

Neurodegeneración y enfermedad de Alzheimer

Q.B.M. en C. Jesús Gabriel Silva Escobedo,* Dr. Jorge Islas Marroquín*

* Laboratorio Multidisciplinario de Investigación. Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

“La Neurología del siglo XXI confía en que las nuevas técnicas de imagen y mínimamente invasivas permitan la experimentación en humanos vivos. Esto y el potencial de la utilización de células madres y de los fármacos específicos, permitirán tratar lo que hasta ahora sólo podía diagnosticarse”.
Dr. Alberto Portera

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es una demencia progresiva cuyo cuadro clínico se caracteriza fundamentalmente por la pérdida gradual y progresiva de la capacidad intelectual y constituye una de las enfermedades degenerativas del sistema nervioso, mismas que se caracterizan por muerte neuronal de evolución gradual y progresiva en el transcurso de varios años. La prevalencia de dicha enfermedad es de 3% en personas de 65 a 74 años de edad y de 18.7% en aquellas entre 75 y 84 años.

En el presente trabajo se lleva a cabo una revisión de dicho padecimiento, se describen sus aspectos neurodegenerativos y epidemiológicos, los criterios diagnósticos clínicos y neuropatológicos. Se hace énfasis en los hallazgos que señalan a la proteína tau como la principal proteína de los filamentos helicoidales pareados que conforman las marañas neurofibrilares y las neuritas corticales distróficas.

Finalmente se hace alusión a los actuales avances que se encuentran en desarrollo en distintas partes del mundo y en su potencial repercusión en la calidad de vida de los individuos de la tercera edad para favorecer el envejecimiento exitoso.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, demencia, proteína tau, marañas neurofibrilares.

INTRODUCCIÓN

El importante crecimiento de las diversas áreas de las neurociencias observado en el último tercio del siglo XX se incrementa de manera casi exponencial durante el siglo XXI. Gran cantidad de institutos de investigación de ciencias básicas proliferan

Neurodegeneration and Alzheimer disease

ABSTRACT

Alzheimer disease is a progressive dementia which clinical course includes mainly a gradual and progressive loss of intellectual capacity and constitutes one of the degenerative diseases of the nervous system, which are characterized by neuronal death of gradual and progressive evolution through many years. Prevalence data are from 3% in people between 65 to 74 years old and of 18.7% for those between 75 and 84 years old.

In this paper a review is done, describing neurodegenerative and epidemiological aspects, as well as diagnostic and neuropathological criteria. It is emphasizes the findings that pointed out the tau protein as the main component in helicoidal peer filaments that conform neurofibrillary tangles and neuritic dystrophic cortical plaques.

Finally, it is alluded to the current ongoing advances in various parts of the world and its potential impact in the quality of life of people in the third age to favor a successful aging.

Key words: Alzheimer disease, dementia, tau protein, neurofibrillary tangles.

en muchos países y una gran cantidad ya están instalados en hospitales y ejercen conjuntamente sus actividades con los facultativos contando con la incorporación de otras áreas de la medicina.

Los avances tecnológicos y científicos en medicina han traído como consecuencia aportaciones importantes en el rubro del mejoramiento de la calidad de

vida del ser humano, lo cual acarrea un aumento en la esperanza de vida de los individuos y, por consiguiente, la aparición de enfermedades propias de la vejez, siendo las de mayor importancia las enfermedades neurodegenerativas.

No es de sorprender que debido a su gran frecuencia la enfermedad de Alzheimer (EA) sea el padecimiento neurodegenerativo más estudiado por diversos investigadores.

El surgimiento de nuevas posibilidades terapéuticas como los inhibidores de la colinesterasa, neuroprotectores, inhibidores de la MAO-B y los estrógenos ilustra la complejidad de esta enfermedad.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades degenerativas del sistema nervioso son un grupo de padecimientos que se caracterizan por muerte neuronal de evolución gradual y progresiva en el transcurso de varios años, lo que se debe, en gran medida, a razones que son desconocidas.

En los síndromes donde predomina la demencia progresiva, el cuadro clínico se caracteriza fundamentalmente por una pérdida gradual de la capacidad intelectual como es el caso de la enfermedad de Alzheimer (EA).¹

Esta entidad neurodegenerativa fue descrita por primera vez en 1907, por el psiquiatra alemán Alois Alzheimer, quien describió sus características clínicas y anatomopatológicas. Alzheimer identificó en un estudio postmortem la presencia de las marañas neurofibrilares y de las placas amiloides en este síndrome demencial y además reconoció que esta enfermedad es la causa más común de alteraciones cognitivas en personas de edad avanzada, las cuales son un factor predisponente inequívoco para ellas, aunque no es correcto considerar a la enfermedad como un acompañante inevitable del envejecimiento, ya que muchos ancianos presentan una capacidad mental normal hasta los 90 o 100 años de edad.²

El gran interés científico que la EA ha generado en los años recientes es un reflejo de lo frecuente que es este desorden neurodegenerativo, el cual representa un síndrome con características clínicas y patológicas bien definidas, siendo la principal la pérdida gradual de la capacidad intelectual que afecta diversas áreas cognitivas, provocado por la muerte de las neuronas principalmente de la corteza cerebral.³

EPIDEMIOLOGÍA DEL ALZHEIMER

La EA es la que sobresale de todas las enfermedades neurodegenerativas dada su frecuencia y su evolución devastadora. Es la causa más común de

demencia en el anciano, con todo lo que ello implica en cuanto a su calidad de vida y la de sus familiares, además de las pérdidas económicas debido a la asistencia prolongada de individuos que han quedado totalmente incapacitados por la enfermedad.

Por otro lado, la EA afecta a individuos de todas las razas y grupos étnicos, y ocurre con mayor frecuencia en mujeres, si se toma en cuenta la mayor longevidad de éstas en nuestra sociedad.

Datos epidemiológicos poblacionales recientes sugieren que más de cuatro millones de personas en Estados Unidos tienen EA. Estos datos muestran una prevalencia de 3% para personas de 65-74 años de edad, 18.7% para aquellos entre 75 y 84 años y 44.2% para individuos mayores de 85 años, además de ser la quinta causa de muerte en ese país.

Hoy en día, la Organización Mundial de la Salud estima que existen en el mundo 20 millones de personas con EA y particularmente en México hay 500 ancianos con este síndrome neurodegenerativo.^{4,5}

Con el aumento de la población y el envejecimiento de los individuos, se cree que esta cifra mundial pueda triplicarse para el año 2040, de no contarse con alguna estrategia terapéutica para evitar este síndrome neurodegenerativo que se considera actualmente como un problema de salud pública y se ha convertido en la segunda enfermedad más estudiada sólo después del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.⁶

MARCADORES PATOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los criterios clínicos para el diagnóstico de EA incluyen la demostración de demencia por medio de exámenes clínicos y pruebas neuropsicológicas, mostrando un déficit en dos o más áreas del conocimiento, pérdida progresiva de la memoria, alteración de la conciencia y ausencia de desórdenes sistémicos y otras enfermedades del sistema nervioso que tengan algún papel importante en el desarrollo de la pérdida cognitiva progresiva. El diagnóstico definitivo sólo puede ser realizado mediante estudios anatomopatológicos del encéfalo.

Existen dos criterios neuropatológicos para el diagnóstico de EA, siendo éstos las alteraciones microscópicas como son las placas seniles (SP) y la formación de las marañas neurofibrilares (NFT).⁷

El examen externo de los cerebros de pacientes con EA usualmente revela una atrofia cortical particularmente en el área límbica junto con el agrandamiento de los ventrículos laterales.

El examen microscópico muestra pérdida de neuronas, particularmente de las células piramidales, presencia de marañas neurofibrilares intraneuronales y depósitos extracelulares de filamentos

amiloides (placas seniles) formados por procesos neuríticos alterados y de las células gliales. Estas alteraciones pueden ser observadas en una pequeña distribución topográfica limitada, particularmente en el hipocampo y otras estructuras límbicas en muchos individuos funcionalmente normales mayores de 60 años.

Las placas seniles son lesiones estructuralmente complejas e inician como agregados amorfos no filamentosos de una proteína de 39-43 residuos, proteína beta amiloide ($A\beta$). Después de un tiempo, parte de esos agregados se vuelven fibrilares y adquieren las características clásicas de las placas amiloides, que forman filamentos relativamente pequeños de 8 nanómetros mostrando una conformación de proteína β -plegada a la cual se le denomina placa compacta o madura⁸ (Figura 1).

En la gran mayoría de los cerebros de EA las placas seniles están acompañadas por fibras citoplásmicas intraneuronales denominadas marañas neurofibrilares (NFT). La microscopia electrónica de tales neuronas demuestra que las marañas están compuestas generalmente de filamentos helicoidalmente unidos (aproximadamente de 10 nm) comúnmente entremezclados con otros filamentos de 15 nm. Estudios neuroanatómicos han mostrado que las NFT están frecuentemente presentes en el cuerpo celular de las neuronas cuyos axones se proyectan a los sitios de las placas neuríticas. Las NFT son marcadores histopatológicos menos específicos que las placas neuríticas en la enfermedad de Alzheimer. Estas marañas pueden presentarse en au-

sencia de placas neuríticas en una gran variedad de diversos desórdenes neurológicos. Aproximadamente 10-20% de los cerebros con EA presentan abundantes placas neuríticas con agregados amiloides, pero pocos NFT asociados con la corteza.⁹

Las marañas neurofibrilares y las neuritas corticales distróficas contienen formas modificadas de la proteína tau

El análisis bioquímico de los filamentos pareados que se acumulan como marañas neurofibrilares dentro de las neuritas corticales distróficas llevaron a la caracterización de la proteína amiloide. Una gran cantidad de experimentos inmunoquímicos y bioquímicos han llevado a la conclusión de que la principal proteína de los filamentos helicoidales pareados es una forma alterada de la proteína asociada a los microtúbulos, la proteína tau, la cual se asocia normalmente con tubulina durante los ciclos repetitivos de ensamble y desensamble de los microtúbulos.

La identificación de tau como el principal constituyente de las marañas neurofibrilares (NFT) fue realizada al emplear anticuerpos tanto para NFT como para tau. Subsecuentemente, algunos métodos fueron utilizados para extraer y secuenciar los fragmentos de tau de los purificados de NFT, muchos de los cuales son insolubles en determinados solventes. Estos estudios demostraron que al menos una parte de la proteína tau, particularmente el tercer grupo carboxil de la molécula que contiene un dominio de unión a los microtúbulos, es incorporada dentro de NFT. Wolozin y Davies desarrollaron anticuerpos monoclonales para fracciones particulares de tejidos de cerebros de Alzheimer e identificaron un anticuerpo en particular, designado alz 50, que se une a las marañas neurofibrilares, a un gran número de neuritas corticales distróficas y a algunos cuerpos neuronales anormales que no contenían dichas marañas¹⁰ (Figura 1).

INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA SOBRE EL ALZHEIMER

Actualmente se están llevando a cabo en todo el mundo una cantidad importante de trabajos de investigación enfocados principalmente a elucidar los diversos mecanismos que posiblemente estén participando en el desarrollo de esta enfermedad incapacitante.

Las investigaciones sobre esta enfermedad siguen avanzando con el objetivo de conocer las causas y los eventos fisiopatológicos involucrados en la etiología de este complejo y poco conocido trastorno incapacitante, además de que se pretende encontrar una te-

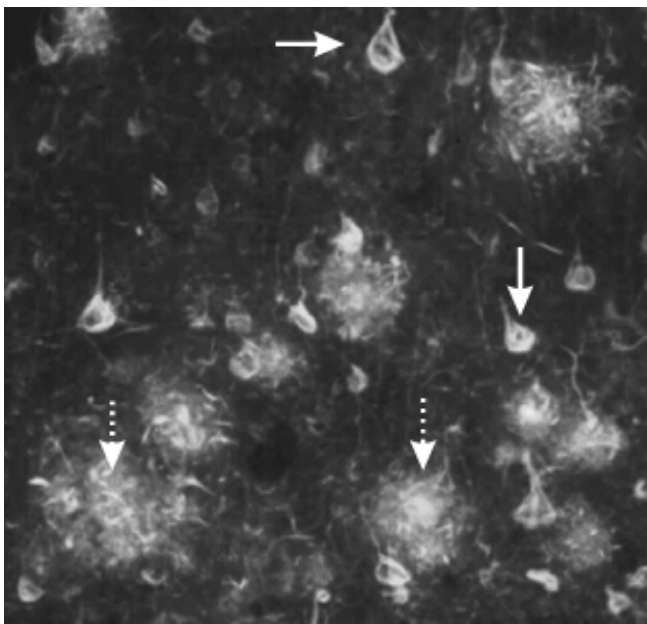


Figura 1. Inmunohistoquímica que muestra la formación de placas amiloides constituidas por la proteína β -amiloide (....→) además se muestran las marañas neurofibrilares formadas por la proteína tau, la cual se encuentra hiperfosforilada (→).

rapéutica eficaz para combatir al Alzheimer que cada vez cobra mayor interés en el área médica y que se está presentando como un problema de salud en nuestra sociedad y los logros y avances que se obtengan en el diagnóstico y tratamiento de este síndrome repercutirán de manera crucial en la calidad de vida de los individuos de la tercera edad y permitirá así que éstos puedan tener un envejecimiento exitoso.

REFERENCIAS

1. Adams RD, Victor M. Principles of neurology. 5th. ed. New York: McGraw Hill; 1993, p. 135-46.
2. Asbury A, et al. Disease of the nervous system. 2nd. ed. Vol. 1 and 2. Philadelphia: Ardmore Medical Books, Saunder: 1992.
3. Margaret A, Pericak-Vance, Meredyt P, Bass M, Larry H. Complete genomic screen in late-onset familial AD. Evidence for a new locus on chromosome 12. JAMA 1997; 278(15): 1237-41.
4. Beal FM, Richardson PE. Enfermedad de Alzheimer y demencias afines. En: Harrison: Principios de medicina interna. 13a. ed. Vol. II. España: McGraw Hill; 1996, p. 2613-6.
5. Bachman DL, et al. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham study. Neurology 1992; 42: 115-9.
6. Snow C. Medicare HMO's develop plan. Future of Alzheimer's Programming Modern Healthcare, 1996, p. 26-66.
7. Folstein MF, Folstein SE, McHugh P. "Minimental state". A practical method for grading the cognitive state of patient for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189.
8. Yamaguchi H, et al. β -amyloid is focally deposited within the outer basement membrane in the amyloid angiopathy of Alzheimer's disease. 1992; 141: 249-58.
9. Selkoe DJ. β -amyloid precursor protein of Alzheimer's disease occurs as 110-135 kilodaltons membrane-associated proteins in neural and no neural tissues. PNAS USA 1988; 85: 7341-5.
10. Wolozin BL, Pruchncike A, Dickinson DW, Davies PA. A neuronal antigen in the brains of Alzheimer's disease brain. Neurosci Lett 1988; 87: 240-6.
11. Terry RD. Senile dementia of the Alzheimer type without neocortical neurofibrillary tangles. J Neurol Exp Neurol 1997; 46(3): 262-8.

*Recibido: Octubre 5, 2003.
Aceptado: Enero 22, 2004.*