

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. ACTUALIZACION

Dra. Sara Pura Terrado Quevedo¹, Dra. Odalys Armand Lorié², Dr. Armando Barthelemy Vidaillet³, Dra. Gladys García González³, Dra. Lizet Fernández Falcón³, Dr. Eligio Martínez Núñez³, Dra. Esperanza Cardosa Aguilar⁴.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer afecta en el mundo a 25 millones de personas y es la causa más frecuente de demencia en los países occidentales. La causa o causas de la enfermedad permanecen aún desconocidas, por lo que actualmente no existe ningún tratamiento curativo. Su relación con la edad avanzada y el progresivo envejecimiento poblacional existente hacen que sea una patología de elevada prevalencia e incidencia. Existen diferentes teorías que tratan de explicar las causas moleculares de esta enfermedad. Este trabajo de revisión tiene como propósito profundizar en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, así como en las estrategias terapéuticas empleadas en la actualidad.

Palabras clave: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER; EPIDEMIOLOGIA.

INTRODUCCION

Hace aproximadamente cien años, un grupo de psiquiatras inició la descripción de lo que ahora se conoce como la enfermedad de Alzheimer; pero fue Alois Alzheimer quien describió con mayor detalle las características patológicas de este síndrome tomando como base el caso de Auguste D.

En 1910 Kraepelin introdujo el término de Enfermedad de Alzheimer (EA) para referirse a la "demencia presenil", y la diferenciaba de la "demencia senil" provocada, por la enfermedad arteriosclerótica. En los años posteriores a la

¹ *Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Auxiliar.*

² *Especialista de I Grado en Genética Clínica. Asistente.*

³ *Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica.*

⁴ *Especialista de I Grado en Farmacología. Asistente.*

publicación de Kraepelin, la EA fue considerada como una patología rara, de escasa prevalencia.

No fue hasta las décadas de los años 60 y 70 del siglo XX, como consecuencia de los meticolosos trabajos de Roth, Tomlinson y Blessed, cuando se eliminaría la distancia que separaba la EA o "demencia senil". Sus descubrimientos demostraron la existencia de un mismo patrón clínico e idéntico sustrato anatomopatológico para la mayoría de las demencias, sin existir diferencias significativas entre las que aparecían antes o después de los 65 años. De esta manera, a mediados de la década de los 70, se pudo concluir que la EA era la causa más frecuente de demencia, independientemente de la edad del individuo en el momento de su instauración.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió a esta enfermedad como una dolencia degenerativa cerebral primaria de causa desconocida.

Un informe de la Asociación Nacional de Alzheimer reveló que más de 100 millones de personas padecerán Alzheimer en todo el mundo en el 2050, cuatro veces la cifra actual de los 26 millones de personas que padecen la enfermedad. El estudio, dirigido por el investigador de la Universidad Johns Hopkins, Ron Brookmeyer, señala que al ritmo actual, 1 de cada 85 personas en el mundo padecerán la entidad para el 2050. Más del 40 % de esos casos estarán en una fase avanzada, lo que hará que los enfermos necesiten una gran atención.

La causa, o causas, de la enfermedad permanece aún desconocida, por lo que actualmente no existe ningún tratamiento curativo. Su relación con la edad avanzada y el progresivo envejecimiento poblacional existente, hacen que sea una patología de elevada prevalencia e incidencia.

En la actualidad existen diferentes teorías que tratan de explicar las causas moleculares de esta enfermedad. Este trabajo de revisión tiene como propósito profundizar en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer así como en las estrategias terapéuticas empleadas en la actualidad.

DESARROLLO

ALTERACIONES ANATOMOPATOLOGICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las principales alteraciones microscópicas de la enfermedad de Alzheimer son los ovillos de degeneración neurofibrilar, las placas seniles (neuríticas) y la angiopatía amiloidea.

Aunque existen discrepancias sobre cuál de las dos lesiones es la más importante en el desarrollo de la enfermedad, existe buena correlación entre el grado de demencia y el número de estos dos tipos de lesiones presentes en el cerebro.

Los ovillos de degeneración neurofibrilar son haces de filamentos situados en el citoplasma de las neuronas, que se desplazan y rodean al núcleo. El entramado de fibras formando una cesta alrededor del núcleo adopta un contorno redondeado (ovillos globulares). Es frecuente observarlos en las neuronas corticales, en especial, en la corteza entorrinal, así como en otras localizaciones como las células piramidales del hipocampo, las amígdalas, el procencéfalo basal y los núcleos del rafe.

Ultraestructuralmente, los ovillos están formados por filamentos helicoidales emparejados juntos con algunos filamentos rectos que parecen tener una composición parecida. Un componente importante de los filamentos helicoidales emparejados son las formas anormalmente hiperfosforiladas de la proteína TAU, una proteína axonal asociada a los microtúbulos que facilita el ensamblaje de los mismos. Se ha identificado además en los filamentos helicoidales emparejados, la proteína MAP2 (proteína asociada a los microtúbulos) la ubiquitina y el B péptido amiloide.

Los filamentos helicoidales emparejados se encuentran también en las neuritas distróficas que forman las partes externas de las placas neuríticas, y en los axones que trascurren por la sustancia gris formando las hebras del neuropilo.

Los ovillos de degeneración neurofibrilar y sus principales componentes reflejan una organización anormal de los elementos del citoesqueleto en las neuronas de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Las placas neuríticas son colecciones focales, esféricas, de extensiones neuríticas dilatadas y tortuosas (neuritas distróficas) alrededor de un núcleo amiloide central, el tamaño de las placas neuríticas varía entre 20 y 200 μm . Pueden observarse células de microglia y astrositos reactivos en la periferia. Las placas pueden hallarse en el hipocampo y en las amígdalas, así como en el neurocórteX.

Las neuritas distróficas contienen filamentos helicoidales emparejados así como vesículas sinápticas y mitocondrias anómalos. El componente fundamental del núcleo de la placa es el AB, un péptido de 450 a 43 aminoácidos que procede de una molécula de mayor tamaño, la proteína precursora del amiloide (PPA). Otras proteínas, entre ellas, los componentes de la cascada del complemento, la alfa I quimotripsina, apolipoproteínas y una proteína denominada componente no amiloide de las placas (CNAP), están presentes en menor cantidad.

La inmunotinción para el AB ha confirmado la existencia en algunos pacientes de depósitos del péptido amiloide que carecen de la reacción neurítica circundante. Estas lesiones reciben el nombre de placas difusas; se encuentran en zonas superficiales de la corteza así como en los ganglios basales y la corteza del cerebelo. Es frecuente que cuando se encuentran placas difusas en la corteza cerebral, parezcan estar centradas alrededor de vasos pequeños o de agrupaciones de neuronas. Las placas difusas pueden corresponder a una fase más temprana del desarrollo de las placas neuríticas.

La angiopatía amiloide es un acompañante casi invariable de la enfermedad de Alzheimer. El amiloide vascular procede de los mismos precursores que los núcleos centrales de amiloide de las placas.

GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Se describen dos formas clínicas de la enfermedad de Alzheimer, la de inicio tardío y la de inicio precoz.

En la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, los hallazgos más significativos están relacionados con el gen que codifica a la apolipoproteína E (ApoE) localizado en el cromosoma 19. La apolipoproteína E interviene en los mecanismos de movilización y distribución del colesterol para la reparación de las células nerviosas en el curso de su desarrollo y después de una lesión. Este gen se presenta en tres formas principales:

- 1.- ApoE4: Los mayores depósitos de beta-amiloide se producen en los portadores de este gen, principal factor de riesgo para el Alzheimer de inicio tardío.
- 2.- ApoE3: En los portadores de este gen los depósitos de beta-amiloide son menores, pero se ha observado que su combinación con el Apo E4 podría inducir el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria en el cerebro.
- 3.- ApoE2: Es el gen que produce menos depósitos y actualmente se piensa que podría tener un papel protector.

La mayoría de enfermos con enfermedad de Alzheimer de inicio tardío no son portadores del gen ApoE4, por lo que los investigadores consideran que hay otros factores genéticos implicados, cuya colaboración sería fundamental en distintas fases de la producción o degradación de la beta-amiloide.

En un estudio publicado en *The Journal of Neuroscience*, científicos estadounidenses señalan que la ApoE4 se adhiere a su receptor (ApoER2) localizado en la membrana de las neuronas. A su vez, ese receptor se une a la proteína precursora del amiloide que es transportada hasta el interior de las neuronas. Allí, las enzimas proteasas atacan la proteína precursora del amiloide y crean fragmentos que serían la causa principal de la muerte celular, la pérdida de la memoria y la disfunción neurológica características del mal de Alzheimer.

El inicio temprano de la enfermedad se relaciona con tres genes: el precursor de la proteína amiloide (APP) localizado en el cromosoma 21, el gen presenilina-1 (Ps-1) localizado en el cromosoma 14 y el gen presenilina 2 (PS-2) localizado en el cromosoma 1.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

A pesar de los enormes esfuerzos realizados para conocer la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, las causas moleculares de esta enfermedad permanecen aún sin aclarar.

Muchos son los mecanismos que han sido sugeridos como protagonistas de la patogénesis de la misma. Entre ellos están: el aumento en la producción y acumulación de amiloide, la hiperfosforilación de microtúbulos de la proteína TAU, fenómenos de apoptosis, de estrés oxidativo, mecanismos inflamatorios,

alteraciones en la homeostasis del calcio y algunos factores vasculares. La mayoría de las investigaciones se han centrado en la hipótesis de la cascada del amiloide, y en los procesos de hiperfosforilación de la proteína TAU.

TEORIA AMILOIDE

En el año 1973 Henry Wisniewski y Rober Ferry publicaron un artículo de revisión en el que informaban sobre la aparición del depósito AB en el cerebro de pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Con este hecho comenzaba a gestarse el paradigma dominante para la etiología de esta enfermedad, la teoría amiloide.

La esencia de la enfermedad de Alzheimer radica en la biogénesis anormal y el catabolismo patológico del péptido AB.

El amiloide B, componente del núcleo de amiloide, es un péptido de aproximadamente 40 a 43 aminoácidos, con un peso molecular de 4000 Dalton, que deriva de una glucoproteína transmembranal de mayor tamaño, la proteína precursora de amiloide (PPA).

La PPA se sintetiza en una región transmembranal y se expresa en la superficie celular. Es codificada por un gen localizado en el cromosoma 21, en la región 21q 11.2-q1.1.

Tiene las características estructurales de las proteínas de membrana, un largo segmento extracelular amino terminal proyectado hacia la superficie celular y un corto segmento intracelular carboxilo terminal.

El gen de la PPA contiene 18 exones y probablemente origina una familia de al menos 8 isoformas transmembranales diferentes, las cuales se diferencian por la presencia o ausencia de los exones 7, 8, 9 y 15. Las isoformas que se expresan en las neuronas (isoforma de PPA con 695, 714, 751 y 770 a.a) que contienen el exon 15 son más amiloidogénicas y liberan mucho más péptido AB (42) que las isoformas no neuronales.

La PPA se expresa en numerosas células y tejidos del organismo, incluidas las neuronas, las células musculares lisas de la pared vascular y las plaquetas.

A pesar del tiempo que se lleva estudiando, aún se desconoce la función de la PPA en la célula. Se piensa que interviene como un receptor ligado a proteínas G de membrana, por medio de las cuales envía señales químicas al interior de la célula. También se sabe que su expresión se ve aumentada durante fenómenos de estrés celular, aunque se desconocen los mecanismos que inducen este aumento o su relación con el desarrollo de la enfermedad.

Una vez sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso, la PPA pasa por el aparato de Golgi donde se glicosila y empaqueta en vesículas de transporte, atraviesa el citoplasma y, por último, se inserta en la membrana celular. Allí es procesada mediante la acción de diversas proteasas, siguiendo 2 procesos que compiten por la parte de la proteína.

La proteína precursora del amiloide (PPA) es procesada mediante la acción de diversas proteasas siguiendo dos procesos que compiten por la misma parte de la proteína.

En lo que es la vía más común, una proteasa, conocida como alfa secretasa, escinde a la PPA, de manera que libera un fragmento extracelular, soluble, de uno 695 aminoácidos. La parte que queda integrada en la membrana es posteriormente procesada mediante la acción de una segunda enzima, la ganma secretasa, que libera el extremo carboxilo-terminal de la proteína, posiblemente dentro de vesículas lisosomales para su posterior degradación. Esta vía es conocida como vía no amiloidogénica pues como resultado de la acción de estas dos enzimas se produce un péptido de 40 aminoácidos (AB 40) que es relativamente soluble y no forma depósitos amiloides.

Sin embargo, la PPA puede ser procesada de manera diferente. En esta vía interviene la betasecretasa que escinde a la PPA, y libera un fragmento carboxilo terminal más largo que, tras ser procesado por la ganma secretasa, libera el péptido AB con una longitud de 42 ó 43 residuos (AB 42-43). Estos péptidos son mucho más insolubles que el péptido AB 40 y forman autoagregados que constituyen las fibrillas insolubles que se encuentran en los depósitos amiloides característicos de la Enfermedad de Alzheimer.

El péptido AB es tóxico para las neuronas, al tiempo que ejerce efectos tróficos sobre las células gliales. Numerosas evidencias sugieren que los depósitos de AB desencadenan la respuesta inflamatoria y no que son subproductos de esta. Sin embargo, la liberación de citoquinas durante la etapa inicial de esta respuesta conduciría a una mayor acumulación de AB. Ha

sido demostrado por varias observaciones *in situ* e "*in vitro*", que el AB desencadena la reacción inflamatoria en el cerebro de pacientes con EA.

También se han encontrado alteraciones en los sistemas de neurotransmisión tras inyectar la proteína AB en el hipotálamo y el tálamo anterior de la rata. Lo más significativo es la disminución en la inmunorreactividad ante la acetilcolintransferasa (CHAT) en la corteza cerebral y el hipocampo, y una moderada pérdida neuronal en las estructuras del cerebro basal.

Resultados recientes han puesto de manifiesto que el amiloide se une a receptores celulares específicos en la neurona. Estos receptores se encargan de interiorizar, para después digerir, proteínas extracelulares alteradas. La unión de estas proteínas a los receptores induce la formación de radicales libres. Estos provocan daños a la membrana neuronal y al ADN mitocondrial, además de hacer a las neuronas más vulnerables a la disfunción provocada por el aminoácido excitatorio glutamato.

Por su parte, la unión del AB a las células microgliales provoca la liberación de radicales libres y diversas citoquinas inflamatorias como el interferón, factor de necrosis tumoral y diversas interleukinas, entre las que se encuentran: IL-1, IL-2, IL-3.20 Estas citoquinas desempeñan un importante papel en la neuropatología de la enfermedad, aumentando la producción AB o por un efecto tóxico directo sobre la neurona.

En los últimos años el énfasis en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer se ha puesto en los pequeños oligómeros principalmente octómeros, que forman las moléculas de la proteína amiloide B. Cada vez hay más datos a favor de que tales especies químicas son realmente las responsables de la neurotoxicidad. El énfasis en los oligómeros es un dato adicional importante en la hipótesis amiloide pero no cambia de manera esencial esta hipótesis.

Hay muchos investigadores como Brad Hyman, Dave Holzman y otros, que insisten en que las fibrillas maduras de amiloide alteran las neuronas y guardan relación con los axones y neuritas distróficos. Selkoe sospecha que incluso los monómeros de beta- amiloide pueden contribuir a la neurotoxicidad.

Las neuronas en el Alzheimer están bañadas por grandes y pequeños polímeros, pequeños oligómeros y monómeros. En condiciones normales la concentración de monómeros de amiloide beta en el líquido cefalorraquídeo es

de 2 a 4 nanomolar y en el plasma de 200 a 800 picomolar. Si sufren cambios cualitativos o cuantitativos pasan a ser oligómeros tóxicos.

Selkoe afirma que la enfermedad de Alzheimer es en primer lugar una difusión sináptica y que los oligómeros podrían interferir con la plasticidad sináptica. Considera además que el descubrimiento de anticuerpos específicos de los oligómeros puede representar una opción terapéutica extraordinaria.

HIPOTESIS DE LA TAUPATIA

La hipótesis de la taupatía sugiere que el evento en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer sería la hiperfosforilación y asociación de los microtúbulos de esta proteína, que daría lugar a la degeneración neurofibrilar.

Los pares de filamentos helicoidales que aparecen en la enfermedad de Alzheimer son estructuras proteicas compuestas por proteína TAU que se acumulan en el cuerpo de la neurona formando los ovillos neurofibrilares.

Normalmente la proteína TAU se une a otra proteína intracelular, la tubulina, participando en la formación y estabilización de los microtúbulos, los cuales son estructuras tubulares filamentosas esenciales para el esqueleto celular o citoesqueleto. Los microtúbulos se extienden desde el cuerpo neural hasta el terminal nervioso, y están vinculados con el transporte intracelular y el mantenimiento de la estructura de la célula. La ruptura del sistema microtubular origina defectos en el transporte axonal y probablemente degeneración celular, lo cual ha sido observado en las neuronas afectadas con enfermedad de Alzheimer.

Existen diferentes formas isoenzimáticas de la proteína TAU, las isoformas que se encuentran en el sistema nervioso central han sido las más estudiadas.

En el citoplasma, la proteína TAU está normalmente fosforilada en aminoácidos específicos, los cuales son muy importantes en la regulación de la función de la proteína.

Los filamentos helicoidales están compuestos por agregados de TAU que, a diferencia de la proteína normal que lleva unidos tres fosfatos, contiene un número elevado de éstos, aproximadamente nueve, por lo cual se dice que TAU está hiperfosforilada.

La fosforilación en residuos de serina y treonina de la proteína TAU ha sido ampliamente estudiada. Algunos estudios recientes indican que también es fosforilada en residuos de tirosina.

La forma isoenzimática más grande de la TAU que se encuentra en el cerebro contiene 441 residuos de aminoácidos. Esta isoforma contiene 79 sitios posibles de fosforilación.

En la fosforilación de la TAU participan las TAU quinasas, entre estas se le ha asignado un importante papel a la GSK3. Mediante el uso de un modelo transgénico de *D. Melanogaster* se ha encontrado que la fosforilación de TAU por GSK3 facilita su agregación en polímeros filamentosos.

La apolipoproteína E también podría modular la fosforilación de TAU a través de un receptor para la apolipoproteína E (Dab1). Se ha demostrado que Dab 1 podría facilitar la hiperfosforilación de TAU. Este hecho sugiere una relación entre los receptores de La Apo E y la fosforilación de TAU.

La hiperfosforilación de TAU por GSK en algunos sitios específicos podría requerir de una fosforilación previa por otras quinasas en sitios adyacentes a aquellos modificados por GSK3.

La fosforilación de la TAU podría promover un cambio conformacional que puede ser revertido por la proteína Chaperona Pin 1, una molécula que, tras unirse a la TAU fosforilada, puede facilitar la acción de la fosfatasa PP2A en la desfosforilación de dicha proteína.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Por el momento no existe tratamiento que revierta el proceso de degeneración de esta enfermedad, sin embargo, se dispone de algunos fármacos que pueden retrasar, en algunas de sus etapas, la progresión de ésta.

Se inicia en año 2005 con más de una docena de medicamentos que ya están en fase III de ensayo clínico. Por primera vez, estos fármacos intentan frenar desde el inicio la progresión de la enfermedad. Probablemente, a más largo plazo podrían ser utilizados en la prevención primaria de este terrible mal cuyas lesiones moleculares comienzan a aparecer a partir de los 40 a 50 años aunque los primeros síntomas tarden 20 o 30 años en comenzar.

Hoy sabemos que la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad degenerativa de naturaleza compleja y etiología multifactorial, consecuencia de la interacción entre polimorfismos genéticos predisponentes y diversos factores exógenos ambientales.

Esta enfermedad se caracteriza por pérdida sináptica muy acusada y una profunda alteración de los sistemas colinérgicos y glutaminérgicos. Precisamente esta alteración sináptica es la que se trata de mejorar con los medicamentos hoy en uso, los inhibidores de la acetilcolinesterasa que aumentan los niveles de acetil colina en el cerebro. El primero en emplearse fue la Tacrina, pero recientemente se han aprobado en España, el Donezepilo y la Rivastigmina, ambos indicados en la primera etapa de la enfermedad. Con estos medicamentos se mejoran las etapas iniciales y moderadas de la enfermedad, y se retrasa el deterioro de la memoria y la atención.

Cualquier medicamento que trate de prevenir, retrasar o frenar el curso progresivo del proceso ha de actuar sobre las distintas etapas de la cascada patogénica. Cuanto más alto se actúe en la cascada, más radical será el efecto terapéutico.

En este sentido las dos principales dianas son:

- a) Los agentes antiamiloides que impidan la producción de APP Beta, la excesiva producción del péptido A Beta, su agregación o depósito o que limpien los acúmulos, las placas una vez que se han formado.
- b) Los agentes que eviten la fosforilación y agregación de la proteína TAU para que no se formen los ovillos de degeneración neurofibrilar.

En estas dos dianas se centran las estrategias terapéuticas que ya están en fase III.

Dentro de los agentes antiamiloides que se encuentran ya en fase III de ensayo clínico por parte del Instituto Nacional de Medicina Alternativa del NIH de Estados Unidos y por parte del Imperial College de Londres, está el extracto de *Ginkgo Biloba* quien activa a la alfa secretasa.

La caracterización tanto de la alfa secretasa como de la gamma secretasa, supuso un logro extraordinario para conseguir compuestos que la inhiban; ya están en fase I y II de ensayo clínico medicamentos de este tipo.

Sin embargo, la opción de inhibición de la gamma secretasa es comprometedor porque esta enzima tiene otros muchos sustratos que al ser inhibidos pueden traer consecuencias muy nocivas. No obstante, hay algunos antiinflamatorios no esteroideos, sobre todo el fluribrupofeno, que modulan la actividad de la gamma secretasa con el resultado de que, en lugar de producir A Beta de 42 aminoácidos proclive a agregarse, forma sobre todo A Beta de 38 aminoácidos, mucho menos proclive a la agregación. Ya se ha iniciado un ensayo clínico de fase III con este medicamento.

Los metales como el cobre, el hierro y el zinc, aumentan el cerebro de los enfermos de Alzheimer provocando la precipitación del péptido A Beta. Los compuestos quelantes que se unen a tales metales corrigen la agregación del péptido A Beta. Uno de ellos es el clioquinol, un viejo antibiótico antifúngico que se cayó en desuso por causar mielopatía subaguda con neuritis óptica, debido a que producía deficiencia de B12. Ahora asociado con la cianocobalamina, se está probando ya en fase III.

Otra posibilidad que está siendo terapéuticamente explorada es evitar la conversión de los oligómeros solubles en estructuras insolubles que son las que forman los depósitos de A Beta. El medicamento Alzhemed, se opone a la fibrilización de A Beta, inhibe su depósito, disminuye el amiloide vascular, rebaja la concentración de A Beta plasmático y atenúa la respuesta inflamatoria. Este medicamento se encuentra también en fase III de ensayo clínico.

La inmunoterapia anti A Beta nació al conocerse que alrededor de las placas neuríticas y de los ovillos neurofibrilares aparecen áreas de inflamación como una respuesta de defensa vital del huésped, defensa que trata de aislar las placas y los ovillos. Estos hechos justificaron iniciar una investigación para ver si la provocación de una interacción antígeno anticuerpo podía eliminar las placas activando la microglia.

En el otoño del 2001 comenzó un ensayo para medir la eventual eficacia de una vacuna con A Beta sintético semejante al humano. Lamentablemente en octubre del 2002 hubo que interrumpir el ensayo de manera definitiva porque 18 enfermos que habían sido vacunados desarrollaron una grave meningoencefalitis de naturaleza autoinmune.

A pesar de su serio revés, la vacuna funcionó y consiguió su objetivo de eliminar las placas amiloideas. Esto pudo comprobarse en el estudio necrópsico de una de las enfermas vacunadas que desarrolló una encefalitis.

Al verse cumplido el objetivo de eliminar las placas, en lugar de detenerse el desarrollo de la inmunoterapia, ha seguido progresando buscando agentes seguros y eficaces. Se ha comenzado el ensayo clínico con el anticuerpo monoclonal AAB 001 en el centro Alzheimer de Pittsburg.

A finales del 2004, se ha publicado un nuevo tipo de inmunoterapia empleando un plásmido que codifica el amiloide beta humano y de ratón. Esta técnica de aplicación de una vacuna de ADN de A Beta, conocida como "gen gun", en ratones TG produce una respuesta humoral inmune, formación de anticuerpos, sin participación de las células T lo que puede ser una alternativa a la inmunización activa.

En enero de 2005, investigadores de la Escuela de Medicina de la Universidad Washington, en San Louis, lograron neutralizar el avance del Alzheimer en ratones con un anticuerpo que elimina las placas amiloideas. Comprobaron que en los tres primeros días había ocurrido una reducción entre el 20 y 25 % en el número o tamaño de los conglomerados de placas. La eliminación de las placas ha llevado a la recuperación de la estructura normal en unos pocos días. Según los investigadores esto proporciona una confirmación de los beneficios posibles de los tratamientos para eliminar las placas y lleva reconsiderar las teorías sobre la forma en que se producen las lesiones neurológicas.

La otra diana en la que se ha trabajado es en los medicamentos que evitan la fosforilación y agregación de la proteína TAU. La hiperfosforilación de la proteína TAU se debe a la quinasa 3 glucógeno sintasa o GSK3.

El litio usado en el tratamiento del trastorno bipolar inhibe a la GSK3, interactúa con la gamma secretasa y, además, la inhibición de GSK3 reduce la producción de A Beta. De manera, que el litio que ya está en fase II de ensayo clínico en Londres, es un agente que puede reducir tanto la formación de las placas como de los ovillos.

Otras compañías farmacéuticas están desarrollando pequeñas moléculas inhibitoras de GSK3.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sheik D. The Forgetting Alzheimer's: Portrait of an Epidemic. New York: Editorial Double Day; 2001.p.50-134.
2. Infomed Al día: Millones de personas sufrirán Alzheimer para el 2005[en Internet]. [citado 2007]. Disponible en: <http://www.sld.cu/servicios/aldia/view.php?idn=190411>
3. Robbins Patología estructural y funcional. España: Editorial Interamericana; 2000.p.1377-81.
4. Xiangyuan H. Apolipoprotein Receptor 2 and X11 α / β Mediate Apolipoprotein E-Induced Endocytosis of Amyloid- β Precursor Protein and β -Secretase, Leading to Amyloid- β Production[serie en internet]. The Journal of Neuroscience. 2007 April 11[citado 22 oct 2007]; 27(15):4052-4060. Disponible en: <http://www.jneurosci.org/>
5. San Miguel A. Estudio de marcadores biológicos en la enfermedad de Alzheimer[serie en Internet]. Rev Electron Biomed. 2006[citado 22 abr 2005]; 1:88-99. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2006/n1/sanmiguel-a.html>
6. Morelli L. Proteínas anormales en la enfermedad de Alzheimer. Rev Divulgación científica y tecnología De la Asociación Ciencia Hoy. 1997; 7(41).
7. Pérez-Tur J. La genética y la enfermedad de Alzheimer[en Internet]. Disponible en: <http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/neurogenetica-1.html>
8. Strobel G. Entrevista con Dennis Selkoe, padre de la hipótesis amiloide de la enfermedad de Alzheimer 2003.[en Internet]. Disponible en: <http://www.medicinainformación.com.profesoroa021103.htm>
9. Libre Rodríguez J. Epidemiology of dementia and Alzheimer's diseases. Ann Psychiatr Basic Clia Neurosci. 1997; 7:2-7.
10. Avila JL. Tau function and dysfunction in neurons: ist role in neurodegenerative disorders. Mol neurobiol. 2002; 25:213-31.
11. Libre Rodríguez J, Guerra Hernández MA. Enfermedad de Alzheimer. Situación actual y estrategias terapéuticas. Rev Cubana Med. 1999; 38(2):134-42.
12. Leoh MJ de George AE, Golomb J. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal ageing Alzheimer's disease. Neurobiol Ageing. 1997; 18:1-11.
13. Steve Pedrini. Modulation of statin-activated shedding of Alzheimer APP ectodomain by 18. Plos journal of medicine. 2005[citado dic 2005]; 2. Disponible en: <http://medicine.plosjournals.org>.
14. Grundman M, Thal LJ. Treatment of Alzheimer's disease: rationale and strategies. Neurol Clin. 2000; 18:807-28.