria; las alteraciones neuropatológicas se localizan, principalmente, en el hipocampo. Es la fase más crítica de todas, en efecto, los síntomas iniciales son estoicamente soportados y poco comprendidos. Es importante que los síntomas iniciales sean valorizados, para poder establecer un diagnóstico presunto lo más precozmente posible. Esta fase dura alrededor de tres años. El comienzo de las alteraciones es lento y los pacientes, en especial en los de buen nivel intelectual y social, se adaptan a determinadas deficiencias con alguna facilidad, permitiendo que no se perciban o no se valoricen por los demás las alteraciones que presentan.

La primera y más característica señal del inicio de la enfermedad se relaciona con las alteraciones en la memoria reciente. Estas no son constantes y se presentan como aparentes fallas de memoria que se repiten con frecuencia variable, sin constancia, lo que preocupa y angustia, tanto al enfermo como al medio que lo rodea. En esta **fase inicial** también se presentan algunos episodios de desorientación espacial, particularmente en lugares desconocidos, pudiendo también ocurrir alteraciones en la orientación temporal y en el lenguaje. Las variaciones del comportamiento acostumbran a acompañar esta evolución y, lenta y gradualmente, se va produciendo un cambio en el patrón habitual del comportamiento.

Se piensa que la aparición de la EA enfatiza las características de la personalidad previa, las no aparentes. Dos tipos de conductas son bastante conocidas: una, la apatía, la pasividad y el desinterés; la otra, la irritabilidad, el egoísmo, la intolerancia y la agresividad. Individuos gentiles se tornan rudos y agresivos, egoístas y obstinados, desagradables e inflexibles. En la **fase inicial**, el ambiente también ha sido relacionado con los estados depresivos. Las alteraciones de la memoria y de la orientación espacial causan *estados depresivos* que se manifiestan por apatía y desinterés en las tareas y actividades que se han estado desarrollando de forma normal en el pasado reciente. Esta alteración del estado de ánimo ha sido asociada con la percepción que el individuo tiene de sus dificultades, que tienden a agravarse sin mejoría. El tratamiento de la depresión, con medicamentos,

mejora sustancialmente el cuadro de demencia. Los síntomas más marcados de los estados depresivos son: apatía, agitación, alteración del sueño con insomnio y falta de apetito. La hipocondría también se agrava en pacientes con EA en su fase inicial. Pasan a valorizar más su propio cuerpo y hacen una verdadera peregrinación por los consultorios médicos con quejas vagas e inconsistentes.

Las alteraciones del comportamiento y la conducta se relacionan con el ambiente, o a los cambios bruscos de actitudes en situaciones estresantes. Como respuesta a estos estímulos, los pacientes reaccionan desproporcionadamente con relación al factor en sí, tornándose inquietos y llegando hasta a la agresión física. Esta fase es mucho más difícil para quien convive con el afectado, pues, en virtud del período de buena convivencia, buen desempeño social e intelectual y aparente buena salud física, las explosiones de ánimo o los cambios bruscos e inexplicables del comportamiento son altamente angustiantes. La dificultad de la comunicación y del lenguaje, también puede presentarse con problemas para encontrar las palabras adecuadas. La duración de las frases se altera y se presentan escollos con la gramática. Los disturbios del sueño, con inversión en los horarios, y las alteraciones con el pensamiento abstracto, pueden manifestarse ya en la fase inicial, marcando una frontera para la fase intermedia.

Fase Intermedia: se agregan defectos en el lenguaje y habilidades motoras complejas; el compromiso neuropatológico se expande a áreas de asociación tèmpero- parietal. Dura alrededor de cuatro años y se caracteriza por el agravamiento de los síntomas presentados en la fase inicial.

Aparece aquí la pérdida de la expresión oral, la escritura o las señales, y las capacidades de comprensión de la palabra escrita o hablada, sin alteraciones de los órganos vocales, también incapacidades para ejecutar movimientos apropiados para un determinado fin, sin que exista parálisis y la pérdida del poder de reconocimiento perceptivo sensorial tales como el auditivo, visual y táctil. Otra característica que marca esta fase es el inicio de las dificultades motoras. Se dice que estas alteraciones marcan la frontera que limita la fase intermedia con la inicial.

El caminar puede estar afectado con lentitud global de los movimientos, aumento del tono muscular, disminución de la masa muscular y consecuentes reflejos en la apariencia física. Las alteraciones

más comunes son: la disminución de los movimientos de los miembros superiores al andar y la inestabilidad postural. Las quejas del robo de objetos y de dinero, desorientación témporo-espacial total, dificultades para reconocer familiares, sospecha de conspiración para ser enviado a un asilo y la realización de actividades totalmente desprovistas de objetivos, son características de esta fase intermedia. Es común la presencia de delirios y alucinaciones en la mitad de los pacientes con demencia. La agitación sicomotora, alucinaciones y delirios se relacionan directamente con el grado de la demencia.

También está presente la repetición de frases y palabras sin interrupción y sin nexos. Las frases son cortas, incomprensibles y mal construidas. Se pierde la capacidad de leer o de entender lo que se le ha dicho o solicitado, sobre todo si los enfermos reciben órdenes complejas o preguntas con opción de respuestas. El paciente puede responder de modo afirmativo a una pregunta del tipo: ¿quiere una manzana?, pero encontrará dificultades en decidir si prefiere una manzana o una naranja. Sin intentar responder o descifrar el enigma que se le presenta, el paciente acostumbra a ignorar y continúa como si nada se le hubiese preguntado.

En los enfermos que padecen la EA la iniciativa está abolida y seriamente perjudicada. El paciente no acostumbra a preguntar o a solicitar objetos, cosas o ambos. El vocabulario esta la mayoría de las veces, limitado a pocas palabras y a medida que evoluciona hacia la fase final es más restringido, llegando a utilizar finalmente apenas las palabras básicas. En esta fase se desarrolla un gran sentimiento de posesión. La dificultad en aceptar nuevas ideas o cambios se traducen en la agitación psicomotora y en la agresividad. Se pierde la capacidad de cálculo, de juicio, y el pensamiento abstracto. La apatía y la pérdida de la afectividad también se manifiestan o se agravan.

La memoria de largo plazo también se afecta, y aparece la vagancia, por lo general, asociada a la confabulación (hablar solo). El acto de hablar sólo se ha explicado por algunos autores como una tentativa de mantener un nexo con la realidad a través de algunos antiguos recuerdos. Por otra parte, los individuos que padecen EA, pueden perderse dentro de la propia casa, cuando su concentración y su orientación en el tiempo y en el espacio están ya bastante afectadas. Las tareas solicitadas de manera verbal son difícilmente atendidas. Ya el paciente se encuentra en total estado de dependencia, y necesita de cuidados diurnos. En algunos casos pueden realizar de-

terminadas tareas extremadamente simples, pero son incapaces de sobrevivir sin ayuda.

Fase avanzada: postrado en cama; compromiso neuropatológico más extenso.

En esta fase la memoria anterior está bastante afectada y a veces comprometida en su totalidad. La capacidad intelectual y la iniciativa se presentan seriamente dañadas o deterioradas en su integridad. Son también características de esta etapa: el estado de apatía y postración, el confinamiento en una cama, la incapacidad de expresarse a través de la palabra o gestos y, en especial, la incapacidad de sonreír.

Las alteraciones neurológicas se agravan: la rigidez aumenta de manera considerable y los movimientos son lentos y a veces estereotipados. Las convulsiones, así como la aparición de temblores y de movimientos involuntarios, también son más frecuentes en esta fase. En el caso de aquellos individuos que aún poseen alguna reserva motora, ocurren con mayor frecuencia accidentes debido a fracturas. No reconocen a las personas más cercanas, e incluso pueden no reconocerse a sí mismos cuando se les coloca frente a un espejo.

La indiferencia al ambiente y a todo lo que está cerca, alternada con un alto grado de agitación sicomotora y la aparición de incontinencia urinaria y fecal traen consigo, una gran carga en los cuidados. El paciente se hace totalmente dependiente. Pueden comer compulsivamente grandes cantidades de alimento, y aparecen las úlceras por presión, como consecuencia de largos períodos de tiempo en cama. De modo invariable el paciente va camino a un estado de postración total con sus previsible complicaciones, marcando la transición para la fase terminal.

Fase Terminal: Se caracteriza por restricciones al movimiento, prácticamente durante todo el tiempo. Los enfermos con EA terminan por adoptar la posición fetal. Las contracturas de los miembros inferiores se tornan inextensibles e irrecuperables. Los miembros superiores adoptan una posición junto al tórax, y la cabeza pende en dirección al pecho. La columna también se flexiona, adoptando una posición conocida como posición fetal.

Pueden surgir lesiones en las palmas de las manos, por compresión de éstas debido a la flexión de los dedos; grandes escaras, localizadas en las regiones laterales, como asimismo, en los pabellones

auriculares; total indiferencia al medio externo (sólo responden a estímulos dolorosos); mutismo y estado vegetativo. Se alimentan por succión, siendo muchas veces necesario el uso alternativo de alimentación por sonda. En la mitad de los casos la muerte sobreviene en un año, debido a procesos infecciosos cuyos focos preferenciales son el urinario y el pulmonar.

Extraído del Libro “*Alzheimer: Un Manual para el Cuidador*”, de los autores Pedro Paulo Marín, Rosita Kornfeld y Nivaldo C. Inestrosa. Ediciones Pontificia Universidad Católica de Chile, 2003.



CENTRO DE REGULACIÓN CELULAR Y PATOLOGÍA (CRCP)

El Centro de Regulación Celular y Patología CRCP-Biomedicina, ubicado en la Facultad de Ciencias Biológicas del Campus Casa Central de la Pontificia Universidad Católica de Chile, fue creado en 1999 como proyecto de investigación financiado por FONDECYT, orientado a desarrollar investigación en áreas prioritarias en el país (iniciativa FONDAP).

Los objetivos del centro incluyen:

- Generar conocimiento de fenómenos celulares y moleculares que constituyen los fundamentos de los procesos patológicos.
- Fortalecer los esfuerzos de los investigadores en sus respectivas áreas, promover colaboraciones complementarias y el intercambio de conocimiento y recursos experimentales.
- Aumentar en cantidad y calidad los recursos humanos calificados en el campo de las ciencias biológicas en Chile.
- Incorporar y hacer accesible la más avanzada tecnología para la elucidación de procesos moleculares, celulares y patológicos.
- Organizar cursos, conferencias y reuniones científicas para difundir el conocimiento y facilitar el contacto entre los científicos en formación, y las principales líneas de investigación tanto nacionales como internacionales.

La enfermedad de Alzheimer es la cuarta causa de muerte en el mundo moderno. Esta enfermedad fue descrita en 1907, sin embargo, aún no se sabe como prevenirla o curarla.

Hemos querido entregar a nuestros lectores una visión amplia pero relevante de los distintos aspectos asociados a la enfermedad de Alzheimer, incluyendo posibles estrategias de cómo combatir el avance de esta devastadora dolencia.

Revisaremos por ejemplo los principales cambios a nivel conductual y de memoria, pasando por las alteraciones cerebrales, incluyendo las estrategias utilizadas en el pasado junto a las nuevas y prometedoras alternativas futuras, las cuales involucran, entre otras, la ingeniería genética, la utilización de vacunas y las células madres.

En este texto hemos intentado profundizar en los diversos aspectos del Alzheimer manteniendo un lenguaje sencillo, todo ello con el objetivo de llegar a todos los que se motiven por conocer acerca de esta enfermedad.

