

Enfermedad de Alzheimer: una panorámica desde su primera descripción hacia una perspectiva molecular

Silvia García,* Ramón M Coral Vázquez,** Erika Meza Dávalos,*** Juan Lucino Castillo,**** Bertin Martínez Silva,**** Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz¹

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad de Alzheimer la describió, a principios del siglo XX, Alois Alzheimer. Representa la primera causa de demencia en el mundo. Se desconoce su etiología pero en su génesis participan factores genéticos ampliamente estudiados y ambientales menos definidos.

Objetivo: investigar en la bibliografía los aspectos históricos y moleculares de vanguardia de la enfermedad de Alzheimer.

Método: búsqueda en libros de historia de la medicina europea mediante el buscador Goggle. Para la revisión de biología molecular se examinaron los servidores de Medline y Ovid con palabras clave: "biología molecular", "enfermedad de Alzheimer", "fisiopatología enfermedad de Alzheimer", "patología enfermedad de Alzheimer", "genética enfermedad de Alzheimer" de los años 1989 a 2009. La búsqueda se restringió a: revisiones, investigaciones sólidas e investigaciones de líderes en cada uno de los temas mencionados.

Resultados: entre más de 10,700 artículos se seleccionaron 49 que cumplieron con los criterios señalados.

Conclusiones: El depósito del A-beta amiloide es la piedra angular en la patogénesis de la enfermedad a la que le sigue una cascada de cambios intra y extraneuronales que culminan con la muerte celular.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, historia de la enfermedad de Alzheimer, biología molecular, genética, patología.

ABSTRACT

Background: Alzheimer disease was described at beginning XX century by Alois Alzheimer, it represent the first cause of dementia at word. Its etiology is unknown, its genesis has genetics factors better knowing and environment factors not all knowing.

Objective: This review had purpose to made a bibliographic investigation about historic and vanguard molecular aspect of Alzheimer's disease.

Methods: To Alzheimer's disease historic aspect review, we were made a search into Europe medicine history's books and Goggle searcher for internet. To molecular biology review we got in Medline and Ovid using key words: "molecular biology Alzheimer's disease", "fisiopathology Alzheimer's disease", "pathology Alzheimer's disease", "genetics Alzheimer's disease" from 1989 to 2009. We chose articles review, solid investigations and ladders' topics investigators.

Results: from more 10,770 articles found, we choose forty nine whose had got criteria.

Conclusions: The angular stone pathogenesis in this disease is A-beta amyloid protein deposit following a cascade intra and extra neuronal events at top death cellular.

Key words: Alzheimer's disease, Alzheimer's disease History, molecular biology, genetic and pathology Alzheimer's disease.

* Neuróloga, coordinadora de investigación.

** Jefe de la División de Biología Molecular.

*** Maestra en neuropsicología adscrita a la Coordinación de Investigación.

**** Servicio de Neurocirugía.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

¹ Jefe la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, Hospital Regional 1 de Octubre, ISSSTE.

Recibido: abril, 2009. Aceptado: mayo, 2009.

Este artículo debe citarse como: García S, Coral VRM, Meza DE, Lucino CJ y col. Enfermedad de Alzheimer: una panorámica desde su primera descripción hacia una perspectiva molecular. Med Int Mex 2009;25(4):300-12.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

Correspondencia: Dra. Silvia García. Coordinación de Investigación. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Félix Cuevas 140, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF.

El 13 de noviembre de 1906 en el 37. *Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte*, celebrado en Tübingen, Alois Alzheimer (figura 1) presentó su comunicación acerca de una *Seria enfermedad peculiar del córtex cerebral (Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde)*, se trataba del caso de Auguste Deter quien había nacido el 16 mayo de 1850, era casada y tenía una hija sana hasta que, en los últimos meses del siglo XIX, inició con problemas para dormir. Sin razón alguna aseveraba con vehemencia que su marido “se iba de paseo con una vecina”, poco después tuvo dificultad para recordar cosas. Dos meses más tarde cometió errores al cocinar, que cada vez eran mayores. Paseaba de manera constante e inmotivada por su casa. Se despreocupó poco a poco de todo, arrastraba las sábanas y gritaba por horas a media noche, aseguraba que un hombre, que iba a su casa, tenía la intención de “hacerle algo”. Pensaba que las conversaciones que tenían lugar en su entorno hacían siempre referencia a ella.



Figura 1. Alois Alzheimer.

Auguste D (figura 2) fue evaluada por Alois Alzheimer en 1901, quien le realizó varias preguntas, mismas que repitió tiempo después durante la entrevista, y la enferma no fue capaz de recordarlas, respondía a su nombre pero no recordaba su apellido ni el nombre de su marido. Se le pidió que escribiera su nombre, ella lo intentó y al no poder realizarlo repetía constantemente: “Ich hab mich verloren” (me he perdido); a menudo tenía momentos de ansiedad y miedo de estar muriéndose. Tocaba sin ton ni son las campanillas de entrada de las puertas de sus vecinos. No sabía encontrar sus objetos personales en los lugares en que ella los había guardado. Se comportaba hostil, gritaba frecuentemente y arremetía contra quien quería examinarla, tocaba la cara de los otros enfermos y los golpeaba (figuras 3 y 4). Era difícil dilucidar lo que quería y fue necesario aislarla. Se agregó un trastorno del lenguaje caracterizado por fallas en la comprensión, pobreza de palabras y asintaxis. Al paso del tiempo se tornó completamente “demente”, dejó de hablar (mutismo), y era totalmente dependiente.

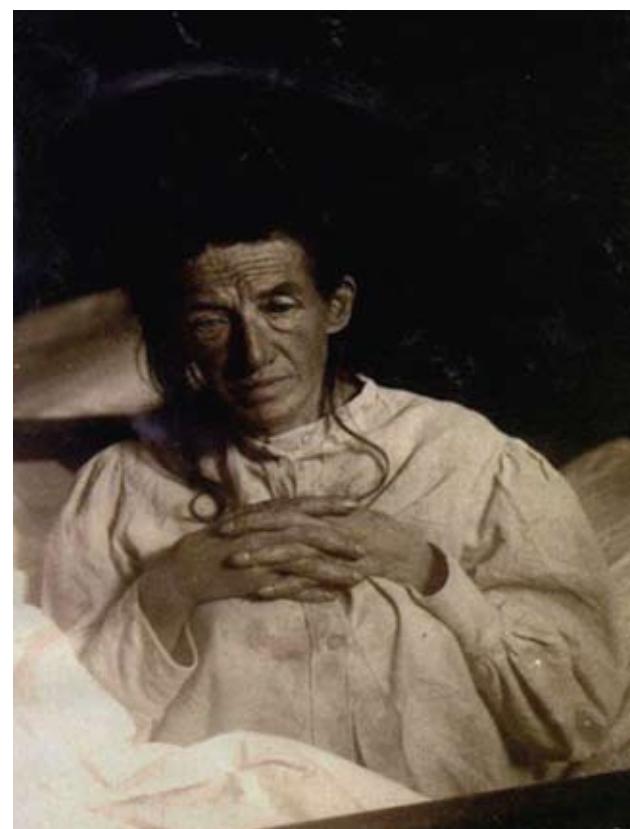


Figura 2. Auguste D.

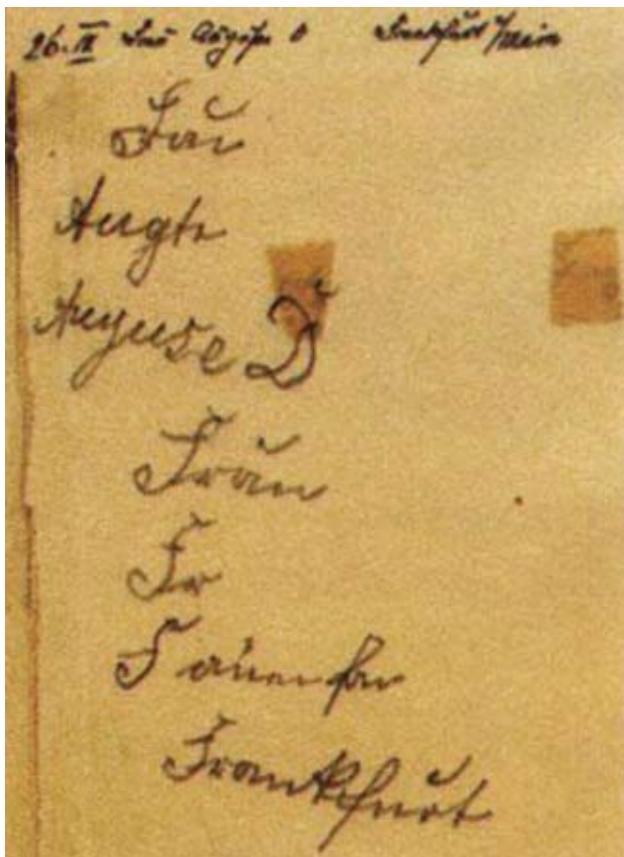


Figura 3. Prueba de escritura de Auguste D.

La última fase de su vida se caracterizó por pérdida del control de esfínteres vesical y anal. Aparecieron úlceras de decúbito. Su debilitamiento físico era cada vez mayor, perdió mucho peso. Como evento final padeció un grave proceso febril que la condujo a la muerte el 8 de abril de 1906, en Frankfurt (figura 5).

El cerebro de esta paciente fue donado y se trasladó a Munich, donde entonces trabajaba el Dr. Alzheimer, quien estudió afanosamente este espécimen y cuyos resultados fueron dados a conocer en la reunión de Tubinga. Unos años después se aceptó, por consenso, el epónimo de enfermedad de Alzheimer para describir el padecimiento de esta mujer. En la actualidad, la enfermedad de Alzheimer es la primera causa de demencia en el mundo. En Estados Unidos, en el año 2000, se calculaba que 4.5 millones de personas sufrían la enfermedad de Alzheimer y se calcula que para el año 2050 habrá 13 millones con la enfermedad.¹

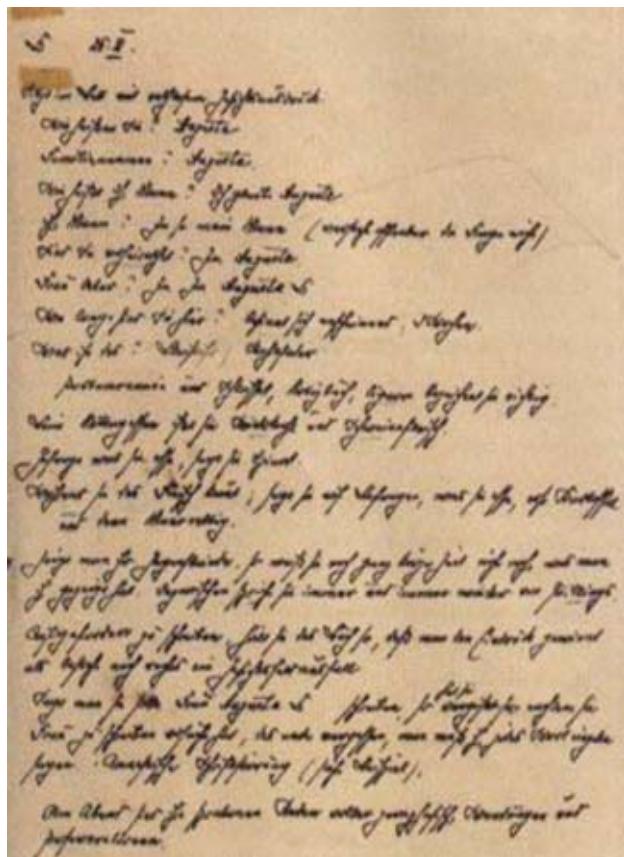


Figura 4. Notas clínicas de Alois Alzheimer.

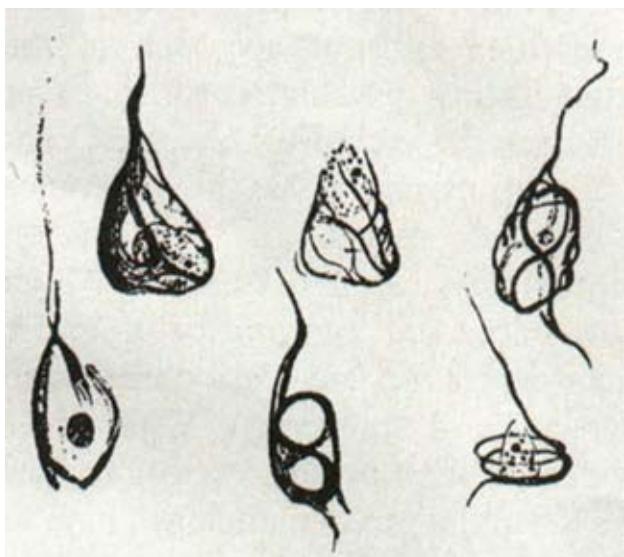


Figura 5. Dibujo de marañas neurofibrilares por Alois Alzheimer.

DEFINICIÓN

El término demencia debe concebirse como un síndrome eminentemente clínico, de evolución crónica, caracterizado por el deterioro de las funciones cognoscitivas, sobre todo la memoria, donde la conciencia se mantiene preservada en el curso del padecimiento; es un proceso casi siempre progresivo y sólo en condiciones excepcionales reversible.²⁻⁴

Este padecimiento, indistintamente de su etiología, afecta la calidad de vida del enfermo y de quienes lo rodean, fundamentalmente de los más cercanos, que comúnmente son los familiares, por ello la relevancia de su estudio, diagnóstico y tratamiento oportunos, en caso que este último sea posible.

Esta definición describe con exactitud la demencia tipo Alzheimer o enfermedad de Alzheimer; sin embargo, para fines académicos será necesario hacer algunas reflexiones que consideramos pertinentes:

Definirlo como un síndrome eminentemente clínico tiene el objetivo de recalcar que ningún estudio de laboratorio o gabinete hacen el diagnóstico de este padecimiento, por lo que la historia clínica (con algunas particularidades) es la piedra angular para el diagnóstico; dicho de otra forma, por ahora no existe un marcador biológico sérico.

El deterioro de las funciones cognoscitivas transcurre con preservación de la conciencia y tiene una evolución crónica. Estos elementos son de gran ayuda, ya que desde el principio eliminan un importante número de procesos sistémicos y neurológicos.

CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS SOBRESALIENTES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Resulta de mayor interés hacer una reseña de la fisiopatología congruente con el recorrido histórico en el discernimiento de la enfermedad. Así, primero se detectaron los cambios morfológicos, seguidos de los cambios funcionales y finalmente los aspectos relacionados con el programa genético y molecular y la participación del ambiente, esto último aún con muchas incógnitas por averiguar.

En general, podemos decir que, las modificaciones fisiopatológicas y anatómicas de la enfermedad se dividen en:

- a) *Estructurales*: marañas neurofibrilares, placas neuríticas, depósito de material amiloide tóxico y mengua neuronal.
- b) *Transformaciones funcionales*: disminución en la producción o funcionamiento de sustancias neurotrasmisoras.
- c) *Modificaciones genéticas y moleculares*: los cambios estructurales y funcionales son el resultado de una cadena de permutes del programa genético neuronal y cambios ambientales que modifican la estructura y la neurotransmisión del cerebro.^{5,6}

CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los cambios morfológicos en el enfermedad de Alzheimer, aunque no patognomónicos, sí son muy representativos del padecimiento, baste decir que en la descripción inicial que Alois Alzheimer hizo de la enfermedad, los elementos medulares de su informe fueron los cambios histopatológicos asociados con las manifestaciones clínicas de deterioro intelectual.

Los cambios histológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer son:

- Placas neuríticas (depósito de amiloide)
- Marañas neurofibrilares
- Menoscabo de sinapsis y neuronas
- Degeneración granulovacuolar
- Angiopatía amiloide y
- Atrofia

Es pertinente asentar que estas anormalidades son elementos histológicos vinculados con el envejecimiento cerebral, pero el paciente con enfermedad de Alzheimer los posee en mayor proporción de la esperada para la edad. Para el estudio de la enfermedad de Alzheimer, las placas neuríticas y las marañas neurofibrilares son los elementos de mayor repercusión en el desarrollo de la enfermedad⁵ (cuadro 1).

Placas neuríticas

Son depósitos extraneuronales de A β amiloide-42 localizados en las terminales axónicas; se han identificado tres diferentes tipos que, muy probablemente, representen diferentes estadios de un mismo proceso:

Placas difusas que no tienen en el centro amiloide, pero que contienen a su alrededor una proteína estable

Cuadro 1. Cambios neuropatológicos en enfermedad de Alzheimer

Cambios histológicos	Placas neuríticas Marañas neurofibrilares Depósitos amiloideos Inflamación Trenzas de neurópilo Degeneración granulovacuolar Angiopatía amiloide
Pérdida neuronal	Sítios: Grandes neuronas corticales Amígdala Hipocampo Corteza entorinal
Pérdida sináptica	

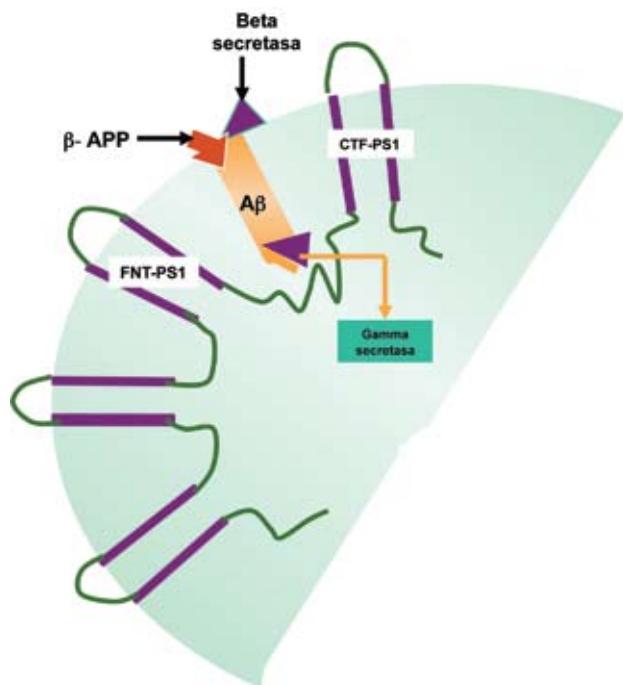
Proteína precursora de amiloide (PPA) y el A β amiloide-42.

(A β)-inmunorreactiva, posiblemente representa una placa joven.

La placa neurítica clásica es una estructura esférica de 50 a 200 μm de diámetro, la cual contiene una proteína A-inmunorreactiva rodeada por neuritas distróficas. Frecuentemente tienen filamentos pareados de manera helicoidal, procesos aliales normales y organelos anormales. La placa habitualmente se encuentra rodeada por astrocitos reactivos y células de la microglía. Además de la proteína amiloide, las placas poseen proteína τ , alfa 1 antitrombina, apolipoproteína E (ApoE) y glucosaminoglicanos; y placas terminales (burnt out), éstas sólo contienen un centro amiloide denso y aislado.⁷

La proteína precursora de amiloide es una proteína neuronal transmembrana, que durante su catabolismo se reduce a péptidos con menor número de aminoácidos; este proceso se realiza por acción de tres enzimas llamadas secretasas α , β y γ (figura 6). La actividad de las tres secretasas da como resultado sustancias proteicas cortas, fácilmente removibles y no tóxicas. Cuando sólo actúan las secretasas β y γ originan un producto proteínico de 42 aminoácidos denominado A β amiloide-42, que es muy reactivo y tóxico. El depósito de A β amiloide-42, coloquialmente conocido como β amiloide parece ser el elemento central en la cascada de eventos que culminan con la muerte neuronal y es el principal constituyente de las placas neuríticas.⁸

La proteína A β posee un papel central en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, sorprendentemente participa en varias funciones celulares normales.⁹⁻¹²

**Figura 6.** Proteína precursora de amiloide.

Ejerce una función autocrina y estimula la proliferación celular.

Promueve la adhesión celular¹³ y protege a las neuronas contra el daño oxidativo.

El péptido sA β puede interferir en procesos de señalización, vía proteínas G, e incrementar la actividad de la MAP cinasa.

En concentraciones fisiológicas puede actuar como factor neurotrófico y neuroprotector.

Se ha planteado que es un regulador fisiológico de la función de canales iónicos (K^+ , Ca^{2+}) en neuronas y que lo secretan algunas de estas células en respuesta a la actividad neuronal para regular negativamente la transmisión sináptica excitatoria.

Se ha propuesto que los depósitos de A β puedan atrapar iones metálicos potencialmente peligrosos. Las concentraciones nanomolares del péptido pueden bloquear la apoptosis neuronal provocada por la ausencia de factores tróficos.

Se han aislado oligómeros solubles del A β de cerebros normales y con enfermedad de Alzheimer; el péptido 1-42, que es menos soluble que las otras isoformas y desarrolla neurofibrillas con rapidez, predomina sobre las otras formas del A β .¹⁴

Así, pues, se ha demostrado que es necesaria la transición del péptido de una forma soluble monomérica a una insoluble o fibrilar para que sean neurotóxicos. Walsh y col. reportaron que los monómeros y dímeros del A β no son tóxicos, mientras que oligómeros agregados de bajo peso molecular, llamados protofibrillas, sí lo son^{15,16} (figuras 7 y 8).

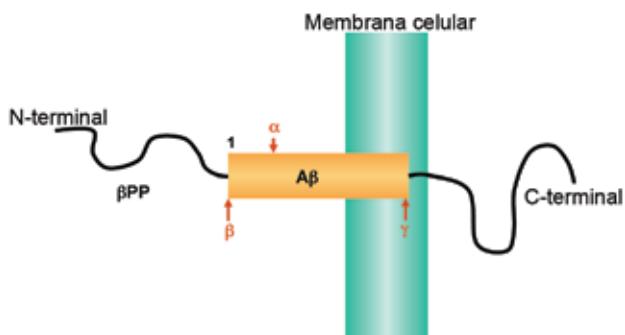


Figura 7. Sitios de acción de las secretasas.

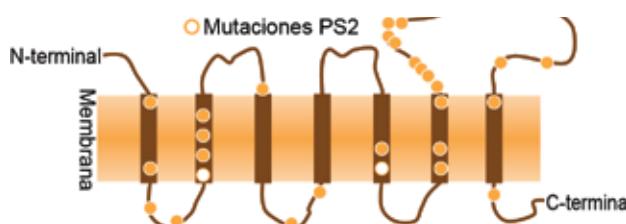


Figura 8. Otras proteínas afectadas con la enfermedad de Alzheimer.

Un hallazgo trascendental fue el encontrado por Tanner y sus colaboradores.¹⁷ Estos investigadores evaluaron las concentraciones plasmáticas de A-beta amiloide en familiares de primera línea de pacientes con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. Ellos encontraron las contracciones significativamente más elevadas que sus controles pareados. Este hallazgo tiene dos connotaciones importantes: la primera, el perfil genético y su trasmitibilidad en este grupo de enfermos y, la segunda, la posibilidad de poseer un marcador bioquímico de fácil obtención. Este hallazgo deberá consolidarse con más estudios y averiguarlo en los pacientes con enfermedad esporádica de inicio tardío.

Marañas neurofibrilares

Los microtúbulos, neurofilamentos y microfilamentos son los tres constituyentes primordiales del citoesqueleto

neuronal; forman parte de la infraestructura neuronal y participan en el transporte axonal de nutrientes y otras sustancias, así como en el mantenimiento de la integridad estructural de la neurona. La proteína τ (*tau*) tiene el cometido fisiológico de facilitar la polimerización de la tubulina intracelular para la formación de los microtúbulos.

Las marañas neurofibrilares son filamentos derivados de los microtúbulos, intraneuronales pareados helicoidalmente. Se observan en el soma y las dendritas respetando el axón. Están compuestos de protofilamentos derivados de los túbulos intracelulares. En otras palabras, se trata de una anormalidad de los microtúbulos, de tal forma que las marañas neurofibrilares están constituidas por un aglomerado de filamentos helicoidales emparejados, con características disímiles de los neurofilamentos y microtúbulos normales. Uno de sus constituyentes fundamentales es una forma anormalmente fosforilada de la proteína de los microtúbulos, llamada proteína *tau*, los ovillos de degeneración neurofibrilar o marañas neurofibrilares suelen ser más abundantes en las áreas donde la pérdida neuronal es masiva, es decir, el hipocampo y las zonas contiguas.¹⁸

La proteína *tau* excesivamente fosforilada parece ser un evento fisiopatológico de gran relevancia. Su causa se desconoce pero es posible que se trate de una alteración intrínseca de las proteínas *tau* o, bien, en su expresión génica anómala, ésta quizás sea a consecuencia del depósito de A β -amiloide (figura 9).

El gen que codifica para la proteína *tau* se encuentra en el cromosoma 17 y produce ARNm que procesa hasta seis isoformas; éstas se diferencian entre sí en la presencia o la ausencia de los exones 2, 3 y 10. Cada isoforma participa para enfermedades específicas en la agregación anormal de filamentos. Así, mientras en la enfermedad de Alzheimer las seis isoformas forman parte de los ovillos neurofibrilares, en la parálisis supranuclear progresiva (*Shy-Drager*) se observan las isoformas que contienen el exón 10.4.

Aparecen durante el curso de la enfermedad de Alzheimer, inicialmente se encuentran en la corteza entorrinal, luego en regiones límbicas y por último en la neocorteza. Esta alteración patológica es menos específica de la enfermedad de Alzheimer porque también se manifiesta en otras enfermedades neurodegenerativas como: parálisis supranuclear progresiva, la demencia acompañada de parkinsonismo como la de los nativos de la isla de Guam o la demencia de tipo frontotemporal.¹⁹

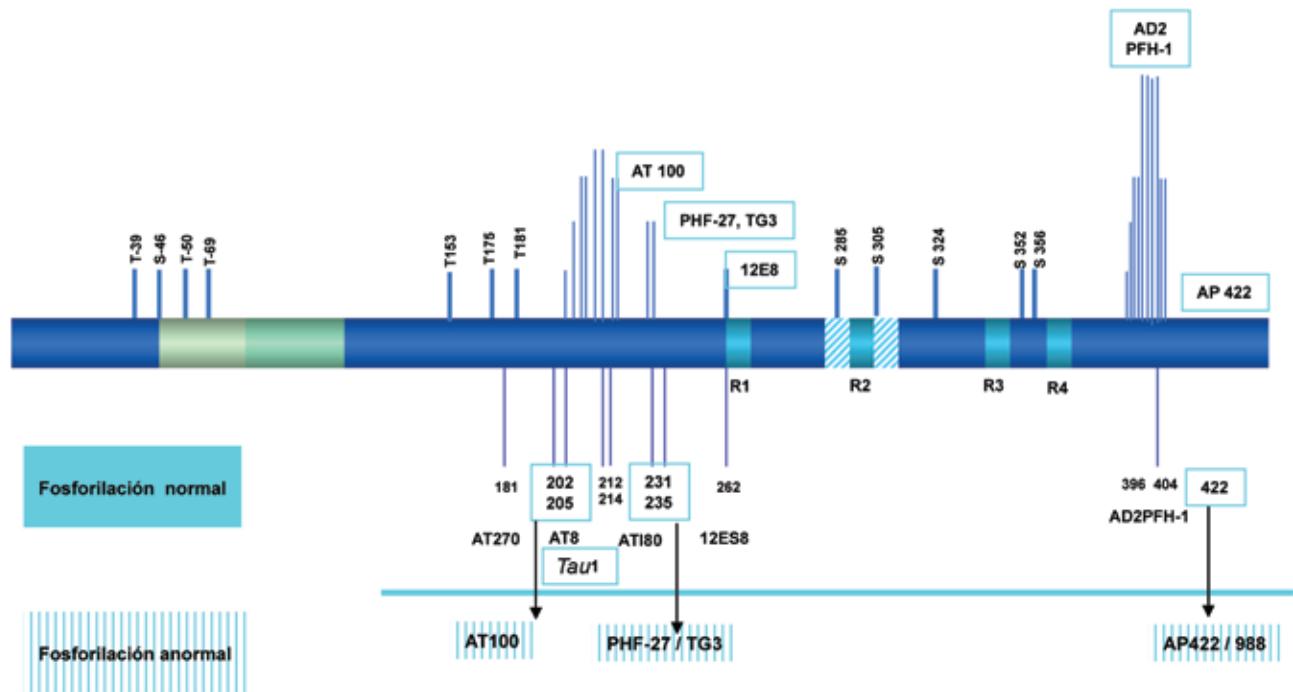


Figura 9. Fosforilación de las proteínas *tau*.

Significado fisiopatológico de las marañas neurofibrilares y la parálisis supranuclear en la enfermedad de Alzheimer

Las consecuencias de la excesiva formación de marañas neurofibrilares y parálisis supranuclear son trascendentales para el entendimiento de la enfermedad de Alzheimer. Los cambios que se describen a continuación son las alteraciones histológicas de la enfermedad de Alzheimer y, al mismo tiempo, representan eventos anatómicos y fisiopatológicos interrelacionados y quizás indivisibles, por lo que así deben considerarse.

1. *Pérdida de neuronas (vulnerabilidad selectiva)*. Se asocia con las fallas cognitivas y conductuales del paciente.^{20,21} La pérdida neuronal en la enfermedad de Alzheimer parece iniciarse en la región medial del lóbulo temporal (corteza entorrinal), con la evolución de la enfermedad se afectan la corteza del cíngulo, la neocorteza, el tálamo, la corteza motora y sensitiva, los núcleos basales, y el cerebelo sólo en estadios tardíos de la enfermedad.²⁰

2. Reducción de conexiones sinápticas. La merma de neuronas se vincula con menoscabo de las sinapsis, especialmente en las regiones con mayores cambios histopatológicos. La cuantificación disminuida de las proteínas sinápticas está estrechamente vinculada con la

muerte neuronal, la cual es consecuencia de un proceso de muerte retrógrada, donde se advierten aberraciones en el citoesqueleto, que modifica el flujo axónico y la toxicidad directa sobre los botones sinápticos.^{22,23}

3. *Infiltrado inflamatorio*. Es un elemento histológico consistente. Existen áreas encefálicas susceptibles a la respuesta inflamatoria que lleva a la destrucción del neuro- pílo y coadyuvan a la formación de placas neuríticas. Los criterios histopatológicos para establecer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer los revisaron y modificaron el National Institute on Aging y la Regan Institute of the Alzheimer Association. Esos criterios insisten que en la corteza cerebral deben coexistir placas neuríticas y las marañas neurofibrilares. El infiltrado inflamatorio puede rodear a las placas o estar ubicado dentro de ellas. Los reactantes de fase aguda, como la alfa 1antiquimotripsina y la alfa 2-macroglobulina, están presentes en las placas neuríticas y tienen actividad inmunopositiva para la interleucina 1 y la interleucina 6. El sistema de complemento también es activado por las placas neuríticas. Es muy probable que la actividad inflamatoria facilite la muerte neuronal en el paciente con enfermedad de Alzheimer.^{20,22,24}

4. *Angiopatía amiloide*. La interrelación entre ésta y la enfermedad de Alzheimer es controvertida; se trata

de un proceso infiltrativo que afecta los vasos corticales superficiales (angiopatía amiloide cerebral) y los vasos leptomenígeos, no siempre asociada con la formación de las placas neuríticas, aunque, en ocasiones, éstas pueden rodear al vaso afectado. Este padecimiento suele estar relacionado con hemorragias lobares recurrentes y demencia en la enfermedad de Dutch.²⁴

5. *Degeneración granulovacuolar*: Es otra anormalidad histológica encontrada comúnmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer y rara vez en el envejecimiento normal. Suelen afectarse las células piramidales hipocampales, en las cuales se observan grandes vacuolas intracitoplasmáticas. Estas vacuolas contienen un gránulo denso. Estos gránulos tienen reactividad anti- τ -Alz-50 y anticuerpos antineurofilamentos.^{25,26}

Cuadro 2. Factores genéticos y metabólicos involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer (EA)

Cromosoma involucrado	Producto metabólico	Alteración	Repercusión metabólica	Asociación con la presentación de EA
21	PPA	Sobreproducción	aumento de APP, A β	Temprano
14	Presenilina 1	Aumentada	A β 1-42	Temprano
1	Presenilina 2	Aumentada	A β 1-42	Temprano
19	Apolipoproteína E4	Aumentada	Agregación A β	Tardío

PPA: proteína precursora de amiloide; A β : beta-amiloide.

Cuadro 3. Resultados del metanálisis con valor estadístico significativo

Gen	Polimorfismo	Momios	IC 95%	Número de estudios	O	E	valor p	O/E
ABCA1	rs2066718	1.16	0.74, 1.83	5	2	0.32	0.03	6.25
ACE	Intron 16 (ins/del)	1.07	0.99, 1.16	39	9	2.75	< 0.001	3.72
APBB2	hCV1558625	1.12	0.85, 1.46	3	2	0.50	0.08	4.00
APOE	promoter rs769446 (427)	0.85	0.70, 1.03	12	3	1.08	0.09	2.78
BCHE	rs1803274 K-variant	1.10	0.96, 1.26	27	6	1.80	0.01	3.34
BDNF	C270T	1.11	0.82, 1.51	15	4	0.73	0.01	9.28
BDNF	rs6265 V66M	1.04	0.96, 1.13	20	3	1.06	0.09	2.83
CTCD	rs17571 (A224V)	1.14	0.98, 1.33	22	4	1.58	0.07	2.53
ESR1	Pvull	1.11	0.98, 1.26	15	4	1.45	0.05	2.76
ESR1	XbaI	1.12	0.97, 1.29	16	5	1.58	0.02	3.16
IL5rs	1800795	0.89	0.75, 1.05	14	5	1.85	0.03	2.70
IL10	rs1800871 (819)	1.04	0.71, 1.53	6	2	0.33	0.04	6.06
IL10	rs1800872 (592)	1.00	0.78, 1.29	8	2	0.36	0.05	5.56
OL10	rs1800896 (1082)	0.89	0.72, 1.11	8	3	0.78	0.04	3.85
LRP1	rs1799986 (exon 3)	0.94	0.83, 1.06	27	5	1.42	0.01	3.52
MPO	rs2333227	1.01	0.80, 1.28	9	3	0.40	0.01	7.5
PLAU	rs2227564	1.07	0.94, 1.21	21	6	1.28	< 0.001	4.69
SLC6A	4 HTTLPR	1.04	0.83, 1.31	9	2	0.46	0.07	4.35
TFP2	3'-UTR 0.77 0.55, 1	.07 7	0.55, 1.	7	4	1.26	0.02	3.17

ALTERACIONES GENÉTICAS DETECTADAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Durante la última década del siglo XX, la descripción de mutaciones en determinados genes que se relacionaban con la aparición de la enfermedad de Alzheimer creó gran expectación. La mutación para el gen del precursor de la proteína amiloide (PPA), mutaciones en el cromosoma 14 y del cromosoma 1, que codifican proteínas similares conocidas como presenilinas 1 y 2 (PS1 y PS2), elevan las concentraciones de A β 1-42 en la sangre, el líquido cefalorraquídeo y en el encéfalo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer que probablemente favorezcan la apoptosis neuronal²⁷⁻²⁹ (cuadros 2 y 3).

La búsqueda de afectaciones genéticas en la enfermedad de Alzheimer mostró la existencia de al menos seis mutaciones “missense” (cambio de sentido, esto es el cambio de un aminoácido por otro) que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Las mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide son responsables de 2% del total de casos de la enfermedad de Alzheimer familiar y, aproximadamente, de 5 a 20 % de la enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo temprano.¹ En 1992, Hendrik³⁰ encontró en una familia alemana una mutación en el codón 692 de la proteína precursora de amiloide, que se expresa fenotípicamente por una enfermedad intermedia entre la angiopatía congofilica (amiloide) y la enfermedad de Alzheimer. En esta mutación se produce un cambio de alanina por glicina. Un estudio del exón 17 del gen de la proteína precursora de amiloide contribuyó al hallazgo de una mutación, transición citosina-timina, en individuos que procedían de una familia británica. La alteración se manifiesta en un cambio de una valina (Val) por isoleucina (Iso) en el a.a 717 que da origen a la enfermedad.

Posterior al descubrimiento de la primera mutación ligada a la enfermedad de Alzheimer, el exon 17 se ha secuenciado en otras familias con enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo temprano. Las variantes alélicas en el codón 717 de la proteína precursora de amiloide se han demostrado por secuenciación, así aparecen los cambios siguientes: Val por Iso, Val por fenilalanina (Fen) y Val por glicina (Gli).³¹ En 1997, Hutton y Hardy³² reportaron una mutación en el codón 716 (mutación de la Florida), la cual es patogénica y consiste en un cambio de Val por Ile. En dos familias suecas con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano se identificaron mutaciones en el codón 670 y 671 del gen de la proteína precursora de amiloide. Los síntomas de la enfermedad se explican por una transversión guanina-timina (codón 670) que ocasiona la sustitución de lisina (Lis) por aspártico (Asp). La transversión adenina-citosina (codón 671), que se manifiesta en una sustitución de metionina por leucina, explica los síntomas en la otra familia sueca. Estos cambios ocurren inmediatamente antes del a.a N-terminal del péptido β A. En pacientes con enfermedad de Alzheimer, cuyo inicio fue a los 59 años, se encontraron mutaciones en el codón 715 y 713 de la proteína precursora de amiloide. Esta última es una mutación *missense* que se presenta de forma esporádica y se manifiesta por un cambio de alanina (Ala) por treonina (treo). La afectación del codón

715; sin embargo, no ocasiona ningún cambio, es una mutación silente. En sujetos ancianos con demencia de inicio tardío se encontró una mutación en el codón 665, que resultó en una sustitución de glutámico (Glu) por Asp, donde los pacientes afectados cumplían con los criterios neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer. Esta es la única mutación en el gen de la proteína precursora de amiloide que se asocia con la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. No está claro si es una mutación rara o si representa un polimorfismo normal. Las mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide o los ligamentos al cromosoma 21 han fallado en la búsqueda de pacientes con enfermedad de Alzheimer familiar tardía.

La mutación en el codón 670/671 y 717 no tiene una asociación directa con el péptido β A; sin embargo, están estrechamente ligadas con el sitio de acción de las secretas. Estudios en células cultivadas han demostrado que el efecto de la mutación es en el procesamiento de la proteína precursora de amiloide. Líneas celulares de fibroblastos afectadas con la mutación sueca (670/671) producen un incremento en los niveles de péptido β A soluble comparado con otras células. Las mutaciones en la proteína precursora de amiloide localizada en el codón 717 (en particular Val-Iso y Val-Fen) producen dos veces más formas insolubles del péptido β A, el cual se agrega rápidamente y promueve la deposición del péptido.³² La proteína precursora de amiloide 717 (mutación) no causa un incremento de péptido β A secretado. La mutación en el codón 692 conduce a la formación de una molécula de proteína precursora de amiloide que contiene un péptido β A truncado. La neuropatología de la enfermedad de Alzheimer se ha demostrado en ratones transgénicos con mutaciones 670/671 y 717 (Val-Fen), las cuales promueven la deposición de péptido en el cerebro como también causan deterioro de la memoria, pero en ausencia de degeneración neuronal.³³

En 2008, Kavvoura y su grupo³⁴ realizaron un metanálisis de los diversos estudios realizados en este sentido (cuadro 3), en esa revisión encontraron una gran número de trabajos al respecto; sin embargo, concluyeron que aún hay que fortalecer los estudios para los genes candidatos.

Apolipoproteína E4 (APOE) y su trascendencia en la enfermedad de Alzheimer

Roses y su grupo describieron por primera vez la asociación del alelo E4 de la apolipoproteína E (APOE) en la

forma familiar y no familiar de la enfermedad de Alzheimer, este hallazgo se ha reproducido en otros estudios. La población caucásica, donde la prevalencia de este alelo es de 12 a 14% de la población general, en quienes padecen enfermedad de Alzheimer su asociación es de 50%.³⁵⁻³⁶

La manera en que la APOE-4 interviene en la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer no se conoce con certeza, sin embargo existen algunas teorías, quizás la más consensuada apunta a que esta lipoproteína coadyuva en la fijación del beta amiloide intraneuronal; las siguientes evidencias en parte apoyan la hipótesis anterior: *a)* Las personas con enfermedad de Alzheimer poseen mayor carga para APOE-4; *b)* este grupo tiene mayor cantidad de depósitos de amiloide y de placas neuríticas que sus controles. *c)* Compromete los caminos metabólicos del A β , y *d)* Predispone a las lesiones neurofibrilares actuando directamente en los microtúbulos neuronales.³⁷⁻³⁹

MECANISMOS DE MUERTE NEURONAL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La muerte de las células nerviosas ocurre por dos mecanismos básicos: inflamación-isquemia y apoptosis, acontecen ambas en la enfermedad de Alzheimer. En la primera, la participación de cambios bioquímicos en la neurona pre y postsináptica son representativos, lo cual inicia con una disfunción en la permeabilidad de la membrana y culmina con su rotura y muerte celular.

Inflamación

El infiltrado inflamatorio es un componente constante en la enfermedad de Alzheimer. Entre los criterios histopatológicos para establecer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (revisados y modificados por el National Institute on Aging y el Regan Institute of the Alzheimer Association) se insiste que en la corteza cerebral debe haber placas neuríticas y marañas neurofibrilares e infiltrado inflamatorio rodeando las placas o estar dentro de ellas.

Es probable que la actividad inflamatoria facilite la muerte neuronal en el paciente con enfermedad de Alzheimer. Este proceso inflamatorio que circunda, rodea e infiltra las placas neuríticas se asocia con la liberación de sustancias mediadoras de inflamación como: alfa 1 antitrombina y la alfa 2 macroglobulina, la interleucina 1 y la interleucina 6, y el sistema de complemento es activado, lo cual facilita la muerte neuronal en pacientes

con enfermedad de Alzheimer a través de una cascada de eventos donde participan de manera central las sustancias derivadas del catabolismo de ácido araquidónico.^{39,40}

La participación de elementos neurotóxicos, como los radicales libres (producto del estrés oxidativo), y los neurotransmisores excitadores, el calcio y otros, interfiere con las funciones de la membrana neuronal y de la mitocondria, funciones esenciales para la supervivencia celular, las cuales posiblemente estén activadas por factores externos, que representan fenómenos bien reconocidos en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer inician una cascada que culmina en la muerte neuronal.⁴⁰

Apoptosis

Existen evidencias claras de que la expresión de genes que promueven la muerte neuronal por apoptosis está aumentada en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los factores que intervienen en este hecho no son claros, pero es factible que sean el resultado la conjunción de una predisposición individual y factores externos. En qué medida interviene cada uno de ellos y en qué proporción determina la apoptosis celular es todavía un enigma. Lo que sí es un hecho es la pérdida masiva de neuronas y células gliales a través de este mecanismo de muerte celular en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.⁴¹

MODIFICACIONES DE LOS NEUROTRASMISORES Y SUS RECEPTORES OBSERVADAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En la enfermedad de Alzheimer existen fallas en la producción, metabolismo, recambio de receptores, recaptura y renovación de neurotrasmisores y neuromoduladores en diversas áreas del encéfalo.

La disminución de acetilcolina coligada a la pérdida de neuronas del núcleo basal de Meynert fue la primera falla bioquímica-estructural detectada en la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, a la luz de mayores conocimientos, actualmente se sabe que otros neurotrasmisores, entre ellos la histamina, GABA, noradrenalina, serotonina, ácido glutámico y aspartato sufren anormalidades cuantitativas y cualitativas.^{2,42} La reducción de los receptores para diversos neurotrasmisores es una constante en la enfermedad de Alzheimer: los receptores para serotonina están amenorados entre 50 y 70%, especialmente los localizados en el rafé medial. Es posible que esta disminución tenga que

ver con los trastornos del ánimo, que frecuentemente se observan en la enfermedad de Alzheimer.⁴³

Consideraciones sobre la disminución de acetilcolina en la enfermedad de Alzheimer

En el núcleo basal de Meynert se sintetiza la mayor parte de la acetilcolina en el sistema nervioso central. Esta síntesis ocurre por la acción de la colinacetiltransferasa. Este núcleo se afecta de manera importante y precozmente en la enfermedad de Alzheimer. La producción de acetilcolina en la enfermedad de Alzheimer disminuye de 58 a 90%; esta merma se correlaciona directamente con el deterioro cognoscitivo. Los receptores para acetilcolina muscarínicos y nicotínicos son los responsables de las acciones posinápticas de este neurotransmisor. De los cinco receptores muscarínicos plenamente identificados, los M1 y M2 son los que tienen mayor participación en la fisiopatología de la enfermedad. Los M1 se localizan, principalmente, en el hipocampo y la corteza cerebral. Estos suelen conservar su número durante la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, sufren deficiencias funcionales. En tanto que los M2, localizados en el tallo cerebral y en los núcleos basales, se reducen de manera importante durante el curso de la enfermedad. Los receptores nicotínicos también se ven sumamente disminuidos.

Participación del glutamato en la enfermedad de Alzheimer

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio por excelencia. Se cuantifica en milimolares a lo largo de todo el sistema nervioso central. Se conocen cuatro receptores para este neurotransmisor: *a)* N-metil-D-aspartato (NMDA), *b)* alfa-amino-3 -hidroxi-5-metilisoxazol-4 -propionato (AMPA), *c)* Kainato, y *d)* metabotrópico.

Los receptores NMDA, AMPA y kainato están distribuidos a lo largo del encéfalo. Los receptores NMDA se encuentran, principalmente, en la región CA1 del hipocampo y la neocorteza. Una distribución similar se observa en los receptores AMPA. Los receptores Kainato tienen una disposición quizá complementaria a los de NMDA, que se localizan en las capas más profundas de la neocorteza y en CA3 del hipocampo.

En condiciones normales, el glutamato se almacena dentro de las terminales sinápticas y se libera, a consecuencia de un potencial de acción excitatorio, hacia la hendidura sináptica. La liberación exagerada de glutamato,

asociada a la labilidad neuronal generada por cualquier evento, habitualmente isquemia, produce su acumulación progresiva, manteniendo la neurona postsináptica despolarizada; esta condición le impide recibir otras señales, además de que la somete a una alta actividad metabólica. Este fenómeno permite la entrada masiva y constante de calcio a la neurona postsináptica interrumpiendo la función oxidativa mitocondrial, que es seguida de una cascada metabólica que culmina con la muerte neuronal, sucesión de eventos conocidos como neurotoxicidad.⁸

Fenómeno de neurotoxicidad en enfermedad de Alzheimer. La neurotoxicidad es un suceso común en muchos procesos degenerativos que suelen estar mediados por glutamato y sus dos receptores principales (AMPA y NMDA). En esta contingencia participan muchos factores como: exceso de radicales libres de oxígeno característicos de un ambiente con pérdida de oxígeno, alteración en el paso de iones a través de la membrana. Ésta es mediada por una activación incesante de ambos receptores, con lo que provoca acumulación intraneuronal de calcio y sodio. Esto significa que la neurona se encuentra continuamente despolarizada e incapaz de codificar un nuevo estímulo. La traducción clínica es la falla en las funciones mediadas por estos receptores (memoria aprendizaje, etc.); así mismo, la entrada indiscriminada de sodio, pero particularmente de calcio, promueven la expresión de genes de apoptosis e interrupción de las funciones metabólicas de la célula, que culminan en la muerte neuronal.^{44,45}

GABA y otras sustancias neuromoduladoras en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer

Los receptores para GABA se encuentran reducidos alrededor de la mitad, para somatostatina entre 40 y 60%, para norepinefrina entre 30 y 70%. Los receptores dopaminérgicos están afectados especialmente en la demencia por cuerpos de Lewy, en la enfermedad de Alzheimer pueden verse afectados por la administración de neurolépticos.⁴⁴

En el cuadro 4 se hace una síntesis de los factores relevantes involucrados en la fisiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Alzheimer fue descrita a principios del siglo XX por el patólogo alemán Alois Alzheimer. Esta enfermedad representa la primaria causa de demencia (50

Cuadro 4. Factores involucrados en la fisiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer

Factores genéticos	Mutaciones en APPP 1 y 2, proteínas <i>tau</i> , ApoE E4
Factores bioquímicos	Inflamación Radicales libres Calcio y sodio Deficiencia de factores de crecimiento neural Deficiencia estrogénica
Alteración en los neurotransmisores	Acetilcolina Noradrenalina Serotonina Dopamina GABA Glutamato

a 70%) en el mundo. La etiología de la enfermedad de Alzheimer se desconoce, pero en su génesis están involucrados múltiples factores: genéticos y ambientales. El depósito del A-beta amiloide-42 es, hasta el conocimiento actual, la piedra angular en la patogénesis de la enfermedad. A este depósito anormal le sigue una cascada de cambios intra y extraneuronales que culminan con la muerte celular. La enfermedad de Alzheimer no tiene ningún tratamiento curativo conocido. Los pacientes viven, en promedio, de 10 a 14 años después del diagnóstico.

REFERENCIAS

- Jalbert JJ, Daiello LA, Lapane KL. Dementia of the Alzheimer type. *Epidemiol Rev* 2008;30:15-34.
- American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature and Statistics: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- Whitehouse PJ, Patterson MB, Strauss ME, Geldmacher DS, et al. Hallucinations. *International Psychogeriatrics* 1996;8(3):387-91.
- Madsen CD, Harrison MJG. Outcome of investigation of patients with presenil dementia. *Br Med J* 1972;2:249-52.
- Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex* 1991;1:103-16.
- Rodríguez-Leyva A. Generalidades y fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. En: Dávila Maldonado L, García S, eds. *Temas de Medicina Interna*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002;pp:103-17.
- Haass C, Selkoe DJ. Cellular processing of beta-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid beta-peptide. *Cell* 1993;75:1039-42.
- Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004;352:56-67.
- Saitoh T, Sundsmo M, Roch J, Ximura M, et al. Secreted form of amyloid *p* protein precursor is involved in the growth regulation of fibroblasts. *Cell* 1989;58:615-22.
- Ramsden M, Plant LD, Webster NJ, Vaughan PF, et al. Differential effects of unaggregated and aggregated amyloid beta protein (1-40) on K(+) channel currents in primary cultures of rat cerebellar granule and cortical neurons. *J Neurochem* 2001;79:699-712.
- Ramsden M, Henderson Z, Pearson HA. Modulation of Ca²⁺ channel currents in primary cultures of rat cortical neurons by amyloid *p* protein (1-40) is dependent on solubility status. *Brain Res* 2002;956:254-61.
- Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, et al. APP processing and synaptic function. *Neuron* 2003;37:925-37.
- Tanzi RE, Kovacs DM, Kim T-W, Moir RD, et al. The presenilin genes and their role in early-onset familial Alzheimer's disease review 1996;1:91-98.
- Funato H, Yoshimura M, Kusui K, Tamaoka A, et al. Quantitation of amyloid beta-protein (A-beta) in the cortex during aging and in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1998;152:1633-40.
- Walsh DM, Hartley DM, Kusumoto Y, Fezoui Y, et al. Amyloid-protein fibrillogenesis. Structure and biological activity of prototubular intermediates. *J Biol Chem* 1999;274:25945-52.
- Simmons LK, May PC, Tomaselli KJ, Rydel RE, et al. Secondary structure of amyloid beta peptide correlates with neurotoxic activity *in vitro*. *Mol Pharmacol* 1994;45:373-9.
- Taner ENT, Younkin LH, Yager DM, Parfitt F, et al. Plasma amyloid-protein is elevated in late-onset Alzheimer disease families. *Neurology* 2008;70:596-606.
- Pendlebury WW, Solomon PR. Alzheimer's disease. *Clin Simposia* 1996;48(3):2-32.
- DeKosky ST, Harbaugh RE, Schmitt FA, Bakay RE, et al. Cortical biopsy in Alzheimer's disease: diagnostic accuracy and neurochemical, neuropathological and cognitive correlations. *Ann Neurol* 1992;32(5):625-32.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-59.
- Ohm TG, Müller H, Braak H, Bohl J. Close-meshed prevalence rates of different stages as a tool to uncover the rate of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neuroscience* 1995;64(1):209-17.
- Honer WG, Dickson DW, Gleeson J, Davies P. Regional synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1992;13(3):375-82.
- Stokin GB, Lillo C, Falzone TL, Brusch RG, et al. Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Science* 2005;307(5713):1282-8.
- Masliah E, Terry RD, Alford M, DeTeresa R. Cortical and subcortical patterns of synaptophysin-like immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1991;138:235-46.
- Zhan S, Beyreuther K, Schmitt H. Quantitative assessment of the synaptophysin immuno-reactivity of the cortical neuropil in various neurodegenerative disorders with dementia. *Dementia* 1993;4(2):66-74.
- Su JH, Kesslak PJ, Head E, Cotman CW. Caspase-cleaved amyloid precursor protein and activated caspase-3 are co-localized in the granules of granulovacuolar degeneration in Alzheimer's disease and Down's syndrome brain. *Act Neurophat* 2002;104(1):1-6.

27. Levi-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269:973-77
28. Selkoe DJ. Defining molecular targets to prevent Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2005;62:192-5.
29. Guyant-Maréchal L, Rovelet-Lecrux A, Goumudi L, Cousin E, et al. Variations in the APP gene promoter region and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68:684-7.
30. Hendriks L, van Duijn CM, Cras P, Cruts M, et al. Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the b-amyloid precursor protein gene. *Nature Genet* 1992;1:218-21.
31. Fujigasaki H, Naruse S, Kaneko K, Hirasawa H, et al. Mutational analysis of the amyloid precursor protein gene in Japanese familial Alzheimer's kindreds. *Hum Genet* 1994;93:460-2.
32. Hutton M, Hardy J. The presenilins and Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1997;6:1639-46.
33. Scheff SW, Price DA. Synaptic density in the inner molecular layer of the hippocampal dentate gyrus in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57(12):1146-53.
34. Kavvoura FK, McQueen MB, Khouri MJ, Tanzi RE. Meta-analysis evaluation of the potential excess of statistically significant findings. In: Published genetic association studies: Application to Alzheimer's disease.
35. Roses AD. Apolipoprotein E in neurology. *Curr Opin Neurol* 1996;9(4):265-70.
36. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PWF, D'Agostino R, et al. Apolipoprotein E E4 associated with dementia in a population-based study: The Framingham Study. *Neurology* 1996;46:673-7.
37. Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW, Harr SD, et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1996;39(1):62-70.
38. Morishima-Kawashima M, Oshima N, Ogata H, Yamaguchi H, et al. Effect of apolipoprotein E allele epsilon4 on the initial phase of amyloid beta-protein accumulation in the human brain. *Am J Pathol* 2000;157:2093-9.
39. Gomez IT, West HL, Rebeck GW, Harr SD, et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1996;39(1):62-70.
40. Prasad KN, Cole WC, Hovland AR, et al. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of neurodegenerative disease: analysis of biologic rationale. *Curr Opin Neurol* 1999;12(6):761-70.
41. Shimohama SH. Apoptosis in Alzheimer's disease-an update. *Apoptosis* 2000;5(1):9-16.
42. Passani MB, Bacciottini L, Mannaioli PF, Blandina P. Central histaminergic system and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(1):107-13.
43. Yamamoto S, Hirano A. Nucleus raphe dorsalis in Alzheimer's disease: neurofibrillary tangles and loss of large neurons. *Ann Neurol* 1985;17:573-7.
44. DeKosky ST. Pathology and Pathways of Alzheimer's disease with an update on new developments in treatment. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(2):S314-S320.
45. Butterfield DA. Amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. A review. *Free Radic Res* 2002;36(12):1307-13.