

¿Qué es la enfermedad de alzheimer?

Xavier Gironès
Arantxa Guimerà
Félix F. Cruz-Sánchez

Instituto de Ciencias
Neurológicas y
Gerontológicas,
Universitat
Internacional de
Catalunya

Correspondencia:
Félix F. Cruz-Sánchez
Instituto de Ciencias
Neurológicas
y Gerontológicas
Universitat Internacional
de Catalunya
Immaculada, 22
08017 Barcelona
E-mail: urenz@unica.edu

Introducción

La población envejece aceleradamente en los países desarrollados y cinco de cada cien personas mayores de 65 años sufren algún tipo de demencia^{1,2}. Este porcentaje aumenta progresivamente con la edad, superando el 20% en los individuos mayores de 80 años³. La enfermedad de Alzheimer (EA), por su alta incidencia poblacional, mantiene un protagonismo preocupante por sus implicaciones sociales, políticas y económicas, además del fuerte componente psicológico en los familiares de quien la padece.

La EA esta considerada como la principal causa de demencia y ésta, es la cuarta causa de muerte en países desarrollados⁴. Se define como un padecimiento neurodegenerativo del sistema nervioso central y se caracteriza por un deterioro progresivo de las funciones cerebrales superiores. Una consciencia notable del impacto social de la EA durante la última década ha llevado a grandes esfuerzos en la investigación con el fin de determinar la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, la causa de la EA no ha sido aún clarificada.

La demencia es un síndrome clínico, lo que implica que no existe una única explicación nosológica del mismo. La mayoría de los casos de EA son esporádicos, y un 5% tiene un patrón de herencia dominante (enfermedad de Alzheimer familiar: EAF).

Todos aquellos casos de edad avanzada (por encima de los 65 años) con demencia se engloban dentro de lo que se conoce como Demencia senil tipo Alzheimer (DSTA), ya que el substrato morfológico puede ser diferente. De todas maneras, se acepta como definición dos grupos de EA según la edad de inicio del cuadro clínico:

- Forma presenil o temprana (EA de inicio precoz): generalmente con agregación familiar;

comienza antes de los 65 años de edad y constituye el 5 al 10% de todos los casos.

- Forma senil o tardía (EA de inicio tardío): aparece después de los 65 años de edad; en su mayor parte esporádica, y representa entre el 90 y 95% de todos los casos.

Aún así, se discute si la EA de inicio precoz o la de inicio tardío se deben considerar como la misma enfermedad, aunque morfológicamente no presentan diferencias

En las formas familiares se han identificado diferentes genes cuyas mutaciones conducen a la acumulación del péptido β -amiloide ($A\beta$) involucrado en la fisiopatogenia de la enfermedad. Los genes descritos hasta el momento asociados como factor causal de la EAF son los siguientes a saber:

- Gen de la proteína precursora amiloide (PPA), localizado en el cromosoma 21.
- Gen de la presenilina 1 (PS1), localizado en el cromosoma 14.
- Gen de la presenilina 2 (PS2), localizado en el cromosoma 1.

Por otro lado, se ha descrito que el alelo e4 de la apolipoproteína E (ApoE), localizado en el cromosoma 19, es un potente factor de susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer en la forma esporádica. Así mismo, el colesterol, según decientos estudios, juega un papel importante en esta enfermedad.

El incremento de la población de edad avanzada en los últimos años y el probable incremento en el futuro, ha hecho que aumente, y aumentará, la incidencia de demencia en este grupo poblacional. La ausencia de marcadores biológicos específicos para determinar los tipos de demencia hacen que el diagnóstico neuropatológico después de la muerte sea crucial para determinar el diagnóstico definitivo de

un paciente que padece un síndrome neurológico de demencia.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de un síndrome demencial específico suele ser difícil de obtener durante la vida del paciente, por lo que es preciso efectuar un estudio anatomopatológico del tejido cerebral. Debido a la ausencia de marcadores específicos, el diagnóstico clínico del trastorno sigue siendo por lo tanto de exclusión. Los criterios expuestos en la cuarta edición del *“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association”* (DSM-IV)⁵ para el diagnóstico de la EA requiere el desarrollo de múltiples deficiencias cognitivas manifestadas:

- a. Deterioro en desenvolvimiento social u ocupacional y un declive de un nivel previo de la actividad habitual.
- b. Inicio gradual y un declive cognitivo continuo.
- c. Ausencia de otras condiciones que causan deficiencias progresivas de memoria y cognitivas o que se conocen como una causa de demencia.
- d. Las deficiencias no se desarrollan durante el curso del delirio.
- e. El trastorno no debe estar asociado a otra enfermedad neuropsiquiátrica.

No existen criterios de consenso universal para el diagnóstico de la EA. No obstante, muchos estudios y centros han aceptado los criterios establecidos por *“United States National Institute for Communicative Disorders and Stroke”* y *“The Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association”* (NINCDS-ADRDA)^{6,7}. Los criterios de NINCDS-ADRDA son similares y compatibles con los enumerados en la tercera edición del DSM⁸, con la excepción de que no se requiere un deterioro en la actividad funcional diaria para el diagnóstico. El informe define demencia como “la disminución de memoria y otras funciones cognitivas comparadas al nivel previo de función del paciente, determinado por anomalías observadas en examen clínico y pruebas neuropsicológicas.

El *“Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease”* (CERAD) ha realizado esfuerzos para estandarizar aún más las estrategias diagnósticas y de evaluación indicadas en el informe de la NINCDS-ADRDA⁹. Las instituciones que participaban enfocaron en la brevedad, fiabilidad inter-examinador y de las pruebas selectivas de estudios

clínicos y neuropsicológicos. Las series del CERAD miden las manifestaciones cognitivas primarias de la EA, tales como el lenguaje, la memoria y la praxia a lo largo de un espectro de la gravedad del trastorno y parece que se diferencia bien entre los sujetos normales y los pacientes con demencia leve a moderada.

Neuropatología

Patología macroscópica

Las alteraciones están tipificadas por atrofia generalmente simétrica y difusa de los giros cerebrales, que se evidencia en la disminución del espesor de las circunvoluciones, aumento en la profundidad de los surcos, dilatación del sistema ventricular y disminución del peso y volumen cerebral (existe una correlación negativa entre el peso del encéfalo y el tiempo de evolución de la enfermedad). La atrofia levemente asimétrica es menos frecuente.

La atrofia afecta a los lóbulos temporales (más frecuentemente), frontales, parietales u occipitales. El patrón de atrofia más común es el difuso, seguido por una combinación de atrofia fronto-temporal, frontal o temporal aisladas, y en menor proporción puede haber un compromiso parieto-occipital.

Secciones a través de los hemisferios cerebrales revelan un adelgazamiento de la lámina cortical y dilatación simétrica del sistema ventricular (hidrocéfalo “ex-vacuo”). Los ganglios basales, diencéfalo, mesencéfalo y el tronco cerebral no muestran anomalías notables. El cerebelo no muestra lesiones francas.

Patología microscópica

La patología microscópica incluye:

- Placas seniles (PS), (difusas y clásicas).
- Ovillos neurofibrilares (DNF).
- Hilos del neurópilo (HN).
- Pérdida neuronal y de sinapsis (degeneración neuronal).
- Depósitos de amiloide en el cerebro y vasos sanguíneos cerebrales y meníngeos.
- Degeneración gránulo-vacuolar en las células piramidales del hipocampo.
- Presencia de cuerpos de Hirano.
- Gliosis reactiva.

- Aumento de las células de la microglía.
- Alteraciones pseudo-espongiformes.

El hipocampo, el subíctulo, la amígdala y las áreas de asociación neocorticales muestran las alteraciones más graves. El hipocampo y la corteza del lóbulo temporal están casi siempre afectados y muestran un patrón topográfico del progreso que fue utilizado para definir varias etapas histopatológicas tempranas y tardías de la EA¹⁰. El núcleo basal de Meynert (área innominata) revela una predilección por la pérdida neuronal, formación de ovillos (degeneración neurofibrilar) y ausencia de placas seniles características.

Algunos estudios revelan que la progresión del deterioro cognitivo en la EA se debe principalmente a la pérdida de sinapsis, no encontrándose relación entre el número de placas seniles y el deterioro cognitivo.

Placas seniles (PSs)

Las placas son lesiones del neurópilo (entiéndase por neurópilo todo aquello que no es cuerpo celular ni vaso sanguíneo) de estructura esferoide que miden aproximadamente 20-100 μm de diámetro. Además de la proteína β -amiloide, se han detectado muchas sustancias en PSs, incluyendo amiloide sérico P así como varias proteínas de fase aguda, factores de complemento, proteoglicanos, apolipoproteína $\epsilon 4$, citoquinas y una proteína no caracterizada llamada NAC (componente no amiloide) que deriva de la sinucleína.

Se han descrito varios subtipos de placa en función del contenido relativo de amiloide, neuritas distróficas, células gliales o la presencia de capilar central¹¹⁻¹⁷: difusas, primitivas, clásicas (neuríticas) y quemadas.

Degeneración neurofibrilar (DNF)

La DNF está constituida por "filamentos helicoidales dobles" (FHD), los cuales están compuestos fundamentalmente por la proteína tau y neurofilamentos anormalmente fosforilados que corresponden a proteínas que forman parte del citoesqueleto neuronal normal¹⁸. En el proceso de fosforilación anormal de la proteína tau y su consiguiente transformación en FHD intervienen dos enzimas (hiperactivación de una quinasa e hipoactivación de una fosforilasa). La proteína tau hiperfosforilada conduce a un ensamblaje y desensamblaje alterado de los microtúbulos y también contribuye a una incorporación adicional de tau normal en filamentos anormales. La glucosilación no enzimática es otra vía que puede aumentar la fosforilación de tau anormal y la estabilización de fila-

mentos ensamblados de forma anormal. Esta vía parece contribuir de forma importante a la insolubilidad de la DNF.

Demencia senil "DNF predominante"

Existe un subgrupo pequeño de pacientes afectados con demencia (aproximadamente un 5%), o sin ella, los cuales exhiben alteraciones neuropatológicas caracterizadas por un número importante de ovillos neurofibrilares (ONs) en el hipocampo, pero sin PSs. Estos pacientes se clasifican como estadios límbicos avanzados en el sistema Braak & Braak, pero no cumplen con los requisitos para el diagnóstico de EA según el CERAD. La relación con la EA y la clasificación nosológica de esta variante no está resuelta aún.

La demencia "DNF predominante" afecta preferentemente a individuos de edad muy avanzada (>80 años) y tiene preferencia por las mujeres. Los casos típicos tienen afectación severa del hipocampo, amígdala, núcleo de Meynert y relativamente pocas alteraciones del neocórtex.

Placas y DNF sin demencia

La "reserva" aparentemente grande del cerebro puede tolerar varios grados de formación de DNF o PSs con un compromiso funcional mínimo o indetectable. Ocasionalmente, individuos en la 8ª y 9ª década de vida sin demencia muestran densidades de DNF y placas similares a las diagnosticadas en la EA. Estas lesiones pueden haberse desarrollado a lo largo de periodos extensos, y los daños lentos habrían sido compensados por la "plasticidad" neuronal.

Otros cambios

Cambios en el Neurópilo

Los hilos del neurópilo (HNs) son estructuras filamentosas dispersas en el neurópilo, y ocurren independientemente de las PSs y DNF¹⁹, aunque tienden a ser numerosas cuando hay presencia de ovillos.

Los HNs se desarrollan en las regiones allocorticales e isocorticales con una distribución y densidad variables en las diferentes áreas y capas corticales, siendo la lámina C cortical la más severamente afectada.

Angiopatia amiloide

En la mayoría de casos de EA, los depósitos de amiloide se encuentran también en los vasos sanguíneos. La deposición de amiloide empieza en las capas externas musculares de arterias pequeñas y grandes. Fragmentos de PPA se depositan en la base de las membranas astrocíticas, miocíticas y pericíticas para formar fibrilas de amiloide típicas. Esta tendencia del amiloide a precipitar en la base de las mem-

branas es una característica de todas las amiloidosis humanas.

Degeneración granulo-vacuolar (DGV)

En la EA existe un hallazgo constante, pero no específico, caracterizado por la presencia de DGV en las células piramidales del hipocampo. Este cambio puede observarse fácilmente en preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina y también con impregnación argéntica. La mayoría de gránulos localizados centralmente son inmunoreactivos para ubiquitina²⁰. DGV se encuentra, fundamentalmente, en el sector C1 del hipocampo y en el subiculum, pero también puede hallarse en C2 y en la corteza entorrinal. Ocasionalmente, la degeneración neurofibrilar (DNF) y la degeneración granulovacuolar (DGV) ocurren en la misma célula²¹.

Pérdida neuronal

La pérdida neuronal afecta particularmente a las capas superficiales de la corteza, y representa aproximadamente un 36% de la población neuronal. Las neuronas que sobreviven exhiben un nucleolo pequeño anormal y una reducción del RNA citoplasmático²². Estudios comparativos de cromatina muestran un descenso en la cantidad de eucromatina con un incremento correspondiente de heterocromatina en neuronas y células gliales. Esto puede ser interpretado como una consecuencia de la reducción en la capacidad transcripcional²³.

Neurotransmisores

En el campo de los neurotransmisores, la característica más marcada es el descenso en la actividad colinérgica. La reducción en acetilcolintransferasa es el doble de la pérdida neuronal esperada en la corteza. Las terminales colinérgicas presinápticas están particularmente afectadas²⁴. También están afectadas las neuronas de proyección que producen transmisores monoamina, y neuronas corticales que producen glutamato, GABA, somatostatina, neuropéptido Y, factor liberador de corticotropina, sustancia P, y otros neuromoduladores. Existe una reducción en la actividad de neurotransmisor en los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico²⁵. No hay una correlación entre el grado de demencia y las anomalías del sistema transmisor monoaminérgico. También se ha hallado reducciones en receptores muscarínicos en el hipocampo y receptores de GABA en el núcleo caudal²⁶.

Cuerpos de Hirano

Se encuentran fundamentalmente en el sector CA del hipocampo de un cerebro normal. En la EA son desplazados, frecuentemente, desde el estrato lacunar (su posición usual) hacia el estrato piramidal. Estos cuerpos contienen epítomos relacionados con microfilamentos, neurofilamentos y microtúbulos²⁷.

Mecanismos de producción de la EA

Actualmente se desconoce la etiología exacta de la EA, e intentos de obtener información en esta dirección a partir de estudios epidemiológicos y clínicos, están enfocados en los análisis de factores de riesgo, entre los cuales la edad y los antecedentes familiares de demencia son los más fuertemente asociados a la EA⁴. La causa de la EA es compleja y existe una visión prevalente que apoya mecanismos más complejos que engloban factores genéticos y ambientales²⁸. Esto resulta verdadero en los casos de EA de inicio tardío, pero no existe un acuerdo sobre el espectro del riesgo que conlleva tener un familiar de primer grado afectado por la EA de inicio tardío^{28, 29}.

Se han identificado diversos loci que confieren susceptibilidad hereditaria, cuyas mutaciones conducen a la acumulación de β -amiloide anormal, PPA, PS1, PS2, y un factor de susceptibilidad, ApoE.

Factores adicionales que pueden tener un papel en la patogenia de la EA incluyen agentes infecciosos no identificados, edad de los padres, pacientes que recibieron circulación extracorpórea, trauma craneal, disfunción tiroidea, adicción al tabaco, educación y exposición al aluminio. Estudios epidemiológicos y clínicos de estos factores demostraron datos muy conflictivos, y su papel continúa siendo un tema de debate. Sin lugar a duda, un cuadro más completo y exacto surgirá con la identificación de más genes y factores de riesgo de la EA⁴.

Teoría β -amiloide

La deposición, a nivel extracelular, del péptido β -amiloide se encuentra frecuentemente en el cerebro humano envejecido. Inicialmente se forman unas pocas placas en la región basal de la neocorteza. Gradualmente va aumentando el número de depósitos, y finalmente la corteza entera y las partes adyacentes de la sustancia blanca se ven involucradas. Se observa una relación inversa entre el grado de mielinización cortical y la densidad de los depósitos del péptido A β , el cual se deposita de manera más esparcida en las áreas corticales ricas en mielina que en las zonas pobremente mielinizadas. No hay una relación consistente entre la intensidad de los depósitos de amiloide y la severidad de la disfunción cortical. En los estadios iniciales de EA se observa una alta densidad de ONs y HNs, aunque ninguna parte de las neuronas con ONs están en contacto con depósitos de A β .

La A β está distribuida en un gradiente de concentración en forma de diana en los cuales las neuronas o sus procesos se localizan en los epicentros (áreas de mayor concentración) de los gradientes³⁰. También se encuentra inmunoreactividad a lo largo de las membranas neuronales. Estudios sugieren que las neuronas pueden servir como el nido para la génesis de las placas.

La angiopatía amiloide ocurre generalmente en estadios más avanzados de la EA y es rara en individuos de mediana edad sin demencia en los cuales se detecta solamente placas corticales difusas.

Considerando que las mutaciones en los genes de PPA o presenilinas no están presentes en ancianos normales (en los cuales la deposición de A β es muy prevalente) o en casos esporádicos de EA, ¿qué es lo que causa la acumulación de A β ?⁴. Para contestar esta pregunta debemos recordar lo que ocurre en la mayoría de las enfermedades genéticas: las mutaciones causan una alteración en la función biológica de la proteína afectada. Por tanto, se puede explicar de manera análoga, la amiloidosis en ausencia de mutaciones de PPA por varios mecanismos que podrían alterar la función biológica de PPA. Estos mecanismos pueden incluir alteraciones de otras proteínas que interaccionen con PPA (p.ej: secretasas, lipoproteínas o chaperonas) o insultos ambientales, tales como la oxidación de PPA o de A β , o de proteínas que interaccionen con PPA o A β .

Un gran reto en el campo de la PPA sería la identificación de factores que aumentan el procesamiento amiloidogénico de PPA en la EA esporádica. Como ocurre con muchas proteínas alteradas, un metabolismo alterado de PPA podría resultar en una producción más alta de la proteína, conduciendo a un aumento de fragmentos amiloidogénicos.

La producción de amiloide es la consecuencia de un procesamiento anormal de PPA, quizás de forma independiente del nivel de expresión de PPA o de una falta de eliminación de péptidos amiloides producidos normalmente.

Teoría tau

En la EA se produce una acumulación intracelular de la proteína tau³¹. Las células que están en las conexiones ipsilateral-cortical son particularmente susceptibles a desarrollar cambios en el citoesqueleto neuronal. La evolución de estas anomalías citoesqueléticas se observa mejor en las primeras fases de la EA, y en cerebros de individuos comparativamente más jóvenes³². Los cambios más notables

ocurren en el segmento distal de las dendritas, las cuales desarrollan apéndices cortos. Los segmentos dendríticos distales alterados probablemente pierden su conexión a las partes proximales. En este estadio de destrucción empieza la formación de HN's en los segmentos dendríticos alterados y aparición de ON's en el soma. Los primeros rasgos de la existencia de material anormal citoesquelético se observan con una estrecha asociación con depósitos de lipofucsina intraneuronal³³. En algunos tipos de neuronas, los ON's se extienden hasta las dendritas proximales, mientras que en otros tipos permanece confinado al cuerpo celular. Los ON's nunca se extienden al axón proximal. Los cambios en los procesos celulares causan perturbaciones severas en la función neuronal mucho antes de la desaparición final de los cuerpos celulares de las células corticales con ON's. Mueren por apoptosis y necrosis.

Las células piramidales normales muestran un núcleo central y material Nissl bien desarrollado. En las células ovilladas, por el contrario, la capacidad de tinción del material basófilo es menor, y el núcleo se localiza excéntricamente. Después del deterioro del soma celular, el material citoesquelético patológico se convierte en ovillo "fantasma" extraneuronal. Durante este proceso, el ON se hace menos enroscado y gradualmente pierde su argirofilia específica. Las células piramidales corticales contienen un ovillo durante años. La formación de ovillos "fantasmas" ocurre sólo en áreas y capas de destrucción especialmente temprana y sólo en estados relativamente tardíos de la enfermedad. A medida que el tiempo pasa, incluso los ovillos "fantasmas" desaparecen del tejido. Los granos de lipofucsina de las células de proyección cortical ovilladas pasan a ser extraneuronales, y se puede realizar una tinción específica de estos componentes para indicar la posición inicial de las células nerviosas perdidas. Muchos tipos de neuronas de circuito local son extraordinariamente vulnerables, y desaparecen rápidamente del tejido cortical. Algunas neuronas son sensibles a la desconexión de sus aferentes, mientras que otras muestran una marcada sensibilidad a la hipoxia o influencias nocivas. Las neuronas de circuito local que contienen proteínas de unión al calcio parecen resistir al desarrollo de cambios neurofibrilares.

El papel del colesterol en la enfermedad de Alzheimer

Cada vez existen más evidencias que sugieren que el colesterol, componente lipídico mayoritario en las

lipoproteínas plasmáticas y en las membranas celulares, está involucrado en la patofisiología de la Enfermedad de Alzheimer, aunque no se ha descrito detalladamente su papel en el proceso neurodegenerativo.

Niveles altos de colesterol en sangre están ligados a alteraciones del sistema nervioso central derivadas en trastornos cognitivos e incremento del riesgo de padecer Alzheimer. Varios estudios demuestran que la hipercolesterolemia influye en la neuroquímica y neurofisiología del sistema nervioso y, en consecuencia, afecta a funciones cognitivas como el aprendizaje y a aspectos del comportamiento como la agresividad, la conducta suicida, la conducta antisocial y el estado de ánimo³⁴. Estudios clínicos epidemiológicos indican que pacientes con un elevado nivel de colesterol tienen incrementada la susceptibilidad de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer³⁵ y que la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer es más alta en los países con dietas tipo occidental; con un alto contenido en ácidos grasos y colesterol. Por otro lado, recientemente se ha sugerido que en pacientes con Enfermedad de Alzheimer con un elevado nivel de colesterol LDL comparados con controles del mismo sexo y edad, se correlaciona positivamente la hipercolesterolemia con la mayor deposición del péptido β amiloide en las placas seniles. Existen también estudios *in vitro* que corroboran la relación entre el colesterol y la amiloidogénesis evidenciando que los niveles de colesterol modulan el procesado enzimático de la proteína precursora del péptido β amiloide (APP) y la producción misma del péptido β amiloide^{36,37}.

Otra evidencia que liga directamente al colesterol con el proceso fisiopatológico acaecido en la Enfermedad de Alzheimer es la íntima relación existente entre las diferencias en los niveles de colesterol y las diferentes isoformas de la apolipoproteína E (ApoE), proteína de transporte lipídico y de colesterol que está asociada con los depósitos de péptido β amiloide³⁸. Individuos con dos copias del alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (Apo $\epsilon 4$) tienen elevados niveles de colesterol en sangre y un riesgo incrementado asociado con la Enfermedad de Alzheimer y enfermedades cardiovasculares. Se ha sugerido que individuos con Apo $\epsilon 4$ tienen un riesgo aumentado de padecer arteriosclerosis y que este fenómeno está directamente asociado a la demencia tipo vascular y a un incremento de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con Enfermedad de Alzheimer³⁹. Se ha observado que pacientes con enfermedad cardiovascular presentan un envejecimiento cerebral acelerado con afectación del hipocampo y de la corteza interneuronal.

Muerte neuronal: apoptosis y necrosis

En el tejido con EA se encuentran tanto células apoptóticas como necróticas^{33,40}. Por tanto apoptosis y necrosis deben solapar. Actualmente hay una evidencia considerable de que una mezcla de los dos acontecimientos contribuye a la neurodegeneración en EA y a su patología final.

Estrés oxidativo

El rol de los radicales libres en el proceso de envejecimiento es un tema de interés actual. Dada la íntima asociación entre envejecimiento y EA, el estrés oxidativo puede tener un papel en la patogenia de las lesiones de EA^{41,42}. Los radicales libres también están implicados, al menos en parte, en muchas condiciones patológicas asociadas con la edad avanzada como cáncer, enfisema y arteriosclerosis.

Peroxidación lipídica, oxidación proteica, fragmentación del DNA nuclear y mitocondrial y formación de productos finales de glucosilación avanzada en las neuronas de un paciente con EA, indican que su cerebro está sufriendo las consecuencias del estrés oxidativo, que no tardará en exagerar y derivar en neurodegeneración y muerte neuronal.

Una de las evidencias de estrés oxidativo, es la presencia de marcadores oxidativos colocalizados en las lesiones neuropatológicas de la EA (PSs y ONs). La identificación de enzimas antioxidantes (indicadores clave del estrés oxidativo) fue la primera evidencia documentada de la neurotoxicidad oxidativa en las lesiones de la EA.

Otros marcadores de estrés oxidativo colocalizados con PSs y ONs son: proteínas del choque térmico, enzimas lisosomales, carbonilos proteicos y peróxidos lipídicos.

La melatonina y sus efectos neuroprotectores en la enfermedad de Alzheimer

La melatonina es una hormona de naturaleza bioquímica indólica secretada por la glándula pineal que decrece su producción bruscamente la edad⁴³ y que en pacientes de Alzheimer se ha demostrado que sufre profundas^{44,45}. Referente a su papel en la enfermedad de Alzheimer; recientes estudios demuestran efectos inhibitorios de la melatonina sobre la formación de agregados de proteína β amiloide en las pla-

cas seniles de los cerebros afectados⁴⁶. Se ha comprobado experimentalmente que la melatonina es un potente neuroprotector al actuar como detoxificador de radicales libres y estimulante de enzimas antioxidativas protagonistas de reacciones encaminadas a su detoxificación. Se ha demostrado que la melatonina, tanto fisiológica como farmacológicamente, estimula la síntesis de los mRNA de algunas enzimas antioxidativas como las que se engloban en familia de las superóxido dismutasas, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la 6-fosfo deshidrogenasa⁴⁷⁻⁵⁰.

En numerosos modelos experimentales se ha demostrado ampliamente que la melatonina es un potente protector del daño provocado por el estrés oxidativo reduciendo sus efectos en cerebros expuestos a su acción⁵¹⁻⁵³. En esta línea, la melatonina, también se ha alzado en estudios "in vitro" como efectivo reductor de la peroxidación lipídica provocada por el β amiloide^{54,55}, y como reductora de la apoptosis en neuronas sometidas a estrés oxidativo⁵⁶⁻⁵⁸.

Así pues; La melatonina se perfila como un neuroprotector muy potente delante del estrés oxidativo sufrido por los cerebros afectados de Alzheimer, ya que actúa como detoxificador de radicales libres oxigénicos reactivos^{53,59,60}.

Agradecimientos

Parcialmente financiado por FIS 00/0606 (Ministerio de Sanidad y Seguridad Social) y Unión Europea QLK6-CT-1999-02112. Xavier Gironès es becario del Ministerio de Educación, Cultura y Deportes y Arantxa Guimerà del Departament de Universitats, Recerca i Societat de la Informació

Bibliografía

- Duffey BD. Demented, old and alone. *Am J Nurs* 1989; 89:212-6.
- Vinyoles E, et al. La demencia: una visión desde la atención primaria. *Aten Primaria* 1992;5:789-03.
- Sanjuan J, Ripoll A, Montero MI, Hernández I, Reig MJ, López S, Romeu J. Dificultades diagnósticas de las demencias en atención primaria. *An Psiquiatria* 1996;12:156-160.
- Pappolla MA. La Neuropatología y la Biología Molecular de la Enfermedad de Alzheimer. En: *Neuropatología. Diagnóstico y Clínica*. Cruz-Sánchez FF. Ed. Edimsa. 2000;543-53.
- Moser M. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Washington DC. *American Psychiatric Association* 1994.
- Mckhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurol* 1984;34:939-44.
- Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, Zoritto ML, Snow WG, Reid DW, Nieuwstraten P. The NINCDS-ADRDA Work Group Criteria for the Clinical diagnosis of probable Alzheimer's Disease: a clinicopathologic study of 57 cases. *Neurology* 1988;38:359-64.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Revised. Washington DC. *Am Psychia Assoc* 1987.
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, Van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C. CERAD investigators: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Part 1. Clinical and Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159-65.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82:239-59.
- Ferrer I, Cruz-Sánchez FF, Guionnet N, Tuñon T. Estudio de las placas seniles con un método combinado en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Arch Neurobiol* 1990;6 53:222-7.
- Braak H, Braak E, Kalus P. Alzheimer's disease: A real and laminar pathology in the occipital cortex. *Acta Neuropathol* 1989;77:494-506.
- Ikeda K, Haga C, Kosaka K, Oyanagi S. Senile plaque like structures: Observation of a probably unknown type of senile plaque by periodic-acid methenamine silver (PAM) electron microscopy. *Acta Neuropathol* 1989;78:137-42.
- Yamaguchi H, Hirai S, Morimatsu M, Shoji M, Harigaya Y. Diffuse type of senile plaques in the brains of Alzheimer-type dementia. *Acta Neuropathol* 1988; 77:113-9.
- Wisniewski HM, Terry RD. Reexamination of the pathogenesis of the senile plaque. En: Zimmerman HM (edit.). *Progress in neuropathology*. Vol.III, New York and London: Grune and Stratton, 1973;1-26.
- Byrne EJ, Lennox G, Lowe J, Godwin-Austen RB. Diffuse Lewy body disease: clinical features in 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:709-17.
- Selkoe DJ, Bell DS, Podinsky MB, Price DL, Cork LC. Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer's Disease. *Science* 1987;235:(4791) 873-7.
- Cruz-Sánchez FF. Antigenic determinant properties of neurofibrillary tangles. Relevance to progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm* 1994;42:165S-178S.

19. Braak H, Braak. Neuropil threads occur in dendrites of tangle-bearing nerve cells. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988;14:39-44.
20. Okamoto K, Hirai S, Iizuka T, Yanagasina T, Watanabe M. Reexamination of granovacuolar degeneration. *Acta Neuropathol* 1991;82:340-5.
21. Tomonaga M, Yamanouchi H, Kameyama M. Hirano bodies observed in brain of the aged. *Jpn J Geriatr* 1985;12:13-17.
22. Mann DMA. The neuropathology of Alzheimer's disease: a review with pathogenic, aetiological and therapeutical considerations. *Mech Aging Dev* 1985; 31:213-255.
23. Cervós-Navarro J. Modifications in the genetic expression in the aging brain. En: Wertheimer J, Marois M (eds). *Senile dementia: outlook for the future*. New York: Liss, 1984;113-23.
24. Wood PL, Etienne P, Lal S, Nair NPV, Finlayson MH, Gauthier S, et al. A post-mortem comparison of the cortical cholinergic system in Alzheimer's disease and Pick's disease. *Neurol Sci* 1983;62:211-6.
25. D'Amato RJ, Zweig RM, Whitehouse PJ, Wenk GL, Singer HS, Mayeux R, et al. Aminergic systems in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1987;22:229-36.
26. Cowburn RJ, Barton ATL, Hardy JA, Wester P, Winblad B. Region-specific defects in glutamate and gamma-aminobutyric acid innervation in Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans* 1987;15:505-6.
27. Muñoz-García DG, Wang D, Greenberg BD. Hirano bodies accumulate c-terminal sequences of b-amyloid precursor protein (β -APP) epitopes. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:14-21.
28. Farrer L, O'Sullivan DM, Cupples LA, Growdon JH, Myers RH. Assessment of genetic risk for Alzheimer's disease among first degree relatives. *Ann Neurol* 1989; 25:485-93.
29. Huff J, Auerbach J, Chakravarti A, Boller F. Risk of dementia in relatives of patients with Alzheimer's disease. *Neurol* 1998;30:786-90.
30. Pappolla MA, Omar RA, Sambamurti K, Anderson J, Kim KS, Robakis NK. The genesis of the senile plaque II. Further evidence in support of its neural origin. *Am J Pathol* 1992;141:1151-9.
31. Ribalta T, Rey MJ, Blesa R, Tolosa E, Cardesa A, Ferrer I. Distribution of Tau pathology in the brain stem of patients with Alzheimer's disease. *Brain Pathology* 2000;10 4:514.
32. Braak Heiko and Braak Eva. Cortical destruction and cell death in Alzheimer's disease. pp.497-507. En: Koliatsos, Ratan. Cell death and diseases of the nervous system. 1999: Ed. Humana Press.
33. Cruz-Sánchez FF, Cusidó M, Ruiz-Ávila L, Esquerda J. Patología neuronal. Pp 21-56. En: Cruz-Sánchez FF. *Neuropatología. Diagnóstico y clínica*. Ed. Edimsa, 2000.
34. Refolo LM, Pappolla MA, Malester B, LaFrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R, et al. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 2000;7(4): 321-31.
35. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998;17(1):14-20.
36. Frears ER, Stephens DJ, Walters CE, Davies H, Austen BM. "The role of cholesterol in the biosynthesis of beta-amyloid". *Neuroreport* 1999;10(8):1699-705.
37. Howland DS, Trusko SP, Savage MJ, Reaume AG, Lang DM, Hirsch JD, et al. Modulation of secreted beta-amyloid precursor protein and amyloid beta-peptide in brain by cholesterol. *J Biol Chem* 1998;273(26): 16576-82.
38. Gironès X, Chyan YJ, Ariza A, Riutort N, Fernández MA, Cervós-Navarro J, et al. Macrophage activation and celldeath in Alzheimer disease: Effects of age and apolipoprotein E genotype. *Neuropathol Appl Neurobiol* (submitted).
39. Cruz-Sánchez FF, Durany N, Thome J, Riederer P, Zambón D. Correlation between apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease pathology. *Journal of Alzheimer's Disease* 2000;223-9. IOS Press.
40. Behl C. Apoptosis and Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* 2000;107:1325-44.
41. Flint Beal M. Role of mitochondria and oxidative damage in Alzheimer's disease. pp.89-93. En: Flint Beal M. *Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in neurodegenerative diseases*. Ed.Springer-Verlag, 1995.
42. Smith Mark A, Sayre Lawrence M, Perry G. Morphological aspects of oxidative damage in Alzheimer's disease. pp.335-340. En: Beal, Howell, Bodis-Wollner. *Mitochondria and free radicals in neurodegenerative diseases*. Ed.Wiley-Liss, 1997.
43. Iguchi H, Kato KI, Ibayashi H. Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(5):1025-7.
44. Souetre E, Salvati E, Belugou JL, Pringuey D, Candito M, Krebs B, et al. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res* 1989; 28(3):263-78.
45. Liu RY, Zhou JN, van Heerikhuize J, Hofman MA, Swaab DF. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):323-7.
46. Pappolla M, Bozner P, Soto C, Shao H, Robakis NK, Zagorski M, et al. Inhibition of Alzheimer beta-fibrillogenesis by melatonin. *J Biol Chem* 1998;27; 273(13):7185-8.

47. Barlow-Walden LR, Reiter RJ, Abe M, Pablos M, Menendez-Pelaez A, Chen LD, Poeggeler B. Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity. *Neurochem Int* 1995; 26(5):497-502.
48. Pablos MI, Agapito MT, Gutiérrez R, Recio JM, Reiter RJ, Barlow-Walden L, *et al.* A Melatonin stimulates the activity of the detoxifying enzyme glutathione peroxidase in several tissues of chicks. *J Pineal Res* 1995;19(3):111-5.
49. Pablos MI, Reiter RJ, Chuang JI, Ortiz GG, Guerrero JM, Sewerynek E, *et al.* Acutely administered melatonin reduces oxidative damage in lung and brain induced by hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* 1998;83(2): 354-8.
50. Kotler M, Rodríguez C, Sainz RM, Antolin I, Menendez-Pelaez A. Melatonin increases gene expression for antioxidant enzymes in rat brain cortex. *J Pineal Res* 1998;24(2):83-9.
51. Giusti P, Lipartiti M, Franceschini D, Schiavo N, Floreani M, Manev H. Neuroprotection by melatonin from kainate-induced excitotoxicity in rats. *FASEB J* 1996; 10(8):891-6.
52. Manev H, Uz T, Kharlamov A, Joo JY. Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin-deficient rats. *FASEB J* 1996;10(13):1546-51.
53. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Kim SJ, El-Sokkary GH. Melatonin protects hippocampal neurons in vivo against kainic acid-induced damage in mice. *J Neurosci Res* 1998;54(3):382-9.
54. Pappolla MA, Sos M, Omar RA, Bick RJ, Hickson-Bick DL, Reiter RJ, *et al.* Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide. *J Neurosci* 1997;17(5):1683-90.
55. Daniels WM, van Rensburg SJ, van Zyl JM, Taljaard JJ. Melatonin prevents beta-amyloid-induced lipid peroxidation. *J Pineal Res* 1998;24(2):78-82.
56. Manev H, Uz T, Kharlamov A, Joo JY. Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin-deficient rats. *FASEB J* 1996;10(13): 1546-51.
57. Mayo JC, Sainz RM, Uria H, Antolin I, Esteban MM, Rodríguez C. Melatonin prevents apoptosis induced by 6-hydroxydopamine in neuronal cells: implications for Parkinson's disease. *J Pineal Res* 1998;24(3):179-92.
58. Mayo JC, Sainz RM, Antolin I, Rodríguez C. Ultrastructural confirmation of neuronal protection by melatonin against the neurotoxin 6-hydroxydopamine cell damage. *Brain Res* 1999;13:818(2):221-7.
59. Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. *Braz J Med Biol Res* 1993;26(11):1141-55.
60. Tan DX, Poeggeler B, Reiter RJ, Chen LD, Chen S, Manchester LC, Barlow-Walden LR. The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole in vivo. *Cancer Lett* 1993;15;70(1-2):65-71.