

La búsqueda de causas y tratamientos en la enfermedad de Alzheimer

Gerardo Heinze*

Summary

Alzheimer disease occurs in most patients with demential symptomatology.

The deterioration of the mental functions is different from the one observed in the normal aging process. Various hypotheses have been made regarding its pathophysiology but the most important ones are the amyloid toxicity and the presence of the neurotoxic free radicals. The genotype for Apolipoprotein E and the form of the allele beta-4 are important risk factors.

Besides analyzing these hypotheses, its symptomatology and its relation with recent brain-image data were also analyzed.

The author discusses the ongoing therapeutic resources, and describes the most important lines of investigation and the most recent projects on neural regeneration.

Key words: Alzheimer's Disease, dementia, genetic hypotheses, imageneology.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer aqueja a muchos de los pacientes con sintomatología demencial. El deterioro de las funciones mentales que provoca es diferente del que se observa en el proceso del envejecimiento normal. Se han planteado varias hipótesis sobre su patofisiología, destacando la relativa a la toxicidad amiloide y la que concierne a la presencia de radicales libres neurotóxicos. Un factor de riesgo importante es el genotipo para la Apolipoproteína E y la forma del alelo beta-4. Se analizan, además de las hipótesis mencionadas, la sintomatología y su relación con los datos recientes de la imagenología. Además de revisar los recursos terapéuticos con los que se cuenta en la actualidad, el autor describe las principales líneas de investigación y los proyectos en curso sobre la regeneración neuronal.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, demencia, hipótesis genéticas, imagenología.

Durante la pasada década fuimos testigos de importantes avances en la neurobiología y en el tratamiento de las demencias, sobre todo de la Enfermedad de Alzheimer, que aqueja a la mayoría de los pacientes que presentan sintomatología demencial.

*Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco. 14370. México, D.F. Tel.: (525)655-28-11 y Fax (525)655-04-11

Hoy día, en Japón y en los Estados Unidos, 13 % de la población es mayor de 65 años, y en países como Suecia, Noruega e Inglaterra este porcentaje llega a ser de entre 16 y 18 %. Como la fertilidad sigue bajando, principalmente en los países del primer mundo, se calcula que para el año 2 025, Japón tendrá dos veces más viejos que niños, lo que traerá profundas consecuencias socioeconómicas y culturales.

Cerca del 20 % de los casos de demencia se presentan durante la Enfermedad de Parkinson y durante un proceso vascular del tipo de demencia multi-infarto.

Otro 15 % de las demencias se debe a las Enfermedades de Huntington, de Pick y de Creutzfeldt-Jakob, así como a otros trastornos; el 65 % restante corresponde a la Enfermedad de Alzheimer.

No hay duda que la naturaleza y el curso del deterioro de la memoria, del lenguaje y del razonamiento que presentan los pacientes con Enfermedad de Alzheimer, son distintos de aquellos relacionados con el envejecimiento normal, aunque el diagnóstico definitivo sólo se puede establecer en la autopsia, donde se observa una pérdida neuronal de, por lo menos, 30 % en la región neocortical aunado a los depósitos amiloides extravasculares y redes neurofibrilares. El diagnóstico clínico se hace por exclusión después de un estudio exhaustivo.

Hay varias hipótesis sobre la patofisiología de la Enfermedad de Alzheimer; entre las que se cuentan:

1. La hipótesis de la toxicidad amiloide y
2. La hipótesis de los "radicales libres".

La primera señala que se forman depósitos intra y extracelulares de una proteína filamentosa, llamada péptido β amiloide, que conforman las llamadas "placas seniles" (7). Su densidad está en relación con el deterioro cognoscitivo. La acumulación de esta proteína activa la inflamación del tejido circundante (5). Esta alteración por sí sola, asociada con la neurotoxicidad directa de la proteína β amiloide, daña las neuronas locales, ocasionando la pérdida de las sinapsis y una disminución de la concentración de múltiples neurotransmisores.

Los estudios sobre el modelo genético, neuropatológico y transgénico en animales sugieren que la acumulación de proteína β amiloide es un factor necesario para inducir la Enfermedad de Alzheimer.

También se ha sugerido que se debe a la mutación del gen de la proteína precursora amiloide, identificado en el cromosoma 21, sobre todo cuando hay antecedentes familiares de Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (9).

La hipótesis de los radicales libres postula la neurotoxicidad por daño oxidativo. Esta se puede prevenir administrando altas dosis de vitamina E (con acción antioxidante) para preservar el endotelio cerebrovascular (8).

Uno de los factores de riesgo más comunes en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer, es el genotipo para la Apolipoproteína E y, específicamente, la forma del alelo β -4. Actualmente se emplea ya la determinación de la Apolipoproteína E para evaluar el riesgo que corren los familiares no afectados de desarrollar la enfermedad. Actualmente sabemos que el gene de la Apolipoproteína E-4 es responsable sólo del 10 % de los casos de la Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (2). Recientemente, otros autores han encontrado defectos en dos genes mitocondriales que codifican para la citocromo oxidasa, enzima importante para el metabolismo del oxígeno, que están involucrados entre el 60 y el 70 % de los casos de la Enfermedad de Alzheimer (4).

Aun antes de que se presenten los síntomas, en las imágenes de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y de la Tomografía por Fotón Único (SPECT), se pueden observar algunos cambios, como la atrofia, la disminución del riego sanguíneo y el consumo de energía.

Las alteraciones iniciales aparecen en la corteza parietal superior, en los lóbulos temporales y en el hipocampo.

La hipótesis de la "reserva cerebral" postula que en los individuos inteligentes con un alto nivel educativo, el diagnóstico se hace tardíamente. Esto nos indica que los cerebros que han desarrollado un intenso trabajo intelectual, deben estar muy deteriorados antes de presentar los síntomas demenciales, ya que las áreas no afectadas compensan aquellas con pérdida neuronal.

Nuevas direcciones sobre la regeneración neuronal cerebral

Los neurobiólogos han comprobado durante mucho tiempo que es imposible reemplazar las células cerebrales que mueren, ya sea por una enfermedad o por el paso del tiempo. Pero dos investigaciones recientes han dado nuevas esperanzas de revertir algún día esta afirmación.

El primer grupo independiente de investigadores, de Harvard y del NINDS, aisló una célula humana que parece ser la primera que puede diferenciarse de todos los tipos de células que se encuentran en el cerebro: las llamadas células progenitoras (1).

Otro grupo de investigadores de Suecia y de los Estados Unidos de Norteamérica, encontró una pequeña área del cerebro humano que sigue produciendo nuevas células hasta edades avanzadas.

Estas dos líneas de investigación no han sido biológicamente sorprendidas, ya que en los animales adultos de experimentación, también se han observado las células neuronales progenitoras y el nacimiento de nuevas neuronas.

Lo más importante es haber podido identificar este hallazgo en los seres humanos, lo cual tiene importantes implicaciones en el futuro tratamiento de algunas enfermedades, como la de Parkinson y la de Alzheimer.

El reemplazamiento de las células cerebrales parece presentarse tanto en las personas adultas como en los animales adultos, lo que puede llegar a ser en el futuro una forma de tratamiento para encauzar la regeneración celular en las áreas cerebrales dañadas por los trastornos degenerativos, como la Enfermedad de Alzheimer.

¿Cuáles son los recursos terapéuticos?

La reducción de la función colinérgica ha sido el centro de atención para desarrollar estrategias terapéuticas para los pacientes que tienen esta enfermedad tan discapacitante.

Desde la aparición del primer fármaco (tacrina), todos los demás actualmente disponibles (el donepecilo y la rivastigmina) inhiben la enzima acetilcolinesterasa, preservando la actividad de la acetilcolina circulante, que desempeña un papel importante en los procesos de la memoria y el aprendizaje.

Recientemente se ha reconocido la importancia que tienen los receptores nicotínicos, así como su influencia en las funciones superiores, como el aprendizaje y la memoria.

La investigación en animales de laboratorio ha demostrado que después de un tratamiento nicotínico mejora el aprendizaje y la memoria. Este tratamiento induce la liberación de varios neurotransmisores (acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina, GABA y glutamato) por la estimulación de los receptores nicotínicos presinápticos.

Actualmente se llevan a cabo estudios combinados de agonistas nicotínicos e inhibidores de la colinesterasa con el objeto de observar un posible efecto aditivo y, a la vez, neuroprotector, administrando ambos fármacos a largo plazo.

En la búsqueda desesperada para prevenir la Enfermedad de Alzheimer se han propuesto otros tratamientos alternos, como la administración de ginkgo biloba, que tiene altas concentraciones de vitamina E y actúa como antioxidante, por lo que mejora la concentración y la memoria de los pacientes.

Recientemente se ha encontrado en estudios epidemiológicos, con un periodo de observación de 5 a 15 años, que en las mujeres menopáusicas que han recibido estrógenos, la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer ha sido menor (6,11).

¿La terapia genética es una alternativa?

El campo de la terapia genética se considera como la tercera era de la medicina. Hasta ahora, cerca de 2,500 pacientes han recibido un tratamiento génico, pero ninguno de ellos se ha beneficiado mayormente. Igual que los que investigan a los criminales, los científicos deberán encontrar cuál es el gene criminal, cómo lo pueden apresar y cómo pueden rehabilitarlo o reemplazarlo. Lo difícil es encontrar cuál de los más de 100,000 genes del cuerpo humano es el culpable de la muerte celular.

Se han desarrollado varias técnicas, pero actualmente están a nivel experimental y son poco satisfactorias.

Los genes que controlan el envejecimiento se encontraron en un helminto y en una levadura. En el Centro Médico de Louisiana se identificaron nueve genes que influyen en el espectro vital (envejecimiento) de ciertas levaduras.

Dos de los principales genes que regulan el ciclo vital de la levadura se conocen como RAS-1 y RAS-2. Estos ayudan a regular el equilibrio interior de la energía y se denominan "homostásicos".

El RAS-1 parece acortar el ciclo vital, mientras que el RAS-2 lo alarga. Cuando se manipula el gene RAS-2 para que produzca más proteína de la normal, se aumenta el ciclo vital de la célula.

Algunos investigadores de Harvard han encontrado en sus experimentos con roedores, que una dieta con 50 % menos de las calorías ingeridas normalmente, habían alargado su ciclo vital entre 25 y 40 %. Además, afirman que hay interrelación entre el envejecimiento y la actividad del receptor insulínico. Esto nos señala que el metabolismo de la glucosa interviene en el proceso del envejecimiento (3).

El alargamiento de la vida depende del conocimiento de nuestros genes: de cómo funcionan y de cómo controlar deliberadamente su funcionamiento.

Las presenilinas

La causa más común de la Enfermedad de Alzheimer hereditaria de inicio temprano, son las mutaciones ocu-

rridas en dos genes localizados en los cromosomas 1 y 14, que codifican para las proteínas íntimamente relacionadas, las llamadas "presenilinas" (12).

Los primeros estudios *in vitro*, señalan que estas presenilinas mutantes incrementan la formación del péptido amiloide, que es una forma altamente amiloidogénica que se encuentra en la membrana celular y es una proteína precursora amiloide, por la acción de tres proteínas conocidas como α , β y δ secretasa. Este hecho nos señala que la proteína amiloide precursora, que genera los depósitos amiloides, se presenta con una nueva acción enzimática de las presenilinas en la membrana celular.

Este nuevo descubrimiento puede ser uno de los objetivos en el diseño de nuevos fármacos con acción inhibitorio de la δ secretasa para disminuir la producción y depósito del péptido amiloide, que hasta ahora, es el principal responsable de la posible etiopatogenia de la Enfermedad de Alzheimer (10,13). En caso de contar con este nuevo fármaco estaríamos ante un nuevo tratamiento preventivo contra esta enfermedad irreversible.

Conclusión

Aunque los hallazgos biológicos, clínicos y terapéuticos de los últimos años han aportado beneficios a los seres humanos que padecen esta terrible enfermedad, es necesario contar con tratamientos más eficaces pero, sobre todo, con nuevos tratamientos de tipo preventivo.

REFERENCIAS

1. BARINAGA M: New leads to neuron regeneration. *Science*, 282:1018-1019, 1998.
2. BLACKER D, HAINES JL, RODES L: ApoE-4 and age of onset of Alzheimer's disease: The NIMH genetics initiative. *Neurology*, 48:139-147, 1997.
3. COWZIN J: How calorie diets may slow monkeys' aging. *Science*, 282:1018, 1998.
4. DAVIS RE, MILIER S, HERNSTALDT C y cols: Mutations in mitochondrial cytochrome C oxidase genes segregate with late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:4526-4531, 1997.
5. HULL M y cols: Interleukin-6-associated inflammatory processes in Alzheimer's disease: a new therapeutic options. *Neurobiol Aging*, 17:795-800, 1996.
6. KAWAS C y cols. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*, 48:1517-21, 1997.
7. LEVY-LAHAD, B TD: Genetic factors in Alzheimer's disease: a review of recent advances. *Ann Neurol*, 40:829-840, 1996.
8. MARKESBERRY WR: Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*, 23:134-147, 1997.
9. SHERRINGTON R y cols: Cloning of a gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375:754-760, 1995.
10. STRUHL G, GREENWALD I. Presenilin is required for activity and nuclear access of Notch in *Drosophila*. *Nature*, 8(398):522-5, 1999.
11. TANG MX y cols: Effects of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*, 348:429-32, 1996.
12. WOLFE MS y cols: Two membrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and δ -secretase activity. *Nature*, 8(398):518-22, 1999.
13. YE Y y cols: Neurogenic phenotypes and altered Notch processing in *Drosophila* presenilin mutants. *Nature*, 8(398):525-9, 1999.