



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

*FACULTAD DE QUÍMICA*

*“ALZHEIMER Y MELATONINA”*

*TRABAJO MONOGRÁFICO DE  
ACTUALIZACIÓN*

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA-BIOLÓGA  
P R E S E N T A :

MARÍA DEL REFUGIO IRALA REYES



MÉXICO, D.F.

UNAM.2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**GRACIAS:**

**A DIOS:** Por darme todo cuanto he necesitado y... un poco más.

**A MIS PADRES:** Por todo su cariño, comprensión, apoyo y enseñanzas.

**A MI HERMANA:** Por estar siempre cerca y apoyarme en todo.

**A MI ABUELITA ROSI:** Por ser “mi ángel”.

**A MI FAMILIA:** A todos y cada uno de mis tíos y tías (consanguíneos y políticos) por ser parte de mi vida.

**A MIS AMIGOS:** Por todo el cariño y la confianza que me han brindado.

**A LA UNAM:** Por abrirme las puertas de la mente y el corazón.

**A MI ASESORA:** Por su paciencia, dedicación y cariño.

**A MIS PROFESORES:** Por su entrega y dedicación.

**DEDICADO A:**

**JAVIER REYES SOLEDAD**

“Dímelo y lo olvidaré, enséñamelo y talvez lo recuerde, implícame y lo aprenderé”

Gracias por tener fe en mi, por implicarme en tus visiones, anhelos y esperanzas pero, sobre todo, gracias por haber sido parte de las mías.

## INDICE

<b>ABREVIATURAS</b>	1
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	5
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	8
<b>3. GENERALIDADES</b>	9
<b>3.1. Historia</b>	9
3.1.1. Primer caso descrito	9
3.1.2. Definición	9
3.1.3. Demencia	10
<b>3.2. Memoria</b>	10
3.2.1. Memoria sensorial	11
3.2.2. Memoria a corto plazo	11
3.2.3. Memoria a largo plazo	12
3.2.3.1. Memoria explícita	15
3.2.3.1.1. Memoria episódica	15
3.2.3.1.2. Memoria semántica	16
3.2.3.2. Memoria implícita	17
<b>3.3. Aprendizaje</b>	17
<b>3.4. Anatomía Patológica de la EA</b>	18
3.4.1. Áreas cerebrales dañadas en la EA	18
3.4.1.1. La neocorteza	18
3.4.1.2. El hipocampo	19
3.4.1.3. El troncoencéfalo	20
3.4.1.4. Los núcleos basales	21
3.4.2. Patología macroscópica	22
3.4.3. Patología microscópica	25
3.4.3.1. Lesiones neurológicas representativas de la EA	25
3.4.3.2. Primer categoría	26
3.4.3.3. Segunda categoría	30
3.4.3.4. Tercer categoría	32
<b>3.5. Teorías Etiopatológicas de la EA</b>	33
3.5.1. Teoría colinérgica	33
3.5.2. Teorías neurotransmisoras	34
3.5.3. Teorías basadas en el déficit de factores de crecimiento/mantenimiento	34
3.5.4. Teorías basadas en aumento y/o la aparición de factores de envejecimiento	34
3.5.5. Teoría de los errores en la síntesis de proteínas	36
<b>3.6. Factores genéticos de riesgo para la EA</b>	37
3.6.1.1. Genes involucrados	37

3.6.1.2.Gen BAP	38
3.6.1.3.Genes PS-1 y PS-2	39
3.6.1.4.Gen APOE	40
3.6.1.5.Gen 491A	41
3.7. Sospechas de origen biológico	42
3.8. sospecha de origen biológico (respuesta inmune)	42
3.9. Sospecha de origen biológico (viral)	42
3.10. Factores Ambientales de Riesgo para la EA	43
3.11. Diagnóstico de la EA	44
3.11.1. Métodos de diagnóstico para la EA	44
3.11.2. Criterios de evaluación	45
3.11.3. Criterios de diagnóstico por fases de la EA	46
3.12. Tratamiento de la EA.	51
3.12.1. Historia	51
3.12.2. Tratamiento Farmacológico de la EA	51
3.12.3. Tratamientos alternativos para la EA	53
3.12.4. Infraestructura asistencial para la atención y el cuidado de pacientes con EA.	54
3.13. Melatonina	55
3.13.1. Origen	55
3.13.2. Historia	56
3.13.3. Síntesis	57
3.13.4. Participación de la MEL en el Envejecimiento	61
3.13.5. Receptores a MEL	63
3.13.6. Propiedades Farmacológicas	64
3.13.7. Efectos Adversos	64
3.13.8. Metabolismo	64
4. OBJETIVOS	65
4.1. Objetivo General	65
4.2. Objetivos Particulares	66
5. METODOLOGÍA	67
6. ANÁLISIS DE RESULTADOS	68
7. CONCLUSIONES	72
8. BIBLIOGRAFÍA	73

ABREVIATURAS

<b>aa</b>	Aminoácidos
<b>Ab</b>	Anticuerpos (abreviatura en inglés)
<b>ACh</b>	Acetilcolina (abreviatura en inglés)
<b>AChE</b>	Acetilcolinesterasa (abreviatura en inglés)
<b>AMPc</b>	Adenosina 3,5-monofosfato cíclico (abreviatura en inglés)
<b>AOX</b>	Antioxidante
<b>ApoE</b>	Apolipoproteína E
<b>APOE</b>	Gen que codifica para la apolipoproteína E
<b>AVD</b>	Actividades funcionales de la vida diaria
<b>BA</b>	$\beta$ -amiloide
<b>BACE</b>	$\beta$ -secretasa
<b>BAP</b>	Precursor del $\beta$ -amiloide
<b>BGP</b>	Escala de comportamiento para pacientes geriátricos (abreviatura en inglés)
<b>BHE</b>	Barrera hematoencefálica
<b>ChAT</b>	Colina acetil-transferasa (abreviatura en inglés)
<b>CGI</b>	Impresión clínica global del cambio (abreviatura en inglés)
<b>CIE</b>	Clasificación internacional de enfermedades
<b>COX</b>	Ciclooxigenasa
<b>Da</b>	Dalton
<b>DGV</b>	Degeneración granulovacuolar
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico (abreviatura en inglés)
<b>DNF</b>	Degeneración neurofibrilar
<b>DSM</b>	Escala de deterioro mental (abreviatura en inglés)
<b>EA</b>	Enfermedad de Alzheimer
<b>EAF</b>	Enfermedad de Alzheimer familiar
<b>EC-J</b>	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
<b>EH</b>	Enfermedad de Huntington
<b>END</b>	Enfermedad neurodegenerativa
<b>EP</b>	Enfermedad de Parkinson
<b>etc.</b>	Etcétera.
<b>g</b>	Gramo
<b>GABA</b>	Ácido $\gamma$ amino butírico (abreviatura en inglés)
<b>GDS</b>	Escala de deterioro global (abreviatura en inglés)
<b>GHS</b>	Glutación



<b>Glut</b>	Glutamato
<b>GP</b>	Glándula pineal o epífisis
<b>GTP</b>	Guanidil trifosfato (abreviatura en inglés)
<b>GSK-3</b>	Kinasa glicógeno-3 sintetasa (abreviatura en inglés)
<b>HIOMT</b>	Hidroxiindol-o-metil Transferasa
<b>HLA</b>	Isoforma de una de las proteínas clase I del complejo principal de histocompatibilidad humano (abreviatura en inglés)
<b>hr</b>	Hora
<b>5-HT</b>	5-hidroxitriptamina o Serotonina
<b>5-HTP</b>	5-Hidroxitriptófano
<b>IC50</b>	Concentración de inhibición media (abreviatura en inglés)
<b>IGF</b>	Factor de crecimiento tipo insulina
<b>IL</b>	Interleucina
<b>INF</b>	Interferon
<b>kDa</b>	Kilo daltones
<b>Kg</b>	Kilogramo
<b>kGy</b>	Kilo gray (unidad de radiación equivalente a $10^5$ radianes)
<b>LCF</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>LRP</b>	Receptor a proteínas de baja densidad (abreviatura en inglés)
<b>MAP</b>	Proteínas asociadas a los microtúbulos (abreviatura en inglés)
<b>MCP</b>	Memoria a corto plazo
<b>MEL</b>	Melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina
<b>mg</b>	Miligramo
<b>5-MIAA</b>	Ác. 5-metoxiindolacético (abreviatura en inglés)
<b>MLP</b>	Memoria a largo plazo
<b>nm</b>	Nanometro
<b>mm</b>	Milimetro
<b>mM</b>	Milimolar
<b>MMSE</b>	Examen categórico Mini-mental (abreviatura en inglés)
<b>mseg</b>	Milisegundo
<b>5-MTL</b>	5-metoxitriptofol
<b>NA</b>	Noradrenalina
<b>N-Ac-5-HT</b>	N-acetil-5-hidroxitriptamina o N-acetil serotonina
<b>NAT</b>	N-acetil transferasa
<b>NT</b>	Neurotransmisor
<b>NGF</b>	Factor de crecimiento nervioso (abreviatura en inglés)
<b>p.ejem.</b>	Por ejemplo
<b>PET</b>	Tomografía de emisión de positrones (abreviatura en inglés)





<b>PHF</b>	Parejas de filamentos helicoidales (abreviatura en inglés)
<b>PHF-<math>\tau</math></b>	Parejas de filamentos helicoidales asociados a la proteína $\tau$ (abreviatura en inglés)
<b>PKA2</b>	Fosfolipasa A2 (abreviatura en inglés)
<b>PS1</b>	Gen presenilina 1 antes 5182
<b>PS2</b>	Gen presenilina 2 antes STM2
<b>Q<math>\mu</math>s</b>	Quilomicrones
<b>RAGE</b>	Receptor a productos finales de glicosidación (abreviatura en inglés)
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>RNA<sub>m</sub></b>	Ácido ribonucleico mensajero (abreviatura en inglés)
<b>SAM</b>	S-adenosilmetionina
<b>seg</b>	Segundo
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>SN</b>	Sistema nervioso
<b>SPECT</b>	Tomografía computarizada de emisión de fotón simple (abreviatura en inglés)
<b>SSRIs</b>	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (abreviatura en inglés)
<b>TAC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>TGF</b>	Factor de crecimiento transformante (abreviatura en inglés)
<b>TRP</b>	Triptófano (abreviatura en inglés)
<b>Ub</b>	Ubiquitina
<b>uv</b>	luz ultravioleta
<b>VLDL</b>	Lipoproteínas de muy baja densidad (abreviatura en inglés)

## SÍMBOLOS

<b>Å</b>	Amstrom (unidad de medida de longitud $10^{-8}$ centímetros)
<b>Al<sup>3+</sup></b>	Aluminio
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Calcio
<b>Fe<sup>2+</sup></b>	Fierro
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrógeno
<b>LOO<math>\cdot</math></b>	Radical peroxilo
<b><math>\cdot</math>OH</b>	Radical hidroxilo
<b><math>\tau</math></b>	Proteína tau
<b>Zn<sup>2+</sup></b>	Zinc



**SIGLAS**

<b>CERAD</b>	Consortio para el establecimiento de un registro de la enfermedad de Alzheimer (por sus siglas en inglés)
<b>NINCDS-ADRDA</b>	Instituto nacional de enfermedades neurológicas y asociación de familiares de enfermos de Alzheimer (por sus siglas en inglés)
<b>ONG</b>	Organización Nacional de Geriatría



### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA), es un proceso degenerativo incapacitante y progresivo del sistema nervioso central (SNC) y es la causa más común de demencia senil<sup>28</sup>. La expectativa de vida de estas personas se reduce a un 50% y su calidad de vida se deteriora enormemente, no sólo para el paciente sino también, para su familia, además, de que el costo económico (cuidados, tratamiento, alimentación, etc.), para la sociedad es muy elevado<sup>23,24</sup>. En México, la EA está subdiagnosticada<sup>155</sup>. A este respecto, Aldo Castro Gómez, psicogeriatra del Centro Comunitario de Salud Mental del Estado de Querétaro, explicó que no se tienen datos reales sobre la incidencia de esta enfermedad en la población mexicana. Dijo que en este país, la epidemiología de las demencias ha sido poco estudiada principalmente por el costo de las herramientas para el diagnóstico y la ignorancia por parte de los enfermos y sus familiares, que muchas veces atribuyen la sintomatología simplemente al proceso de envejecimiento. Por ello, las estadísticas que se tienen están basadas en registros hospitalarios de centros de salud. También comentó que en México, aunque existen medicamentos para el tratamiento de la EA, estos no se proporcionan a las personas por parte del sistema sanitario público. Esto quiere decir que los pacientes deben comprarlos con sus propios recursos complicando aún más la situación, ya que el costo de los fármacos representa una cifra superior a la del salario mínimo mensual en este país. Añadió que en el cuadro básico, es decir, entre los medicamentos cuyo costo es accesible debido a un subsidio del gobierno, sólo hay medicamentos para las alteraciones conductuales como antidepresivos y antipsicóticos<sup>155</sup>. Actualmente, los científicos temen el incremento de casos de EA por el aumento en la expectativa de vida de la población<sup>155,157,158</sup>. En entidades como Monterrey, Jalisco y el Distrito Federal, se estima que el 15% de la población mayor de 65 años esta propensa a padecer la EA, o bien, ya la desarrolla<sup>158,161</sup>.



La EA se identifica principalmente a través de sus características conductuales entre las que tenemos: la pérdida de la memoria, la disminución gradual y progresiva de las funciones intelectuales, el deterioro de la orientación, el juicio, el lenguaje, la percepción y la capacidad para resolver problemas<sup>37,38,110</sup>.

Existen diversas teorías para explicar las causas de la EA, las cuales son excluyentes entre sí, y al parecer hay más de un mecanismo involucrado en el proceso de la enfermedad, por lo que se le ha considerado un mal de origen multifactorial. Dentro de las causas tenemos alteración en la síntesis de proteínas<sup>71,145</sup>, depósitos de proteínas neurotóxicas<sup>3,8</sup>, inflamación<sup>74</sup>, aumento en la fosforilación de las proteínas cerebrales<sup>4,8,12,13,99</sup>, inhibición del crecimiento de las dendritas<sup>99,149</sup>, daño neuronal por radicales libres<sup>64,120</sup>, mutaciones genéticas<sup>62,71</sup> y procesos infecciosos, principalmente virales<sup>54</sup>.

A pesar de que existen tratamientos farmacológicos contra la EA, actualmente, se realizan ensayos clínicos para mejorarlos con fármacos que pudieran prevenir o retrasar la aparición de los síntomas de la EA. Los principales efectos de estos nuevos fármacos se basan en: 1) Inhibición de la agregación de  $\beta$ -amiloide (BA)<sup>36,85,132,134</sup>, 2) Utilización de fosfatasas que pudieran inhibir la formación de parejas de filamentos helicoidales (PHF)<sup>34,45</sup>, 3) Utilización de Antioxidantes (AOXs) que prevengan el efecto de cascada de radicales libres inducida por el BA<sup>100</sup>, 4) La reducción de la absorción o disminución de la concentración de aluminio ( $Al^{3+}$ ) en tejido cerebral<sup>66,137</sup>, 5) La reducción de la inflamación del tejido cerebral de pacientes con EA<sup>74,146</sup>, 6) Incremento de la concentración de acetilcolina (ACh) en el cerebro<sup>74</sup> y 7) Estimulación de los receptores neuronales involucrados en los mecanismos de memoria<sup>118</sup>.

Se sabe que los pacientes con EA tienen una disminución importante de hormonas [p.ej. Melatonina (MEL), estrógenos, etc.] y neurotransmisores (NTs) [p.ej. ACh, serotonina (5-



HT), glutamato (Glut) y neuropéptidos]<sup>97,122,126,127</sup>. La concentración de MEL en cerebro y en líquido cefalorraquídeo (LCF) de personas con EA esta disminuida en comparación con las personas sin EA<sup>134,154,163</sup>.

En otras enfermedades neurodegenerativas (ENDs) como la enfermedad de Huntington (EH) y la enfermedad de Parkinson (EP) la MEL juega un papel importante como AOX al igual que en la EA<sup>19,30</sup>. A este respecto, Deng YQ y cols<sup>33</sup>, han reportado que la MEL mantiene la viabilidad celular e invierte la hiperfosforilación de la proteína tau ( $\tau$ ) inducida por warfarina en células N2A del neuroblastoma, al mismo tiempo, disminuye el nivel de peroxidación lipídica y aumenta la actividad de las enzimas AOXs, lo cual concuerda con hallazgos anteriores de que la MEL previene el daño oxidativo de la membrana celular<sup>76</sup>, organelos<sup>44,68</sup>, DNA nuclear<sup>51</sup> y mitocondrial<sup>44</sup>. También, se ha observado que la MEL inhibe la activación de la kinasa glicógeno 3 sintetasa (GSK-3) lo que sugiere que podría actuar indirectamente como enzima moduladora de distintos tipos de Kinasas<sup>33</sup>.

Por otro lado, la MEL es una hormona secretada principalmente en la glándula pineal (GP), sus características específicas, tales como su solubilidad que le permite transitar tanto en ambientes hidrófobos como hidrófilos, así como su capacidad para atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica (BHE) y su particular eficiencia como depurador del altamente tóxico radical hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ), la hacen totalmente diferente a cualquier otro AOX<sup>120,138</sup>. Además, se ha reportado también que la MEL actúa como protector de daño celular inducido por BA<sup>15,111,120</sup>. Por consiguiente, la MEL podría ser un candidato prometedor contra las anomalías propias de los pacientes con EA, por lo tanto, el objetivo de este trabajo es recopilar información bibliográfica actualizada que pueda servir como base para el desarrollo de nuevas investigaciones con fármacos que ayuden a mejorar la terapéutica de EA.



### JUSTIFICACIÓN

- El presente trabajo es el conjunto de una revisión bibliográfica de los aspectos generales de memoria, aprendizaje, EA (patologías) más importantes y su relación con la MEL. El propósito es dar a conocer la situación actual de la EA y la posible aplicación o utilización terapéutica de la MEL.



## GENERALIDADES

## Historia.



En 1906 el Doctor Alois Alzheimer (figura 1)<sup>160</sup> realizó la descripción anatomoclínica de una paciente de 51 años de edad llamada Auguste D., que falleció cuatro años después de presentar los signos y síntomas de demencia senil<sup>6,112</sup> (pérdida de la memoria, desorientación, comportamiento impredecible, paranoia y alucinaciones), lo cual parecía extraño que ocurriera a una edad tan temprana. La autopsia practicada a esta paciente reveló un cerebro atrofiado, e histológicamente se observó desorganización de las células nerviosas de la corteza cerebral, además, de la presencia de estructuras anormales: ovillos formados por proteína tau ( $\tau$ ) y neurofilamentos anormalmente fosforilados (proteínas del citoesqueleto neuronal normal) denominados ovillos de neurofibrillas que provocan la “degeneración neurofibrilar”(DNF) de las neuronas, y placas neuríticas (seniles o amiloides) que son estructuras histológicas extracelulares constituidas por un núcleo de  $\beta$ -amiloide (BA) y otros componentes presentes en menor cantidad, rodeado por terminales nerviosas degeneradas<sup>112</sup> (figura 2)<sup>57</sup>.



Figura 2. A. Placa neurítica redonda y las estructuras triangulares oscuras son neuronas en degeneración, B. Neurona con DNF<sup>57</sup>.



Posteriormente, en 1910 esta condición fue nuevamente descrita por el Dr. Emile Kraepelin en su manual de psiquiatría, donde reconoce el aporte de un antiguo alumno suyo, Alzheimer, dando el nombre de “Enfermedad de Alzheimer” (EA) a esta enfermedad neurodegenerativa (END)<sup>78</sup>, la cual se define como un síndrome (conjunto de signos y síntomas) clínico determinado por la pérdida progresiva e irreversible de las funciones cognitivas del individuo, con modificaciones neurohistológicas caracterizadas por placas neuríticas, DNF y degeneración granulovacuolar (DGV), esta última, se refiere a la presencia de vacuolas intracitoplasmáticas de 4-5nm de diámetro que contienen un gránulo central eosinófilo, estos procesos deben estar necesariamente acompañados de circulación normal<sup>96,102,129</sup> (figura 3)<sup>57</sup>.

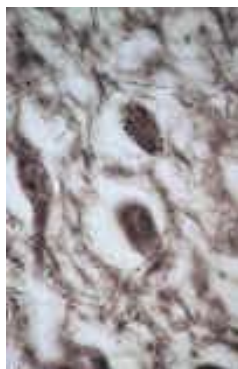


Figura 3. Degeneración granulovacuolar en neuronas de tamaño medio vistas con impregnación argéntica<sup>57</sup>.

Por otro lado, **demencia**<sup>96,110</sup> se describe como un síndrome del Sistema Nervioso Central (SNC), el cual se caracteriza por deficiencia de las funciones superiores del SNC provocando síntomas tales como: alteraciones en la memoria a corto y largo plazo, orientación, lenguaje, escritura, cálculo, alteración del pensamiento abstracto, capacidad de ejecución, etc. Esta deficiencia está determinada por disfunción o muerte neuronal que puede deberse a múltiples causas tales como: la falta de riego sanguíneo, degeneración de las neuronas y otras enfermedades tanto locales como generales que afectan al buen funcionamiento del sistema nervioso (SN), o a la supervivencia de las neuronas<sup>17,102,129,164</sup>. La definición y clasificación





de demencia se realizó en base a una serie de acuerdos internacionales dados por diferentes asociaciones como lo es: la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) que la define como un síndrome, de naturaleza crónica, progresiva y de instauración insidiosa, que afecta las funciones corticales superiores produciendo un deterioro de la memoria, a nivel intelectual y afectivo<sup>28</sup>, lo que nos lleva a definir y clasificar a la **memoria** como un proceso que nos permite registrar, codificar, consolidar y almacenar la información de modo que, cuando la necesitamos, podemos acceder a ella y evocarla. Es, pues, esencial para el aprendizaje<sup>20</sup>.

La memoria adopta distintas formas que dependen de estructuras cerebrales muy diferentes y se clasifica en tres grandes tipos<sup>20</sup>:

- a. Memoria sensorial,**
- b. Memoria a corto plazo (MCP) (inmediata operativa u operacional)**
- c. Memoria a largo plazo (MLP):**
  - c1. Memoria declarativa o explícita, que puede ser: a) episódica o b) semántica.**
  - c2. Memoria no declarativa, implícita, instrumental o de procedimientos.**

**a. La memoria sensorial<sup>20</sup>** almacena en forma constante, información (estímulos) proveniente de los distintos sentidos, facilitando su procesamiento en la MCP. Los “almacenes” más estudiados han sido los de los sentidos de la vista (icónico) y el oído (ecoico). El almacén icónico se encarga de recibir la información visual. Se considera un almacén de gran capacidad en el cual la información almacenada es una representación isomórfica de la realidad de carácter puramente físico y no categórico donde aún no se ha reconocido el objeto. Es capaz de almacenar aproximadamente 9 elementos a la vez, por un intervalo de tiempo muy corto (alrededor de 250 mseg). De la información almacenada, los



elementos que finalmente se transferirán a la MCP serán aquellos a los que los individuos presten mayor atención.

El almacén ecoico, por su parte, mantiene almacenados los estímulos auditivos hasta que el receptor haya recibido la suficiente información para poder procesarla definitivamente en la MCP, en un intervalo de tiempo de corta duración, pudiendo diferenciarse entre el almacenamiento de sonidos (250 mseg) y de palabras con significado (2 o más seg)<sup>20</sup>.

**b. La memoria a corto plazo** (figura 4)<sup>20</sup> es un sistema donde se almacena la información del ambiente con el cual están interactuando, esta información es más duradera que la almacenada en la memoria sensorial y se limita, si no hay repaso a  $7\pm 2$  elementos durante 20 seg, ésta limitada capacidad se manifiesta en los efectos de primacía (al principio) y recencia (al final). Cuando a las personas se les presenta una lista de elementos (palabras, dibujos, acciones, etc.) para que sean memorizados, al cabo de un breve lapso de tiempo recuerdan con mayor facilidad aquellos que se presentaron con primacía y recencia de la lista, pero no aquellos intermedios. El efecto de primacía disminuye al aumentar la longitud de la lista, pero no así el de recencia. La explicación que se da a estos datos es que las personas pueden repasar mentalmente los primeros elementos hasta almacenarlos en la MLP a costa de no poder procesar los elementos intermedios. Los últimos elementos, por su parte, permanecen en la MCP tras finalizar la fase de aprendizaje, por lo que estarían accesibles a la hora de recordar la lista<sup>20</sup>.

Las funciones generales de la MCP, abarcan la retención de información, el apoyo en el aprendizaje del nuevo conocimiento, la comprensión del ambiente en un momento dado, la formulación de metas inmediatas y la resolución de problemas. Debido a las limitaciones de capacidad cuando una persona realice una determinada función las demás funciones no se podrán llevar a cabo en ese momento<sup>20</sup>.



La MCP está formada por varios subsistemas: un sistema supervisor (ejecutivo central), y dos almacenes secundarios especializados en información verbal (lazo articulatorio) y visual o espacial (agenda visoespacial). El ejecutivo central coordina los recursos de esta memoria y los distribuye por diferentes almacenes llamados esclavos según la función que se pretenda llevar a cabo, centrándose por lo tanto, en tareas activas de control sobre los elementos pasivos<sup>20</sup>.

El lazo articulatorio se encarga del almacenamiento pasivo y mantenimiento activo de información verbal hablada. El primer proceso hace que la información se pierda en un breve lapso de tiempo, mientras que el segundo (repetición) permite refrescar la información temporal. Además, es responsable de la transformación automática del lenguaje presentado de forma visual a su forma fonológica, por lo que a efectos prácticos procesa la totalidad de la información verbal. Esto se demuestra cuando se trata de recordar una lista de letras presentadas de forma visual o auditiva: en ambos casos una lista de palabras de sonido semejante es más difícil de recordar que una en la que éstas no son tan parecidas. Así mismo, la capacidad de almacenamiento del lazo articulatorio no es constante como se creía (el clásico  $7 \pm 2$ ), sino que disminuye a medida que las palabras a recordar son más largas<sup>20</sup>.

Finalmente, la agenda visoespacial es el almacén del sistema que trabaja con elementos de carácter visual o espacial, al igual que el lazo articulatorio, su tarea consiste en mantener este tipo de información y su capacidad de almacenamiento de elementos se ve afectada por la similitud de sus componentes, siempre y cuando no sea posible traducir los elementos a su código verbal (p.ejem. porque el lazo articulatorio esté ocupado con otra tarea). Así, será más difícil recordar un pincel, un bolígrafo y un lápiz que un libro, un balón y un lápiz. Además, se ha investigado cómo la limitación de recursos de la MCP afecta a la ejecución de varias tareas simultáneas. En las investigaciones de este tipo se solicita a las personas que realicen



una tarea principal (p.ejem. escribir un artículo) y de otra secundaria (p.ejem. escuchar una canción) al mismo tiempo. Si la tarea principal se realiza peor que cuando se hace en solitario, se puede constatar que ambas tareas comparten recursos. En líneas generales, el rendimiento en tareas simples empeora cuando éstas requieren la participación de un mismo almacén secundario (p.ejem. escribir un texto y atender a lo que se dice en la canción) pero no cuando los ejercicios se llevan a cabo de forma separada en los dos almacenes o subsistemas (p.ejem. escuchar una noticia y ver unas imágenes por televisión). Cuando la complejidad de las tareas aumenta y se requiere el procesamiento de información controlado por el ejecutivo central, la ejecución en ambas tareas se retarda pero no empeora. A este respecto se ha demostrado que las personas ancianas muestran peor rendimiento en las tareas que requieran el uso del componente del ejecutivo central de la memoria de trabajo aunque aún no está aclarada esta cuestión<sup>20</sup>.

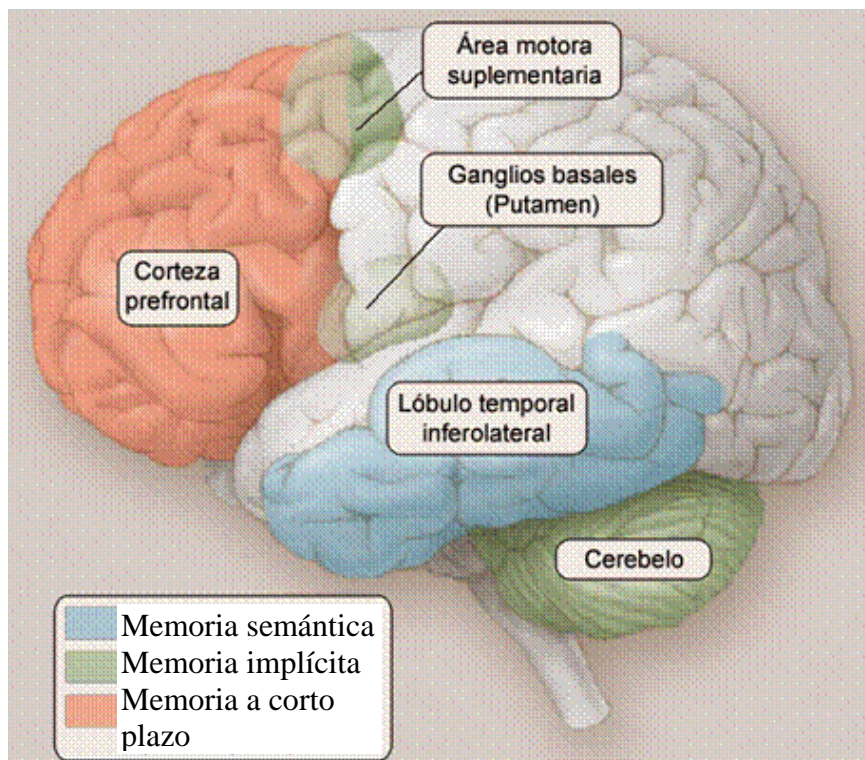


Figura 4. En esta figura se muestran las principales áreas anatómicas cerebrales relacionadas con las **Memorias semántica, instrumental y operativa (a corto plazo)**<sup>20</sup>.



*c. La memoria a largo plazo*<sup>20</sup> hace referencia a lo que comúnmente se entiende por memoria, la estructura en la que se almacenan recuerdos vívidos, conocimiento acerca del mundo, imágenes, conceptos, estrategias de actuación, etc. Es un almacén de capacidad ilimitada (o desconocida) y contiene información de distinta naturaleza. Se considera como la “base de datos” en la que se inserta la información a través de la MCP, para poder posteriormente hacer uso de ella. Dentro de la MLP, se distinguen dos subtipos:

*c1. La memoria explícita* es aquella en la que almacenamos información sobre hechos que para su aplicación se requieren hacer un esfuerzo conciente y se divide a su vez en:

*a) Memoria episódica* (figura 5)<sup>20</sup>: Es un sistema de memoria explícita que se utiliza para recordar experiencias personales enmarcadas en nuestro propio contexto, como es un breve relato o lo que teníamos ayer para comer. Este sistema de memoria se localiza en los lóbulos temporales mediales (hipocampo, corteza entorrinal y perirrinal), pero también, intervienen otras estructuras como son el telencéfalo basal, la corteza retrosplenial, el presubiculo, el tracto mamilotalámico, el fórnix, los cuerpos mamilares y el núcleo anterior del tálamo. Los lóbulos frontales también participan no tanto como elementos para retener la información, sino como elementos que participan en el registro, adquisición, codificación, recuperación de la información, evaluación de la secuencia temporal y del tiempo transcurrido desde un determinado acontecimiento. Los lóbulos temporal medial y frontal izquierdos son más activos en el aprendizaje de palabras (lo verbal), mientras que el temporal medial y frontal derechos lo son en el aprendizaje de escenas visuales (lo visual). Una de las razones por las que los lóbulos frontales son importantes para la codificación, es la de que permiten a una persona centrarse sobre la información que ha de ser recordada e implicar y poner en acción a los lóbulos temporales mediales. La disfunción de estos lóbulos ocasiona distorsiones de la memoria episódica y falsas memorias o relaciones con un contexto equivocado. La disfunción



de los lóbulos temporales mediales dificulta recordar la información más recientemente almacenada. El lóbulo frontal opera más como fichero general, y el temporal más como carpeta concreta archivada<sup>39,133,135</sup>.

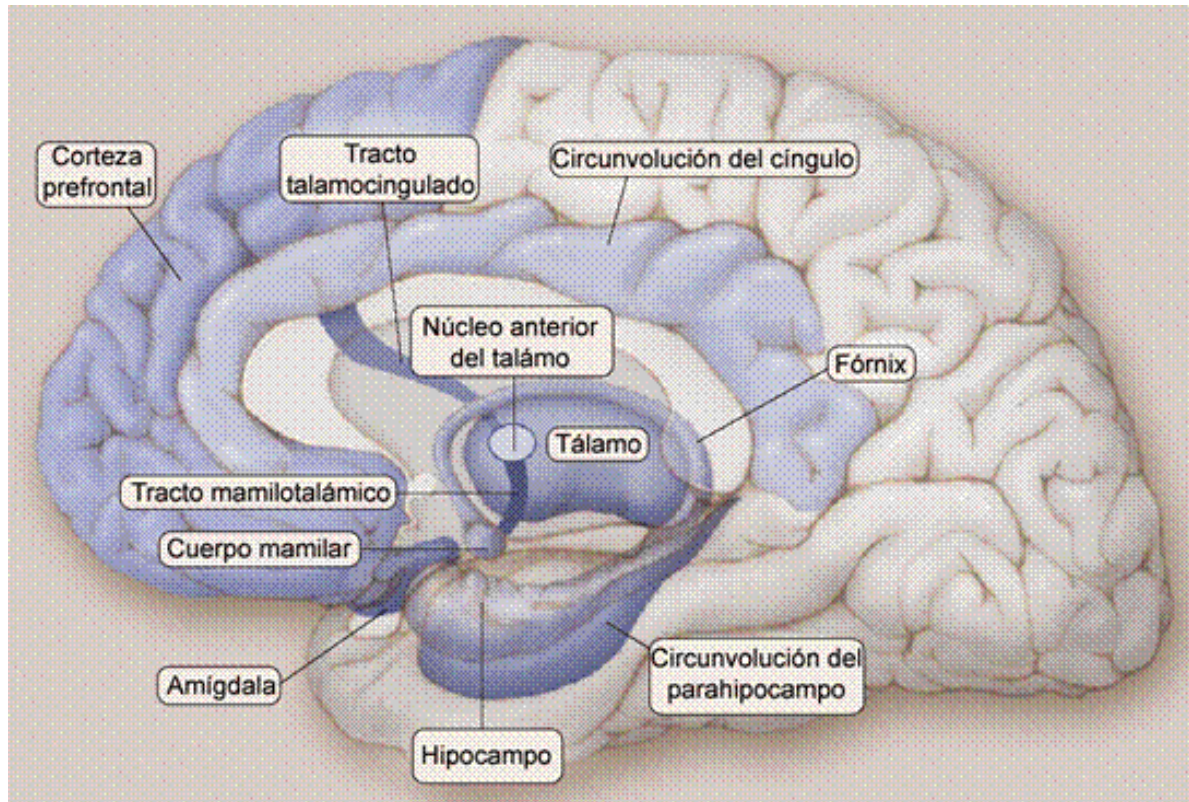


Figura 5. Memoria episódica. Los lóbulos temporales mediales, incluidos el hipocampo y el parahipocampo, forman el núcleo principal del sistema de memoria episódica. Se requiere de las otras regiones para que la memoria episódica funcione correctamente<sup>20</sup>.

**b)** La *memoria semántica* (figura 4)<sup>20</sup> se refiere a nuestro archivo general de conocimiento conceptual y fáctico, no relacionado con alguna memoria en particular. Es un sistema eminentemente declarativo y explícito, pero claramente distinto del de la memoria episódica, porque de hecho, se puede perder memoria de acontecimientos y mantener la memoria de conceptos. La memoria semántica muestra nuestro conocimiento del mundo, los nombres de las personas y de las cosas y su significado. Está localizada especialmente en los lóbulos temporales inferolaterales, pero en un amplio sentido, la memoria semántica puede residir en



las múltiples y diversas áreas de la corteza relacionadas con los diversos tipos de conocimiento. Nuevamente, los lóbulos frontales intervienen en su activación para recuperar la información<sup>39,133,135</sup>.

**c2. La memoria implícita instrumental o de procedimiento** (figura 4)<sup>20</sup> está relacionada con la capacidad para aprender las habilidades expresadas en forma de conducta, cognitivas y normativas, que se utilizan para realizar actividades de manera automática e incluso inconsciente<sup>46,133</sup>. Por lo tanto, no es declarativa, aunque, durante su adquisición puede serlo. Esta memoria permanece incluso cuando se han destruido otras formas de memoria explícita. Los núcleos cerebrales responsables de esta memoria son las áreas motoras, incluida el área motora suplementaria, los ganglios de la base que tienen que ver con la motivación y realización de ejecución motora, y el cerebelo. Cuando ésta memoria se pierde, la persona empieza a olvidar habilidades elementales del aseo personal, escribir, tocar una melodía en un instrumento, conducir un auto, prepararse un platillo, etc.

## **Aprendizaje**

Otra función cognoscitiva que se ve afectada por la EA es el **aprendizaje** definido como: un proceso de adquisición de conocimientos, habilidades, actitudes y/o valores, a través del estudio, la experiencia o la enseñanza; que, origina un cambio persistente, medible y específico en el comportamiento del individuo. Las estructuras anatómicas cerebrales más importantes en dicho proceso son el hipocampo y la amígdala. La información que recibe el hipocampo, de las áreas de asociación cortical, pasa por el circuito corteza entorrinal-giro dentado-CA3-CA1-subiculum-corteza entorrinal, donde se producen los cambios de fortalecimiento sináptico, esenciales para llevar a cabo la consolidación de la memoria<sup>52,159</sup>.



La información anterior nos permite decir que, aunque todos los seres humanos poseemos una gran riqueza de posibilidades cognoscitivas; algunas personas desarrollan más algún(os) tipo(s) de función(es) cognoscitiva(s), mientras que otras personas desarrollan otro(s) tipo(s). Esto es porque, cada tipo de función cognoscitiva, depende del funcionamiento de áreas y núcleos muy diversos del cerebro, un ejemplo de lo anterior es el caso de los pacientes con EA cuya patología afecta principalmente las áreas anatómicas cerebrales relacionadas con la memoria<sup>39,46,133,135</sup> y el aprendizaje, tal como se observa a continuación.

### **Anatomía Patológica de la EA**

Las áreas cerebrales más afectadas por la patología de la EA son<sup>29,110</sup>:

- la **neocorteza**,
- el **hipocampo**,
- la **corteza entorrinal**,
- los **núcleos basales anteriores** (colinérgicos, aminérgicos , estriados, etc.),
- **núcleos monoaminérgicos del tronco encefálico** (locus cereleus y complejo del rafe).

La **neocorteza** o corteza cerebral es una capa de tejido muy complejo, de aproximadamente 3mm de grosor, que rodea al resto del cerebro, y se ha podido establecer claramente que es la capa evolutiva mas reciente. Esta capa se presenta en los mamíferos, y esta filogenéticamente más desarrollada entre más avanzado es el mamífero, la más desarrollada es la humana. La neocorteza, es el depósito de la mayoría de las funciones cognoscitivas características del ser humano divide al cerebro en dos hemisferios, izquierdo y derecho, y cada uno de ellos se divide en términos de cuatro regiones mayores, llamadas lóbulos, que son: lóbulos frontales, lóbulos parietales, lóbulos occipitales, y lóbulos temporales (figura 6)<sup>91</sup>.





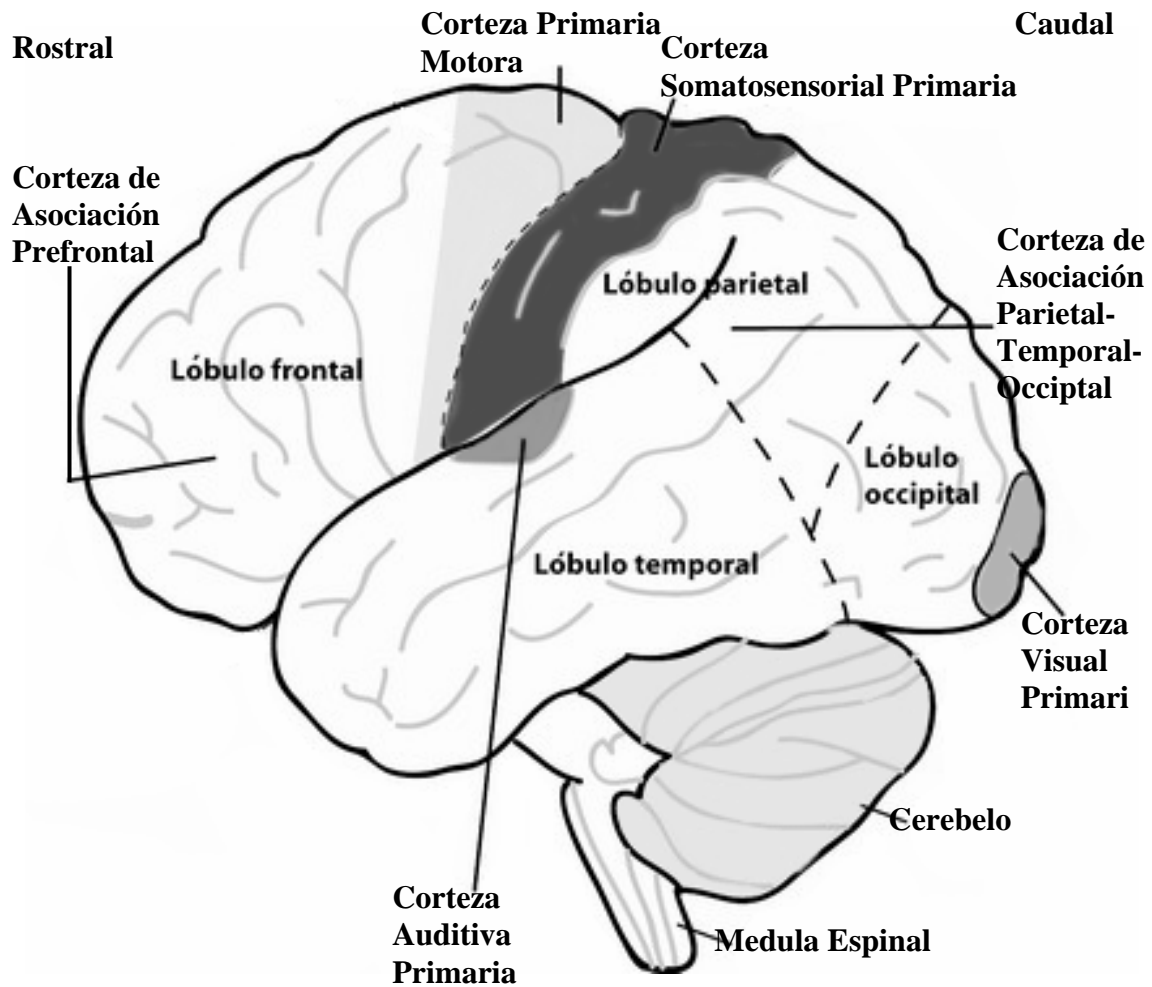


Figura 6. Neocórtex: lóbulos y funciones asociadas<sup>91</sup>.

El **hipocampo** es una estructura importante para la formación de la memoria a largo plazo. Tiene el tamaño de un dedo pulgar de niño, y se encuentra localizado en la profundidad de la porción media del lóbulo temporal. Recibe información de la corteza, y a su vez envía señales neuronales al hipotálamo y el área septal a través del *fórnix*<sup>133</sup>. En el hipocampo la información fluye hacia arriba y a lo largo por medio de tres vías principales (figura 7)<sup>133</sup>: 1. *vía perforante* que circula desde la corteza entorrinal a las células granulares del giro dentado, 2. *vía de las fibras musgosas* que va desde las células granulares del giro dentado a las piramidales de la región CA3 del hipocampo y 3. *vía colateral de Schaffer* que proyecta desde las células de región CA3 a las de la región CA1<sup>133</sup>.



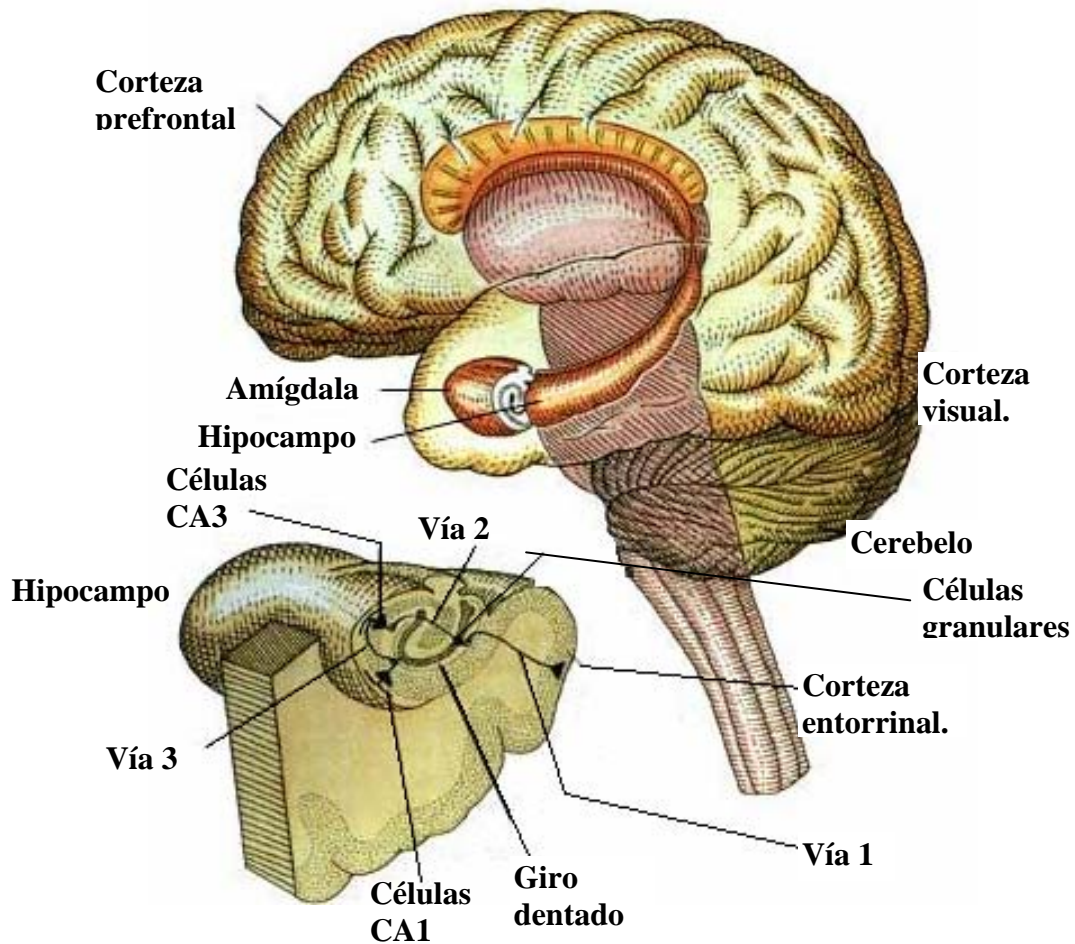


Figura 7. Vías principales a través de las cuales fluye la información hacia arriba y a lo largo del Hipocampo indicadas en la imagen ampliada que se ve a la izquierda de la figura: 1. *vía perforante*, 2. *vía de las fibras musgosas* y 3. *vía colateral de Schaffer*<sup>133</sup>.

El **troncoencéfalo** es la parte del encéfalo medial (impar) que conecta los niveles superiores (corteza cerebral, ganglios basales) con la médula espinal. Consta de tres partes, el mesencéfalo y las dos regiones bulbares (puente de Varolio y bulbo raquídeo propiamente dicho). Contiene centros grises y vías de conexión (ascendentes y descendentes) de los niveles superiores con la médula y el sistema periférico. Entre los centros grises se encuentran: a) núcleos de los nervios craneales (III a XII); b) núcleos reticulares (agrupaciones neuronales cuyos cuerpos se sitúan en el cerebro basal anterior y el troncoencéfalo que inervan difusamente la corteza y el resto del SNC) más o menos definidos en agrupaciones (núcleos grises); y c) centros cardio-respiratorios<sup>133</sup>.



Los núcleos reticulares tienen neuronas cuyos sistemas neurotransmisores llegan a todas las regiones del SNC ejerciendo funciones reguladoras como lo hacen los núcleos basales colinérgicos (en realidad, los núcleos del troncoencéfalo son una prolongación de agrupaciones diversas que continúan estos núcleos basales). Entre ellos están núcleos dopaminérgicos (p.ejem., sustancia nigra), núcleos aminérgicos (p.ejem., locus cereleus) y núcleos serotoninérgicos. Las vías principales que pasan por el troncoencéfalo son ascendentes (sensoriales) y descendentes (motoras, tanto la vía piramidal como la estrapiramidal)<sup>133</sup>.

Los **núcleos basales anteriores** son agrupaciones neuronales que envían sus axones a la corteza cerebral y a otras zonas del cerebro para regular la función neuronal. Los núcleos más importantes son los colinérgicos, aunque también existen otros con diferentes neurotransmisores (aminérgicos, peptidérgicos)<sup>133</sup>.

Los núcleos colinérgicos del cerebro basal envían axones colinérgicos que inervan a las neuronas corticales. Entre las neuronas colinérgicas también existen otras con otros neurotransmisores [ácido g-amino butírico (GABA), péptidos] de función poco conocida. Las neuronas colinérgicas son clave para regular la función neuronal cortical. Su involución y/o disfunción provocan alteraciones de las funciones corticales superiores que conducen a la demencia (EA). Atendiendo a su situación anatómica y a la región que inervan se consideran tres núcleos: a) núcleo del septum, que está en el septum e inerva el hipocampo; b) núcleo de la banda diagonal de Broca, cuyas neuronas se agrupan desde el septum hasta el núcleo de Meynert e inervan el girus cingularis, la amígdala y otras estructuras límbicas; y c) núcleo de Meynert, que se sitúa debajo del cuerpo estriado y cuyas neuronas inervan la corteza frontal, parietal, occipital y temporal. Estas neuronas colinérgicas tienen axones con millones de terminaciones por lo que cada neurona puede regular miles/millones de neuronas corticales



(inervación difusa en contraposición a la conducción lineal neurona-neurona de los circuitos cerebrales)<sup>133</sup>.

Los **núcleos aminérgicos** tienen como neurotransmisor alguna amina biógena. Existen por tanto las siguientes clases atendiendo al neurotransmisor: nor-adrenérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos<sup>133</sup>.

Los núcleos estriados o agrupaciones grises (núcleo caudado y putamen) son los componentes principales de la vía extrapiramidal (centros y vías motoras accesorias del SNC que regulan y modulan los movimientos. Su lesión o disfunción producen un tono muscular anormal y movimientos involuntarios). No se desarrollan bien en la EH y pierden la inervación dopaminérgica en la EP<sup>29</sup>.

Una vez descritas las funciones de las áreas afectadas durante el desarrollo de la EA, describiremos la patología observada en ellas.

### **Patología macroscópica.**

En la patología macroscópica, las alteraciones están tipificadas por atrofia (disminución del tamaño de un órgano, en este caso, el cerebro) generalmente simétrica y difusa de los giros cerebrales, evidenciada 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 (figura 8)<sup>17</sup>, existe una correlación negativa entre el peso del encéfalo y el tiempo de evolución de la enfermedad (figuras 10, 11 y 12)<sup>7</sup>. La atrofia levemente asimétrica es menos frecuente. La atrofia afecta a los lóbulos temporales (más frecuentemente), frontales, parietales u occipitales, su patrón más común es el difuso, seguido por una combinación de atrofia fronto-temporal (figura 8)<sup>17</sup>, frontal o temporal aisladas, y en menor proporción puede haber un compromiso parieto-occipital (figura 9)<sup>17</sup>. Al seccionar los hemisferios cerebrales se 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<sup>57</sup>.



Figura 8. A la izquierda se observa un cerebro sano, mientras que a la derecha se muestra un cerebro con EA notándose una disminución de tamaño y el adelgazamiento de las circunvoluciones de la corteza<sup>17</sup>.

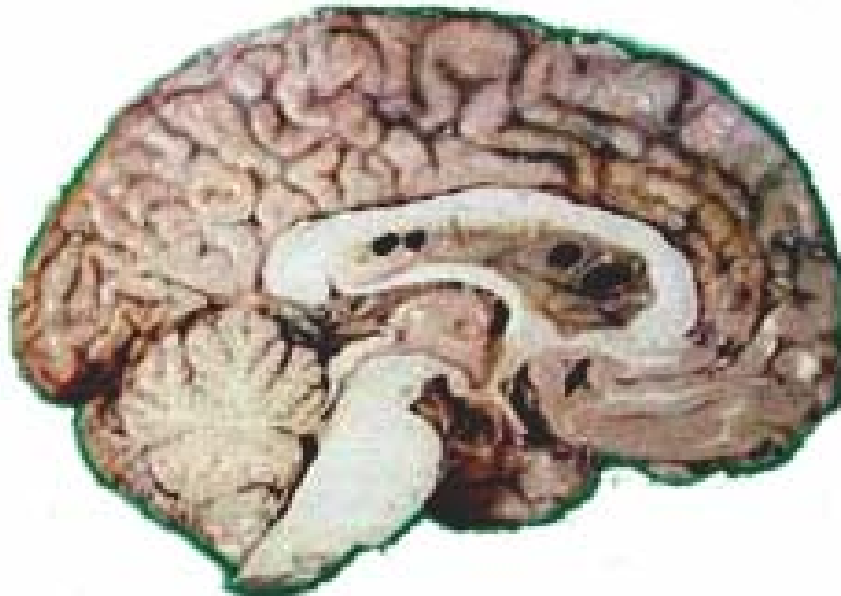


Figura 9. Atrofia cerebral. La cara interna del cerebro presenta atrofia de las circunvoluciones predominante en la región fronto-parietal, la región esta disminuida mostrando perforaciones<sup>17</sup>.



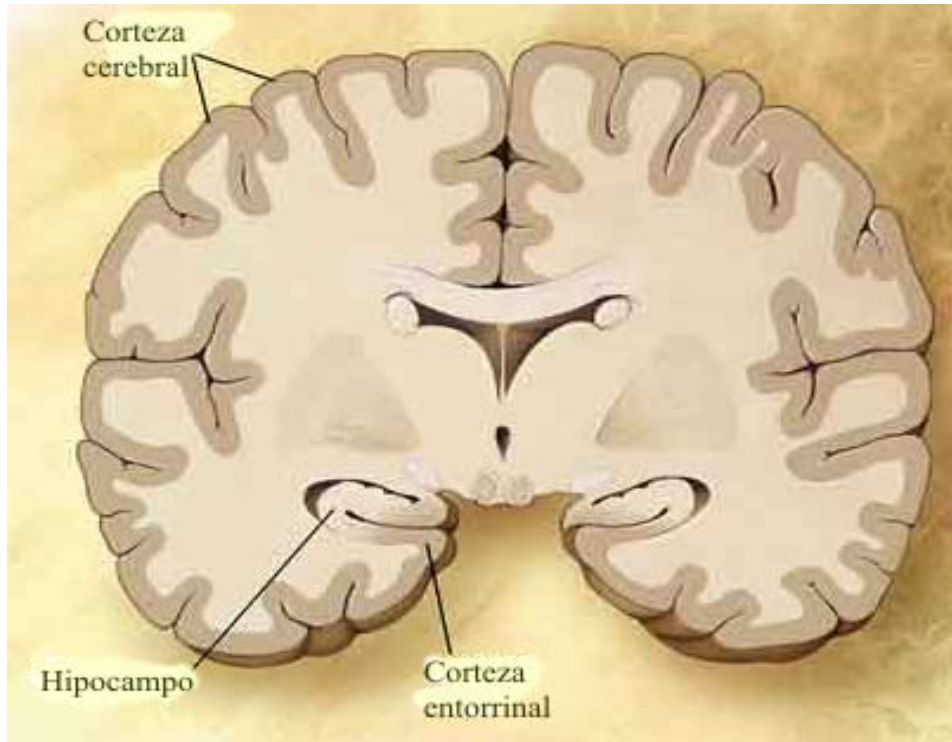


Figura 10. En un corte de arriba abajo del cerebro se ilustra dónde está situada la corteza entorrinal y el hipocampo, zonas encargadas de formar y consolidar los recuerdos de lo que se acaba de aprender<sup>7</sup>.

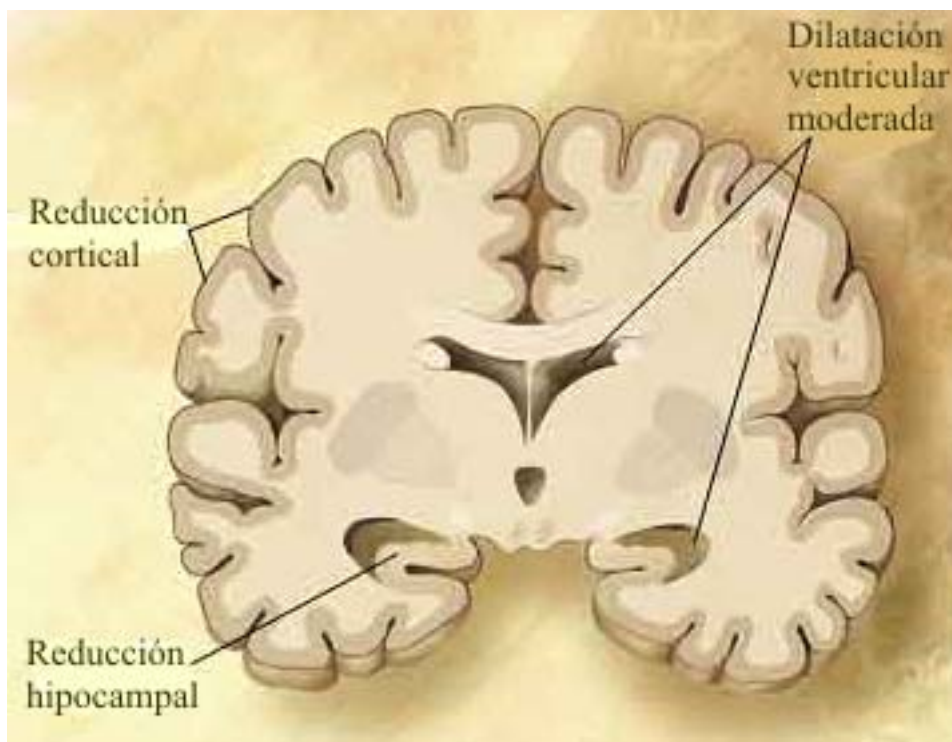


Figura 11. En la fase inicial de la EA se ve que la zona del hipocampo se atrofia, las circunvoluciones de la corteza cerebral se adelgazan y los ventrículos se dilatan<sup>7</sup>.



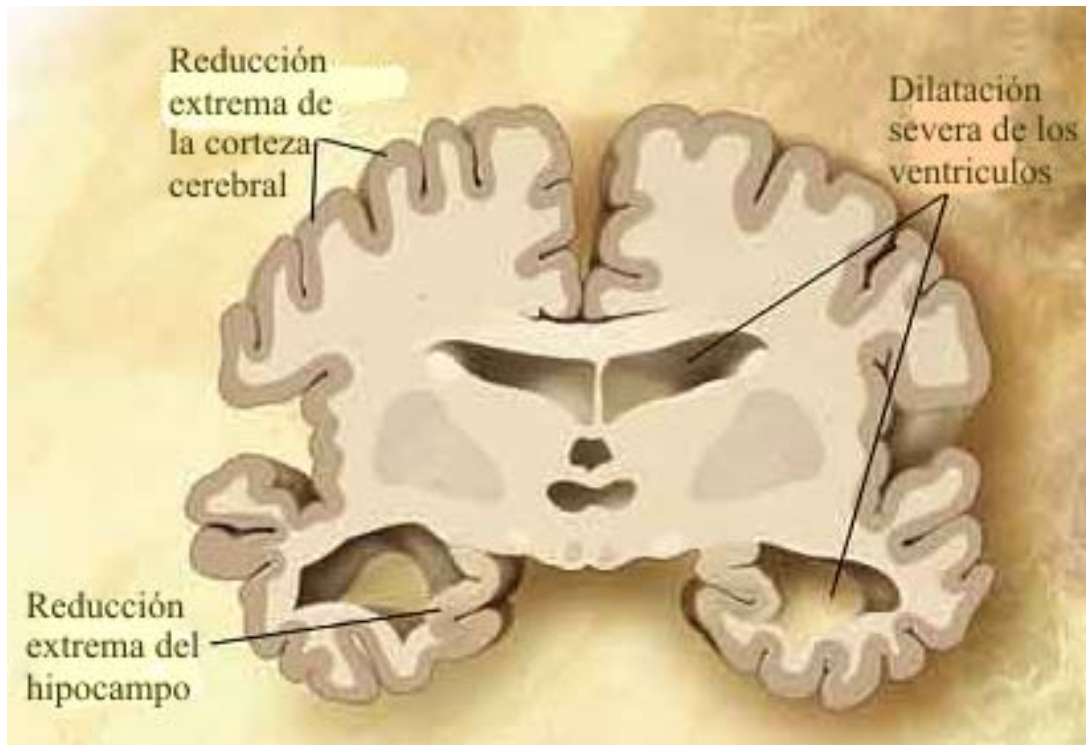


Figura 12. En la fase avanzada de la EA se ve que la zona del hipocampo se ha atrofiado por completo, los ventrículos se han dilatado mucho y las circunvoluciones de la corteza se reducen a su mínima expresión marcándose mucho los surcos que separan unas de otras<sup>7</sup>.

### Patología microscópica

Entre las lesiones microscópicas, tenemos la DNF, la DGV y las placas neuríticas principalmente. Las placas neuríticas predominan en la corteza con mayor densidad en la base de los giros, en hipocampo, en tálamo y en todas las capas corticales del cerebelo. Por su parte, la DNF afecta selectivamente hipocampo, núcleo de Meynert, corteza y amígdala, sin embargo, se puede encontrar en otras regiones corticales y subcorticales (núcleos septales, locus niger, locus cereleus, etcétera). La especificidad de esta lesión es muy relativa; se encuentra, de forma casi “normal”, en la senectud fisiológica en el área H1 del hipocampo y en el núcleo amigdalino. En este caso, las otras regiones corticales hemisféricas y las restantes estructuras subcorticales están indemnes<sup>57</sup>.

Las lesiones neurológicas más representativas de la EA son causadas por el depósito anormal de proteínas neurotóxicas en el cerebro, las cuales se ubican en tres categorías generales:



- 1°. El cerebro de un paciente con EA contiene un gran número de estructuras llamadas placas neuríticas (figura 13)<sup>57</sup>.
- 2°. La anormalidad se caracteriza por la presencia de los llamados ovillos de neurofibrillas (figura 17)<sup>62</sup>.
- 3°. Esta lesión se conoce como AMY y es similar a las placas neuríticas, pero carece del núcleo de la proteína.

**1° Primer categoría:** Las lesiones que involucran al BA han sido las más estudiadas. El BA deriva de una proteína mucho mayor llamada proteína precursora de BA (BAP), que puede encontrarse en células normales<sup>9,149,150</sup>. El BA encontrado en las placas neuríticas (figura 13)<sup>57</sup> de pacientes con EA no parece ser el producto del procesamiento normal de la BAP<sup>22,77,149,150</sup>.

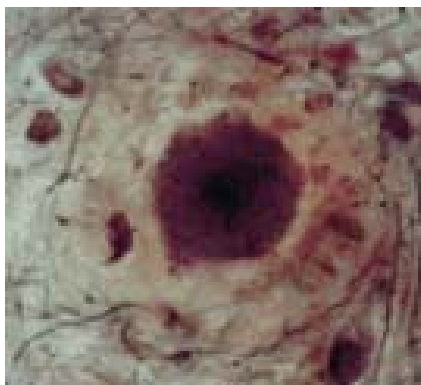


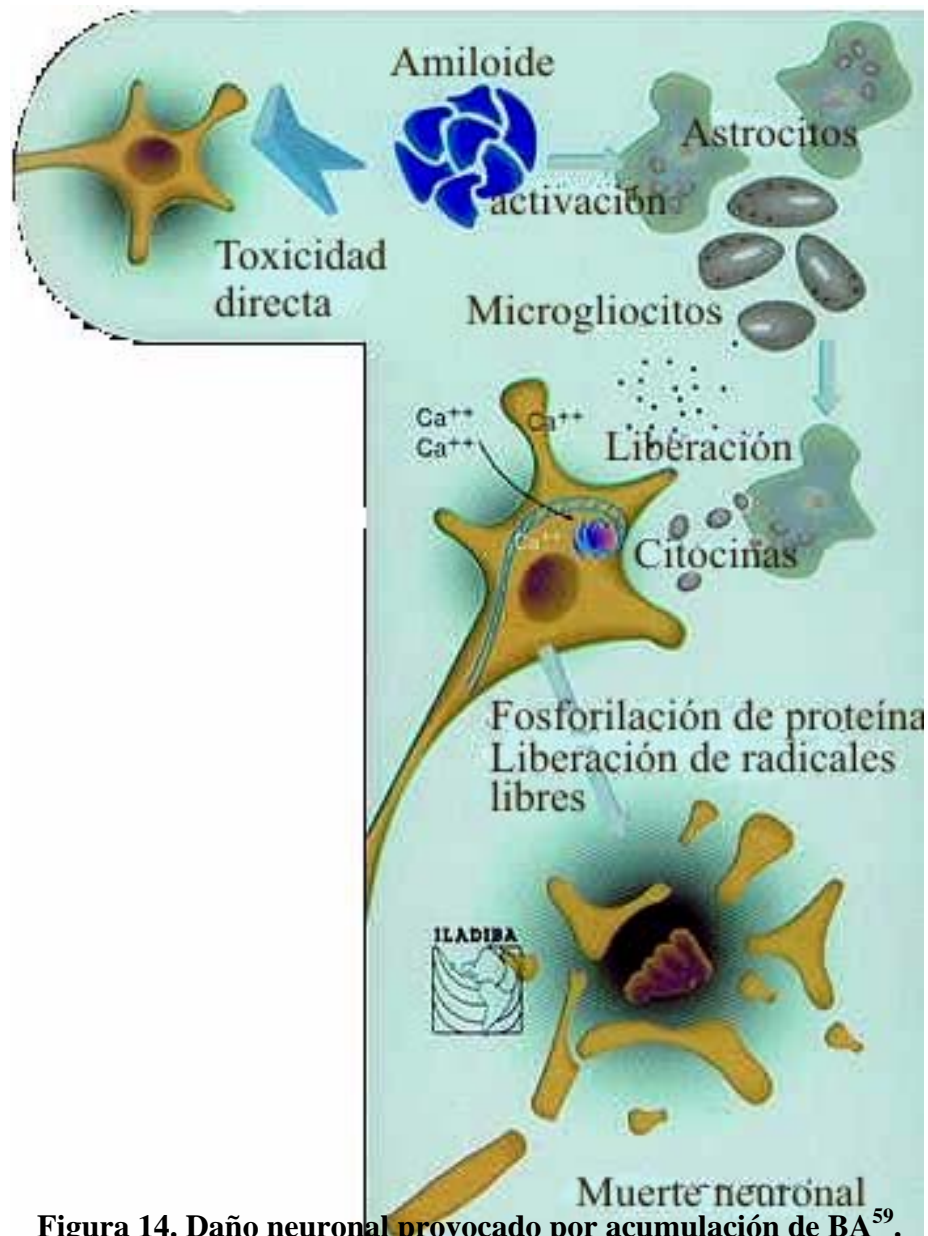
Figura13. Placa neurítica (tinción con rojo congo)<sup>57</sup>.

Por lo tanto, la explicación más simple para la EA sería la degeneración y muerte de las neuronas causada por la acumulación de éste, el cual es capaz de interactuar directamente con las neuronas a través de una molécula receptora, que se ha identificado y ha sido denominada RAGE (Receptor a productos finales de glicosidación, por sus siglas en inglés)<sup>32</sup>. La interacción del BA con este receptor parece inducir una lipoperoxidación, en particular a nivel de la cadena que implica la oxidación de ácidos grasos insaturados, proceso que normalmente es prevenido por sustancias con actividad antioxidante<sup>47</sup>. El resultado de la lipoperoxidación puede ser la muerte de la neurona (la lipoperoxidación puede desencadenar directamente la





apoptosis) o bien la disfunción neuronal<sup>60</sup>. Asimismo, se ha observado que la interacción del BA con el receptor RAGE presente en el tejido de la microglía estimula la activación o la transformación a célula macrofágica o ambos hechos<sup>47,60</sup>. Estos macrófagos activados son entonces capaces de liberar tanto exitotoxinas (ácido glutámico, ácido quinolénico) como radicales libres<sup>16,77,146,147</sup> (figura 14)<sup>59</sup>.



**Figura 14. Daño neuronal provocado por acumulación de BA<sup>59</sup>.**

La gran interrogante es ¿cómo, dónde y por qué? se produce el BA, que se deposita en las neuronas de los pacientes con EA y no en neuronas de los pacientes normales. El BA es un



péptido de 40-42 aminoácidos (aa), con peso molecular aproximado de 4200 Da, secretado por neuronas y otros tipos celulares del SNC, tiene tres componentes, el principal es la fibrilla amiloidea (formada por dos filamentos helicoidales con 7-10nm de diámetro), un componente P (una glicoproteína) y una matriz amiloidea de composición química heterogénea<sup>162</sup> (figura 15)<sup>112</sup>.

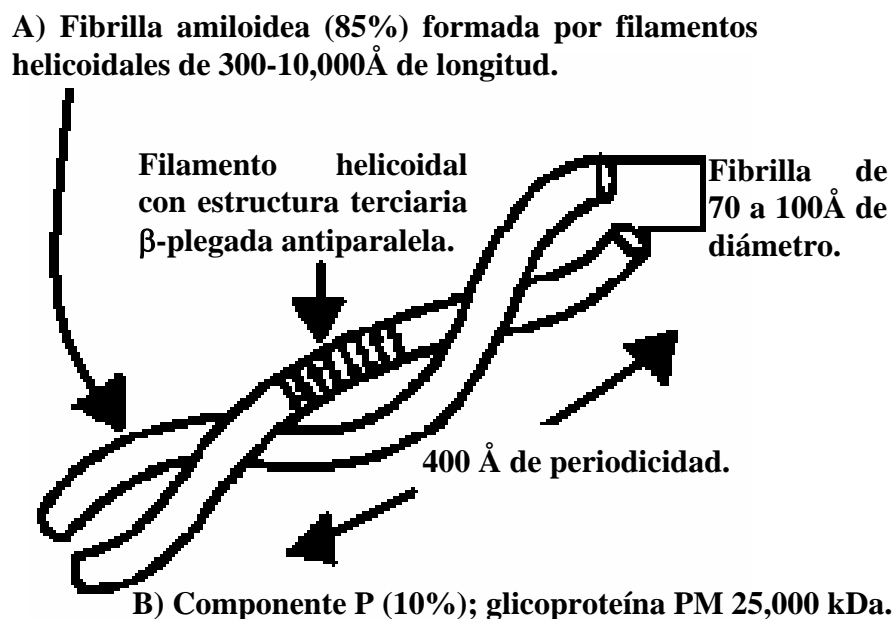


Figura 15. Estructura física del BA<sup>112</sup>.

La BAP es una proteína presente en dendritas, cuerpos celulares y axones neuronales, aún no se conoce que función desempeña, pero se sabe que, es sintetizada en retículo endoplásmico rugoso, glicosada en el aparato de Golgi y puede ser metabolizada por dos vías diferentes: 1) la vía no amiloidogénica, donde una enzima peptidasa denominada  $\alpha$ -secretasa, corta las porciones de BAP que se extienden hacia afuera de la membrana citoplasmática<sup>9,57,150</sup> liberando un fragmento C-terminal de 83 aa llamado CT83 o APPas. En este proceso normalmente no se produce BA asociada a placas neuríticas, sin embargo, si la  $\alpha$ -secretasa corta fuera de la secuencia del BA, entonces se generaría fragmentos amiloidogénicos (BA39,43) que normalmente se encuentran en las placas de pacientes con EA<sup>5,9,94</sup>; o bien, por



b) la vía amiloidogénica, en la cual intervienen las enzimas peptidasas denominadas  $\beta$ -secretasa o BACE y  $\gamma$ -secretasa (ambos tipos presenilina 1 y presenilina 2), BACE corta la BAP en el extremo N-terminal de la secuencia BA en los compartimentos endosómicos<sup>22,94</sup>. Por su parte, la  $\gamma$ -secretasa corta en el extremo C-terminal de la misma secuencia BA, en la misma superficie celular o cerca de ella, generando fragmentos amiloidogénicos<sup>5,9,22,94</sup> (figura 16)<sup>59</sup>.

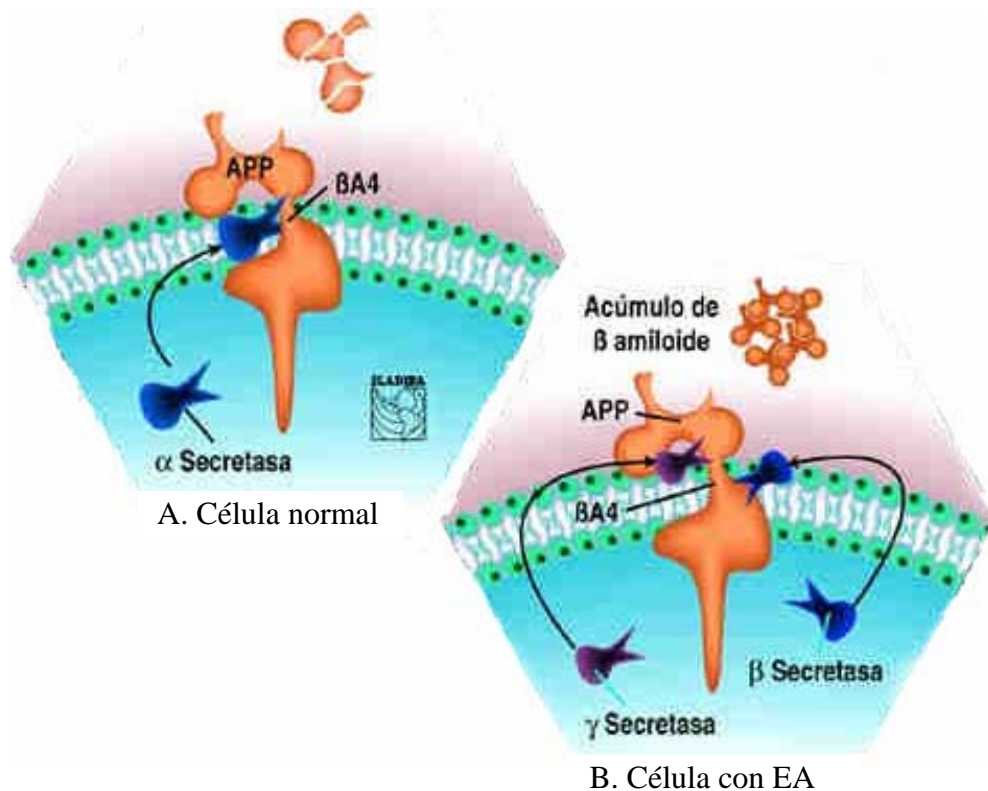


Figura 16. En la figura A se observa la acción de la  $\alpha$ -secretasa que no produce BA 42,43. En la figura B se presentan las secretasas  $\beta$  y  $\gamma$  que favorecen la formación de BA 42,43<sup>59</sup>.

Algunos investigadores han encontrado un camino alternativo para la degradación de la BAP, el cual se realiza a nivel de pequeñas vesículas lisosomales con un gran número de enzimas que podrían degradar a la BAP, dando lugar a una variedad de fragmentos amiloidogénicos (BA40, BA42)<sup>9,150</sup>. Esto podría explicar por que el BA puede encontrarse en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tanto de pacientes con EA como de sujetos normales. La respuesta al ¿por qué de esta enfermedad? se podría dar sólo en algunos individuos. En estudios de



ingeniería genética, se introdujo un gen mutante de la BAP, obtenido de una familia con historia de la EA temprana, a un cultivo de células y se detectó una concentración de BA 6 a 8 veces mayor que en los testigos<sup>22</sup> (figura 17)<sup>62</sup>.

Por otro lado, existe evidencia de que varias moléculas de amiloide forman estructuras en forma de poros, obteniendo actividad como canales iónicos en la membrana celular lo cual conduce a una sobre carga celular de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), que constituye el denominador común de la fisiopatología amiloidogénica celular<sup>117</sup>. Asimismo, el  $\beta$ -Amiloide reduce la transmisión glutamatérgica e inhibe la plasticidad sináptica, aunque los mecanismos subyacentes se desconocen<sup>131</sup>.

**2º Segunda categoría:** El segundo proceso degenerativo que tiene lugar en la EA (y en otras enfermedades degenerativas del sistema nervioso) es la formación de ovillos de neurofibrillas (figura 17)<sup>96</sup> que se inicia en la región del hipocampo. En este proceso está implicada la  $\tau$ , por lo que muchas veces las enfermedades en las que se observa la formación de neurofibrillas se denominan **taupatías**<sup>12,13</sup>.

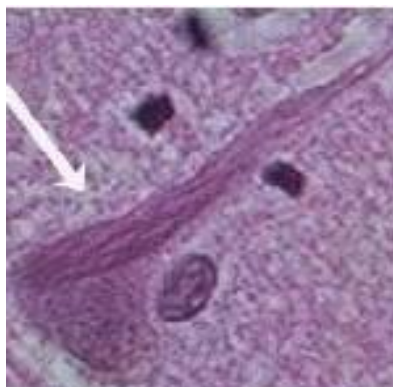


Figura 17. La flecha señala la localización de los ovillos de neurofibrillas dentro de la neurona dañada (DNF)<sup>96</sup>.

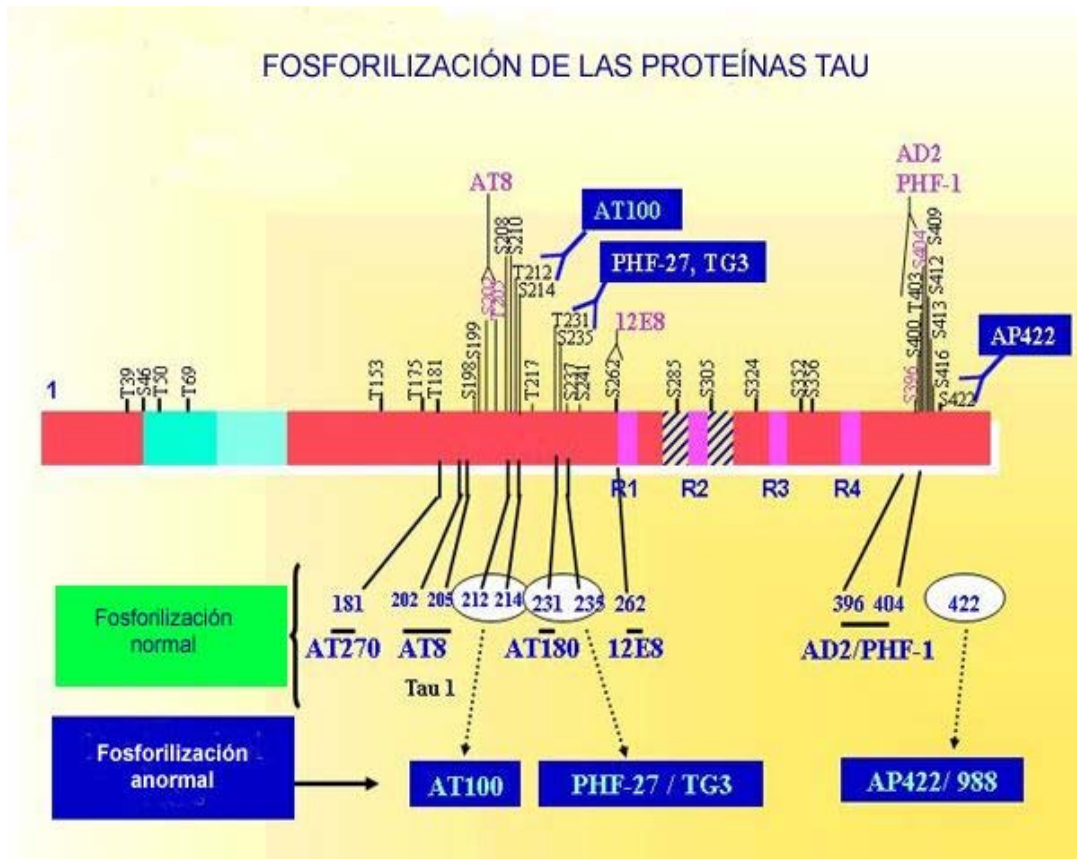
En 1963, se descubrió que los ovillos de neurofibrillas eran estructuras filamentosas acumuladas en el citoplasma de las neuronas degeneradas, filamentos que fueron denominados "parejas de filamentos helicoidales" (PHF). Estos filamentos están formados por



microtúbulos citoesqueléticos asociados a  $\tau$ , que pertenecen a la familia de la "Proteínas asociadas a los microtúbulos" o MAP (abreviatura en inglés)<sup>12</sup>.

En la EA, las neuronas que muestran estos ovillos de neurofibrillas son sobre todo células piramidales que tienen una forma característica. Desde su descubrimiento, la  $\tau$  ha sido extensamente estudiada por su implicación en la EA y otros tipos de demencia. En el cerebro humano, la  $\tau$  se presenta como seis isoformas de 352 a 441 residuos de aa provenientes de la expresión de un único gen  $\tau$  localizado en el brazo largo del cromosoma 17. La función de la  $\tau$  es la de regular y estabilizar la polimerización y el ensamble de la tubulina para dar lugar a la formación de microtúbulos, los cuales son importantes en el transporte de nutrientes a través de las neuronas<sup>3,12</sup>. La  $\tau$  se caracteriza por fosforilizarse fácilmente, permitiendo esta reacción, la movilidad de las mismas dentro de los axones de las neuronas en dirección centrífuga. En la EA y otras taupatías se produce un fenómeno de hiperfosforilización y/o de fosforilización anormal que en definitiva, es el responsable de la formación de los complejos de  $\tau$  asociada a los PHF en los ovillos de neurofibrillas (PHF- $\tau$ ), esta proteína tiene una estructura anormal por lo que el ensamble de los microtúbulos no funciona adecuadamente, lo que conduce a la muerte neuronal<sup>8,45</sup>. Existen estudios que muestran que la  $\tau$ , normal y anormal, son fosforiladas prácticamente en los mismos sitios, lo que sugiere que la fosforilación anormal encontrada en la PHF- $\tau$  es el resultado de la falla en la fosfatasa encargada de la eliminación de los grupos fosfato, y que es indispensable para que la proteína funcione adecuadamente (cuadro 1)<sup>114</sup>. Esta fosfatasa parece no estar presente en las células de los pacientes con la EA dando como resultados que se formen los polímeros filamentosos insolubles encontrados en los ovillos de neurofibrillas<sup>4,8,45</sup>.





Cuadro 1. En el cerebro humano,  $\tau$  se presentan como seis isoformas de 352 a 441 residuos de aminoácidos que tienen la capacidad de fosforilarse fácilmente<sup>114</sup>.

A pesar de lo anterior, aún no está claro si la  $\tau$  juega un papel directo o indirecto, pues se ha sugerido que esta es una relación propia del estrés cerebral ya que se le encuentra en diversas enfermedades neurológicas, en tanto que no ha podido demostrarse que el gen que codifica para la  $\tau$  esté vinculada con casos de EA familiar (EAF)<sup>8</sup>.

**3º Tercera categoría:** El último tipo de lesión encontrado en los pacientes con EA son las llamadas placas AMY. Estas lesiones se demostraron mediante el uso de Ab producidos contra las proteínas de tejidos cerebrales enfermos, los cuales fueron incapaces de reaccionar con el núcleo BA de las placas neuríticas o con la proteína PHF- $\tau$ <sup>88</sup>. Sin embargo, todas las muestras de tejidos provenientes de pacientes con EA reaccionaron con el Ab dirigido contra la proteína AMY, de peso molecular de 100kDa, desconocida hasta entonces, ya que no se colorea con las técnicas rutinarias de tinción<sup>57</sup>.



Conforme se avanzaba en la descripción de las patologías de la EA, se fueron desarrollando, diversas teorías tratando de explicar el origen de dichas patologías.

### **Teorías Etiopatológicas de la EA.**

Las neuronas más afectadas son las neuronas colinérgicas, cuyo neurotransmisor (NT) es la acetilcolina (ACh abreviatura en inglés). Esto generó la primer teoría etiopatogénica de la EA "**Teoría Colinérgica**" a partir de la correlación existente entre la disminución de los niveles de la enzima colina acetiltransferasa (ChAT abreviatura en inglés), la cual sintetiza la ACh, con los trastornos de la memoria y otras funciones cognitivas. La mayor fuente de ChAT es el núcleo de Meynert, unos de las primeras zonas que se alteran en la EA. Por lo que, la recuperación de los niveles de ACh y ChAT, supondría la mejoría de los síntomas de la enfermedad. Esta teoría es la base de algunos de los tratamientos actuales<sup>18</sup>.

Con respecto a los receptores colinérgicos se han observado variaciones dependientes del tipo receptor, así mientras que el M1 no parece presentar alteraciones, el M2 está disminuido<sup>42</sup>. Los receptores nicotínicos están disminuidos también<sup>21</sup>. Otros sistemas NTs disminuidos en la EA son: el serotoninérgico, noradrenérgico, y dopaminérgico<sup>122,126</sup>. Todos ellos tienen papel regulador de las células corticales. La serotonina (5-HT) está disminuida en la corteza cerebral y selectivamente en otras áreas, su alteración parece estar relacionada con la presencia de depresión y agresividad<sup>100</sup>. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la 5-HT (SSRIs abreviatura en inglés) se utilizan con éxito contra la depresión en la EA<sup>83</sup>. Las células piramidales de la corteza cerebral y del hipocampo utilizan el glutamato (Glut) como NT (neurotransmisión glutamatérgica) y poseen un gran número de receptores para Glut en sus membranas<sup>136,164</sup>. Las alteraciones de estos receptores pueden causar la muerte neuronal por toxicidad, a través de una cascada de cambios metabólicos que termina con la entrada masiva de Ca<sup>2+</sup> en la célula, por lo que la utilización de bloqueadores glutamatérgicos como el



MEMANTINE retarda la muerte neuronal en la EA<sup>136</sup>. Además, en el cerebro existen, o se pueden formar en determinadas circunstancias, sustancias que regulan el funcionamiento neuronal. Unas actúan en procesos de crecimiento, adaptación o recuperación de neuronas o de sus funciones y se las denominan "Factores de crecimiento" y "Factores de envejecimiento" respectivamente. En la EA disminuyen las del primer tipo y aumentan o aparecen las del segundo tipo<sup>122</sup>.

Las más recientes teorías "neurotransmisoras" buscan las lesiones primarias de la EA en la toxicidad originada por la hiperactividad de las neuronas corticales que emplean aa excitadores (por ejemplo, el Glut) como NTs. Esta neurotoxicidad afectaría tanto a neuronas corticales como a las neuronas basalcorticales, lo cual, a su vez, provocaría una desregulación moduladora (especialmente colinérgica) en las neuronas corticales<sup>126</sup>. El exceso de excitación provocaría cambios tóxicos en "mensajeros intracelulares", especialmente el  $Ca^{2+}$ , el óxido nítrico y los derivados del ácido araquidónico, los que conducirían a una disfunción y a una muerte neuronal<sup>16</sup>. En cuanto a las teorías basadas en el déficit de **“factores de crecimiento/mantenimiento”** y/o en el exceso de **“factores de envejecimiento”** las nuevas tecnologías han conducido a la caracterización de gran número de sustancias de ambos tipos: **“factores de crecimiento”** (**“factores tróficos”**, **“neuroprotectores”** **“factores de mantenimiento”**, etc), que son los responsables del mantenimiento de las funciones y de la plasticidad -capacidad de adaptación- neuronal en condiciones fisiológicas y en condiciones patológicas. Estos factores, en jóvenes y adultos, modelan los circuitos y las conexiones sinápticas para realizar las funciones en las condiciones óptimas. También, son los responsables de los cambios plásticos/adaptativos que realizan las neuronas para llevar a cabo diferentes funciones y para compensar las pérdidas neuronales en la senectud<sup>16</sup>. Se puede decir que la neurodegeneración radica en la deficiencia de factores de crecimiento. Además,





los procesos de memoria y otros procesos de comunicación celular (neuro-neuronal, neuro-glial, glio-neural), se basan en procesos de neurotransmisión y, tienen su origen en fenómenos de comunicación celular debidos a los factores tróficos<sup>11</sup>.

Existe una serie de factores de crecimiento celular y de factores de envejecimiento celular que tienen una gran importancia en la senilidad y, especialmente, en la génesis de la EA. Por ejemplo, los factores de crecimiento nervioso (NGF), los de tipo insulina (IGF-I y IGF-II) y neurotrofinas (NT3 y NT 4/5) los cuales tienen gran importancia en el mantenimiento de las neuronas colinérgicas; los neurotransmisores reguladores (ACh, aminas, péptidos) y especialmente algunos neuropéptidos (neurotensina y neuromedinas) ejercen un papel fundamental en la adaptación y la respuesta neuronal en los circuitos cognoscitivos<sup>11,58,130,140</sup>. Muchas proteínas de transporte<sup>32,40,60</sup> y del citoesqueleto<sup>3</sup> [Ubiquitina (Ub), apolipoproteínaE (apoE),  $\tau$ ] son neuroprotectoras y su falta o anomalía producen muerte neuronal. En el único ensayo humano de un paciente con EA tratado con NGF, se ha observado mejoría clínica, confirmando la mejora morfofuncional de estas moléculas en casos experimentales<sup>140</sup>.

El desarrollo de este tipo de moléculas o de sus análogos que puedan llegar a los centros cerebrales donde deben actuar, es una línea prioritaria de investigación. Respecto a los factores de envejecimiento, se piensa que en la EA se han disparado los procesos de muerte celular, tanto de la denominada "apoptosis", o muerte celular programada, como la necrosis o muerte celular inducida por agentes extracelulares. Los factores de apoptosis y los factores de destrucción celular están aumentados en la EA. Los factores mitocondriales y productores de estrés oxidativo ya se mencionó que estaban aumentados<sup>16,17,47,64,116,121</sup>.

Merece un capítulo especial el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, que es fundamental tanto para desarrollar, mantener y adaptar una neurona, como para destruirla. La exacta acumulación o movilización del  $\text{Ca}^{2+}$  en compartimentos intra- y extra-celulares, y su unión a proteínas estructurales y



enzimáticas durante periodos de milisegundos nunca debe ser alterada so pena de llegar a una alteración irreversible de la neurona<sup>129</sup>.

También, cabe señalar que algunas macromoléculas externas al SNC que circulan por el torrente sanguíneo [interleucinas (ILs), interferones (INFs), etc] pueden acelerar o desencadenar el proceso de acumulación de proteínas fibrilares, pues se han encontrado en las placas seniles<sup>80,122</sup>. Así mismo, se han descubierto, en fechas muy recientes, factores que inhiben el "crecimiento neuronal", oponiéndose a la regeneración o adaptación<sup>31,77,150</sup>.

Otra teoría basada en los errores en la síntesis de proteínas se planteó tras la realización de varios estudios donde se observaban mutaciones genéticas que producían proteínas anormales, en cultivos de células neuronales de ratas recién nacidas, las cuales eran parcialmente restauradas a la normalidad (producción de proteínas normales) conforme las células de rata envejecían<sup>53</sup>. La mutación original que consiste en la eliminación de sólo dos bases, condujo a un corrimiento de la lectura del código genético, este tipo de mutaciones produce errores en la síntesis de varias proteínas, incluyendo dos que intervienen en la EA: BA y la Ub<sup>142</sup>. El mecanismo por medio del cual estos errores en la síntesis de proteínas pueden causar la EA no está completamente entendido; sin embargo, se piensa que la carencia de Ub, cuya función es la de eliminar las proteínas defectuosas, pudiera ser la causa de que estas se acumulen. Asimismo, se ha observado la presencia de un tipo alterado de BAP que puede causar la acumulación tóxica del producto final, el BA, presente en las placas de los pacientes con EA<sup>62</sup>. El BA se concentra junto con otros tipos de proteínas [de la matriz extracelular, acetilcolinesterasa (AChE abreviatura en inglés), apoE, etc.], reaccionan con carbohidratos en un proceso de glucosidación, sufre cambios estructurales, volviéndose insoluble y adoptando una conformación de "hoja plegada-β". Estas estructuras forman el centro de las placas neuríticas y tienen actividad neurotóxica<sup>110</sup>.



La mayor parte de los estudios se han realizado, con personas que tienen una historia clínica con antecedentes familiares de EA.

**Factores genéticos de riesgo para la EA**

La forma genética dominante de la llamada “EAF” se caracteriza por la aparición de los síntomas en etapas tempranas de la vida, entre los 30 y los 60 años de edad. Se han identificado tres genes que participan en la aparición de la EAF y un cuarto gen considerado factor de riesgo. Se han detectado mutaciones en varios genes, los cuales se localizaron en los cromosomas 1, 14, 19 y 21<sup>57,122</sup> ( Figura 18 y Cuadro 2)<sup>62</sup>.

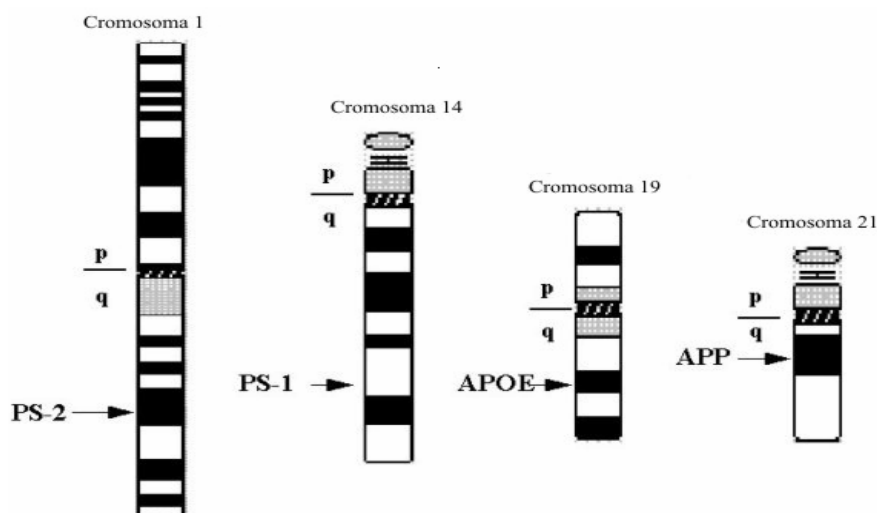


Figura 18. Cromosomas y genes Involucrados en la EA<sup>62</sup>

Cuadro 2. Genes asociados a la EA<sup>62</sup>.

Gen	Cromosoma	Producto del gen	Incidencia/edad	Actividad
PS-2 (STM2)	1	Siete proteínas transmembranales	70-80% familiar 40-50 años	Producción de BAP1-42
PS-1 (S128)	14	Siete proteínas transmembranales	70-80% familiar 40-50 años	Producción de PAB1-42
Apo E	19	Factor de riesgo	40-50% aparición tardía 60 años o más	Densidad de BAP en placas
491A	19	Factor de riesgo	Aparición tardía	
BAPP	21	Precursor de la BAP	2-3% familiar 50 años	Producción total de BAP, BAP1-42



El gen que gobierna la síntesis de la BAP, se encuentra en la región proximal del brazo largo del cromosoma 21<sup>9</sup>, la BAP precursora de todos los fragmentos amiloides, incluido BA-42 responsable del 2-3%, de la EAF (figura 19)<sup>62</sup> por causa de entre 1 y 6 mutaciones diferentes la cuales se localizan cerca del sitio BA, dentro de la BAP, y alteran el procesamiento proteolítico, lo que conduce a la acumulación de fragmentos de BA.

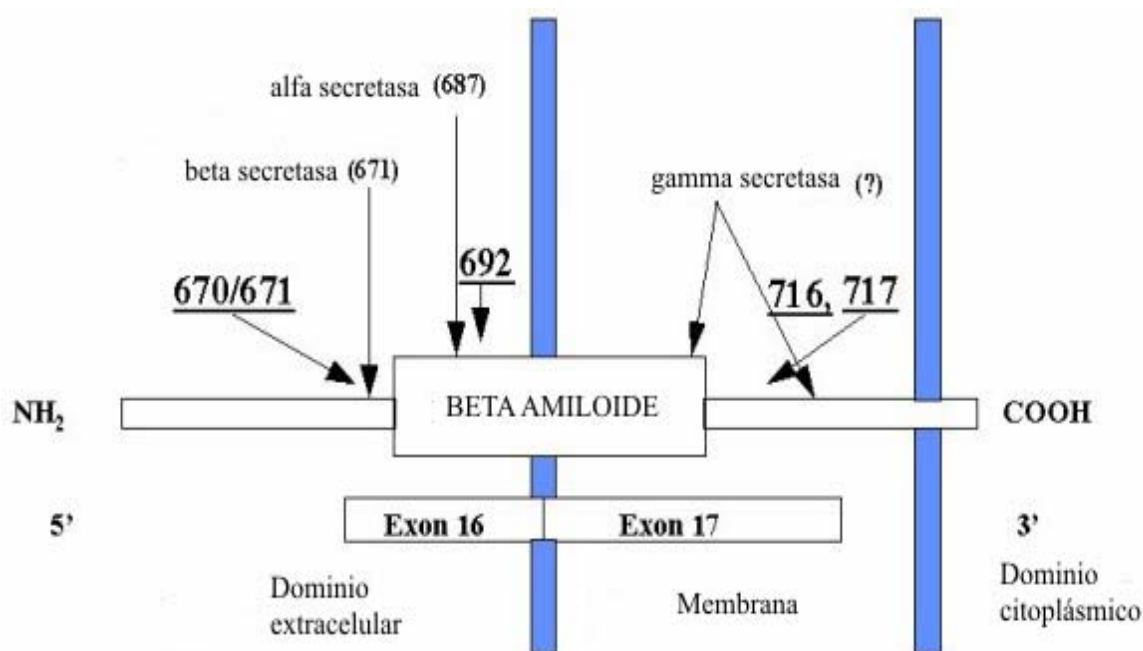


Figura 19. Mutaciones en BAP, que favorecen la formación de BAP42,43 inhibiendo la acción de la  $\alpha$ -secretasa (692 ó 693), o favoreciendo la acción de la  $\beta$ -secretasa (670/671). Finalmente, las mutaciones en 716 y 717 también aumentan la cantidad de BAP42,43<sup>62</sup>.

Los genes presenilina-1 (PS1) y presenilina-2 (PS2), anteriormente conocidos como S182 y STM2, se localizan en los cromosomas 14 y 1 respectivamente y son la causa más importante de la EAF<sup>57</sup>. Se han identificado mutaciones sin sentido en ambos genes en pacientes con EAF, y se conoce que codifican para proteínas transmembranales que intervienen en el procesamiento de la BAP y presentan un 67% de similitud en su secuencia de aa<sup>53</sup>. Recientemente, se han detectado diferentes mutaciones sin sentido en los genes PS1 y PS2, los cuales aumentan selectivamente la producción de tipos específicos de BA, algunas de



estas como BA42 se pueden encontrar depositados en las placas formadas en la EA y en el síndrome de Down<sup>145</sup>.

De Strooper y cols<sup>35</sup>, publicaron que la función del gen PS1 está asociada con uno de los genes de la *secretasa* que interviene en el procesamiento de la BAP. Estos autores siguieron el catabolismo de la BAP después de que el gen de BAP se introdujo en neuronas de ratón carentes del gen PS1, y encontraron que las células carentes del gen SP1 redujeron la producción de BA en un 80% a partir de la BAP en comparación con aquellas células que contienen el gen PS1 normal, esto contrasta con los efectos observados en genes mutantes de PS1 presentes en pacientes con EA que muestran sobreproducción de BAP. La carencia de BA en las células con el gen mutante PS1-1 se explica por la ausencia de una tercera *secretasa*, la  $\gamma$ -secretasa, que de alguna manera es controlada por el gen PS1 y es indispensable para el rompimiento final de los fragmentos generados por las *secretasas*  $\alpha$  y  $\beta$ <sup>4</sup>. Se encontró que los fragmentos generados por las secretasas, y que constituyen el sustrato para la  $\gamma$ -secretasa, se acumulan en las células PS1-1<sup>35</sup>.

En otro estudio, un grupo de investigadores ha encontrado que la proteína expresada por el gen PS2 mutante e introducido en células nerviosas incrementa la susceptibilidad de dichas células a la apoptosis, contrariamente a la acción de la proteína expresada por él en PS2 normal<sup>5</sup>. Es importante recordar que los genes PS1 y PS2 que son responsables del 70-80 % de las EAF, alteran las enzimas proteolíticas encargadas del procesamiento de BAP<sup>62</sup>.

Por otra parte, el descubrimiento del gen APOE en el cromosoma 19 fue muy alentador, ya que se le asocio a un buen número de casos de EA de aparición tardía (figura 18)<sup>62</sup>. Actualmente, se considera un factor de riesgo (cuadro 2)<sup>62</sup> pues algunos pacientes con EA no acarrean el gen y otros sí lo tienen no presentan la enfermedad<sup>57,62,124</sup>.



La apoE forma parte de los quilomicrones (Q $\mu$ s) y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL abreviatura en inglés) presentes en el plasma, es un polipéptido que contiene 317 aa, interviene en el transporte y metabolismo del colesterol y los triglicéridos<sup>122</sup>.

El gen APOE tiene tres alelos, y las variaciones genéticas de locus del gen APOE determinan el polimorfismo de la proteína dando lugar a 3 isoformas de la proteína: apoE-2, apoE-3 y apoE-4; éstas difieren básicamente entre sí en los aminoácidos 112 y 158 del polipéptido: así como la presencia de apoE-2 aumenta el riesgo de hiperlipidemia de tipo III y de arterosclerosis, el apoE-4 parece incrementar, de un 20% a un 90%, el riesgo de la EA a una edad promedio de 68-84 años<sup>32,57,62,67</sup>. Se ha demostrado que el gen APOE-4 en homocigotos fue suficiente para desencadenar la EA a la edad de 80 años en 42 familias estudiadas.

La apoE-4 interviene en el transporte y metabolismo de triglicéridos, se ha encontrado presente en LCR y se ha observado, a nivel experimental, que los Abs generados contra ella reaccionan con las placas seniles y los ovillos de neurofibrillas presentes en tejido cerebral de pacientes con EA<sup>29,98,124</sup>.

El mecanismo molecular por el cual el gen APOE-4 es capaz de desencadenar procesos relacionados con la EA aún no se ha esclarecido; sin embargo, se ha demostrado que el gen APOE-4 no causa incremento en el procesamiento amiloidogénico de la BAP sino que, actúa a nivel de la polimerización del BA para dar lugar a la formación de los filamentos amiloides<sup>69</sup> (figura 20)<sup>122</sup>.



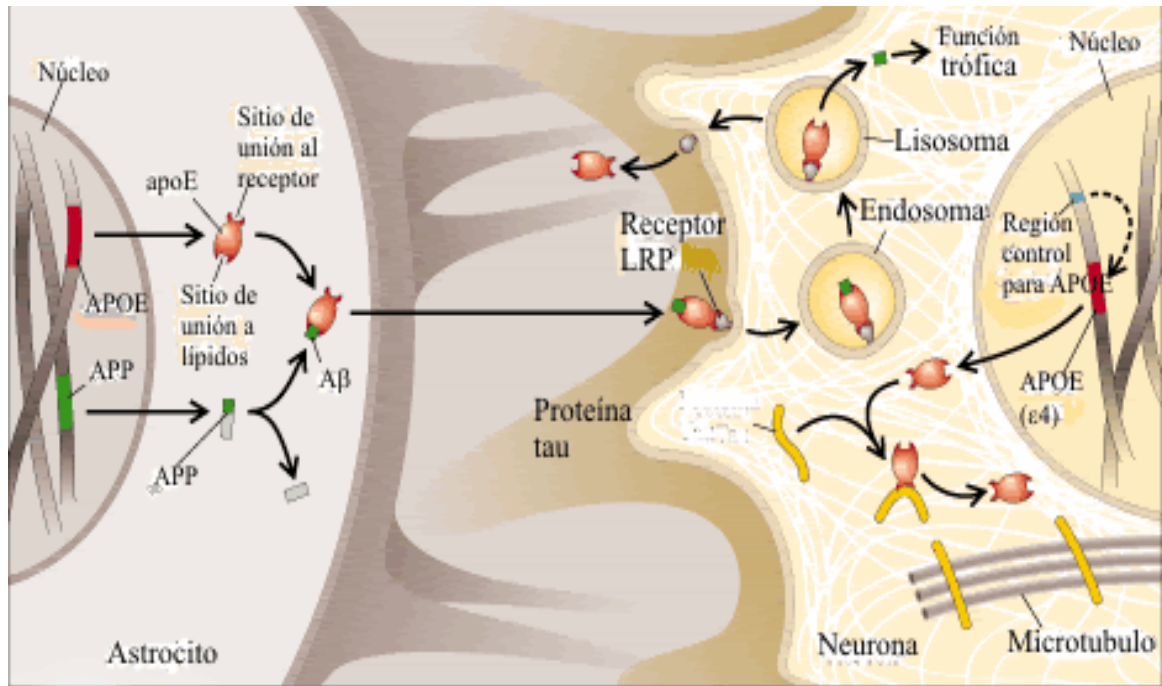


Figura 20. En el cerebro humano, las proteínas se expresan principalmente en los astrocitos (izquierda), los cuales también producen BAP, de la cual se obtiene la BA. Posiblemente, la apoE acarrea BA a las neuronas cerebrales (derecha), donde permite su internalización, por una función trófica desconocida aún, al unirse al receptor LPR. Dentro de la neurona, la región que controla la expresión del gen APOE permite niveles bajos de expresión de apoE. En el citoplasma neuronal, la presencia de apoE puede proteger a  $\tau$  la cual se pega a uno de sus sitios de unión (sitio de unión a receptor de apoE) dependiendo de la isoforma de la apoE. La representada en la figura es apoE2, codificada por el alelo  $\epsilon 2$  del gen APOE<sup>122</sup>.

Otro estudio ha sugerido que la apoE, producto del gen APOE, tiene un papel estimulante en la polimerización de  $\tau$  y que el producto del gen APOE-4 presenta la mayor actividad catalítica<sup>29,98,122,124</sup> (figura 21)<sup>122</sup>.

Recientemente, se ha descrito un nuevo polimorfismo dentro de la región transcripcional del gen APOE, el gen 491A que parece ser independiente de APOE-4 y en estado homocigoto incrementa el riesgo de la EA. Se ha sugerido que este gen actúa alterando el nivel de expresión del gen APOE<sup>60,122</sup>.



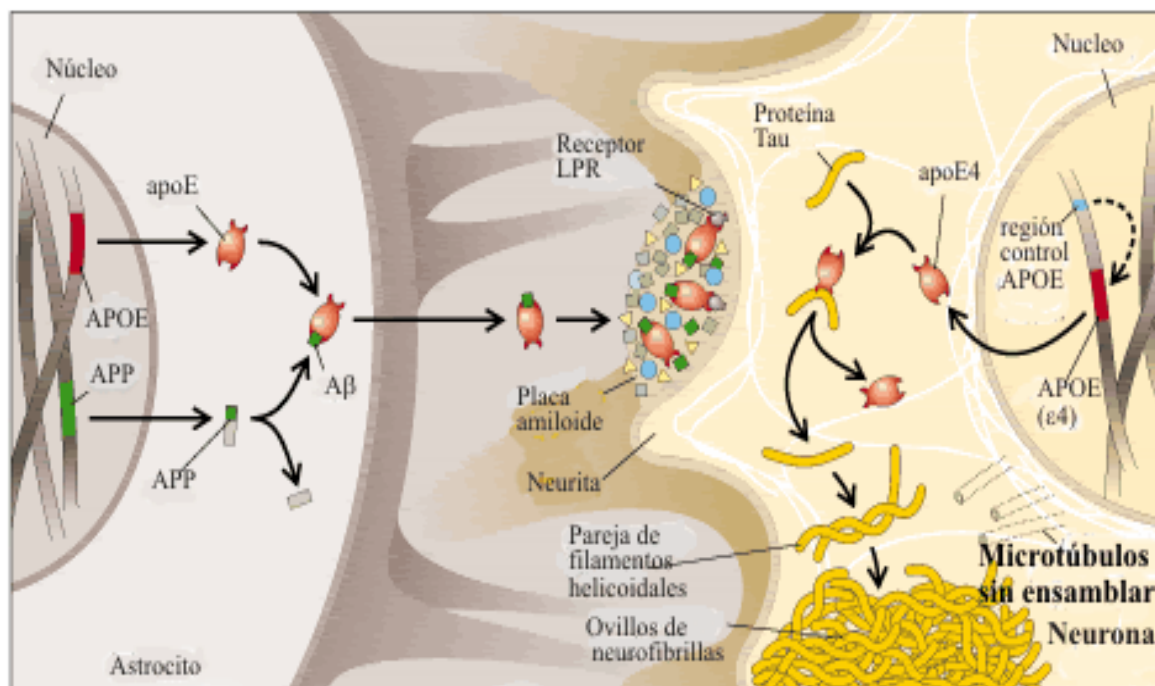


Figura 21. En teoría, la apoE puede afectar procesos metabólicos iniciadores para EA, saliendo del astrocito con una carga de BA, queda atrapada por el receptor LRP y así, se forma la placa neurítica en la superficie neuronal (a las placas se incorporan todos los ligandos del receptor LRP). En la neurona, la liberación de  $\tau$  de su unión protectora a apoE le permite homodimerizarse (PHF) y posteriormente polimerizarse (ovillos de neurofibrillas). Sin  $\tau$ , los  $\mu$ túbulos no se unen. La apoE4, incrementa el riesgo de EA, es la isoforma con la afinidad más alta para BA y la más baja para  $\tau$ <sup>122</sup>.

Además de las teorías mencionadas y los factores genéticos involucrados, existen **sospechas de origen biológico**, a este respecto, se ha sugerido que una respuesta inmunoinflamatoria pudiese desempeñar algún papel en la EA, posiblemente dañando a las células nerviosas<sup>146</sup>. En un estudio reciente, se ha encontrado, en el 83% de un grupo de pacientes que presentaban pérdida de la memoria a la edad de 50 años, grandes cantidades de la proteína del gen HLA-A2 (una variante de los genes del complejo principal de histocompatibilidad). Estos hechos son congruentes con los reportes sobre el uso de diferentes fármacos antiinflamatorios que pueden retrasar la aparición de los síntomas de la EA<sup>1,74,146</sup>.

Por otra parte, una sospecha de origen viral, basada en la analogía entre la EA y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (EC-J), debida a que con cierta frecuencia se encuentran placas neuríticas en la EC-J y esporádicamente se observa una espongiosis neuronal en la EA,





se cree que, el agente causal de la EC-J estaría constituido por una proteína infecciosa denominada “prion”, la cual, aunque presentaría algunas analogías estructurales con la BAP, tendría una secuencia de aa muy diferente. La supuesta transmisión al chimpancé de la EA, efectuada por Gibbs y Gajdusek en 1978, se ha puesto en duda ya que nunca se pudo reproducir<sup>54</sup>.

En otros estudios, se han descrito algunos factores ambientales que son considerados de riesgo para la EA.

### **Factores Ambientales de Riesgo**

Se sabe que el hierro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) facilita la acción tóxica del BA mediante la conversión de peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) a radicales hidroxilo, y se ha demostrado que el aluminio ( $\text{Al}^{3+}$ ) aumenta el daño neuronal producido por los radicales libres, inducidos por el  $\text{Fe}^{2+}$ , en especial incrementando las peroxidaciones de los lípidos<sup>122,137</sup>. También se ha propuesto que el aluminio se enlaza a grupos fosfato, protegiendo así a la PHF- $\tau$  de la digestión<sup>137</sup>. Por el contrario, otros autores han sugerido que altas concentraciones de  $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Al}^{3+}$  en la neurona pueden llevar a la producción de “placas inmaduras” en el cerebro. La microglía responde a estas placas, destruyéndolas pero produciendo al mismo tiempo  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Estudios epidemiológicos sobre el efecto del  $\text{Al}^{3+}$  por sí solo en la EA no han mostrado ninguna relación, sin embargo, el  $\text{Al}^{3+}$ , el  $\text{Fe}^{2+}$  y el zinc ( $\text{Zn}^{2+}$ ) juntos parecen desempeñar un papel en la neuropatogénesis de la EA ya que se unen al BA, acelerando su agregación<sup>66</sup>. También se ha propuesto que el  $\text{Zn}^{2+}$  puede participar en la apoptosis de las neuronas, dado que este metal interactúa con los factores de transcripción que supuestamente están relacionados con los procesos apoptóticos, sin embargo, algunos autores dudan respecto al papel del  $\text{Zn}^{2+}$ <sup>67</sup>. Asimismo, parece que la nicotina y algunos metabolitos (cotinina) poseen potencial de carácter terapéutico para el tratamiento de la EA. El hecho de que los fumadores, aún con un



historial de demencia familiar, desarrollen menos la EA que los testigos no fumadores lo demuestra. Se ha encontrado que la nicotina inhibe la agregación de BA42 para dar lugar a las estructuras laminares que se presentan en la formación amiloide de la EA<sup>50,89</sup>. Como se aprecia, la EA es una enfermedad compleja, por lo tanto es necesario contar con métodos y criterios de evaluación, para tener un diagnóstico lo más certero posible.

### **Diagnóstico de la EA: Métodos y Criterios**

#### **Métodos de diagnóstico para la EA.**

La EA no es una enfermedad de fácil diagnóstico y en un primer momento éste se hace por eliminación realizando múltiples pruebas y se realiza a través del siguiente proceso<sup>96,101</sup>.

##### **1. Historia clínica**

##### **2. Examen neuropsicológico**

##### **3. Estudio de neuroimagen**

##### **4. Marcadores biológicas**

##### **5. Lesiones histopatológicas**

**1. Historia clínica:** con ella, se evalúan los antecedentes médicos del enfermo y de su familia.

**2. Examen neuropsicológico:** se realiza, para asegurar que los síntomas presentados corresponden a una forma de demencia mediante diversas pruebas como la Examen categórico mini-mental (MMSE abreviatura en inglés)<sup>90</sup>. Existen diferentes criterios para establecer el diagnóstico de la demencia; los más utilizados son los de la Asociación Americana Psiquiátrica (DSM-IV)<sup>38</sup> y los del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)<sup>141</sup>.

Hay tres posibilidades de diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer<sup>96,101</sup>:



- I. Posible:** síntomas clínicos y deterioro de dos o más funciones cognitivas.
- II. Probable:** al igual que en el diagnóstico de Posible deben existir alteraciones de dos o más funciones cognitivas y síntomas clínicos. A diferencia del anterior no debe existir una segunda enfermedad que sea la causa de la demencia
- III. Seguro:** se podrá asegurar que el paciente tiene definitivamente la EA si su cerebro muestra placas neuríticas y ovillos neurofibrilares. Sólo puede hacerse mediante autopsia.

Los **criterios seguidos para evaluar** el estado de la enfermedad son los siguientes<sup>37,38</sup>:

- Funciones básicas de la vida diaria del enfermo (AVD).
- Escala de Valoración del Comportamiento para Pacientes Geriátricos (BGP abreviatura en inglés): el personal de enfermería evalúa las alteraciones funcionales y del comportamiento.
- Impresión Clínica Global del Cambio (CGI abreviación en inglés): el clínico mediante una valoración de siete puntos evalúa de forma global la gravedad de la enfermedad.

**3. Estudios de neuroimagen:** se utilizan para apoyar el diagnóstico de EA. Pueden clasificarse en: estructurales Tomografía Axial Computerizada (TAC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) con esta última es posible excluir lesiones estructurales como causa de la demencia y funcionales Tomografía Computerizada de Fotón Simple (SPECT abreviatura en inglés) y Tomografía de Emisión de Positrones (PET abreviatura en inglés) utilizadas para apoyar el diagnóstico de la EA<sup>70,95,144</sup>. Sin embargo, son costosas y sólo están disponibles en algunos hospitales. Estos estudios ayudan a confirmar una sospecha de diagnóstico, pero no son pruebas definitivas para confirmar la enfermedad.



**4. Marcadores biológicos:** se utilizan para detectar en el LCF una disminución de BA y un incremento de la  $\tau$ <sup>92,93,96</sup>.

**5. Lesiones histopatológicas:** se basan principalmente en cuantificar las placas neuríticas y los ovillos de neurofibrillas o tangles, propios de la enfermedad. Adicionalmente, se ha visto que la cantidad de ovillos de neurofibrillas es proporcional a la fase de la enfermedad. Cuanto mayor sea el número de pruebas utilizadas en la detección, mayor será la confiabilidad del diagnóstico. No obstante, no merece la pena utilizar gran número de ellas puesto que el costo sería demasiado elevado en relación a los beneficios obtenidos. Actualmente el diagnóstico se produce cuando ya han comenzado las manifestaciones de la enfermedad y no hay tratamiento alguno que impida su evolución natural. Una vez conocidos los métodos de diagnóstico, se procede a describir los criterios que se siguen para diagnosticar el avance de la EA<sup>110,113</sup>.

#### **Criterios de diagnóstico para la EA.**

Existen diferentes criterios para establecer el diagnóstico de la EA, los más utilizados son los proporcionados en el DSM-IV y por el NINCDS-ADRDA.

**Criterios diagnósticos DSM-IV** distinguiendo el avance de la EA por Fases<sup>38,96</sup>.

##### **1. Fase preclínica**

##### **2. Fases clínicas**

**a) Estadío de deterioro cognitivo leve sin demencia**

**b) Estadío de demencia leve**

**c) Fase de demencia moderada**



**i. Estadío de transición entre demencia leve-moderada****ii. Estadío de demencia moderada****d) Fase de demencia grave****e) Fase terminal**

En la **fase preclínica**, los problemas cognoscitivos y los síntomas depresivos suelen aparecer varios años antes del diagnóstico clínico<sup>110</sup>. Los fallos en la memoria son los más frecuentes, siendo generalmente leves y detectándose sólo mediante una exploración de la memoria con pruebas estandarizadas<sup>90</sup>. Igualmente, la depresión mayor y la distimia (forma crónica de depresión caracterizada por estados de ánimo permanentemente bajos, pero no tan extremos como otros tipos de depresión) pueden presentarse también, antes del inicio del deterioro cognitivo en la EA<sup>37,38</sup>.

Las **fases clínicas**<sup>96</sup> se dividen en estadíos: Los pacientes con EA en **estadio de deterioro cognitivo leve sin demencia** presentan una pérdida de memoria episódica caracterizada por una disminución en la capacidad de retención de nuevos recuerdos en la memoria reciente. Las pruebas de aprendizaje verbal (recuerdo de una historia o de una lista de palabras) son los más útiles en la evaluación de estos pacientes, que por definición tienen un Mini-Mental normal y en los que hay que aplicarles una prueba cognitiva específica para evaluar su memoria.

Se considera que un paciente con EA entra en **fase de demencia ligera**<sup>96</sup> cuando aparecen los primeros signos de fracaso funcional en la vida social normal. El indicador que señala el paso de un deterioro cognitivo ligero a la demencia ligera es el déficit en las AVD, más que los puntajes en las pruebas cognitivas. La pérdida de capacidad para realizar las actividades diarias se inicia por las tareas más complejas, progresando hasta las actividades más básicas



como el aseo personal, otro trastorno que se presenta en esta fase es la amnesia (pérdida de la memoria), la cual se caracteriza por una deficiencia grave en la memoria episódica con pérdida de la capacidad de codificación y almacenamiento de nuevos recuerdos, junto a una relativa preservación de la capacidad de recuperación<sup>37,38</sup>. En las pruebas cognitivas tipo Mini-Mental (cuadro 3)<sup>90</sup> estos pacientes suelen puntuar por encima de 20/30 puntos, con amplia variabilidad según la edad y nivel escolar. En esta fase los pacientes no suelen tener alteraciones de conducta y la exploración neurológica es normal<sup>90</sup>.

La **fase de demencia moderada**<sup>96</sup>, contempla dos estadios: 1) La transición del **estadio entre demencia leve y moderada** no es brusca, sino gradual. En esta fase, durante un período de varios años, los pacientes presentan signos intermedios entre las categorías leve y moderada. El parámetro que define la situación son igualmente las AVD. Estos pacientes todavía, pueden realizar ciertas actividades rutinarias pero bajo una cierta supervisión. Los pacientes no presentan trastornos conductuales graves, aunque pueden aparecer ideas delirantes y manías como esconder objetos<sup>37,38</sup>. 2) **Estadio de demencia moderada**, en éste estadio, a nivel funcional, se considera que la demencia entra en fase moderada cuando el paciente precisa ayuda para sus necesidades básicas de vestido y aseo, y con respecto al lenguaje se puede detectar una afasia de tipo anómico (trastorno aislado en la denominación) con repetición y comprensión relativamente conservadas. Estos pacientes presentan apraxias ideatoria (alteración de la sucesión lógica y armónica de los distintos actos parciales que conducen a una finalidad motora determinada) e ideomotora (inhabilidad de lograr actos motores bajo orden verbal, aunque esos actos se logran fácilmente de manera espontánea) progresivas<sup>37,38</sup>. A nivel de las funciones visuoperceptivas, los pacientes muestran una agnosia visual de tipo asociativo (afectación del proceso de asociación de lo percibido con su significado) que les impide reconocer estímulos visuales, hay incapacidad para captar el



significado del conjunto en escenas dibujadas, no reconocen entornos tipo casas, habitaciones, calles, etc., por lo que pueden extraviarse con facilidad, tampoco, reconocen caras de personas (prosopagnosia), dando lugar a falsos reconocimientos. Se presentan alteraciones conductuales, con inquietud y reacción con enfado cuando los cuidadores les solicitan que realicen algo que ellos no desean hacer, lo que puede dar lugar a discusiones y aumento de la agitación, son frecuentes las ideas delirantes. La exploración neurológica puede ser normal o bien mostrar positividad en los reflejos regresivos [Los labios y las mandíbulas se cierran de forma refleja ante un contacto (hociqueo); un objeto colocado entre los labios es inmediatamente succionado y en la palma de la mano es rápidamente agarrado (prensión)] y parkinsonismo (condición que ocasiona la combinación de movimientos anormales parecidos a los que se presentan en la EP) con lentitud en la marcha. Puede haber mioclonías (movimientos fugaces de excitación o relajación muscular que resultan en una contracción continua y rápida del músculo implicado) y crisis epilépticas [alteración momentánea del funcionamiento cerebral, debida a la descarga súbita y desproporcionada de los impulsos eléctricos que habitualmente utilizan las células del cerebro. Esta descarga puede afectar únicamente a una parte del cerebro (*crisis parciales o focales*) o comprometerlo completamente (*crisis generalizadas*). Los síntomas que presente una persona durante una crisis epiléptica dependerán entonces de la o las zonas del cerebro que estén siendo afectadas por la descarga]<sup>37,38</sup>.

En la **fase de demencia grave**<sup>96</sup>, los pacientes precisan ayuda para todas las AVD. Hay que vestirlos y desvestirlos, asearlos, acompañarlos al baño y darles de comer. En esta etapa inician una incontinencia urinaria, sobre todo nocturna. Pueden tener reacciones de enfado y agitación al obligarles al aseo. Casi no comprenden el lenguaje complejo, tienen anomia intensa y el lenguaje espontáneo está muy reducido<sup>37,38</sup>. Por último, en la **fase terminal**<sup>96</sup> de

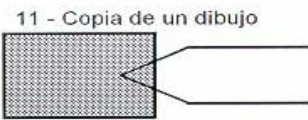


la EA hay una desconexión total con el medio externo, grados variables de estupor (alteración de la conciencia de una menor intensidad que el coma) y rigidez generalizada con tetraparesia (parálisis parcial en los cuatro miembros) en flexión. Los pacientes fallecen por debilitamiento progresivo y complicaciones asociadas<sup>37,38</sup>.

**MINI-MENTAL STATE EXAMINATION DE FOLSTEIN**

Paciente ..... Edad : .....  
 Teléfono : ..... Fecha : ...../...../..... Dx presuntivo : .....

ORIENTACION	1. TIEMPO Día Mes Año Día de la semana Hora	Máx.5 .....
	2. ESPACIO Piso/Dpto Hospital Barrio Ciudad País	Máx.5. ....
MEMORIA	3. RECORDAR EL NOMBRE DE 3 OBJETOS Repetir 6 veces la prueba si es necesario Papel Bicicleta Cuchara	Máx.3. ....
ATENCION Y CALCULO	4. CONTAR HACIA ATRÁS de 7 en 7, a partir de 100 93.... 86.... 79.... 72.... 65....	Máx.5. ....
MEMORIA DIFERIDA	5. RECORDAR LOS OBJETOS DEL PUNTO TRES Papel ..... Bicicleta.... Cuchara....	Máx.3. ....
LENGUAJE	6. DENOMINACION Reloj Lápiz	Máx.2. ....
	7. REPETICION DE LA FRASE "Ni sí, ni no, ni pero"	Máx.1. ....
	8. COMPRENSION VERBAL Agarre este papel con la mano derecha ..... Dóblelo por la mitad ..... Póngalo en el suelo .....	Máx.3. ....
	9. LECTURA-COMPRENSION "Cierre los ojos"	Máx.1. ....
	10. ESCRITURA Una frase con verbo, sujeto y predicado	Máx.1. ....
	DIBUJO	
	11. COPIA	Máx.1. ....
Puntaje total: .....		



**ESCALA DE EVALUACION**  
 21 a 30 puntos = Normal  
 Menos de 21 puntos = Deterioro

Cuadro 3. Ejemplo de la prueba tipo mini-mental de Folstein<sup>90</sup>.





Debido a la complejidad de la EA, además del diagnóstico, es importante contar con el tratamiento más adecuado a cada una de las diversas patologías implicadas en cada una de las fases que se presentan durante el proceso de la EA.

### **Tratamiento de la EA.**

#### **Historia.**

Desde 1950, varios trabajos señalaron la existencia de una involución del sistema colinérgico en las alteraciones cognoscitivas, además, en los estudios anatomopatológicos, se puso de manifiesto una involución de los núcleos colinérgicos del cerebro basal anterior en los cerebros de pacientes con EA. Por ello, se consideró que la carencia de regulación colinérgica de las neuronas corticales era la causa de la demencia. Esta “**Teoría Colinérgica**” de la EA, ha sido la de mayor impacto patogénico y terapéutico en la historia de dicha demencia. Desde su enunciación, cientos de laboratorios se lanzaron, en todo el mundo, a la búsqueda de fármacos "colinérgicos" para el tratamiento de esta y otras demencias<sup>18</sup>.

#### **Tratamiento farmacológico de la EA.**

Los fármacos “colinérgicos” siguen siendo utilizados en el tratamiento de la EA y se clasifican de la siguiente manera:

- i. **Fármacos colinérgicos precursores de la ACh** (tienen poca utilidad y son prescritos a los pacientes de las fases avanzadas de las EA)<sup>42</sup>,
- ii. **Fármacos colinérgicos inhibidores de la AChE** útiles para pacientes con EA de aparición tardía<sup>82</sup> y,
- iii. **Fármacos agonistas colinérgicos post-sinápticos:**
  - a) **muscarínicos** (los dirigidos a receptores M1, M3 y M4 son los más utilizados)<sup>27,42</sup> y,
  - b) **nicotínicos**, que además, parecen tener un efecto neuroprotector por estimulación de la producción de factores de crecimiento y la disminución de muerte neuronal<sup>82</sup>.



Además de los fármacos “colinérgicos”, el tratamiento de la EA, se apoya utilizando otros fármacos, entre ellos: (cuadro 4)<sup>82</sup>.

Cuadro 4. Lista de los fármacos más usados y sus acciones<sup>82</sup>.

<b>Fármaco</b>	<b>Actividad</b>	<b>Mecanismo de Acción</b>
Tacrina Donepezil Aricept Rivastigmina	Inhibidores de la AChE.	Compensar la pérdida de las neuronas colinérgicas
Ampakinas	Aumenta la actividad del receptor de AMPA	Mejora la memoria aumentando la potenciación a largo plazo
Prednisona Ibuprofeno Y otros AINES	Antiinflamatorios	Previene el daño inflamatorio a las neuronas
Vitamina E	Antioxidante	Protege contra el daño oxidativo por radicales libres
Premarin	Hormona femenina	Promueve la supervivencia neuronal
Factor de crecimiento nervioso	Mantiene a las neuronas colinérgicas en el cerebro	Promueve la supervivencia neuronal
Bloqueadores de los canales de calcio	Inhibe la entrada de Ca <sup>2+</sup> a las neuronas	Reduce la toxicidad del calcio
Fármacos hipocolesterolemiantes	Reduce las concentraciones de apo E-4	Previene la toxicidad de la apo E-4 a las neuronas
Inhibidores de proteasas	Bloquea la producción de BA	Previene la pérdida de neuronas por la toxicidad de BA

Actualmente, se siguen efectuando ensayos clínicos de varios fármacos que pudiesen prevenir o retrasar la aparición de los síntomas de la enfermedad y, aunque, es corto el tiempo para visualizar resultados, parece ser que algunos de ellos pueden retrasar hasta en 10 años la aparición de los síntomas, lo que reduciría de manera importante la incidencia de la forma tardía de la enfermedad. La principal función a estudiar, en los fármacos nuevos, es el mecanismo de acción el cual se basa en<sup>82</sup>:

1. Inhibición de la agregación de BA.
2. Fosfatasas que pudieran inhibir la formación de PHF- $\tau$ .
3. Antioxidantes que prevengan el efecto de cascada de los radicales libres por BA.



4. Reducción de la absorción o concentración de aluminio en tejido cerebral.
5. Reducción de la inflamación del tejido cerebral de pacientes con EA por medio de fármacos antiinflamatorios, esteroidales o no esteroidales.
6. Estimulación de los receptores neuronales involucrados en los mecanismos de memoria.

También, es común el uso de **tratamientos alternativos**, cuya función no es de tipo farmacológico, entre los que tenemos: a) la **musicoterapia**, b) la **terapia del ocio**, c) las **técnicas memorísticas** y d) el **entrenamiento sensorial**.

a) La **musicoterapia**, donde se proporciona música suave y familiar durante las comidas previa averiguación de los gustos musicales del paciente (la música de su tiempo), se propone que la persona haga ejercicios con la música y se recomienda que el volumen nunca sea muy alto y que se fomente la construcción de instrumentos sencillos (flautas de caña, etc)<sup>26</sup>.

b) La **terapia de ocio**. En ella se fomenta el arte y los trabajos manuales (tejer, pintura, barro, jardinería, etc.) siempre bajo la supervisión de alguien si ha de utilizar algún instrumento. Si tuviera animales domésticos hacerle partícipe de su cuidado. Se sugiere la escritura creativa o copiado y la solución de rompecabezas sencillos, o bien, organizar juegos de mesa (parchís, dominó, barajas, bingos, etc)<sup>49</sup>.

c) Las **técnicas memorísticas** que utilizan juegos de asociaciones y analogías (p.ejem. “si el hielo es frío, el fuego es ...”, palabras con R, etc.) además de adivinanzas, refranes, ejercicios de descripción de objetos, asociar parejas etc. También, resulta provechoso que el paciente narre historias, cuente cosas del pasado y hable de todo lo que recuerde<sup>49</sup>.



d) El **entrenamiento sensorial**. En el que se estimula la visión (con objetos de diferentes formas y colores brillantes), el olfato (con flores, café, colonia), la audición (tocar un timbre, poner discos), el tacto (papel de lija, terciopelo, peluches) y el gusto (especias, sal, azúcar, sustancia amargas)<sup>26</sup>.

Así como se ha puesto empeño en conseguir el mejor tratamiento para la EA, también, la atención y el cuidado de los pacientes han adquirido gran importancia. Debido a esto, se han desarrollado infraestructuras pensadas en la asistencia tanto de los pacientes como de sus familiares.

### **Infraestructura Asistencial**

La infraestructura asistencial además de ser un apoyo para el cuidado de los pacientes y la descarga de la presión familiar, puede aportar información que sirva para mejorar el tratamiento<sup>23,24</sup>. Entre las estructuras asistenciales tenemos: **Clínica de memoria**, indicada para enfermos en estadios iniciales que se valen por sí mismos. Su actividad consiste en la rehabilitación de funciones superiores presentes y perdidas, con terapias de adaptación y resocialización. Se puede realizar de forma individual o en grupos no superiores a 5 personas con el terapeuta. Tiene una periodicidad de 1 a 2 por semana y una duración por sesiones de máximo 2 hrs<sup>55</sup>., **Centros de día para cuidados mínimos**, Esta estructura está indicada para enfermos en estadio leve-moderado. Su actividad consiste en la rehabilitación con terapias de resocialización. Tiene una periodicidad de 5 días a la semana y una duración máxima de 4 hrs<sup>26</sup>., **Hospital de día**, está indicado para enfermos en estadio moderado-grave. Esta estructura asistencial debe estar dividida en al menos tres módulos asistenciales dependiendo del grado de incapacidad psicofísica de los usuarios. Su actividad consiste en la rehabilitación de las funciones superiores presentes y perdidas, rehabilitación física, cuidados en las



necesidades básicas de la vida diaria. Tiene una periodicidad de 5 días a la semana y una duración máxima de 8 hrs al día<sup>86</sup>., **Servicios de ayuda a domicilio**, Estos son ayudas sociales que generalmente dependen de los ayuntamientos, y de algunas asociaciones de familiares de enfermos, que apoyan al familiar en el cuidado del enfermo en su hábitat. Tiene una periodicidad variable de al menos 2 días a la semana 2 hrs<sup>65</sup>., y **Residencias**, la cual se indica en caso de agotamiento familiar, o cuando el paciente presenta agnosia hacia la familia, desorientación de tiempo y espacio, o bien trastornos de conducta, que impidan la vida de relación familiar. Existen dos modalidades de ingreso: de forma permanente o esporádica, dentro de esta última tenemos la variedad de fines de semana y periodos vacacionales. Las procedencias de estos recursos pueden ser muy variadas. Generalmente son públicas, ONG (AFA), o privadas<sup>65</sup>.

Como se ha mencionado, se siguen buscando nuevas alternativas para el tratamiento de la EA, entre ellas, el uso de antioxidantes entre los que ha ido destacando la MEL, una hormona secretada por la GP o epíffisis.

### **Melatonina**

#### **Origen.**

La GP, descrita en 1918 por Nils Holmgren, es un órgano en forma de cono cuyo peso suele oscilar entre los 100 y los 180 mg, esta localizada en la parte media del cerebro, por encima y detrás del tercer ventrículo cerebral<sup>153</sup> (figura 22)<sup>81</sup>. Aunque tiene conexiones con el cerebro, la GP se encuentra fuera de la BHE y es inervada principalmente por los nervios simpáticos que vienen de los ganglios simpáticos cervicales superiores<sup>153</sup>.



Aún se desconoce si la GP tiene alguna función específica, además de la secreción de MEL, pero su estudio resulta importante por su calcificación, la cual inicia en la segunda infancia y va aumentando cada vez más a partir del segundo decenio de la vida<sup>151</sup>.

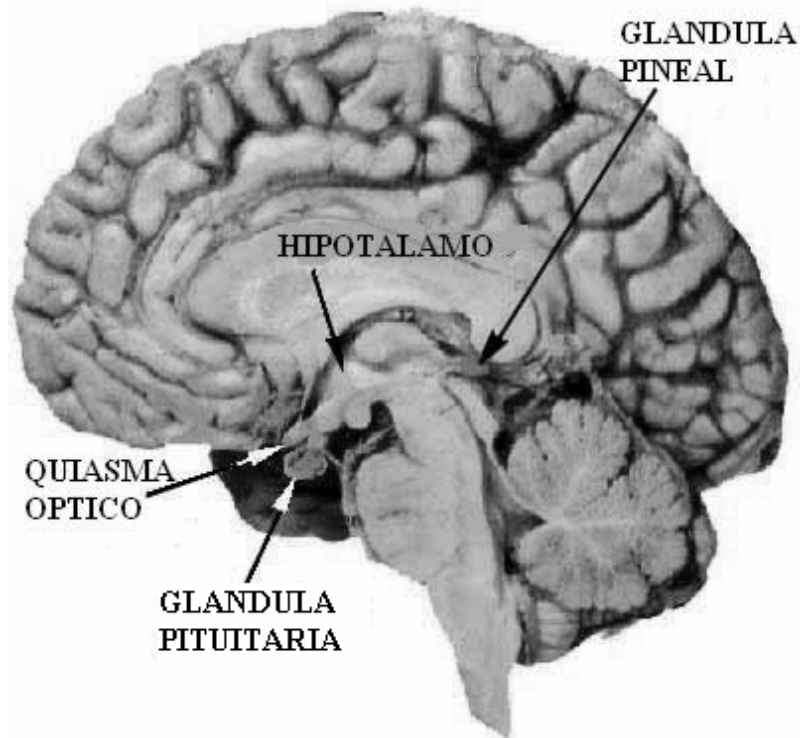


Figura 22. La GP o epífisis es un órgano de forma cónica de 5-9 mm de diámetro máximo y 100-180 mg de peso, situado por encima y por detrás del tercer ventrículo cerebral<sup>81</sup>.

**Historia**

Las acciones provocadas por la GP son mediadas por hormonas, que desde un punto de vista químico, son indoles o péptidos. Todos los indoles pineales se derivan del aa triptófano (TRP). La hormona indólica más importante tanto por su producción como por sus efectos, es la MEL (N-acetil-5-metoxitriptamina), esta hormona fue reconocida inicialmente por McCord y Allen en 1917<sup>61</sup>, pero hasta 1958, Lerner y cols<sup>87</sup>., la aislaron de la GP bovina (Figura 23)<sup>61</sup>. Debido a que esta hormona provoca un aclaración de a piel de los renacuajos, lo



cual implica una acción sobre los melanoforos y una relación con la melanina cutánea, estos autores la denominaron MEL<sup>87</sup>.

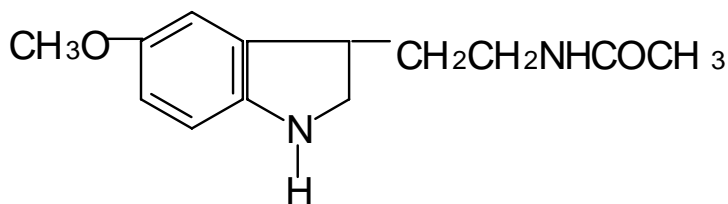


Figura 23. Estructura Química de la MEL<sup>61</sup>.

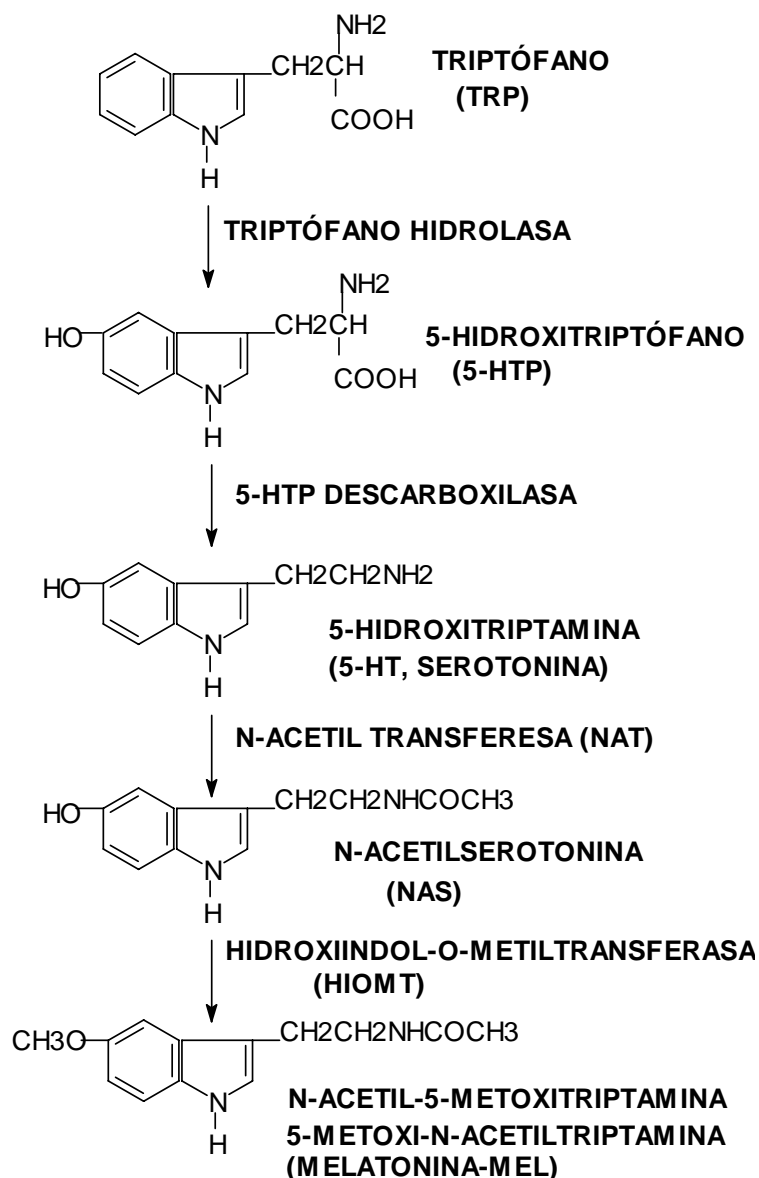
La MEL pertenece a un grupo de compuestos biológicamente activos y denominados 5-metoxi-indoles (productos de secreción de la GP en los vertebrados hasta ahora estudiados, incluyendo al hombre), entre estos compuestos se encuentran los 5-metoxi-triptofoles y, los 5-metoxi-indoles (asociados al ácido acético), todos ellos con actividad fisiológica importante y provenientes de la misma vía biosintética a partir del TRP<sup>61</sup>.

### Síntesis.

La síntesis de MEL (cuadro 5)<sup>10</sup> inicia con la captación de TRP por los pinealocitos, una vez en el retículo endoplásmico, se produce una hidroxilación del aa TRP para transformarlo en 5-hidroxitriptófano (5-HTP). Esta reacción ocurre en presencia de la enzima TRP hidroxilasa; y requiere de oxígeno, Fe<sup>2+</sup> y pteridina reducida. Posteriormente el 5-HTP es descarboxilado y transformado en 5-hidroxitriptamina (5-HT), mejor conocida como serotonina, por acción de la 5-HT descarboxilasa. Una vez sintetizada, la 5-HT es transformada en N-acetil-5-HT (N-Ac-5-HT) o N-acetilserotonina, por acción de la enzima N-acetiltransferasa (NAT). Este último compuesto carece de actividad biológica, y su importancia fisiológica consiste en ser el precursor de la MEL. Finalmente, otra enzima la hidroxindol-o-metiltransferasa (HIOMT), al transferir un grupo metilo, donado por la S-adenosilmetionina (SAM), en la posición orto para dar como resultado el 5-hidroxi-indol-



acético a varios derivados metilados, puede dar como productos finales a la 5-metoxi-N-acetil-triptamina (MEL); el 5-metoxitriptofol (5-MTL) o al ac-5-metoxi-indolacético (5-MIAA), dependiendo del substrato sobre el que actúe la enzima, todos estos compuestos poseen actividad hormonal<sup>61</sup>.



CUADRO 5. SÍNTESIS DE MEL A PARTIR DEL TRP<sup>10</sup>.

Por otra parte, la velocidad de la síntesis de MEL esta asociada a ciclos de luz-oscuridad teniendo la máxima actividad biosintética a media noche y los niveles más bajos en el transcurso del día<sup>78</sup>. También, los ciclos estacionales afectan la síntesis de MEL,





observándose valores más altos durante los meses de otoño e invierno que durante los meses de primavera y verano. Además de la luz, la síntesis de MEL está controlada también por un “reloj” circadiano endógeno que funciona tanto en caso de ceguera como de oscuridad. La luz constante suprime la síntesis de MEL, pero la oscuridad constante no determina una secreción continua de la hormona, sino que su nivel fluctúa siguiendo el ritmo de 24 hrs<sup>61,79</sup> (figura 24)<sup>75</sup>.

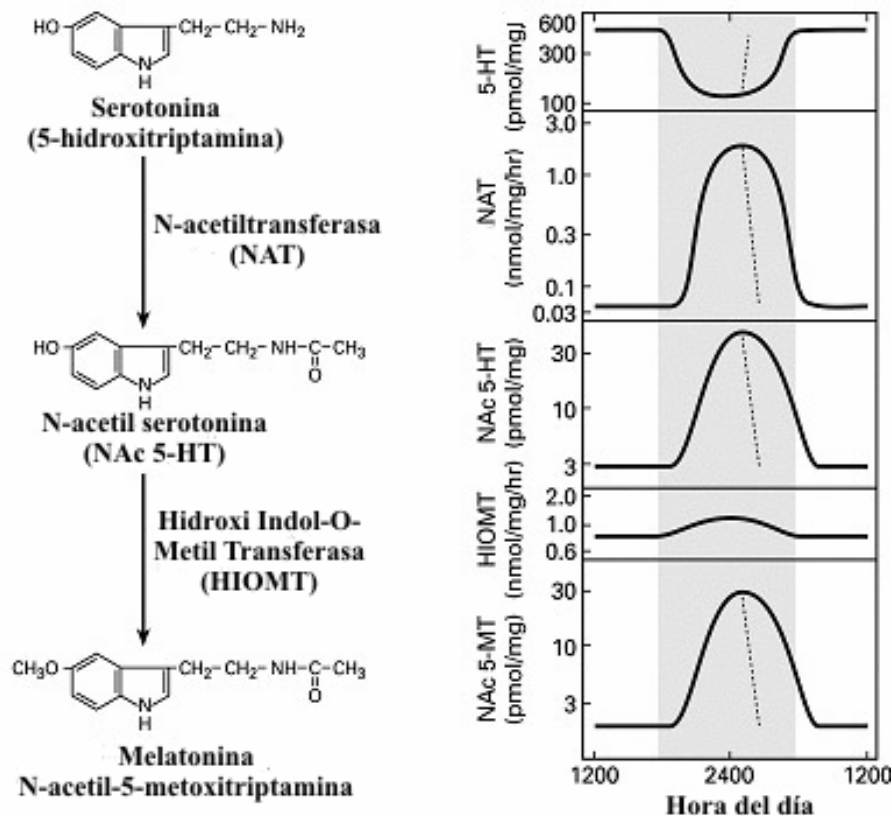


Figura 24. Variación en las concentraciones de los sustratos y las actividades enzimáticas de las enzimas involucradas en la síntesis de MEL<sup>75</sup>.

Al comienzo de la noche, hay un incremento en la liberación de noradrenalina (NA) que activa los  $\beta$ -adrenoreceptores de la GP para aumentar la formación de (AMPC) y con la activación de los  $\alpha$ -adrenoreceptores se amplifica la respuesta. Este segundo mensajero provoca la activación de la 5-HT N-acetiltransferasa que va a incrementar la síntesis de MEL<sup>61,79</sup> (figura 25)<sup>81</sup>.



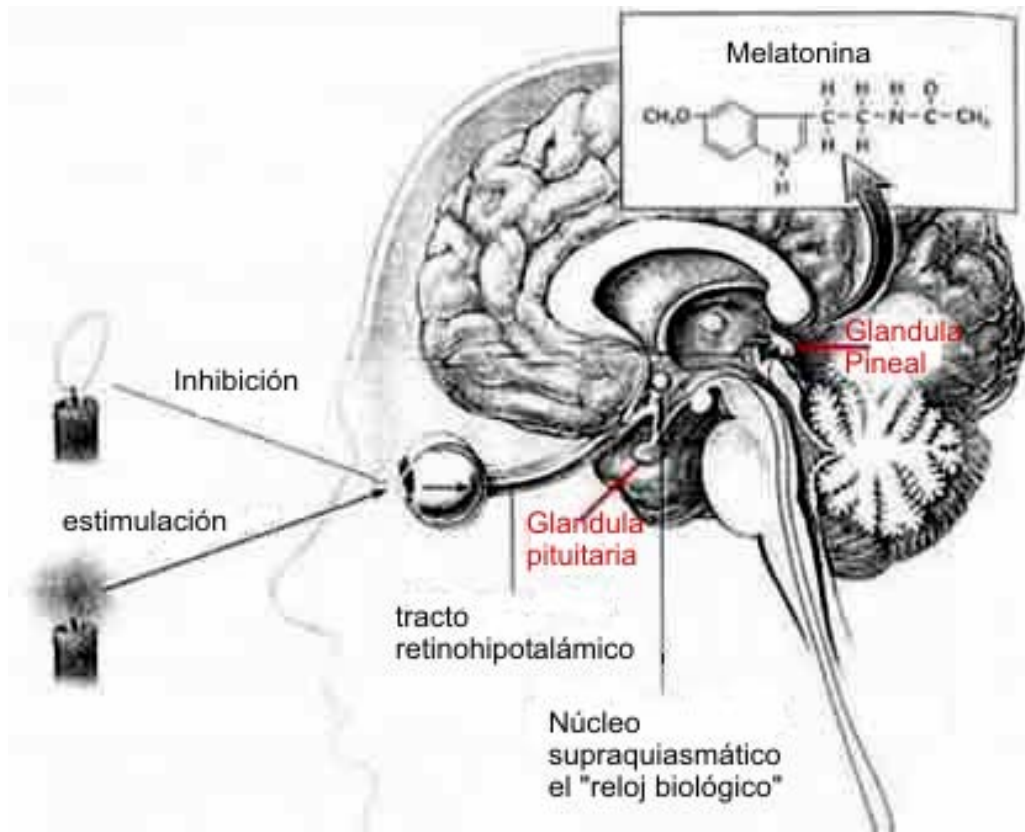


Figura 25. Efecto de la luz en la síntesis de MEL<sup>81</sup>.

También, existen algunas hormonas, como los estrógenos, que suprimen la síntesis de MEL, mientras que otras, como la adrenalina (liberada por el estrés) la incrementan<sup>14,47,72,126</sup>. Otro factor importante en la síntesis de MEL es la edad, en el humano, los niveles plasmáticos de MEL se elevan desde el nacimiento hasta la pubertad, después de la cual empieza a descender gradualmente, a medida que avanza la edad, el contenido de MEL en el suero disminuye y el aumento nocturno también se reduce<sup>25,47,154</sup>. El envejecimiento implica una disminución en la resistencia y un aumento de la fragilidad celular, que con el tiempo se manifiesta en determinadas enfermedades que pueden encontrarse de modo más común durante el envejecimiento. Basándose en muy diversos estudios puede especularse que la caída en la producción de MEL con la edad podría estar relacionada con el envejecimiento y el inicio de las enfermedades de la vejez<sup>25,154</sup> (figura 26)<sup>25</sup>.



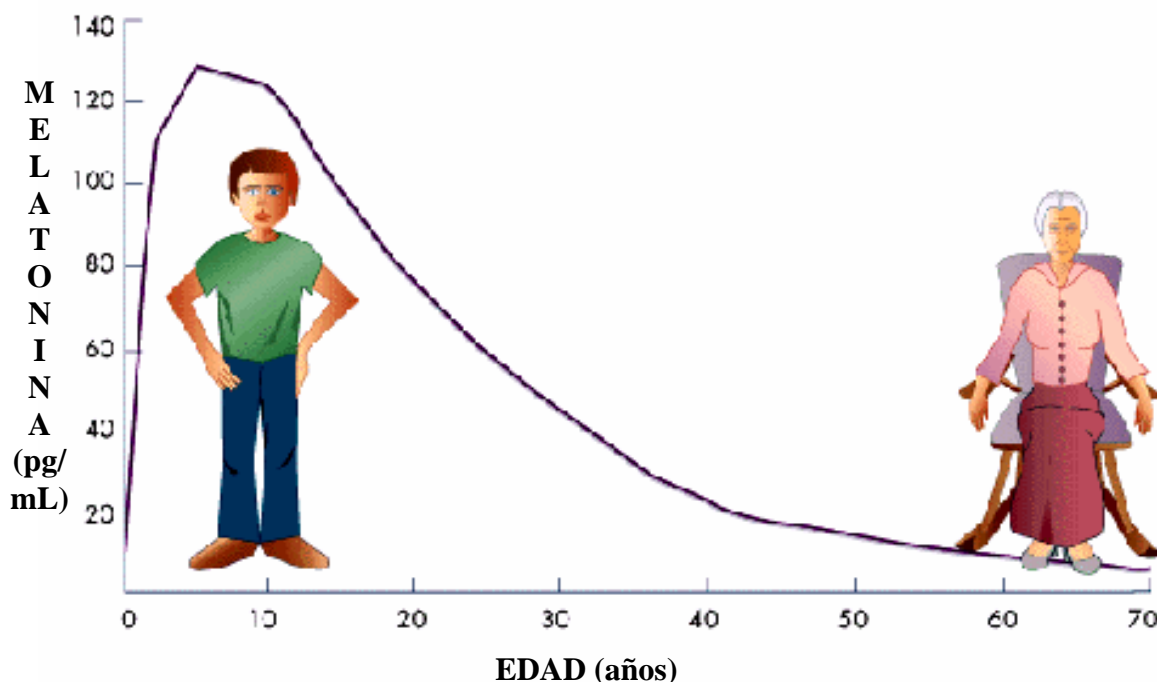


Figura 26. Reducción de la concentración de MEL en suero con respecto a la edad<sup>25</sup>.

### Participación de la MEL en el Envejecimiento.

La teoría principal del envejecimiento se basa en la suma del daño por radicales libres durante la senectud<sup>29,116</sup>. A su vez, con la edad, también se deteriora la función pineal, disminuyendo la producción de MEL<sup>116,134</sup>.

Por otra parte, la MEL mantiene la longevidad mediante la función inmune y previniendo el deterioro de la fisiología tiroidea que aparece con la edad. Se ha visto que la administración de MEL, en el agua de bebida, a ratones aumenta significativamente su supervivencia y los mantiene en un estado de más juventud<sup>109</sup>.

Los experimentos con animales y cultivos celulares sugieren que la MEL puede tener efectos benéficos sobre ciertos aspectos del envejecimiento y las enfermedades asociadas al mismo. Podrían destacarse como de especial interés los posibles efectos de la MEL sobre SNC ya que carece de toxicidad o es muy poco tóxica y posee afinidad lipofílica por lo que atraviesa muy fácilmente la BHE, así, la MEL puede ser una molécula efectiva e importante en el sistema de defensa antioxidante en el cerebro<sup>61,119</sup>. El que la producción disminuida de MEL, asociada



con la edad, sea o no responsable de algunos de los síntomas del envejecimiento está aún pendiente de demostración, aunque se han referido mejorías importantes en la calidad de vida de las personas de edad avanzada, tras la administración exógena de esta hormona<sup>119,154</sup>. En cualquier caso, se está trabajando en la obtención de más datos experimentales para poder clarificar los posibles lugares y mecanismos de acción, así como estudios clínicos para identificar los posibles efectos secundarios que podría acarrear un tratamiento prolongado con MEL, especialmente en personas enfermas y ancianos.

La MEL es un poderoso AOX que actúa, por tanto, protegiendo las células y los tejidos frente al daño causado por radicales libres<sup>76,120</sup>. Respecto a la producción circadiana de la MEL y esta relación con el daño de los radicales libres se podría poner en duda si la MEL, siendo tan buen depurador de radicales libres, debería presentar niveles elevados durante las 24 horas y no mostrar únicamente un pico de expresión en la oscuridad, pero esto puede quedar claro con la siguiente idea: debido a que tanto la luz ultravioleta del sol, como la actividad metabólica generan un gran número de radicales libres en la piel, al menos en animales diurnos, durante la actividad diurna se produce una alta concentración de radicales libres, pero estos radicales libres tienen también funciones necesarias dentro de la célula. Por tanto, en condiciones normales, los bajos niveles diurnos de MEL pueden ser suficientes para lograr una protección celular en conjunción con otros antioxidantes, es decir, unos altos niveles de MEL por el día podrían alterar esas funciones necesarias de los radicales libres<sup>134</sup>.

Hoy en día se sabe que la MEL, que se creía producida exclusivamente por la GP, se produce por otras estructuras que tienen toda la maquinaria enzimática necesaria para su síntesis, y que curiosamente, son tejidos en los cuales los radicales libres se encuentran en abundancia tales como la retina, el tracto gastrointestinal, los pulmones, hígado, piel, los linfocitos y, por supuesto, el cerebro. Se cree también, que los tejidos pueden sintetizar esta hormona, para su



uso en los mecanismos de protección celular local<sup>68</sup>. Así, algunos investigadores han localizado sitios de unión para la MEL, que parecen ser específicos, saturables y reversibles, aunque con una distribución muy diferente según la especie de que se trate<sup>151</sup>.

### **Receptores a MEL**

El uso de los radioligandos [<sup>3</sup>H]-melatonina y 2-[<sup>125</sup>I]-iodomelatonina han sido de gran ayuda para localizar y caracterizar los sitios de unión a MEL, con propiedades farmacológicas distintas y bien definidas. La primera clasificación de supuestos receptores a MEL fue ML<sub>1</sub> y ML<sub>2</sub> basadas en diferencias farmacológicas y cinéticas de enlace con 2-[<sup>125</sup>I]-iodomelatonina, lo cual se debe al grado de afinidad que estos presentan por la iodomelatonina. Además, se han propuesto mecanismos de acción diferentes para ambos tipos de receptores, de ahí que los receptores ML<sub>1</sub> se caractericen por pertenecer a la familia de receptores acoplados a proteínas G y que son capaces de inhibir la adenilato ciclasa, se han relacionado con los ritmos circadianos y la reproducción, en cambio, los receptores ML<sub>2</sub>, pertenecen a los receptores que activan la hidrólisis de fosfoinositol vía proteína G, sin embargo, su localización presenta diversas dificultades y, por lo tanto es difícil de predecir sus funciones fisiológicas, en ambos casos, estos receptores son dependientes de Guanidil trifosfato (GTP), el cual mediaría sus posibles acciones sobre las enzimas como la adenilato ciclasa y la fosfolipasa<sup>147</sup>. Además, existe un receptor ML3 que es una clonación y dos subtipos de receptores transmembranales a MEL, MT1 y MT2, estos últimos acoplados a proteínas Gi/o<sup>119</sup>. Utilizando receptores recombinantes, se ha observado que MT1, actúa por medio de proteínas G inhibiendo a la adenilato ciclasa y, por otra parte, produce activación de la fosfolipasa C. Mientras que MT2, además de la inhibición de la adenilato ciclasa inhibe a la guanidil ciclasa. Todo ello sucede una vez que la MEL se une a sus receptores<sup>148</sup>. También, se ha planteado la hipótesis de que los sitios de unión para la MEL estén, en realidad, difusamente distribuidos por todos los



órganos corporales, presentando ritmicidad circadiana en su estado funcional y estando sujetos a regulación por la propia MEL circundante, la cual depende de la síntesis de la misma<sup>152</sup>.

Como podemos observar la MEL tiene muchas y muy variadas **propiedades farmacológicas**, las cuales han sido utilizadas como tratamiento para diversos trastornos del sueño como son: insomnio crónico, jet-lag, irregularidades del sueño en pacientes ciegos, etc<sup>14</sup>. Además, la MEL ha sido utilizada como tratamiento complementario de: insuficiencia hepática, hiperpigmentación cutánea, depresión y cáncer. Durante su administración se han observado, en algunos pacientes, los siguientes **efectos adversos**: mareos, fatiga, cefalea, confusión, disminución de la temperatura corporal y disforia en pacientes depresivos<sup>142</sup>.

Respecto a su **metabolismo**, la MEL endógena se libera, por difusión simple, al torrente sanguíneo conforme es sintetizada. Del 60-70% de la MEL liberada, se une a la albúmina, del 30-40% restante se inactiva por conversión hepática a 6-hidroxi melatonina, la cual se excreta en forma de compuestos sulfatados (75%) o glucurónidos (5%) en la orina. Además, aproximadamente el 15% de la MEL circulante, en el cerebro, es transformada a compuestos derivados de la quinurenamida y únicamente el 0.5% de la MEL libre es eliminada intacta vía renal<sup>60</sup>. Por su parte, la MEL exógena se absorbe rápidamente, tras su administración vía oral, alcanza concentraciones pico a los 30 min-2 hrs. Las tabletas de liberación sostenida presentan concentraciones pico menores a las obtenidas con formulaciones convencionales y tardan más tiempo en presentarse (4 hrs después de la administración). La MEL administrada vía oral, tiene una vida media de 30-50 min y, la mayor parte de ella, es excretada vía renal siguiendo un patrón similar al presentado por la hormona endógena<sup>2</sup>.

Estos antecedentes nos llevan a plantear los siguientes objetivos.



### OBJETIVO GENERAL

- Recopilar información bibliográfica actualizada que pueda servir de base para describir y analizar la importancia de la EA y su relación con el posible uso de la MEL como alternativa terapéutica.



### OBJETIVOS PARTICULARES

- ☯ Recopilar la información bibliográfica de investigaciones actualizadas que relacionan a la EA con la MEL.
  
- ☯ Revisar la bibliografía publicada sobre la importancia de la EA y sus expectativas a nivel nacional e internacional.
  
- ☯ Resaltar las posibles aplicaciones terapéuticas de la MEL en la EA.





### METODOLOGÍA.

Se realizó una amplia búsqueda bibliográfica de información e imágenes relacionadas con la EA, la MEL y las posibles aplicaciones de esta última en el tratamiento de las patologías que afectan a las personas con EA. Para ello, se hizo uso de los siguientes recursos:

- ☉ Bibliotecas: Biblioteca de la Facultad de Química, Biblioteca de la Facultad de Medicina y Biblioteca Central.
- ☉ Hemerotecas: Hemeroteca de la Facultad de Química, Hemeroteca de la Facultad de Medicina, Hemeroteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, Hemeroteca del Centro Medico y Hemeroteca del Hospital General.
- ☉ Revistas Electrónicas: Disponibles en las bases de datos de la Dirección General de Bibliotecas (UNAM).
- ☉ Buscador de Internet: Google, base de datos de PUBMED (Medline).

Una vez encontrada, la información se recopiló, se leyó, se clasificó y se analizó. Durante la clasificación, se seleccionaron las imágenes que describiesen, de la mejor manera posible, dicha información logrando así la estructuración final del trabajo.

NOTA: La bibliografía utilizada comprende los años 2000-2005, salvo en algunos casos, en que era necesario utilizar referencias antiguas comparadas con las utilizadas, en las que el valor histórico, o de imágenes era necesario utilizar.



### ANÁLISIS DE RESULTADOS

Las referencias consultadas, se analizaron y se llegó a los siguientes resultados: Existe una gran variedad de alteraciones neurodegenerativas, como EH, EP y EA, que aparecen con la edad. Con respecto a la EA, hay tres teorías principales sobre su origen: 1) la “teoría de la cascada amiloide”, la cual establece que el proceso degenerativo se debe a el procesamiento anormal de la BAP<sup>57,77</sup>, 2) la “teoría de la degeneración del citoesqueleto” que propone como principal causa de la degeneración a los cambios que sufre el citoesqueleto neuronal con la edad<sup>4,57</sup>, y 3) la “teoría de las moléculas morforegulatoras” o “teoría de la desregulación de los mecanismos adaptativos y/o de plasticidad cerebrales”, que enfatiza la importancia de diversas moléculas que intervienen en la regulación de las conexiones sinápticas<sup>140</sup>. Dichas teorías se basan en la destrucción por radicales libres del tejido neuronal. En el caso del cerebro, se considera que, a pesar de la alta vulnerabilidad para ser atacado por diversos oxidantes, el sistema AOX cerebral está poco desarrollado<sup>116</sup>.

Considerando la eficiencia de la MEL como AOX, existe la posibilidad de que el organismo la recicle de forma similar a como lo hace con la vitamina E<sup>100</sup>. En todos los estudios “In Vitro” donde se comparó la efectividad de la MEL y otros AOXs conocidos, la MEL ha demostrado ser más efectiva neutralizando radicales libres<sup>100</sup>. Además, comparada con el GHS, la vitamina E o el ácido ascórbico, la MEL parece tener mayor eficacia protegiendo a las células frente al estrés oxidativo<sup>76</sup>. También, se sabe que la MEL preserva macromoléculas como pueden ser el DNA, proteínas o lípidos, del daño oxidativo en numerosas condiciones experimentales dañinas para la célula, también tiene efecto inhibiendo la síntesis de DNA (efecto antiproliferativo) en determinadas células tumorales In Vitro<sup>72</sup>.

Por otra parte, se ha demostrado que inhibe la muerte celular (apoptosis) en el timo<sup>108</sup>.



La MEL, no solo tiene efecto protector periférico, sino que también, lo tiene en SNC, para estudiar el efecto protector a este nivel se han usado varios modelos como en el que se utiliza ácido kaínico, este compuesto produce una peroxidación lipídica muy significativa, que no aparece cuando la MEL está presente, este efecto protector de la MEL se extiende también a la toxicidad dependiente del receptor NMDA<sup>84</sup>.

En estudios “In Vitro”, la MEL es especialmente eficiente como depurador del altamente tóxico radical hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ), hasta la fecha, es mejor que otros conocidos AOXs para depurarlo. Diversos estudios reportan que la concentración de MEL requerida para depurar el 50% (IC50) de los  $\cdot\text{OH}$ s producidos en una solución de  $\text{H}_2\text{O}_2$  expuesta a luz ultra violeta (uv), fue de 21mM, mientras que el IC50 para el GHS fue de 123 mM, es decir, “In Vitro” la MEL es 5 veces mejor que el GHS y 15 veces mejor que el manitol. Los análogos naturales de la MEL fueron mucho menos efectivos que ella misma como AOXs<sup>63,76</sup>. Cuando la MEL detoxifica los  $\cdot\text{OH}$ s, se transforma en un radical cation de muy baja toxicidad, en el proceso se convierte a N-acetil-N-formil-5-metoxikinurenamina<sup>120</sup>. Además, se sabe que la MEL actúa también, como un eficaz AOX, depurando los radicales peroxilo ( $\text{LOO}\cdot$ ) generados durante la peroxidación lipídica; en este caso, es dos veces más potente que la vitamina E<sup>100</sup>. Existen estudios en los que se muestra que la generación de radicales libres inducida por el carcinógeno safrol (300 mg/Kg de peso) dañan gravemente al DNA y casi es totalmente bloqueada por la MEL (0.2 mg/Kg de peso); el efecto de la MEL se consigue con una dosis 1500 veces menor que la del carcinógeno<sup>138</sup>. El daño al DNA producido por generación de radicales ionizantes, se reduce si previamente se administra MEL, siendo este caso unas veinte veces más potente que el dimetilsulfóxido (DMSO), un conocido agente protector frente a dichas radiaciones<sup>139</sup>. En otro modelo, se expusieron linfocitos humanos a radiación ionizante gamma (150 kGy, usando Cesio como fuente de radiación). La presencia de MEL



en el medio de incubación de los linfocitos redujo el daño cromosomal de forma dosis-dependiente<sup>139</sup>.

Respecto a las acciones “In Vivo” de la MEL podría decirse que los estudios realizados demostraron hasta la fecha, que la MEL ofrece protección AOX a una gran variedad de macromoléculas, proteínas y lípidos, incluyendo DNA. Además, esta protección se encuentra en el núcleo, citosol y en la membrana celular. La MEL es un excelente inhibidor de la peroxidación lipídica inducida por diferentes fármacos como el paraquat (potente herbicida) y los lipopolisacáridos bacterianos. El paraquat es especialmente tóxico para los pulmones e hígado, la administración de este fármaco a ratas (20-70 mg/Kg de peso), provoca un significativo aumento de la peroxidación lipídica en estos tejidos, efecto totalmente bloqueado por la administración de MEL (10 mg/Kg de peso)<sup>51</sup>. Otro estudio, donde se administró el carcinógeno safrol por la noche y el día, comprobó que el daño del ADN fue mucho menor al administrar el safrol por la noche, es decir, cuando se presenta el pico mayor de la concentración de MEL, en animales pinealectomizados, que pierden la principal fuente de MEL, el daño del DNA fue mucho mayor. No hubo protección alguna frente al safrol. El resultado indica que los niveles fisiológicos de MEL son suficientes para combatir el daño oxidativo debido a carcinógenos como el safrol o similares<sup>138</sup>. En otro estudio, se reportó que la MEL es dos veces más potente que el trolox (una forma hidrosoluble de la vitamina E) para depurar LOO· radical activamente reducido por dicha vitamina E<sup>84</sup>.

Las proteínas citosólicas también se ven protegidas por la MEL frente a los radicales libres, y en situaciones experimentales donde la falta de GHS es suplida por la MEL<sup>100</sup>.

Con base en los resultados descritos, se han realizado estudios sobre la MEL como posible alternativa para el tratamiento de EA. En los que se ha demostrado que la MEL previene la muerte celular y el daño oxidativo en neuronas expuestas a BA ya que, no se encuentran



diferencias significativas sobre los marcadores de daño celular por estrés oxidativo (peroxidación lipídica, aumento de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  libre intracelular, lesiones al DNA mitocondrial y signos de apoptosis) entre las neuronas controles y las neuronas expuestas a BA, previo tratamiento con MEL. También, se ha observado que la MEL inhibe la formación espontánea de láminillas  $\beta$  y fibrillas amiloides reduciendo su toxicidad y facilitando su eliminación por aumento de la degradación proteolítica<sup>44,45</sup>. Pappolla y cols<sup>111</sup>., demostraron que la neuroprotección de la MEL frente a la acción tóxica del BA no es mediada por su interacción con los receptores a MEL tipos MT1a y MT1b.

Por otra parte, la MEL, a través de su unión a receptores membranales, posee efectos reguladores sobre la acción de algunas kinasas tales como: la ciclooxigenasa (COX)<sup>134</sup>, la GSK-3<sup>33</sup> y la fosfolipasa A2 (PKA2), estas dos últimas involucradas en el proceso de hiperfosforilación de  $\tau$ <sup>163</sup>. A este respecto, se ha observado una disminución en la expresión de los receptores a MEL tipo MT2 en células CA1-4 del hipocampo de pacientes con EA<sup>125</sup>.

Estos y otros estudios se han realizado utilizando ratones transgénicos cuyos fenotipos presentan una o más patologías asociadas a la EA (placas neuríticas, ovillos de neurofibrillas, disminución de la sinapsis neuronal, deficiencia cognitiva, etc)<sup>8,22,43,44,58,71,85,103</sup>. Otra opción, recientemente propuesta, es el uso de perros a los que se les considera como la especie animal más adecuada para el estudio de la EA dado que desarrollan de un gen amiloide idéntico al humano, son de bajo costo, su longevidad (puede vivir hasta 20 años) que permite un mejor seguimiento del desarrollo de la enfermedad y los antecedentes de trastornos conductuales similares a los que presentan los pacientes con EA<sup>121</sup>.

Con el análisis de las referencias consultadas y los resultados obtenidos, se plantearán las conclusiones de este trabajo monográfico.



**CONCLUSIONES.**

- ☯ La EA, al igual que otras ENDs (EH, EP, etc), tiene una gran importancia por la severidad de su patología y por el incremento de la edad promedio respecto a la esperanza de vida actual.
- ☯ El estudio de las ENDs es complicado no sólo por la complejidad de sus patologías sino también por la falta de un diagnóstico preciso y oportuno.
- ☯ La mayoría de las ENDs y/o sus patologías, se asocian al estrés oxidativo incrementado con la edad.
- ☯ LA MEL, hormona endógena atraviesa la BHE, posee propiedades fisiológicas como AOX y depuradora de radicales libres.
- ☯ La MEL, es propuesta y estudiada como posible agente terapéutico para diversas patologías entre ellas, las relacionadas con la EA.
- ☯ Con respecto a la EA, la MEL previene el daño oxidativo provocado por el BA, inhibe la hiperfosforilación de  $\tau$ , mejora la transmisión glutamatérgica y los procesos de plasticidad sináptica.
- ☯ La MEL es un buen agente terapéutico para algunas ENDs como la EA. Sin embargo, es necesario realizar más estudios para dar un tratamiento definitivo.



## BIBLIOGRAFIA

1. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, Farlow MR, Jin S, Thomas RG, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of Rofexib or Naproxen vs Placebo on Alzheimer's Disease Progression: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 289(21):2819-26; **2003**.
2. Aldhous M, Franey C, Wright J and Arendt J. Plasma Concentrations of Melatonin in Man Following Oral Absorption of Different Preparations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 19:517-21, **1985**.
3. Alizandeh-Kiavi K, Normand J, Chronopoulos S and Ali-Kan Z. Alzheimer's Disease Brain Derived Ubiquitin has Amyloid-enhancing Factor Activity: Behavior of Ubiquitin During Accelerated Amyloidogenesis. *Acta Neuropathol. (Berl)* 81:280-6, **1991**.
4. Alonso AD, Zaidi T, Novak M, Barra HS, Grundke-Iqbal I and Iqbal K. Interaction of Tau Isoforms with Alzheimer's Disease Abnormally Hyperphosphorylated Tau and In Vitro Phosphorylation into the Disease-like Protein. *J. Biol. Chem.* 276(41):37967-73, **2001**.
5. Alves da Costa C, Mattson MP, Ancolio K and Checler F. The C-terminal Fragment of Presenilin 2 Triggers p53-mediated Staurosporine-induced Apoptosis, a Function Independent of the Presenilinase-derived N-terminal Counterpart. *J. Biol. Chem.* 278(14):12064-9, **2003**.
6. Alzheimer A. Über Einen Eigenartigen Schwere Erkrankungprozess der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin* 64:146-148, **1907**.
7. "Alzheimer's Disease: Unravelling the Mystery". *National Institute on Aging Alzheimer's Disease Education and Referral Center (ADEAR)*. **2003**.
8. Andorfer C, Kress Y, Espinoza M, De Silva R, Tucker KL, Barde YA, Duff K and Davies P. Hyperphosphorylation and Aggregation of Tau in Mice Expressing Normal Human Tau Isoforms. *J. Neurochem.* 86(3):582-90, **2003**.
9. Annaert W, Cupers P, Saftig P and De Strooper B. Presenilin Function in APP Processing. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 920:158-64, **2000**.
10. Arendt T. Capit. 15: "The Pineal Gland and Pineal Tumours" *Endotext.com*. **2002**.
11. Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B and Valind S, Nordberg A. Impaired Cerebral Glucose Metabolism and Cognitive Functioning Predict Deterioration in Mild Cognitive Impairment. *Neuroreport* 12:851-855, **2001**.
12. Ávila J. Tau aggregation into Fibrillar Polymers: Tauopathies. *FEBS Lett.* 476:89-92, **2000**.



13. Ávila GJ. *Serie científica*, Universidad Autónoma de Madrid, 3, 141-155. <http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/Editores/1A9B17D2934456CC1256CE50045B670?OpenDocument>. **2002**.
14. Barrenetxe J, Delagrangre P and Martinez JA. Physiological and Metabolic Functions of Melatonin. *J. Physiol. Biochem.* 60(1):61-72, **2004**.
15. Bartov O, Sultana R, Butterfield DA and Atlas D. Low Molecular Weight Thiol Amides Attenuates MAP Activity and Protect Primary Neurons from Abeta (1-42) Toxicity. *Brain Res.* [Epub. Ahead of print], **2005**.
16. Behl C. Apoptosis and Alzheimer's Disease. *J. Neural. Trans.* 107(11):1325-44, **2000**.
17. Beteta E. Neuropatología de las Demencias. *Rev. Neuropsi.* 67(1-2):80-105, **2004**.
18. Boller F and Forette F. Alzheimer's Disease and THA: A Review of the Cholinergic Theory and of Preliminary Results. *Biomed. Pharmacothr.* 43(7):487-91, **1989**.
19. Bordet R, Devos D, Brique S, Touitou Y, Guieu JD, Libersa C and Destee A. Study of Circadian Melatonin Secretion Pattern at Different Stages of Parkinson's Disease. *Clin. Neuropharmacol.* 26(2):65-72, **2003**.
20. Budson AE and Price BH. Memory Disfunction *N. Eng. J. Med.* 352(7):692-9; **2005**.
21. Burghaus L, Schutz U, Krempel U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Wevers A, Lindstrom J and Schroder H. Quantitative Assessment of Nicotinic Acetylcholine Receptor Proteins in the Cerebral Cortex of Alzheimer Patients. *Brain Res. Mol. Brain.* 76:385-8, **2000**.
22. Cai H, Wang Y, McCarthy D, Wen H, Borchelt DR, Price DL and Wong PC. BACE1 is the Major Beta-secretase for Generation of Abeta Peptides by Neurons. *Nature Neurosci.* 3:233-4, **2001**.
23. Caro JJ, Getsios D, Migliaccio-Walle K, Raggio G and Ward A; AHEAD Study Group. Assessment of Health Economics in Alzheimer's Disease (AHEAD) Based on Need for Full-time Care. *Neurology* 57(6):964-71, **2001**.
24. Caro JJ, Salas M, Ward A, Getsios D, Migliaccio-Walle K and Garfield F. Assessing the Health and Economic Impact of Galantamine Treatment in Patients with Alzheimer's Disease in the Health Care Systems of Different Countries. *Drugs Aging* 21(10):677-86, **2004**.
25. Chen S. Older People Spend Less Time Asleep. *Geriatrics and Aging* 2(2):12-9, **1994**.
26. Cicconetti P, Fionda A, Zannino G, Ettore E and Marigliano V. [Rehabilitation in Alzheimer's Dementia]. *Resenti Prog. Med.* 91(9):450-4, **2000**.





27. Clader JW and Wang Y. Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr. Pharm. Des.* 11(26):3353-61, **2005**.
28. Clasificación Internacional de Enfermedades 10. "Trastornos Mentales y del Comportamiento". OMS. Madrid, **1992**.
29. Cruz-Sánchez FF, Cusidó M, Fuíz-Ávila L y Esquerda J. Patología Neuronal. pp 21-56. En Cruz-Sánchez FF. Neuropatología. Diagnóstico y Clínica. Ed. Edimsa, **2000**.
30. Dabbeni-Sala F, Di Santo S, Franceschini D, Skaper SD and Giusti P. Melatonin Protects Against 6-OHDA-induced Neurotoxicity in Rats: a Role for Mitochondrial Complex I Activity. *FASEB J.* 15(1):164-170, **2001**.
31. Dajas-Bailador FA, Lima PA and Wonnacott S. The Alpha 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes Mediates Nicotine Protection Against NMDA Excitotoxicity in Hippocampal Cultures Through a Ca<sup>2+</sup> Depent Mechanism. *Neuropharmacol.* 39:2799-807, **2000**.
32. Deane R, Wu Z and Zlokovic BV. RAGE (yin) versus LRP (yang) Balance Regulates Alzheimer Amyloid Beta Peptide Clearance through Transport across the Blood-Brain Barrier. *Stroke* 35 (11 Suppl. 1):2628-31, **2004**.
33. Deng YQ, Xu G, Duan P, Zhang Q and Wang J. Effects of Melatonin on Wortmannin-induced Tau Hyperphosphorylation. *Acta Pharmacol. Sin.* 26(5):519-26. **2005**.
34. Derkindeem P, Scales TM, Hanger DP, Leung KY, Byers HL, Ward MA, Lenz C, Price C, Bird IN, Perera T, Kellie S, Williamson R, Noble W, Van Etten RA, Leroy K, Brion JP, Reynolds CH and Anderton BH. Tyrosine 394 is Phosphorylated in Alzheimer's Paired Helical filament Tau and in Fetal Tau with c-Abl as the Candidate Tyrosine Kinase. *J. Neurosci.* 25(28):6584-93, **2005**.
35. De Strooper B, Saftig P, Craessaerts K, Vanderstichele H, Guhde G, Annaert W, Von Figura K and Van Leuven F. Deficiency of Presenilin-1 Inhibits the Normal Cleavage of Amyloid Precursor Protein. *Nature* 391:387-90, **1998**.
36. Dodel RC, Du Y, Depboylu C, Hampel H, Frolich L, Haag A, Hemmeter U, Paulsen S, Teipel SJ, Brettschneider S, Spottke A, Nolker C, Moller HJ, Wei X, Farlow M, Sommer N and Oertel WH. Intravenous Immunoglobulins Containing Antibodies Against  $\beta$ -amyloid for the Treatment of Alzheimer's Disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 75(10):1472-1474, **2004**.
37. DSM-III-R, Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales. Barcelona, Masson, **1993**.
38. DSM-IV, Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales. 4º edición. Barcelona, Masson, **1997**.



39. Dudas RB, Clague F, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR. Episodic and Semantic Memory in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychol.* 43(9):1266-76, **2005**.
40. Dudek EJ, Shang F, Valverde P, Liu Q, Hobbs M and Taylor A. Selectivity of the Ubiquitin Pathway for Oxidatively Modified Proteins: Relevance to Protein Precipitation Diseases. *FASEB J.* 19(12):1707-9, **2005**.
41. Ertekin-Taner N, Graff-Radford N, Younkin LH, Eckman C, Baker M, Adamson J, Ronald J, Blangero J, Hutton M and Younkin SG. Linkage of Plasma A- $\beta$ 42 to a Quantitative Locus on Chromosome 10 in Late-onset Alzheimer's Disease Pedigrees. *Science* 290(5500):2303-4, **2000**.
42. Felder CC, Bymaster FP, Ward J and DeLapp N. Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System. *J. Med. Chem.* 43(23):4333-53, **2000**.
43. Feng Z, Mellor RH, Bernstein M, Keller-Peck C, Nguyen QT, Wallace M, Nerbonne JM, Lichtman JW and Sanes JR. Melatonin Alleviates Behavioral Deficits Associated with Apoptosis and Cholinergic System Dysfunction in the APP 695 Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J. Pineal Res.* 37(2):129-36, **2004**.
44. Feng Z, Chang Y, Cheng Y, Zhang BL, Qu ZW, Qin C and Zhang JT. Protective Effect of Melatonin on Beta-amyloid-induced Apoptosis in Rat Astrogloma C6 Cells and its Mechanisms. *Free Radic. Biol. Med.* 37(11):2231-7, **2004**.
45. Ferrer I, Gomez-Isla T, Puig B, Freixes M, Ribe E, Dalfo E and Avila J. Current Advances on Different Kinases Involved in Tau Phosphorylation, and Implications in Alzheimer's Disease and Tautopathies. *Curr. Alzheimer Res.* 2(1):3-18, **2005**.
46. Fleischman DA, Wilson RS, Gabrieli JD, Schneider JA, Bienias JL and Bennett DA. Implicit Memory and Alzheimer's Disease Neuropathology. *Brain* 128(Pt 9):2006-15, **2005**.
47. Flint Beal M. "Role of Mitochondria and Oxidative Damage in Alzheimer's Disease" pp 89-93. In Flint Beal M. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in Neurodegenerative Diseases. Ed. Springer-Verlag., **1995**.
48. Fourtillan JB, Brisson M, Fourtillan M, Ingrad I, Decourt JP and Girault J. Melatonin Secretion Occurs at a Constant Rate in Both Young and Older Men and Women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 280:E11-E22, **2001**.
49. Frances I, Barandiaran M, Marcellan T and Moreno L. [Psychocognitive Stimulation in Dementias]. *An. Sist. Sanit. Navar.* 26(3):405-22, **2003**.
50. Gahring LC, Meyer EL and Rogers SW. Nicotine-induced Neuroprotection Against N-methyl-D-aspartic Acid or Beta-amyloid Peptide Occur through Independent Mechanisms Distinguished by Pro-inflammatory Cytokines. *J. Neurochem.* 87(5):1125-36, **2003**.



51. García-Rubio L, Matas P and Miguez MP. Protective Effect of Melatonin on Paraquat-induced Cytotoxicity in Isolated Rat Hepatocytes. *Hum. Exp. Toxicol.* 24(9):475-80, **2005**.
52. Genoux D, Haditsch U, Knobloch M, Michalon A, Storm D and Mansuy IM. Protein Phosphatase 1 is a Molecular Constraint on learning and Memory. *Nature* 418(6901):970-5, **2002**.
53. Gerez L, De Haan A, Hol EM, Fischer DF, Van Leeuwen FW, Van Steeg H and Benne R. Molecular Misreading: the Frequency of Dinucleotide Deletions in Neuronal mRNAs for Beta-amyloid Precursor Protein and Ubiquitin B. *Neurobiol. Aging* 26(2):145-55, **2005**.
54. Gibbs CJ, Gajdusek DC and Latarjet R. Unusual Resistance to Ionizing Radiation of the Viruses of Kuru, Creutzfeldt-Jakob Disease, and Scarpie. *PNAS USA* 75(12):6266-70, **1978**.
55. Grasel E, Wiltfang J and Komhuber J. Non-drug Therapies for Dementia: An Overview of the Current Situation with Regard to Proof of Effectiveness. *Dement. Geriatric Cogn. Disord.* 15(3):115-25, **2003**.
56. Grossi E, Massini G, Buscema M, Savare R and Maurelli G. Two Different Alzheimer Diseases in Men and Women: Clues from Advanced Neural Networks and Artificial Intelligence. *Gen. Med.* 2(2):106-17, **2005**.
57. Guimerá A, Girones X and Cruz-Sánchez FF. Actualización sobre la Patología de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev. Esp. Patol.* 35(1):21-48, **2002**.
58. Guo X, Geng M and Du G. Glucose Transporter 1, Distribution in the Brain and in Neural Disorders: its Relationship with Transport of Neuroactive Drugs through the Blood-brain Barrier. *Biochem. Genet.* 43(3-4):175-87, **2005**.
59. "Hacia una Mejor Comprensión de la Enfermedad de Alzheimer" Art. De Fondo, *ILADIBA XI*(3):48-50, **1997**.
60. Han X. Lipid Alterations in the Earliest Clinically Recognizable Stage of Alzheimer's Disease: Implication of the Role of Lipids in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Curr. Alzheimer's Res.* 2(1):65-77, **2005**.
61. Hardeland R, Pandi-Perumal SR and Cardinali DP. Melatonin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 38(3):313-6, **2006**. Epub. **2005**.
62. Helisalmi S. Molecular Genetics of AD with Special Emphasis on Presenilin, Amyloid Beta Precursor and Apolipoprotein E Genes. *Neurologian Klinikan julkaisusarja* No.44, **1998**.
63. Herraiz T and Galisteo J. Endogenous and Dietary Indoles: A Class Antioxidants and Radical Scavengers in the ABTS Assay. *Free Radic. Res.* 38(3):323-31, **2004**.



64. Hirai K, Aliev G, Nunomura A, Fujioka H, Russell RL, Atwood CS, Johnson AB, Kress Y, Vinters HV, Tabaton M, Shimohama S, Cash AD, Siedlak SL, Harris PL, Jones PK, Petersen RB, Perry G and Smith MA. Mitochondrial Abnormalities in Alzheimer's Disease. *J. Neurosci.* 21:3017-3023, **2001**.
65. Hooper TL. "They're Just Going to Get Worse Anyway": Perspectives on Rehabilitation for Nursing Home Residents with Dementia. *J. Commun. Disord.* 36(5):345-59, **2003**.
66. House E, Collingwood J, Khan A, Korchazkina O, Berthon G and Exley C. Aluminium, Iron, Zinc and Cooper Influence the In Vitro Formation of Amyloid Fibrils of Abeta42 in a Manner which May have Consequences for Metal Chelation Therapy in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* 6(3):291-301, **2004**.
67. Huang X, Cuajungco MP, Atwood CS, Moir RD, Tanzi RE and Bush AI. Alzheimer's Disease, b-amyloid Protein and Zinc. *Journal of Nutrition* 130(5S Suppl):1488S-92S, **2000**.
68. Huether G. The Contribution of Extrapineal Sites of Melatonin Synthesis to Circulating Melatonin Levels in Higher Vertebrates. *Experientia* 49:665-9, **1993**.
69. Irizarry MC, Deng A, Lleo A, Berezovska O, Von Arnim CA, Martin-Rehrmann M, Manelli A, LaDu MJ, Hyman BT and Rebeck GW. Apolipoprotein E Modulates Gamma-secretase Cleavage of the Amyloid Precursor Protein. *J. Neurochem.* 90(5):1132-43, **2004**.
70. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficaro EP, Cross DJ, Kuhl DE and Schwaiger M. Statical Brain Mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's Disease: Validation of Anatomic Standardization for Atrophied Brains. *J. Nucl. Med.* 42(4):548-57, **2001**.
71. Jankowsky JL, Slunt HH, Ratovitski T, Jenkins NA, Copeland NG and Borchelt DR. Co-expression of Multiple Transgenes in Mouse CNS: A Comparison of Strategies. *Biomol. Eng.* 17:157-65, **2001**.
72. Karasek M, Guszka A, Lawnicka H, Kurnet-Radek J and Pawlikowski M. Melatonin Inhibits Growth of Diethylstilbestrol-induced Prolactin-secreting Pituitary Tumor In Vitro: Possible Involvement of Nuclear RZR/ROR Receptors. *J. Pineal Res.* 34(4):294-6, **2003**.
73. Kim YC. Hormonal Replacement Therapy and Aging: Asian Practical Recommendations on Testosterone supplementation. *Asian J. Androl.* Vol. 4, **2003**.
74. Klegeris A and Mc Geer PL. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and other Anti-inflammatory Agents in the Treatment of Neurodegenerative Disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2(3):355-65, **2005**.
75. Kleia DC. Dinamic Regulation of the Melatonin Rhythm Enzyme. [eclipse.nichd.nih.gov/.../2001/Idn/sne.html](http://eclipse.nichd.nih.gov/.../2001/Idn/sne.html).



76. Koc M, Taysi S, Emin Buyukokuroglu M and Bakan N. Melatonin Protects Rat Liver against irradiation-induced oxidative injury. *J. Radiation Res. (Tokio)* 44(3):211-5, **2003**.
77. Kowalska A. [The Beta-amyloid Cascade Hypothesis: a sequence of Events Leading to Neurodegeneration in Alzheimer's Disease]. *Neurol. Neurochir. Pol.* 38(5):405-11, **2004**.
78. Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* 8a Ed. Munich. Alemania, **1910**.
79. Küller R. The Influence of Light on Circashyths in Humans. *J. Physiol. Antropol. Appl. Human Sci.* 21(2):87-91, **2002**.
80. La Feria FM, Sugarman MC, Lane TE and Leissring MA. Regional Hypomyelination and Dysplasia in Transgenic Mice with Astrocyte-directed Expression of Interferon-gamma. *J. Mol. Neurosci.* 15:45-59, **2000**.
81. Lahanas M. Examples of Ancient Greek Medical Knowledge. <http://www.mlahanas.de/Greeks/Med.htm>.
82. Larner, A. Alzheimer's Disease: Targets for Drug Development. *J. Mini Rev. Med. Chem.* 2(1):1-9, **2002**.
83. Lebert F. [Serotonin in Reuptake Inhibitors in Depression of Alzheimer's Disease and other Dementias]. *Presse Med.* 32(25):1181-6, **2003**.
84. Lee H, Jang YH and Lee SR. Protective Effect of Propofol Against Kainic Acid-induced Lipid Peroxidation in Mouse Brain Homogenates: Comparison with Trolox and Melatonin. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 17(3):144-8, **2005**.
85. Leissring MA, Farris W, Chang AY, Walsh DM, Wu X, Sun X, Frosch MP and Selkoe DJ. Enhanced Proteolysis of Beta-amyloid in APP Transgenic Mice Prevents Plaque Formation, Secondary Pathology and Premature Death. *Neuron* 40:1087-93, **2003**.
86. Lekeu F and Salmon E. [A Day Care Center for Management of Early Stage Alzheimer's Disease]. *Rev. Med. Liege* 56(1):31-7, **2001**.
87. Lerner AB, Case JD and Takahashi Y. Isolation of Melatonin, a Pineal Factor that Lightens Melanocytes. *J. Biol. Chem.* 235:1992-7, **1960**.
88. Lippa CF, Schmidt ML, Nee LE, Bird T, Nochlin D, Hulette C, Mori H, Lee VM and Trojanowski JQ. AMY plaques in familial AD: comparison with sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 54(1):100-4, **2000**.
89. Liu Q and Zhao B. Nicotine Attenuates Beta-amyloid Peptide-induced Neurotoxicity, Free Radical and Calcium Accumulation in Hippocampal Neuronal Cultures. *Br. J. Pharmacol.* 141(4):745-54, **2004**.



90. Lobo A, Saz P, Marcos G, Díaz JL, De la Camara C, Ventura T, Morales Asin F, Fernando Pascual L, Montanes JA and Aznar S. [Revalidation and Standardization of the Cognition Mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the General Geriatric Population]. *Med. Clin. (Barc)* **1999** Jun 5; 11(20):767-74. Spanish erratum in: *Med. Clin. (Barc)* 11(5):197, **1999**.
91. López-Bendito G. Como Darle Forma a Nuestro Cerebro: Moldeando la Corteza Cerebral. *Ciencia al Día Internal*. 5(2), **2004**.
92. Maccioni RB, Lavados M, Maccioni CB and Mendoza-Naranjo A. Biological Markers of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Curr. Alzheimer Res*. 1(4):307-14, **2004**.
93. Maccioni R, Muñoz JP and Barbeito L. The Molecular Bases of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Curr. Alzheimer Res*. 1(4):307-14, **2004**.
94. Mastrangelo P, Mathews PM, Aznar Chisti M, Schmidt SD, Gu Y, Yang J, Mazzella MJ, Coomaraswamy J, Horne P, Strome B, Pelly H, Levesque G, Ebeling C, Jiang Y, Nixon RA, Rozmahel R, Fraser PE, St. Georges-Hyslop P, Carlson GA and Westway D. Dissociated Phenotypes in Presenilin Transgenic Mice Define Functionally Distinct  $\gamma$ -secretases. *PNAS* 102(25):8972-77, **2005**.
95. Meguro K, LeMestric C, Landeau B, Desgranges B, Eustache F and Baron JC. Relations between Hypometabolism in the Posterior Association Neocortex and Hippocampal Atrophy in Alzheimer's Disease: a PET/MRI Correlative Study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 71(3):315-21, **2001**.
96. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, Van Belle G and Berg L. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part. II. Standardization of the Neuropathologic Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurology* 41:479-86, **1991**.
97. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Kawas C, Blackman MR, Harman SM and Resnick SM. Free Testosterone and Risk for Alzheimer Disease in Older Men. *Neurology* 62:188-93, **2004**.
98. Molero AE, Pino-Ramírez G and Maestre GE. Modulation by Age and Gender of Risk for Alzheimer's Disease and Vascular Dementia Associated with the Apolipoprotein E- $\epsilon$ 4 Allele in Latin Americans: Findings from the Maracaibo Aging Study. *Neurosci. Lett*. 6:307(1):5-8, **2001**.
99. Monaco EA 3<sup>rd</sup>. Recent Evidence Regarding a Role for Cdk5 Dysregulation in Alzheimer's Disease. *Curr. Alzheimer Res*. 1(1):33-8, **2004**.



100. Montilla-López P, Muñoz-Agueda MC, Feijoo López M, Muñoz-Castañeda JR, Bujalance-Arenas I and Tunez-Finana I. Comparison of Melatonin versus Vitamin C on Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activity in Alzheimer's Disease Induced by Okadaic Acid in Neuroblastoma Cells. *Eur. J. Pharmacol.* 451(3):237-43, **2002**.
101. Morris MC, Heyman JA, Mohs RC, Hughes JP, Van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED and Clark C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part. I. Clinical and Neuropsychological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurology* 39:1159-65, **1989**.
102. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Glynn RJ, Bennett DA and Evans DA. Association of Incident Alzheimer's Disease and Blood Pressure Measured from 13 Years Before to 2 Years After Diagnosis in a Large Community Study. *Arch. Neurol.* 58(10): 1640-6, **2001**.
103. Mucke L, Masliah E, Yu GQ, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Johnson-Wood K and McConlogue L. High-level Neuronal Expression of Abeta 1-42 in Wild-type Human Amyloid Protein Precursor Transgenic Mice: Synaptotoxicity without Plaque Formation. *J. Neurosci.* 20:4050-8, **2000**.
104. Murcia García J, Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A, Fernández García JM, Carbona López E and Uberos Fernández J. Puberty and Melatonin. *An. Esp. Pediatr.* 57(2):121-6, **2002**.
105. Narahashi T, Marszalec W, Moriguchi S, Yeh JZ and Zhao X. Unique Mechanism of Action of Alzheimer's drugs on Brain Nicotinic Acetylcholine Receptors and NMDA Receptors. *Life Science* 74(2-3):281-91, **2003**.
106. Nunan J and Small DH. Regulation of APP Cleavage by Alpha-, Beta- and Gamma-secretases. *Febs Lett.* 483:6-10, **2000**.
107. Oddo S, Billings L, Kesslak JP, Cribbs DH and LaFerla FM. Ab Immunotherapy Leads to Clearance of Early, But Not Late, Hyperphosphorylated Tau Aggregates Via The Proteasome. *Neuron* 43:321-32; **2004**.
108. Oner H, Kus I, Oner J, Ogeturk M, Ozan E and Ayar A. Possible Effects of Melatonin on Thymus Gland after Pinealectomy in Rats. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 25(1-2):115-8, **2004**.
109. Pahlavani MA, Vargas DA, Evans TR, Shu JH and Nelson JF. Melatonin Fails to Modulate Immune Parameters Influenced by Calorie Restriction in Aging Fischer 344 Rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. Vol. 3, **2002**.
110. Pappolla MA. "La Neuropatología y la Biología Molecular de la Enfermedad de Alzheimer" pp 543-53. En: Neuropatología. Diagnóstico y Clínica. Cruz-Sánchez FF. *Ed. Edimsa*, Barcelona, **2000**.



111. Pappolla MA, Simovich MJ, Bryant-Thomas T, Chyan YJ, Poeggeler B, Dubocovich M, Bick R, Perry G, Cruz-Sanchez F and Smith MA. The Neuroprotective Activities of Melatonin Against the Beta-protein are not Mediated by Melatonin Membrane Receptors. *J. Pineal Res.* 32(3):135-42, **2002**.
112. “Patología Celular” en Manual de Patología General de la Pontificia Universidad Católica de Chile. [http://escuela.med.puc.cl/PatologiaGeneral/ManualPatologia/patol\\_023.html](http://escuela.med.puc.cl/PatologiaGeneral/ManualPatologia/patol_023.html).
113. Pérez Trullen, J. M. and Lafuente, J. V. [The 1906 Neurological Meeting in Tubingen and the First Alzheimer’s Disease Case. A Critical Study]. *Rev. Neurol.* 24(134):1283-9, **1996**.
114. Phosphorylation Sites on Tau. <http://www.alzheimer-adna.com/Gb/Tau/TauPhosphoGB.html>.
115. Pinnix I, Musunuru U, TunH, Sridharan A, Golde T, Eckman C, Ziani-cherif C, Onstead L and Sambamurti K. A Novel Gamma-secretase Assay Based on Detection of Putative C-terminal Fragment-gamma of Amyloid Beta Protein Precursor. *J. Biol. Chem.* 276(1):481-7, **2001**.
116. Pulido R, Jimenez-Escrig A, Orensanz L, Saura-Calixto F and Jimenez-Escrig A. Study of Plasma Antioxidant Status in Alzheimer’s Disease. *Eur. J. Neurol.* 12(7):531-5, **2005**.
117. Quist A, Doudevski I, Lin H, Azimova R, Ng D, Frangione B, Kagan B, Ghiso J and Lal R. Amyloid ion Channels: a Common Structural Link for Protein-misfolding Disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102:10427-10432, **2005**.
118. Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, Kershaw P and Damaraju CV. The Cognitive Benefits of Galantamine are Sustained for at least 36 Months. *Arch. Neurol.* 61:252-56, **2004**.
119. Ray M, Mediratta, Mahajan P and Sharma KK. Evaluation of the Role of Melatonin in Formalin-induced Pain Response in Mice. *Indian J. Med. Sci.* 58(3):122-30, **2004**.
120. Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D, Tan DX and Burkhardt S. Free Radical-mediated Molecular Damage. Mechanisms for Protective Actions of Melatonin in the Central Nervous System. *Ann. NY. Acad. Sci.* 939:200-15, **2001**.
121. Rofina JE, Singh K, Skoumalova-Vesela A, van Ederen AM, van Asten AJ, Wilhelm J, Gruys E. Histochemical Accumulation of Oxidative Damage Products is Associated with Alzheimer-like Pathology in the Canine. *Amyloid* 11(2):90-100, **2004**.
122. Roses A. Alzheimer’s Disease: The Genetics of Risk. *Duke University*. <http://www.hosppract.com/issues/2001/cefago.htm>





123. Rottkamp CA, Raina AK, Zhu X, Gaier E, Bush AI, Atwood CS, Chevion M, Perry G and Smith MA. Redox-active Iron Mediates Amyloid-beta Toxicity. *Free Radic. Biol. Med.* 30(4):447-50, **2001**.
124. Saunders AM, Trowers MK, Shimkets RA, Blakemore S, Crowther SJ, Mansfield, T. A., Wallace DM, Strittmatter WJ and Roses AD. The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease: Pharmacogenomic Target Selection. *Biochem. Biophys. Acta.* 1502:85-94, **2002**.
125. Savaskan E, Ayoub MA, Ravid R, Angeloni D, Fraschini F, Meier F, Eckert A, Muller-Spahn F and Jockers R. Reduced Hippocampal MT2 Melatonin Receptors Expression in Alzheimer's Disease. *J. Pineal Res.* 38(1):10-6, **2005**.
126. Schmitt HP. Neuro-modulation, Aminergic Neuro-dishinhibition and Neuro-degeneration. Draft of a Comprehensive Theory for Alzheimer Disease. *Med. Hypotheses* 65(6):1106-19, **2005**.
127. Schonknecht P, Pantel J, Klinga K, Jensen M, Hartmann T, Salbach B and Schroder J. Reduced Cerebrospinal Fluid Estradiol Levels are Associated with Increased beta-amyloid Levels in Female Patients with Alzheimer's Disease. *Neurosci. Lett.* 307:122-124, **2001**.
128. Selkoe DJ and Wolfe MS. In Search of Gamma-secretase: Presenilin at the Cutting Edge. *PNAS USA* 97:5690-2, **2000**.
129. Skoog I. Vascular Aspects in Alzheimer's Disease. *J. Neural Transm. Suppl.* 59:37-43, **2000**.
130. Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, Huang SC, Komo S, Bookheimer SY, Lavretsky H, Miller K, Siddarth P, Rasgon NL, Mazziotta JC, Saxena S, Wu HM, Mega MS, Cummings JL, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Roses AD, Barrio JR and Phelps ME. Cerebral Metabolic and Cognitive Decline in Persons at Genetic Risk for Alzheimer's Disease. *PNAS* 97:6037-6042, **2000**.
131. Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, Paul S, Moran T, Choi EY, Nairn AC, Salter MW, Lombroso PJ, Gouras GK and Greengard P. Regulation of NMDA Receptor Trafficking by Amyloid- $\beta$ . *Nat. Neurosci.* 8(8):1051-8, **2005**.
132. Solomon B. Alzheimer's Disease and Immunotherapy. *Curr. Alzheimer Res.* 1(3):149-63, **2004**.
133. Squire LS and Kandel ER. Memory: From Mind to Molecules. *Scientific American Library, NY* **2000**.
134. Srinivasan RJ, Pandi-Perumal SR, Maestroni GJ, Esquifino AI, Hardeland R and Cardinali DP. Role of Melatonin in Neurodegenerative Diseases. *Neurotox. Res.* 7(4):293-318, **2005**.



135. Starr JM, Loeffler B, Abousleiman Y, Simonotto E, Marshall I, Goddard N and Wardlaw JM. Episodic and Semantic Memory Tasks Activate Different Brain Regions in Alzheimer Disease. *Neurology* 65(2):266-9, **2005**.
136. Sternon J and Bier JC. [Memantine (Ebixa), Glutaminergic Modulator]. *Rev. Med. Brux.* 25(2) :93-7, **2004**.
137. Suay Llopis L and Balester Diez F. Review of the Studies on Exposure to Aluminum and Alzheimer's Disease. *Rev. Esp. Salud Pública* Vol.76, No. 6:645-658, **2002**.
138. Tan D, Reiter RJ, Chen LD, Poeggeler B, Manchester LC, Barlow-Walden LR. Both Physiological and Pharmacological Levels of Melatonin Reduce DNA Adduct Formation Induced by the Carcinogen Safrole. *Carcinogenesis* 15(2):215-8, **1994**.
139. Tunez I, Munoz MC, Villavicencio MA, Medina FJ, de Prado EP, Espejo I, Barcos M, Salcedo M, Feijoo M, Montilla P. Hepato- and Neurotoxicity Induced by Thioacetamide: Protective Effects of Melatonin and Dimethylsulfoxide. *Pharmacol. Res.* 52(3):223-8, **2005**.
140. Tuszynsky MH, Thal L, Pay M, Salmon DP, UHS, Bakay R, Patel P, Blesch A, Vahlsing HL, Ho G, Tong G, Potkin SG, Fallon J, Hansen L, Mufson EJ, Kordower JH, Gall C and Conner J. A phase 1 Clinical Trial of Nerve Growth Factor Gene Therapy for Alzheimer's Disease. *Nat. Med.* 11(5):551-5, **2005**.
141. Tyerney MC, Fisher RH, Lewis AJ, Zorzitto ML, Snow WG, Reid DW and Nieuwstraten P. The NINCDS-ADRDA Work Group. Criteria for the Disease: A Clinicopathologic Study of 57 Cases. *Neurology* 38:359-64, **1988**.
142. Valsecia M and Malgor L. Capítulo 16. "Farmacología de la Melatonina" [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacología/temas\\_farma/vol5/16\\_melatonina.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacología/temas_farma/vol5/16_melatonina.pdf)
143. Van Leeuwen FW, Fischer DF, Benne R and Hol EM. Molecular Misreading. A New Type of Transcript Mutation in Gerontology. *Ann. NY Acad. Sci.* 908:267-81, **2000**.
144. Versijpt J, Decoo D, Van Laere KJ, Achten E, Audenaert K, D'Asseler Y, Slegers G, Dierckx RA and Korf J. <sup>57</sup>Co SPECT, <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT, MRI and Neuropsychological Testing in Senile Dementia of the Alzheimer Type. *Nucl. Med. Commun.* 22(6):713-9, **2001**.
145. Vlkolinsky R, Cairns N, Fountoulakis M, Lubec G. Decreased Brain Levels of 2',3'-cyclic Nucleotide-3'-phosphodiesterase in Down Syndrome and Alzheimer's Disease. *Neurobiol. Aging* 22(4):547-53, **2001**.
146. Von Bernhardi R and Eugén J. Microglial Reactivity to Ab is Modulate by Astrocytes y Proinflammatory Factors. *Brain Res.* 1025(1-2):186-93, **2004**.



147. Von Bernhardt R, Ramirez G, De Ferrari GV and Inestrosa NC. Acetylcholinesterase Induces the Expression of the b-amyloid Precursor Protein in Glia and Activates Glial Cells *In Culture*. *Neurobiol. Dis.* 14(3):447-57, **2003**.
148. Von Gall C, Stehle JH and Weaver DR. Mammalian Melatonin Receptors: Molecular Biology and Signal Transduction. *Cell Tissue Res.* Vol. 1, **2002**.
149. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, Rowan MJ and Selkoe DJ. Naturally Secreted Oligomers of Amyloid Beta Protein Potently Inhibit Hippocampal Long-term Potentiation *In Vivo*. *Nature* 416:535-9, **2002a**.
150. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Rowan MJ and Selkoe DJ. Amyloid-beta Oligomers: Their Production, Toxicity and Therapeutic Inhibition. *Biochem. Soc. Trans.* 30:552-7, **2002b**.
151. Welsh MG. Pineal Calcification: Structural and Functional Aspects. *Pineal Res. Rev.* 3:41-68, **1985**.
152. Witt-Enderby PA and Li PK. Melatonin Receptors and Ligands. *Vitam. Horm.* 58:321-54, **2000**.
153. Wurtman RJ, Axelrod J and Kelly DE. The Pineal Gland. *Sci. Am.* 213:50-60, **1965**.
154. Wurtman RJ. Age-related Decreases in Melatonin Secretion: Clinical Consequences. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85(6):2135-6, **2000**.
155. [www.amaes.org.mx](http://www.amaes.org.mx)
156. [www.familiaralzheimer.org/magazine](http://www.familiaralzheimer.org/magazine)
157. [www.facmed.unam.mx/instneu/alzheimer.htm](http://www.facmed.unam.mx/instneu/alzheimer.htm)
158. [www.fedma.net](http://www.fedma.net)
159. [www.hipocampo.org](http://www.hipocampo.org)
160. [www.me.gov.ar/efeme/alzheimer](http://www.me.gov.ar/efeme/alzheimer)
161. [www.portalgeriatrico.net](http://www.portalgeriatrico.net)
162. Zhang Q and Zhang J. Effect of the Melatonin on the Spatial and Temporal Changes of  $[Ca^{2+}]$  in Single Living Cells of Cortical Neurons by Laser Scanning Confocal Microscopy. *Chin. Med. J. (Engl)*. Vol. 6, **2000**.
163. Zhu LQ, Wang SH, Ling ZQ, Wang Q, Hu MQ and Wang JZ. Inhibition of Melatonin Biosynthesis Activates Protein Kinase A and Induces Alzheimer-like Tau Hyperphosphorylation in Rats. *Chin. Med. Sci. J.* 20(2):83-7, **2005**.



164. Zoia CP, Tagliabue E, Isella V, Begni B, Fumagalli L, Brighina L, Appollonio I, Racchi M, Ferrarese C. Fibroblast Glutamate Transport in Aging and in AD: Correlations with Disease Severity. *Neurobiol. Aging.* 26(6):825-32, **2005**.

