



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Trabajo Monográfico de Actualización

ALZHEIMER: MODELOS DE ESTUDIO EN ANIMALES

T E S I S

Que para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

P R E S E N T A

María de Jesús Barriga Pérez Castro



México D. F.

2009



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.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Dra. Elia Brosla Naranjo Rodríguez

Vocal: M. en C. Ana María Vázquez Álvarez

Secretario: Dr. Oscar Armando Pérez Méndez

Suplente 1: Q. F. B. Lydia Sumiko Morimoto Martínez

Suplente 2: Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio

Sitio donde se desarrollo el tema: Laboratorio de Neurofarmacología. Departamento de Farmacia. Facultad de Química. UNAM. Edificio A. Laboratorio 1/E (ANEXO).

Asesor: Dra. Elia Brosla Naranjo Rodríguez

Sustentante: María de Jesús Barriga Pérez Castro

A mis padres

Por los ejemplos de perseverancia y constancia que los caracterizan, por infundirme respeto y lucha, por el valor para salir adelante, apoyarme en todo momento brindándome calidez, confianza y sobretodo por su amor. Gracias por darme la oportunidad de conocer la vida. Los quiero muchísimo.

A mi hermana

Pott, por ser la mejor hermana mayor, por enseñarme que todo en la vida siempre tiene color y que nunca hay que perder la capacidad de asombro, por ser influencia, apoyo, guía y la cómplice más importante en mi vida, eres lo máximo.

Abue

Eres un ejemplo de fortaleza, lucha y deseo de vida. Por ser un pilar fundamental en mi familia y enseñarme que las cosas siempre mejoran. Te llevo en el corazón.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al programa PAL-PAIP-FQ-UNAM-6390-21 el apoyo para la realización de esta tesis.

A la Dra. Elia Brosla Naranjo Rodríguez, quien a lo largo del desarrollo de éste trabajo no sólo compartió sus conocimientos y tiempo si no también me otorgó su voto de confianza apoyándome y guiándome con sus consejos.

A mi familia, su apoyo ha sido muy importante para concluir con esta etapa. Los quiero aun con todas las manías, todos han aportado un poco de lo que soy, ahora a disfrutar lo que viene.

Carmen, por las explicaciones e infinitos ejercicios que ayudaron a que se aclararan las dudas a lo largo de la carrera, por los consejos y la influencia que tuviste en mi gusto por la química “Guafin chiquitita”, terminé.

A mis amigos, todos y cada uno de ustedes, por compartir diferentes experiencias y parte de lo que son conmigo. Por enseñarme que lo importante para ser parte de un grupo tan diverso es la adaptación y tolerancia.

A todos los que han sido parte de mi vida que han dejado una huella contribuyendo en lo que soy.

ÍNDICE

I. Abreviaturas	I
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1 Alzheimer	3
2.1.1. Marco teórico	5
2.1.2. Memoria	9
2.1.2.1. Hipocampo	10
2.1.3. Demencia	11
2.2 Origen y causas	12
2.2.1. Factores de riesgo	28
2.2.2. Neurotransmisores	34
2.2.3. Metales pesados	41
2.3 Tratamiento	42
2.3.1. Preventivo	42
2.3.2. Fármacos	46
2.3.2.1. Terapia colinérgica	49
2.3.2.2. Terapia no colinérgica	49
2.4 Modelos transgénicos	49
3. OBJETIVOS	52
4. METODOLOGÍA	52
5. RESULTADOS	52
5.1 Modelos transgénicos con PPA humana mutante y depósitos de β A	55
5.2 El ratón CT100	56
5.3 Sobre expresión de PPA humana en ApoE	56
5.4 Ratones PS mutante	57
5.5 Ratones con PS1 deteriorada	58
5.6 Sobre expresión de PPA humana combinada con estrés oxidativo	59
5.7 Ratones con PPA deteriorada	60
5.8 Ratones formadores de ovillos τ	60

5.9	Generación de ratones transgénicos condicionales de GSK-3 β como modelo de la EA_____	62
5.10	Expresión de ApoE para reducir depósitos de β A_____	63
5.11	Incremento de peroxidación lipídica (LPO) como precedente de la formación de placas amiloides_____	66
5.12	Modelos con ratones para patología amiloide_____	67
5.13	Inflamación cerebral y estrés oxidativo en modelo transgénico_____	68
5.14	Modelo transgénico PPA695 y melatonina_____	68
5.15	Modelos transgénicos en invertebrados_____	71
6	ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN _____	72
7	CONCLUSIONES _____	76
8	GLOSARIO _____	77
9	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	83

I. Abreviaturas

*ABAD: Deshidrogenasa β A-de unión a alcohol

Ach: Acetilcolina.

*AChE: Acetilcolinesterasa.

ADN: Ácido desoxiribonucleico.

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

AMPC: adenosinmonofosfato cíclico.

*APL-1: Proteína precursora similar a amiloide-1.

ApoE: Apolipoproteína E.

ApoE4: Apolipoproteína E4.

*APPL: Proteína precursora similar de amiloide.

* β -A: Péptido β -amiloide.

CBA: Comisura blanca anterior.

*ChAT: Acetilcolintransferasa.

*CREB: Factor de transcripción.

DSTA: Demencia senil tipo Alzheimer.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

ERO: Especies de oxígeno reactivas.

*ERPs: Potenciales eventos relacionados.

FSC: Flujo sanguíneo cerebral.

*FTD: Demencias del lóbulo fronto-temporal ligadas al cromosoma 17

*GABA: Ácido gamma aminobutírico.

GAGs: Glucosaminoglicanos sulfatados.

GSK-3 β : Glucógeno cinasa 3 β .

HP: Hipocampo precomisural.

HS: Hipocampo supracomisural.

IL-1 β : Interleucina 1 β .

IL-6: Interleucina 6.

*iPs: Isoprostanes.

*LPO: Peroxidación lipídica.

*LTD: Depresión a largo plazo.

*LTP: Potenciación de larga duración.

*MAPK: Cinasa activada por mitógenos.

MCP: Memoria a corto plazo.

MLP: Memoria a largo plazo.

*NFT: Ovillos neurofibrilares.

NMDA: Receptores glutamatérgicos del tipo de N-metil-D-aspartato.

nNOS: Oxido Nítrico Sintasa neuronal.

*NSF: Factor sensible a n-etilmaleimida

*PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

*PEPS: Potencial post-sináptico excitador.

*PET: Tomografía por emisión de positrones.

*PHFs: Filamentos helicoidales apareados.

PIPS: Potencial post-sináptico inhibitor.

PPA: Proteína precursora de amiloide.

*PrP: Proteína prión

PS1: Presenilina 1.

PS2: Presenilina 2.

*PZ: Antagonista pirencepina.

RM: Resonancia magnética de cráneo.

RMf: Resonancia magnética funcional.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

*** Por sus siglas en inglés**

*RNA: Ácido ribonucleico.

*RNAm: RNA mensajero.

*ROCs: Características del receptor operacional.

SNA: Sistema nervioso autónomo.

SNC: Sistema nervioso central.

SNP: Sistema nervioso periférico.

SNS: Sistema nervioso somático.

*SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único.

TAC: Tomografía axial computarizada.

*TNF α : Factor de necrosis tumoral.

*WT: Animales de línea silvestre.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA), ha sido por mucho tiempo uno de los grupos de enfermedades más complejos, devastadores y sin curación que la medicina enfrenta. No obstante, en los últimos años se han logrado adelantos importantes en investigaciones genéticas, bioquímicas y epidemiológicas, entre otras. Asimismo, estudios recientes se están centrando en factores que pueden ser tomados en cuenta para reducir el riesgo de que la persona desarrolle la EA en el futuro.

La EA es producida por una combinación de eventos que impiden o dificultan las funciones neuronales normales. En ese sentido, más que considerarla una enfermedad, la EA es un síndrome.

Por otro lado, la EA esta considerada como la principal causa de demencia y ésta es la cuarta causa de muerte en personas de edad avanzada. Una conciencia notable del impacto social de la EA durante la última década ha llevado a grandes esfuerzos en la investigación con el fin de determinar la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, las causas de la EA así como de la demencia no han sido aún clarificadas.

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

Debido a la complejidad del estudio de la EA, conjuntamente con la demencia y la memoria, se han diseñado e implementado modelos para el estudio de la EA, por lo tanto, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión exhaustiva y actualizada de los modelos existentes.



2. ANTECEDENTES

En la medida que entendemos mejor la complejidad de la EA, se revelan las bases biológicas subyacentes de su patogénesis, apareciendo nuevos blancos terapéuticos. Muchos agentes que son investigados apuntan a las etapas tempranas de la enfermedad. Su objetivo es prevenir o al menos retardar la progresión hacia la aparición del déficit clínico. Sin embargo, uno de los problemas que enfrenta la investigación en el área, es lograr distinguir entre los eventos primarios y secundarios. ^(1, 2)

Los mecanismos patológicos involucrados consideran las diversas acciones del péptido β -amilode (βA), incluyendo la acumulación de agregados, la cascada inflamatoria, el daño oxidativo neuronal, alteraciones de la proteína tau (τ), la formación de ovillos neurofibrilares (NFT), defectos sinápticos y déficit de neurotransmisores.

Las formas familiares de la EA, secundarias a mutaciones hereditarias, han ofrecido una aproximación para el análisis de los mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de la enfermedad. ^(2, 3)

En la actualidad uno de los temores más generalizados en el ser humano son el miedo al envejecimiento, confusión para hablar, olvidos eventuales, pasos vacilantes, arrugas, alteraciones sensoriales y mentales, aislamiento, rechazo, entre otros, son indicios que se van presentando conforme va avanzando la edad, ya que el envejecimiento es un proceso de cambios naturales. ^(1, 4)

Vivir una vida larga puede ser motivo para desarrollar enfermedades, si no se diagnostican bien y a tiempo, pudiendo convertirse en un problema crónico y progresivo como es el caso de las demencias. ^(1, 4)



El deterioro cognitivo que se produce en la EA abarca prácticamente todas las capacidades mentales, pero sin duda la que resulta más afectada, y además está presente desde el inicio de la enfermedad, es la memoria. Uno de los primeros síntomas que aparecen son los olvidos. Poco a poco esos pequeños olvidos se van haciendo cada vez más graves hasta dejar de llevar una vida normal al no poder recordar ni siquiera su propia historia. ^(5, 6)

Decir que una persona sufre trastornos de memoria es muy genérico ya que ésta es una capacidad muy heterogénea que abarca actividades muy diferentes desde recordar algún episodio de nuestras vidas hasta algún conocimiento adquirido. Todos los tipos de memoria no pueden regirse por los mismos mecanismos ni su funcionamiento depende de las mismas zonas cerebrales. ^(7, 8)

2.1. Alzheimer

El Alzheimer es una enfermedad progresiva, degenerativa e irreversible que afecta al cerebro y ocasiona, lentamente, trastornos en la memoria hasta llegar a su pérdida total; deterioro en el juicio; dificultad para encontrar palabras, mantener conversaciones, ideas o instrucciones; pérdida de la ubicación en el tiempo y en el espacio, y cambios en la personalidad y en la conducta. ^(3, 4)

El deterioro cognitivo progresivo característico va acompañado por la atrofia y muerte de determinadas subpoblaciones neuronales así como por la aparición de las dos marcas histopatológicas importantes de esta enfermedad: las placas seniles y los NFT (Figura 1).

Las placas seniles son depósitos extracelulares formados fundamentalmente por el péptido βA y, a menudo, rodeadas de neuritas distróficas. Los NFT son estructuras



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

intraneuronales formadas por los filamentos helicoidales apareados (PHFs) que a su vez están formados por la proteína τ aberrantemente hiperfosforilada. ^(6, 9)

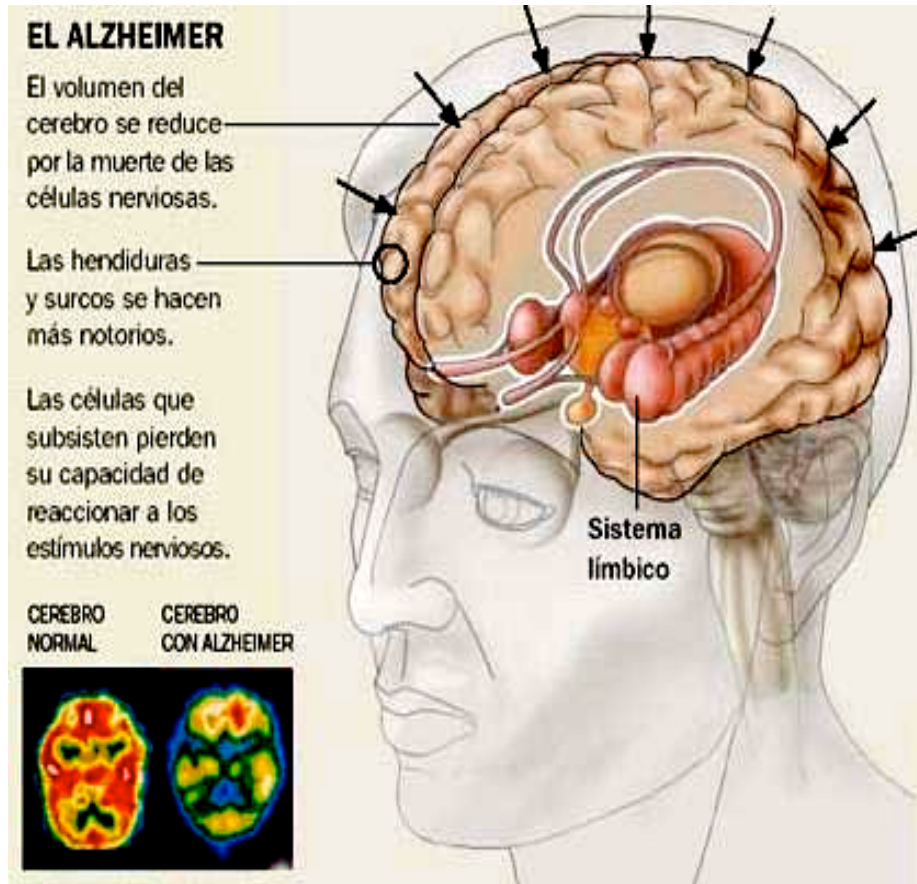


Figura 1. Deterioro característico en la Enfermedad de Alzheimer. ⁽⁹⁾

Características patológicas de la EA

En la EA se observa una pérdida selectiva de neuronas en el hipocampo y la corteza. Los cerebros de estos pacientes muestran las placas seniles, o de βA y NFT, entonces, la pregunta clave es, si las placas y ovillos causan la EA o son el resultado de eventos patológicos tempranos, existiendo una correlación pobre entre la densidad de las placas y la severidad de la enfermedad, y sí, la aparición de los NFT muestran buena correlación con el deterioro cognitivo o son un evento tardío. ^(1, 3, 6)



Existen mutaciones en 3 genes que se asocian a la EA familiar (menos del 5% y se inicia a edades más tempranas que la forma no-familiar, denominada EA esporádica). Los genes afectados son los que codifican para la proteína precursora de amiloide (PPA) ^(1,10), la proteína presenilina 1 (PS-1) ^(1, 10) y la proteína presenilina 2 (PS-2) ^(1, 10).

Además, el genotipo de apilipoproteína E4 (ApoE4) es un factor de riesgo que muestra una correlación alta con el desarrollo de EA. ApoE4 aparentemente influye tanto en la formación del depósito de β A, como en la formación de NFT. Un elemento común para la EA familiar y esporádica es la acumulación de β A. Debido a esto se propuso la hipótesis de la cascada del amiloide, la cual establece que la producción excesiva de β A es la causa primaria de la enfermedad. ^(2, 4, 11)

2.1.1. Marco teórico

En Noviembre de 1906, el alemán Alois Alzheimer presentó en una reunión de psiquiatría el tema "Una enfermedad característica de la corteza cerebral". En ella describió a una paciente llamada Auguste D., una mujer de 51 años de edad, procedente de Frankfurt que presentaba pérdida de memoria, desorientación, afasia, apraxia, agnosia, parafasia y manía persecutoria que había fallecido en abril de 1906, que fue cuando se realizó el examen neuropatológico del cerebro y se relacionó con el trastorno que presentaba esta mujer. ⁽¹²⁾

Los resultados de la autopsia evidenciaron la existencia de atrofia generalizada y arteriosclerosis; así se encontraron, por primera vez en la historia de la neuropatología, NFT y depósitos de sustancia amiloidea. ⁽¹⁾



Cuatro años después, en 1910, la enfermedad descrita por A. Alzheimer se denominó demencia presenil, quedando definida para los casos de demencia anterior a los 50 años de edad. Sin embargo, el aumento de la expectativa de vida hizo que aparecieran estas manifestaciones en la población más vieja. ^(1, 3)

En la década de los setenta la EA empezó a cobrar interés. Hoy día se sabe que la degeneración neurofibrilar y las placas seniles son lesiones propias de la ancianidad y que la EA las comparte con otras alteraciones. Actualmente, la longevidad o la disminución de la mortalidad han hecho que se presente una alta prevalencia e incidencia. ^(1, 2)

El concepto de demencia como diagnóstico médico se atribuye a Philippe Pinel (1809), quien la definió como “*abolition de la pensée*”. Emil Kraepelin (1919), dijo que la causa más frecuente eran las enfermedades vasculares y las clasificó en tres categorías:

1. Demencia precoz (a la cual Bleuler, en 1950, rebautizó como esquizofrenia). ⁽³⁾
2. Demencia presenil o EA. ⁽³⁾
3. Desórdenes maniaco depresivos de la edad avanzada o demencia senil. ⁽³⁾

El término senilidad fue introducido por Pitágoras, definiéndola como el estudio de las dos últimas épocas de la vida (entre las edades de 63 y 81 años), cuando el sistema retorna a la etapa infantil. ^(3, 13)

Durante las décadas siguientes se asumió que la enfermedad vascular responsable de la demencia de edad avanzada era la arteriosclerosis de la carótida interna. Por muchos años se pensó que la estenosis cervical de las arterias carótidas internas producía insuficiente riego sanguíneo de los lóbulos frontales y que ésta sería la causa del deterioro mental en la edad avanzada o senil. Los estudios del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y del metabolismo



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

cerebral por tomografía por emisión de positrones (PET) han demostrado que el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral no están alterados en personas cuya demencia se considera de origen vascular (Figura 2).^(1, 3, 13)

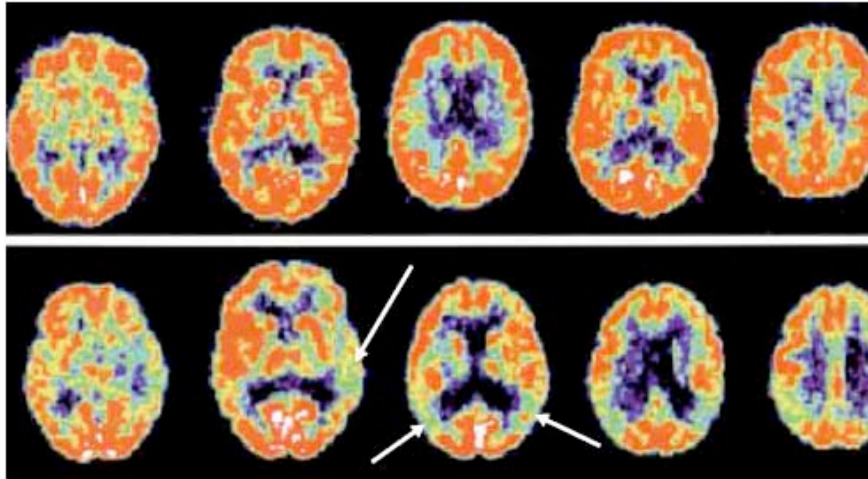


Figura 2. Estudios de metabolismo cerebral, PET.⁽¹³⁾

Por otro lado, los estudios de neuroimagen tales como tomografía axial computarizada (TAC) (Figura 3a), resonancia magnética de cráneo (RM) (Figura 3b), resonancia magnética funcional (RMf) (Figura 3c), y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) (Figura 4) muestran lesiones cerebrales permitiendo el diagnóstico preciso de los diversos síndromes demenciales.^(1, 3, 13)

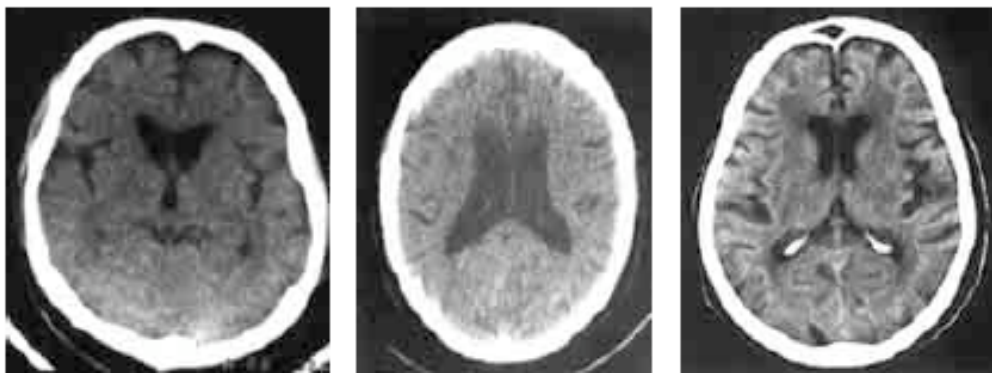


Figura 3A. Tomografía computarizada simple, la cual muestra atrofia cortico-subcortical. Dilatación ventricular compensatoria y disminución del volumen cerebral.⁽¹³⁾

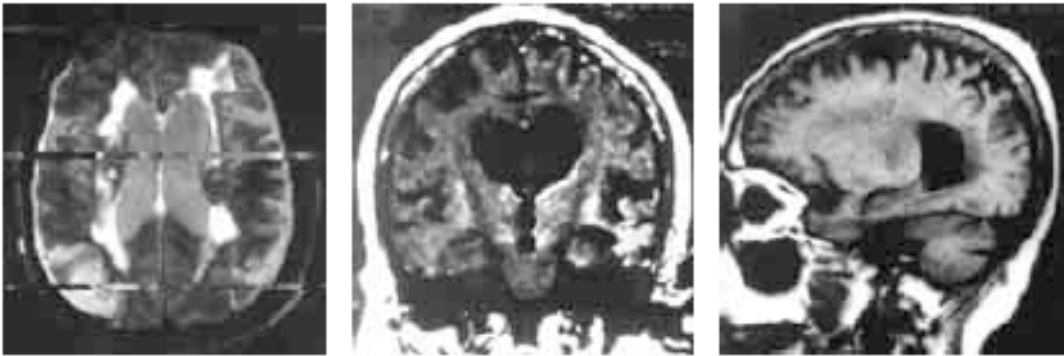


Figura 3B. Resonancia magnética nuclear de cráneo. La primera imagen corte axial T2, la cual muestra atrofia cerebral, dilatación ventricular y áreas periventriculares de leucoaraiosis. La segunda imagen, corte coronal, muestra atrofia de ambos hipocampos y de la región infero-lateral de los lóbulos temporales, además de disminución importante del volumen cerebral. La tercera imagen, corte sagital, muestra atrofia cerebral, disminución del hipocampo derecho y del volumen cerebral. ⁽¹³⁾

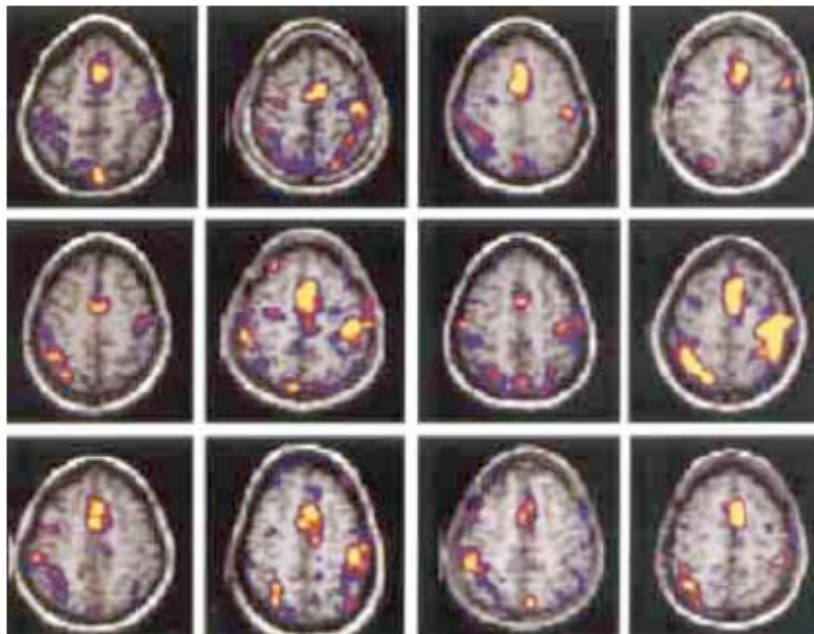


Figura 3C. Resonancia magnética funcional, la cual muestra distintas áreas comprometidas en funciones específicas de integración cortical. Se observa atrofia cerebral y áreas de pérdida de actividad cortical. ⁽¹³⁾

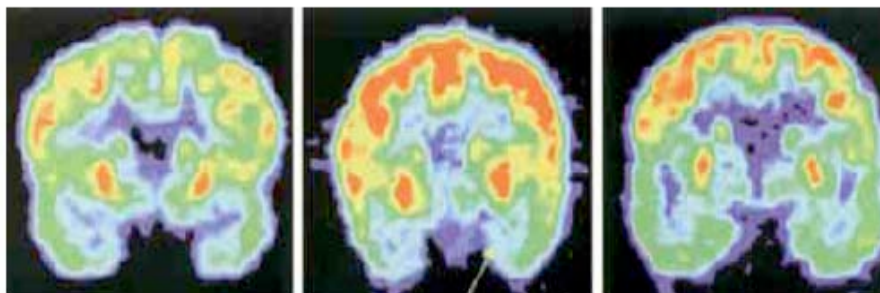


Figura 4. SPECT, cerebral en corte coronal, el cual muestra disminución bilateral de la perfusión cerebral predominantemente en las regiones temporales. ⁽¹³⁾

2.1.2. Memoria

La memoria humana es la función cerebral que resulta de conexiones sinápticas entre neuronas por las que el ser humano puede retener experiencias pasadas. Los recuerdos se crean cuando las neuronas integradas en un circuito refuerzan la intensidad de las sinapsis.⁽¹⁴⁾

Estas experiencias, según el alcance temporal con el que se correspondan, se clasifican, convencionalmente, en memoria a corto plazo (MCP) (consecuencia de la simple excitación de la sinapsis para reforzarla o sensibilizarla transitoriamente) y memoria a largo plazo (MLP) (consecuencia de un reforzamiento permanente de la sinapsis gracias a la activación de ciertos genes y a la síntesis de las proteínas correspondientes).^(6, 15)

En la transformación de una MCP a una MLP a los pocos minutos de una determinada experiencia, es necesaria la síntesis cerebral de nuevas proteínas para que el recuerdo permanezca a largo plazo.⁽⁶⁾

Determinados estados psicológicos, como por ejemplo la hipnosis, multiplican la memoria; asimismo, algunas sustancias, como las anfetaminas, acentúan algunos tipos de memoria:⁽¹⁵⁾

- Memorias sensoriales.⁽¹⁵⁾
- Memoria operativa.⁽¹⁵⁾
- MLP.⁽¹⁵⁾
- Memoria procedimental (Implícita).⁽¹⁵⁾
- Memoria Declarativa (Explícita).⁽¹⁵⁾



2.1.2.1. Hipocampo

Una de las estructuras cerebrales involucradas en la memoria es el hipocampo. La *formación hipocampal* está situada en la superficie media del lóbulo temporal, recibe información de la corteza, y a su vez envía señales neuronales al hipotálamo y al área septal a través del *fórnix*. La principal función del hipocampo es la de la consolidación de la memoria y el aprendizaje. Una lesión en esta zona produce amnesia *anterógrada*, sin afectar al aprendizaje de nuevas capacidades o habilidades (Figura 5).^(8, 16)

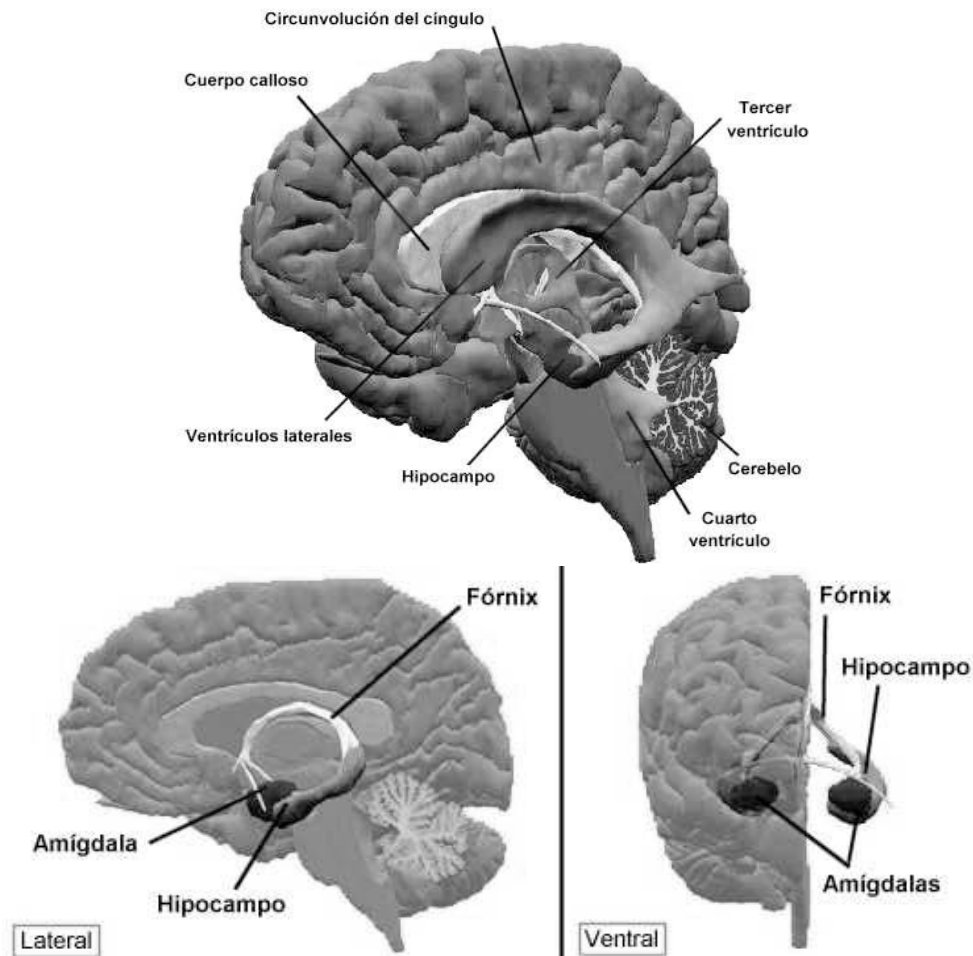


Figura 5. Cerebro humano.⁽¹⁶⁾

2.1.3. Demencia

Demencia es el término que se utiliza para designar un conjunto de síntomas originados por diferentes enfermedades. Implica un deterioro global de las funciones del lenguaje, incapacidad para pensar y razonar en abstracto, cambios en la personalidad, inestabilidad emocional, entre otras. Puede afectar a personas de cualquier edad aunque es probable que se presente en personas de edad avanzada. ^(4, 6)

Característicamente, ésta alteración cognitiva provoca incapacidad para la realización de las actividades de la vida diaria. Los déficits cognitivos pueden afectar a cualquiera de las funciones cerebrales particularmente las áreas de la memoria, el lenguaje (afasia), la atención, las habilidades visuoconstructivas, las praxias y las funciones ejecutivas como la resolución de problemas o la inhibición de respuestas. Durante la evolución de la enfermedad se puede observar pérdida de orientación tanto espacio-temporal como de identidad. La demencia puede ser reversible o irreversible según el origen etiológico del desorden. ⁽⁴⁾

Los dementes según avanza la enfermedad pueden mostrar también rasgos sicóticos, depresivos y delirios. Dentro de los síntomas conductuales los primeros hallazgos consisten en cambios de personalidad o de conducta leves que posteriormente se hacen más evidentes con cuadros de delirio o alucinaciones. ^(4, 6)

La demencia puede afectar el lenguaje, la comprensión, habilidades motoras, MCP, la capacidad de identificar elementos de uso cotidiano, el tiempo de reacción, rasgos de la personalidad y funciones ejecutivas (Figura 6). ^(4, 17)



Aunque la alteración de la memoria pueda, en una minoría de casos, no ser un síntoma inicialmente dominante, es la alteración típica de la actividad cognitiva en las demencias, sobre todo para la más frecuente que es la EA, y su presencia es condición esencial para considerar sus causas, orígenes y diagnóstico. ⁽⁵⁾

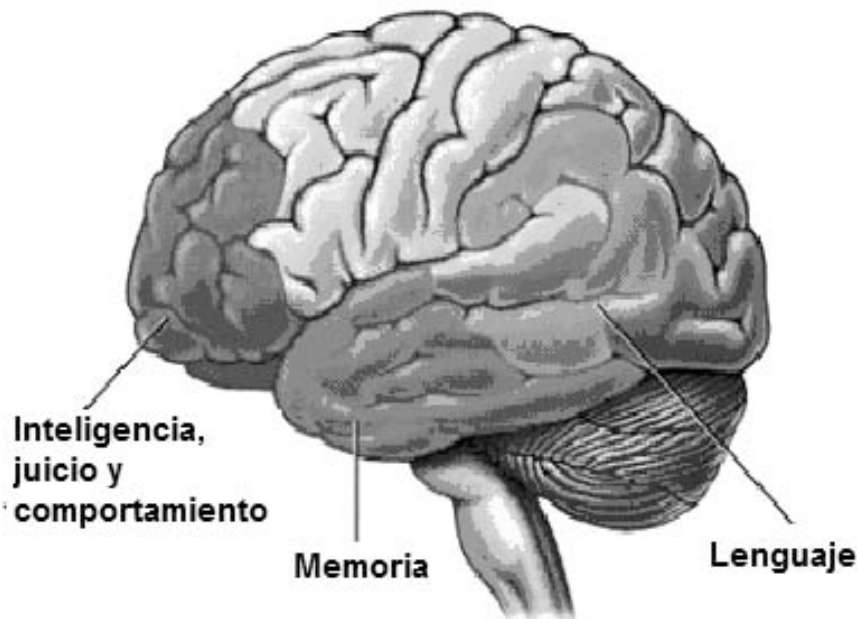


Figura 6. Áreas del cerebro afectadas por la demencia. ⁽¹⁷⁾

2.2. Origen y Causas

El origen es una parte muy importante para resolver el enigma de la EA, teniendo así: factores genéticos, ambientales y estilos de vida que se interrelacionan para que empiece un proceso de enfermedad. Es claro que el desarrollo de la EA es una cascada compleja de situaciones que ocurren durante varios años dentro del cerebro, probablemente como resultado de dicha interrelación. ⁽¹⁾

En los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares responsables de las enfermedades neurodegenerativas. Los

primeros avances fueron asociados a la purificación e identificación de las proteínas que forman los agregados aberrantes, mediante técnicas bioquímicas y de biología molecular. Así se descubrió la contribución de la proteína del prión, de la PPA y de la proteína τ .⁽¹⁾

La población envejece aceleradamente en los países desarrollados y cinco de cada cien personas mayores de 65 años sufren algún tipo de demencia. Este porcentaje aumenta progresivamente con la edad, superando el 20% en los individuos mayores de 80 años. Todos aquellos casos por encima de los 65 años, con demencia se engloban dentro de lo que se conoce como demencia senil tipo Alzheimer (DSTA), ya que el substrato morfológico puede ser diferente. De todas maneras, se acepta como definición dos grupos de EA según la edad de inicio del cuadro clínico:^(1, 18, 19, 20)

- Forma presenil o temprana (EA de inicio precoz): generalmente con agregación familiar; comienza antes de los 65 años de edad y constituye del 5 al 10% de todos los casos.^(19,20, 21)
- Forma senil o tardía (EA de inicio tardío): aparece después de los 65 años de edad; en su mayor parte esporádica, y representa entre el 90 y 95% de todos los casos.^(19,20)

Aún así, se discute si la EA de inicio precoz o la de inicio tardío se deben considerar como la misma enfermedad, aunque morfológicamente no presentan diferencias. En las formas familiares se han identificado diferentes genes cuyas mutaciones conducen a la acumulación del péptido βA involucrado en la fisiopatogenia de la enfermedad. Los genes descritos hasta el momento asociados como factor causal de la EA son los siguientes:^(1,18,22)

- Gen de la PPA, localizado en el cromosoma 21.^(18, 22)
- Gen de la PS1, localizado en el cromosoma 14.^(1, 22)



- Gen de la PS2, localizado en el cromosoma 1. ^(1, 22)

Por otro lado, se ha descrito que el alelo 4 de la apolipoproteína E (ApoE), localizado en el cromosoma 19, es un potente factor de susceptibilidad para el desarrollo de la EA en la forma esporádica. ^(1, 19, 23)

Estudios genéticos realizados en familias afectadas de la forma hereditaria de la EA han demostrado que las mutaciones en PPA, PS1 y PS2 son suficientes para provocar la enfermedad. Dichas mutaciones resultan en una mayor producción de β A y han supuesto la confirmación de la "hipótesis del amiloide" que sostiene que la sobreproducción y/o la agregación de β A es la causa principal de la EA. Sin embargo, sigue sin conocerse cuáles son los efectos intracelulares responsables de las disfunciones y muerte neuronal. ^(1, 18, 24)

Hipótesis del β A y EA

Las placas de amiloide contienen productos del procesamiento de la PPA, que tienden a agregarse formando sábanas β -plegada, que son tóxicas. La PPA es una proteína de membrana con una región extracelular de gran tamaño, un dominio transmembrana único y una región citoplasmática pequeña (Figura 7A). Aunque se desconoce su función con certeza, se piensa que podría actuar como un factor de crecimiento. La isoforma que se encuentra en el sistema nervioso contiene sitios de unión a heparina y a Cu^{+2} . Este último podría regular la dimerización o el procesamiento proteolítico de la PPA, o bien podría fungir como un transportador de metales. ⁽²⁵⁾

El péptido β A se origina de la proteólisis regulada de la PPA por un sistema de proteasas denominadas "secretasas". El primer corte es realizado por la secretasa- α o β (asociado a la generación de péptido no amiloidogénico o amiloidogénico respectivamente),



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

liberándose una PPA soluble de gran tamaño, que contiene la mayor parte de la porción extracelular, y dejando la región C-terminal unida. Esta parte es cortada por la γ -secretasa (Figura 7B).^(2, 25, 26)

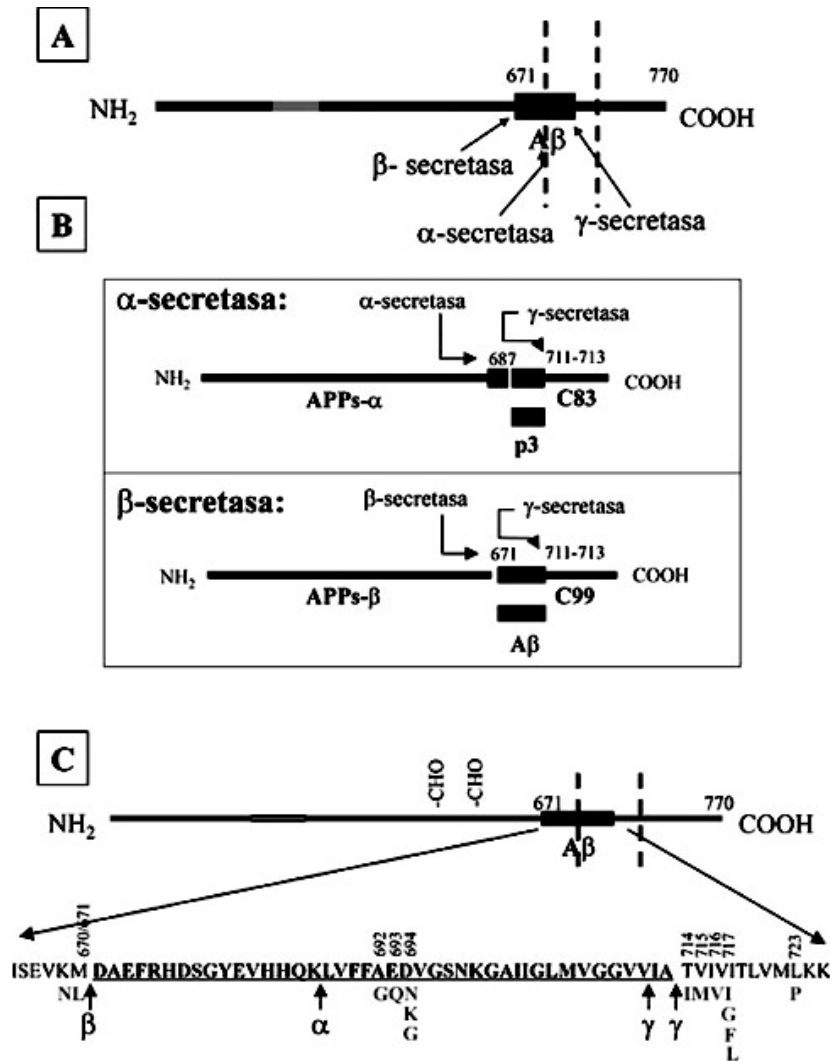


Figura 7. La Proteína Precursora del Amiloide. **A.** Estructura de la Proteína Precursora del Amiloide (PPA). **B.** Sitios de corte de las secretasas α , β y γ y su relación al dominio transmembrana. Se muestran los fragmentos obtenidos por el procesamiento proteolítico. **C.** Mutaciones en PPA asociadas a la Enfermedad de Alzheimer. Los cambios de los aminoácidos en la cadena polipeptídica se indican con letras bajo la secuencia normal. Se indica en forma numérica su posición en la cadena. La secuencia correspondiente al β A1-42 está subrayada.²⁶⁾



Varias mutaciones del PPA se concentran en las regiones de corte de las secretasas, favoreciendo la generación de péptido β A y su agregación posterior (Figura 7C). Si bien la identidad de la γ -secretasa no está totalmente definida, con alta probabilidad parece corresponder a la presenilina, se ha determinado experimentalmente, que con estas mutaciones aumenta la producción de β A, y que los animales que carecen de presenilina tienen una producción disminuida del mismo. ^(22, 26)

Papel fisiológico del péptido β A

A pesar del papel aparentemente negativo que presenta el β A en la EA, éste péptido participa, de una forma que no ha sido explicada con exactitud en varias funciones celulares normales, por ejemplo:

1. Ejerce una función autócrina y estimula la proliferación celular. ^(18, 25)
2. Promueve la adhesión celular y protege a las neuronas contra daño oxidativo. ^(23, 25)
3. El péptido β A puede interferir en procesos de señalización, vía proteínas G31 e incrementar la actividad de la MAP cinasa. ^(22, 25)
4. En concentraciones fisiológicas puede actuar como factor neurotrófico y neuroprotector. ^(25,27)
5. Se ha planteado que es un regulador fisiológico de la función de canales iónicos (K^+ , Ca^{2+}) en neuronas y que es secretado por algunas de éstas células en respuesta a la actividad neuronal para regular negativamente la transmisión sináptica excitadora. ^(25, 28)
6. Se ha propuesto que los depósitos de β A puedan atrapar iones metálicos potencialmente peligrosos. ^(23, 25)



7. Concentraciones nanomolares del péptido pueden bloquear la apoptosis neuronal provocada por la ausencia de factores tróficos. ⁽²⁵⁾

El β A posee una alta afinidad por Cu^{2+} y Zn^{2+} y también puede catalizar la dismutación del radical superóxido (O^{2-}) a H_2O_2 , actuando entonces como antioxidante. Se han detectado depósitos de β A en cerebros humanos después de daño traumático, y se sabe que tanto el péptido 1-40, pero especialmente el 1-42, aumentan su concentración en el fluido cerebroespinal durante la primera semana que sigue a un traumatismo cráneo-encefálico. ^(25, 29)

Algunos grupos de estudio han mostrado que el número de placas de β A y de NFT en la corteza cerebral están correlacionadas inversamente con el estrés oxidativo, por lo que cuando la concentración del β A se incrementa, el daño citoplásmico disminuye. ⁽²⁸⁾

A pesar de que se han aislado oligómeros solubles del β A tanto de cerebros normales como de cerebros afectados por la EA; los niveles del péptido soluble suelen ser mayores en pacientes con esta enfermedad que en sujetos normales, siendo mayor la proporción del péptido 1-42 que la del péptido 1-40. ⁽²⁸⁾

El péptido 1-42 es menos soluble que las otras isoformas del péptido, desarrolla fibrillas mucho más rápido y promueve la agregación de formas más pequeñas como la 1-40. ⁽²⁸⁾

Por otra parte, mediante la utilización de ensayos *in vitro* se sabe que los péptidos que contienen al fragmento hidrofóbico (GAIIGLM) forman lentamente agregados estables y se transforman en neurotóxicos después de un proceso de incubación. ^(27, 28)



El fragmento 25-35 (GSNKGAIIGLM), descrito como la parte más tóxica del péptido, se agrega rápidamente y es neurotóxico de forma inmediata. ⁽²⁸⁾

Estos estudios han demostrado que es necesaria la transición del péptido de una forma soluble monomérica a una insoluble o fibrilar para que sean tóxicos a la célula y que esto es el resultado de un cambio al azar en su estructura secundaria y α -hélice a una de lámina β . ^(23, 28)

Los monómeros y dímeros del β A no son tóxicos para las células, mientras que oligómeros agregados de bajo peso molecular llamados protofibrillas sí lo son. ⁽²⁷⁾

Así en la EA parecen jugar un importante papel por una parte el péptido β A y aquellas proteínas que le generan y facilitan su agregación, y por otra parte, la proteína τ es un componente fundamental, tanto aquellas proteínas que modifican como aquellas moléculas que permiten su agregación. La posible relación entre el péptido β A y la proteína τ se indican en la Figura 8. ^(30, 31)

Inflamación y daño oxidativo en la EA

La generación de radicales de oxígeno es un proceso normal que se asocia a la respiración mitocondrial o como parte de la respuesta inmune. Hay situaciones en las que los mecanismos de defensa pierden su eficiencia, como en el envejecimiento o la generación de radicales libres aumenta (Figura 9), como en procesos inflamatorios o en alteraciones vasculares. ^(19, 32)



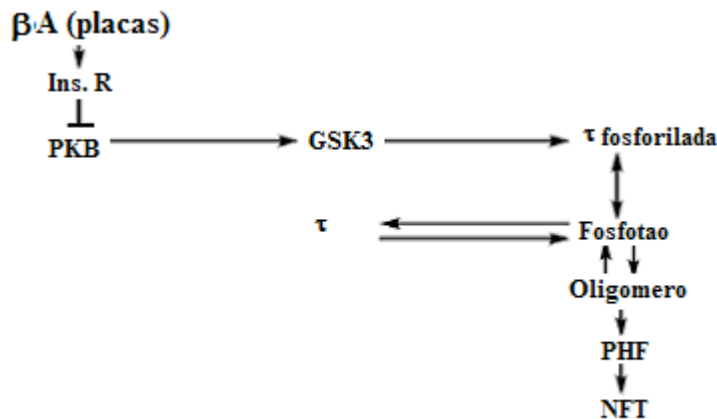


Figura 8. Posible mecanismo que sugiere la implicación primero de βA y después de τ en la formación de ovillos neurofibrilares (NFT) relacionados con la demencia en la EA. ⁽³⁰⁾

El estrés oxidativo es especialmente importante en el sistema nervioso central (SNC) debido a que el cerebro tiene un contenido alto de lípidos, incluyendo muchos ácidos grasos poli-insaturados factibles de ser oxidados, por ello es un órgano con un consumo de oxígeno muy alto. El estrés oxidativo parece jugar un papel importante en la EA aunque aún se discute si es un mecanismo causal o sólo estaría envuelto en la propagación del daño. El óxido nítrico (NO), especialmente si está en cantidades grandes, se combina con el anión superóxido (O_2^-), formando peroxinitrito ($ONOO^-$), determinando estrés oxidativo y nitrosativo, asociado a daño mitocondrial. ^(19, 22, 32, 33)

La disfunción mitocondrial, con el consiguiente déficit energético (el βA bloquea el complejo respiratorio I, disminuyendo el ATP) podría contribuir a la alteración de la remoción de los agregados de βA y a la disfunción neuronal, afectando la actividad de los canales iónicos y transportadores, la neurotransmisión, y el transporte neuronal. ^(23, 28)

El estrés oxidativo secundario a la disfunción mitocondrial se observa en etapas tempranas de la EA, y podría depender de daño directo o indirecto por el βA .

Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

Recientemente, se ha descrito la interacción del β A con un ligando mitocondrial, la deshidrogenasa β A-de unión a alcohol (ABAD). La ABAD está incrementada en las neuronas en los pacientes con EA y funcionalmente se le ha asociado a muerte celular.^(24,34,35)

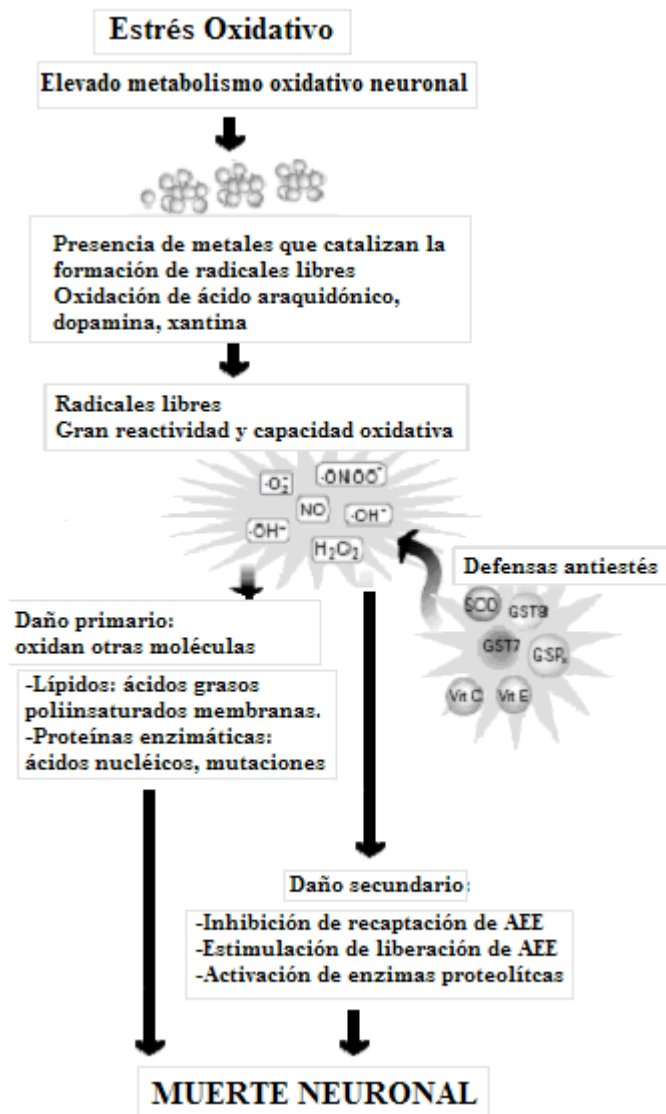


Figura 9. Esquema ilustrativo de la teoría de estrés oxidativo.⁽³²⁾

La asociación de la inflamación con la EA se planteó a fines de los años 80 y desde entonces se han identificado mediadores de inflamación como interleucinas, IL-1 β e IL-6, y



el factor de necrosis tumoral ($\text{TNF}\alpha$).⁽³⁶⁾ Por otro lado, estudios epidemiológicos mostraron que el tratamiento crónico con anti-inflamatorios no esteroideos disminuía la incidencia de EA, aunque esto no se ha confirmado en protocolos clínicos realizados con distintos anti-inflamatorios.^(32, 33)

La microglía activada y los astrocitos son los generadores principales de factores pro-inflamatorios, aunque, también, las neuronas secretan citocinas en forma constitutiva. El βA activaría a la microglía, ya sea iniciando la fagocitosis e induciendo daño sobre neuronas vecinas en forma directa, o agrediéndolas indirectamente, al liberar citocinas inflamatorias, óxido nítrico y otras neurotoxinas capaces de dañar neuronas cercanas. Esto podría autopropagar el proceso inflamatorio en caso de que fallen los mecanismos de regulación normales ejercidos por los astrocitos y las neuronas.^(19, 34)

El cerebro es particularmente vulnerable al estrés oxidativo ya que presenta una elevada tasa metabólica derivada de la glucosa, posee niveles muy bajos de defensas antioxidantes, contiene altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados, que son posible blanco de peroxidación lipídica, y además es rico en actividades enzimáticas relacionadas con metales de transición, los cuales pueden catalizar la formación de radicales libres.^(19, 22, 28)

Aunque el mecanismo por el cual el βA genera radicales libres en la EA no se conoce, se ha definido que estas especies reactivas causan peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas y pérdida de integridad de la membrana. Esto trae como consecuencia la inhibición de ATPasas, pérdida de la homeostasis del Ca^{2+} , inhibición del sistema de captura



de glutamato dependiente de sodio en células gliales, alteración de vías de señalización, activación de factores transcripcionales y finalmente apoptosis. ^(23, 24, 32)

Las evidencias que indican que la citotoxicidad del β A es mediada a través de radicales libres son variadas:

- Concentraciones micromolares de β A provocan un aumento en los niveles de H_2O_2 en células en cultivo, la presencia de catalasas previene la toxicidad del péptido. ^(28,35)
- Células seleccionadas por su resistencia al β A son también altamente resistentes al efecto del H_2O_2 y contienen altos niveles de glutamato. ^(19, 34)

Ovillos Neurofibrilares (NFT): proteína τ y Enfermedad de Alzheimer

Los NFT están formados por filamentos helicoidales pareados, compuestos principalmente de la proteína asociada a microtúbulos τ hiperfosforilada de manera anormal. En las neuronas, τ normalmente estabiliza los microtúbulos, siendo esencial para el transporte axonal y por ende, para la función neuronal. La agregación de τ reduce su habilidad para estabilizar los microtúbulos, y llevaría eventualmente a la muerte neuronal. Su aparición es un evento relativamente temprano en la EA (Figura 10). ^(11, 33, 37)

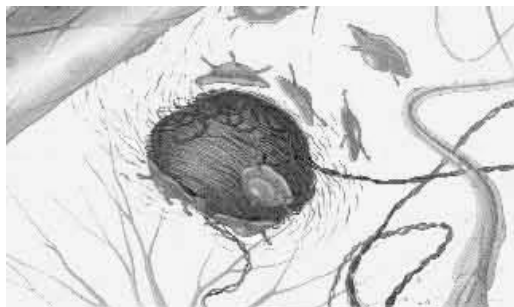


Figura 10. Estos ovillos están conformados por una proteína del citoesqueleto modificada (la proteína τ) y distorsionan la arquitectura de los neurotúbulos y microfilamentos a tal punto de impedir el flujo axonal. Tanto las placas como los ovillos no son exclusivos de la EA, pues es común que un cerebro geronte también contenga placas y ovillos aunque en cantidad inferior. Por lo tanto la distinción entre EA y envejecimiento normal es una cuestión cuantitativa más que cualitativa y de aparición a edad más temprana. Además de las placas y los ovillos se observan amiloide perivascular y depósitos de lipofuscina. ⁽³⁷⁾

La asociación mecanicista entre las placas seniles y los NFT se ha mantenido como una incógnita por muchos años, aunque existía evidencia que el depósito de β A fibrilar inducía la fosforilación de τ seguida de la neurodegeneración progresiva de los procesos neuronales. Hoy se conoce que β A es capaz de activar a cinasas capaces de fosforilar τ , tales como GSK-3 β y CDK-5. Se describe además, una actividad de CDK-5 aumentada en varias enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA, y también que la inhibición farmacológica de CDK-5 atenúa la neurotoxicidad de β A. ^(11, 37)

Además, la neurotoxicidad inducida por β A se asocia a la activación mantenida de proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). En conjunto, estos resultados indican que τ tiene un papel clave en la generación de neuritas distróficas en respuesta al β A. Recientemente, se mostró que la presencia de τ es esencial para la neurotoxicidad inducida por β A, de tal manera que, en animales transgénicos sin τ , las neuronas hipocampales no degeneraban cuando eran tratadas con β A, mientras la neurotoxicidad era restaurada al reexpresar τ (Figura 11). ^(33, 37, 38)

Envejecimiento y EA

La edad no es el factor de riesgo más importante para la EA. La prevalencia de esta demencia aumenta en forma exponencial en la población de individuos mayores de 75 años (Figura 12). Este dato no es bajo, y deberíamos tenerlo permanentemente en cuenta si queremos entender los procesos biológicos subyacentes a la EA, ya que existe una similitud importante entre la EA y algunas alteraciones asociadas al envejecimiento. Se ha descrito que citocinas pro inflamatorias como IL-6 y TNF α o sus receptores, aumentan con la edad. ^(21, 38)



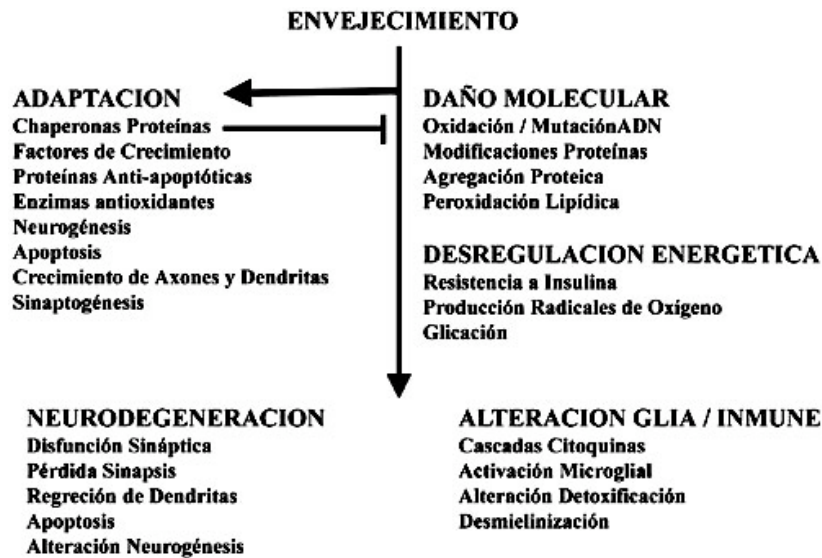


Figura 12. Cambios del SNC en el Envejecimiento. ⁽³⁸⁾

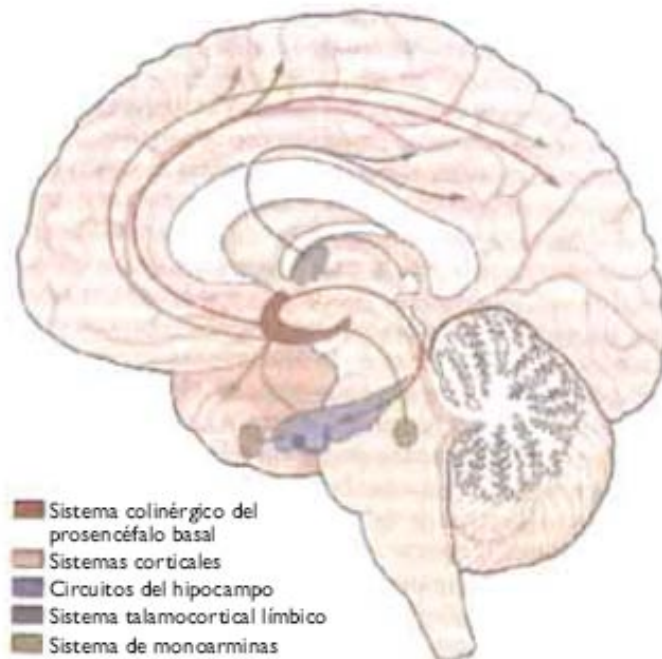


Figura 13. En los análisis morfológicos y neuroquímicos se han identificado que varios sistemas neuronales específicos son vulnerables en el envejecimiento acelerado o en la EA. Muchas neuronas neocorticales especialmente las de la corteza de asociación están afectadas. ⁽³⁹⁾

4. Pérdida de arborizaciones y espinas dendríticas. Reducción del número y funcionalidad de sinápsis corticales. ⁽⁷⁾

5. Acúmulo de gránulos de lipofuscina en el citoplasma neuronal. Aparición de organelos granulovacuolares en el citoplasma y las dendritas del hipocampo y neocorteza.
6. NFT que reemplazan el citoesqueleto neuronal degenerado. Cuerpos amiláceos esferoides intra-astrocíticos, subpiales y subependimarios. ^(2, 39)
7. Cambios bioquímicos:
 - a. Aumento de DNA (proliferación glial); descenso del contenido de proteínas. ⁽³⁸⁾
 - b. Descenso no selectivo ni específico de acetilcolina (ACh), dopamina (DA), noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), ácido gamma aminobutírico (GABA) y neuropeptidos tanto hipofisarios como en la corteza cerebral y otras áreas del tallo cerebral. ⁽³⁸⁾
 - c. Alteraciones de enzimas que sintetizan o degradan los neurotransmisores, neuropeptidos y neuromoduladores. ⁽³⁸⁾

Tau y GSK-3 β en la patogénesis de la EA

Son numerosas las evidencias de que τ y modificadores de ésta como la GSK-3 β median intracelularmente la disfunción neuronal secundaria a la toxicidad del β A. Entre las evidencias de que τ es un mediador intracelular clave en la patogénesis de la EA encontramos: ⁽³¹⁾

- El patrón espacio-temporal de aparición de los NFT coincide con los de muerte neuronal y sintomatología. ^(31, 33)
- Numerosas mutaciones en τ que son responsables de la demencia frontotemporal asociada al cromosoma 17, tratándose de una demencia similar a la EA en sintomatología, neuropatología y zonas cerebrales afectadas. El hallazgo de estas



mutaciones demuestra que alteraciones en τ son capaces de inducir neurodegeneración al ser un mediador secundario a la deposición de amiloide. ^(11, 37)

Se encontraron también, evidencias de que GSK-3 β participa en la etiología de la EA:

- En la mayoría de los sitios que están hiperfosforilados y se acumula en neuronas “preovillos”. ^(31, 37)
- La toxicidad de β A sobre neuronas en cultivo es mediada por GSK-3 β . ⁽³¹⁾
- GSK-3 β interacciona directamente con PS-1 y las mutaciones en PS-1 aumentan esta asociación y la fosforilación de τ . ⁽³¹⁾

Alteraciones sinápticas en la EA

La característica cognitiva de la EA es la incapacidad de aprender información nueva. Por muchos años, la demencia se atribuyó a la muerte celular, donde la transmisión y densidad sináptica en sinapsis colinérgicas están disminuidas en estos pacientes. Sin embargo, la pérdida temprana de la memoria también podría deberse a una falla sináptica causada por oligómeros de β A. Se observan alteraciones en el fenómeno de potenciación de larga duración (LTP), un paradigma experimental de plasticidad sináptica, cuando las neuronas no han muerto. ^(41, 42) Los síntomas tempranos parecen correlacionarse con la disfunción de sinapsis colinérgicas y glutamatérgicas. ⁽⁴²⁾

Esta disfunción ocurriría antes de la formación de placas de β A. De hecho, en modelos transgénicos con una expresión aumentada de PPA, existe evidencia bioquímica y electrofisiológica de alteraciones sinápticas, incluyendo una disminución del LTP antes de observar agregados de β A, y con efectos dependientes del envejecimiento de los animales. ^(28,42)



La inyección de péptidos βA también, es capaz de alterar la transmisión sináptica y la MCP y podría desencadenar una liberación excesiva de aminoácidos excitadores como el glutamato desde las células gliales, los que dañarían a las neuronas cercanas por excitotoxicidad. ^(22, 27)

La activación exagerada de receptores glutamatérgicos del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) produce un incremento del Ca^{2+} intracelular, y resulta en la activación de la oxido nítrico sintasa neuronal (nNOS), favoreciendo el daño oxidativo. ⁽²⁸⁾

2.2.1. Factores de riesgo

Historia familiar

Los antecedentes familiares positivos de un enfermo que padece EA deben de ser en primer grado (padres o hermanos). ^(27, 32)

Edad

La edad es un factor de riesgo en la EA genética como en la esporádica. Conforme pasa el tiempo, la prevalencia se duplica aproximadamente cada cinco años. El constante envejecimiento de la población representa un número creciente de personas en riesgo de contraer la EA. ⁽³⁸⁾

La influencia de historia familiar positiva depende de la edad del paciente. El riesgo es del 5% hasta los 70 años, de 16% hasta los 80 y 33% hasta los 90 años. ⁽³⁸⁾

Género

La prevalencia por tradición de la EA es mayor en las mujeres que en los hombres ya que las mujeres vivían más una vez desarrollada la enfermedad, estudios de incidencia, confirman esta preferencia. ^(43, 44)



Atribuyendo, ésta situación a la deficiencia estrogénica, así como la respuesta a fármacos anticolinesterásicos y neuropatológicas entre mujeres y hombres. ^(43, 44)

El grado de escolaridad no influye aunque, si parece que el “status” ApoE ϵ 4 positivo es más frecuente entre las mujeres. ^(27, 44)

Ahora que el metabolismo del colesterol está cobrando importancia en la patogenia de la EA porque un factor de transcripción del mismo está ligado a proteasas, las diferencias entre hombre y mujer en cuanto a frecuencia de esta enfermedad podrían también radicar en el distinto metabolismo lipídico que hay entre uno y otro. ^(43, 44)

Factores de riesgo genéticos

Se han descrito algunos factores de riesgo genético que pueden facilitar el desarrollo de la enfermedad (Figura 14). ⁽²⁾

Gen de ApoE

El factor de riesgo más analizado es el gen de la ApoE (transportador de colesterol). El colesterol se localiza en determinadas regiones de la membrana celular, en donde se llevan a cabo procesos de transducción de señales. ⁽⁴⁵⁾ En estas regiones puede anclarse también la PPA. Se ha descrito que el colesterol puede disminuir la actividad de la secretasa α y aumentar las actividades de las secretasas β y γ . Como consecuencia de ello, puede aumentar la proporción de β A. El alelo ϵ 4 del gen ApoE es un factor de riesgo para la EA. ⁽⁴⁵⁾ Esta isoforma de ApoE difiere en su modo de asociación con β A si se compara con los otros dos alelos ϵ 2 y ϵ 3. Se sugiere que las uniones de las diversas formas de ApoE con β A correspondientes a los alelos ϵ 2 y ϵ 3 pueden prevenir el efecto tóxico de β A, algo que no sucede con ApoE ϵ 4. ⁽⁴⁵⁾



Por otra parte, en condiciones patológicas, se ha descrito el desarrollo de agregados de τ en localizaciones específicas a lo largo de la EA. Se ha sugerido que la agregación aberrante comienza en las regiones transentorrinal y entorrinal, observándose posteriormente en el hipocampo y en las células de la corteza. En la tabla 1 se resumen los datos esenciales al respecto. ⁽³⁸⁾

Tabla 1. El alelo ApoE $\epsilon 4$ es el factor de riesgo genético mayor conocido hasta ahora de la EA de inicio tardío (después de los 65 años). ⁽²⁷⁾

El alelo ApoE $\epsilon 4$ es el factor de riesgo genético mayor conocido hasta ahora de la enfermedad de Alzheimer (después de los 65 años).

- El gen se sitúa en el cromosoma 19q.
- Está sobre expresado en los pacientes con EA.
- Aparece en el 32-58% de los casos. Hay enfermos que no tienen el alelo $\epsilon 4$.
- Ser portador del alelo $\epsilon 4$ aumenta de dos a cinco veces el riesgo de EA.
- Anticipa la edad de aparición de los síntomas.
- Se puede ser homocigoto $\epsilon 4/\epsilon 4$ y no padecer EA.
- El alelo $\epsilon 2$ es el factor de protección de esta enfermedad.

Dentro de los efectos biológicos de la ApoE se encuentra que favorece la mielinización, el depósito de βA y modifica la plasticidad neuronal. ⁽⁴⁵⁾



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

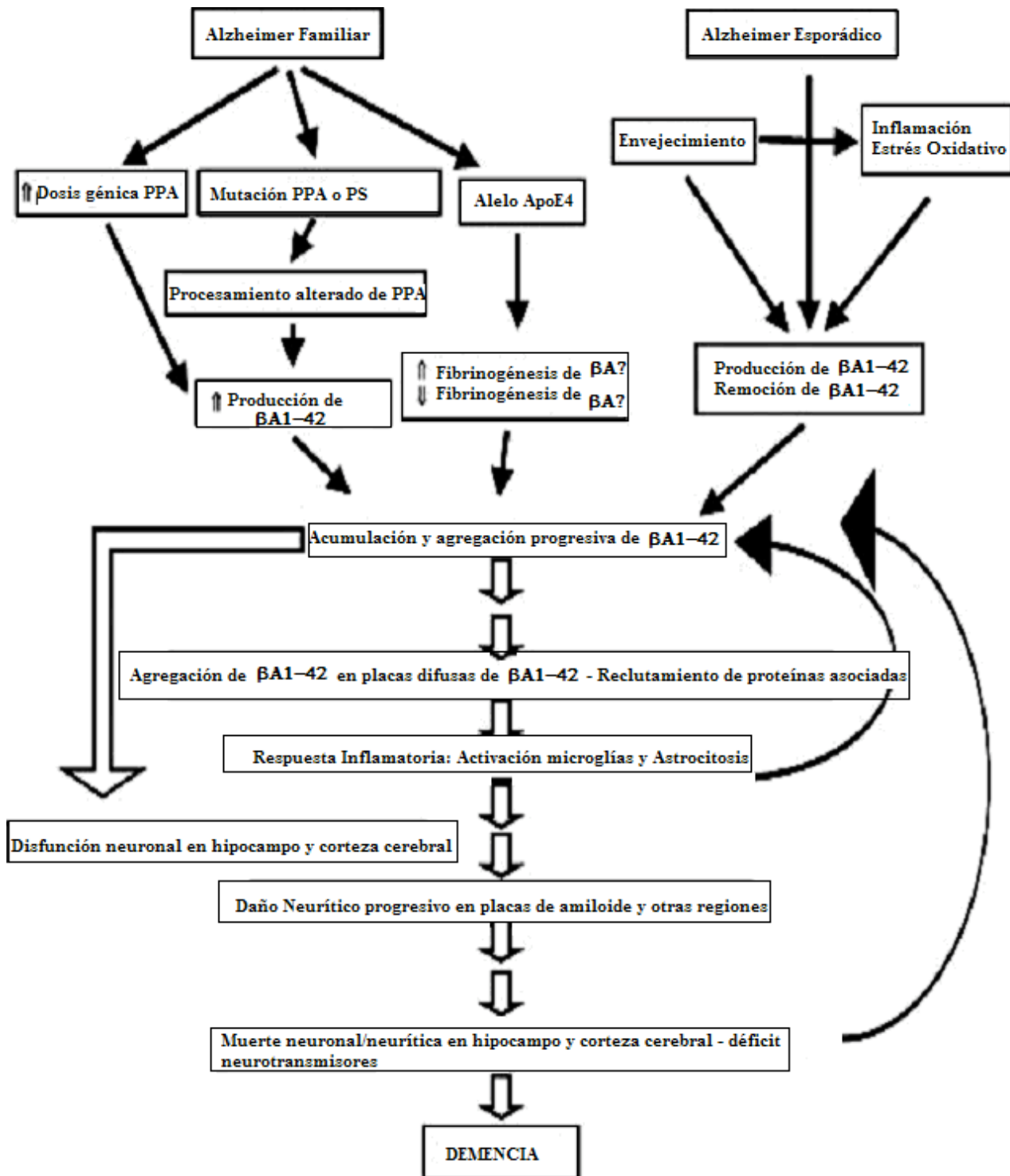


Figura 14. Mecanismos Neurobiológicos de la EA. ⁽²⁾



La EA se asocia con anomalías cito esqueléticas de las neuronas. El trastorno más frecuente son los NFT, inclusiones filamentosas de los cuerpos celulares y la parte proximal de las dendritas, que contienen filamentos helicoidales apareados y filamentos rectos de 15nm. Estas inclusiones anormales constan de isoformas hiperfosforiladas poco solubles de τ (Figuras 15 y 16).⁽⁴⁵⁾

Los NFT a menudo se reconocen en primer lugar en la corteza entorrinal, que recibe aferencias de la isocorteza y envía otras al hipocampo. Más tarde, las alteraciones neurofibrilares se extienden a la neocorteza. Otras anomalías citoesqueléticas fibrilares implican a los axones y sus terminales (axones distróficos) y a las dendritas (filamentos de neuropilo); en ambos casos se encuentran del tipo helicoidal apareados (Figura 17).^(38, 45)

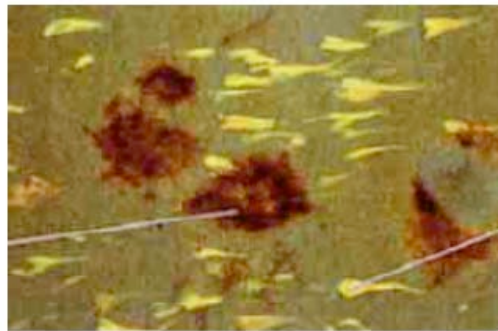


Figura 15. Imagen patológica de la acumulación de proteína τ fosforilada, la cual es variable en las neuronas con degeneración neurofibrilar.⁽⁴⁵⁾

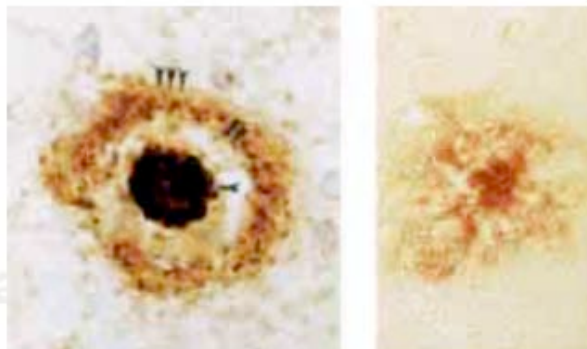


Figura 16. Cortes seriados consecutivos, los cuales muestran una placa senil mostrando depósitos de central amiloide. Además una corona periférica de neuritas distróficas inmunorreactivas para neurofilamentos.⁽⁴⁵⁾



Figura 17. Neuronas distróficas de las placas seniles con procesos celulares inmunorreactivos para neurofilamentos.⁽⁴⁵⁾

El citoesqueleto es esencial para mantener la estructura celular y el tráfico intracelular de proteínas y organelos, incluido el transporte a lo largo de los axones. Por lo tanto, sus alteraciones pueden modificar fácilmente el transporte axonal y de esta forma afectar a las funciones de las terminales sinápticas y finalmente, la viabilidad de las neuronas. Las neuronas afectadas acaban por morir, dejando atrás los NFT extracelulares como lápidas de las células destruidas por la enfermedad.⁽³⁸⁾

Hormonas sexuales

Las hormonas ováricas foliculares tienen efectos pleiotrópicos en el cerebro. Participan en todos los procesos que mantienen la fisiología neuronal: aporte y consumo de oxígeno y glucosa, síntesis y degradación de proteínas y comunicación interneuronal. Los esteroides gonadales son neuroprotectores por su acción estimuladora de supervivencia neuronal, crecimiento dendrítico-axonal y neuroplasticidad. Hay una selectividad regional en las áreas neuroendocrinas, la máxima concentración ocurre en las células colinérgicas del sistema límbico (amígdala, corteza entorrinal y zona CA1 del hipocampo), así como en todo el manto neocortical que son asientos iniciales de las lesiones de la EA. Se ha encontrado

asociación entre esta enfermedad y los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción del gen del receptor estrogénico α .^(44, 46)

La edad de la menarca se correlaciona negativamente con la del inicio de la EA. Al contrario, la edad de la menopausia se correlaciona en el tiempo con el inicio antes o después de los primeros síntomas de la enfermedad.^(44, 46)

2.2.2. Neurotransmisores

Un neurotransmisor es una biomolécula, sintetizada generalmente por las neuronas, que se vierte, a partir de vesículas existentes en la neurona presináptica, hacia la brecha sináptica y produce un cambio en el potencial de acción de la neurona postsináptica. Los neurotransmisores son por tanto las principales sustancias de las sinápsis (Figura 18).^(47, 48)

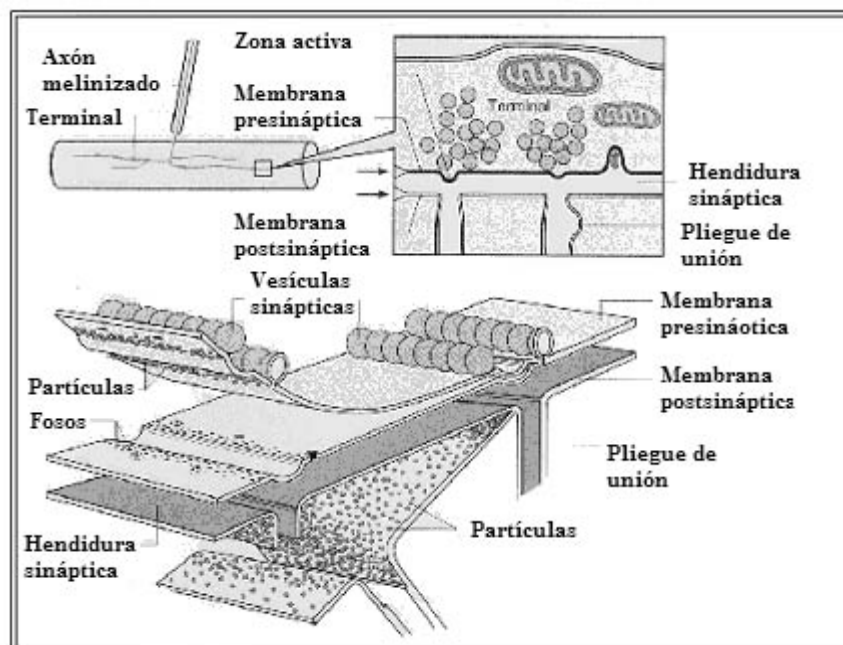


Figura 18. La sinápsis permite a las neuronas comunicarse entre si, transformando una señal eléctrica en una química.⁽⁴⁸⁾

Los procesos bioquímicos asociados con la neurotransmisión de síntesis, almacenamiento, liberación, inactivación y recaptura del neurotransmisor se llevan a cabo pre y post sinápticamente. ^(30, 49)

Existen muchas moléculas que actúan como neurotransmisores. Los aminoácidos glutamato y aspartato son los principales neurotransmisores excitadores del SNC, que están presentes en la corteza cerebral, el cerebelo y la médula espinal (Tabla 2). ⁽⁵⁰⁾

Acetilcolina (Ach)

La Ach es el primer neurotransmisor descubierto, que actúa a través de receptores nicotínicos y muscarínicos (Figuras 19 y 20). ^(14, 48) Su fórmula química es $\text{CH}_3\text{-CO-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-(CH}_3)_3$. Se libera de vesículas colinérgicas presinápticas, para enviar impulsos a motoneuronas y neuronas colinérgicas. ⁽⁴⁸⁾

Participa en:

- Funciones motoras. ^(47, 49, 50, 51)
- Funciones neuroendócrinas. ⁽⁵⁰⁾
- Funciones parasimpáticas. ⁽⁴²⁾
- Funciones sensoriales. ⁽⁵⁰⁾



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

Tabla 2. Principales neurotransmisores. ⁽⁵⁰⁾

Neurotransmisor	Localización	Función
Acetilcolina	Sinapsis con músculos y glándulas; muchas partes del SNC	Excitador o inhibidor relacionado con la memoria
Aminas Serotonina	Varias regiones del SNC	Mayormente inhibidor; sueño, relacionado con estados de ánimo y emociones
Histamina	Encéfalo	Mayormente excitador; en <u>emociones</u> , regulación de la <u>temperatura</u> y balance de agua
Dopamina	Encéfalo; SNA	Mayormente inhibidor; en emociones/ánimo; regulación del control motor
Epinefrina (A)	Áreas del SNC y división simpática del SNA	Excitador o inhibidor; hormona cuando es producido por la glándula adrenal
Norepinefrina (NA)	Áreas del SNC y división simpática del SNA	Excitador o inhibidor; regula efectores simpáticos; en el encéfalo envuelve respuestas emocionales
Aminoácidos Glutamato	SNC	El neurotransmisor excitador más abundante (75%) del SNC
GABA	Encéfalo	El neurotransmisor inhibidor más abundante del encéfalo
Glicina	Médula espinal	El neurotransmisor inhibidor más común de la médula espinal
Otras moléculas pequeñas Óxido nítrico	Incierto	Pudiera ser una señal de la membrana postsináptica para la presináptica
Neuropéptidos Péptido vaso-activo intestinal	Encéfalo; algunas fibras del SNA y sensoriales, retina, tracto gastrointestinal	Función en el SN incierta
Colecistoquinina	Encéfalo; retina	Función en el SN incierta
Sustancia P	Encéfalo; médula espinal, rutas sensoriales de dolor, tracto gastrointestinal	Mayormente excitador; relacionado en sensaciones de dolor
Encefalinas	Diferentes regiones del SNC; retina; tracto intestinal	Mayormente inhibidor; actúan como opiáceo para bloquear el dolor
Endorfinas	Diferentes regiones del SNC; retina; tracto intestinal	Mayormente inhibidor; actúan como opiáceo para bloquear el dolor.



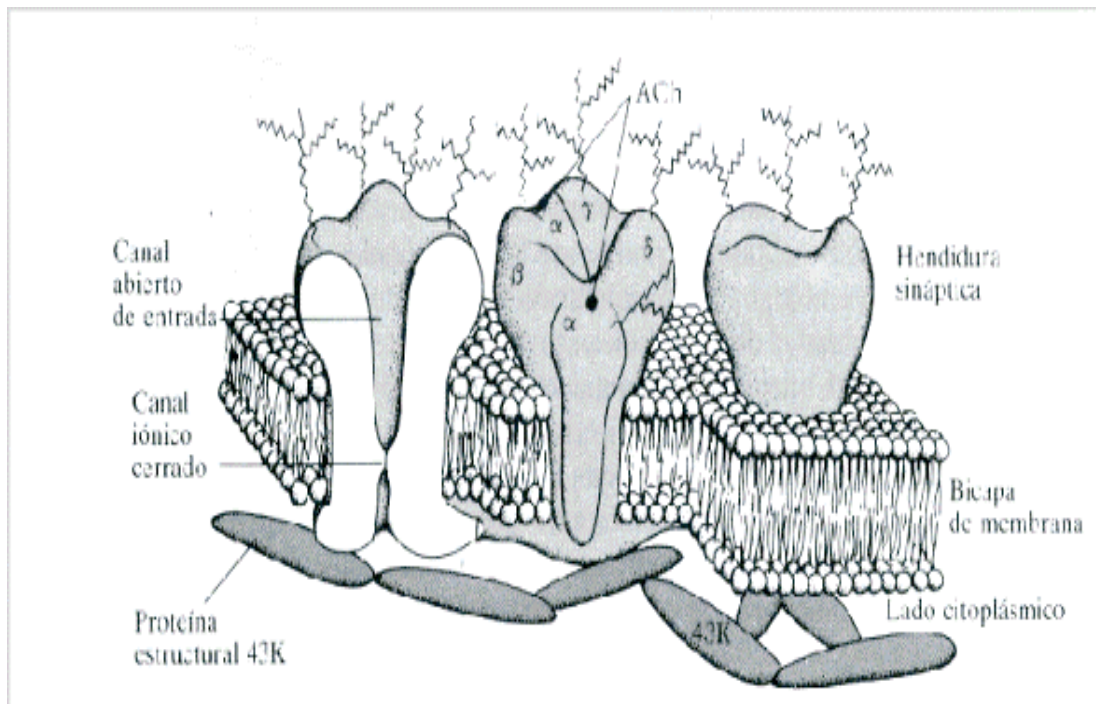


Figura 19. Modelo tridimensional del receptor nicotínico de ACh. ⁽⁵⁷⁾

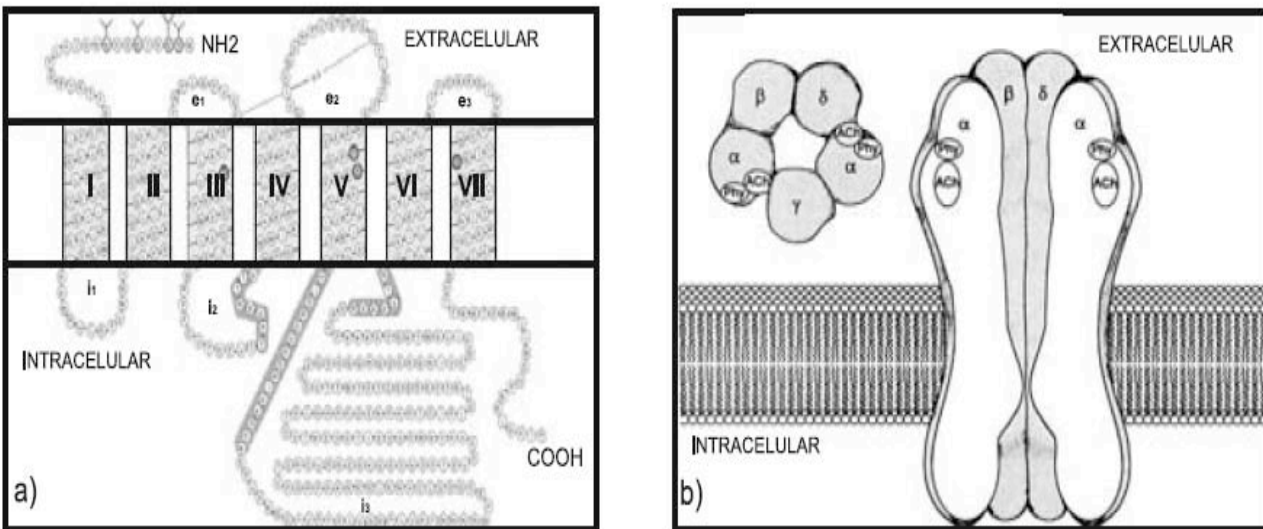


Figura 20. Estructura de los receptores de ACh. a) Se esquematiza la estructura del receptor de tipo muscarínico. I-VII, dominios transmembranales. I1, I2, I3; asas citoplásmicas; ε1, ε2, ε3; asas extracelulares. NH₂, extremo amino terminal; COOH, extremo carboxilo terminal y nicotínico. b) Este tipo de receptores contienen dos subunidades del tipo α y el resto de los tipos β, δ y γ y varios sitios de unión a agonistas y antagonistas selectivos. ⁽¹⁴⁾

Glutamato

El glutamato es producido en el organismo humano y desempeña una función fundamental en el metabolismo. Se encuentran casi dos kilogramos de glutamato natural en los músculos, el encéfalo, los riñones, el hígado y otros órganos y tejidos (Figura 21).⁽¹⁴⁾

Debido a las múltiples acciones fisiológicas en las que interviene su concentración en el espacio extracelular no debe sobrepasar ciertos límites, para ello la homeostasis de los sistemas glutamérgicos (metabolismo, mecanismos de liberación, receptores y transportadores) están finamente regulados. El glutamato debe estar presente en concentraciones correctas, en el momento y en el lugar correcto.⁽¹⁴⁾

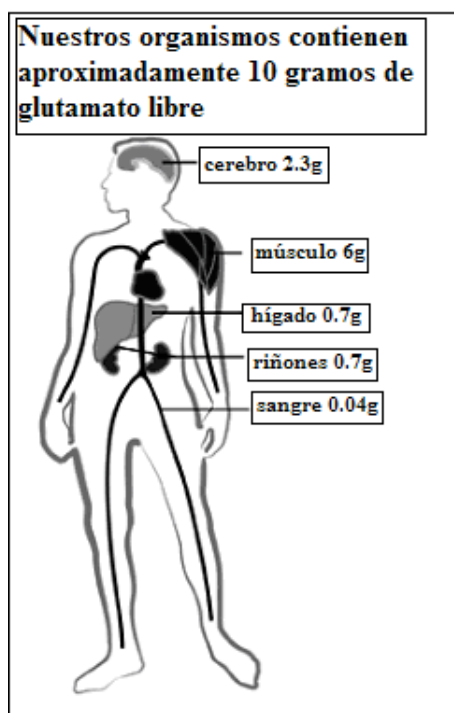


Figura 21. Contenido de glutamato en el organismo.⁽¹⁴⁾

Síntesis y degradación de Glutamato y Aspartato

El glutamato es principalmente obtenido por desaminación de la glutamina mediante la enzima glutaminasa. La glutamina utilizada es proporcionada por las células gliales. Es también posible obtener glutamato mediante transaminaciones en las que son utilizados α cetoácidos involucrados en el ciclo de Krebs. Específicamente, el α cetoglutarato es aminado a partir del aspartato, para convertirse en glutamato. ⁽¹⁴⁾

Siendo sus estructuras químicas $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ y $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (glutamato y aspartato respectivamente) las cuales actúan a través de los receptores ionotrópicos y metabotrópicos (Figuras 22 y 23). ^(42, 48)

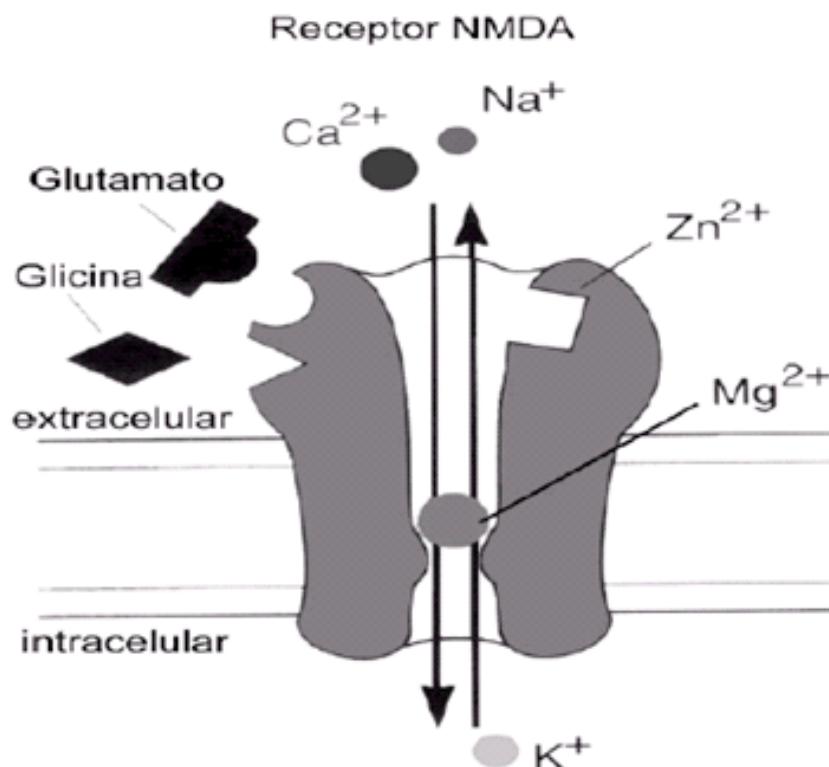


Figura 22. El receptor NMDA y su funcionamiento. ⁽⁴²⁾

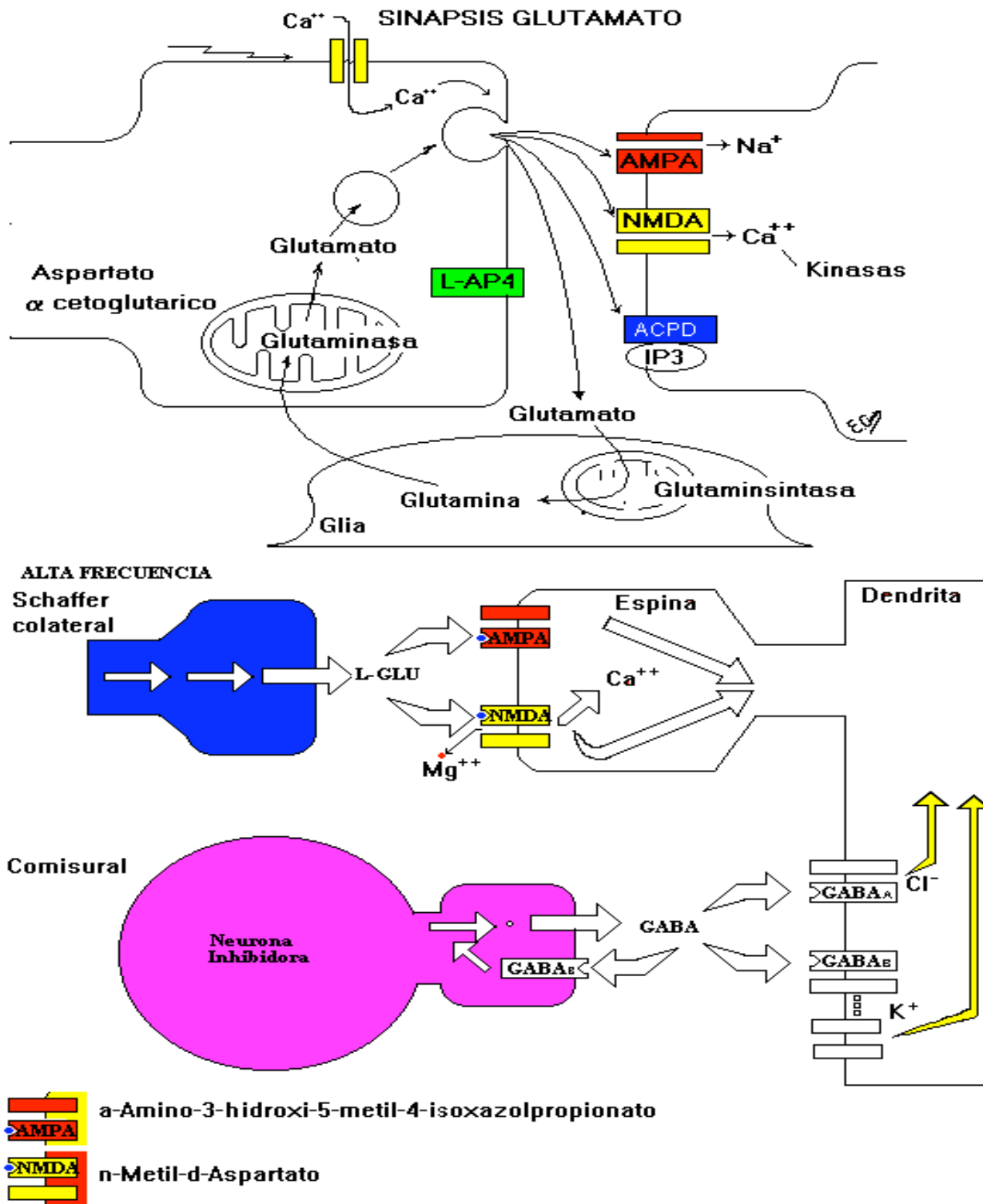


Figura 23. Sinápsis del glutamato. (42)

2.2.3. Metales pesados

Estudios epidemiológicos han sugerido una alta incidencia de la EA asociada con niveles ambientales de Al^{3+} , Zn^{2+} y Fe^{3+} . Asimismo, se ha detectado un alto contenido de Al^{3+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} y Zn^{2+} en el cerebro de pacientes con esta enfermedad. ⁽⁵²⁾

La concentración de estos iones metálicos puede estar incrementada entre 3 y 5 veces al compararse con la de cerebros de pacientes de la misma edad que no presentan la patología. Se han detectado iones metálicos en el centro y la periferia de las placas seniles, los que pueden ser tóxicos no sólo por favorecer la generación de ERO (Figura 24) sino también estimulando directamente la formación de fibrillas. ⁽⁵²⁾

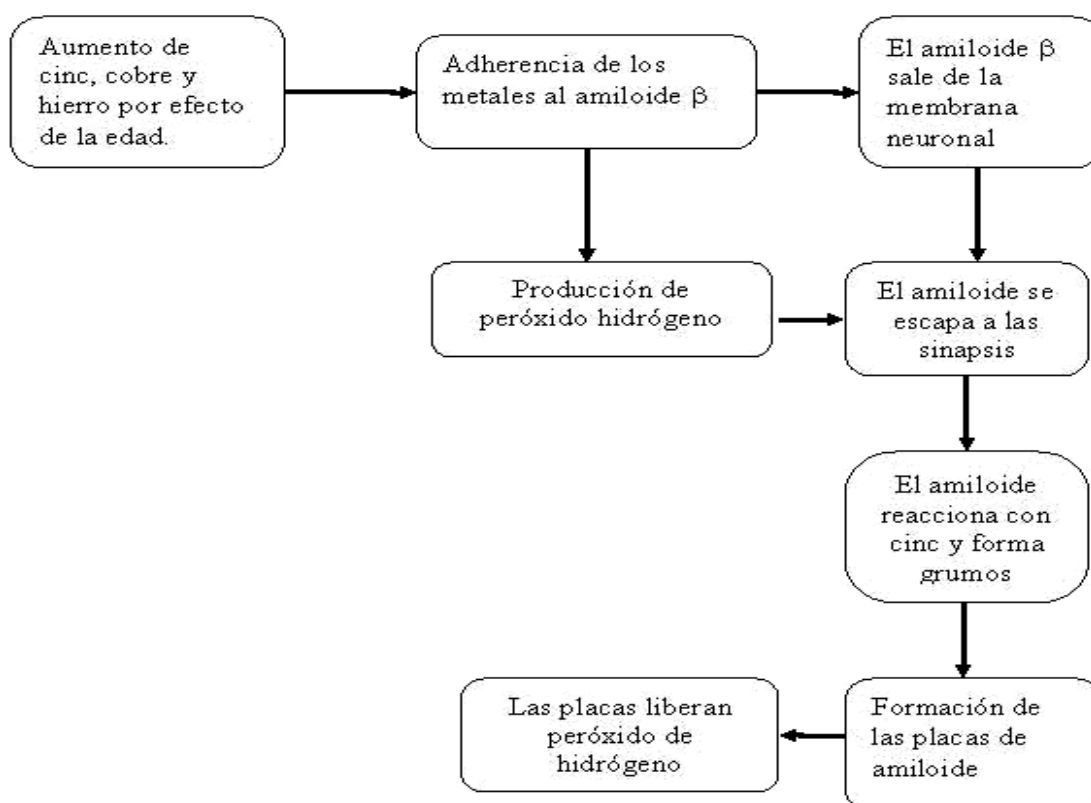


Figura 24. Mecanismo relacionado con la formación de ERO por metales pesados. ⁽⁵²⁾

Mediante el uso de ensayos in vitro, se ha detectado que concentraciones traza de Fe^{3+} , Al^{3+} y Zn^{2+} estimulan la agregación del βA entre 100 y 1000 veces. Una amplia gama de sistemas generadores de radicales libres de oxígeno, enzimáticos y no enzimáticos, son capaces de catalizar modificaciones oxidativas de proteínas cuando el Fe^{3+} o el Cu^{2+} están en presencia de O_2 y de un donador electrónico apropiado. ^(29, 52)

La conversión de radicales O_2^- y H_2O_2 al radical hidroxilo (HO^\bullet) puede llevarse a cabo sólo cuando están presentes metales de transición en concentraciones catalíticas. ⁽⁵²⁾

2.3. Tratamiento

Encontrar una cura para la EA es una meta a la que se aspira y se espera. El primer paso para lograrlo ha sido descubrir tratamientos efectivos que, si bien en principio no detienen o revierten la enfermedad, al menos ofrecen un alivio temporal, ya que retardan la evolución de los síntomas. ⁽⁵³⁾

2.3.1. Preventivo

Durante los últimos años se ha producido un avance significativo en el conocimiento fisiopatológico de la EA que ha llevado a formular diversas hipótesis, entre las que destaca la de la cascada amiloide. La mayoría de las estrategias terapéuticas y preventivas en investigación actualmente se centran en bloquear una o varias de las vías de la cascada. Todas estas estrategias pueden ser consideradas como un tratamiento precoz o a lo sumo una prevención secundaria, ya que se actúa una vez que se ha iniciado el proceso patogénico. ^(54, 55)



Actividad intelectual y física

Se propone la hipótesis de la reserva cerebral, según la cual la educación podría aumentar la densidad sináptica neocortical, retrasando los síntomas de EA hasta en 4-5 años. Más tarde se proponía la hipótesis de la reserva cognitiva, que postulaba que los sujetos con mayor nivel de estudios y mejor condición laboral podían hacer frente a los cambios patológicos de la enfermedad, manteniendo su actividad funcional durante más tiempo. ^(53, 54)

Se realizó un estudio de los cerebros de 93 monjas que tenían escritas autobiografías al ingresar en la orden religiosa. Se valoró la densidad de ideas y la complejidad gramatical de estas autobiografías, observando una fuerte relación entre la capacidad lingüística en la juventud y la función cognitiva y la EA, junto con mayor número de NFT en hipocampo, lo que les llevó a postular a los autores que la baja capacidad lingüística sería una expresión precoz de la enfermedad. ^(53, 54)

Tras los hallazgos epidemiológicos, se planteó la realización de un ensayo clínico con entrenamiento cognitivo que demostró que el entrenamiento a sujetos sanos mayores de 65 años consigue una mejoría en las actividades entrenadas en los dos años siguientes. ⁽⁵⁴⁾

Sin embargo, esta mejoría no logra ser demostrada en las actividades de la vida diaria, probablemente por la escasa pérdida de capacidades en estos dos años en el total de los grupos. ⁽⁵⁴⁾ Todos estos hallazgos en conjunto demuestran claramente un beneficio de la actividad intelectual desde edades tempranas, por lo que se debe recomendar una intensa y



prolongada actividad intelectual desde la infancia hasta edades más avanzadas, así como una participación en actividades sociales, de ocio y físicas que, por una parte, mejoran la calidad de vida y, por otra parte, protegen en cierta medida frente a la aparición de los síntomas de demencia. ⁽⁵⁴⁾

Dieta

Existen resultados dispares, pero con una clara tendencia a mostrar el factor protector de las grasas procedentes del pescado y como factor de riesgo las grasas saturadas y el colesterol de la dieta. La ingesta elevada de calorías y de grasas se relacionó con una mayor incidencia de EA en sujetos con ApoE4 positivo.

Este efecto puede ser debido a que el estrés oxidativo aumenta a mayor ingesta calórica, promoviéndose un mayor contenido intracelular de β A. ⁽⁵⁴⁾

Aunque los resultados de los estudios no son definitivos, podemos orientar a los pacientes a que realicen una dieta baja en grasas saturadas, con vegetales y frutas con contenido antioxidante, sin exceso de calorías y con contenido de ácidos grasos omega-3 al menos una vez a la semana, además de ser saludable desde el punto de vista cardiovascular, puede proteger de la EA.

Recientemente se han publicado posibles efectos beneficiosos de la curcumina (contenida en la salsa curry) y del epigallocatechin-3-gallate, principal constituyente polifenólico del té verde. ⁽⁵⁴⁾



Homocisteína, vitamina B y ácido fólico

La homocisteína puede tener un efecto neurotóxico activando el receptor NMDA, o un efecto excitotóxico al convertirse en ácido homocisteico.

Una fuerte y elevada asociación entre niveles elevados de homocisteína y EA, aumentan el riesgo hasta un 40%. Los niveles de homocisteína pueden ser normalizados con suplementos de ácido fólico aislado o en combinación con vitamina B₆ y B₁₂.⁽⁵⁴⁾

Hipertensión arterial

Globalmente, todos los estudios demuestran una relación directa de la HTA desde edades medias con la EA.

El primer ensayo randomizado que demuestra una protección de los antihipertensivos es el Syst-Eur, que demuestra una reducción del 50% de riesgo de EA en sujetos tratados con nitrendipino en un seguimiento de tan sólo dos años.⁽⁵⁴⁾

Lípidos y estatinas

Se han publicado diferentes revisiones que valoran el posible efecto protector de las estatinas disminuyendo el riesgo de la EA hasta en un 50%.

Hasta que se demuestre con seguridad el efecto preventivo es recomendable su uso para el tratamiento de la hipercolesterolemia en edades medias de la vida.⁽⁵⁴⁾



Estrógenos

Los estrógenos pueden disminuir el daño neuronal estimulando neuronas colinérgicas, por mecanismos antioxidantes, inhibiendo la producción del péptido amiloide β A42 y debido a sus efectos cardiovasculares. Un metaanálisis de dos estudios de cohortes y 10 estudios de casos y controles muestra una reducción del 34% del riesgo de sufrir EA. Más recientemente, un estudio prospectivo con un seguimiento de 3 años, muestra una reducción de la incidencia de EA en las mujeres con terapia sustitutiva. ^(54, 44)

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Un estudio realizado de forma prospectiva, con un seguimiento de 15 años, muestra una reducción del riesgo de sufrir EA en sujetos que utilizan AINE, que aumenta con el tiempo de exposición. Se plantea que los AINE pueden reducir el riesgo de sufrir EA si se utilizan durante una ventana crítica en los estadios latentes de la enfermedad, pudiendo preceder esta ventana varias décadas al inicio de la demencia. ⁽⁵⁴⁾

2.3.2. Fármacos

Algunos estudios clínicos han contribuido a una mejor comprensión de los mecanismos de la EA. Como resultado, se han identificado mejores propuestas en las terapias farmacológicas para tratar problemas de memoria y retrasar el avance de la enfermedad. ^(53, 56)

La mayoría de personas que padecen la EA en alguna etapa del proceso se les prescriben algunos medicamentos específicos para controlar ciertos problemas de conducta,



como la agresión, la ansiedad, agitación o alucinaciones. Dependiendo de la seriedad del problema, puede hacerse uso de antipsicóticos, anticonvulsivos, antidepresivos o sedantes.^(53, 56)

En cuanto a investigación, se están probando fármacos como el Dronabinol, una versión sintética del Marinol, para ver si ayuda a reducir la inquietud y ganar peso en las personas con la EA.⁽⁵⁷⁾

Dentro del arsenal terapéutico existen fármacos con acción antioxidante general como las vitaminas E y C; con mayor grado de especificidad aparecen como alternativas los siguientes medicamentos:^(57, 58)

Selegilina ó L-Deprenyl, a la que se le ha encontrado propiedades neuroprotectoras a través de un aumento de la actividad de la superóxido dismutasa y la catalasa. Se presenta en comprimidos de 5 mg., y la dosis habitual de 10 mg. diarios en 2 tomas.⁽⁵⁸⁾

L-Acetilcarnitina: estimula la biosíntesis de acetilcoenzima A, facilitando el metabolismo energético celular y reduciendo el acúmulo de lipofucsina. Se presenta en comprimidos de 500 mg., siendo la dosis recomendada entre 1,5 a 3 g., en tres tomas.⁽⁵⁸⁾

Fosfatidilserina: Estimula la liberación de acetilcolina, aumenta la liberación de dopamina y aumenta la concentración de AMP cíclico. Los comprimidos son de 100 mg., y la dosis usual de 200 mg. en dos tomas.⁽⁵⁸⁾

Aniracetam: Antagoniza la excitotoxicidad del glutamato dependiente y bloquea la formación de radicales libres. Los comprimidos contienen 750 mg. y se recomiendan 2 diarios.⁽⁵⁸⁾



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

Bifemelano: Aumenta la captación de glucosa, estabiliza la membrana y rescata radicales libres. Se presenta en comprimidos de 50 mg., y la dosis es de 150 mg. en tres tomas diarias. ⁽⁵⁸⁾

Citicolina: aporta precursores de la síntesis de acetilcolina, favorece el trofismo de la membrana neuronal y aporta energía, actuando como neuroprotector. Se puede usar por vía IM, 500 mg. diarios o por vía oral en comprimidos de 100 o 250 mg. en dosis de 300 a 750 mg diarios repartidos en tres tomas. ⁽⁵⁸⁾

Memantina: Modula al glutamato, actúa en los receptores AMPA y NMDA bloqueando el ingreso de Ca^{2+} y facilitando el de Na^{+} .

Se presenta en comprimidos de 10 mg., y se recomiendan 20 a 30 mg. diarios en 2 o 3 tomas, comenzando con medio comprimido y aumentando cada 5 días hasta llegar a la dosis sugerida. ^(58, 59, 60)

Rivastigmina: Inhibe la colinesterasa. Los comprimidos traen 1,5, 3 y 6 mg; la dosis máxima diaria es de 12 mg., comenzando por 1,5 mg y se va aumentando de acuerdo a la tolerancia. ⁽⁵⁸⁾

Donepecilo: Inhibe la colinesterasa. Se presenta en comprimidos de 5 y 10 mg., siendo la dosis máxima diaria 10 mg. ⁽⁵⁸⁾

Galantamina: Inhibe la colinesterasa y modula los receptores nicotínicos de la Ach, con una dosis sugerida entre 16 a 24 mg/día. ⁽⁵⁸⁾

Piribedil: agonista dopaminérgico D2/D3, con propiedades adicionales noradrenérgicas α_2 , con dosis aconsejada de 50 mg. 1 o 2 por día. ⁽⁵⁸⁾



2.3.2.1. Terapia colinérgica

Dos neurotransmisores, la Ach y el glutamato, están relacionados con la función de la memoria y aprendizaje y han sido objeto de intervención farmacológica. Los propósitos de la terapia colinérgica se han orientado en disponer de precursores de la Ach, en estimular con agonistas pre y post sinápticos o en inhibir las colinesterasas, destructoras de la Ach. ⁽⁵⁷⁾

El primer fármaco que apareció fue la Tacrina, asociada con efectos colaterales fuertes y que ha sido reemplazada por el Donepezilo, la Rivastigmina y la Galantamina. Estos fármacos no afectan la evolución de la enfermedad, sino que sólo actúan como bloqueadores de la destrucción diaria de la Ach. ^(53, 57)

2.3.2.2. Terapia no colinérgica

Otra forma de tratamiento conocida como Memantina ha sido utilizada y es el primer fármaco diseñado para tratar la demencia en etapas moderadas a severas. Con la Memantina se han realizado ensayos completos, tanto en la EA como en la demencia vascular. Protege los nervios en el cerebro contra cantidades excesivas de glutamato liberado por las células dañadas en la EA. ⁽⁵⁷⁾

2.4. Modelos transgénicos

La identificación de las mutaciones dominantes en la EA ha permitido la generación de modelos animales mediante la manipulación genética. Fundamentalmente, mediante la producción de ratones transgénicos que sobre expresan las proteínas mutadas en aquellas regiones del cerebro afectadas por la patología. ⁽⁶¹⁾

El hecho de que las mutaciones responsables de la EA familiar residen en los genes PPA, PS-1 y PS-2; y que todas estas tuvieran como resultado una mayor producción de β A,



confirmaron que la neurotoxicidad inducida por β A es uno de los primeros eventos moleculares en la patogénesis de la EA. ⁽¹²⁾

Los avances sucesivos en la producción de modelos transgénicos de EA se ha basado en conseguir progresivamente mayores niveles de sobre expresión de la PPA y de favorecer la formación de β A más amiloidogénico (de 42 aminoácidos). Así se han conseguido múltiples líneas de ratones con depósitos de β A en forma de placas como las que se encuentran en la EA. ^(12, 61)

Algunos de estos animales muestran además déficit en experimentos de aprendizaje y memoria. Ninguno de estos modelos animales desarrolla ovillos intracelulares ni una clara pérdida neuronal. Una posible explicación a la no reproducción de las lesiones intracelulares y la muerte y gliosis de EA en los transgénicos de PPA, PS-1 y PS-2, puede ser debida a una barrera de especie en cuanto a la toxicidad del β A. Se observó que la inyección intracerebral de microfibrillas de β A produce lesiones intracelulares de τ y gliosis en macacos viejos. Esto ocurre en mucha menor medida en macacos jóvenes y apenas en otros primates inferiores, y en absoluto en ratas. ^(12, 61)

Múltiples estudios en ratones transgénicos proveen una evidencia más fuerte que soporta que la formación de β A es un evento patogénico temprano crítico: los ratones que expresan mutaciones de la PPA humano desarrollan depósitos de β A; la coexpresión de genes mutados de presenilinas también acelera los depósitos de β A y la ApoE juega un gran papel en este proceso. Los modelos transgénicos generados hasta el momento han tenido una gran utilidad para tratar de clarificar esta compleja parte de la patología de la EA. La



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

estrategia mas prometedora incluye el desarrollo de modelos que se acerquen al retardo, poner fin o prevenir la progresión relacionada a los depósitos de β A. ^(12, 61)

A pesar de los intensos esfuerzos que se han llevado a cabo para crear el mejor modelo de estudio para la EA con ratones transgénicos, aun no se ha podido lograr. Sin embargo, la sobre expresión de β A en diversas líneas de ratones han producido una variedad de fenotipos que, como primera aproximación, son remarcablemente similares a las condiciones de la EA humana (Tabla 3). ⁽⁶¹⁾ Esta primera generación de modelos da un sistema de evaluación en la que una característica de la patogénesis seleccionada de la EA y su terapéutica pueden ser evaluadas. ⁽⁶¹⁾

Tabla 3. Características patológicas centrales de la EA y los modelos con ratones transgénicos ⁽⁶¹⁾		
	Enfermedad Humana	Modelo Ratón Transgénico
Depósito perivascular/Placa extracelular de β A	+	+
Formación intracelular de Prot. τ como PHF/ NFT	+	-
Distrofia neurítica/ Prot. τ intracelular como neuritis	+	+/-
Pérdida y degeneración circunscrita sinóptica	+	+/-
Gliosis reactiva	+	+
Respuesta general de estrés oxidativo	+	+

β A indica depósitos de β -amiloide; PHT, filamentos helicoidales pareados; NFT, ovillos neurofibrilares.



3. OBJETIVOS

Realizar una investigación exhaustiva y actualizada para la revisión de los modelos de estudio de la EA.

4. METODOLOGIA

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva de 1999 a 2008 con información e imágenes relacionadas con los modelos de estudio de la EA.

Se utilizaron los siguientes recursos de la UNAM:

- Biblioteca de la Facultad de Química, Biblioteca de la facultad de Medicina y Biblioteca Central de Ciudad Universitaria.
- Hemeroteca de la Facultad de Química, Hemeroteca de la Facultad de Medicina, Hemeroteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas y Hemeroteca del Centro Médico.
- Bancos electrónicos científicos de la Dirección General de Bibliotecas (PUBMED, MEDLINE)
- Buscadores de Internet: Google, Yahoo

Se seleccionaron 76 artículos que se recuperaron para efectuar el análisis de la información e imágenes

5. RESULTADOS

Los modelos animales encontrados generalmente se refieren a animales transgénicos, que expresan diferentes mutaciones y se describen a continuación (Tablas 4 y 5).



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

Tabla 4 Modelos transgénicos en roedores para la patología de EA. ⁽⁷³⁾

Nombre	Genes sobre expresados	Promotor	Placas neuropatológicas	Prot. τ	NFT	Pérdida celular	Deficiencia de memoria	Edad de presencia de la enfermedad
Ratón PDAPP	Minigen PPA, mutación V717F	PDGF β	Si	Si	No	No	Si	6-8 meses
Ratón Tg2576	ADNc (695) PPA Swe	PrP de hámster	Si	Si	No	No	Si	9-11 meses
Ratón PPA23	ADNc (751) PPA Swe	Thy1 Murina	Si	Si	No	Si (CA1)	Si	6 meses
Ratón TgCRND8	ADNc PPA Swe y mutaciones V717F	PrP de hámster	Si	NR	No	NR	Si	3 meses
Ratón PPA Swe TgC3-3	ADNc (695) PPA Swe	PrP Murina	Si	NR	NR	NR	NR	18 meses
Ratón PSAPP	Tg2576 y PS1 M146L	PrP de hámster, PDGF β	Si	Si	NR	Menor	Si	6 meses
Rata Tg478/1116/11587	PPA Swe, PPA Swe y V717F, PS1, M1 46V	Sinapsina 1 de rata, PDGF β , sinapsina I de rata	Si	NR	NR	NR	NR	9 meses
Ratón ALZ7	Tao R4	Thy1 humano	No	Si	No	No	NR	----
Ratón ALZ17	Tao R4	Thy1 Murina	No	Si	No	No	NR	----
Ratón TgTao7	Tao R3	PrP Murina	No	Si	Si	NR	NR	18-20 meses
Ratón JNPL3	Tao R4 P301L	PrP Murina	No	Si	Si	Si	Si	5 meses
Ratón pR5	Tao R4 P301L	Thy1 Murina	No	Si	Si	Si	NR	8 meses
Ratón TAPP	Tg2576xJNPL3	PrP de hámster, PrP Murina	Si	Si	Si	NR	NR	6 meses
3xTg-ED	PPA (Swe), PS1 (M146V), Tau (P301L)	Thy1 Murina (PS1 defectuoso)	Si	Si	Si	NR	NR	3 meses

NR, no reportado; Swe, mutación suiza; Prot. τ , inmunoreactividad de τ fosforilada



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

Tabla 5 Modelos de ratones transgénicos para EA ⁽⁶¹⁾		
Conformación	Neuropatología	Déficit
<i>PPA HUMANA MUTANTE CON PLACAS ROBUSTAS DE AMILOIDE</i>		
PPA (V717F) (promotor PGDF), el "ratón de juego"	Depósitos de β A, placas neuríticas, pérdida sináptica, astrocitosis y microgliosis	No descrito
PPA (K670N, M671L) (promotor PrP), el "ratón Hisiao"	Un pliegue-5 en β A40 y un pliegue-14 incrementa en β A (1-42/4); elevadas cantidades de β A en estructuras límbicas y corticales. Moderadas placas amiloides y depósitos perivasculares en la corteza cerebral y en el hipocampo	Desempeño de aprendizaje y memoria significativamente dañadas en el laberinto-Y y en el laberinto de agua de Morris
Combinaciones de PPA (K670N, M671L) con (V7171), promotor Thy-1, el "ratón Novartis"	Notables placas neuríticas	No descrito
<i>RATON DE PRUEBA γ-SECRETASA</i>		
PPA-CT100	Inmunoreactividad de β A intracelular y extracelular, activación microglial, gliosis y pérdida neuronal	Variable
<i>PS-PPA MUTANTES</i>		
PS1 (M146L & M146V) (promotor PDGF)	La sobre expresión de PS1 mutante selectivamente incrementa β A42 en el cerebro y en células periféricas	No descrito
PPA (Swe) + Preselina (PS1-A246E)	Un incremento del 41% de placas de β A42 cerebral de desarrollo temprano en animales que expresaron PPA (Swe) solamente	No descrito
<i>PPA, PS y Apo E DETERIORADOS</i>		
Deterioro de PPA (supresión del gen promotor de PPA y su primer exón)	Astrogliosis extensiva en la región CA1 del hipocampo y en la capa molecular, gliosis reactiva a través de las capas corticales; el comienzo de la gliosis reactiva puede ser dependiente de la edad	Disminuye la actividad locomotora y reduce la fuerza de adherencia
Deterioro PS1	Letal en etapa embrionaria	No aplica
Origen de PPA mutante y deterioro ApoE	Reducción de carga amiloide comparado con el origen de ApoE de tipo silvestre	No descrito
PPA indica proteína precursora de amiloide; β A, β -amiloide; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; PrP, proteína prión; ApoE, apolipoproteína E		



5.1 Modelos transgénicos con PPA humana mutante y depósitos de β A

Para generar modelos animales de β A amiloidogénesis y lesiones asociadas de la EA, se han creado ratones transgénicos que sobre expresan PPA de tipo silvestre, variantes de PPA relacionadas con FAD, o PPA con fragmentos C-terminal (Tabla 5).⁽⁶¹⁾

Estos esfuerzos han resultado en tres líneas que recapitulan algunas de las formas claves de la neuropatología de la EA humana. En el “ratón de juego”, el promotor- β del factor de crecimiento derivado de plaquetas se uso para derivar la expresión de un minigen de PPA humano que codifica para FAD-unido a PPA (V717F).⁽⁶¹⁾

El ratón esta conformado por porciones de intrones de PPA del 6 hasta el 8, que presuntivamente realzan exones del 7 al 8. Los niveles de PPA_m (PPA mensajero) humano, RNA y proteínas excedieron substancialmente los de PPA endógeno. Aproximadamente a los 6 o 9 meses, los animales transgénicos empezaron a exhibir depósitos de β A humano en el hipocampo y corteza cerebral.⁽⁶¹⁾

Conforme los animales envejecieron, la densidad de las placas incrementó hasta que los depósitos de β A en el patrón de tinción se aproximaron a los de la EA. La mayoría de las plaquetas se encontraban comprimidas y distorsionadas como se observa en el cerebro con EA. También se encontraron algunos componentes neuríticos distróficos y pérdida de densidad sináptica (Tabla 5).⁽¹²⁾

En una segunda línea, el “ratón Hisiao”, el príon promotor de la proteína del hámster se uso para sobre expresar la PPA humana con mutaciones de Lys-Met a Asn-Leu (PPA695swe humana). Los cerebros de una de estas líneas (Tg2576) mostraron niveles elevados de β A₄₀ y β A₄₂; se encontraron algunas neuritas distróficas alrededor de un



número moderado de depósitos de β A en forma de placas y alrededor de vasos en la amígdala, hipocampo y la corteza (Tabla 5).⁽⁶²⁾

Los ratones Tg2576 mostraron daños a temprana edad en varias pruebas de memoria y en la prueba del laberinto-Y. A una edad de 3 meses, estos ratones mostraron aprendizaje y memoria normal en pruebas de referencia espacial y alternación, pero a los 9 y 10 meses de edad, estaban dañados.⁽¹⁸⁾ En el tercer modelo, el “ratón Novartis”, una combinación de mutaciones de PPA humano (KM670 sueco/ 671NL y el V7171) se dirigió por el promotor Thy-1. Placas abundantes de amiloide con notables cambios neuríticos ocurrieron, pero ausencia de NFT positivos típicos de τ (Tabla 5).⁽¹⁰⁾

5.2 El ratón CT100

Ratones manipulados genéticamente con 100 residuos C-terminales de PPA fueron diseñados para el estudio de la γ -secretasa y sus inhibidores. Varias líneas están disponibles (Tabla 4), con variaciones fenotípicas considerables. Aún ninguna exhibe la exención de depósitos extracelulares de β A que se observan usando PPA completo para su constitución, y de hecho puede haber una acentuación en la acumulación de β A intracelular, sugiriendo que la constitución de CT100 sea un blanco aberrante en la vía intracelular.⁽⁶¹⁾

5.3 Sobre expresión de PPA humana en ApoE

Los efectos de ApoE en los depósitos de amiloide han sido probados manteniendo ratones ApoE con ratones transgénicos PPA-V717F. A una edad de 6 meses, los ratones PPA-V717F x ratones ApoE mostraron grandes depósitos de amiloide, a pesar que PPA-V717F x ApoE exhibieron solamente depósitos difusos y escasos de amiloide. Estos



estudios sugirieron que ApoE directa o indirectamente pueden influenciar la agregación o aclaramiento de péptidos β A (Figura 25).⁽⁴⁵⁾

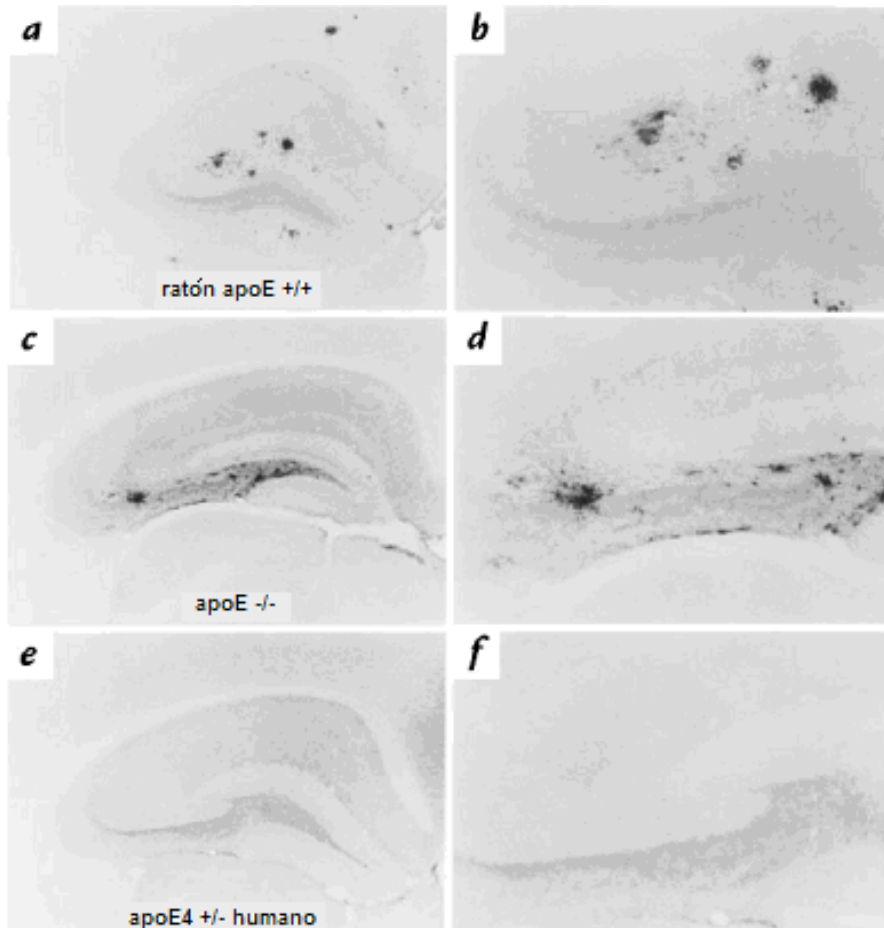


Figura 25. Expresión de ApoE4 por astrositos suprime los depósitos de β A, probados con anti- β A, en ratones PPAV717F^{+/-} a las 39 semanas de edad. Animales PPAV717F^{+/-}, ApoE^{+/+} tienen numerosos depósitos de β A hipocampales y algunos corticales por la semana 39 de edad (a y b). Animales PPAV717F^{+/-}, ApoE^{-/-} tiene menos depósitos de β A que aquellos que expresan ApoE de ratón; sin embargo, hubo aún una cantidad significativa de depósitos en todos los animales probados. Adicionalmente, el β A hipocampal que se presentó en los ratones ApoE^{-/-} estaba en una distribución diferente, sin inmunoreactividad en la corteza (c y d). En los ratones PPAV717F^{+/-}, ApoE4^{+/-} la inmunoreactividad hipocampal de β A estuvo casi ausente en la mayoría de los animales (e y f). Escala: 60 mm para b, d y f; 150 mm para a, c y e.⁽⁴⁵⁾

5.4 Ratones PS mutante

El análisis preliminar de ratones que expresan PS en su constitución muestra que la mutación en PS1 incrementa selectivamente al β A42, y sugieren que las mutaciones de PS

probablemente causan la EA a través de la adquisición de funciones deterioradas que incrementan la cantidad de β A42 en el cerebro. Sin embargo, estos ratones no muestran lesiones patológicas del tipo de la EA. Esto sugiere que la sobre expresión de la secuencia del β A de roedores por si sola es insuficiente para la agregación y depósitos de β A y de placas perivasculares. Estas interpretaciones son consistentes con lo encontrado en dos estudios en que duplicaron la transgénesis (mutación PS x PPA humana), resultando en una aceleración de los depósitos cerebrales de β A. ^(63, 64)

En el primer estudio, los ratones transgénicos se generaron para expresar ya fuera el tipo silvestre o mutante de PS1 (A246E), y estos fueron cruzados con ratones que expresaban un gen de PPA de murina con un dominio β A humanizado (PPA-swe ratón/humano). En el segundo estudio, la progenie fue derivada de la cruce entre las líneas Tg2576 y PS1M146L mutante transgénicos. Ambos estudios demostraron que los ratones que coexpresaban PS1 con PPA mutante desarrollaron depósitos de β A a una edad mucho más temprana que los controles. ^(63, 64)

5.5 Ratones con PS1 deteriorada

Para examinar el rol in vivo de PS1 en el desarrollo de mamíferos, fueron generados los ratones con un gen de PS1 deteriorado como blanco de estudio. Los ratones mutados homocigotos no sobrevivieron más allá de los 10 minutos después del nacimiento. El fenotipo más notable observado en los embriones con PS1 fue una severa anomalía en el desarrollo del esqueleto axial y en las costillas. Cultivos de fibroblastos establecieron que estos embriones revelaron un fenómeno remarcable: estas células acumulan fragmentos C-terminales de PPA, sugiriendo que las moléculas de PS juegan un papel directo o indirecto



en la actividad de la γ -secretasa. Incluso puede ser que las formas de PS formen una unión compleja de γ -secretasa directamente con PPA, y por ello provee una solución a las mutaciones de PS en el procesamiento de β A40/42. ⁽¹²⁾

5.6 Sobre expresión de PPA humana combinada con estrés oxidativo

En un intento por investigar el papel del estrés oxidativo como respuesta a la patogénesis de la EA, es relevante que animales transgénicos mostraron el mismo tipo de respuesta de estrés oxidativo que se encuentra en la EA y que estos están directamente correlacionados a la presencia de depósitos de β A. Varios grupos están siendo probados en programas en que modelos de la PPA humana transgénica es modulada a través de las vías de la óxido dismutasa-1 y glutatión peroxidasa (Figura 26). ⁽¹²⁾

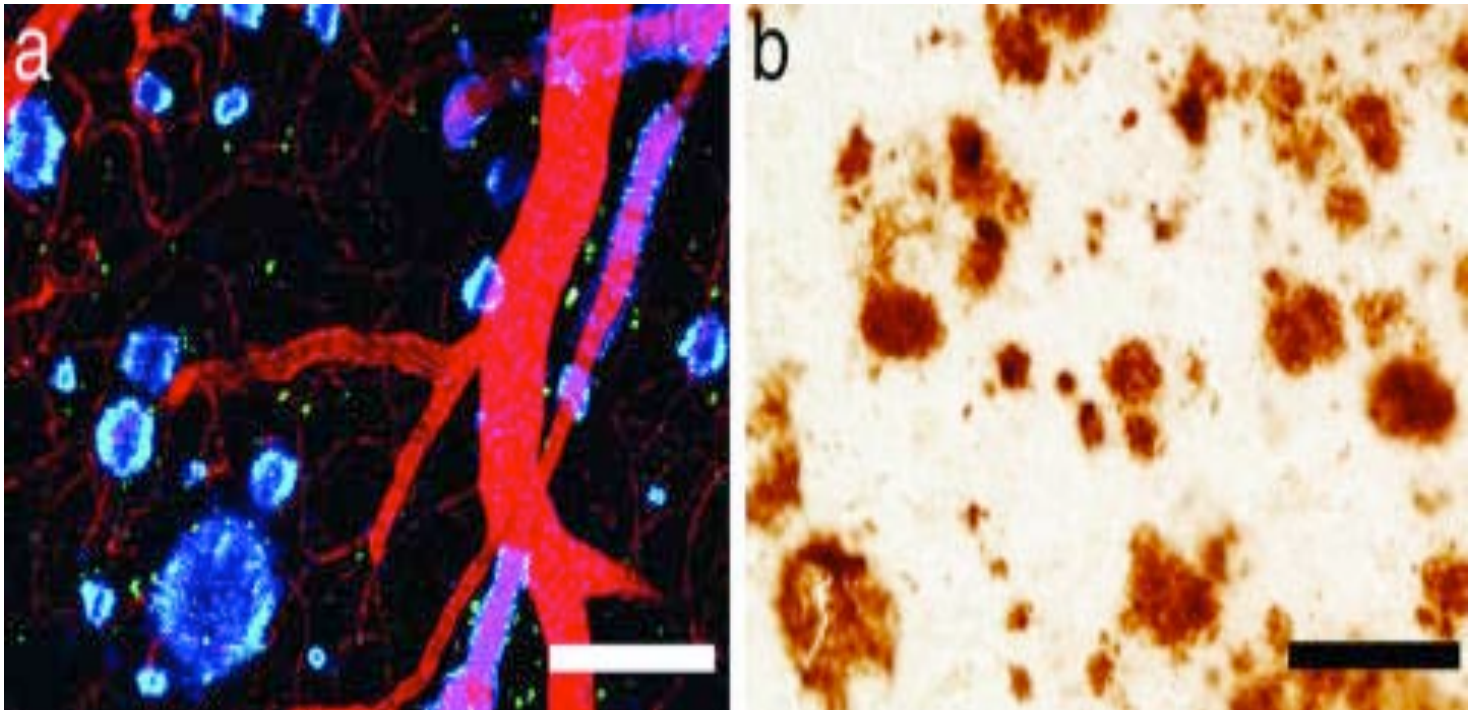


Figura 26. La sobre expresión de PPA en ratones Tg2576 (a) causan depósitos de placas de amiloide y angiopatías cerebrales relacionadas a la edad (teñidas en azul), similares a aquellas encontradas en la EA (b). ⁽¹²⁾

5.7 Ratones con PPA deteriorada

Ratones con alelos funcionales inactivados de PPA fueron generados por supresión de su primer promotor y primer exón. Los animales mutados pesaron del 15% al 20% menos que los controles de la misma edad de tipo silvestre. Los ratones mutados también mostraron daño neurológico y de función muscular (gliosis reactivo y actividad locomotora disminuida). Sin embargo, ya que el daño neuronal o la pérdida de células en el cerebro de ratones PPA-deficientes no ocurren, los mecanismos responsables de la gliosis reactiva en estos ratones no pudieron ser determinados. ⁽⁶⁵⁾

Se postuló que la ausencia de fenotipos sustanciales en ratones con PPA deteriorada puede estar relacionada con redundancia funcional proveída por moléculas de proteínas 1 y 2 precursoras similares al amiloide que están expresadas a niveles altos y tienen distribución de desarrollo celular similares a PPA. Esto ha sido confirmado a través del análisis de deterioro doble en el cual algunas combinaciones no están disponibles (por ejemplo, PPA x molécula de proteína precursora 2 de amiloide). ⁽⁶⁵⁾

5.8 Ratones formadores de ovillos τ

Los ratones transgénicos τ son un modelo más reciente añadido a las herramientas de estudio de la EA. El primer ratón τ fue creado en 1995 pero, a pesar de que desarrolló algunas neuronas τ inmunoreactivas, no había neuropatología fibrilar aparente. Diferentes mutaciones de τ identificadas son las causantes de las tauopatías que han recibido el nombre general de demencias del lóbulo fronto-temporal ligadas al cromosoma 17 (FTD-17).



El uso de mutaciones patogénicas en el ADNc de τ ha llevado al desarrollo de ratones que forman patología neurofibrilar de relevancia para FTD-17 y la EA. ⁽⁶⁶⁾

Desarrollos recientes usando un transgen τ de tipo silvestre, han llevado a un modelo de ratones que forman ovillos similares a los de la EA. Desafortunadamente, la mayoría del ADNc de ratones que ha sido creado, desarrolló patología τ y pérdida celular en las neuronas motoras del cordón espinal que hacen que las pruebas para memoria y aprendizaje no den la información requerida debido a que se basan en la habilidad motora. Los modelos más recientemente creados, tienen patología cortical/hipocampal y pérdida celular asociada, esto debe ser más informativo para la disección de formaciones patogénicas τ (incluyendo la contribución de τ hiperfosforilada o agregada) y neurodegeneración o muerte celular. ⁽⁶⁶⁾

Al exponer a ratones con τ mutada para elevar βA (ya sea por la cruce de ratones que sobre expresan PPA o al inyectar βA al cerebro) se llega al incremento de patología de τ , sugiriendo que hay una interrelación entre βA y τ . Mecanismos propuestos incluyen la transducción de señales, así como βA elevado (o en un ambiente de envejecimiento cerebral) se han ligado a una irregularidad de una cinasa, y dicha irregularidad (especialmente CDK5) se ha ligado al incremento de la patología de τ . ⁽⁶⁶⁾

Recientemente, un modelo transgénico triple (expresando mutantes de PPA, PS1 y τ) se ha creado, en el que los transgenes de PPA y τ fueron co-inyectados (llevando a una co-integración) a una línea de animales PS1-deficientes. La progenie expreso los tres transgenes. Desarrollaron tanto placas como ovillos (las placas se presentan antes que los ovillos en este modelo) y han mostrado disfunción sináptica. ⁽⁶⁶⁾



5.9 Generación de ratones transgénicos condicionales de GSK-3 β como modelo de la EA

Para explorar la hipótesis de que una desregulación de la actividad GSK-3 β puede ser clave en la patogénesis de la EA, se generaron ratones transgénicos que sobre expresaran GSK-3 β en regiones cerebrales relevantes. Debido a que GSK-3 β se encuentra en la encrucijada de las rutas de señalización del mecanismo patogénico de PS-1, β A y τ , fue posible que estos ratones al mimetizar los efectos de las mutaciones intracelularmente supusieran un modelo de la EA que superará en algunos aspectos a los de β A o que se pudiera combinar y complementar con ello. ⁽³¹⁾

Los ratones resultantes, denominados Tet/GSK-3 β , sobre expresan GSK-3 β en hipocampo y corteza. En el hipocampo, y especialmente en el giro dentado, se observa aumento de la fosforilación de τ que resulta en localización somatodendrítica de ésta, disminución de β -catenina nuclear, muerte neuronal y gliosis reactiva. ⁽³¹⁾

Estos datos apoyan, por tanto, la hipótesis de que una desregulación de GSK-3 β puede ser un mediador clave en la toxicidad iniciada por el péptido β A extracelular. Posteriores estudios en los ratones adultos sintomáticos permitirán, además, investigar la posible reversión tanto de los aspectos celulares y moleculares del fenotipo como del déficit cognitivo. Esto puede aportar claves sobre que aspectos de la neuropatología son esenciales para la disfunción cognitiva. ⁽³¹⁾

El estudio de estos ratones permitirá ensayar la posible utilidad de nuevos fármacos inhibidores de GSK-3 β que están siendo generados como posibles agentes terapéuticos para la EA. ⁽³¹⁾



5.10 Expresión de ApoE para reducir depósitos de β A

El desarrollo de modelos en ratones en los que hay depósitos de β A dependientes de la edad y región han permitido el estudio de los efectos que tiene la modificación de genes de la EA sobre el metabolismo de β A. ⁽⁴⁵⁾

El alelo ϵ 4 de la ApoE esta asociada con un riesgo incrementado para el desarrollo de la EA. Esto puede ser debido a las interacciones entre ApoE y β A. Para probar los efectos de isoformas de ApoE humana en depósitos de β A in vivo, se criaron ratones hemicigotos ($^{+/-}$) para ApoE3 y ApoE4 y ratones transgénicos homocigotos ($^{+/+}$) que expresaron ApoE por astrositos para un transgen mutante de PPA-V717F que desarrollaron neuropatología de EA dependiente de la edad. Todos los ratones eran de un origen nulo de ApoE de ratón ($^{-/-}$). Por los 9 meses de edad, los ratones PPA-V717F $^{+/-}$, ApoE $^{-/-}$ desarrollaron depósitos de β A, que eran significativamente menores a los observados en los ratones PPA-V717F $^{+/-}$ que expresan ApoE de ratón. ^(28, 45)

En contraste a los efectos de la ApoE de ratón, niveles similares de ApoE3 y ApoE4 humana suprimieron marcadamente los depósitos tempranos de β A en ratones transgénicos PPA-V717F $^{+/-}$ de 9 meses de edad, incluso cuando se comparó con ratones que no tenían ApoE (Figura 27). ⁽²⁸⁾

La expresión de ApoE3 y E4 humana en el cerebro a niveles fisiológicos relevantes por células astrogliales, que normalmente producen el volumen de ApoE en el SNC, suprimen los depósitos tempranos de β A en el modelo de EA. La presencia de ApoE de ratón en éste modelo tiene un efecto contrario y se observa un mayor depósito de β A en ratones E $^{-/-}$ que en aquellos que expresan ApoE3 y E4 humana. Tanto la ApoE humana y de



ratón parecen modificar los depósitos tempranos de β A in vivo fundamentalmente por diferentes vías. ⁽²⁸⁾

El estrés oxidativo es una característica clave en cerebros que presentan la EA y se manifiesta como LPO. Los isoprostanes (iPs) son marcadores específicos y sensibles de LPO in vivo. Para determinar si los depósitos de β A in vivo están asociados con el incremento de LPO, se examinaron los niveles de iPs en un modelo de ratón transgénico (Tg2576) para amiloidosis en la EA. Se colectó orina, plasma y tejido cerebral del Tg2576 y de ratones de línea silvestre (WT) a diferentes puntos iniciando a los 4 meses y continuando hasta los 18 meses de edad. Los niveles urinarios de 8,12-iso-iPF_{2 α} -VI fueron mayores en ratones Tg2576 que en ratones WT a una edad de 8 meses y continuaron así de altos por el resto del estudio. ^(67, 68)



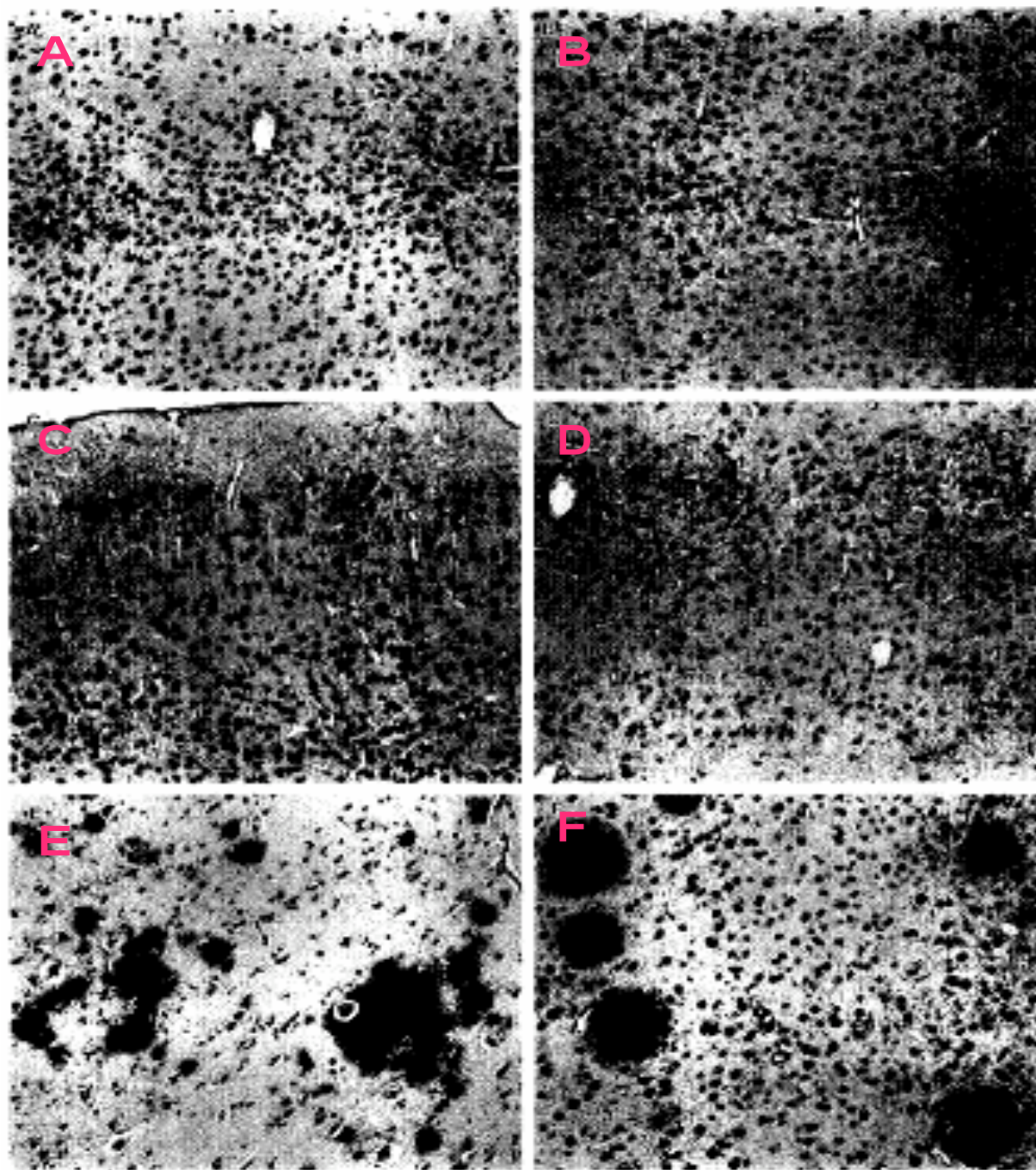


Figura 27. Secciones de los dos ratones Tg^+ control no mostraron una tinción detectable con los anticuerpos anti- βA (A), anti-CuZnSOD (B), anti-HO-1 (C) ni con anti-ubiquitin (D). No se encontraron depósitos de amiloide en estos ratones Tg^+ jóvenes (4 meses de edad). Áreas corticales representativas de EA y ratón Tg^+ viejo (E y F respectivamente) teñidas con anticuerpos anti- βA .⁽²⁸⁾

5.11 Incremento de peroxidación lipídica (LPO) como precedente de la formación de placas amiloides

Un patrón similar se observó en los niveles plasmáticos de 8,12-iso-iPF_{2α}-VI. Los homogenizados de la corteza cerebral y del hipocampo de ratones Tg2576 tuvieron niveles más elevados de 8,12-iso-iPF_{2α}-VI que aquellos de ratones WT iniciando a los 8 meses de edad. En contraste, un alza de los niveles y depósitos de βA 1-40 y 1-42 en los cerebros de ratones Tg2576 ocurrió posteriormente, a los 12 meses de edad. Se observó una correlación directa entre los cerebros de 8,12-iso-iPF_{2α}-VI y βA 1-40 y 1-42. Debido a que LPO precede la formación de placas amiloides en ratones Tg2576, se sugiere que el daño oxidativo cerebral contribuye a la patogénesis de la EA antes de la acumulación de βA en el cerebro con EA (Figura 28).^(67, 69)

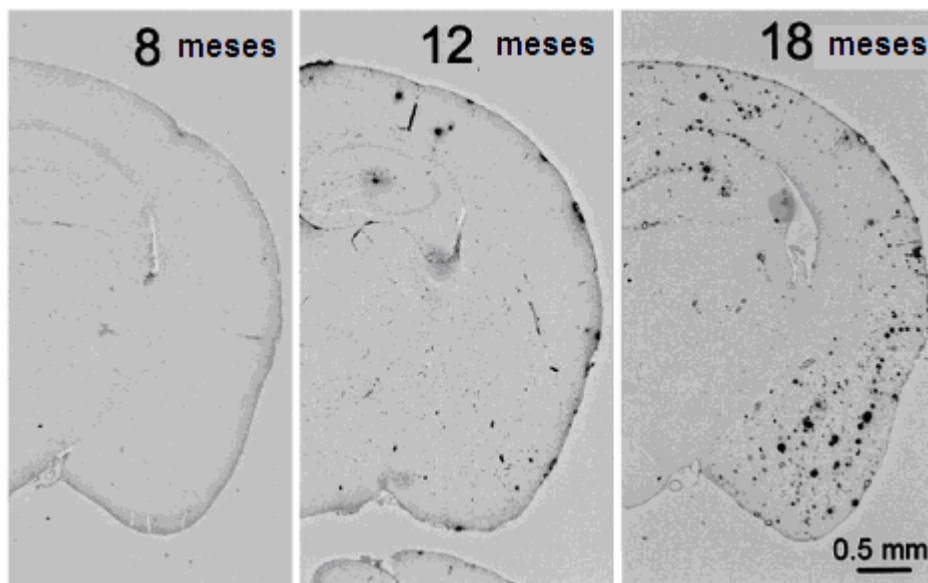


Figura 28. Inmunotinción del incremento de βA dependiente de la edad en ratones Tg2576. Tinción Inmunohistoquímica del cerebro de ratones Tg2576 a los 8, 12 y 18 meses de edad; se usó el anticuerpo 4G8 para la inmunotinción. Se condujo la misma inmunotinción en los cerebros de ratones Tg2576 para las mediciones de βA 1-40, βA 1-42 y 8,12-iso-iPF_{2α}-VI. Todos los paneles están a la misma escala (barra, 0.5mm).⁽⁶⁷⁾

Al examinar los niveles de iPs en el modelo Tg2576 de amiloidosis de EA se encontró que se desarrollan características similares a los depósitos de β A en cerebros con EA debido a la sobre expresión de PPA. Esto provee evidencia que el modelo de amiloidosis de EA Tg2576 muestra evidencia de daño oxidativo reflejado en cerebros dependientes a la edad y un incremento sistémico de LPO comparado con ratones WT. ^(67,68)

5.12 Modelos con ratones para la patología amiloide

Los primeros modelos transgénicos para la EA vienen de la sobre expresión de PPA en un intento de producir la patología amiloide. La hipótesis del amiloide predice que una alteración en el procesamiento de β A resultará en una patología similar a la EA. ⁽⁷⁰⁾

Las mutaciones en la PPA se asocian con la EA familiar y β A, producto de la degradación de PPA, se acumula en placas seniles, neuritas distróficas y terminales sinápticas en el cerebro con EA. Después de varios intentos de crear un modelo efectivo para la EA, debido a la sobre expresión de variantes de PPA se han conseguido alrededor de una docena de modelos con ratones que desarrollan patología amiloide. Se reporto un modelo convincente para la EA, el ratón PDAPP que sobre expresa DNAC de PPA humano con porciones de intrones. Estos ratones expresan altos niveles de PPA y desarrollan mayor neuropatología similar a EA, la formación de placas en estos ratones procede del hipocampo a las áreas corticales y límbicas a los 8 meses de edad de una manera progresiva. ^(70, 71)

La patología amiloide de ratones PDAPP es similar a la observada en EA, en el tamaño de las fibras amiloides, neuritas distróficas asociadas conteniendo componentes sinápticos y neurofibrilas, asociación de microglia con placas, la fosforilación de neurofilamentos y proteína t en neuritas en ratones de 18 meses de edad. ⁽⁷¹⁾



5.13 Inflamación cerebral y estrés oxidativo en modelo transgénico

Además de las características patológicas en la EA, el cerebro exhibe evidencia clara de inflamación crónica y daño oxidativo. Datos de estudios en modelos humanos y animales soportan que el estrés oxidativo está dentro de los primeros eventos que ocurren en la EA. La neuroinflamación crónica es otra característica constante dentro de la enfermedad. Para este modelo se usaron ratones Tg2576 de 8 meses de edad a los que se les administró al azar placebo o vitamina E en la dieta e indometacina en el agua, y se trataron hasta los 15 meses de edad. Notablemente, a los 8 meses de edad, los ratones Tg2576 mostraron niveles cerebrales elevados de β A soluble e insoluble así como isoprosantes, pero no mostraron evidencia de depósitos de β A. A los 11-12 meses de edad, los ratones Tg2576 mostraron depósitos abundantes de β A y niveles más altos de isoprosantes en la neocorteza y el hipocampo a los 15 meses de edad (Figura 29).^(33,71)

5.14 Modelo Transgénico PPA695 y melatonina

Un modelo transgénico para la EA mimetiza la acumulación de placas seniles, apoptosis neuronal y daño a la memoria. La melatonina reduce la neurotoxicidad inducida por β A. En este modelo se administró melatonina durante 4 meses a ratones PPA695 y se evaluó la influencia que tiene ésta a largo plazo sobre el cambio de comportamiento, cambios bioquímicos y neuropatológicos (Figura 30). Los ratones PPA695 de 8 meses de edad mostraron un incremento de error en las pruebas de aprendizaje y daño en memoria. Adicionalmente, la actividad de ChAT también disminuyó en la corteza frontal y en el hipocampo de ratones PPA695 comparado con ratones control.^(41, 72)



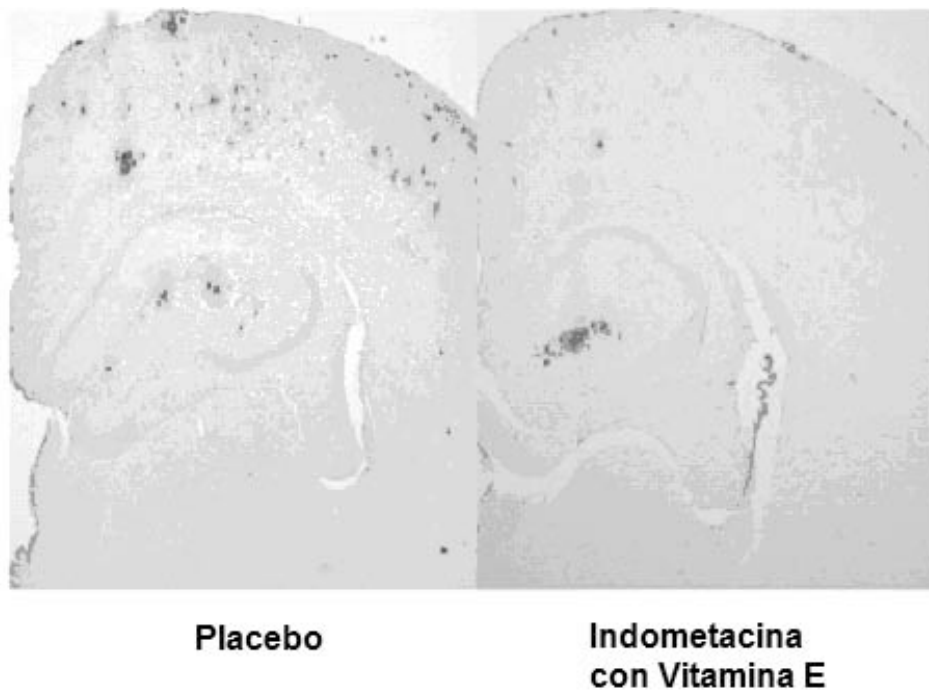


Figura 29. Figura representativa del corte cerebral de ratones con placebo y con vitamina E e indometacina.⁽³³⁾

La implementación de melatonina aumento la actividad de ChAT en la corteza frontal e hipocampo. La fragmentación del ADN se presentó en la corteza frontal de ratones PPA965; la melatonina disminuyó el número de neuronas apoptóticas.⁽⁷³⁾

Las pruebas mostraron que ratones PPA965 de 8 meses de edad presentan déficit significativo en memoria y aprendizaje. La disminución en la actividad de ChAT indica que existe disfunción en el sistema colinérgico (corteza frontal e hipocampo).⁽⁴⁶⁾

Para dirigir los posibles papeles de la administración a largo plazo de melatonina en la patogénesis de la EA, se investigo el efecto de ésta en deficiencias del comportamiento en el modelo transgénico con ratones PPA965 y así poder elucidar los posibles mecanismos de neuroprotección.^(46, 74)

La neuroprotección por melatonina esta parcialmente relacionada con la modulación de la apoptosis y protección del sistema colinérgico. La administración temprana de melatonina puede ser una de las más importantes y prometedoras estrategias para desarrollar tratamientos preventivos o de retraso para la progresión de lesiones mediadas por β A. ^(74, 75)

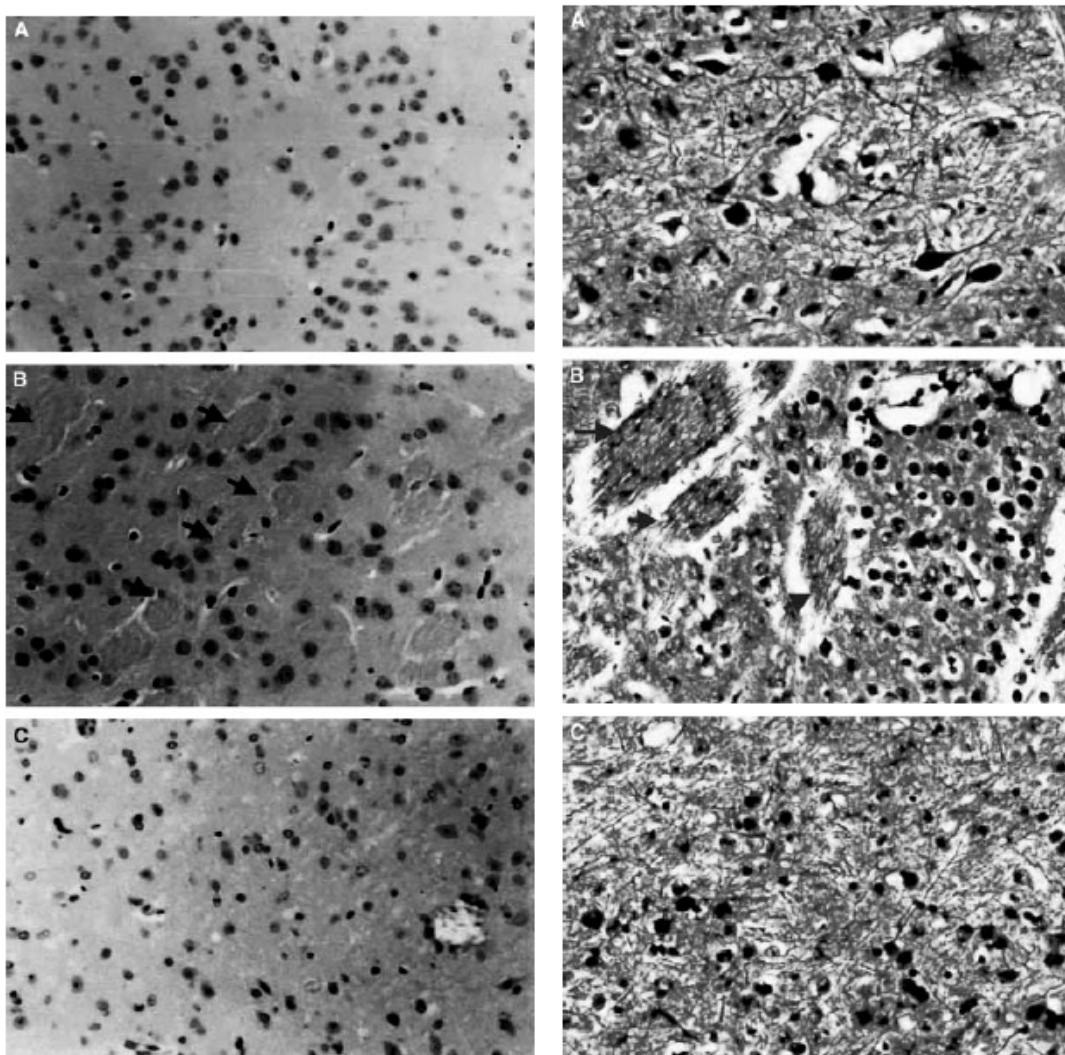


Figura 30. La melatonina reduce la formación de placas seniles en ratones PPA695. Los ratones PPA695 fueron tratados con melatonina y se sacrificaron después de 4 meses del tratamiento. Los depósitos de β A en la corteza frontal de los ratones PPA695 fueron identificados usando una tinción con Rojo Congo. Cinco ratones de cada grupo, (A) Ratones control; (B) Ratones PPA695; (C) Ratones tratados con melatonina (10mg/Kg.). La melatonina inhibió significativamente los depósitos extracelulares de β A en los ratones PPA695. ⁽⁷⁴⁾

5.15 Modelos transgénicos en invertebrados

Muchos grupos usan modelos experimentales en invertebrados para el estudio de la biología de la EA. A pesar de que no hay reproducibilidad precisa de la patología, estos modelos ofrecen herramientas para el estudio de la biología de las cascadas involucradas en esta enfermedad (Tabla 5).^(12, 76)

El modelo con organismos invertebrados de mayor uso en el estudio de neurodegeneraciones son las moscas de la fruta, *Drosophila melanogaster*, y el nematodo *Ceanorhabditis elegans*. Estudios han reportado una PPA homóloga en *Drosophila* nombrada proteína precursora similar de amiloide (APPL). *C. elegans* también expresa un PPA homólogo, la proteína precursora similar a amiloide-1 (APL-1). Estas dos proteínas homólogas son similares a la PPA en la longitud, pero las regiones β A difieren a la PPA humana.⁽⁷⁶⁾

En *Drosophila*, la sobre expresión de APPL o de varias construcciones de PPA humano (con y sin mutaciones) causan un fenotipo de transporte axonal similar al implicado en el transporte con PPA. Además, se mostró que expresando construcciones humanas inducía apoptosis neuronal dependiente de la presencia de la región C-terminal y la región β A. Los estudios de PPA en *C. elegans* muestran que la expresión de β A en la membrana celular del músculo inducen parálisis progresiva.^(12, 76)

Otro invertebrado que se usa en el estudio de EA es *Petromyzon marinus*, tiene un SNC caracterizado por seis neuronas gigantes que han sido extensamente estudiadas. Microinyecciones de RNAm auto replicante para inducir la sobre expresión crónica de τ lleva a la degeneración de éstas neuronas empezando en las dendritas distales. Además, un



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

lípidos solubles, de bajo peso molecular, ha sido identificado por retardar la degeneración progresiva inducida por τ .^(12, 76)

Especie	Gen sobre expresado	Efecto
<i>D. melanogaster</i>	APPL o huPPA	Fenotipo de transporte axonal.
	huPPA	Apoptosis neuronal.
	huTao	Neurodegeneración.
	huTao y homólogo GSK-3 β A (en membrana celular)	NFT y neurodegeneración
<i>C. elegans</i>	β A (en membrana celular)	Parálisis.
	huTao	Neurodegeneración y anomalías sinápticas y de comportamiento
<i>P. marinus</i>	huTao	-----

hu = humano

Los modelos en invertebrados tienen diferente anatomía cerebral a la de los humanos, pero sus bajos costos, tamaños pequeños, corta vida y genética ampliamente caracterizada hacen que sean ideales en el estudio y determinación de la biología celular involucrada en la patogénesis de la EA.⁽⁷⁶⁾

6 ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

El modelo animal ideal sirve para tener un mejor entendimiento de los mecanismos que llevan al inicio y progresión de la EA, identifican blancos terapéuticos potenciales y permiten la prueba de medicamentos con potencial real *in vivo* para justificar una prueba clínica humana real. Idealmente, también tendrán utilidad en la validación de pruebas de diagnóstico.

El principal problema al considerar los modelos animales es el hecho de la barrera de especies; los modelos en roedores no han sido efectivamente capaces para demostrar todos



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

lípidos solubles, de bajo peso molecular, ha sido identificado por retardar la degeneración progresiva inducida por τ .^(12, 76)

TABLA 5. Modelos para EA en invertebrados.⁽¹²⁾

Especie	Gen sobre expresado	Efecto
<i>D. melanogaster</i>	APPL o huPPA	Fenotipo de transporte axonal.
	huPPA	Apoptosis neuronal.
	huTao	Neurodegeneración.
	huTao y homólogo GSK-3	NFT y neurodegeneración
<i>C. elegans</i>	β A (en membrana celular)	Parálisis.
	huTao	Neurodegeneración y anomalías sinápticas y de comportamiento
<i>P. marinus</i>	huTao	-----

hu = humano

Los modelos en invertebrados tienen diferente anatomía cerebral a la de los humanos, pero sus bajos costos, tamaños pequeños, corta vida y genética ampliamente caracterizada hacen que sean ideales en el estudio y determinación de la biología celular involucrada en la patogénesis de la EA.⁽⁷⁶⁾

6 ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

El modelo animal ideal sirve para tener un mejor entendimiento de los mecanismos que llevan al inicio y progresión de la EA, identifican blancos terapéuticos potenciales y permiten la prueba de medicamentos con potencial real *in vivo* para justificar una prueba clínica humana real. Idealmente, también tendrán utilidad en la validación de pruebas de diagnóstico.

El principal problema al considerar los modelos animales es el hecho de la barrera de especies; los modelos en roedores no han sido efectivamente capaces para demostrar todos los aspectos de la EA en un animal específico, y la relevancia de la patología generada en un modelo artificial en un cerebro humano de edad avanzada, es muy problemático.



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

Además, hay factores adicionales que juegan papeles importantes para comprender una enfermedad y su progresión, tales como la dieta y el ambiente, a los que los modelos no están expuestos; aunque el impacto de estos factores no ha sido dirigido aún. A pesar de que algunos primates y perros de edad avanzada exhiben patología similar a la EA, no es pragmático usarlos como modelos de estudio, debido a los costos, tiempo y complejidad involucrada.

Muchas otras especies han sido consideradas, incluyendo conejillos de la india (que tienen PPA del tipo humano), roedores, *Drosophila melanogaster* y *Caenorhabditis elegans*. De éstos, ninguno desarrolla la patología de EA, necesitan la creación de transgénicos para replicar con mayor acercamiento la neuropatología de la enfermedad.

A pesar de que *D. melanogaster* y *C. elegans* han tenido usos para probar partes del fenotipo, los modelos transgénicos en roedores permanecen siendo los de elección, ya que su SNC y neurobiología en general es muy similar a la de los humanos. Los modelos transgénicos en ratas serían preferibles desde un punto de vista de comportamiento y farmacológico, pero las limitaciones técnicas inherentes a su creación han excluido su uso muy recientemente. Se han hecho varios intentos para crear un modelo para EA mediante la ingeniería genética usando mutaciones patogénicas que causan la EA en humanos.

Los modelos en ratones tienen ventajas y desventajas para modelar una enfermedad similar a EA. En el lado positivo, son relativamente económicos para mantener, fecundar y tienen un periodo corto de vida; son sencillos para manipular genéticamente y responden razonablemente bien en las pruebas cognitivas.

Por el lado negativo, su periodo corto de vida hace que sea difícil de asentar los efectos de los factores del envejecimiento y son muy resistentes a algunas neurotoxinas potenciales. Por



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

ejemplo, los ratones que expresan PPA mutante tienen al menos que hacer 8 dobles sobre niveles endógenos de PPA para desarrollar placas amiloides, mientras que los humanos con solo un 50% de incremento de PPA desarrollan EA rápidamente. También hay variabilidad de sub-especies que hacen que la identificación de factores de riesgo o la relevancia de mecanismos patológicos potenciales sean difíciles de asentar.

Además, también está el problema de susceptibilidad regional, que es un aspecto importante de las enfermedades neurodegenerativas. La mayoría de los animales transgénicos usan un promotor heterólogo; la patología, por ende, sigue un patrón espacial y temporal de la expresión del transgen que es frecuentemente diferente a lo observado en el humano. En general, el problema central con los modelos transgénicos en ratones para EA es que un tipo de ratón no desarrolla el espectro completo de la neuropatología de la enfermedad: los ratones con PPA mutante desarrollan placas amiloides, pero no ovillos y la pérdida o mal función celular es impredecible y difícil de evocar; así, los ratones τ transgénicos desarrollan ovillos pero no placas. No obstante, los modelos creados son herramientas valiosas para comprender los mecanismos *in vivo* relacionados a la patología que se desarrollan a nivel molecular y genético.

Los múltiples modelos en roedores han sido usados para probar un rango amplio de aproximaciones terapéuticas, la mayor parte de éstas tienen como blanco de estudio al βA , ya que la evidencia genética (mutaciones patogénicas de PPA) sugiere que la elevación en los niveles de βA parece ser el evento de iniciación de la enfermedad.

La mayoría de los ratones generados sobre expresan PPA mutante, preselina o τ , y algunos con doble o triple transgénesis han sido generados para asentar las patologías.



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

Existen varias aproximaciones para crear ratones manipulados genéticamente; lo más común es hacer una micro inyección de transgenes complementarios de ADN (por lo general con alguna mutación patogénica), pero algunos animales transgénicos han sido creados con algún fragmento genómico humano de tipo silvestre que incluye promotores e intrones (el gen PPA completo, gen de PS-1 o el gen τ). Otras aproximaciones tienen como blanco el gen endógeno del ratón con mutaciones patogénicas o gen humano secuenciado.

Mientras que los ratones transgénicos que han sido desarrollados son un buen modelo para ciertos aspectos de la EA, no son un modelo completo para la enfermedad. Los ratones que expresan mutaciones patogénicas son un buen modelo en el desarrollo de fármacos, debido a que su patología es relevante en la enfermedad de interés y la respuesta de los fármacos hacia la misma es válida. Los modelos que han sido creados han provisto una visión interna de la neurobiología de los productos proteicos de la EA, genes relacionados, las maneras en que las mutaciones causan disfunción y los efectos de la patología en las diferentes vías.



7 CONCLUSIONES

Se encontraron modelos animales para el estudio de la EA. Debido a la complejidad de la enfermedad, ha sido difícil crear ratones que reproduzcan las múltiples características de la EA, así como una cura para la misma:

1. Hasta la fecha los modelos animales sirven de guía para estudiar la EA sin embargo, debido a la barrera de especies, solo se ha logrado aminorar los síntomas y retardar la progresión de la enfermedad.
2. La creación de modelos transgénicos para el estudio de la EA ha sido problemática y se ha logrado crear mejores modelos a través de la manipulación genética.
3. Mediante ratones transgénicos se ha podido formar una patología similar a las condiciones humanas.
4. Algunas mutaciones que causan la EA en humanos no llevan a la patología en ratones pero han sido de gran utilidad para entender como interactúan las rutas de la misma y así buscar blancos terapéuticos para aminorar los síntomas y retrasar la enfermedad.
5. Las especies diferentes a roedores, tales como animales invertebrados, tienen utilidad para comprender los mecanismos moleculares de la enfermedad.



8 GLOSARIO

Acetilcolina: Primer neurotransmisor identificado (1921). Su síntesis es el resultado de la acetilación de la molécula de colina por la acetilcoenzima A. Se encuentra almacenada en vesículas de reserva en las terminaciones presinápticas. Parece intervenir en los procesos de aprendizaje y memoria. Su concentración está drásticamente disminuida en el cerebro de las personas con EA.

Afasia: Alteración cognitiva cuya manifestación es el deterioro del lenguaje. Puede haber dificultad para pronunciar nombres de personas y objetos, así como para comprenderlos y repetirlos.

Alelo ApoE ε4: Factor de riesgo genético de la EA de inicio tardío (después de los 65 años), demostrado en 1992.

Amnesia: Falta o deficiencia de la memoria.

Amiloide: Pequeño péptido hidrófobo de 40 aminoácidos que se encuentra en forma de agregados fibrilares en el cerebro de pacientes con EA, y también circulando en una forma soluble en el plasma y el líquido cefalorraquídeo de individuos normales o afectados por la enfermedad.

Anomia: Alteración cognitiva cuya manifestación es la dificultad para hallar el nombre de los objetos. A menudo el paciente con EA utiliza una oración para describir el objeto. Es una de las primeras manifestaciones de esta enfermedad y al principio se limita a una dificultad para nominar objetos que el paciente no maneja con frecuencia.

Antipsicóticos: Fármacos también denominados tranquilizantes mayores y neurolépticos. Actúan como antagonistas de la dopamina y la serotonina en los receptores cerebrales, y producen un estado de tranquilidad e indiferencia inmediata.

Ansiedad: Sensación de aprensión, miedo y nerviosismo, acompañada de agitación.

Ansiolíticos: Fármacos que alivian la ansiedad. Pueden aumentar la confusión en los pacientes dementes.

Apatía: Indiferencia ante los estímulos externos, que provoca falta de motivación para realizar actividades que solían practicarse o reducción de los intereses que son comunes para la gente en general.

Apraxia: Alteración cognitiva que se manifiesta por el deterioro de la capacidad de ejecución de las actividades motoras, aun cuando las capacidades motoras, la función sensorial y la comprensión de la tarea a realizar estén intactas.

β-Amiloide: Tipo de proteína amiloide presente en el ser humano y los animales. En la EA es procesado anormalmente por las neuronas y se deposita en las placas amiloides del cerebro.

Colina: Sustancia natural necesaria para el organismo, que se obtiene de diversos alimentos, especialmente del huevo. Es un componente esencial de la acetilcolina.



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

Demencia: Término derivado del latín *de* (privativo) y *mens* (mente, juicio, intelecto, inteligencia) que ha tenido numerosos significados a lo largo de la historia. Actualmente se concibe la demencia como un síndrome adquirido que produce la pérdida progresiva de múltiples funciones corticales superiores (memoria, pensamiento, aprendizaje, personalidad, lenguaje, relaciones temporoespaciales, función ejecutiva y capacidad de razonamiento) sin descenso del nivel de la conciencia y que causa incapacidad funcional y una alteración significativa del desempeño social y laboral. La forma más frecuente de demencia es la EA.

Enfermedad de Alzheimer: En 1906, Alois Alzheimer realizó el estudio anatomopatológico del cerebro de una mujer que cinco años antes de fallecer había comenzado a presentar un cuadro de delirio celotípico, una rápida y progresiva pérdida de memoria acompañada de alucinaciones, desorientación temporoespacial, paranoia, trastornos de la conducta y del lenguaje. Estos hallazgos fueron descritos como placas seniles, NFT y cambios arterioscleróticos cerebrales. La denominación del cuadro clínico como EA fue introducida por Kraepelin en la octava edición de su Manual de Psiquiatría, en 1910.

Enfermedad Neurodegenerativa: Enfermedad neurológica caracterizada por la pérdida de neuronas, como en la EA o la enfermedad de Parkinson.

Envejecimiento: Cambios físicos graduales que se producen con la edad, como disminución de la agudeza visual y auditiva, aparición de canas y arrugas, pérdida de tono muscular y debilitamiento general, así como prolongación del tiempo de respuesta, alteraciones de la memoria, la atención y la percepción, dificultad para solucionar problemas de la vida cotidiana y trastornos cognitivos. Todas estas alteraciones se consideran normales siempre y cuando no se den de manera acelerada o en forma extrema y lleguen a afectar a la forma en la que la persona funciona, porque entonces podrían deberse a un deterioro o daño cerebral.

Etapas Tardías: Etapa en la que han progresado los síntomas de la demencia hasta el punto en que la persona tiene poca capacidad para cuidar de sí misma, es incapaz de reconocer a los miembros de la familia y la comunicación oral desaparece.

Factores de Riesgo: Factores que aumentan las probabilidades de que un individuo sufra una determinada enfermedad. En el caso de la EA, los únicos factores de riesgo demostrados hasta el momento son la edad, los antecedentes familiares y la genética.

Fosforilación: Adición de un grupo fosfato a una proteína o a otro compuesto. Se sabe que una mutación en el cromosoma 17 del gen que codifica la síntesis de la proteína τ provoca una fosforilación irreversible de ésta, impidiendo su función normal y facilitando su autoagregación, lo que da lugar a la formación de los característicos NFT de la EA.

Hipocampo: Rodete longitudinal, curvado en forma de hoz (similar a un caballito de mar), que se encuentra en el fondo del asta inferior del ventrículo lateral cerebral, formando parte de la circunvolución parahipocámpica. Se ha demostrado que las estructuras del lóbulo temporal medial, incluido el hipocampo, son decisivas para la memoria declarativa.

Gen de la Presenilina 1: Gen localizado en el cromosoma 14 y responsable del 25-50% de los casos de la EA de inicio temprano.



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

Gen de la Presenilina 2: Tercer gen responsable de formas familiares de la EA de inicio temprano, cuando está mutado, mediante el mecanismo común al gen de la PPA y de la PS1 del aumento de la concentración de β A.

Hipótesis de β -Amiloide: Hipótesis según la cual a la acumulación y depósito anormales de β -amiloide fibrilar e insoluble en forma de placas neuríticas les sigue una cascada de efectos neurotóxicos cuyo resultado es la neurodegeneración y el desarrollo de la EA.

Memantina: Fármaco que bloquea los receptores NMDA cerebrales. Puede retrasar la progresión de la demencia en algunos pacientes.

Memoria: Capacidad mental que permite recordar información almacenada en el cerebro (ideas, imágenes, acontecimientos, sentimientos, etc.). Se trata de una función compleja en la que intervienen varios componentes como fijación, registro, conservación, evocación y reconocimiento de la información. Se puede clasificar atendiendo a su duración o según su contenido o utilización en MLP, MCP, memoria declarativa, episódica, semántica, etc.

Memoria a Corto Plazo (MCP): Memoria de lo ocurrido varios minutos, horas o semanas antes. Representa la capacidad de adquirir y retener nueva información. Requiere los procesos de almacenamiento y de registro. Es el primer tipo de memoria que se deteriora en la EA, incluso antes de que se produzcan en el cerebro las alteraciones anatomopatológicas características.

Memoria a Largo Plazo (MLP): Memoria que recoge la experiencia y los acontecimientos de la vida del sujeto. Representa la capacidad de recordar información sobre hechos sucedidos en un tiempo ya distante, y por supuesto anteriores al inicio de los problemas de memoria. En ella interviene fundamentalmente la función evocadora.

Memoria Declarativa: Memoria que almacena hechos y cifras. Contiene los hechos del mundo y los acontecimientos personales del pasado que son necesarios recuperar de manera consciente para recordarlos. Se denomina declarativa porque podemos pedir explícitamente a nuestro cerebro que realice una conexión entre un par de estímulos. Está expuesta al olvido, y requiere la repetición para perdurar años.

Memoria de Referencia: Memoria que contiene la información reciente y remota obtenida por experiencias previas.

Memoria Episódica: Memoria integrante de la memoria declarativa. Contiene la información relativa a sucesos vividos por la persona en un momento y lugar concretos.

Memoria Implícita: Memoria que interviene en el aprendizaje de procedimientos. Consiste en la automatización de rutinas de movimientos aprendidos y el aprendizaje de habilidades motrices y cognitivas. Estas habilidades sólo pueden aprenderse practicándolas. Es una memoria automática que no precisa de una ejecución consciente.

Memoria Inmediata: Memoria de lo ocurrido entre 30 segundos y 25 minutos antes. Se relaciona con las funciones de percepción, atención y conciencia. Clínicamente nos indica si las funciones de entrada y registro están intactas.



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

Memoria Retentiva: Memoria que utiliza la capacidad de retención y recuerdo. Suele afectarse en la fase incipiente de la EA.

Memoria Semántica: Memoria integrante de la memoria declarativa. Contiene información que no varía.

Memoria Sensorial: Memoria de breve duración que garantiza la continuidad temporal y espacial del estímulo. Puede ser visual (dura menos de medio segundo) y auditiva (dura entre uno y dos segundos).

Mitocondrias: Organelos celulares que utilizan el oxígeno molecular y generan ATP, fuente primaria de energía para todas las funciones de la célula.

Neurona: Unidad operativa básica del sistema nervioso. Se compone de un cuerpo celular (soma) que contiene el núcleo, varias ramas cortas (dendritas) y una prolongación larga (axón) con ramas cortas en toda su longitud y en su extremo distal. Las neuronas envían señales que controlan las acciones de otras células del cuerpo, como otras neuronas y las células musculares.

Neurotransmisión: Paso de señales de una neurona a otra por medio de sustancias químicas o de impulsos eléctricos.

Neurotransmisor: Mensajero químico especializado que envía un mensaje de una neurona a otra. La información que estos mensajeros químicos transmiten regula la actividad normal del cerebro y controla el funcionamiento cognitivo, las emociones, el estado de ánimo y el sueño, entre otras funciones.

Ovillos Neurofibrilares (NFT): Cúmulos de fragmentos proteicos retorcidos en el interior de las neuronas, que son una de las anomalías estructurales características de la EA. En la necropsia, la presencia de placas amiloides y NFT es patognomónica de la EA.

Paranoia: Perturbación mental clasificada entre los trastornos de ideas delirantes, en la que la temática del delirio es el perjuicio. El sujeto que la padece se siente víctima de las acciones de una o varias personas o de una institución, de las que cree que actúan en su contra con ánimo de perjudicarlo, dentro de un entramado argumental comprensible, pero no real, con el que intenta justificar su delirio.

Placa amiloide: Agrupamiento anormal de neuronas muertas y moribundas, de otras células cerebrales y de fragmentos de proteína amiloide. Las placas amiloides son una de las anomalías estructurales características del cerebro de los afectados con la EA. En la necropsia, la presencia de placas amiloides y de NFT se considera un signo patognomónico de esta enfermedad.

Presenilinas (PS): Proteínas relacionadas con la EA familiar de inicio temprano. Existen dos tipos: presenilina 1 (PS1) y presenilina 2 (PS2).

Proteína Precursora del Amiloide: Proteína cuyo funcionamiento normal se desconoce, si bien se ha determinado que un simple tramo de la proteína de 50 aminoácidos provoca el caos al impedir la nutrición de las mitocondrias y de las células circundantes. Además, el extremo final de la proteína contiene la sustancia tóxica β -amiloide, componente de las placas



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

y ovillos cerebrales característicos de la EA, que consigue separarse del resto de la proteína y acumularse en la célula.

Proteína τ : Principal proteína responsable de la formación de los NFT encontrados en las neuronas degeneradas. En condiciones normales, participa en el mantenimiento de la estructura interna de las neuronas, pero en la EA se sintetiza en exceso. Puede medirse en el líquido cefalorraquídeo, donde una concentración elevada apoya el diagnóstico de la enfermedad.

Receptores: Estructuras macromoleculares de naturaleza proteica localizadas en la membrana externa, el citoplasma y el núcleo de las células con las que interactúan los fármacos (sustancias capaces de modificar la actividad celular), generándose una modificación constante y específica en la función celular. Algunos receptores intervienen en la comunicación intercelular al recibir la influencia de sustancias endógenas como neurotransmisores, neuromoduladores y hormonas.

Receptores NMDA: Receptores ionotrópicos del glutamato activados por el N-metil-D-aspartato y participan en numerosas funciones, como el aprendizaje o la memoria, mientras que en otras ocasiones están implicados en mecanismos de muerte neuronal o en enfermedades como la epilepsia. Desempeñan un papel crucial en los procesos de formación de las memorias, incluida la denominada memoria episódica, que permite recordar las experiencias vividas, aunque los acontecimientos solamente ocurran una vez.

Reserpina: Fármaco de potente acción sedante que interfiere el mecanismo de varias monoaminas neurotransmisoras en las vesículas sinápticas.

Rivastigmina: Fármaco inhibidor de la acetilcolinesterasa de segunda generación, aprobado para el tratamiento de la EA.

Senilidad: Debilidad orgánica y mental inherente a la vejez. En un tiempo se denominó seniles, a los ancianos diagnosticados de demencia, pero hoy en día se sabe que ésta no es un componente habitual del envejecimiento y puede tener diversas causas.

Sinapsis: Región de comunicación y transmisión de señales, generalmente mediante un neurotransmisor, entre el axón de una neurona y las dendritas o el soma de otra.

Sistema Colinérgico: Sistema de neuronas cuyo neurotransmisor es la acetilcolina. Está deteriorado en el cerebro de los pacientes con EA.

Tacrina: Anticolinesterásico de primera generación utilizado inicialmente en el tratamiento de EA y ahora en desuso por ser hepatotóxico.

Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT): técnica de diagnóstico por la imagen que puede ayudar a diagnosticar la EA al tomar imágenes funcionales del cerebro.

Tomografía por Emisión de Positrones: Técnica de diagnóstico por la imagen que evalúa la actividad y funcionalidad de tejidos y órganos al medir el metabolismo celular de oxígeno y glucosa mediante el uso de un radioisótopo emisor de positrones.



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

Vesículas Sinápticas: Orgánulos esféricos, situados en los extremos de los axones, que contienen neurotransmisores. Durante la actividad, las vesículas liberan su contenido a la sinapsis, donde los neurotransmisores estimulan los receptores de otras células.

Vitamina E: Vitamina esencial, contenida en pequeñas cantidades en frutos, que parece producir un efecto protector eficaz frente al daño oxidativo y otros mecanismos asociados con el deterioro cognitivo y la demencia.



9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colmes C. y Wilkinson D. Molecular biology of Alzheimer's Disease. *Adv. Psychiat Treat* 2000; 6: 193-200.
2. Von Bernhardt M. R. Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Chile Neuro-Psiquiat* 2005; 43 (3); 123-132.
3. Girones X., Quimera A. y Cruz F. ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer? *Rev. Mult. Gerontol* 2001; 11 (3): 132-140.
4. Navarro F. A., Munoa L., Saladrigas M., Romero F. y Márquez C. A. Glosario de Demencias; *Boletín de Medicina y Traducción. PANACE@* 2003; IV (13-14): 227-250.
5. Gómez C., Saldivar J. A. y Rodríguez R. Modelos animales para el estudio de la ansiedad: una aproximación crítica. *Salud Mental* 2002; 5(1): 14-24.
6. Peraita H. A., Galeote M. M., González L.M. Deterioro de la memoria semántica en pacientes de Alzheimer. *Psicothema* 1999; 11 (004): 917-937.
7. Bondy S. y Sharman E. Melatonin and the Aging brain. *Neurochem. Intern.* 2007; 50: 571-580.
8. Fernández D. C. Una revisión de los modelos de la memoria de reconocimiento y sus hallazgos empíricos. *Psic: Rev. Vector Editora* 2005; 6(2).
9. http://images.google.com.mx/imgres?imgurl=http://weblog.maimonides.edu/gerontologia2006/imagenes/donde_viven_los_recueros.jpg&imgrefurl=http://weblog.maimonides.edu/gerontologia2006/2006/02/la_memoria_almacena_mejor_los.html&h=385&w=500&sz=45&hl=es&start=40&tbnid=TygUp0G_27nAiM:&tbnh=100&tbnw=130&prev=/images%3Fq%3Dmemoria%2Bsemantica%26start%3D36%26gbv%3D2%26ndsp%3D18%26hl%3Des%26sa%3DN.2006
10. Agca C., Fritz J., Walker L., Levey A., Chan W. A., Lah J. J. y Agca Y. Development of transgenic rats producing human b-amyloid precursor protein as a model for Alzheimer Disease: Transgene and endogenous APP genes are regulated tissue-specifically. *BMC Neurosc* 2008, 9 (28).
11. Padmanabhan J., Levy M., Dickson D. W. y Potter H. Alpha1-antichymotrypsin, an inflammatory protein overexpressed in Alzheimer's Disease brain, induces tau phosphorylation in neurons. *Brain* 2006 129 (11). 3020-3034.
12. Spires T. y Hyman B. Transgenic models of Alzheimer's Disease: Learning from animals. *Am. Soc. Exp. Neuro. Ther.* 2005. 423-437.
13. Habeck C., Foster N. L., Pernezcky R., Kurz A., Panagiotis A., Koeppe R., Drzezga A. y Stern Y. Multivariate and univariate neuroimaging biomarkers of Alzheimer's Disease. *NIH-PA* 2008; 40 (4): 1503-1515.
14. Flores M. E. y Segura J. E. Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. *Rev. Mex. Neurocir.* 2005; 6(4): 315-326.
15. Verger K., Serra-Grabuloso J. M., Junque C., Álvarez A., Bartrés-Faz D., Merceder J. Estudio de las secuelas a largo plazo de los traumatismos craneoencefálicos: evaluación de la memoria declarativa y procedimental y de su sustrato neuroanatómico. *Rev. Neurol.* 2001; 33 (1): 30-34.
16. Colaboradores de Wikipedia. Hipocampo (anatomía). La enciclopedia libre, 2008 <[http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Hipocampo_\(anatom%C3%ADa\)&oldid=18759338](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Hipocampo_(anatom%C3%ADa)&oldid=18759338)>.
17. <http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=0d429707-b7e1-4147-9947-abca6797a602&chunkid=103729>. 2005
18. Flajolet M., He G., Heiman M., Lin A., Nairn A. y Greengard P. Regulation of Alzheimer's Disease amyloid-b formation by casein kinase I. *PNAS* 104; 10. 2007. 4159-4164.
19. Ischiropoulos H. y Beckman J. S. Oxidative stress and nitration in neurodegeneration: Cause, effect. Or association?. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (2): 163-170.
20. Liang X., Wang Q., Hand T., Wu L., Breyer R., Montine T. y Andreasson K.. Deletion of the Prostaglandin E2 EP2 Receptor Reduces Oxidative Damage and Amyloid Burden in a Model of Alzheimer's Disease. *Soc. Neurosc.* 2005; 25 (10): 1018-10226.
21. Galeano A., Montero C. L., Idaboy A. R., Londaistbehere A. y García P. Un modelo computacional de reacciones relacionadas con el mal de Alzheimer en el nivel molecular. *Rev. Cub. Invest. Biom.* 2002; 21 (1): 54-59.
22. Varadarajan S., Yatin S., Aksenova M. y Butterfield A. Review: Alzheimer's Amyloid b-Peptide-Associated Free Radical Oxidative Stress and Neurotoxicity. *J. Struct. Biol.* 2000; 130; 184-208.



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

23. Manzano L. M. y Mas O. J. Estrés oxidativo, péptido b-amiloide y enfermedad de Alzheimer. *Gaceta Médica México* 142 (3). 2006. 229-237.
24. Markesbery R. W. Oxidative Stress Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Free Radical Biol. Med.* 1997; 23 (1): 134-147.
25. Lee H., Zhu X., Nunomura A., Perry G. y Smith M. A. Amyloid-b vaccination: Testing the Amyloid hypothesis?. *Am. J. Pathol.* 169 (3). 2006 738-739.
26. Parkin E. T., Watt N. T., Hussain I., Eckman E. A., Eckman C. B., Manson J. C., Baybutt H. N., Turner A. J. y Hooper N. M. Cellular prion protein regulates b-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein. *PNAS* 2007; 104 (26): 11062-11067.
27. Okura Y., Miyakoshi A., Kohyama K., Park K., Staufenbiel S. y Matsumoto Y. Nonviral Ab DNA vaccine therapy against Alzheimer's Disease: Long-term effects and safety. *PNAS* 2006;103 (25): 9619-9624.
28. Pappolla M. A., Chyan Y. R., Omar R. A., Hsiao K., Perry G., Smith M. A. y Bozner P. Evidence of Oxidative stress and in Vivo neurotoxicity of b-amyloid in a transgenic mouse model of Alzheimer's Disease. *Am. J. Pathol.* 152 (4). 1998. 871-878.
29. Caragounis A., Tai D. U., Filiz G., Loughton M. K., Volitakis I., Sharples A. R., Cherny A. R., Masters C., Drew C. S., Hill F. A., Qiao-Xin L. I., Crouch J. P., Barnham J. K. y White R. A. Differential modulation of Alzheimer's Disease amyloid b-peptide accumulation by diverse classes of metal ligands. *Biochem. J.* 2007; 407: 435-450.
30. Ávila G. J. Las proteínas implicadas en la enfermedad de Alzheimer. *Fronteras en la enfermedad de Alzheimer*. 2002. Capítulo 3: 69-78.
31. Lucas J., Engel T., Plata C., Langa E., Ávila J. y Hernández F. Ratones transgénicos condicionales de GSK-3b como modelo animal de la enfermedad de Alzheimer. *Fronteras en la enfermedad de Alzheimer*. 2002 Capítulo 4: 111 – 118.
32. Butterfield D. A., Drake J., Pocernich C. y Castegna A. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid b-peptide. *TRENDS Molec. Med.* 2001; 7 (12): 548-555.
33. Yao Y., Chinnici C., Tang H., Trojanowski J., Lee V. M. y Pratico D. Brain inflammation and oxidative stress in transgenic mouse model of Alzheimer-like brain amyloidosis. *J. Neuroinflam.* 2004, 1:21.
34. Barger W. S. An unconventional hypothesis of oxidation in Alzheimer's Disease: Intersecciones with excitotoxicity. *Front. Biosc.* 9. 2004. 3286-3295.
35. Colton C. A., Vitek M. V., Wink D. A., Xu Q., Cantillana V., Previti M. L., Van Nostrand W. E., Weinberg J. B. y Dawson H. NO synthase 2 (NOS2) deletion promotes multiple pathologies in a mouse model of Alzheimer's Disease. *PNAS* 2006; 103 (34); 12867- 12872.
36. Lemere A. C. A beneficial role for IL-1b in Alzheimer's Disease?. *J. Clin Invest.* 117 (6). 2007. 1483-1485.
37. Liu Y., Liu F., Labal K., Grundke I. y Gong X. Decreased glucose transporters correlate abnormal hyperphosphorylation of tau in Alzheimer's Disease. *NIH-PA* 2008; 58 (2): 359-364.
38. Martínez L. J. M. Factores de riesgo y de protección de Enfermedad de Alzheimer. *Fronteras en la enfermedad de Alzheimer*. 2002. Capítulo 2: 33- 67.
39. [http://parkinsonenmovimiento.org/html/ img/img_demencia.gif](http://parkinsonenmovimiento.org/html/img/img_demencia.gif). 2005
40. Wu Y. H. y Swaab D. F. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's Disease. *J. Pineal Res.* 2005; 38: 145-152.
41. Chyan Y., Poeggeler B., Omar R., Chain D., Frangione B., Ghiso J. y Pappolla M. A.. Potent neuroprotective properties against the Alzheimer b-amyloid by an Endogenous melatonin-related indol structure, Indole-3-propionic Acid. *Soc. Neurosc.* 1999. 456-464.
42. Traver S., Salthun B., Marien M., Hirsch E., Colpaert F. y Michel P. The Neurotransmitter Noradrenalina Rescues Septal Cholinergic Neurons in Cultura from Degeneration Caused by Low – Level Oxidative Stress. *Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 67: 1882-1891.
43. Mosconi L., Brys M., Switalski R., Mistur R., Giodzik L., Pirraglia E., Tsui W., De Santi S. y De Leon M. Maternal family history of Alzheimer's Disease predisposes to reduced brain glucose metabolism. *PNAS* 2007; 104 (48): 19067.19072.
44. Yue X., Lu M., Lancaster T., Cao P., Honda S., Staufenbiel M., Harada N., Zhong Z., Shen Y. y Li R. Brain strogen deficiency accelerates Ab plaque formation in an Alzheimer's Disease animal model. *PNAS* 102; 52. 2005. 19198-19203.



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

45. Holtzman D. H., Bales K. R., Wu S., Bhat P, Parsadanian M., Fagan A. M., Chang L. K., Sun Y. y Paul S. M. Expression of human apolipoprotein E reduces b-amyloid deposition in a mouse model of Alzheimer's Disease. *J. Clin. Invest.* 1999; 103 (6): R15-R21.
46. Feng Z. y Zhang J. Long-term melatonin or 17b-estradiol supplementation alleviates oxidative stress in ovariectomized adult rats. *Free Radical Biol. Med.* 2005; 39: 195- 204.
47. Arias E., Orozco C. y López M. G. Receptores Nicotínicos, Neuroprotección y Galantamina. *Fronteras en la Enfermedad de Alzheimer.* 2002. Capítulo 11: 167-186.
48. Masson J., Sagne C., Hamon M. y Mestika W. Y. Neurotransmitter Transporter in the Central Nervous System. *Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 51 (3): 439-464.
49. Francis P., Palmer A., Snape M. y Wilcock G. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's Disease: a review of progress. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1999; 66: 137-147.
50. Aldea M., Sobrado M., Fuentealba J., Arroyo G. y García A. Neurotransmisión, Señales de Calcio y Enfermedad de Alzheimer. *Frontera en la Enfermedad de Alzheimer.* 2002. Capítulo 1: 11-32.
51. Tabet N. Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's Disease: anti-inflammatories in acetylcholine clothing!. *Age and Ageing* 2006; 35: 336-338.
52. Ferreira P., Piai C., Takayanagui A. y Segura S. Aluminio como factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Latino-Americana Enfermagem* 2008; 16(1).
53. Geldmacher D. S. Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease: Refinding Perceptions in Primary Care. *J. Clin. Psychiat.* 2007; 9 (2): 114-123.
54. http://www.revistahospitalarias.org/info_2006/02_184_04.htm. 2006
55. Wang J., Ho L., Chen L., Zhao Z., Zhao W., Qian X., Humala N., Seror I., Bartholomew S., Rosendorff C. y Pasinetti G. Valsartan lowers brain b-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer's Disease. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (11): 3393-3403.
56. Chen X., Gawryluk J., Wagner J., Ghribi O. y Geiger J. Caffeine blocks disruption of blood brain barrier in a rabbit model of Alzheimer's Disease. *J. Neuroinflam.* 2008; 1234- 1245.
57. Fuentes G. P., Slachevsky Ch. A. Enfermedad de Alzheimer: Actualización en la terapia farmacológica. *Rev. Med. Chile* 133. 2005. 224-230.
58. http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=46381&id_seccion=1169&id_ejemplar=4697&id_revista=1. 2006
59. López S., Garre J., Vilalta J., Turon A. y Pericot I. Mortalidad y memantina en la enfermedad de Alzheimer. *Real Invest Demence* 2007; 37. 25-32.
60. Minkeviciene R., Banerjee P. y Tanila H. Memantine Improves Spatial Learning in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 311: 677-682.
61. Emilen G., Mloteaux J. M., Beyreuther K. y Masters C. L. Alzheimer's Disease: Mouse Models Pave the Way for Therapeutic Opportunities. *Neurol. Rev.* 2000; 57: 176-181.
62. Dong H., Casermansky C., Martin V., Bertchume A., Vallera D. y Csernansky J. Acetylcholinesterase inhibitors ameliorate behavioral deficits in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's Disease. *Psychopharmacol.* 2005; 181 (1): 145-152.
63. Fukui H., Díaz F., García S., y Morales C. Cytochrome c oxidase deficiency in neurons decreases both oxidative stress and amyloid formation in a mouse model of Alzheimer's Disease. *PNAS* 104; 35. 2007. 14163-14168.
64. Asuni A., Boutajangout A., Scholtzova H., Knudsen E., Sheng Li Y., Quaremain D., Frangione B., Wisniewski T. y Einar M. Vaccination of Alzheimer's model mice with b-A derivative in alum adjuvant reduces b-A burden without microhemorrhages. *NIH –PA Eur J. Neurosc.* 2006; 24 (9): 2530-2542.
65. Wahrle S., Jiang H., Parsadanian M., Kim J., Li A., Knoten A., Jain S., Hirsch R. V., Wellington C., Bales K., Paul S. y Holtzman D. Overexpression of ABCA1 reduces amyloid deposition in the PDAPP mouse model of Alzheimer's Disease. *J. Neurol.* 2003; 13: 345-352
66. Khan S. Hypoxia and Alzheimers Disease. *CMAJ* 2008; 178 (13): 1687-1688.
67. Patricio D., Uruy K., Leight S., Trojanowski J. Q. y Lee V. M. Increased Lipid Peroxidation Precedes Amyloid Plaque Formation in an Animal Model of Alzheimer Amyloidosis. *J. Neurosc.* 2001, 21 (12): 4183-4187.
68. Butterfield D. A., Castegna A., Lauderback C. M. y Drake J. Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's Disease brain contribute to neuronal death. *Neurobiol. Aging* 2002; 23: 655-664.



Alzheimer: Modelos de Estudio en Animales

69. Cirrito R. J., Deane R., Fagan A. M., Spinner M. L., Parsadanian L., Finn M., Jiang H., Prior L. J., Sagare A., Bales R. K., Paul S. M., Zlokovic B., Pivnicka-Worms D. y Holtzman D. P-glycoprotein deficiency at the blood-brain barrier increases amyloid- β deposition in an Alzheimer's Disease mouse model. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (11): 3285-3291.
70. Paul J., Strickland S. y Melchor P. J. Fibrin deposition accelerates neurovascular damage and neuroinflammation in mouse models of Alzheimer's Disease. *J. Exp. Med.* 2007, 204 (8); 1999-2008.
71. Matsuoka Y., Picciano M., Malester B., La Francois J., Zehr C., Daeschner J., Olschowka J., Fonseca M., O'Banion M., Tenner A., Lemere C. y Duff K. Inflammatory Responses to Amyloidosis in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Am. J. Pathol.* 2001; 158 (4): 1345-1355.
72. Pappolla M. A., Sos M, Omar R. A., Bick R. J., Hickson-Bick D., Reiter R., Efthimiopoulos S. y Robakis N. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid. *Soc. Neurosc.* 17 (5). 1997. 1683-1690.
73. Pappolla M. A., Comer P., Soto C, Shao H, Robakis N., Zagorski M., Frangione B. y Ghiso J. Inhibition of Alzheimer's β -Fibrillogenesis by Melatonin. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (13): 7185-7188.
74. Feng Z., Chang Y., Cheng Y., Zhang B., Qu Z., Qin C. y Zhang J. Melatonin alleviates behavioral deficits associated with apoptosis and cholinergic system dysfunction in the APP transgenic mouse model of Alzheimer's Disease. *J. Pineal Res.* 2004; 37: 129-136.
75. Feng Z., Quin C., Chang Y., Zhang J. Early melatonin supplementation alleviates oxidative stress in a transgenic mouse model of Alzheimer's Disease. *Free Radical Biol. Med.* 40. 2005. 104-109.
76. Duff K. y Suleman F. Transgenic mouse models of Alzheimer's Disease: How useful have they been for therapeutic development? *Henry Stewart Publications* 2004; 3 (1): 47-59.

