

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA
 ISSN 0124-4108 Separata. Octubre de 2004
 Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia págs. 29-32

Francisco Lopera

Coordinador Grupo Neurociencias
 Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia
 E-mail: flopera@epm.net.co

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo descrito por Alois Alzheimer en 1907 que afecta hoy en día a 20 millones de personas en el mundo pero con una prevalencia que está en aumento en todo el mundo, debido a que se trata de una enfermedad dependiente de la edad y en casi todos los países, ésta ha aumentado de manera considerable en los últimos 100 años, lo que ha dado como efecto un incremento en los riesgos de padecer enfermedades degenerativas dependientes del envejecimiento. La enfermedad produce un derrumbe psíquico y físico que se inicia con trastornos de la memoria (fase amnésica) seguido por pérdida progresiva de las otras fun-

ciones mentales y de la personalidad (demencia), para terminar con el deterioro de las funciones físicas y vegetativas con pérdida de la marcha y del control de esfínteres.

Se caracteriza neuropatológicamente por dos marcadores: 1. las placas neuríticas que corresponden a depósitos extracelulares de proteína β -amiloide y reacción destructiva de procesos neuríticos vecinos. 2. Los ovillos neurofibrilares (ONF) que corresponden a lesiones de la citoarquitectura intracelular por hiperfosforilación de la proteína Tau. La interacción entre estos dos tipos de lesiones ha estado siempre en el centro del debate de la patogénesis de la enfermedad de Alzhei-

mer y ha dado lugar a dos escuelas: la Taoísta que piensa que el daño neurofibrilar es el evento fundamental de la enfermedad mientras los depósitos de β -amiloide corresponderían a un evento secundario y la escuela baptista por otro lado, que piensa que el evento central de enfermedad de Alzheimer es el depósito de β -amiloide y los ovillos neurofibrilares serían un evento secundario o independiente. Aunque el debate de estas dos posiciones continúa, hoy en día las investigaciones han aportado nuevos elementos al debate entre estas dos posiciones teóricas. Los depósitos de β -amiloide en los casos familiares de EA dependen de un mal corte de la Proteína precursora de amiloide (PPA) debido a mutaciones en el Gen que la codifica en el cromosoma 21 o de mutaciones en los genes de Presenilina 1 o Presenilina 2 en cromosomas 14 y 1 respectivamente. No se sabe la causa del mal corte de la PPA en el Alzheimer esporádico. Por otro lado, se conoce que mutaciones en el gen de la proteína TAU en el cromosoma 17 dan lugar a la producción de ovillos neurofibrilares que producen neurodegeneración y muerte celular en Demencias fronto-temporales. Ahora el problema consiste en comprender las relaciones entre la coexistencia de estos dos tipos de lesiones en la EA.

Las mutaciones en el gen de la PPA en ratones transgénicos producen depósitos de β -amiloide extracelular pero no degeneración neurofibrilar; mientras que las mutaciones

en el gen de la proteína TAU producen depósitos de ovillos neurofibrilares, pero no de β -amiloide. Los ratones transgénicos de mutaciones de PPA o de Presenilinas son modelos imperfectos de DTA porque no hacen degeneración neurofibrilar aunque sí producen los depósitos de amiloide pero sin mayor pérdida neuronal. Por el contrario, los transgénicos de TAU producen ovillos neurofibrilares y pérdida neuronal por neurodegeneración, aunque no hacen depósitos de β -amiloide (3). Los ratones transgénicos mixtos con una mutación en PPA y otra en TAU producen un modelo más cercano a la Enfermedad de Alzheimer ya que hacen tanto los ovillos neurofibrilares como los depósitos de β -amiloide, pero sin corona neurítica alrededor del corazón de la placa. La degeneración neurofibrilar es mucho más grave en el hipocampo y en el sistema olfatorio de los ratones bitransgénicos (PPA + TAU) que en los monotransgénicos de TAU. Esto sugiere que los depósitos de β -amiloide influyen de alguna manera la DNF (4). Por otro lado, cuando se inyecta β -amiloide en el cerebro de ratones transgénicos de TAU se produce un incremento dramático de degeneración neurofibrilar en la amígdala pero no en el hipocampo (1, 2). Esto significa que ambas deben coexistir para el diagnóstico de la EA y sin embargo, no colocalizan. Es decir el β -amiloide podría inducir la formación de ovillos neurofibrilares a distancia, pero no en el mismo lugar donde se forma

la placa. El β -amiloide parece que no es suficiente para producir neurodegeneración, mientras que los ONF sí la pueden producir. Todo parece indicar que el β -amiloide induce la producción de ONF que llevan a la muerte neuronal y neurodegeneración y ésta será más acentuada donde exista mayor densidad de ONF. Inhibiendo el β -amiloide podría impedirse la producción de Ovillos neurofibrilares y por tanto, la muerte neuronal. Si verdaderamente el ovillo neurofibrilar está influido directamente por el β -amiloide estaríamos a las puertas de encontrar una terapia muy eficaz para prevenir la enfermedad de alzheimer con el uso de la vacuna anti-amiloide.

Los ratones transgénicos han servido para ensayar nuevas posibilidades terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer tales como productos que inhiben la sobreproducción o la acumulación de β -amiloide, otros que inhiben la transformación y agregación fibrilar del amiloide, otros que pueden disolver los agregados insolubles de β -amiloide y más interesante aún, vacunas que no sólo impiden la formación y acumulación de placas, sino que las pueden barrer del tejido cerebral (5). Aunque estos ratones transgénicos no son un modelo perfecto del Alzheimer humano porque no desarrollan ovillos neurofibrilares, de todas formas están aportando interesantes conocimientos para el desarrollo de nuevas estrategias anti-amiloideas en el tra-

tamiento o posible prevención de la enfermedad de Alzheimer. Aunque el modelo de la Vacuna anti-amiloide fue muy exitoso en ratones no lo fue en los primeros humanos con enfermedad de Alzheimer. La aparición de encefalitis en algunos pacientes obligó a suspender la vacuna en humanos hasta tanto se comprenda y se controlen sus efectos secundarios. Mientras ello sucede, el tratamiento específico de la enfermedad de Alzheimer sigue centrado en el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa y en moduladores del glutamato. El modelo exitoso de tratamiento de la enfermedad de Parkinson proporcionando un medicamento que incremente los niveles del neurotransmisor deficiente, dopamina en la sustancia negra fue imitado en los intentos por mejorar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. En esta demencia los daños neuropatológicos empiezan por la región entorrinal e hipocampos donde predominan circuitos mediados por Acetil colina, neurotransmisor fundamental de la memoria. Los inhibidores de Acetil colinesterasa inhiben la enzima que degrada la acetil colina y produce un efecto de incremento de la disponibilidad de Acetil colina en la sinapsis. Aunque esta estrategia ha mostrado resultados positivos, retrasando los estados de dependencia no evita la enfermedad ni la puede detener. Existen evidencias de que existen otros neurotransmisores comprometidos en la enfermedad de Alzheimer; uno de ellos es el glutamato, neurotransmisor exi-

tatorio por excelencia del SNC. El hipocampo y la corteza cerebral tienen zonas con una alta densidad de receptores de glutamato. Los receptores del glutamato AMPA controlan la entrada de sodio a la célula, mientras que el receptor NMDA controla la entrada de calcio. Ambos receptores son muy dependientes del voltaje y además, existe franca disfuncionalidad cuando existe exceso o déficit de glutamato. En el cerebro de pacientes con Alzheimer se ha demostrado que existe una pérdida masiva de receptores de glutamato tanto en el hipocampo como en la corteza. Por otro lado, los excesos de glutamato producen sobreestimulación de los receptores y efectos de neurotoxicidad. Por esa razón

una segunda estrategia de tratamiento específico de la enfermedad de Alzheimer es el tratamiento con moduladores del glutamato como la memantina, molécula que ocupa el lugar del magnesio en el receptor NMDA haciéndolo más estable a los cambios de voltaje, pero sin impedir su actividad fisiológica. En algunos casos puede ser útil combinar estas dos estrategias de tratamiento en los pacientes con demencias. Sin embargo estos tratamientos aunque específicos siguen siendo paliativos, pero mientras se avanza en el desarrollo de tratamientos curativos, sólo disponemos de estas estrategias y de los tratamientos y cuidados no-farmacológicos.

Referencias bibliográficas

1. Gotz, J. (2001). Tau and transgenic animal models. Brain Res. Brain Res. Rev., 35, 266-286.
2. Gotz, J., Chen, F., van Dorpe, J., & Nitsch, R. M. (2001). Formation of neurofibrillary tangles in P301 tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. Science, 293, 1491-1495.
3. Lee, V. M. (2001). Biomedicine. Tauists and beta-aptists united-well almost! Science, 293, 1446-47.
4. Lewis, J., Dickson, D. W., Lin, W. L., Chisholm, L., Corral, A., Jones, G., Yen, S. H., Sahara, N., Skipper, L., Yager, D., Eckman, C., Hardy, J., Hutton, M., & McGowan, E. (2001). Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. Science, 293, 1487-1491.
5. Schenk, D Barbour R, Dunn W, et al: Immunization with amyloid- β -attenuates Alzheimer disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature 1999;400:173-177.