

**ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS**

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Coordinadores

JOSÉ M^a SEGOVIA DE ARANA
FRANCISCO MORA TERUEL

Farmindustria

Serie Científica

Madrid, 2002

ÍNDICE

- 7 **Prólogo**
Prof. José María Segovia de Arana y Prof. Francisco Mora Teruel
- 9 **Enfermedades neurodegenerativas por proteopatías**
Prof. José María Segovia de Arana
- 21 **Envejecimiento cerebral**
Prof. Francisco Mora Teruel
- 29 **Sociopatología del envejecimiento**
Dr. Francisco Ortega Suárez
- 47 **Aspectos psiquiátricos de las alteraciones vasculares cerebrales**
Prof. Enrique Baca Baldomero
- 53 **Enfermedad de Alzheimer**
Prof. José Manuel Martínez Lage y Dr. Miguel Ángel Moya Molina
- 71 **Enfermedad de Parkinson. Perspectivas**
Prof. José A. Obeso, Dr. M. C. Rodríguez-Oroz y Dr. I. Zamarbide
- 85 **Progresos en la enfermedad de Huntington**
Prof. Justo García de Yébenes, Dr. Jaime Hernández y Dr. Susana Cantarero
- 105 **Encefalopatías espongiiformes**
Dr. J. M. Asensi Álvarez
- 131 **Genética de las enfermedades neurodegenerativas**
Prof. S. Grisolia

- 159 **Esclerosis lateral amiotrófica**
Dr. Jesús S. Mora Pardina
- 183 **Perpectivas farmacológicas en los procesos neurodegenerativos**
Dr. Jesús Flórez
- 207 **Perpectivas de la investigación farmacéutica a nivel nacional**
Dr. Pedro Berga Martí
- 211 **I+D en Enfermedad de Alzheimer. Esquemas**
Dr. Juan Bigorra

PRÓLOGO

JOSÉ MARÍA SEGOVIA DE ARANA
FRANCISCO MORA TERUEL

El conocimiento de las enfermedades neurodegenerativas ha estado circunscrito durante muchos años a sus aspectos clínicos y, en algunos casos, a diferentes intentos terapéuticos. Hace 25 años, poco se conocía sobre las causas de estas enfermedades, que permitieran una actuación más eficaz sobre las mismas o, al menos, un mejor conocimiento de sus mecanismos de producción. Los avances logrados en los últimos años han sido muy positivos, de tal modo que se están abriendo nuevas vías de investigación en un conjunto de procesos que representan un gran desafío y graves problemas médicos, asistenciales, sociales y económicos a los que se enfrentan los principales países desarrollados, con un aumento masivo de las expectativas de vida.

Hoy sabemos que las enfermedades neurodegenerativas son la consecuencia de anomalías en el proceso de ciertas proteínas que intervienen en el ciclo celular, lo que da lugar al acúmulo de las mismas en las neuronas o en sus proximidades, disminuyendo o anulando sus funciones. Las enfermedades neurodegenerativas por proteopatías constituyen de esta manera un excelente ejemplo de los avances que se están produciendo en la reciente medicina nuclear.

Un avance extraordinario y en cierto modo imprevisto dentro de este campo se ha producido gracias a los estudios que han llevado al descubrimiento de los priones, un tipo de proteínas que actúan como agentes patógenos infecciosos que no contienen ácidos nucleicos y causan degeneración del sistema nervioso central. Este hecho, que a su descubridor, B. Prusiner, le costó trabajo que fuera aceptado por la comunidad científica, ha representado un paso importante en el conocimiento de la enfermedades neurodegenerativas, ya que algunas de ellas, producidas por priones, han mostrado vías nuevas de investigación en enfermedades que pueden ser infecciosas o genéticas.

Los capítulos del presente libro son expresión de esta nueva visión de las enfermedades neurodegenerativas. En él se recogen las conferencias que con el mismo título se desarrollaron en el curso celebrado en la Escuela Asturiana de Estudios Hispánicos de La Granda en el verano del año 2001, con el patrocinio de la Fundación Ramón Areces y de Farmaindustria. Creemos que el interés y calidad de las presentaciones justifican esta nueva publicación que, como en años anteriores, ha sido realizada con los auspicios de Farmaindustria, a la que agradecemos una vez más su interés y apoyo por los cursos de La Granda, dirigidos por los profesores Teodoro López Cuesta y Juan Velarde Fuertes.

CAPÍTULO 1

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS POR PROTEOPATÍAS

JOSÉ MARÍA SEGOVIA DE ARANA

*Catedrático de Medicina Interna
Universidad Autónoma de Madrid*

Introducción

Los avances en genética molecular han abierto grandes esperanzas en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas (EN). Entre los 35.000 genes de genoma humano, muchos de ellos van a codificar proteínas expresadas solamente en el sistema nervioso. También, muchos genes van a codificar proteínas que se expresan, con diferentes grados, en distintos tipos de neuronas. De esta manera, ciertas poblaciones neuronales van a ser especialmente vulnerables a los cambios originados por variaciones genéticas por factores ambientales o por la combinación de ambos. En células de larga vida, como las neuronas, una pequeña perturbación puede eventualmente ser importante y tener consecuencias considerables.

El estudio genético de casos familiares de EN ha permitido conocer las bases genéticas de estos procesos, tanto familiares como esporádicos, y abrigar la esperanza de encontrar medicamentos selectivos para corregir o contrarrestar el trastorno responsable, lo que constituye la moderna farmacogenética.

Hace 25 años, poco se conocía de las causas de las EN. Hoy está claro que son consecuencia de anomalías en el proceso de ciertas proteínas, de aquí el nombre de proteopatías, que al acumularse en el tejido nervioso, dentro y fuera de las neuronas, produce manifestaciones clínicas, principalmente demencia.

A esta mayor actualidad contribuyen varios factores o circunstancias:

En primer término, el envejecimiento masivo y progresivo de la población no sólo en los países desarrollados, sino también en los que están en vías de desarrollo, factor de riesgo muy importante para procesos como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson.

Igualmente, los grandes avances de la biología molecular están profundizando de forma decisiva en la explicación patogénica de muchos procesos,

constituyendo la medicina genómica, que es un frente extraordinario lleno de posibilidades de todo tipo.

Hay que señalar también las investigaciones que han conducido al descubrimiento y modo de actuación de los priones, que además de explicar la producción de ciertas formas de enfermedades neurodegenerativas, como son las encefalopatías espongiiformes, han introducido un concepto nuevo, casi revolucionario, al demostrar que una proteína puede actuar como un agente infeccioso en el sistema nervioso central y producir degeneración del mismo. Estas ideas fueron introducidas por Stanley Prusiner, premio Nobel de Química en 1997, revelando que una enfermedad puede ser al tiempo de naturaleza genética o infecciosa.

El estudio conjunto, bajo un mismo epígrafe, de estos procesos está arrojando luz sobre la etiopatogenia de los mismos al mostrar sus coincidencias y diferencias dentro de un proceso patológico que conduce a trastornos cerebrales fatales en la mayoría de los casos.

La coincidencia o superposición en algunos enfermos de cuadros pertenecientes a entidades distintas son un buen argumento en favor de los aspectos comunes o compartidos de estas enfermedades cuyo denominador común es la presencia de proteínas específicas que no pueden ser eliminadas adecuadamente, por un motivo o por otro, de las neuronas o del entorno de las mismas.

En todas las EN hay algún tipo de proceso anormal de las proteínas neuronales que, según Prusiner, pueden ser:

- a) Plegamiento anormal de proteínas.
- b) Alteraciones en las modificaciones post-transcripcionales de proteínas nuevamente sintetizadas.
- c) Anormalidades en el proceso proteolítico.
- d) Anomalías en los genes que intervienen en el acoplamiento (“splicing”).
- e) Expresión impropia.
- f) Reducción del aclaramiento de las proteínas degradadas.

En conjunto puede decirse que las proteínas defectuosamente procesadas, fácilmente se acumulan cuando los mecanismos celulares para su eliminación son ineficaces. Cuando las proteínas específicas de cada circuito celular son procesadas de forma inadecuada se produce el mal funcionamiento de las diferentes clases de neuronas y las consiguientes manifestaciones de la enfermedad.

Las EN son procesos crónicos y progresivos y están caracterizadas por pérdidas selectivas y simétricas de neuronas en los sistemas motor sensorial y cognitivo. La delimitación de los patrones de pérdida celular y la identifi-

cación de marcadores celulares específicos de la enfermedad han ayudado a la clasificación nosológica de estas enfermedades en la forma siguiente:

Placas seniles, ovillos neurofibrilares, pérdidas neuronales y deficiencia en acetilcolina definen la enfermedad de Alzheimer.

Cuerpos de Lewy y deplección de dopamina caracterizan a la enfermedad de Parkinson.

Inclusiones celulares y axones motores hinchados se encuentran en la esclerosis lateral amiotrófica.

El ácido gamma-aminobutírico está disminuido o ausente en las neuronas del neocórtex en la enfermedad de Huntington.

La herencia mendeliana puede ser demostrada en la mayoría de las EN. En algunas de ellas, como ocurre en la enfermedad de Huntington, puede ser detectada una historia familiar en casi todos los casos, mientras que en otras, como la enfermedad de Alzheimer, la de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica, sólo del 1 al 10% de los casos son hereditarios, con frecuencia con carácter autosómico.

La investigación de mutaciones en genes candidatos en estas enfermedades ha sido muy productiva. Estos estudios, que comenzaron a producirse en la década de los años ochenta con la búsqueda del gen que origina la enfermedad de Huntington, han llevado a identificar genes mutantes en más del 50% de los trastornos del sistema nervioso.

Las anomalías genéticas que originan EN son variadas y complejas. En algunas, como la enfermedad de Alzheimer, se han encontrado varios genes, cada uno de los cuales conduce a un síndrome clínico y patológico parecido, con variaciones únicamente en la edad de comienzo y en la velocidad de progresión, lo que sugiere la existencia de diferencias en los mecanismos patogénicos.

Enfermedad de Alzheimer.

Es un proceso de una enorme importancia actual desde los puntos de vista médico, familiar, social, económico y político. Su frecuencia en EE.UU. se estima en cuatro millones de individuos, con 100.000 muertes al año. Los costes de tratamiento y asistencia social de estos enfermos suponen anualmente unos 60.000 millones de dólares, estimándose que un tratamiento que pudiera retrasar el comienzo de la enfermedad en cinco años supondría un ahorro del 50% de esa cantidad anualmente.

La enfermedad se describió en 1907 por Alois Alzheimer, que señaló las alteraciones anatomopatológicas características de este proceso, que consisten en ovillos neurofibrilares y placas seniles o neuróticas. Los ovillos neuro-

fibrilares son agregaciones de la proteína microtubular TAU, que se encuentra hiperfosforilada. Al microscopio electrónico, las neurofibrillas de los ovillos aparecen como filamentos helicoidales pareados. Las placas seniles resultan del acúmulo de varias proteínas en una reacción inflamatoria alrededor de los depósitos de la sustancia denominada β -amiloide. En algunas placas neuríticas degeneradas se encuentran segmentos de proteína TAU. A medida que las lesiones progresan se pierden neuronas en el hipocampo, en el córtex entorrinal y en las áreas asociadas del neocórtex.

En la patogenia de la enfermedad de Alzheimer se discute si los primeros cambios corresponden a los ovillos neurofibrilares o a las placas seniles, aunque la mayoría se inclina por estas últimas.

Estudios efectuados en pacientes mayores con el síndrome de Down revelaron la presencia de ovillos neurofibrilares y placas seniles como en la enfermedad de Alzheimer, lo que sugirió que copias extras de genes en el cromosoma 21 eran capaces de inducir el espectro patogénico de esta última enfermedad neurodegenerativa. El estudio de los depósitos de amiloide en las placas seniles y en pequeños vasos de la corteza cerebral demostró que contenían un fragmento proteico, la β -amiloide, cuya secuencia en aminoácidos suministró las bases para la clonación del gen β -amiloide. Este gen codifica una proteína de larga cadena polipeptídica de 695-770 aminoácidos, denominada proteína precursora amiloide, de la que se origina la β -amiloide, fragmento compuesto de 40 ó 42 aminoácidos. La proteína precursora amiloide es una proteína transmembrana en la que la porción β -amiloide se extiende desde el exterior hasta la mitad de su camino en el interior de la membrana. Se han descrito hasta siete diferentes mutaciones en el gen de la proteína precursora amiloide, todas las cuales aumentan la producción de β -amiloide de 1-41 aminoácidos que conducen a las agregaciones fibrilares tóxicas.

Normalmente, la proteína precursora amiloide es escindida por la α -secretasa y por la β -secretasa, desprendiendo un fragmento inocuo de 40 aminoácidos que son fácilmente eliminados del cerebro. Cuando se produce una mutación en el gen de la proteína precursora se origina una escisión diferente de la misma por la γ -secretasa, que da lugar a una producción excesiva de β -amiloide 1-42 que se deposita en las láminas aplastadas de los depósitos característicos de β -amiloide en las placas seniles.

Las presenilinas son unas proteínas especiales que, como puntadas de una aguja enhebrada, perforan la membrana celular hasta ocho veces con los terminales COOH y NH₂ en el citoplasma. No se sabe su función, aunque algunos creen que es un cofactor de la γ -secretasa o que es esta misma. Sus mutaciones son la causa de un 50% de los casos de la enfermedad de Alzhei-

mer. Existe otra variedad, denominada presenilina 2, cuyo gen está situado en el cromosoma 1 en las familias con comienzo precoz de la enfermedad de Alzheimer.

Otro locus genético importante en la enfermedad de Alzheimer se encuentra en el cromosoma q19 en pacientes con comienzo tardío de la enfermedad. Un gen candidato en esta región codifica la apolipoproteína E, conocida primero por su papel transportador del colesterol en la sangre. No se han encontrado mutaciones en esta alipoproteína, pero una de sus tres variantes genéticas, la e-4, aumenta el riesgo de la enfermedad de Alzheimer hasta 10 a 20 veces de aparición más precoz en personas que son homocigotos para dicha apolipoproteína.

Se han descrito otras mutaciones en otros locus del cromosoma 12 relacionadas con el comienzo tardío de la enfermedad y que afectan a genes que codifican la alfa₂-macroglobulina.

Todas estas observaciones han llevado a la construcción de la llamada "hipótesis amiloide", fundada en que las mutaciones en los genes de la proteína precursora de amiloide y en los de la presenilinas aumentan la producción celular de β -amiloide que es tóxica para las neuronas.

Como la β -amiloide es degradada por la γ -secretasa, se investiga la posibilidad terapéutica de encontrar pequeñas moléculas que inhiban dicha secretasa, con lo que disminuiría la producción de β -amiloide, retardándose así la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Los ovillos neurofibrilares son agregados de la proteína microtubular TAU, que se encuentra hiperfosforilada. Las neurofibrillas en los ovillos aparecen en el microscopio electrónico como filamentos helicoidales apareados. Las neurofibrillas se asocian con la tubulina, proteína que forma los microtúbulos que, como las vigas y columnas de los edificios, sirven de sostén y dan formas a las células. Son también vías por donde circulan las moléculas nutrientes y los componentes celulares. Los ovillos de TAU no son exclusivos de la enfermedad de Alzheimer, por los que algunos autores no les conceden la importancia patogénica que se atribuye a las placas seniles.

La demencia frontotemporal o enfermedad de Pick es un proceso caracterizado por conducta anormal, sin pérdida de memoria, seguida de una demencia progresiva que en algunos enfermos se acompaña de síntomas parkinsonianos, especialmente bradiquinesia y rigidez. Se encuentra una atrofia selectiva de neuronas en los lóbulos frontal y temporal y, en grado menor, en el hipocampo. Se encuentran inclusiones de proteína TAU en las neuronas y en las células gliales, pero no placas seniles. Se han descrito también otras formas de demencia frontotemporal asociadas con enfermedad de Parkinson con polimorfismo en la región TAU del cromosoma 17q.

Trastornos neurodegenerativos por aumento de la repetición de trinucleótidos.

En estas enfermedades, el aumento en el número de trinucleótidos repetidos da lugar a la codificación de un mayor número de secuencias de residuos de glutamina. Estos procesos se caracterizan por depender de una herencia dominante autosómica o herencia ligada al cromosoma X, comienzo de la edad media de la vida, curso progresivo y anticipación (la presentación es cada vez más precoz en sucesivas generaciones). Hay predominio de repeticiones inestables en el cromosoma paterno y correlación del número de repeticiones CAG con la gravedad de la enfermedad y la edad de comienzo.

Las proteínas anormales de cada enfermedad se expresan en un amplio rango de tejidos y no están limitadas sólo a las regiones afectadas del cerebro.

Enfermedad de Huntington.

Es un proceso autosómico dominante con gran penetración. El cuadro característico se compone de corea y progresiva demencia producida por graves pérdidas neuronales, inicialmente en el neostriato y más tarde en la corteza cerebral.

La enfermedad de Huntington está relacionada con el cromosoma 4p16.3, en el que un gen, llamado ahora HD, contiene una repetición CAG inestable en su primer exon. Los sujetos normales tienen de media 19 CAG repeticiones (rango 11-34), mientras que casi todos los enfermos de EH tienen más de 40. El gen HD codifica una proteína denominada huntingtina. Cuando hay un número elevado de repeticiones CAG en el gen HD se expresa una proteína huntingtina anormal más alargada, con 40 a 150 residuos de glutamina. La proteína normal, cuya función se desconoce, se encuentra en muchas células, tanto del sistema nervioso como de estructuras no nerviosas. Los modelos de ganancia de función de enfermedades por fragmentos de poliglutamina indican que cada enfermedad neurodegenerativa afecta únicamente a poblaciones de neuronas de una determina área. Existe la posibilidad de que cada una de estas proteínas con fragmentos poliglutamínicos interactúe con proteínas aún por descubrir que sean verdaderamente específicas de un tipo celular. La proteína asociada a la huntingtina, denominada PAH1, es una de estas posibilidades. La PAH1 se expresa selectivamente en el tejido cerebral y tiende a asociarse con formas de la proteína huntingtina que poseen extensiones mayores de repeticiones de glutamina. No existe relación directa entre la cantidad de huntingtina alargada y la extensión del daño neurológico. No obstante, tanto los cerebros humanos como los de ratones transgénicos con aumentos de repeticiones de trinucleótidos, afectados de enfermedad de Huntington, muestran inclusiones intranucleares de huntingtina y ubiquitina en las neuronas del estriado y de la corteza

cerebral (pero no en el tronco, tálamo o médula espinal), marcando estrechamente los lugares de pérdidas neuronales en la enfermedad.

La degradación intracelular de muchas proteínas se produce por su conjugación con ubiquitina (un enzima de escisión en el proteasoma, que es una cámara cilíndrica que contiene peptidasas). Las inclusiones intranucleares de la enfermedad de Huntington son la consecuencia de un proceso aberrante de transporte de proteínas (huntingtina, ubiquitina y otros componentes proteasómicos) hacia el núcleo, donde se encuentran estos depósitos únicamente en las células que van a ser afectadas. Las neuronas parecen que mueren por apoptosis y son eliminadas rápidamente.

Ataxias espinocerebelosas.

Se han descrito diferentes subtipos de estos procesos que presentan diversas manifestaciones (ataxia cerebelosa, oftalmoplejia, nistagmus, signos parkinsonianos, pérdida de visión, hiperreflexia y espasticidad).

Se señalan cinco genotipos que reflejan un aumento en el número de repeticiones de CAG. Las proteínas codificadas por estos genes tienen todas un aumento notable de residuos de glutamina. Las proteínas resultantes se denominan ataxinas y el mecanismo de la enfermedad depende del acúmulo intranuclear de componentes de ubiquitina que contienen fragmentos de la respectiva proteína.

En la ataxia de Friedreich, un trastorno autosómico recesivo, la causa es un aumento del número de nucleótidos GAA en el primer intron del gen FRDA en el cromosoma 9, que codifica la proteína frataxina.

Enfermedad de Parkinson.

Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, después de la enfermedad de Alzheimer, con una prevalencia del 2% en personas mayores de 65 años. Los síntomas característicos de rigidez, bradiquinesia y temblor se asocian con pérdidas de neuronas en la sustancia nigra y deplección de dopamina en el striatum. Existen grandes inclusiones citoplásmicas, llamadas cuerpos de Lewy, que son la marca anatomopatológica de la enfermedad y que aparecen predominantemente en las neuronas que contienen melanina de la sustancia nigra.

Estudios genéticos en un subgrupo de familias con enfermedad de Parkinson con herencia autosómica dominante encontraron un locus en el cromosoma 4q-21-23 y mutación en el gen que codifica una proteína sináptica, la α -synucleína.

En enfermos de Parkinson, tanto hereditarios como esporádicos, los cuerpos de Lewy contienen α -synucleína, ubiquitina y subunidades proteasómi-

cas. Se han descrito también mutaciones en otra proteína, la ubiquitin-carboxy-terminal- hidrolasa, que origina Parkinson familiar. Se supone que estas mutaciones dan lugar a aberraciones en la vía proteolítica y a la formación de cuerpos de Lewy.

En otro proceso, de aparición esporádica, llamado demencia de cuerpos de Lewy, aparecen estas estructuras patológicas en las neuronas corticales, que son idénticas bioquímicamente a los cuerpos de Lewy que se encuentran en la enfermedad de Parkinson, tanto hereditaria como esporádica.

Se ha descrito una forma infantil de la enfermedad de Parkinson debida a la mutación en el gen de la ubiquitin-proteín-ligasa (parkina), que es un proceso recesivo. La parkina promueve la degradación de ciertas proteínas neuronales, especialmente la α -synucleína.

La enfermedad de Parkinson en personas de edad avanzada está asociada en un 20-30% con demencia. El cerebro de estos pacientes contiene cuerpos de Lewy, placas seniles y ovillos neurofibrilares. En las placas seniles se encuentra una proteína precursora amiloide que constituye aproximadamente un 10% de las proteínas de la placa. La asociación de demencia y Parkinson es la segunda forma más frecuente de enfermedad neurodegenerativa en personas mayores de 60 años.

Esclerosis lateral amiotrófica.

Es el proceso neuromotor más frecuente, que comienza generalmente en la quinta a sexta década de la vida. En un enfermo típico, los músculos inervados por la vía motora se atrofian cuando mueren las segundas neuronas (espinales), conservándose el movimiento de los ojos, del intestino y de la vejiga. La enfermedad es habitualmente esporádica, pero en un 1-10% es de presentación familiar de tipo autosómico dominante. El cuadro clínico de ambas formas es similar. El pronóstico es grave, muriendo el 95% de los enfermos a los tres a cinco años del comienzo del proceso.

La causa de la pérdida de neuronas motoras en la esclerosis lateral amiotrófica es desconocida, pero un subgrupo de enfermos de la forma familiar (menos del 20%) presentan mutaciones en un gen del cromosoma 21, el superóxido dismutasa tipo 1 (SOD1) que codifica una proteína que interviene en la regulación de radicales libres intracelulares. No obstante, hay controversias sobre el papel de estas mutaciones, ya que hay enfermos que no tienen reducción de la concentración de SOD1.

El riluzol, un inhibidor de la liberación de glutamato que tiene algún efecto beneficioso en estos enfermos, no afecta a la concentración de SOD1. De todos modos, depósitos de SOD1 se han encontrado en el sistema nervioso central, tanto en casos esporádicos como familiares. Algunos creen que

la mutación en este gen conduce a un aumento de función que es letal selectivamente para las neuronas motoras.

Enfermedades neurodegenerativas por priones.

Este conjunto de procesos completa el espectro de enfermedades neurodegenerativas por proteopatías de una manera singular y sorprendente.

Prusiner introdujo la idea revolucionaria de que los priones son proteínas infecciosas que sin poseer en su estructura ácidos nucleicos podrían desencadenar reacciones inflamatorias con ciertas peculiaridades. La proteína denominada prión se encuentra en todos los mamíferos estudiados. La forma normal, denominada PrP, está originada en el mismo gen y tiene la misma secuencia de aminoácidos que el prión patológico (PrP^{sc}) descrito en el "scrabie" de la oveja (tembladera). La diferencia entre el prión normal y el patológico consiste en el plegamiento de los aminoácidos en su conformación tridimensional. La forma normal tiene más índices α que hojas β plegadas, las cuales, por el contrario, son más abundantes en la variante patológica del prión (PrP^{sc}). Esto es debido a que en la biología estructural, una proteína determinada adopta sólo la conformación que corresponde a su estado más estable termodinámicamente. En este sentido, la transición estructural del prión normal, con más α -hélices que hojas β -plegadas al prión patológico, en que estas últimas son más abundantes, es un aspecto fundamental de las enfermedades por priones, que están dando lugar a numerosas investigaciones para aclarar su mecanismo.

Aunque con exactitud no se conocen las funciones normales de los priones, se ha sugerido que intervienen en los fenómenos de adaptación de la especie a diferentes medios, interviniendo también en los mecanismos del sueño, en el control del envejecimiento celular y en la protección a largo plazo de las neuronas.

Según Prusiner, los cuatro aspectos fundamentales de las enfermedades por priones son los siguientes.

1. Representan el único ejemplo de agentes patógenos que no contienen ácidos nucleicos.
2. Las enfermedades por priones pueden manifestarse como infecciones, procesos genéticos hereditarios o esporádicos.
3. Las enfermedades por priones son consecuencia de un acúmulo de PrP^{sc}, que tiene sustancialmente una conformación diferente a la de su precursor normal.
4. El prión PrP^{sc} tiene variables conformaciones, cada una de las cuales parece estar asociada a una enfermedad específica.

Las enfermedades por priones tienen un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que incluyen demencia, ataxia, insomnio, paraplejias, parestesias y conductas anormales. Anatomopatológicamente, hay también una gran variedad de manifestaciones, desde ausencia de atrofia a gran extensión de atrofas, de mínimas a grandes pérdidas neuronales, de escasos a grandes cambios de vacuolación, es decir trastornos espongiiformes, de pocas a grandes reacciones de astrocitos (gliosis) y desde ausencia de placas de PrP a una gran abundancia de las mismas.

El 85% de todos los casos de las enfermedades humanas por priones está constituido por la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. Las enfermedades infecciosas y hereditarias constituyen el resto, señalándose las siguientes entre las hereditarias: forma familiar de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinler y el insomnio fatal familiar. La forma infecciosa está constituida por la variedad joven de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

En las formas esporádicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el proceso se inicia por una mutación somática del gen que codifica el prión normal, de forma similar a lo que ocurre en las mutaciones germ-line. El prión mutado es capaz de reclutar formas silvestres (PrP), lo que ocurre con algunos tipos de priones mutados, aunque no en todos. La barrera de activación que separa al PrP del PrP^{sc} sólo es cruzada en raras ocasiones en el conjunto de una gran población.

Aunque las enfermedades infecciosas por priones son escasas (menos del 1% de todos los casos), las circunstancias en que se producen son a veces dramáticas y han provocado actualmente gran preocupación social, económica y sanitaria. Desde hace tiempo se conocían algunos casos de enfermedad de C-J originados por el implante de productos humanos, como córnea, hormona del crecimiento en extractos hipofisarios, etc., pero el problema actual está determinado por la ingestión de carne de bovinos afectados de la llamada encefalopatía espongiiforme o “mal de las vacas locas”, que ha dado lugar a la aparición en el Reino Unido, a partir de 1970, de varios casos de enfermedad de C-J en adultos jóvenes.

El comienzo de este proceso coincide con el canibalismo industrial impuesto a herbívoros, generalmente rumiantes, a los que se obligó a comer productos animales de su especie que, aunque no estuvieran infectados, pudieron forzar biológicamente a estos animales herbívoros, que se harían carnívoros, forzamiento que pudiera haber influido en la mutación del prión normal, que se convertiría por este motivo en patológico. La posibilidad directamente infecciosa, es decir la que con los alimentos se transmitiera el prión patológico, ha sido la más admitida, aunque hay aspectos que deben ser

aclarados. Se admite que para que la “infección” prenda tiene que haber similitud, lo más estrecha posible, entre el prión infectante y el receptor, junto con factores genéticos de distintos tipos, que el período de incubación sea muy variable, desde corto, juvenil, hasta períodos de treinta años, como ya se ha descrito alguno. Esta información ha sido obtenida por investigaciones hechas en ratones transgénicos, lo que da lugar al temor de la posible aparición de casos tardíos en el Reino Unido y en otros países de Europa por haber ingerido carne de “vacas locas” antes de las medidas restrictivas impuestas en la actualidad. Estos aspectos se amplían en los correspondientes capítulos del curso.

Similitudes entre las diferentes enfermedades neurodegenerativas.

Existe un cierto paralelismo entre el acúmulo de proteína beta-amiloide en la enfermedad de Alzheimer y la proteína priónica en la enfermedad de C-J. En ambas hay un cambio en la configuración espacial. Se ha observado también en una variante vascular de la proteína priónica la presencia de ovillos neurofibrilares intraneuronales como fenotipo de una mutación en el codón 145 del gen que codifica dicha proteína.

Se han descrito también otras amiloidosis del sistema nervioso (angiopatías islandesa y holandesa) producidas por desórdenes de configuración proteica. En la enfermedad de Alzheimer, la alipoproteína E podría comportarse como un chaperon molecular respecto a la proteína A4 de la beta-amiloide.

La genética y la biología molecular han comenzado a abrir grandes rutas, insospechadas hasta ahora, en el mundo cerrado de las enfermedades neurodegenerativas, con grandes esperanzas futuras.

Conclusiones generales.

Las enfermedades neurodegenerativas descritas son un buen ejemplo de la naciente proteínómica que comprende el estudio de proteínas fundamentales en el ciclo celular y en determinadas funciones extracelulares. Apenas se ha comenzado a conocer un pequeño número de las cerca de 50.000 proteínas que las células pueden elaborar selectivamente, que son indispensables para marcar caminos o circuitos específicos de función interaccionando con otros circuitos en una complejísima urdimbre estructural y funcional. Las anomalías y alteraciones pueden tener consecuencias patológicas, aunque no necesariamente siempre es así, pues existen polimorfismos sin trascendencia en el mecanismo de la enfermedad.

Otra de las conclusiones que pueden señalarse es la confirmación de la idea emergente en genómica de que la clasificación tradicional en enfermedades monogénicas y multigénicas debe ser modificada, matizando que existe una constelación de variaciones o mutaciones génicas que con más o menos penetración contribuyen a la producción de la enfermedad. Existe un juego entre predisposición o condicionamiento genético y factores ambientales en la producción de una determinada enfermedad. Mas en la predisposición hay un juego variado de modificaciones (mutaciones, polimorfismo, traslocaciones, etc.) de los genes, algunas con gran fuerza determinante que apenas necesitan la concurrencia de otras mutaciones más débiles o efectivas y que corresponden a las enfermedades monogénicas, como la enfermedad de Huntington, fibrosis quística, enfermedad de Hirschprung, síndrome de Marfan, etc. Hay otras que precisan la concurrencia de otros polimorfismos o de factores ambientales más poderosos y que corresponden a las enfermedades multigénicas o multifactoriales. Se trata, en definitiva, de que en la producción de una determinada enfermedad se produce un juego de genes con fuerza de expresión distinta, de combinaciones en un momento del desarrollo y de cambios a lo largo del tiempo, todo lo cual explica la aparición más o menos temprana de los procesos como los descritos en algunas de las enfermedades neurodegenerativas referidas. Igualmente, en los factores externos existe una diversidad parecida de los mismos en cuanto a intensidad, combinación con otros factores y cronología de actuación de los mismos en diferentes momentos del desarrollo.

En resumen, podría decirse que todas las enfermedades neurodegenerativas son multigénicas, con diferente penetración de los genes alterados y multifactoriales con distinta respuesta a las fuerzas patógenas.

Para la medicina predictiva, todas estas ideas tienen una gran trascendencia, especialmente en la prevención dirigida a factores ambientales específicos que pueden ser factores de riesgo en la predisposición detectada. La profilaxis puede hacerse sobre modos y estilos de vida complementados en ocasiones con medidas farmacológicas que bloqueen receptores de factores patógenos identificados en cada individuo. Y si la enfermedad aparece, combatirla con medicamentos específicos para una determinada diana, lo que constituye la moderna farmacogenética.

CAPÍTULO 2

ENVEJECIMIENTO CEREBRAL: PERSPECTIVAS ACTUALES

FRANCISCO MORA TERUEL

Catedrático de Fisiología

Universidad Complutense de Madrid

1

Sólo el ser humano y muy pocos otros animales tienen el privilegio de envejecer. Y ello, que representa un triunfo biológico de la especie humana, tiene su contrapartida en los problemas médicos y asistenciales que esta población de ancianos requiere. Claramente, el envejecimiento constituye hoy un motivo de preocupación central en el mundo occidental.

2

La tendencia demográfica de los países occidentales es alarmante. Hay un aumento de la edad media y una prolongación de la vida media de sus individuos. Las predicciones estadísticas predicen un aumento del número de personas mayores de 65 años gracias, en buena medida, a la medicina preventiva. Para España en concreto y para el año 2026 se predice que más del 22% de su población será mayor de 65 años (Geriatría XXI, 2000).

3

La esperanza de vida media del individuo humano en los países occidentales se prolonga. Recientes estadísticas nos hablan que para el año 2050 la esperanza de vida media en Francia será de 83,5 años y en EE.UU. de 80,5 años. Junto a ello se estima también que para los nacidos en el año 2050 la esperanza de vida será de 90,9 años en el Japón y de 82,9 en Estados Unidos (Tuijapurkar et al., 2000).

4

Claramente, y desde hace algunos años, estamos asistiendo a un fenómeno social nuevo que impondrá cambios importantes en la relación de los individuos de cualquier país occidental, ya que son cambios que traspasarán todas las fronteras. Sin duda que los problemas médicos de los individuos envejecidos afectarán a todos los aparatos y sistemas del organismo, pero es el cerebro y su envejecimiento el que debe preocupar sobremanera. No debemos olvidar que en el cerebro del ser humano asienta todo lo que de humano y social tiene el hombre.

5

¿Qué perspectivas actuales tenemos acerca de los cambios que se producen en el proceso de envejecimiento del cerebro? Por de pronto, hay que decir que el proceso de envejecimiento es un producto de la carga genética del individuo y su desarrollo en un medio ambiente determinado. Hoy empezamos a saber que en el individuo adulto joven las neuronas no mueren de un modo generalizado en la corteza cerebral, aun cuando sí en algunas otras áreas del cerebro, y que, junto a ello, hay generación de nuevas neuronas en diferentes áreas del cerebro. Estudios en animales de experimentación indican que estos fenómenos son modulados por el medio ambiente en el que vive el individuo. Esto ya nos indica una nueva perspectiva que puede empezar a considerarse como revolucionaria en nuestra visión sobre el futuro del proceso de envejecimiento (Mora, 2001).

6

Las neuronas de la corteza cerebral no mueren de un modo generalizado durante el proceso normal de envejecimiento, aun cuando sí sufren una hipotrofia y pérdida de ramificaciones en su árbol dendrítico. Frente a ello, otras neuronas localizadas en el tronco del encéfalo mueren normalmente durante este proceso. Los sistemas neuronales más afectados por muerte neuronal son los localizados en los núcleos basales de Meynert, que proveen de acetilcolina extrínseca a la corteza cerebral. Las neuronas del locus coeruleus, que dan lugar a los sistemas noradrenérgicos de proyección cortical y los sistemas dopaminérgicos (Mora y Porras, 1998).

7

Durante mucho tiempo se pensó que durante el proceso de envejecimiento cerebral normal había una importante pérdida de neuronas en diferentes áreas de la corteza cerebral, lo que incluye las áreas de asociación, corteza prefrontal y corteza temporal. Tales pérdidas llegaron a estimarse en un 40% para edades avanzadas (Brody, 1955). Estudios posteriores ya cuestionaron estos hallazgos, aun cuando sí aceptaron que había una pérdida del árbol dendrítico de neuronas en algunas áreas de la corteza cerebral, pero no en todas. Junto a ello, ya se puso de manifiesto que en algunas áreas del cerebro, como el hipocampo, hay un aumento del árbol dendrítico de las neuronas que permanecen vivas, quizá como mecanismo de compensación paralelo a la muerte neuronal (Coleman y Flood, 1987).

8

Estudios recientes con nuevas técnicas histológicas y estimación más real del número de neuronas han llegado a la conclusión de que durante el proceso de envejecimiento normal no hay pérdida neuronal en áreas como el hipocampo ni tampoco en áreas corticales, como son la corteza prefrontal, temporal o entorrinal del ser humano (Wickelgren, 1996; Morrison, 1997). En contraste a ello, sin embargo, se ha señalado que durante este proceso sí parece haber una degeneración de las vainas de mielina neuronales y alteración de sus células, los oligodendrocitos, e incluso cambios en la composición normal de la mielina (Peter, 1996; Malone y Szoke, 1982).

9

Nuevas neuronas crecen en el cerebro de los animales y del hombre adulto. Efectivamente, nuevas neuronas se producen en la zona subgranular del hipocampo y aparecen como células granulosas en el giro dentado todos los días. Se estima que pueden crecer entre 20.000 y 30.000 neuronas diarias. Esta producción de nuevas neuronas está relacionada con el aprendizaje y la riqueza sensorial y motora con que el individuo interacciona con su medio ambiente, así como, de modo importante, con el ejercicio físico aerobio (Gould et al., 1999; Praag et al., 1999). Recientemente se ha podido demostrar que este tipo de neurogénesis es importante y participa de forma esencial en ciertos tipos de memoria codificados en el hipocampo, lo que muestra, por primera vez, la

funcionalidad de estas neuronas nuevas (Shors et al., 2001). Junto al hipocampo también se ha podido demostrar que en zonas subventriculares (paredes laterales de los ventrículos laterales) se producen nuevas neuronas que emigran después a diferentes áreas de la corteza cerebral, como son las cortezas prefrontal, inferotemporal y parietal posterior (Gould, 1999). Aun cuando esto último ha sido cuestionado recientemente (Kornack y Rakic, 2001).

10

La producción de neuronas nuevas en el hipocampo decrece durante el proceso de envejecimiento. Esta reducción del número de neuronas nuevas está estrechamente relacionada, al menos en la rata, con los niveles de corticosteroides (Cameron y McKay, 1999). Es interesante que si se reducen estos niveles de corticoides circulantes en ratas viejas se puede incrementar a niveles de adulto joven la producción de neuronas nuevas, lo que indica que esta producción de neuronas precursoras en el giro dentado del hipocampo permanece estable durante el envejecimiento y que son determinantes externos, hormonales u otros, los que limitan la producción de estas neuronas durante el proceso de envejecimiento. Esto último ofrece unas nuevas perspectivas para instaurar futuros tratamientos del cerebro envejecido.

11

“No hay cambios en los estilos o hábitos de vida, procedimientos quirúrgicos, vitaminas, antioxidantes, hormonas o técnicas de ingeniería genética hoy disponibles que tengan capacidad siquiera de reproducir la esperanza de vida alcanzada durante el siglo XX” (Olshansky et al., 2001). Sin embargo, dos tratamientos o cambios en los hábitos de vida parecen influir, de modo importante, en el proceso de envejecimiento, tanto en la salud como en la misma esperanza de vida. El primero es la restricción calórica; el segundo, el ejercicio físico aeróbico moderado.

12

La reducción del consumo total de alimentos, pero en dieta equilibrada de grasas, proteínas, carbohidratos, vitaminas y minerales, es el tratamiento más claro y reproducible que existe para conseguir enlentecer el

proceso de envejecimiento y extender, además, la esperanza de vida en animales, tanto invertebrados como vertebrados y mamíferos. Desde que estos estudios comenzaron hace ahora más de 60 años se ha podido comprobar reiteradamente los beneficios de este tratamiento. La restricción calórica para ser efectiva, al menos en roedores, es de alrededor del 40% (Weindruch y Walford, 1998).

13

El centro de las muchas teorías que tratan de explicar los efectos beneficiosos de la restricción calórica está en la reducción de la producción del estrés oxidativo. Parece que este tratamiento es capaz de reducir la generación de radicales libres por la mitocondria, así como reducir el daño que estos radicales producen sobre proteínas, lípidos y DNA (Sohal y Weindruch, 1996; Lee et al., 2000). En ratones se ha podido comprobar que la restricción calórica previene la expresión de muchos genes y factores de transcripción que acontecen en el envejecimiento, dando lugar a fenómenos inflamatorios y que promueven la actividad de la microglía, migración de macrófagos, interleukinas, proteínas heat-shock, interferones, etc. (Lee et al., 2000).

14

¿Es esta manipulación de la restricción de alimentos efectiva en seres humanos? No hay datos fiables. Algunas evidencias indirectas sugieren que tal puede ser el caso. Tal parece ser la conclusión que se obtiene de los habitantes de la isla japonesa de Okinawa, quienes, al parecer, consumen muchas menos calorías diarias (alrededor del 30%) que el resto de la población japonesa. La isla de Okinawa tiene el mayor número de centenarios de todo el Japón, además de tener una menor tasa de mortalidad por cáncer y enfermedades cardiovasculares (Kagawa, 1978).

15

Estudios recientes sobre restricción calórica en primates han permitido sacar algunas conclusiones preliminares que, de modo cauteloso, bien pudieran ser extrapoladas al propio hombre. Efectivamente, en un grupo de monos rhesus mantenidos con una dieta equilibrada pero con una reducción

de la ingesta calórica del 30% con respecto a un grupo control de sus propios congéneres alimentados “ad libitum”, es que los primeros tienen menos enfermedades cardiovasculares o tumorales y, consecuentemente, una menor tasa de mortalidad. Estos datos sugieren que la restricción calórica en primates es eficaz y que provee de efectos beneficiosos sobre el proceso de envejecimiento y sus patologías (Roth et al., 1999).

16

Siempre se ha creído que el ejercicio físico moderado era beneficioso para el mantenimiento funcional de todos los aparatos y sistemas del organismo, tanto durante la juventud como en el período adulto del individuo e incluso en el envejecimiento (Lamb, 1995). Recientes trabajos han mostrado, tanto en animales de experimentación como en seres humanos, que el ejercicio físico moderado mejora funciones cognitivas (corteza prefrontal) y aumenta los niveles de neurotrofinas, lo que sería indicativo de un mantenimiento funcional y plástico del cerebro. Junto a ello, el ejercicio físico aumenta el número de neuronas en el hipocampo y es beneficioso en procesos tanto psiquiátricos como en enfermedades neurodegenerativas, como es la enfermedad de Parkinson (Kramer, 1999; Neeper et al., 1995; Szabadi, 1988; Kuroda et al., 1992).

17

Los nuevos conocimientos aportados de modo reciente por la neurociencia nos permiten atisbar nuevas perspectivas, hasta ahora insospechadas, en el proceso normal de envejecimiento. También se atisba a ver que manipulaciones como son la reducción de la ingesta calórica e incluso el propio ejercicio aeróbico puedan contribuir a enlentecer este proceso, haciéndolo menos susceptible a las enfermedades y alargando, en consecuencia, la longevidad de los individuos. Todo ello nos permite creer que estamos asistiendo a un cambio en las perspectivas que actualmente tenemos sobre el proceso normal de envejecimiento.

Agradecimientos

Agradezco a la Dra. Ana María Sanguinetti, del Hospital Carlos III de Madrid, la lectura y crítica de este manuscrito. Los trabajos del autor han sido financiados en parte por CM2000-08.5/0035 y CM2000-08-5/007.1/2000 y DGINU-SAF 2000/0112.

Referencias

- Brody H. *Organization of the cerebral cortex III. A study of aging in the human cerebral cortex*. J. Comp. Neurol, 102; 511-556 (1955).
- Cameron H.A., McKay R.D.G. *Restoring production of hippocampal neurons in old age*. Nature Neurosc, 2; 894-897 (1999).
- Coleman P.D., Flood D.G. *Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer disease*. Neurobiol. Aging, 8; 521-545 (1987).
- Geriatría XXI. Editores Médicos, S.A. Madrid, 2000.
- Gould E., Beylin A., Tanapat P., Reeves A., Shors R.J. *Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation*. Nature Neurosc, 2; 260-265 (1999).
- Gould E., Reeves A.J., Graciano M.S.A., Groos C.G. *Neurogenesis in the neocortex of adult primates*. Science, 286; 548-552 (1999).
- Kagawa Y. *Impact of westernization on the nutrients of Japanese: change in physique, cancer, longevity and centenarians*. Prev. Med., 7; 127-130 (1978).
- Kornack D.R., Rakic P. *Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex*. Science, 294; 2127-2129 (2001).
- Kramer A.F., et al. *Ageing, fitness and neurocognitive function*. Nature, 400; 418-419 (1999).
- Kuroda F., Takara K., Takarorige T., Sinsho F. *Effects of physical exercise on mortality in patients with Parkinson's disease*. Acta Neurol. Scand., 86; 55-59 (1992).
- Lamb D.R., Gisolfi C.V., Nadel E. (Eds.). *Exercise in older adults*. In: "Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine". Vol. 8. Cooper Publ. Group. USA (1995).
- Lee C.K., Weindruch R., Prolla T.A. *Gene-expression profile of the aging brain in mice*. Nature Genetics, 25; 294-297 (2000).
- Malone M.J., Szoke M.C. *Neurochemical studies in aging brain. I Structural changes in myelin lipids*. J. Gerontol., 73; 262-267 (1982).
- Mora F., Porras A. *Procesos Involutivos del Sistema Nervioso*. En: "Fundamentos de Neurociencia". J.M. Delgado-García, A. Ferrús, F. Mora y F. Rubia (Eds.). Editorial Síntesis. Madrid; 915-927 (1998).
- Mora F. *El Reloj de la Sabiduría. Tiempos y Espacios en el Cerebro Humano*. Alianza Editorial, Madrid (2001).
- Morrison J.H., Holf P.R. *Life and Death of Neurons in the Aging Brain*. Science, 278; 412-419 (1997).
- Neeper S.A., Gómez-Pinilla F., Choi J., Cotman C. *Exercise and brain neurotrophins*. Nature, 373; 109 (1995).

- Olshansky S.J., Carnes B.A., Desesquelles A. *Prospects for Human Longevity*. Science, 91; 1491-1495 (2001).
- Peters A. *Age-related changes in oligodendrocytes in monkey cerebral cortex*. J. Comp. Neurol., 371; 153-163 (1996).
- Praag H., Van Kempermann G., Gage F.H. *Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentales gyrus*. Nature Neurosc., 2; 266-270 (1999).
- Sohal R.S., Weindruch R. *Oxidative Stress. Caloric restriction and Aging*. Science, 273; 59-63 (1996).
- Shors T.J., Miesegaes G., Beylin A., Zhao M., Rydel T., Gould E. *Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories*. Nature, 410; 372-376 (2001).
- Tuijapurkar S., Li N., Boe C. *A universal pattern of mortality decline in the G/ countries*. Nature, 405; 789-792 (2000).
- Weindruch R., Walford R.L. *The retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction*. Thomas, Springfield. Ill. USA (1998).
- Wickelgren I. *For the cortex, neuron loss may be less than thought*. Science, 273; 48-50 (1996).

CAPÍTULO 3

SOCIOPATOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

FRANCISCO ORTEGA SUÁREZ

Vicepresidente Fundación Renal

*La vejez es honorable si se defiende a sí misma reteniendo sus derechos,
manteniendo su independencia,
gobernando sobre sus dominios hasta el último suspiro.*
Cicerón. "De la vejez". XI. 38

1. El envejecimiento en cifras

El envejecimiento de la población mundial es un hecho que se ha acelerado, sobre todo, en la segunda mitad del siglo XX, de manera que la ganancia en años en la esperanza de vida en el siglo pasado, llamado el "siglo del envejecimiento", ha sido igual a la que consiguió la Humanidad en el resto de sus 5.000 años de historia. No hay que olvidar que es un éxito del ser humano o, como se ha dicho, "un artefacto de la civilización" (1).

El último informe demográfico de la ONU presentaba en febrero de este año los siguientes datos:

- En el año 2050, la edad media mundial será de 36,2 años (1950 era 23,6, y 26,5 actualmente).
- El segmento de población que más crece es el de los mayores de 80 años.
- España perderá el 22% de su población en los próximos 50 años. El número de habitantes se reducirá a 31,2 millones y la media de edad se situará en 55,2 años, la más alta del mundo (en el año 2000, Japón, con 41,2 años, era el país con la edad media más alta del planeta).

En el mundo, en los próximos 50 años, de los 606 millones de mayores de 60 años sobre un total de 6.000 millones de habitantes (aproximadamente un

10%), se pasará a 2.000 millones, esto es, el 21% (España, el 44,1%) sobre la población total que pronostican las estimaciones de crecimiento medio (9.322 millones de habitantes). Y, además, los ancianos serán más ancianos: 69 millones de personas de esa edad en el año 2000 (1% de la población del planeta), frente a 379 millones en el 2050 (el 4%). Los nonagenarios se multiplicarán por 8, llegando a 61 millones en todo el mundo, y los centenarios, por 18 (Japón tendrá un 0,88%).

En la tabla 1 se puede ver cómo será el incremento de la esperanza de vida en el mundo respecto a la actualidad, según el informe de la ONU.

Tabla 1
Esperanza de vida al nacer (en años)

| | 2000 | 2050 |
|--------------------------|------|------|
| Media mundo | 65,0 | 76,0 |
| Africa | 51,4 | 69,5 |
| Asia | 65,8 | 77,1 |
| América del Sur y Caribe | 69,3 | 77,8 |
| Europa | 73,2 | 80,8 |
| América del Norte | 76,7 | 82,7 |
| Oceanía | 73,5 | 80,6 |

Tomada de *El País*, 28 de febrero de 2001.

Si anteriormente las generaciones prácticamente se sucedían unas a otras, ya que la mayoría de las personas al llegar a adultos habían perdido a sus padres (a comienzos del siglo XX, en España la esperanza de vida era de 35 años, y aún en los años sesenta se fija la edad de jubilación en 65 años precisamente porque esa era la esperanza de vida en ese momento), ahora la regla es que se solapen durante bastantes años, al haberse llegado a una esperanza de vida de 75,3 años para el hombre y 82,5 para la mujer. Ya dijimos que hoy es Japón el país del mundo con mayor esperanza de vida (77,2 años para el hombre y 84 años para la mujer en 1998).

Una cuestión controvertida es si estamos llegando al límite biológico de la longevidad humana. Ello podría ser previsto si se contemplara que el rápido “declive de la mortalidad” se estuviera empezando a enlentecer, pero tal hecho todavía no ha ocurrido (3); por el contrario, la aceleración ha continuado a un ritmo constante en la segunda mitad del siglo XX (4). El mismo fenómeno se comprobó en un estudio anterior, en Suecia (5), en el

que se analizaba el registro demográfico nacional más prolongado que existe, que comprende de 1861 a la actualidad, y en el que se pudo ver que en los años 1860 la máxima longevidad era 101 años, y en 1999 es de 108 años. La aceleración mayor se producía alrededor de 1969, subiendo la tasa de 0,44 años/década de 1861 a 1969, a 1,11 años/década de 1969 a 1999. Esto pone en cuestión la existencia de un límite biológico a la longevidad humana, de manera que veremos nuevos récords de longevidad que superarán al actual de Jeanne Calment, que murió en 1997 con 122,45 años. Esos incrementos de la longevidad máxima son en más de un 70% debidos a las reducciones en la tasa de mortalidad de los mayores de 70 años (5), el resto se debe al aumento de supervivientes que llegan a esa edad, por mayores tasas de natalidad y mortalidad disminuida desde el nacimiento hasta los 70. El rápido aumento de la máxima longevidad desde 1969 se debe a la mayor aceleración del declive de mortalidad de los ancianos en los últimos años.

2. Las causas del envejecimiento demográfico

El envejecimiento demográfico se define a través de la proporción de personas de 65 y más años que existen en una población.

El envejecimiento demográfico es un fenómeno que lleva produciéndose hace más de un siglo en los países desarrollados, y algo más tarde en España, a principios del siglo XX, después de la Primera Guerra Mundial. Según la llamada “transición demográfica”, en un principio, a pesar de la disminución de la mortalidad en general y muy especialmente la infantil, propiciada por la revolución industrial (vacunaciones, higiene, mejoría de las condiciones de vida, etc.), las poblaciones siguieron manteniendo una tasa alta de fecundidad inercial, de modo que se produjeron importantes incrementos de población muy rejuvenecida. Posteriormente, habría aparecido la adaptación-minoración de la fecundidad a la nueva situación de reducción de la mortalidad, sobre todo infantil, lo que habría originado el fenómeno de poblaciones con escaso crecimiento y envejecimiento progresivo. Esta última etapa, en España, también se habría dado posteriormente, poco antes de la Guerra Civil. Esta catástrofe española explicaría por qué el “baby boom”, consecuencia de un repunte de la natalidad, apareció en España una década después (en 1955) que en el resto de los países desarrollados, y así los efectos del envejecimiento se hicieron notar a partir de los años setenta (ver figura 1, tomada de D. Casado Marín) (6).

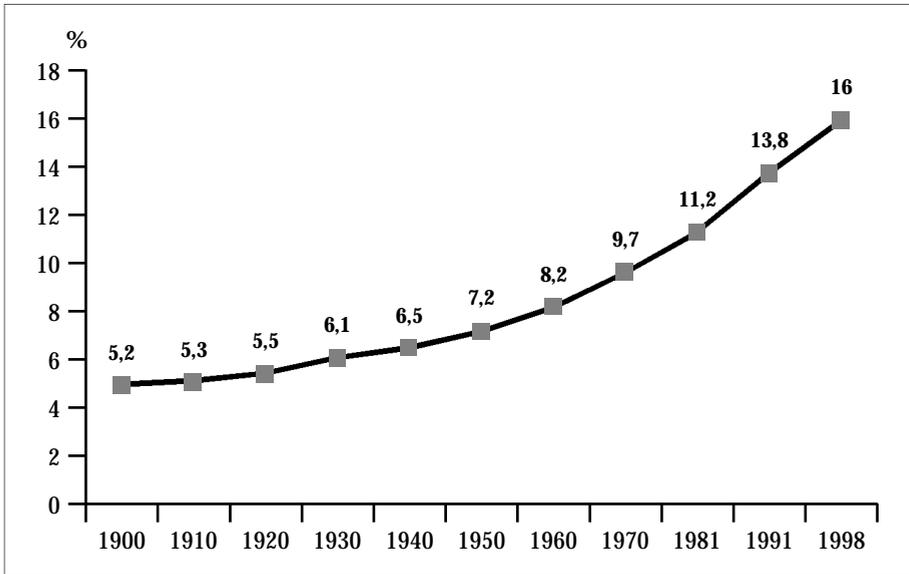


Figura 1
Porcentaje de la población española de 65 y más años. Fuente: INE.

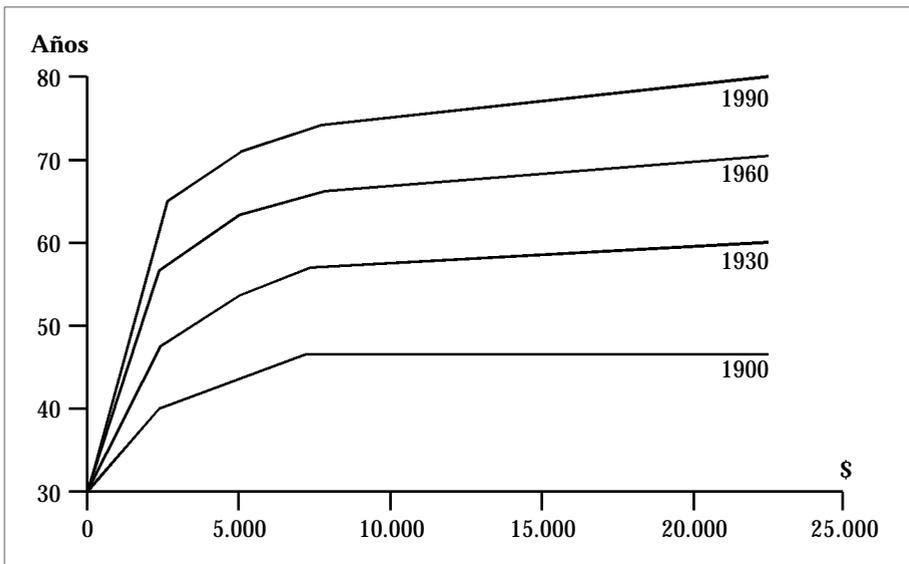


Figura 2
Esperanza de vida y renta per cápita (\$). Tomado de B.R. Bloom (7), que es adaptada de dos referencias previas.

En la figura 2, además de los aumentos obvios de la esperanza de vida por el paso del tiempo, se observa que: 1) cuando las personas son pobres mueren jóvenes y cambios minúsculos en la renta per cápita producen impactos importantes sobre la esperanza de vida, y 2) aun siendo enormemente rico en 1900, había 25 años de esperanza de vida que no se podían comprar, incremento de años que, en 1990, podían ganarse aun con una modesta renta per cápita.

En resumen, las mayores ganancias en años de esperanza de vida del siglo XX se deben, sobre todo, al impacto de la salud pública, a la prevención de enfermedades, a las condiciones y estilos de vida (7), lo cual está muy relacionado con la pobreza, el nivel socioeconómico, el nivel de educación, etc., y, en menor grado, con la asistencia sanitaria.

3. Algunas causas que explican el incremento de la longevidad

Sin poder detenerme aquí en grandes disquisiciones, puesto que no es el objetivo de esta conferencia, mencionaré sucintamente algunos hechos.

La longevidad es más un efecto de determinantes biológicos, frente al envejecimiento, que depende más de factores sociales y demográficos. Pero en esos determinantes biológicos parece jugar un mayor papel el medio ambiente que la genética.

Volviendo a los aspectos con mayor relación con la sociología, les comentaré que de los múltiples estudios prospectivos llevados a cabo en los últimos años sobre el envejecimiento, sólo uno muy reciente (8) no caía en el defecto de la "mortalidad selectiva"; esto es, valoraba la mortalidad antes de los 60-70 años. Este estudio ("Study of Adult Development") de la Universidad de Harvard seguía desde 1940 prospectivamente dos cohortes de adolescentes varones y blancos (esa era la mayor limitación del trabajo), nacidos entre 1918 y 1932, socialmente diferentes, una del "college" (268 individuos del primer año) y otra "del centro de la ciudad" (456 escolares, con un coeficiente intelectual medio de 95 y media de 10 años de educación), hasta que llegaban a bisabuelos. Para definir el bienestar de estos ancianos se eligieron seis dominios (salud física objetivamente evaluada por el médico y ausencia de discapacidad física irreversible, salud física subjetiva, años de vida activa, salud mental objetiva medida por la capacidad de trabajo-relaciones-juego-ausencia de necesidad de cuidado psiquiátrico o medicación, satisfacción subjetiva con la vida y apoyos sociales) que permitían clasificarlos desde el extremo de feliz-bien al otro de triste-enfermo. Los resultados se pueden ver en la tabla 2. El porcentaje de cada categoría es más o menos similar en ambas cohortes, pero con diez años de diferencia. Las diferencias se expli-

can, sobre todo, por la educación, lo que además se ratifica cuando se observa que 25 individuos de la cohorte “del centro de la ciudad” que llegaron a acabar el college corren la misma suerte que la cohorte de “college” y no de la suya de origen.

Tabla 2

Calidad del envejecimiento para hombres del “college” y “del centro de la ciudad”, estudiados desde la adolescencia

Los feliz-bien, mixtos y triste-enfermo todos sobrevivieron hasta los 75 años, si se trataba de la cohorte “college”, y hasta los 65 si se trataba de los “del centro de la ciudad”

| Calidad envejecimiento | College a los 75-80 | | | Del centro a los 65-70 | | |
|------------------------|---------------------|----|--------------------------------------|------------------------|----|--------------------------------------|
| | N | % | Edad a muerte/ discapac. media | N | % | Edad a muerte/ discapac. media |
| Feliz-bien | 62 | 26 | >80 | 95 | 29 | >70 |
| Mixtos | 75 | 32 | 77,6 | 114 | 34 | 65,6 |
| Triste-enfermo | 40 | 17 | 71,4 | 48 | 14 | 62,3 |
| Muertos prematuros | 60 | 25 | 62,3 | 75 | 23 | 55,0 |

Otro estudio de gran interés está basado en el “Scottish Mental Survey”. El gobierno guardaba desde el 1 de junio de 1932 los datos de todos los escolares de Escocia, de manera que ello permitió a J. Deary, de la Universidad de Edimburgo, pasar el mismo test a 101 sujetos 66 años más tarde, demostrando que el coeficiente intelectual (CI) se mantiene estable durante la vida (9). Se encontró también que a mayor puntuación en 1932, mejor salud y menos demencia. En el estudio de longevidad (10), los autores de la Universidad de Aberdeen fueron capaces de seguir la pista al 80% de los 2.792 escolares de esta localidad que fueron enrolados inicialmente en el estudio. La correlación CI-longevidad era débil en los hombres por causa de la guerra, pero sustancial en las mujeres; por ejemplo, una niña con un CI de 115 tenía dos veces más la probabilidad de estar viva que una con un CI de 85. La correlación persistía independientemente del entorno social y era interpretada probablemente por la oportunidad de conseguir mejores trabajos, mejor acceso a la asistencia sanitaria, así como tener mejores estilos de vida.

El interés por el envejecimiento y la longevidad ha llevado a constituir, por ejemplo, la “Alianza para la Investigación de la Longevidad y la Supervivencia excepcional”, que, entre otros, recoge varios estudios de personas centenarias (11); ver tabla 3.

Tabla 3

The century club: una muestra de los estudios sobre personas centenarias

| País | Institución e investigador principal | Nº personas centenarias |
|-----------|---|-------------------------|
| China | Centro Nacional de Investigación sobre el envejecimiento. Univ. de Pekín, U. Duke, NIH, I. Max Planck. Z. Yi. J. Vaupel | 4.900 |
| Dinamarca | Univ. Odense. B. Jeune | 275 |
| Francia | Fund. IPSEN. JM Robinem M, Allard Database supercentenarios. INSERM Montpellier. Robine y Vaupel | 900 35 |
| Italia | Consejo Invest. Nacional y Ministerios C. Franceschi | 2.000 |
| EE.UU. | Univ. Harvard. T. Perls Univ. Georgia. L. Poon | 650 140 |

Tomado de Science New Focus, por R. Koenig. Science, 291; 2076. 2001.

4. Las consecuencias del envejecimiento

Este formidable aumento de la longevidad lleva aparejado una serie de serios problemas, siendo los principales interrogantes ante el envejecimiento: ¿Cómo afectará al equilibrio entre regiones del globo? ¿Cómo se mantendrá la población activa? ¿A cuánta población inmigrante habrá que recurrir? ¿Cómo mantener el nivel actual de prestaciones sanitarias y sociales, sobre todo las pensiones?

La respuesta a la primera pregunta es que habrá profundos cambios regionales. Por ejemplo, si al acabar la Segunda Guerra Mundial, la población de Europa suponía el 22% de la del mundo y la de Africa el 8%, actualmente tienen el mismo peso, en el año 2050, ésta estará tres veces más poblada que la primera, o mientras los países desarrollados a duras penas mantendrán sus 1.200 millones de habitantes, los en vías de desarrollo casi doblarán el número actual de 4.900 a 8.200 millones (12).

Para mantener la población activa y mantener las prestaciones actuales, según estimaciones del antes mencionado informe de la ONU, los países ricos deberán abrir sus puertas a unos dos millones de inmigrantes al año en los próximos 50 años, y se especula con medidas tan impopulares como retrasar la edad de jubilación o promover sistemas privados de pensiones. Aunque también habría que ver el efecto sobre la población activa de la reducción del paro o del aumento de la participación de las mujeres en el mercado laboral.

Otro tipo de problemas se refieren a la sobrecarga de los sistemas sociosanitarios.

Comencemos, en primer lugar, por los *problemas de asistencia social*:

En España, desde 1991 hasta el 2026, según estimaciones de Unespa sobre las proyecciones de población del INE, unas 100.000 personas se incorporarán cada año al segmento de población formado por los mayores de 65 años con enfermedad crónica que les produce un impedimento intenso.

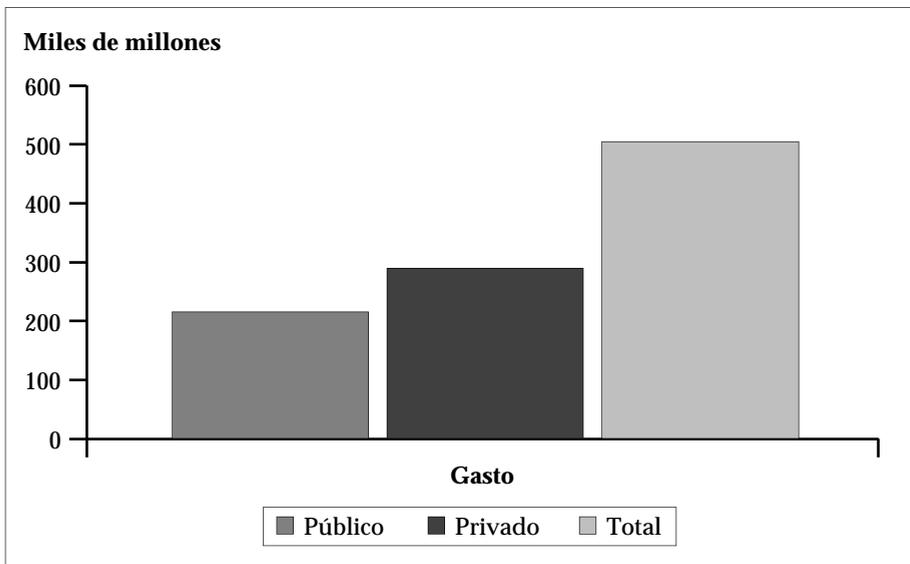


Figura 3
El gasto público y privado de protección a la dependencia (en miles de millones, 1995)

Según un borrador de informe de la Dirección General de Seguros del Ministerio de Economía (13), el gasto público total de protección a la dependencia de todas las Administraciones públicas se cifró en 1995 en 214.000 millones de pesetas, con un crecimiento de más de un cien por cien desde el comienzo de la década. El gasto privado habría pasado, según dicho informe, de 150.000 millones a cerca de 290.000 millones, lo que elevaría el gasto total de dependencia a más de medio billón de pesetas (Fig. 3). En nuestro país, los mecanismos protectores son: prestaciones económicas dispensadas por la Seguridad Social, servicios residenciales y comunitarios (por

ejemplo, residencias geriátricas, centros de día, ayuda a domicilio, teleasistencia, etc.), que cada vez más son llevados por los ayuntamientos, aunque también juegan un papel no despreciable el sector privado y las entidades voluntarias y desgravaciones fiscales. Por otro lado, España es el país de Europa con mayor porcentaje de personas que cuidan a sus mayores en su hogar. Las plazas de residencias geriátricas se han duplicado en la década que va de 1988 a 1998. Así, entre el 3 y el 5% de los ancianos están ingresados en una residencia.

Otro serio problema será el de las pensiones, ya que en España, por ejemplo, se habrá pasado de tres trabajadores activos por cada pensionista en los años setenta a 1/1 en el 2030. Ello significa que hoy el sistema es suficiente financieramente, pero el gasto en pensiones puede llegar a ser el 18% del PIB en el 2050, con un 6% del PIB de déficit, según Fedea (14).

En cuanto a los *problemas sanitarios*:

Es bien conocido que las personas mayores producen un mayor gasto sanitario relativo, superior al del resto de la población, ya que utilizan más los servicios sanitarios. Según Xavier Gómez-Batiste (15), jefe de servicio de cuidados paliativos del Instituto Catalán de Oncología, actualmente en España la atención a las personas mayores de 65 años origina el 50% del gasto en farmacia, más del 60% de las visitas a los equipos de atención primaria y el 44% de las estancias hospitalarias.

Además, parece que, en el corto plazo, estas tendencias se seguirán dando: según el Instituto Nacional de Estadística (INE), de 1997 a 1998, las estancias hospitalarias crecieron hasta 42,2 millones, incrementándose en un millón respecto al año anterior debido fundamentalmente a la atención de personas mayores de 65 años. Las estancias de pacientes de 65 a 74 años aumentaron en un 12%, las de los mayores de 75 en un 10,3%, mientras las de los pacientes entre 15 a 24 años fueron un 8% menos que en 1996. Diversos estudios apuntan a que, globalmente, entre el 55 y el 91% de los ancianos consumen fármacos: 58%, según la encuesta Edis (1986); 69%, según la Encuesta Nacional de Salud (1987), y 91%, según el estudio "Nuestros mayores", de la Comunidad de Madrid (1994).

Sin embargo, si lo que queremos ver es cuánto más gastan las personas mayores respecto a las menores de 65 años, hay que decir que, según D. Casado Marín (6), en España sólo hay un trabajo (16) que compare el gasto sanitario por edades. Sus resultados son: tomando como referencia el gasto de la cohorte entre 35 y 44 años, para el año 1996, las personas entre 65 y 74 años gastan cuatro veces más y las de 75 y más años seis veces más. Son, no

obstante, los norteamericanos quienes tienen excelentes estudios sobre esto. Cutler y Meara (17) encuentran que tomando de referencia la misma cohorte de individuos (los que tenían entre 35 y 44 años en 1987), las personas entre 65 y 74 años gastaban 3,3 veces más, las entre 75 y 84 años 4,5 y las de 85 y más años 5,5.

Es tal el problema, que en EE.UU. el billón de dólares que supone la factura actual de la asistencia sanitaria, 25% de la cual se sufraga por el Gobierno federal, pasará a ser de 1,6 a 2,3 billones de dólares en el año 2015, con una participación federal del 50%. En un Policy Forum de la revista *Science* (18), H. Pardes, K.G. Manton y cols. decían que resolver este formidable problema no se podía hacer introduciendo más competencia gestionada, que ya había dado de sí lo que podía dar, ni recortando servicios a los mayores, sino que tenía que venir de la mano de la comprensión a través de la investigación de las complejas relaciones de la economía con la salud.

Veamos qué significa esto. Empecemos por lo elemental: el por qué de ese mayor gasto de asistencia sanitaria en los ancianos:

En primer lugar, hay dos aproximaciones al problema, que probablemente no son excluyentes: una, señala que el mayor gasto sanitario relativo de los mayores se debe no a la edad, sino a la acumulación de patologías que se va produciendo a lo largo de la vida, y la segunda, comprobada empíricamente, dice que las personas producen más gasto sanitario no por la edad per se, sino en los dos años anteriores a su muerte; esto es, cuanto más cerca se encuentran de ella. Hay varios trabajos que avalan este aserto: P. Zeifel (19) y los propios del grupo de K.G. Manton (20). Sin embargo, un grave fallo de las previsiones catastrofistas del efecto del envejecimiento sobre el incremento de la demanda de los servicios sanitarios es que contemplan la situación como si no se estuvieran continuamente produciendo cambios de gran envergadura causados por: los programas de promoción de la salud y de prevención primaria, los avances de la biotecnología, el aumento de la cultura que está mejorando el nivel de las personas que llegan a la ancianidad, lo que se sabe produce un fuerte impacto sobre las enfermedades crónicas, disminuyendo su frecuencia y aumentando la esperanza de vida libre de enfermedad. En efecto, se están haciendo estudios basados en la evidencia de los datos con análisis de la evolución desde el pasado y con proyección de futuro y no apoyados en la coyuntura y en los prejuicios que demuestran un panorama distinto. Por ejemplo, analizando los National Long-Term Care Surveys de EE.UU., que registran datos de morbilidad y de afectación crónica de pacientes de más de 65 años desde 1982, y comparándolos con los de los siguientes informes de 1984, 1989 y 1994, todos realizados con la misma metodología y

un nivel de cumplimiento de recogida del 95%, B.H. Singer y K.G. Manton (20) encuentran una aceleración de la caída de la tasa de discapacidades en los ancianos, de manera que sugieren que es posible alcanzar un descenso cifrado en un 1,5% menos por cada año en los 75 años que comprenden el período de 1995 a 2070 si se sigue invirtiendo en investigación e innovación tecnológica al mismo nivel que se hace en la actualidad y se hacen programas amplios de promoción de la salud y de prevención de la enfermedad. Ello ya ha ocurrido (el descenso del 1,5% anual) en el período que analizaron de 75 años previos a 1994 sin haber hecho programas de prevención de la enfermedad y promoción de la salud especialmente ambiciosos. Además, ven una reducción en el riesgo de padecer enfermedades crónicas por los ancianos en relación con su mayor nivel de educación desde 1910 hasta la actualidad. Hay otros estudios que sugieren lo mismo; esto es, que ha habido un descenso evidente de la prevalencia de las enfermedades crónicas y de las discapacidades relacionadas con éstas en EE.UU. durante más de 75 años sin el beneficio de grandes programas de salud. Fogel (21) encontró que la prevalencia de enfermedades crónicas en varones disminuyó un 6% por década de 1910 a 1985 con intervenciones no planeadas, con técnicas médicas y de salud pública relativamente primitivas, cuando se sabía relativamente poco acerca de los mecanismos de las enfermedades crónicas que ocurrían, sobre todo, a edades avanzadas. Sendos estudios recientes, el “Berlin Aging Study” (22) y el “MacArthur Study of Aging” (23), demuestran que la mayor longevidad está produciendo menos años de discapacidades.

La adopción de una conducta y estilos de vida más sanos depende con frecuencia del nivel de educación. Se ha calculado que sólo los cambios en ese nivel de educación de los ancianos podía generar un descenso del 1,5% por año en las discapacidades crónicas por lo menos durante 35 años más. Preston (24) vaticina que la proporción de personas de 85-89 con menos de ocho años de educación descenderán de un 65% en 1980 a un 15% en el 2015 en EE.UU. Una proyección que asuma que todas las personas de 65 y más años tuvieran ocho o más años de educación en 1990 haría que las discapacidades disminuyeran de un 2,1 a un 2,2% por año, casi un 40% más rápido que el 1,5% que lo que Manton (20) ha encontrado realmente.

En resumen, no se puede tomar una realidad tan cambiante como fija. Además de lo comentado, parece cada vez más claro que, paradójicamente, los costes de la asistencia sanitaria en los dos últimos años de vida están decreciendo a medida que la población envejece (“la paradoja de la mayor longevidad”, de K.G. Manton) por la confirmación de la llamada “teoría de la comprensión de la morbilidad” (no sólo estamos asistiendo a un incremento de la esperanza de vida, sino a un incremento de la esperanza de vida

libre de enfermedad), frente a la opuesta de “expansión de la morbilidad”. Por ejemplo, Lubitz y Riley (25) han encontrado que los costes de asistencia a las personas que mueren a los 67 años en los dos últimos años de vida son tres veces superiores a los de 90 años, y ello se debe a que los nonagenarios han eludido el riesgo temprano de muchas enfermedades crónicas. Además, los pagos a Medicare para los pacientes que morían como porcentaje del presupuesto total de Medicare ha cambiado poco, oscilando de 1976 a 1988 entre un 27,2 y un 30,6%, a pesar de que los gastos en términos absolutos habían pasado de 3.488 \$/persona-año a 13.316 \$/persona-año. Esto viene a significar que las mismas fuerzas que han actuado para aumentar los gastos totales de Medicare han actuado sobre la asistencia sanitaria, tanto para los pacientes que mueren como para los que sobreviven.

En efecto, en el incremento del gasto sanitario se invocan como principales factores: 1) la tecnología sanitaria, en el amplio sentido de la palabra, 2) las demandas de la población, y 3) el envejecimiento de la misma. Dentro de esta última causa se aducen ciertos elementos del envejecimiento demográfico que intervienen sobre el gasto sanitario (6): 1) aumento del número de personas mayores, 2) las variaciones del estado de salud de la población mayor, y 3) la evolución de los costes de la asistencias sanitaria, que comprenden el coste de los distintos tratamientos, la intensidad con la que sean utilizados y el estado de desarrollo de las tecnologías sanitarias (26). Estos últimos autores lo resumen en una fórmula, que reproduce Casado Marín en su artículo:

$$\text{GST} (t) = \sum G_e (t) \cdot S_e (t) \cdot N_e (t)$$

Donde GST es gasto sanitario total, (t) un año cualquiera, G_e , S_e y N_e el gasto sanitario medio para un determinado estado de salud, el estado de salud medio y el número de personas del grupo de edad e en el año t, respectivamente. Los cambios de “ $N_e (t)$ ” expresan el envejecimiento poblacional. Los cambios de $S_e (t)$ en la población objeto de estudio, en el caso que nos ocupa, los mayores, son denominados por D. Casado Marín factor “epidemiológico”. Como ya hemos visto, el estado de salud medio de las personas mayores ha mejorado conforme aumenta la longevidad; luego, la mayor parte del incremento del gasto sanitario vendría determinado por los otros factores no demográficos, que constituyen el “factor asistencial”: intensidad de la atención, el coste de los tratamientos y el desarrollo de nuevas tecnologías. ¿Ocurre esto en todos los países desarrollados o únicamente en EE.UU.? S. Jacobzone (27) ha llevado a cabo encuestas transversales en nueve países de la OCDE para ver cómo ha evolucionado la dependencia, y ha encontrado tres grupos de países: 1) con una disminución evidente (Alemania, Francia,

Japón, EE.UU y, en menor grado, Suecia), 2) sin reducción o escasa (Australia y Gran Bretaña), y 3) sin una clara tendencia (Canadá y Países Bajos). Así que no hay “expansión de la morbilidad” en estos países, al menos.

Por último, en la fórmula también interviene G_e o coste medio de la asistencia que se prodiga a los distintos grupos de edad de la población según su estado medio de salud. Lo que ocurre es que no hay estudios que hayan medido ese coste medio de la asistencia, sino una aproximación, que es el gasto sanitario medio en las diferentes cohortes de edad. Esos trabajos ya citados (14,17) demuestran que ha habido en los últimos años un fuerte incremento de los mismos en todas las edades, aunque especialmente en las cohortes de mayor edad, como se señaló anteriormente. Sin embargo, todos ellos indican que el gasto sanitario medio, sobre todo, fue debido al “cambio tecnológico”; es decir, a la introducción en el uso clínico habitual de nuevas tecnologías en el amplio sentido de la palabra, a la mayor amplitud con que fueron utilizadas y al mayor coste medio de las mismas, pero no al envejecimiento per se de la población. Por ejemplo, en España, J. Alonso manifiesta que del fortísimo incremento del gasto sanitario real que estudió entre 1987 a 1995, sólo el 10% se debió al envejecimiento y el 82% a los otros componentes.

En resumen, sólo una pequeña parte del aumento del gasto sanitario puede atribuirse al envejecimiento poblacional. A la misma conclusión llegan J. Barea y A. Gómez Ciria en proyecciones futuras (28), cuando estiman que, en el año 2050, el gasto en asistencia sanitaria en personas de más de 65 años se acercará a 10 billones de pesetas a precios de 1997, lo que supondrá un aumento de ocho billones sobre el gasto de 1997, de los cuales, 1,4 billones (17%) serán debidos exclusivamente al factor demográfico, y el resto a la mejora de la prestación real media.

En otro orden de cosas, la mayor parte de la literatura de economía de la salud ve el futuro de la alta tecnología ligada directamente a un aumento de la demanda con incrementos sustanciales en los costes de asistencia sanitaria. Si, por el contrario, se contempla ésta como un subsistema dinámico y multifacético de la economía, se puede apreciar que, por ejemplo, en EE.UU. el aumento del PIB que produce es mayor que la carga que ocasiona, y eso que en este país significa el 15% del mismo. Algunos de los elementos que dejan de tener en cuenta en tales análisis son (18): 1) La biotecnología genera numerosas aplicaciones en sectores otros que el de la salud. 2) El beneficio económico de una amplia industria creciente del ocio/deporte/vacaciones-tiempo libre/“health-fitness” como consecuencia del significativo aumento de los años de vida libres de enfermedad. 3) El efecto de la “innovación post-innovación”; esto es, la maduración de una terapia o una tecnología tras su

introducción, cuando las indicaciones de uso se ajustan con mayor eficacia.

4) La mejoría de la salud aumenta el PIB. Murphy y Topel calculan que los años extras que se han añadido a la vida de los norteamericanos de 1970 a 1990 han supuesto 57 billones de dólares a las arcas de EE.UU. (29). La “industria” de la asistencia sanitaria ha llegado a tener un gran peso en las economías nacionales de los países desarrollados; por ejemplo, en EE.UU. supone 1/7 de su economía. Así, ya se está viendo que el “mercado” producto del envejecimiento ayudará a generar una rica economía, como la que supuso el “mercado” de la juventud en los sesenta (1). Un resumen muy demostrativo de todo esto puede verse en otro Policy Forum de D.E. Bloom y D. Canning (30), cuando señalan que, según análisis muy recientes, el estado de salud, medido por la esperanza de vida, es un predictor significativo del subsiguiente crecimiento económico. Por ejemplo, supuestos dos países idénticos en todos los aspectos, con la única diferencia que uno tiene su población con cinco años más de esperanza de vida media, la renta per cápita crecerá un 0,3 a un 0,5% más rápido por año en el más saludable. Hay que tener en cuenta que de 1965 a 1990 el crecimiento promedio de la renta per cápita en el mundo fue de sólo un 2% anual. En el lado opuesto es bien conocido el hecho de que una salud pobre enlentece la “transición demográfica” e impide el crecimiento económico. Así, en los últimos años se ha ido abriendo una posibilidad en el mundo: invertir en salud para ayudar a estimular el desarrollo.

5. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la adaptación a la enfermedad en los ancianos

Al revisar la literatura científica se comprueba que hay dos grupos de autores que sustentan opiniones completamente diferentes: uno de ellos encuentra que la edad empeora la CVRS en pacientes en terapia sustitutiva renal (TSR) y en otras enfermedades crónicas, mientras el otro cree que el envejecimiento la empeora. Hace unos años podían darse varias explicaciones a esta controversia, pero, sobre todo, cabían aquellas que se basaban en que no había una buena metodología para medir la CVRS. Pero, actualmente, las explicaciones no son tan evidentes. En un artículo publicado en el BMJ, A.J. Carr (31) refería tres problemas principales para medir la CVRS: a) las personas tienen diferentes expectativas respecto a su salud, a su enfermedad, a la respuesta al tratamiento, etc.; b) las personas pueden hallarse en diferentes puntos de la historia de la enfermedad al medir la CVRS, y c) el valor de referencia de sus expectativas puede ir cambiando con el tiempo.

Por tanto, es necesario empezar por el principio: una evidencia bien conocida es que “el envejecimiento empeora la CVRS en la población general, pero mientras hay un claro declive en las puntuaciones del funcionamiento físico, las puntuaciones de salud mental experimentan pequeños o ningún cambio con el progreso de la edad”. Este patrón sugiere que existe un proceso de ajuste psicológico que ocurre con el envejecimiento.

Por ejemplo, se puede ver en la tabla 4, los dominios del funcionamiento físico y de la salud mental en el instrumento SF-36 (actualmente el más utilizado en el mundo, con un millón de personas al año de muy diversos países, lenguas y culturas, a las que les es administrado para medir la CVRS) de la población general en EE.UU. (33), pero también en otras poblaciones generales, como la española, por ejemplo (33).

Tabla 4
Dominios (puntuaciones) población general

| Dominio | Edad | | | | |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|------|
| | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75+ |
| FF (funcionamiento físico) | | | | | |
| Población EE.UU. | 89,7 | 84,6 | 76,2 | 69,4 | 53,2 |
| Población española | 94,5 | 90,3 | 81,7 | 68,9 | 60,0 |
| MH (mental health) | | | | | |
| Población EE.UU. | 75,1 | 75,3 | 75,0 | 76,9 | 74,0 |
| Población española | 77,7 | 77,9 | 75,4 | 75,3 | 70,3 |

Por otra parte, dos estudios recientes, el MacArthur Study of Aging (23) y el Berlin Aging Study (22), revelan que, aunque los pacientes mayores puedan estar tomando de tres a ocho tipos de medicaciones y ser enfermos crónicos en opinión de sus médicos, ellos no se consideran tan enfermos.

Así, se sabe que también se produce un proceso de adaptación psicológico en los pacientes que padecen algunas enfermedades crónicas, como prótesis de cadera, esclerosis múltiple, incontinencia urinaria, EPOC, SIDA, fibromialgia, artrosis, diabetes mellitus, cáncer, enfermedades dermatológicas e insuficiencia renal terminal en TSR. Y la adaptación y la aceptación de la enfermedad son factores fundamentales que influyen sobre la CVRS de los enfermos crónicos, “... pero ¿los pacientes que padecen estas condiciones mórbidas crónicas son capaces de mantener ese ajuste psicológico a pesar de que su funcionamiento físico esté cada vez más limitado como resultado del

envejecimiento?”. La respuesta es sí. En la figura 4 puede verse que, mientras las puntuaciones de funcionamiento físico disminuyen con el envejecimiento en la población normal en varias enfermedades crónicas, como el trasplante renal, la diálisis, la prótesis de cadera, la esclerosis múltiple, las puntuaciones de salud mental permanecen estables (34).

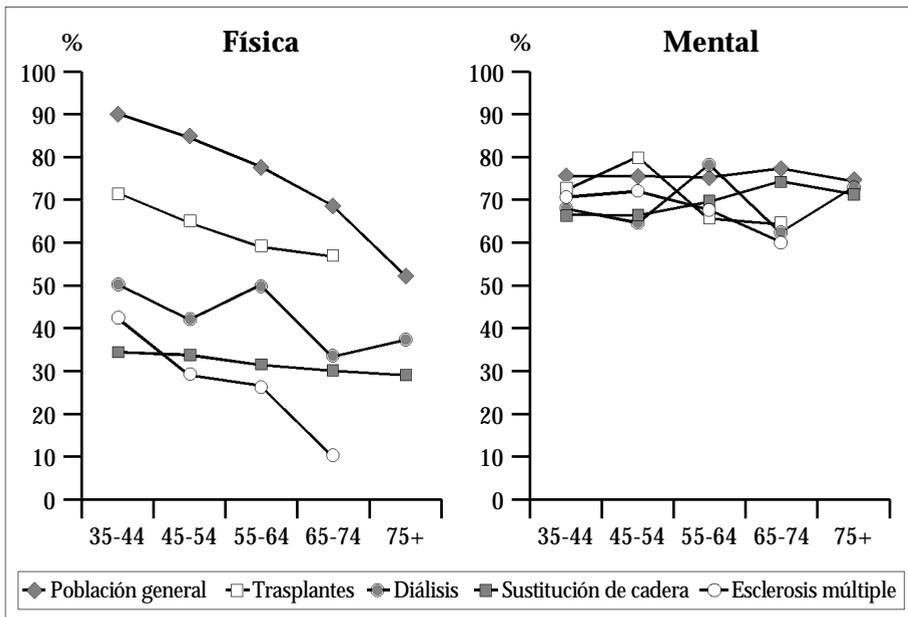


Figura 5

Fuente: MA Singer. Quality of Life Res 8: 687-691, 1999.

En los estudios de CVRS, para eliminar la influencia de la edad se estandarizan las puntuaciones de los tests, lo que significa compararlas con los resultados obtenidos en la población general. Uno de los tests en el que es posible la comparación, ya que existen valores normales en muchos países y está validado en muchos lenguajes y adaptado a múltiples culturas, es el “SF-36 Health Survey”, de Ware.

Usando este método encontramos que las puntuaciones estandarizadas de “SF-36 Health Survey” para enfermos en hemodiálisis crónica y pacientes con un trasplante renal, respectivamente, en las que se comparaban las puntuaciones de pacientes de 65 y más años con las de enfermos menores de 65 años (35), mostraban diferencias estadísticamente significativas. De manera resumida, encontramos que la pérdida de CVRS de los pacientes en TSR (en

diálisis y trasplante renal) de 65 y más años es menor que la de los pacientes más jóvenes, y el grupo de ancianos trasplantados tiene una CVRS aún mayor que la de la población general de su misma edad y género.

En conclusión: 1) con el envejecimiento hay un declive de las funciones físicas, pero no de las mentales, incluso aunque se padezcan graves enfermedades crónicas, con alguna salvedad, y 2) en términos relativos, parece que los pacientes mayores se adaptan mejor que los jóvenes, al menos a la TSR.

Déjenme, por último, citar dos frases que resumen el sentido de esta conferencia, una de un científico, Tom Kirkwood, gerontólogo: “*Envejecer no es enfermar, sino acumular errores y daños*”, y otra de un gran escritor, Gabriel García Márquez, en su testamento: “*A los viejos les enseñaría que la muerte no llega con la vejez, sino con el olvido*”.

Bibliografía

1. Richard Butler, director del International Longevity Center en Academy Update. New York. Academy of Sciences Member Newsletter. *Forging Policy to Handle the World's Aging Population*. Spring/summer, pp. 11 y 16 (1999).
2. *Informe demográfico de la ONU*. El País, 28 de febrero de 2001.
3. S. Horiuchi. *Greater lifetime expectations*. Nature, 405:744-745 (2000).
4. S. Tuljapurkar, N. Li y C. Boe. *A universal pattern of mortality decline in the G7 countries*. Nature, 405:789-792 (2000).
5. J.R. Wilmoth, L.J. Deegan, H. Lundström, S. Horiuchi. *Increase of Maximum Life-Span in Sweden, 1861-1999*. Science, 289:2366-2368 (2000).
6. D. Casado Marín. *Los efectos del envejecimiento demográfico sobre el gasto sanitario: mitos y realidades*. Gac Sanit, 15:154-163 (2000).
7. B.R. Bloom. *The future of public health*. Nature, 402 (Supp):C63-C64 (1999).
8. G.E. Vaillant y K. Mukamal. *Successful Aging*. Am. J. Psychiatry, 158:839-847 (2001).
9. I.J. Deary. Science, 292:431 (2001).
10. L.J. Whalley, I.J. Deary. *Longitudinal cohort study of childhood IQ and survival up to age 76*. BMJ, 322:819-822 (2001).
11. R. Koenig. *Sardinia's Mysterious Male Methuselahs*. New Focus. Science, 291:2074-2076 (2001).
12. J. Chamie. *Informe de población de la ONU la ONU*. El País, 28 de febrero de 2001.
13. Diario Médico, pág. 4, 4 de octubre de 2000.
14. J.A. Herce y J.F. Jimeno. *La reforma del sistema de pensiones: un reto inaplazable*. El País, 16 de julio de 2001.
15. X. Gómez-Batiste Alentorn. *Las mareas crecientes*. El País, 2001
16. J. Alonso, J.A. Herce. *El gasto sanitario en España: evolución reciente y perspectivas de futuro*. FEDEA, documento de trabajo 98-01 (1998).

17. D. Cutler y E. Meara. *The medical costs of the young and the old: a forty year perspective*. NBER Working Paper, nº 6114 (1997).
18. H. Pardes, K.G. Manton y cols. *Effects of Medical Research on Health Care and the Economy*. Science, 283:36-37 (1999).
19. P. Zeifel, S. Elder, M. Meiers. *Aging of population and health care expenditure: a red herring?* Health Economics, 8:485-496 (1999).
20. K.G. Manton, L. Corder, E. Stallard. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 94:2593 (1997), y B.H. Singer y K.G. Manton. *The effects of health changes on the projections of health service needs for the elderly population of the United States*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95:15618-15622 (1998).
21. R.W. Fogel. *Economic growth, population theory and physiology: the bearing of long-term processes on the making of economic policy*. Am. Econ. Rev., 84:369-395 (1994).
22. P.B. Baltes y K.V. Mayer, editores. *Berlin Aging Study*. Cambridge, UK. Cambridge University Press, 1999.
23. J.W. Rowe y R.L. Kahn. *Successful aging*. New York, Dell (1999).
24. S.H. Preston in *Forecasting the Health of Elderly Populations*, eds. K.G. Manton, B.H. Singer & R.M. Suzman (Springer, New York), pp. 51-77 (1993).
25. J.D. Lubitz y G.F. Riley. *Trends in Medicare payments in the last year of life*. N. Engl. J. Med., 328:1092-1096 (1993).
26. D. Cutler, L. Sheiner. *Demographics and medical care spending: standard and non standard effects*. NBER Working Paper, nº 6866 (1998).
27. S. Jacobzone, E. Cambois, E. Chaplain y cols. *The health of older persons in OECD countries: is it improving fast enough to compensate for population ageing?* OECD. Labor Market and Social Policy. Occasional Paper, nº 37 (1999).
28. J. Barea y A. Gómez Ciria. *El problema de la eficiencia del sector público en España. Especial consideración de la Sanidad*. IEE, 2000.
29. D. Malakoff. *To your health is more than a toast to economists*. Science, 289:1274 (2000).
30. D.E. Bloom y D. Canning. *The Health and Wealth of Nations*. Science, 287:1207-1209 (2000).
31. A.J. Carr, B. Gibson, P.G. Robinson. *Is quality of life determined by expectations or experience?* BMJ, 322:1240-1243 (2001).
32. J.E. Ware, C.D. Sherbourne. *The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36): Conceptual Framework and Item Selection*. Medical Care, 30:473-483 (1992).
33. J. Alonso, E. Regidor, G. Barrio, L. Prieto, C. Rodríguez, L. de la Fuente. *Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36*. Med Clin, Barcelona, 111:410-416 (1998).
34. M.A. Singer y cols. *Physical functioning and mental health in patients with chronic medical conditions*. Quality of Life Res, 8:687-691 (1999).
35. P. Rebollo, F. Ortega, J.M. Baltar, F. Alvarez-Ude, R. Alvarez Navascués, J. Alvarez-Grande. *Is the loss of Health Related Quality of Life (HRQOL) of Elderly patients on Renal Replacement therapy (RRT) lower than that of younger patients?* Nephrol. Dial. Transpl. In press (2001).

CAPÍTULO 8

ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES

J.M. ASENSI ALVAREZ

Universidad de Oviedo

Las encefalopatías espongiformes constituyen un tema de gran actualidad debido a la aparición de una nueva enfermedad, denominada variante del Creutzfeldt-Jakob (vECJ), que tiene su origen en el paso de la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) desde las vacas al ser humano. Esto supuso una auténtica conmoción, ya que el hombre con su actuación, creemos que contra natura, fue capaz de generar una epidemia en el ganado y, posteriormente, padecer él mismo la enfermedad, lo que supuso severas repercusiones sanitarias y económicas en los países de la Comunidad Económica Europea. Pero para llegar a la situación actual de conocimientos, y aún nos queda mucho por conocer, fue preciso mucho trabajo, ingenio y estudio.

La primera enfermedad priónica conocida fue el **scrapie** (en España, tembladera o prurito lumbar), que la padecen las ovejas. Se sabe de su existencia desde el siglo XVIII y, ya entonces, se daba por hecho que esta enfermedad no se transmite al ser humano. A día de hoy, esta enfermedad no se ha demostrado que afecte al hombre.

En 1883, un granjero francés (70) notó en una de sus vacas una clínica similar al prurito de los ovinos; como hasta 1898 no se acuñó, en las ovejas con scrapie, el término anatomopatológico de encefalopatía espongiforme, no sabemos si la vaca presentaba o no estas características en la necropsia. Desde entonces y hasta 1986 no se ha vuelto a hablar de EEB; por esto, unos autores creen que es una enfermedad de reciente aparición y que se debe al paso del scrapie desde la oveja a la vaca a través de piensos animales contaminados con esta enfermedad. Otros opinan que la enfermedad ya existía en el ganado, aunque muy infrecuente, y que en realidad la toma de piensos animales contaminados no supuso más que una expansión de una enfermedad preexistente.

En 1920, Creutzfeldt (20) y, posteriormente, Jakob (43) describen una encefalopatía con demencia progresiva y, desde entonces, este padecimiento lleva el nombre de estos dos médicos alemanes. Como curiosidad, cabe decir que ni el paciente descrito por Creutzfeldt ni dos de los cinco descritos por Jakob cumplirían, a día de hoy, los criterios diagnósticos de la enfermedad; es decir, se trataba muy probablemente de otras encefalopatías diferentes a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

En 1934, Cuille y Chelle (21) consiguen transmitir la enfermedad de una oveja enferma a una sana mediante la inyección de un homogeneizado de médula espinal en el ojo. A partir de entonces, comenzamos a saber que las encefalopatías espongiiformes son transmisibles. En 1954, Sigurdsson (73) emite la primera hipótesis para explicar la transmisibilidad y, dado que el período de incubación resulta muy prolongado, habla de “virus lentos” como causantes del problema.

En 1956, Zigas (91) estudia y describe una encefalitis que la padece la tribu fore de Papua y Nueva Guinea y le da el nombre de kuru, que en la lengua fore quiere decir temblor. Posteriormente, se comprobó que la enfermedad era debida a los ritos funerarios de la tribu, en la que se practicaba la antropofagia. En 1957, Katzo, en una carta dirigida a Gajdusek, apunta la posibilidad de que el kuru sea una enfermedad relacionada con la ECJ, dada de su similitud neuropatológica (27).

En 1959, Hadlow (35), partiendo de que el scrapie se podía contagiar de oveja a oveja, se plantea la posibilidad de transmitir el kuru a los animales de experimentación. Basándose en esta suposición, Gajdusek y colaboradores (30) consiguen transmitir la enfermedad a un chimpancé, mediante inoculación intracerebral de un homogeneizado de cerebro de un paciente con kuru. Quedaba así probado, por primera vez, la capacidad de contagio de las encefalopatías espongiiformes humanas. Posteriormente, se comprobó la posibilidad de transmisión de otras enfermedades priónicas humanas, como la ECJ (32), la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) (53) y el insomnio familiar fatal (IFF) (55). La comprobación definitiva del paso de las enfermedades priónicas de persona a persona se produjo accidentalmente al desarrollar este padecimiento una mujer que había recibido dos años antes un trasplante de córnea procedente de un donante que, posteriormente, sufrió la ECJ (25).

Llegados a este punto, en el que se sabía que las encefalopatías espongiiformes poseían capacidad de contagio, la siguiente pregunta era: ¿cuál es el agente infeccioso? Inicialmente, se postuló la teoría de los **virus lentos** de muy pequeño tamaño, pero los repetidos estudios con microscopía convencional y electrónica nunca llegaron a visualizar el virus. Posteriormente, sur-

gió la teoría del **virión**, consistente en una pequeña partícula informacional, presumiblemente un ácido nucleico, asociada a una proteína del huésped. Esta teoría nunca llegó a ser demostrada y, además, este tipo de enfermedades no pierden su capacidad infectiva al utilizar los sistemas clásicos de inactivación de los ácidos nucleicos, como son las radiaciones ionizantes, las radiaciones ultravioletas, el calor seco, las proteasas, las nucleasas o el formol. Con estos antecedentes, Prusiner (65) emite una teoría totalmente revolucionaria: el agente causal sería “una pequeña partícula infecciosa proteinácea que es resistente a la mayoría de los procedimientos que modifican los ácidos nucleicos”, y llamó a estos agentes **priones**, como acrónimo de proteína infecciosa.

Los Priones

Como ya hemos dicho, los priones son partículas proteicas que tienen capacidad de infección. Esta teoría, que hoy creemos que ya es una certeza científica, supuso una auténtica conmoción, pues tener capacidad infectiva sin poseer ácido nucleico tiraba por tierra los principios de la microbiología hasta entonces vigentes. Pero, además, el 10-15% de las ECJ son familiares, y éstas también tienen capacidad de infección. Por lo tanto, son enfermedades contagiosas y hereditarias al mismo tiempo.

La proteína priónica (PrP) infecciosa es resistente a la acción de las proteasas por lo que se la conoce como PrP_{res} o PrP_{sc} por su relación con el scrapie. Esta proteína infecciosa (PrP_{res}) no deja de ser una isoforma de una proteína existente en la membrana celular de las neuronas, las células gliales y, también, en las células del sistema reticuloendotelial de los individuos sanos, llamada PrP_{sen} o PrP_{cel}, es decir, proteína priónica sensible a proteasas o proteína celular. La diferencia entre la PrP_{sen} y la PrP_{res} es su configuración en el espacio, de manera que en la PrP_{sen} hay un predominio por el plegamiento en alfa-hélice, mientras que en la PrP_{res} el predominio es por la forma beta-sábana. Sin saberse muy bien el mecanismo, las PrP_{res} tienen la capacidad de convertir a la PrP_{sen} en PrP_{res}. Algunos autores (66) consideran que el paso de PrP_{sen} a PrP_{res} precisa de la intervención de alguna enzima o proteína del individuo, que podría, ser las proteínas del choque de calor o chaperonas. Estas proteínas serían las encargadas de reponer a su estructura normal a aquellas proteínas que habrían sido desnaturalizadas por la acción de la temperatura. Por lo tanto, las chaperonas “equivocarían” su misión y convertirían a las PrP_{sen} en PrP_{res}, lo que conduciría a una reacción en cadena ha-

cia la PrP_{res}. Entonces, las PrP_{res} se acumularían en el soma de las células neurales, alterando su función y conduciendo a vacuolización, astrogliosis reactiva y muerte celular.

Uno de los estudios más concluyentes de que la teoría de los priones es la cierta es que, mediante ingeniería genética, se ha conseguido un ratón que no tiene el gen de la PrP_{cel} (ratones knock-out), este ratón es totalmente resistente a las enfermedades priónicas; por lo tanto, la existencia de una PrP_{cel} es imprescindible para contraer la enfermedad (63). Por el contrario, los ratones transgénicos que poseen la PrP_{cel} humana tienen una mayor facilidad para contraer la ECJ.

Por no existir diferencias de composición entre la PrP_{res} y la PrP_{sen}, no se produce ningún tipo de reacción inflamatoria ni inmunológica en las enfermedades priónicas.

Otra situación a destacar es la existencia de cepas priónicas con un tiempo de incubación, una distribución de las lesiones cerebrales y unos perfiles clínicos diferentes (12). Las características de las cepas se mantienen constantes aunque se hagan sucesivos pasos por contagio de un animal de experimentación a otro (45, 64). Estas diferencias entre las cepas se cree que son debidas a que la PrP_{res} posee más de una forma diferente de plegarse (75, 17).

Dentro de la estructura de la PrP_{cel} existen dos lugares diferentes de glicosidación, y en el C-terminal hay glicosilfosfatidil inositol, que facilita la unión a la cara externa de la membrana celular. Tras un tratamiento con proteasa K y mediante Western blot se han observado cuatro formas diferentes de movilidad en la PrP_{res} culpable de la patología humana, y que se corresponden con la ECJ esporádica tipo 1 y tipo 2, con la ECJ yatrogénica (tipo 3) y, por último, con la variante de la ECJ (vECJ) (tipo 4) (4). Como la forma de migrar de la vECJ es idéntica a la de la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB), esta prueba fue una de las que se esgrimieron para postular que la vECJ es debida al paso de la EEB desde el ganado al hombre.

Con estos antecedentes, algunos autores (68, 24, 15) plantean la posibilidad de que enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la demencia de Pick, el Parkinson, el Huntington e incluso la ELA pueden tener un mecanismo fisiopatológico similar al de las enfermedades priónicas; es decir, se deberían a la producción postraduccionalmente de unas proteínas anómalas que conducirían a la muerte neuronal por acumulación o por acción neurotóxica. Estas enfermedades comparten con las enfermedades priónicas el hecho de que pueden ser esporádicas o hereditarias, pero, sin embargo, no poseen capacidad infectiva.

Las encefalopatías espongiformes subagudas en el hombre

En la actualidad se conocen las siguientes enfermedades priónicas que afectan al hombre:

Formas esporádicas:

- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Formas adquiridas:

- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob yatrógena.
- Variante de Creutzfeldt-Jakob.
- Kuru.

Formas familiares (herencia autosómica dominante):

- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar.
- Enfermedad de Gerstmann-Sträusler-Scheinker.
- Insomnio familiar fatal.

Formas de adquirir la ECJ

La ECJ puede adquirirse de tres maneras diferentes:

Hereditaria

Suponen entre el 5 y 15% de las ECJ. Tiene una herencia autosómica dominante y con una penetrancia que varía dependiendo de la mutación. El trastorno se produce en el gen de la PrP que se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 20. Se han detectado ya más de 20 mutaciones diferentes. Algunas poblaciones, como los judíos libios, Eslovaquia y Chile, tienen una gran incidencia de esta forma de la enfermedad debido a la alta frecuencia de mutación del codón 200. Curiosamente, la alteración del gen 200 en Israel tiene una penetrancia del 100%, mientras que en Eslovaquia es del 50% (15). En Francia, entre el 5 y el 10% de las ECJ son debidas a una mutación del codón 200 y, sin embargo, tan sólo se encuentran antecedentes familiares en aproximadamente la mitad de estos casos (1). Hay algunas formas hereditarias que no tienen capacidad de contagio y, por lo tanto, serían formas puramente genéticas (38).

Contagio

Se deben al uso de injertos de pacientes que habían sufrido la ECJ. El primer caso ocurrió en 1974 por un trasplante de córnea (25), y en la actualidad hay 3 casos recogidos por este motivo, pero después se han ido publicando 114 casos debidos a injertos de duramadre, 2 casos por uso de electrodos estereotácticos de EEG, 5 casos por contaminación de material neuroquirúrgico, 139 casos por uso de hormona de crecimiento de cadáver y 4 casos por el uso de gonadotropina de cadáver. En total, 267 casos (7, 8). Se calcula que el 50% de los pacientes que recibieron hormona del crecimiento contaminada con la ECJ contrajeron la enfermedad. Se han publicado 3 casos de pacientes que habían recibido un injerto periférico (pericardio, hígado y hueso) y posteriormente desarrollaron una ECJ, pero no se tuvo constancia de que el donante hubiese presentado la enfermedad y, por lo tanto, podría tratarse de algo puramente casual.

Afortunadamente, los casos yatrógenos han disminuido drásticamente debido a que las hormonas utilizadas en la actualidad son de origen recombinante y que se han tomado cuidadosas medidas neuroquirúrgicas para evitar los contagios.

Una curiosidad que tienen las formas yatrógenas es que la clínica es diferente dependiendo de si el contagio es por vía central, es decir implantes en el cerebro, o si es por vía periférica por inyecciones hormonales. Las formas centrales, independientemente de si el injerto es supra o infratentorial (7), tienen una clínica muy similar a las ECJ esporádicas, con un cuadro de demencia al que se puede unir un cuadro cerebeloso; por el contrario, la infección vía periférica tiene una clínica parecida al kuru, predominando la clínica cerebelosa.

El período de incubación varía dependiendo del lugar de contagio, y como media los infectados por técnicas neuroquirúrgicas tardan 1,5 años en presentar la enfermedad, injertos de duramadre 6 años y hormonas por vía periférica 12 años. En estos últimos se han producido latencias de hasta 30 años.

El kuru se contrae por antropofagia y con unas latencias de incubación que oscilan entre 4 y 30 años. Con la desaparición de estas costumbres, la enfermedad se encuentra prácticamente erradicada.

Por último, la variante de la ECJ se debe, muy probablemente, a la ingesta de materiales específicos de riesgo de ganado vacuno infectado con la EEB. Al ser un contagio por vía oral, lo primero en infectarse son las formaciones linfáticas del tubo digestivo, y desde aquí, a través de los filetes nerviosos, se alcanza la médula espinal con el nivel metamérico del tubo digestivo, para invadir, posteriormente, el encéfalo. Cuando la infección es vía i.v. son las

células mononucleares sanguíneas el primer lugar de replicación de los priones. La toma de inmunosupresores dificulta la incubación de los priones. El período de incubación de la EEB es desconocido, y se cree que puede oscilar entre 5 y 15 años. El conocimiento de la latencia de este período podría facilitar, en gran medida, el determinar la magnitud que puede tomar el problema en los años sucesivos.

Esporádicos

Representan, aproximadamente, el 85% de los casos. El origen del problema no está muy claro. Se ha invocado la posibilidad de que se deba a la ingesta de ovejas infectadas con el scrapie, pero en países como Australia, Nueva Zelanda o Argentina, en los que no existe el scrapie, la incidencia de la enfermedad es similar a Inglaterra, en la que el scrapie es endémico.

No parece existir un mayor riesgo de contraer la enfermedad entre carniceros, empleados de mataderos, médicos o anatomopatólogos. Los hábitos alimenticios tampoco cambian su incidencia, que es la misma entre los comedores de cerebros y vísceras de animales y los individuos vegetarianos (36, 81). Sin embargo, hay algún estudio que ha encontrado una mayor incidencia de la ECJ entre los granjeros (18, 19). No hay evidencias de infección transplacentaria, y tan sólo se ha publicado un caso de ECJ afectando a los dos miembros de un matrimonio. Sin embargo, hay estudios que encuentran una asociación significativa entre la enfermedad y los antecedentes de haber sufrido algún tipo de cirugía, no importa el tipo, y además, a mayor número de operaciones, mayor riesgo (18, 46, 22). Esta asociación con la cirugía no se ha encontrado en otros estudios (77). No existe asociación con los trasplantes de órganos, diálisis o transfusiones de sangre. Los hemofílicos no tienen una mayor incidencia de la enfermedad; esto quiere decir que, muy probablemente, no existe capacidad de contagio vía transfusiones i.v. Por ahora, no podemos hablar con la misma rotundidad para la vECJ. Algunos estudios han encontrado una agregación familiar entre la ECJ y otras demencias (77, 81).

Dado que todos estos estudios epidemiológicos han resultado negativos, la hipótesis más aceptada es que los casos esporádicos son debidos a una mutación espontánea.

La capacidad de contagio

Viene determinada por cuatro factores: vía de inoculación, material inoculado, barrera de especie y predisposición genética.

Vía de inoculación

La vía más infectiva es la intracraneal, seguida de la intravenosa, la intraperitoneal, la subcutánea y, por último, la oral. Esta última se calcula que es unas 40.000-100.000 veces menos infectiva que la intracraneal.

Material inoculado

El material con mayor riesgo de transmitir la enfermedad es el SNC y, en menor medida, el sistema linfático (amígdalas, bazo, timo y placas de Peyer intestinales). El músculo, el riñón y la leche no parece que tengan capacidad infectiva. La sangre es muy poco infectiva y, salvo en un trabajo que consiguió transmitir la enfermedad vía i.v. en ovejas (41) (trabajo criticado por Brown) (10), sólo es infectiva si se inocula vía intracraneal.

Pero no sólo influye el tipo de material inoculado, sino también la cantidad de material inoculado. Se sabe, por los estudios en animales de experimentación, que se precisa un mínimo de material infectivo para el contagio de la enfermedad, y que se estima en unas 100.000 moléculas (67).

Barrera de especie

Desde el siglo XVIII se sabía que las ovejas con scrapie podían ser ingeridas sin que el hombre contrajese la enfermedad. De hecho, gracias a esta barrera de especie, nunca se ha podido demostrar el paso del scrapie al hombre. Esta defensa se cree que es debido a las diferencias en la configuración de la PrP^{cel} entre las diferentes especies, de manera que, cuanto mayor sea la diferencia, mayor será la dificultad para infectar. La PrP^{cel} de la vaca y de la oveja se diferencian, tan sólo, en 7 aminoácidos, mientras que entre la vaca y el hombre hay 30 aminoácidos de diferencia. Por este motivo, parecería altamente improbable el paso de la EEB al hombre; pero puede ocurrir que la parte crítica para el contagio sea sólo una porción de la PrP^{cel}, y éstas podrían ser similares (69).

Una curiosidad es que animales que son resistentes, por barrera de especie, a una determinada enfermedad o cepa priónica, si se les pasa previamente por otra especie pueden hacerse susceptibles a contraerla. Así, el kuru o la ECJ no se transmiten al hurón o a la cabra, a no ser que se les pase previamente a través de un primate o del gato (32), y la EEB no afecta al hámster hasta que no pasa primero por el ratón (29). Esta circunstancia podría traer consecuencias imprevisibles, ya que especies hasta ahora resistentes a las encefalopatías espongiiformes, como son el cerdo y el pollo, por el paso a través

de otra especie podrían dejar de serlo y, además, no sabemos si estos animales tendrían una barrera fuerte o débil para el hombre. A raíz de la EEB ha aparecido una encefalopatía espongiforme, no descrita previamente, en gatos y en ungulados exóticos que se piensa que es debida al consumo de piensos infectados.

Nosotros consideramos que existe una fuerte barrera de especie entre el hombre y la vaca, dado el relativamente pequeño número de enfermos después de la importantísima epidemia existente en animales (se calcula que entraron en la cadena alimentaria inglesa unas 450.000 vacas infectadas) y por la diferencia importante en aminoácidos entre la PrP_{cel} del hombre y la de la vaca.

Para reducir los problemas de la barrera de especie, en animales de experimentación, se han conseguido animales transgénicos a los que se les ha introducido dentro de su DNA el gen de la PrP_{cel} humana.

Predisposición genética

Es evidente que existe una predisposición genética para contraer la enfermedad no sólo en las formas familiares, sino también en las formas yatrógenas y esporádicas.

El factor genético mejor conocido en la actualidad es el codón 129 de la PrP_{cel}. En la población general sana existe un polimorfismo en este codón, de manera que aproximadamente el 51% es heterocigoto (Met/Val), el 38% es homocigoto para la metionina (Met/Met) y el 11% es homocigoto para la valina (Val/Val) (62, 56). Sin embargo, entre los pacientes que sufren la ECJ la proporción es del 55 al 70% Met/Met, del 15 al 30% Val/Val y del 8 al 20% para Met/Val (37, 84, 2). En España, el 82% es Met/Met y el 18% Met/Val. Por lo tanto, ser homocigoto predispone claramente a contraer la enfermedad. Pero, además, el polimorfismo puede hacer variar la clínica, ya que los Val/Val tienen un inicio al más precoz de la enfermedad y una duración de la misma más larga, mientras que los Met/Met tienen una duración claramente más corta (37). En lo que respecta a la anatomía patológica, los Val/Val tienen un predominio por la afectación de la sustancia blanca subcortical y los Met/Met por afectación de la corteza, sobre todo la occipital. Las placas amiloideas suelen verse en las formas heterocigotas (37).

En las formas yatrógenas, los homocigotos tienen una mayor facilidad para contraer la enfermedad. Las proporciones en el polimorfismo son muy similares a las observadas en las formas esporádicas, es decir, claro predominio de los homocigotos (7).

En el kuru, los homocigotos para la metionina sufren primero la enfermedad y, además, es de evolución más rápida que los heterocigotos.

En la variante de la enfermedad, a día de hoy, del algo más del centenar de casos descritos, el 100% fueron Met/Met. ¿Quiere esto decir que las otras dos formas de polimorfismo están libres de la enfermedad? ¿Es que tienen un período de incubación más largo y están aún en fase silente? O incluso más, ¿tienen una forma de presentación clínica diferente y no están siendo diagnosticadas?

Clínica de la ECJ

La ECJ es una enfermedad relativamente infrecuente. Se calcula que salvo en las zonas endémicas, de las que ya hemos hablado, la incidencia de la enfermedad es aproximadamente de un caso por millón de habitantes y año. Esto quiere decir que a una población como la asturiana le corresponde un caso al año. Según las estadísticas que disponemos, se cumple con bastante aproximación.

Tiene su pico de incidencia entre las edades de 50 y 70 años, si bien hay casos descritos en adolescentes y en personas mayores de 85 años (5, 90).

No existe predominio por ninguno de los dos sexos.

El 25% de los pacientes tienen unos pródromos los meses previos, que consisten en ansiedad, depresión, síndrome general y trastornos del sueño.

El debut de la enfermedad es en 1/3 de los casos como un trastorno de las funciones superiores (pérdida de memoria, alteración de funciones corticales, alteraciones en el comportamiento), 1/3 como alteración física (los más frecuentes son alteraciones cerebelosas o visuales) y 1/3 como trastorno de funciones superiores asociado a trastornos físicos (6, 5).

La instauración ocurre con un curso gradual y progresivo en el 80% de los casos, pero en el 20% restante ocurre de manera aguda o incluso súbita (5).

Una vez que la clínica está instaurada, la afectación más frecuente es una demencia con mioclonías, alteraciones cerebelosas y rigidez extrapiramidal (5) (ver tabla 1). Se ha llamado “la tríada diagnóstica” a la presencia de demencia, mioclonías y complejos periódicos en el EEG.

Con la enfermedad evolucionada, el paciente llega frecuentemente a una situación de mutismo aquinético. La muerte aparece en un plazo de seis a ocho meses.

En los últimos años se ha individualizado la clínica basándose en las dos cepas priónicas de la ECJ esporádica y en el polimorfismo del codón 129. De esta manera, saldrían seis subtipos, con su respectiva frecuencia de aparición, entre las ECJ: MM1 (67%), MV1 (3%), VV1 (1%), MM2 (4%), MV2 (9%), VV2 (15%) (61). Como mayores distintivos en la clínica se ha

encontrado que los pacientes con la clínica típica de la ECJ o con la variante de la afectación visual (variedad de Heidenhain) se corresponden con la variedad MM1 (por otra parte, con mucho, la más frecuente), que además tiene una evolución más rápida. La cepa 2 tiene un claro predominio por la afectación cerebelosa y su curso clínico es más prolongado. Los VV1 (variedad muy infrecuente) tienen una edad de aparición más precoz y un curso clínico más prolongado. En la forma MM2 existe la variedad talámica, que se corresponde con el insomnio fatal esporádico (muy similar al IFF).

Tabla 1 (5)

| Síntoma/signo | Clínica de presentación (%) | | Durante la enfermedad (%) | |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----|---------------------------|----|
| | | | | |
| Deterioro mental | 64 | | 100 | |
| Demencia | | 31 | | 96 |
| Trastornos del comportamiento | | 29 | | 49 |
| Alteraciones de funciones corticales | | 15 | | 47 |
| Cerebelo | 34 | | 61 | |
| Visual | 17 | | 42 | |
| Oculo motor | | 6 | | 16 |
| Otras | | 14 | | 31 |
| Vértigo | 7 | | 10 | |
| Cefalea | 7 | | 14 | |
| Trastornos sensoriales | 5 | | 11 | |
| Alteraciones vegetativas | 3 | | 7 | |
| Alteraciones piramidales | 2 | | 43 | |
| Alteraciones extrapiramidales | 2 | | 67 | |
| Rigidez muscular | | 0 | | 51 |
| Otras | | 2 | | 16 |
| Alteraciones segunda motoneurona | 0,4 | | 11 | |
| Pérdida de conocimiento | 0,4 | | 8 | |
| Trastornos del movimiento | 0,4 | | 91 | |
| Mioclonias | | 0 | | 88 |
| Otras | | 0,4 | | 26 |
| Actividad periódica en el EEG | 0 | | 80 | |
| Trifásicos a: 1 ciclo/seg. | | 0 | | 56 |
| Ondas lentas periódicas | | 0 | | 32 |
| Nervios craneales | 0 | | 0,4 | |

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se hace sobre la base de una sospecha clínica, frecuentemente una demencia rápidamente progresiva, a la que se van asociando otros síntomas, como trastornos cerebelosos, mioclonias, alteraciones visuales y signos piramidales o extrapiramidales. Las principales ayudas diagnósticas en la clínica son el EEG, el estudio de LCR, la radiología, el análisis genético y la anatomía patológica.

EEG

Los cambios electroencefalográficos, aun siendo típicos, no son patognómicos de la enfermedad. En los primeros estadios de la enfermedad se produce una lentificación del trazado de base, con aparición de ondas theta y delta. Cuando la enfermedad está más evolucionada aparecen los complejos periódicos, que pueden ser generalizados o lateralizados, pero no localizados o asíncronos. La aparición de los complejos periódicos tiene una variabilidad menor de 500 mseg. La actividad periódica se mantiene ininterrumpida durante períodos de, al menos, 10 segundos. Los complejos tienen una morfología bi o trifásica y su duración oscila entre 100 y 600 mseg (74). Los complejos periódicos son cíclicos, de manera que obligan a repetir el EEG varias veces a lo largo de la enfermedad hasta detectarlos (59). Cuando avanza la enfermedad, la tendencia es a ir aplanándose el trazado, y en las fases terminales los complejos periódicos llegan a desaparecer, lo que anuncia una muerte próxima (76).

El diagnóstico diferencial electroencefalográfico debe de hacerse fundamentalmente con la encefalopatía hepática, con la encefalopatía anóxica y con la encefalopatía hipercalcémica. Pero también puede verse en las intoxicaciones por antidepresivos, como el litio y la mianserina, o en el status generalizado no convulsivo.

La sensibilidad del EEG para esta enfermedad oscila entre el 66 y el 90% (74, 16, 89) y tiene una especificidad del 74% (89).

En la vECJ, las alteraciones son inespecíficas, no observándose complejos periódicos (83).

LCR

La bioquímica del LCR de la ECJ es normal, y tan sólo puede existir un discreto aumento de las proteínas. La celularidad y la presión son normales.

En los pacientes con la ECJ, como consecuencia de la destrucción neuronal, se produce un aumento de las proteínas 14-3-3, la enolasa específica neuronal (NSE) y la S-100 (88, 57). Se cree (42) que a mayor destrucción neuronal, mayor incremento de estas proteínas en el LCR. La más efectiva en la detección de la ECJ es la 14-3-3, con una sensibilidad del 94-97% (89, 49, 87, y tras ella la S-100, con el 84%, y la NSE, con el 79%). El hacer las tres no aumenta la sensibilidad y, por lo tanto, en la práctica clínica tan sólo se hace la proteína 14-3-3.

La proteína 14-3-3 puede aumentar en otras patologías neurológicas, como son los ACV isquémicos, las encefalopatías anóxicas, las hemorragias intracraneales, las encefalitis víricas, las encefalitis paraneoplásicas, carcinomatosis meníngea, las intoxicaciones por barbitúricos o en tomas de LCR contaminadas con sangre (49, 87). Todos los falsos positivos aparecidos eran pacientes que no cumplían plenamente los criterios diagnósticos clínicos de la ECJ. Cuando se produce una positividad en un paciente clínicamente dudoso se recomienda repetir la punción lumbar pasadas al menos dos semanas, ya que cuando no es una ECJ es frecuente que se negativicen (87). La especificidad de la prueba se cifra en el 84-93% (87, 89). Los niveles altos de la proteína 14-3-3 se ven ya en los estadios iniciales de la enfermedad (44).

En la ECJ esporádica, la proteína 14-3-3 tiene una sensibilidad del 94%, una 14-3-3 positiva o un EEG típico del 97% y 14-3-3 positiva y EEG típico del 67%.

La proteína 14-3-3 es positiva en el 50% de las formas familiares (87) y más infrecuentes aún son las positividades en el IFF y en el G-S-S. En la variante de la enfermedad, la proteína fue positiva en el 57% de los casos (83).

Radiología

La TAC craneal no suele aportar ninguna ayuda diagnóstica y tan sólo se puede ver, en los casos avanzados, cierto grado de atrofia cerebral.

La RNM muestra, en el 80% de los casos, áreas hiperlucetas en T2 y en densidad protónica, en el núcleo caudado y en putamen, de forma simétrica (28). También pueden verse, en menor medida, en la porción posterior y medial del tálamo, córtex cerebral (sobre todo occipital), córtex cerebeloso, pálido y en las estructuras mesiales temporales (72). La secuencia FLAIR es la más indicada para visualizar alteraciones corticales (78).

En la vECJ la RNM es aun más característica y aparecen, en aproximadamente el 80% de los casos, áreas hiperlucetas en T2 localizadas simétricamente en ambos pulvinares. Se pueden encontrar, aunque menos frecuentes y características, otras lesiones localizadas en área medial del tálamo y sustancia gris periacueductal (86)(58).

En el SPECT de la ECJ se ha encontrado una disminución de la perfusión en el tálamo, el cerebelo y en la corteza cerebral, sobre todo la frontotemporal (54).

Análisis genético

Consiste en la identificación de las mutaciones y los polimorfismos del gen de la PrP. El polimorfismo del codón 129 puede modificar la clínica y dar lugar a casos atípicos (61). Por este motivo, creemos que el determinar el polimorfismo es de ayuda en el diagnóstico y debe de ser solicitado, especialmente, cuando la clínica no es la habitual.

Dado que la penetrancia de algunas mutaciones en el gen de la PrP es baja (hasta del 50%), a pesar de no existir antecedente familiar, podría ser de interés, con vistas al consejo genético, solicitar un estudio genético a todos los pacientes con la ECJ.

Biopsia

No está indicada la biopsia cerebral en pacientes con sospecha de ECJ, salvo que, dentro de los diagnósticos diferenciales, haya alguno que sea susceptible de ser tratado.

En la anatomía patológica se observa una afectación de la sustancia gris con pérdida neuronal, gliosis y cambios espongiiformes. En el 10% de los casos se observan placas amiloideas. La detección de la PrP^{res} en la biopsia se realiza mediante Western blot, histoblot o inmunohistoquímica. Muy recientemente se han practicado modificaciones en la técnica de Western blot, consistentes en realizar la precipitación con ácido fosfotungsténico sódico y, posteriormente, visualización con quimioluminiscencia (79). Estas modificaciones han aumentado mucho la sensibilidad de la prueba. Con microscopía electrónica se pueden observar las fibrillas asociadas al scrapie.

Subtipos

En las formas MM1 y MV1, el EEG y la proteína 14-3-3 tienen una altísima sensibilidad. Sin embargo, en la variedad MV2, el EEG no es típico para la enfermedad y la proteína 14-3-3 tiene una baja sensibilidad; a cambio de esto, la RNM muestra con mucha frecuencia alteraciones y, por la tanto, este

es el método diagnóstico de elección en este subtipo. En la VV2, el EEG no es típico, pero la 14-3-3 es muy sensible. La RNM no muestra grandes diferencias de sensibilidad entre los diferentes subtipos (90, 61, 60)

Ultimamente se está trabajando, y están empezando a aparecer resultados positivos, en la multiplicación de proteínas anómalas mediante una técnica llamada ampliación cíclica del plegamiento anormal de la proteína (PMCA). Esta técnica es similar a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y podría detectar proteínas priónicas en tejidos o fluidos en que ésta estuviese presente, aunque en muy bajas concentraciones. Quizás esta técnica pudiera servir en un futuro para la detección de la PrP_{res} en estadios precoces de la enfermedad en fluidos como el LCR o incluso en la sangre.

Se calcula que, aproximadamente, el 30% de los pacientes con la ECJ se quedan sin diagnosticar y, además, entre el 25 y el 30% de los pacientes que son sospechados clínicamente no son confirmados posteriormente en la necropsia.

El comité de expertos de la OMS ha diseñado unos criterios diagnósticos que, a día de hoy, son los utilizados por la mayoría de los neurólogos (ver tabla 2) (89).

Tabla 2 (89)

| |
|---|
| <p>ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB ESPORADICA</p> <p>Posible:</p> <p>Demencia progresiva con, al menos, dos de las cuatro características siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mioclonias. 2. Signos de afección visual o cerebelosa. 3. Signos piramidales o extrapiramidales. 4. Mutismo acinético. <p>El EEG no es el típico o no se ha realizado.</p> <p>La proteína 14-3-3 es negativa o no se ha realizado.</p> <p>Una duración de la enfermedad superior a dos años descarta el diagnóstico.</p> <p>Probable:</p> <p>Es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob posible en la que el EEG es típico y/o la proteína 14-3-3 es positiva en el LCR.</p> <p>Confirmado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación neuropatológica. - Detección mediante inmunohistoquímica de isoformas anómalas de la proteína priónica. - Degeneración fibrilar tipo scrapie. |
| <p>ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB YATROGENICA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome cerebeloso progresivo en paciente que ha recibido hormona hipofisaria de cadáver. - Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en paciente con un factor de riesgo yatrogénico conocido (p.e. implante de duramadre de cadáver). |

Tabla 2 (continuación)

| |
|---|
| <p>ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB FAMILIAR</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob confirmada o probable en un paciente con un familiar de primer grado con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob confirmada o probable. - Cuadro neuropsiquiátrico en un paciente con una mutación en el gen de la proteína priónica específica para la enfermedad. |
|---|

Enfermedad de Creutzfeldt Yatrógena

Hasta octubre de 2000 se habían publicado 267 casos de la ECJ yatrógena en el mundo (7). Al igual que en la ECJ esporádica, existe un predominio por los homocigotos en el codón 129, de manera que el 60% son Met/Met, el 20% Val/Val y el 20% Met/Val. El porcentaje de Val/Val aumenta hasta el 55% en los contagios por la hormona del crecimiento en el Reino Unido. Esto podría ser debido a que alguno de los cadáveres de los donantes con ECJ podría ser también un Al/Al, lo que facilitaría el contagio (7).

Una curiosidad de la enfermedad yatrógena es que cuando es debida a infección central por implantes de duramadre, la clínica es muy similar a la ECJ esporádica, mientras que si es por infección periférica hormonal, i.v. o s.c., la clínica se parece al kuru, es decir, clínica predominantemente cerebelosa. Esto podría llevar a pensar que la vía de infección tiene influencia en la expresión clínica de la enfermedad y, así, las infecciones centrales darían una clínica predominantemente de demencia, mientras que las infecciones periféricas darían una clínica primordialmente cerebelosa.

El EEG es típico cuando la infección es vía central, mientras que cuando ocurre por vía periférica el EEG es inespecífico. La proteína 14-3-3 suele estar aumentada en el LCR, y en la RNM es frecuente encontrarse hiperlucencias en el caudado.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar

Tiene un inicio de la enfermedad más precoz que la ECJ esporádica, como media se inicia a los 48 años, y un curso clínico más prolongado, 26 meses de media, pudiendo llegar a durar más de cuatro años. Se han descrito más de 20 mutaciones diferentes en el gen de la PrP. La clínica varía dependiendo del tipo de mutación, pero acostumbra a parecerse a las formas esporádicas. El EEG suele ser típico, aunque en alguna variedad puede ser inespecífico. La proteína 14-3-3 es positiva en la mayoría de las ocasiones, y la RNM muestra

alteraciones en una proporción similar a la ECJ esporádica. Interesa recordar que la penetrancia de la enfermedad varía dependiendo de la mutación, pero, curiosamente, también del colectivo; así, la mutación del gen 200 tiene una penetrancia del 100% en Israel y del 50% en Eslovaquia (15, 34). Hasta diciembre del 2000, se habían recogido 10 casos familiares de la enfermedad en España, 5 tenían la mutación en el gen 178, 4 en el 200 y 1 una inserción.

No todas las formas familiares son transmisibles y hay formas puramente genéticas.

Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Se trata de una encefalopatía espongiforme transmisible descrita por primera vez en 1936 (31). Es familiar con herencia autosómica dominante y se diferencia de la ECJ en que la edad de inicio es más precoz (45 años) y una evolución de la enfermedad mucho más prolongada, 5 años como media, y pueden llegar a durar más de 10 años. La clínica es predominantemente cerebelosa, a la que se asocian signos piramidales y demencia. En la anatomía patológica se observan placas amiloideas multicéntricas y difusas (3, 47).

Las alteraciones genéticas encontradas hasta ahora han sido muy variadas, se han encontrado alteraciones en los codones 102, 105, 117, 198, 202, 212, 217, e inserciones entre los codones 51 y 91.

El diagnóstico se hace basándose en la clínica, en la historia familiar y en el estudio genético. El EEG no muestra ninguna alteración típica y la proteína 14-3-3 es positiva en el 50% de los pacientes.

Insomnio familiar fatal

Es una encefalopatía espongiforme descrita por primera vez en 1986 en un paciente con insomnio progresivo (51). Se transmite con herencia autosómica dominante. La mutación se encuentra localizada en el codón 178 y, si en el codón 129 existe metionina, el paciente tendrá un IFF, mientras que, si ese codón tiene una valina, el paciente sufrirá una ECJ. Se han descrito casos esporádicos. La enfermedad se inicia a los 49 años como media y una duración de unos 13 meses. La clínica consiste en insomnio progresivo acompañado de problemas disautonómicos, como son hipersudoración, hipertermia, miosis, alteraciones esfinterianas, impotencia, taquicardias y alteraciones de la tensión arterial. A esto se le suman otros trastornos, como son ataxia, disartria, mioclonias, signos piramidales y demencia tardía.

En la necropsia se observa una degeneración selectiva de los núcleos talámicos ventrales anteriores y de los dorsomediales. Sólo ocasionalmente hay alteraciones espongiiformes en la corteza cerebral. El EEG no es típico, aunque pueden ser de gran ayuda diagnóstica los estudios polisomnográficos. La proteína 14-3-3 acostumbra a ser negativa. En la PET se observa hipometabolismo del tálamo y del putamen.

El Kuru

Es una enfermedad que hoy en día tiene un interés puramente histórico. Fue la primera encefalopatía espongiiforme humana en la que se consiguió demostrar su capacidad de contagio. La enfermedad era propia de la tribu fore de Papua-Nueva Guinea debido a su costumbre funeraria de comerse los cerebros de sus familiares muertos. Estos ritos han desaparecido en la década de los cincuenta, y con ellos la enfermedad.

La clínica consistía en una ataxia cerebelosa progresiva con imposibilidad para la marcha, temblor (kuru quiere decir temblor en lenguaje fore), estado pseudobulbar con labilidad afectiva. La enfermedad lleva a la muerte en un año. La anatomía patológica muestra placas floridas, similares a las de la vECJ, localizadas en el cerebelo.

Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ)

En 1986, unos veterinarios del Laboratorio Central Veterinario de Weybridge, en el Reino Unido, investigan a dos vacas que habían presentado una enfermedad neurológica rara. Cuando hacen la necropsia se encuentran que en el cerebro hay una encefalopatía espongiiforme. Hasta entonces, tan sólo se había publicado un trabajo, en 1883, sobre la posible afectación del ganado bovino por una encefalopatía espongiiforme (70). En 1987, Wells publica un tercer caso de la enfermedad y se le da el nombre de encefalopatía espongiiforme bovina (EEB). A partir de entonces se produce una auténtica epidemia, llegando a diagnosticarse en 1992 un total de 36.000 vacas con EEB. El origen de la enfermedad, muy probablemente, es debido al uso de piensos elaborados con despojos de animales. No está muy claro si se debió al paso del scrapie de la oveja a la vaca o si la EEB ya existía, aunque en proporciones muy bajas, entre el ganado vacuno, y los piensos sirvieron para provocar su crecimiento exponencial.

En 1996, Will y colaboradores (82) publican 10 casos de una variante de la ECJ y ya apuntan la posibilidad de que puedan estar relacionados con la EEB.

Encontraron, además, algunas peculiaridades en la anatomía patológica, consistentes en severa astrocitosis talámica, espongirosis en los ganglios de la base y el tálamo y placas floridas, compuestas por un núcleo denso amiloide rodeado por un halo esponjiforme, distribuidas por la corteza cerebral y cerebelo.

Tras unos primeros momentos de dudas y desconciertos, se llegó al convencimiento de que la vECJ y la EEB estaban relacionadas entre sí por los siguientes datos:

- Coincidencia en el tiempo de ambas epidemias (82).
- Se consiguió transmitir la EEB a primates y se observó que la anatomía patológica era muy similar a la de la vECJ (48).
- Mediante Western blot, en muestras tratadas previamente con proteasa K, se ha podido comprobar que el patrón de glicosidación de la EEB y de la vECJ es el mismo, y a su vez diferente al de otras encefalopatías esponjiformes (17).
- Se ha podido comprobar que animales inoculados con la EEB y con la vECJ presentaban idénticos patrones de glicosidación en el Western blot (40).

Desde entonces, hasta el día de hoy, se han diagnosticado un total de 102 casos, entre los definidos y los probables, con la siguiente distribución: 3 casos en 1995, 10 casos en 1996, 10 casos en 1997, 18 casos en 1998, 15 casos en 1999, 27 casos en 2000 y, hasta el 1 de julio de 2001, 11 casos probables y 7 casos confirmados. Por lo tanto, aunque el número de afectados va sufriendo un ligero aumento de año en año, la progresión no ha sido exponencial, como inicialmente se temía.

Una cuestión de extrema importancia es: ¿cuál es el período de incubación de la enfermedad? Las cifras que se barajan están entre los 5 y los 15 años (26, 9, 52). Si eso es así, y pensamos que el pico de la epidemia bovina fue en 1992, en teoría, estaríamos en el año 2001 en zonas de máxima incidencia.

Clínica

La primera diferencia importante entre la vECJ y la ECJ esporádica es la edad de aparición; mientras que en la esporádica la edad de inicio es, por término medio, 60 años, en la vECJ es de 29 años (83). Hasta el año pasado, el paciente de mayor edad tenía 54 años, pero se ha diagnosticado un caso de 74 años. El motivo por el que hay esta predilección por gente joven es desconocido; se han invocado hábitos alimentarios diferentes, pero esta hi-

pótesis ha sido descartada por los estudios epidemiológicos. Otro motivo podría ser que se precise un metabolismo muy activo para desarrollar la enfermedad; esto llevaría a que los jóvenes enfermasen con mayor facilidad o a que los individuos de más edad tuviesen una incubación más prolongada.

Otro hecho relevante en la clínica de la nueva enfermedad es la afectación psiquiátrica, que es la forma más frecuente de presentación, y prácticamente todos los enfermos, en mayor o menor medida, la presentan a lo largo de la enfermedad. La sintomatología consiste en: labilidad emocional, ansiedad, apatía, retraimiento, agitación, agresividad, insomnio, depresión, alucinaciones visuales y auditivas y delirio (85). La mayoría de los pacientes visitan primero a un psiquiatra que a un neurólogo. Dolores en los miembros es la segunda forma más frecuente de presentarse, ataxia, movimientos involuntarios, parálisis de la mirada hacia arriba, olvidos y despistes (ver tabla 3). Cuando la enfermedad está evolucionada se desarrolla una demencia y el paciente puede terminar en un mutismo acinético.

La duración media de la enfermedad es de 14 meses (rango de 8 a 38 meses) (83).

Tabla 3 (83)

| | Clínica de presentación | Durante la enfermedad |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Síntomas psiquiátricos | 31 (66%) | 46 (98%) |
| Síntomas sensitivos | 9 (20%) | 33 (70%) |
| Dolor de miembros | 6/9 | 18/33 |
| Ataxia | 4 (8,5%) | 46 (98%) |
| Olvidos | 8 (17%) | 40 (85%) |
| Movimientos involuntarios | 2 (4%) | 44 (93,5%) |
| Distonía | 2 (4%) | 14 (30%) |
| Corea | 0 | 26 (55%) |
| Mioclonías | 0 | 33 (70%) |
| Parálisis de la mirada vertical | 0 | 16 (34%) |
| Demencia | 0 | 47 (100%) |
| Mutismo acinético | 0 | 23 (49%) |

Diagnóstico

El diagnóstico se hace a partir de la sospecha clínica de un cuadro psiquiátrico en un paciente joven y, posteriormente, se le asocian otros trastor-

nos neurológicos. Haber vivido en Inglaterra entre 1985 y 2000 constituye un factor de riesgo. Otro factor de riesgo es ser homocigótico para la metionina en el codón 129. A día de hoy, el 100% de los casos de vECJ son Met/Met. Ya que el 38% de la población general es Met/Met, ¿quiere esto decir que el 62% de la población es resistente a la enfermedad? ¿Quiere decir que tienen un período de incubación más largo y que van a aparecer en años sucesivos? ¿Tal vez se presentan con una clínica diferente y están siendo mal diagnosticados? Son incógnitas que poseen una enorme repercusión epidemiológica.

El EEG en la vECJ no muestra las alteraciones características de la ECJ.

La proteína 14-3-3 es positiva en el 50% de los casos (83).

La RNM muestra hiperlucencias en el 80% de los casos, en ambos pulvinares talámicos en T2, densidad protónica y en FLAIR (83, 86).

La vECJ tiene mayor tendencia a afectar al tejido linfático que la ECJ. Se ha podido comprobar que los enfermos de la vECJ tienen en la biopsia de amígdalas una inmunocitoquímica positiva para la PrP^{res} (39). Algunos autores incluyen la biopsia de amígdalas dentro de los criterios diagnósticos de la enfermedad.

Con estos datos, Will y colaboradores (83) han diseñado unos criterios diagnósticos para la vECJ que son aceptados por la mayoría de la comunidad científica (ver tabla 4).

Tabla 4 (83)

Criterios diagnósticos de la vECJ

I. Condiciones generales:

- Cuadro neuropsiquiátrico progresivo.
- Duración de la enfermedad de más de seis meses.
- No hay historia de exposición potencialmente yatrógena.
- Se han descartado, razonablemente, otros diagnósticos.

II. Clínica:

1. Síntomas psiquiátricos tempranos (depresión, ansiedad, retraimiento, ideas delirantes, apatía).
2. Demencia.
3. Trastornos sensoriales persistentes (dolor y/o disestesias molestas).
4. Ataxia.
5. Mioclonias, corea o distonía.

III. Exámenes complementarios:

- A) EEG sin las alteraciones típicas de la ECJ esporádica o no se realizó EEG.
- B) RNM con hiperseñal bilateral en los pulvinares.

Tabla 4 (continuación)

| |
|--|
| <p>IV. Biopsia de amígdalas.</p> <p>V. Necropsia. Anatomía patológica cerebral.</p> <p>Enfermedad posible:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I + IIIA + 4/5 de II. <p>Enfermedad probable:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I + IIIA + IIIB + 4/5 de II. - I + IV. <p>Enfermedad cierta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I + V. |
|--|

Prevención y tratamiento de las enfermedades priónicas

Como ya hemos comentado previamente, los priones resisten los métodos clásicos de desinfección, pero son sensibles a los alcalinos y al calor húmedo; por ello, cuando es preciso esterilizar objetos se utiliza el hipoclorito sódico al 2% de cloro libre (esto se consigue mezclando agua y lejía al 50%) o sosa cáustica al 1 ó 2 N. Los objetos deben dejarse en estos alcalinos durante una o dos horas. Otro método es el calor húmedo, que se consigue con la autoclave a 134°C durante, al menos, 18 minutos. De todas formas, siempre que sea posible debe utilizarse material de un solo uso.

Los pacientes no precisan habitación individual ni aislamiento específico.

Los residuos procedentes de estos pacientes deben ser destruidos por incineración.

Hoy en día no existe tratamiento etiológico para estas enfermedades. Se ha comprobado que los polianiones, como la carraginitina y el dextran-sulfato, y la anfotericina B dificultan el desarrollo del scrapie en ovejas inoculadas con esta enfermedad (11). El rojo congo se ha visto que dificulta el paso de PrP_c a PrP_{res} (13). Se especula con la posibilidad de manipular las proteínas de choque por calor para impedir el paso de PrP_c a PrP_{res} (50). De todas formas, todos estos tratamientos se encuentran en fases experimentales y no son utilizados en la clínica diaria. En el día de hoy, desgraciadamente, el único tratamiento utilizado en la clínica es el sintomático, L-dopa para el parkinsonismo y antiepilépticos para las mioclonias y las crisis convulsivas.

Incógnitas por resolver

- ¿Cuál es el origen de la ECJ esporádica? ¿Existe algún factor exógeno que favorezca la aparición de la enfermedad? ¿Es puramente una mutación?
- ¿Por qué existe diferencia clínica, en la enfermedad yatrógena, entre la inoculación central y la periférica si, en teoría, el prion es el mismo? El paso a través de la vía periférica, ¿tiene capacidad de variar la configuración del prion?
- Hay formas familiares que carecen de capacidad infectiva y son puramente genéticas. Si no tienen capacidad infectiva, ¿podemos hablar de enfermedad priónica? En el IFF no suele haber degeneración espongi-forme y muchos casos carecen de capacidad de contagio. ¿Dónde está el límite entre enfermedad priónica y enfermedad neurológica degenerativa genéticamente determinada? ¿Deberíamos hablar de trastornos post-translacionales de las proteínas en lugar de priones?
- Hay especies en las que no se ha descrito ninguna enfermedad priónica, como el cerdo y el pollo. Si sabemos que los pasos del prion por diferentes animales puede hacer saltar la barrera de especie, ¿es posible la aparición de una epidemia en un animal de consumo humano en el que desconocemos la fortaleza de la barrera de especie?
- El cordero contaminado con la EEB, ¿tiene capacidad de infectar al hombre?
- ¿Cuál es el período de incubación de la vECJ? El saber este intervalo podría facilitar las previsiones epidemiológicas de la enfermedad.
- En la vECJ, la forma de contraer la enfermedad, ¿es por comer tejidos del SNC? ¿Qué tejidos pueden transmitir la enfermedad? ¿Es la vía oral la causante del problema?; o, dado que los productos bovinos son utilizados en farmacia, ¿es la vía i.m. o i.v.?
- Es conocido que, para que los animales de experimentación contraigan la enfermedad, es necesario infectarlos con una dosis mínima de priones; pero, ¿esas dosis son acumulativas en el tiempo? Y, si son acumulativas, ¿esto es de por vida o se produce un “lavado” con el paso del tiempo?
- Hoy en día se están mejorando mucho los sistemas de detección de PrP_{res}, pero la ausencia de detección de prion en un tejido, ¿quiere decir ausencia de capacidad de contagio?
- En la vECJ, los pacientes que son Met/Val o Val/Val, ¿son resistentes a la enfermedad? ¿Tienen un período de incubación más largo?, o ¿la enfermedad se presenta pero con una clínica diferente?

- Tan sólo hay un paciente mayor de 55 años entre los que contrajeron la enfermedad. ¿Cuál es el motivo? ¿Tendrán los pacientes añosos un mayor período de incubación y aparecerán pacientes de más edad más adelante?
- Sabemos que la capacidad de infección de la sangre en la forma esporádica es muy baja y no hay descrito ningún caso de infección por transfusión; además, no existe aumento de la infección entre los hemofílicos. Pero la vECJ tiene una mayor afinidad por el sistema linforreticular que la ECJ esporádica. ¿Tiene capacidad de infectar a través de productos hemáticos la vECJ? ¿Debe de hacerse leucorreducción en todas las transfusiones? ¿Disminuye el riesgo de contraer la enfermedad?

Bibliografía

1. Alperovitch A., Delasnerie-Lauprêtre N., Brandel J.P. *Le point sur l'épidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob*. Rev Neurol (Paris), 1998; 154:139-41.
2. Alperovitch A., Zerr I., Pocchieri M., et al. *Codon 129 prion protein genotype and sporadic CJD*. Lancet, 1999; 353:1673-4.
3. Boellaard J., Brown P., Tateishi J. *Gerstmann-Sträussler-Scheinker's disease: the dilemma of molecular and clinical correlations*. Clin Neurophatol, 1999; 18:271-285.
4. Bolton D.C., Bendheim P.E. *A modified host protein model of Scrapie*. In: Ciba Foundation Symposium. "Novel infectious agents and the central nervous system". John Wiley and Sons, 1988; 135:164-77.
5. Brown P., Cathala F., Castaigne P., et al. *CJD: Clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathological verified cases*. Ann Neurol, 1986; 20:597-602.
6. Brown P., Gibbs C.J., Rodgers-Johnson P., et al. *Human spongiform encephalopathy: The national institutes of health series of 300 cases of experimentally transmitted disease*. Ann Neurol, 1994; 35:513-29.
7. Brown P., Preece M., Brandel J.P., et al. *Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium*. Neurology, 2000; 55:1075-81.
8. Brown P., Preece M., Will R.G. *"Friendly fire" in medicine: hormones, homografts and Creutzfeldt-Jakob disease*. Lancet, 1992; 340:24-27.
9. Brown P., Will R.G., Bradley R., et al. *BSE and vCJD: Background, evolution and current concerns*. Emer Infect Dis, 2001; 7 n° 1.
10. Brown P. *BSE and transmission through blood*. Lancet, 2000; 356:955-6.
11. Brown P.A. *A therapeutic panorama of the spongiform encephalopathies*. Antivir Chem Chemother, 1990; 1:75-85.
12. Carp R.L., Callaham S.M., Sersen E.A., et al. *Preclinical changes in weight of scrapie-infected mice as a function of scrapie agent-mouse strain combination*. Intervirology, 1984; 21:61-9.
13. Caughey B., Ernst D., Race R.E. *Congo red inhibition of scrapie agent replication*. J Virol, 1993; 67:6270-2.
14. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III. Madrid, 29 diciembre 2000.
15. Chapman J., Ben-Israel J., Goldhammer Y., et al. *The risk of developing Creutzfeldt-Jakob disease in subjects with the PRNP gene codon 200 mutation*. Neurology, 1994; 44:1683-86.
16. Chiafalo N., Fuentes A., Gálvez S. *Serial EEG findings in 27 cases of CJD*. Arch Neurol, 1980; 37:143-5.
17. Collinge J., Sidle K.C.L., Meads J., Ironside J., Hill A.F. *Molecular analysis of the prion strain variation and the etiology of new variant CJD*. Nature, 1996; 383:685-90.
18. Collins S., Law M.G., Fletcher A., et al. *Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study*. Lancet, 1999; 353:693-7.
19. Cousens S.N., Zeidler M., Esmonde T.F., et al. *Sporadic Cruetzfeldt-Jakob disease in the UK: analysis de epidemiological surveillance data for 1970-96*. BMJ, 1997; 315:389-96.
20. Creutzfeldt H.G. *Über eine eigenartige herdformige Erkrankung des Zentralnervensystems*. Z Ges Neurol Psychiatry, 1920; 57:1-18.
21. Cuillé J., Chelle P.L. *La maladie dite temblante est-elle inoculable?* C R Acad Sci (series D) (Paris), 1936; 203:1552-4.
22. Davanipour Z., Alter M., Sobel E., et al. *Creutzfeldt-Jakob disease: possible medical risk factors*. Neurology, 1985; 35:1483-6.
23. Dickinson A.G., Meikle V.M.H., Fraser H. *Identification of a gene which controls the incubation period of some strains of scrapie agent in mice*. J Comp Pathol, 1968; 78:293-9.
24. Dormont D. *Biologie des agents transmissibles non conventionnels ou prions*. Rev Neurol (Paris), 1998; 154:142-51.

25. Duffy P., Wolf J., Collins G., De Vae A.G., Streeten B., Cowen D. *Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease*. N Engl J Med, 1974; 290:692-3.
26. Epstein L.G., Brown P. *Bovine spongiform encephalopathy and a new variant of CJD*. Neurology, 1997; 48:569-71.
27. Farquhar J., Gajdusek D.C. Kuru. *Early letters and field-notes from the collection of D. Carleton Gajdusek*. New York: Raven Press, 1981
28. Finkenstaedt M., Szudra A., Zerr I., et al. *MR Imaging of CJD*. Radiology, 1996. 199:793-8.
29. Foster J.D., Hope J., McConnell I., et al. *Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep, goat, and mice*. Ann N Y Acad Sci, 1994; 724:300-3
30. Gajdusek C.J., Gibbs C.J. Jr, Apers M. *Experimental transmission of aKuru-like Syndrome to Chimpanzee*. Nature, 1966; 209:794-6.
31. Gerstmann J., Strüssler E., Scheinker I., et al. *A peculiar hereditary familial disease of the central nervous system*. Zeitschr Neurol, 1936; 154:736-62.
32. Gibbs C.J. Jr, Gajdusek D.C., Asher D.M., et al. *Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to chimpanzee*. Science, 1968; 161:388-9.
33. Gibbs C.J., Gajdusek D.C., Amyx H. *Strain variation in the viruses of CJD and kuru*. In: Prusiner S.B., Hadlow W.J., editors. "Slow transmissible diseases of the nervous system". Vol 2. New York: Academic Press, 1979; P.87-110.
34. Goldfarb L.G., Brown P., Mitrova E., et al. *CJD associated with the PRNP codon 200Lys mutation: an analysis of 45 families*. Eur J Epidemiol, 1991; 7:477-86.
35. Hadlow W.J. *Scrapie and kuru*. Lancet, 1959; 2:289-90.
36. Harries-Jones R., Knight R., Will R.G., et al. *Creutzfeldt-jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors*. J Neurol Neurosug Psychiatry, 1988; 51:1113-9.
37. Hauw J.J., Szudovitch V., Laplanche J.L., et al. *Neuropathologic variants of sporadic CJD and codon 129 of PrP gene*. Neurology, 54; 54:1641-6.
38. Haywood A.M. *Transmissible spongiform encephalopathies*. N Engl J Med, 1997; 337:1821-8.
39. Hill A.F., Butterworth R.J., Joiner S., et al. *Investigation of CJD and other human prion diseases with tonsil biopsy samples*. Lancet, 1999; 353:183-9.
40. Hill A.F., Dresbulais M., Joiner S., et al. *The same prion stain causes vCJD and BSE*. Nature, 1997; 389:498-501.
41. Houston F., Foster J.D., Chong A., et al. *Transmission of BSE by blood transfusion in sheep*. Lancet, 2000; 356:999-1000.
42. Hsich G., Kenney K., Gibbs C.J., et al. *The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies*. N Engl J Med, 1996; 3335:924-30.
43. Jakob A. *Über eine der multiplen Sklerose kinisch nahestehende Erkrankung des zentralnervensystems (spastisch Pseudosklerose) mit bemerkenswertem anatomischen befunde. Mitteilung eines vierten falles*. Med klin, 1921; 17:372-376.
44. Kenney K., Harrington M.G., Gibbs C.J.J. *The 14-3-3 brain protein and transmissible spongiform encephalopathy*. N engl J Med, 1997; 336:874-75.
45. Kimberlin R.H., Hall S.M., Walker C.A. *Pathogenesis of mouse scrapie: evidence for direct neural spread of infection to the CNS after injertion of sciatic nerve*. J Neurol Sci, 1983; 61:315-25.
46. Kondo K., Kuroiwa Y. *A case control study of Creutzfeldt-Jakob disease:association With physical injuries*. Ann Neurol, 1982; 11:377-81.
47. Kretzsmar H.A., Honold G., Seitelberger F., et al. *Prion protein mutation in family first reported by G-S-S*. Lancet, 1991; 337:1160.
48. Lasmezas C.I., Deslys J.P., Demalmay R., et al. *BSE transmsion to macaques*. Nature, 1996; 381:743-4.
49. Lemstra A.W., Van Meegeen M.T., Vreyling J.P., et al. *14-3-3 testing in diagnosing CJD. A prospective study in 112 patients*. Neurology, 2000; 55:514-6
50. Liebman S.W., Derkatch I.L. *The yeast (PSI +) prion: Making sense of nonsense*. J Biol Chem, 1999; 274:1181-4.

51. Lugaresi E., Medori R., Montagna P. *Fatal familial insomnia and dysautonomia With selective degeneration of thalamic nuclei*. N Engl J Med, 1986; 315:997-1003.
52. Martínez Martín P. La nueva variante de la ECJ. Neurología, 1997; 12:163-67.
53. Masters C.L., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. *Creutzfeldt-Jakob disease virus isolation from the Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies*. Brain, 1981; 104:559-88.
54. Matsuda M., Tabata K-I., Hattori T., et al. *Brain SPECT with 123I-IMP for the early diagnosis of CJD*. J Neurol Sci, 2001; 183:5-12.
55. Medori R., Tritschler H.J., Leblanc A., Villare F., Manett V., Chen H.Y., et al. *Fatal familial insomnia is a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion gene*. N Engl J Med, 1992; 326:444-9.
56. Meiner Z., Hameli M., Polakiewicz, et al. *Presence of prion proteins in peripheral tissues of Libyan Jews With CJD*. Neurology, 1992; 42:1355-60.
57. Mokuno K., Kato K., Kawai K., et al. *Neuron specific enolase and S-100 protein levels in CSF of patients with various neurological diseases*. J Neurol Sci, 1983; 60:443-451.
58. O'Laoidhe S.M.R., Farrell F.B.M. *The pulvinar sign in vCJD*. AJR, 2000; 175:555-6.
59. Ortega-Albás J.J. *Electroencefalograma en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*. Rev Neurol, 2000; 31(2):152-5.
60. Parchi P., Castellani R., Capellari S. *Molecular basis of phenotypic variability in sporadic CJD*. Ann Neurol, 1996; 39:767-78.
61. Parchi P., Giese A., Capellari S., et al. *Classification of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Based on Molecular and Phenotypic Analysis of 300 Subjects*. Ann Neurol, 1999; 46:224-33.
62. Prusiner S., DeArmond S.J. *Prion diseases and neurodegeneration*. Annu Rev Neurosci, 1994; 17:311-9.
63. Prusiner S.B., Groth D., Serban A., et al. *Ablation of the prion protein (PrP) gene in mice prevents scrapie and facilitates production of anti-PrP antibodies*. Proc Natl Acad Sci USA, 1993; 90:10608-12.
64. Prusiner S.B. *Molecular biology of prion diseases*. Science, 1991; 252:1515-22.
65. Prusiner S.B. *Novel proteinaceous particles cause scrapie*. Science, 1982; 216:136-44.
66. Prusiner S.B. *Prion diseases and the BSE crisis*. Science, 1997; 278:245-51.
67. Prusiner S.B. *Prions*. Proc Nat Acad Sci, 1998; 95:13363-83.
68. Prusiner S.B. *Shattuck lecture-neurodegenerative diseases and prions*. N Engl J Med, 2001; 344:1516-26.
69. Prusiner S.B. *The prion diseases*. Sci Am, 1995; 272:30-37.
70. Sarradet M. *Un cas de tremblante sur un boef*. Revue Veterinaire, 1883; 7:310-312.
71. Satoh J., Kurohara K., Yukitake M., et al. *The 14-3-3 protein detectable in cerebrospinal fluid of patients with prion-unrelated neurological disease is expressed constitutively in neurons and glial cell in culture*. Eur Neurol, 1999; 41:216-25.
72. Savoiardo M., Grisoli M. *Imaging dementias*. Eur Radiol, 2001; 11:484-92.
73. Sigurdsson B. *Rida, a chronic encephalitis of sheep, with general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics*. Br Vet J, 1954; 110:341-354.
74. Steinhoff B.J., Racker S., Herrndorf, et al. *Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in CJD*. Arch Neurol, 1996; 53:162-6.
75. Telling G.C., Parchi P., DeArmond S.J., et al. *Evidence for the conformation of the pathologic isoform of the prion protein enciphering and propagating prion diversity*. Science, 1996; 274:2079-82.
76. Ternazo M.G., Parrino L., Pietrini V., et al. *Precocious loss of physiological sleep in a case of CJD: a serial polygraphic study*. Sleep, 1995; 18:849-58.
77. Van Duijn C.M., Delasnerie-Laupetret, Masullo C., et al. *Case control study of risk factors of CJD in Europe during 1993-95*.
78. Vrancken A.F.J.E., Frijns C.J.M., Ramos L.M.P. *FLAIR MRI in sporadic CJD*. Neurology, 2000; 55:147-8.
79. Wadsworth J.D.F., Joiner S., Hill A.F., et al. *Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant CJD using a highly sensitive immunoblotting assay*. Lancet, 2001; 358:171-80.

80. Wells G.A.H., Scott A.C., Johnson C.T., et al. *A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle*. Vet Rec, 1987; 121:419-20.
81. Wientjens D.P.W.M., Davanipour Z., Hofman A., et al. *Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies*. Neurology, 1996; 46:1287-91.
82. Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M., et al. *A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK*. Lancet, 1996; 347:921-5.
83. Will R.G., Zeidler M., Stewart G.E., et al. *Diagnosis of new variant CJD*. Ann Neurol, 2000; 47:575-82.
84. Windl O., Dempster M., Estibeiro J.P., et al. *Genetic basis of CJD in the UK: a systematic analysis of predisposing mutations and allelic variation in the PRNP gene*. Hum Genet, 1996; 98:259-64.
85. Zeidler M.R.C.P., Johnstone E.C., Bamber R.W.K., et al. *New variant CJD: psychiatric features*. Lancet, 1997; 350:908-10.
86. Zeidler M.R.C.P., Sellar R.J., Collie D.A. *The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant CJD*. Lancet, 2000; 355:1412-8.
87. Zerr I., Bodemer M., Gefeller O., et al. *Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of CJD*. Ann Neurol, 1998; 43:32-40.
88. Zerr I., Bodemer M., Racker S., et al. *Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of CJD*. Lancet, 1995; 354:1609-10.
89. Zerr I., Pocchiari M., Collins S., et al. *Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of CJD*. Neurology, 2000; 55:811-5.
90. Zerr I., Schulz-Schaeffer W.J., Giese A., et al. *Current Clinical Diagnosis in Creutzfeldt-Jakob Disease: Identification of Uncommon Variants*. Ann Neurol, 2000; 48:323-9.
91. Zigas V. *Laughins death. The untold story of kuru*. Clifton: Humana Press, 1970 .

CAPÍTULO 7

PROGRESOS EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

JUSTO GARCÍA DE YÉBENES

JAIME HERNÁNDEZ

SUSANA CANTARERO

Fundación Jiménez Díaz

Universidad Autónoma de Madrid

1. Resumen histórico

En 1872, George Huntington, procedente de Nueva York, se instaló en Ohio y fue invitado por sus nuevos compañeros de colegio de médicos a dar una conferencia sobre algún tema de su especial interés. Huntington contó las historias de algunos pacientes que había visto durante su infancia, cuando acompañaba a su padre a las visitas a domicilio de pacientes en Long Island. Según su propia descripción, la enfermedad que describía era “Not of any great practical importance... but merely as a medical curiosity” (1).

Huntington no fue el primero en describir la enfermedad que lleva su nombre, pero tuvo el mérito de dar a conocer de manera sencilla y poco pretenciosa los aspectos característicos de la enfermedad. La sintomatología clínica, que consiste en diversos tipos de trastornos del movimiento, el más frecuente, pero no el único, corea, en deterioro intelectual y trastornos de conducta, y en el patrón de transmisión hereditaria como enfermedad autosómica dominante. En lo que se equivocó George Huntington, en su modestia, fue en atribuir una escasa importancia a la enfermedad que entonces describía.

¿Por qué tiene importancia la enfermedad de Huntington? Sobre todo por dos razones. La primera, porque es una enfermedad de pronóstico terrible, hereditaria y cuya prevalencia es baja pero no tanto, 10 pacientes por cada 100.000 habitantes, en muchos países occidentales más frecuente que otras enfermedades superpopulares como el SIDA. La segunda razón, es porque la enfermedad de Huntington es el prototipo de enfermedades por expan-

sión inestable de triplete de DNA, y en algunos sentidos ha abierto muchas líneas de trabajo sobre el papel que juegan determinadas proteínas y fragmentos de proteínas en la función celular cerebral.

2. Manifestaciones clínicas

Los signos clínicos son muy variables y pueden incluir los siguientes:

- Trastornos motores: corea, distonía, tics, impersistencia motora, mioclonías, parkinsonismo, ataxia.
- Trastornos cognitivos: amnesia, apatía, apraxia.
- Trastornos de conducta: irritabilidad, hipersexualidad, desinhibición, agresividad, conductas adictivas.

En general, los cuadros clínicos son muy variables (2). Los síndrome clínicos más característicos son los siguientes:

- Variante clásica. Inicio entre los 30 y 50 años. Cuadro típico de trastorno motor, cognitivo y de conducta. Progresión a la muerte en 20 años.
- Variante senil. Inicio después de los 55 años. Trastorno motor con predominio de corea sin deterioro intelectual ni acortamiento de la vida.
- Variante juvenil. Inicio antes de los 20 años. Síndrome acinéutico rígido, con grave deterioro mental y muerte en menos de 15 años.

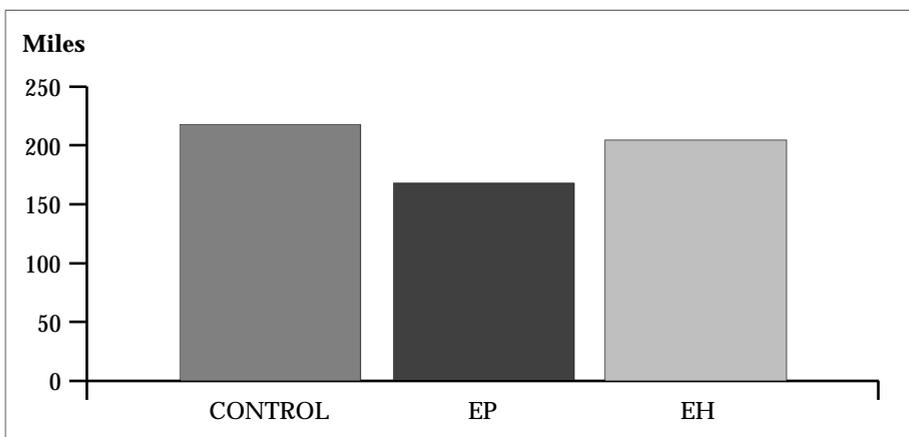


Figura 1
Cuantificación del movimiento en 24 horas

Esta gran variedad de síntomas hace que en algunos casos el diagnóstico clínico sea complicado. También plantea problemas desde el punto de vista del tratamiento, pues a veces coexisten dos tipos de síntomas y el tratamiento de uno de ellos puede empeorar el otro. Por ejemplo, aunque el corea es el síntoma motor más frecuente, los síndromes acinético-rígidos aparecen con frecuencia a veces de manera espontánea y otras como efecto secundario de la medicación, no sólo en las formas juveniles, sino en las formas clásicas (3). Apoya esta afirmación el hallazgo de niveles bajos de ácido homovanílico, metabolito de la dopamina en líquido cefalorraquídeo de pacientes huntingtonianos (4) y la disminución de terminales dopaminérgicas en estriado (5), así como el hecho de que muchos pacientes mejoren con el tratamiento con agonistas dopaminérgicos (6). Esto explica, por ejemplo, que los pacientes con enfermedad de Huntington sean extremadamente sensibles a los neurolépticos y a los depletores presinápticos de dopamina, y que cuando éstos se usan para el tratamiento de las discinesias, con frecuencia se observa que los pacientes presentan akinesia severa con gran facilidad y con mucho mayor riesgo que otros pacientes sometidos al mismo tratamiento, por ejemplo, los esquizofrénicos.

3. Neuropatología

Los hallazgos anatómicos de la enfermedad de Huntington son variables y dependen del grado de severidad y de evolución de la enfermedad. Los cambios más prominentes, los encontrados en el estriado, han servido de base para la clasificación de la enfermedad en cinco estadios anatomopatológicos (7), de 0 (no evidencia de lesión histológica) a 4 (máxima severidad, con núcleo caudado atrófico y cóncavo y atrofia de putamen y cápsula interna).

Las lesiones histológicas, sin embargo, no se limitan al estriado. Existe una leve atrofia cerebral global, con disminución del peso medio del cerebro de unos 150 a 200 gramos con respecto a la media de controles sanos (8). El gradiente lesional de mayor a menor severidad es el siguiente: estriado>córtex frontal>cerebelo>tronco. Existe un gradiente regional en el núcleo caudado de atrofia cola>cuerpo>cabeza, y una gran selectividad celular caracterizada por mayor afectación de células medianas espinosas con más severa lesión de células ricas en encefalinas que proyectan al Globo Pálido Externo (GPE) que de las que producen sustancia P y proyectan al Globo Pálido Interno (GPI) y con preservación de interneuronas grandes no espinosas NADPH+.

Es poco frecuente que en la enfermedad de Huntington aparezcan lesiones extracerebrales. En algunos casos, sin embargo, se han visto lesiones en músculo con aspecto de enfermedad mitocondrial. Esto puede ocurrir en casos de mutaciones muy grandes (9), como ya veremos luego.

4. Genética

La enfermedad de Huntington se debe a una mutación de un gen localizado en el cromosoma 4 (10), que codifica una proteína (huntingtina) en cuya porción aminoterminal existe una secuencia repetida de tripletes CAG, que se corresponden con una cadena de poliglutaminas de longitud variable, en la población normal, entre 12 y 36. En la enfermedad de Huntington existe un aumento del número de tripletes CAG, y en consecuencia de poliglutaminas, mayor de 39 (10). Esta expansión es variable e inestable, y la severidad de la enfermedad y la edad de inicio se correlacionan de manera directa e inversa, respectivamente, con el número de tripletes.

El número de tripletes permanece relativamente estable, con variaciones pequeñas de ± 1 triplete en las transmisiones materno-filiales y en $2/3$ de las paterno-filiales. En $1/3$ de estas últimas, sin embargo, se produce un aumento del número de tripletes que pueden ser de unos pocos o varias decenas. Esto

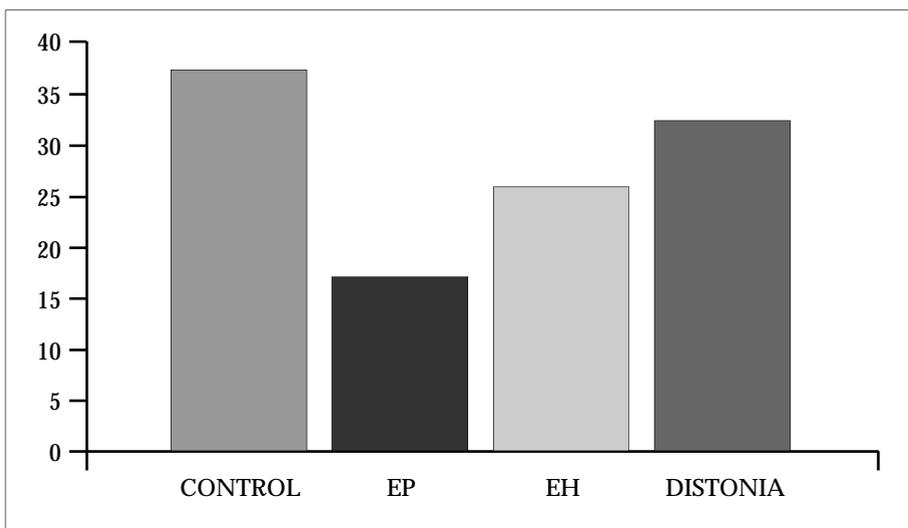


Figura 2
Niveles de ácido homovanílico en LCR (ng/ml)

explica que mientras que los hijos de una paciente con enfermedad de Huntington suelen padecer un cuadro clínico muy parecido al de su madre, en el caso de transmisión por progenitor afecto masculino puede haber un agravamiento de la severidad de la enfermedad del padre a los hijos (11).

El tamaño de la expansión de tripletes CAG no es el único elemento de factor pronóstico sobre la enfermedad de Huntington. Algunos otros elementos de origen genético son los polimorfismos de los receptores de glutamato (12). Es posible, pero por el momento desconocido, que otros factores de carácter genético o ambiental, biológicos o farmacológicos, desempeñen efectos moduladores de la rapidez de la progresión.

5. Etiopatogenia

Los dos problemas más importantes que quedan por explicar en la enfermedad de Huntington son: a) cuál es el mecanismo de muerte celular en las neuronas afectas, y b) por qué se lesionan unas neuronas y no otras en distintas regiones cerebrales e incluso en la misma región cerebral. Para explicar estos dos aspectos es fundamental revisar cuáles son las funciones e interacciones de la huntingtina natural y de la mutada y cuáles son las características bioquímicas y farmacológicas de las células lesionadas.

5.a) Funciones e interacciones de la huntingtina

La mayor parte de nuestro conocimiento sobre la función de la huntingtina y sus interacciones con otras proteínas procede de estudios realizados en los últimos cinco años en cerebros de pacientes y en distintos modelos de ratones transgénicos y nulos (knock out). Muchos de estos estudios son metodológicamente muy bonitos, pero los resultados requieren confirmación porque a veces la novedad de la técnica provoca entusiasmos científicos que la realidad se encarga de equilibrar.

En el cerebro normal, la huntingtina se localiza en las neuronas, sobre todo en el citoplasma del soma y, en menor grado, de las dendritas y en asociación con las membranas de las vesículas y en los microtúbulos. En las grandes neuronas de la corteza cerebral y el estriado, a veces se observa mayor tinción en la región perinuclear y, muy raras veces, aparece una tinción difusa del núcleo. Axones inmunorreactivos pueden aparecer teñidos en la corteza cerebral, pero los astrocitos de la sustancia gris o de la sustancia blanca no contienen huntingtina. En el estriado se tiñen sobre todo las neu-

ronas grandes y medianas. La distribución de la proteína en el estriado no es uniforme, sino que parece adoptar un patrón de áreas de baja inmunorreactividad rodeadas de una red de zonas de mayor tinción que recuerda al patrón de los estriosomas y la matriz, respectivamente (13).

En el cerebro de los pacientes con enfermedad de Huntington, la distribución regional de la huntingtina es similar a la del cerebro normal, salvo en las zonas afectas. En ninguna de las regiones se observa tinción de los astrocitos. La inmunorreactividad para huntingtina desaparece en las neuronas estriatales de tamaño mediano a medida que éstas mueren, pero persiste en las neuronas estriatales que sobreviven incluso en las zonas con lesiones histológicas severas. Igualmente, disminuye la inmunorreactividad en el pálido, debido a la pérdida de terminales presinápticas procedentes de las neuronas estriatales que proyectan al pálido y, en menor medida, a la pérdida de las propias neuronas palidales. Los tipos celulares, según sus propiedades morfológicas y farmacológicas, se presentan en la tabla 1.

Tabla 1

Propiedades morfológicas y farmacológicas de las neuronas estriatales

| Propiedades morfológicas | Propiedades farmacológicas |
|---|---|
| - Espinosas (80%). Pequeñas, medianas y grandes. De proyección. | - Todas contienen GABA y la mayoría colocalizan encefalina, dinorfina, sustancia P, calbindina. |
| - No espinosas (20%). Interneuronas. Medianas. | - NADPH, somatostatina, NOS, NPY, CCK, parvalbúmina. |
| - Grandes | - Acetilcolina. |

GABA (ácido gamma amino butírico), NADPH (nicotiramida adenina dinucleótido fosfato-reducido), NOS (sintetasa del óxido nítrico), NPY (neuropéptido Y), CCK (colecistokinina).

La distribución subcelular en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Huntington es diferente de la normal. En la corteza cerebral, a veces se detectan acúmulos perinucleares densos de huntingtina, como si al núcleo le hubiera salido un grano, o en forma de acúmulos discretos en el nucleolo. También en el estriado de los pacientes la inmunotinción a huntingtina cambia a un patrón irregular, como en manchas de localización, sobre todo perinuclear. Disminuye la tinción difusa en el soma y las dendritas y aparecen inclusiones puntiformes en el núcleo.

Las inclusiones intranucleares son visibles en el cerebro de los ratones transgénicos que presentan mutaciones del gen de la huntingtina con expansiones de 115 a 156 repeticiones (14). Estas inclusiones aparecen antes que los

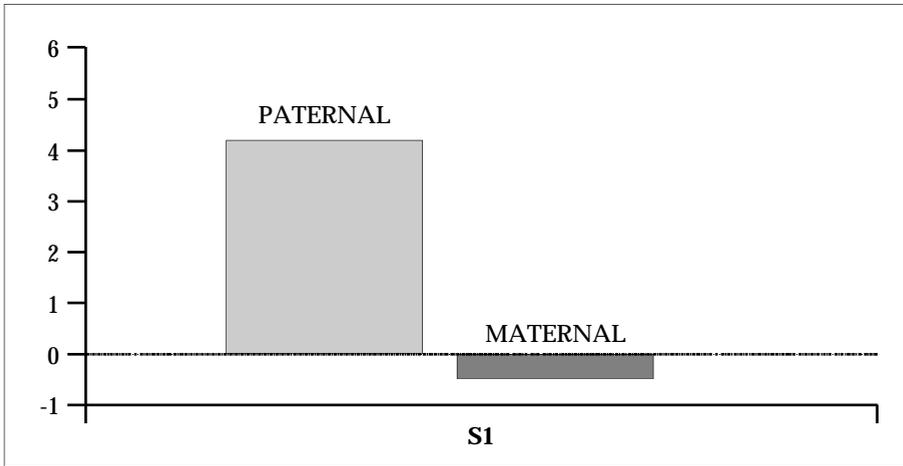


Figura 3
Inestabilidad genética

animales desarrollen síntomas clínicos, por lo que se ha pensado que podrían desempeñar un papel de mecanismo productor de la degeneración neuronal, y no sólo un epifenómeno de la muerte de las neuronas.

Puesto que la mutación responsable de la enfermedad de Huntington no altera la transcripción del mRNA o la traducción de la proteína y puesto que la enfermedad no presenta un fenotipo más severo en homocigotos que en heterocigotos, se ha pensado que el mecanismo etiopatogénico podría estar relacionado con una ganancia de función. Cuando se vieron los acúmulos perinucleares, tanto en pacientes como en ratones transgénicos, se pensó que quizás la enfermedad pudiera deberse a un aumento de transcripción de un gen letal, aunque otras posibilidades no han sido descartadas. Por ejemplo, que la huntingtina mutada forme agregados anormales. De esto también existen evidencias. Los fragmentos de poliglutaminas de la huntingtina mutada tienen la propiedad de formar agregados parecidos a los depósitos de amiloide que ocurren en la enfermedad de Alzheimer o en las encefalopatías por priones (15), y en el cerebro de los ratones transgénicos con mutaciones expandidas en el rango de 115 a 156 poliglutaminas aparecen estructuras fibrilares similares a las del amiloide. Puesto que el tamaño de las expansiones observadas en pacientes con enfermedad de Huntington es mucho menor, es posible que las propiedades amiloidogénicas de las poliglutaminas no tengan una importancia definitiva en humanos y sí en animales de investigación.

Varias proteínas interactúan con la huntingtina. Una de ellas es la gliceraldehído-fosfato-deshidrogenasa (GADPH), enzima clave en el metabolismo energético (16). Si la huntingtina mutada inhibe la GADPH podría producir un trastorno del metabolismo energético, mecanismo plausible pero no demostrado, de muerte neuronal en la enfermedad de Huntington. Otras proteínas asociadas incluyen a la proteína asociada a la huntingtina (HAP1) y a las proteínas que interactúan con la huntingtina (HIP), hasta ahora dos proteínas, conocidas como HIP1 y HIP2 (17-20). La proteína HAP1 es una proteína rara, con escasa homología a cualquier proteína conocida y cuya función es desconocida. Hace poco se ha sabido que la HAP1 interactúa con otra proteína llamada "DUO", que tiene un dominio con un factor de intercambio de nucleótidos de guanina, estructura común a proteínas como la espectrina (21). De esto se deduce que a través de estas interacciones la huntingtina puede ejercer una función reguladora de la actividad vesicular. La proteína HIP2 desempeña una función de conjugación con la ubiquitina y, por tanto, juega un papel en el procesamiento de residuos de proteínas.

La función de la proteína HIP1 acaba de ser descubierta (22). Es una proteína proapoptótica a través de un mecanismo que incluye la activación de la caspasa 3. La huntingtina normal se une a la HIP1 e inhibe su efecto apoptótico. Nuevos datos que apoyan el papel proapoptótico de la huntingtina mutada se han obtenido con estudios de colocalización, en las inclusiones nucleares, de esta proteína con elementos que juegan un papel regulador de la transcripción, como el p53 y la proteína reguladora del elemento que responde al AMP cíclico (CBP), así como el factor de transcripción mSin3a. Según estos trabajos (23), el fragmento de huntingtina mutada correspondiente al exon 1 del gen, una región que incluye las poliglutaminas y una región adyacente rica en prolinas, reguladora de la transcripción de genes, interactúa con los elementos mencionados p53, CBP y mSin3a *in vitro* y forma los agregados intranucleares. El p53 es un factor decisivo para la replicación, diferenciación o apoptosis de las células, y los otros elementos juegan papeles fundamentales en la expresión de genes. La CBP desaparece de su localización nuclear típica y se deposita en los agregados de poliglutamina no sólo en la enfermedad de Huntington, sino en la atrofia dentato pálido luisiana (DRPLA), de modo que ese mecanismo patogénico puede ser común a huntingtina y atrofina (24). La huntingtina activa también a otros factores de transcripción, como el CA150, un péptido que contiene una repetición (glutamina-alanina)₃₈, péptido que se encuentra muy aumentado en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Huntington (25). De modo que el papel tóxico de la huntingtina mutada parece que puede deberse a dos mecanismos fundamentales: la alteración del funcionamiento de algunas proteínas antia-

proptóticas y el depósito celular con alteración de la función de algunas de estas proteínas. Este efecto proapoptótico de la huntingtina se refuerza por algún estudio reciente (26) que muestra que en ratones transgénicos los depósitos intranucleares de huntingtina se asocian a activación de la caspasa 3 y a liberación del citocromo 3 por las mitocondrias, y que estos cambios se deben a activación de la caspasa 1, que a su vez activa a la caspasa 3.

5.b) Mecanismos de selectividad neuronal en la enfermedad de Huntington

Hemos dicho más arriba que en la enfermedad de Huntington existe una lesión más amplia que la del estriado, pero es evidente que hay un gradiente lesional que depende del tamaño de la expansión. El estudio de las características bioquímicas y farmacológicas de las células más afectadas puede darnos pistas sobre el mecanismo de la lesión.

El tipo de neurotransmisor puede jugar un papel. Las neuronas que expresan NADPH diaforasa, muy dañadas en la enfermedad de Huntington, producen óxido nítrico (NO). La proteína HAP1 está presente en esas neuronas y es activada por las poliglutaminas y, a su vez, estimula la producción de NO.

Otro aspecto importante es el tipo de aferencias que reciben las células estriatales. Estas se resumen en la tabla 2.

Tabla 2

Aferencias dopaminérgicas y glutamatérgicas a las neuronas estriatales

| | |
|--------------------------------------|--|
| Dopamina. Sistema nigroestriatal. | Receptores postsinápticos en neuronas espinosas D1 (directo) y D2 (indirecto). Receptores presinápticos en terminales DA y Glu. |
| Glutamato: Sistema corticoestriatal. | Receptores de glutamato dependientes de voltaje: NMDA, AMPA y KA. 5 R NMDA, 1 y 2B en neuronas espinosas, 2D en no espinosas. 3 R AMPA, 1 en no espinosas. Receptores metabotrópicos: 3 R mGlu, 1 facilitador, 2 y 3 inhibidor. |

Desde hace muchos años se sospecha que la transmisión excitatoria juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad de Huntington. Los primeros modelos experimentales que se crearon que reproducen razonablemente la patología y los hallazgos bioquímicos de la enfermedad de Huntington con-

sistían en la inyección intraestriatal de aminoácidos neurotóxicos, ácido Káinic (27) y quinolínic (28). Estos efectos tóxicos mejoraban con la decorticación, es decir con la supresión de las aferencias corticales glutamatérgicas al estriado (29). Un estudio reciente realizado en ratones transgénicos brinda una explicación a estos datos. La huntingtina mutada se acumula preferentemente en las neuronas más afectas y sus inclusiones impiden la recaptación del glutamato, por lo que estas neuronas estarían especialmente expuestas (30).

Esto nos lleva a un punto clave de nuestra discusión. ¿Cuál es el papel fisiológico de la huntingtina? Este papel ha sido estudiado recientemente en ratones con mutaciones que anulan (knock outs) el gen del huntingtina. En células troncales embrionarias de estos animales se ha descubierto que la huntingtina es una proteína reguladora y regulada por el hierro que juega un papel fundamental en el funcionamiento de seis organelos subcelulares: el nucleolo, el sistema nuclear de transcripción, las mitocondrias, el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi y los endosomas de reciclamiento (31). Precisamente el trastorno de función mitocondrial nos lleva al segundo modelo experimental de enfermedad de Huntington, la administración sistémica o intraestriatal de ácido 3-nitropropiónico, un inhibidor del complejo 2 de la cadena respiratoria mitocondrial (32).

De este modo hemos llegado a la triada letal de la neurodegeneración: a) exceso de radicales libres, vía producción de NO a través de una hiperactivada NADPH diáforasa, b) exceso de excitación neuronal debido al trastorno del procesamiento de glutamato, mediante anomalías del transporte vesicular, y c) trastorno de la función mitocondrial. A todos estos trastornos conduce el efecto de la proteína mutada, pero nos interesa saber algo más: cuál es el efecto de la huntingtina normal y si existen otras sustancias intracelulares que puedan ejercer algún papel neuroprotector contra la huntingtina mutada.

El papel de la huntingtina normal, como hemos dicho, es parcialmente desconocido, aunque clave para la función de algunos orgánulos intracelulares. Los ratones nulizigos para huntingtina presentan letalidad embrionaria precoz (33), lo que ha impedido el estudio de la función de esta proteína in vivo. En fechas recientes se ha resuelto el problema técnico con la creación de un modelo de ratón condicional nulo para huntingtina, en el que los animales expresan cifras normales de esta proteína hasta fechas como el día 15 embrionario o 5 postnatal (34). Estos animales nacen normalmente, pero a los dos meses de vida presentan disminución de peso y a los diez meses de vida presentan un síndrome acinéptico con temblor. Durante su período de vida adulta presentan una pérdida de huntingtina de 80-90%. El cuadro se acompaña de atrofia de los lóbulos frontales y el córtex entorrinal. Los ratones hemizigotos para huntingtina, es decir aquellos en los que se ha anulado

el gen en uno de los cromosomas, presentan también degeneración neuronal en los ganglios basales durante la edad adulta (35), lo que sugiere que los niveles de proteína son importantes para el mantenimiento de determinadas funciones celulares. In vitro se ha confirmado que la huntingtina natural tiene propiedades antiapoptóticas (36) y, más recientemente, que la forma natural protege de la toxicidad de la proteína mutada (37). De modo que en la muerte neuronal que ocurre en la enfermedad de Huntington a los efectos “tóxicos” de la proteína mutada hay que sumar la deficiencia de neuroprotección por la pérdida del 50% de la proteína natural.

Otras proteínas influyen en los efectos de la huntingtina. La alfa-sinucleína promueve su agregación (38) y algunas chaperonas inhiben la agregación y la toxicidad de la huntingtina en ratón (39) y en *Drosophila* (40). También inhiben la agregación los anticuerpos intracelulares de cadena única o intrabodies (41) y una serie de moléculas pequeñas, como el rojo Congo, la tioflavina S y otros (42). A partir de todas estas informaciones pueden derivarse estrategias útiles para el tratamiento.

6. Tratamiento

No existe curación para la enfermedad de Huntington, pero esto no significa que no haya tratamiento. El tratamiento debe subdividirse en los siguientes tipos:

6.a) Consejo genético

La enfermedad de Huntington es un proceso hereditario atribuible a una mutación inestable de transmisión autosómica dominante y con una frecuencia muy baja de aparición de novo. Esto conlleva que la inmensa mayoría de pacientes huntingtonianos son hijos de personas afectas, salvo dos excepciones, los de los pacientes con una mutación de novo, rarísimos, o los hijos de padres fallecidos antes de los síntomas. Por tanto, puede evitarse la propagación vertical de la enfermedad a nuevas generaciones si se realiza el adecuado consejo genético.

Las personas afectas pueden evitar la transmisión de la enfermedad a su descendencia de varias maneras. Una forma es la evitación de la descendencia y su sustitución por la adopción, en caso necesario. Otra alternativa es el diagnóstico prenatal, que puede practicarse durante las primeras diez semanas del embarazo. Tras el diagnóstico de la presencia o ausencia de una

mutación, y su tamaño correspondiente, en el gen de la huntingtina puede obrarse en conciencia continuando con la gestación o poniendo término a ella. Por último, puede procederse a fertilización in vitro con embriones fecundados con gametos sanos que son implantados posteriormente.

El consejo genético y las alternativas terapéuticas que ofrece no pueden ser trivializadas, sino que deben realizarse de acuerdo con las normas éticas internacionales (43).

6.b) Tratamiento sintomático

Muchos de los síntomas que ocurren en la enfermedad de Huntington son tratables y mejorables, al menos durante parte de la enfermedad. La tabla 3 ofrece un resumen de estos posibles tratamientos.

Tabla 3
Tratamiento sintomático de la enfermedad de Huntington

| Síntomas | Tratamiento |
|-----------------------|--|
| Insomnio | Benzodicepinas Melatonina en fase de investigación |
| Depresión | Inhibidores de la recaptación de serotonina |
| Agitación-agresividad | Benzodicepinas, carbamacepina, si es necesario neurolépticos atípicos (clozapina, olanzapina y risperidona) |
| Abuso sexual | Castración farmacológica con inhibidores de LH-RH |
| Conductas psicóticas | Neurolépticos atípicos (clozapina, olanzapina y risperidona) |
| Desnutrición | Suplementos dietéticos hipercalóricos Alimentación a través de gastrostomía parenteral |
| Corea | Si es leve, no tratar. Moderada o severa, tratar con tetrabenazina, antagonistas del calcio o neurolépticos atípicos |
| Distonía focal | Toxina botulínica |
| Acinesia espontánea | Agonistas dopaminérgicos |

Existen dudas sobre si los pacientes con enfermedad de Huntington mejoran desde el punto de vista cognitivo con tratamiento con inhibidores de las colinesterasas. Los estudios que existen son demasiado preliminares. La ataxia no responde a tratamiento farmacológico. Sobre todo hay que evitar dos errores muy frecuentes que se cometen con estos pacientes: el tratamiento injustificado con neurolépticos típicos, que tiene el riesgo de producir sín-

dromes acinéticos y síndromes disquinéticos tardíos, y el aislamiento social y la no estimulación social, que en ocasiones se debe a las limitaciones de la atención que pueden prestar las familias y otras al aislamiento de los pacientes por la sociedad en respuesta a conductas delictivas.

6.c) Tratamiento preventivo

Tiene como objetivo disminuir la evolución y agresividad del proceso patológico y enlentecer la progresión de la enfermedad. Hasta la fecha se han planteado estrategias de inhibición de la transmisión excitatoria o de la reducción de radicales libres. La información disponible es más sólida en lo que se refiere a estudios experimentales que clínicos. En relación con los estudios clínicos, un ensayo realizado con lamotrigina no consiguió demostrar una diferencia significativa entre el grupo tratado con placebo y con fármaco activo, pero el número de pacientes utilizado fue pequeño, el tiempo de evolución corto y hubo tendencias a favor de la lamotrigina (44). El riluzole, otro inhibidor de la transmisión excitatoria, ha sido utilizado con éxito en modelos de lesión estriatal por ácido quinolínico (45). Actualmente se desarrolla un gran ensayo multicéntrico europeo cuyos primeros resultados estarán disponibles a finales del año 2002. En los Estados Unidos se ha desarrollado un ensayo con coenzima q10, un cofactor del complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial (46). En relación con los compuestos antioxidantes se han utilizados varios sin resultados. En el momento actual se considera que la melatonina podría ser un candidato (47), puesto que este compuesto tiene un efecto protector contra el ácido quinolínico (48).

6.d) Neurorecuperación

Factores tróficos y trasplantes. Existen algunos datos prometedores sobre el uso de factores tróficos en modelos experimentales de enfermedad de Huntington. El factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) y las neurotrofinas 4/5 (NT4/5) mejoran las lesiones inducidas por ácido quinolínico (49, 50), y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) mejora las lesiones de las células nigricas producidas por lesiones excitotóxicas estriopalidales (51) en ratas. El trasplante estriatal con células de riñón modificadas genéticamente para que produzcan factor neurotrófico ciliar (CNTF) previene las lesiones inducidas por el ácido quinolínico en el cerebro de los monos (52).

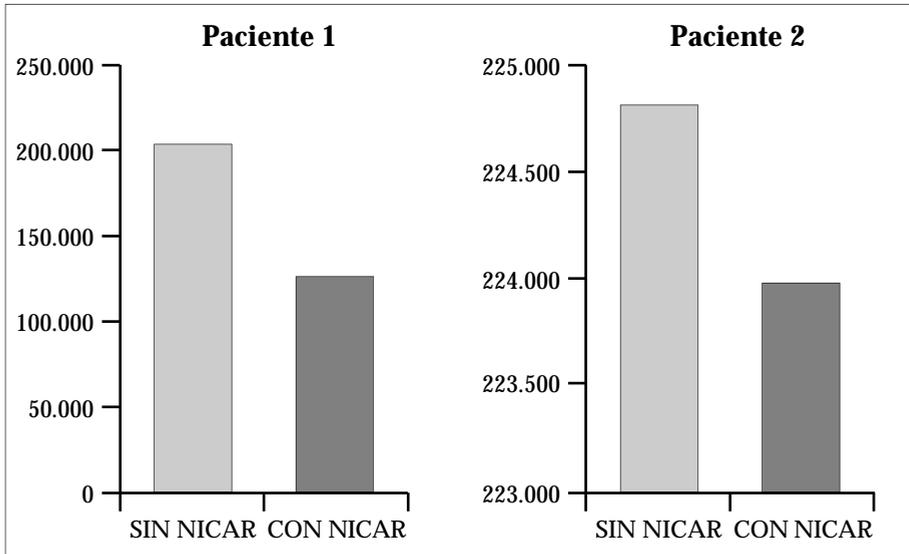


Figura 4

Cuantificación de movimiento en 24 horas en dos pacientes con EH antes y después de tratamiento con nifedipina

Las ratas trasplantadas en el estriado con células troncales, estimuladas por factor de crecimiento epidérmico (EGF), que son capaces de producir factor de crecimiento nervioso (NGF), son resistentes a las lesiones producidas por el ácido quinolínico (53), y también se ha demostrado que los roedores trasplantados con células troncales productoras de neurotrofinas resisten a los agentes excitotóxicos (54).

En relación con el trasplante de células estriatales sustitutivas existen problemas de supervivencia y de integración en los circuitos motores del estriado. La supervivencia de las células implantadas mejora con inhibidores de las caspasas (55). Los problemas del trasplante de células embrionarias de primordio de vesícula telencefálica han sido estudiados en primates (56). En pacientes con enfermedad de Huntington se ha realizado un pequeño número de trasplantes con estriado fetal, con buena tolerancia (57) y con modestos signos de recuperación clínica (58). Los trasplantes en la enfermedad de Huntington, sin embargo, se encuentran en una fase de investigación y no puede recomendarse su práctica generalizada a los pacientes.

En conclusión, la enfermedad de Huntington se ha convertido, 130 años después de la descripción que la hizo famosa, en algo más que una curiosidad médica. Es un tema de graves repercusiones para los pacientes y sus

familias. Desde el punto de vista científico, constituye el modelo de una serie de enfermedades caracterizadas por repeticiones inestables de tripletes CAG que condicionan cadenas de poliglutaminas que interfieren con la función neuronal. Esta enfermedad puede suponer una oportunidad para conocer mejor el funcionamiento y el papel de muchas proteínas en el sistema nervioso y la función que desempeñan en muchas estructuras subcelulares. Tras los avances recientes en el conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad, nos hallamos involucrados plenamente en la búsqueda de un tratamiento eficaz de la misma. La educación social y el consejo genético podrían hacer desaparecer esta enfermedad en el plazo de una generación.

Bibliografía

1. Huntington G. *On chorea*. Med. Surg. Reporter, 1872; 26:317-321.
2. Bruyn G.W. y Went L.N. *Huntington's chorea*. *Handbook of clinical neurology*, 5 (49). "Extrapramidal disorders". Ed. Vinken P.J., Bruyn G.W., Klawans H.L., 1986; pp. 267-297.
3. García Ruiz P., Del Barrio A., Barroso T., et al. *Huntington's disease: a multidisciplinary study*. *European J of Neurol*, 1995; 2:1-6.
4. García Ruiz P.J., Mena M.A., Sánchez Bernardos V., et al. *Cerebrospinal fluid homovanillic acid is reduced in untreated Huntington's disease*. *Clinical Neuropharmacol*, 1995; 18:58-63.
5. Bohenen N.L., Koeppe R.A., Meyer P., et al. *Decreased striatal monoaminergic terminals in Huntington disease*. *Neurology*, 2000; 54:1753-1759.
6. De Yébenes J.G., Calandre L., Díaz E. *Improvement of Huntington's chorea with low dosis of dopamine agonists*. En: "Huntington's chorea: 1972-1978". Ed. Chase T., Wexler N., Barbeau A. *Advances in Neurol*, 2. Raven Press, New York, 1979; pp. 759-763.
7. Vonsattel J.P., Myers R.H., Stevens T.J., et al. *Neuropathologic classification of Huntington's disease*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1985; 34:1237-1240.
8. Vonsattel J.P. y DiFiglia M. *Huntington's disease*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998; 57:369-384.
9. Ribacoba Montero R., Arenas Barbero J., García de Yébenes J. *Déficit de complejo I en la enfermedad de Huntington juvenil*. *Neurología*, 1996; 11:420.
10. The Huntingtons disease collaborative research group. *A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable*. *Cell*, 1993; 72:971-83.
11. Benítez J., Fernández E., García Ruiz P., et al. *Trinucleotide (CAG) repeat expansion in chromosomes of Spanish patients with Huntington's disease*. *Hum Genet*, 1994; 94:563-564.
12. Rubinsztein D.C., Leggo J., Chiano M., et al. *Genotypes at the GluR6 kainate receptor locus are associated with variation in the age of onset of Huntington disease*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997; 94:3872-6.
13. Sapp E., Schwarz C., Chase K., et al. *Huntington localization in brains of normal and Huntington's disease Patients*. *Annal of Neurol*, 1997; 42:604-612.

14. Davies S.W., Turmaine M., Cozens B.A., et al. *Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation.* Cell, 1997; 90:537-548.
15. Scherzinger E., Lurz R., Turmaine M., et al. *Huntingtin-encoded polyglutamine expansions form amyloid-like protein aggregates in vitro and in vivo.* Cell, 1997; 90:549-558.
16. Burke J.R., Enghild J.J., Martin M.E., et al. *Huntingtin and DRPLA proteins selectivity interact with the enzyme GADPH.* Nat Med, 1996; 2:347-350.
17. Li X-J., Chapp A.H., Nucifora F.C., et al. *A huntingtin associated protein enriched in brain with implications for pathology.* Nature, 1995; 378:398-402.
18. Kalchman M.A., Graham R.K., Xia G., et al. *Huntingtin is ubiquitinated and interacts with a specific ubiquitin-conjugating enzyme.* J. Biol. Chem, 1996; 271:19385-394.
19. Kalchman M.A., Koide H.B., McCutcheon K., et al. *HIP1, a human homologue of S. Cerevisiae Sla2p, interacts with membrane associated huntingtin in brain.* Nature Genet, 1997; 16:44-53.
20. Wanker E.E., Rovira C., Scherzinger E., et al. *HIP-1: a huntingtin interacting protein isolated by the yeast two hybrid system.* Hum Mol Genet, 1997; 6:487-495.
21. Colomer V., Engelender S., Sharp A.H., et al. *Huntingtin-associated protein 1 (HAP1) binds to a Trio-like polypeptide, with a rac 1 guanine nucleotide exchange factor domain.* Human Mol Genet, 1997; 6:1519-1525.
22. Hackam A.S., Yassa A.S., Singaraja R., et al. *Huntingtin interacting protein 1 induces apoptosis via a novel caspase-dependent death effector domain.* The J of Biol Chem, 2000; 275:41299-41308.
23. Steffan J.S., Kazantsev A., Spasic-Boskovic O., et al. *The Huntington's disease protein interacts with p53 and CREB-binding protein and represses transcription.* Proc Nat Acad of Sci, 2000; 97:6763-6768.
24. Nucifora F.C., Sasake M., Peters M.F., et al. *Interference by huntingtin and atrophin-1 with CBP-mediated transcription leading to cellular toxicity.* Science, 2001; 291:2423-2428.
25. Holbert S., D Nghien I., Kiechle T., et al. *The Gln-Ala repeat transcriptional activator CA 150 interacts with huntingtin: Neuropathologic and genetic evidence for a role in Huntington's disease pathogenesis.* Proc Nat Acad Sci USA, 2001; 98:1811-1816.
26. Li A-H., Lam S., Cheng A.L., Li X-J. *Intranuclear huntingtin increases the expression of caspase-1 and induces apoptosis.* Human Mol Genet, 2000; 9:2859-2867.
27. Coyle J.T., Swarcz R. *Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea.* Nature, 1976; 263:244-6.
28. Beal M.F., Kowall N.W., Ellison D.W., et al. *Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid.* Nature, 1986; 321:168-172.
29. Biziere K., Coyle J.T. *Effects of cortical ablation on the neurotoxicity and receptor binding of kainic acid in striatum.* J Neurosci Res, 1979; 4(5-6):383-98.
30. Li H., Li S-H., Johnston H., Shelbourne P.F., Li X-J. *Amino-terminal fragments of mutant huntingtin show selective accumulation in striatal neurons and synaptic toxicity.* Nat Genet, 2000; 25:385-389.
31. Hilditch-Maguire P., Trettel F., Passani L.A., et al. *Huntingtin: an iron regulated protein essential for nuclear and perinuclear organelles.* Hum Mol Genet, 2000; 9:2789-2797.
32. Beal M.F. *Huntington's disease, energy, and excitotoxicity.* Neurobiol Aging, 1994; 15:275-276.
33. Feero W., Hoffman E.P. *Huntington's disease. Their loss is our gain?* Curr Biol, 1995; 5:1229-1231.
34. Dragatsis I., Levine M.S., Zeitlin S. *Inactivation of the Hdh in the brain and testis results in progressive neurodegeneration and sterility in mice.* Nature Gen, 2000; 26:300-306.
35. O'Kusky J.R., Nasir J., Cicchetti P., et al. *Neuronal degeneration in the basal ganglia and loss of pallido-subthalamic synapses in mice with targeted disruption of the Huntington's disease gene.* Brain Res, 1999; 818:468-479.
36. Rigamonti D., Bauer J.H., De-Fraja C., et al. *Wild-type huntingtin protects from apoptosis upstream of caspase 3.* J Neurosci, 2000; 20:3705-3713.
37. Leavitt B.R., Guttman J.A., Hodgson J.G., et al. *Wild-type huntingtin reduces the cellular toxicity of mutant huntingtin in vivo.* Am J Hum Genet, 2001; 68:313-324.
38. Furlong R.A., Narain Y., Ranki J., et al. *Alfa-synuclein overexpression promotes aggregation of mutant huntingtin.* Biochem J, 2000; 346:577-581.

39. Jana N.R., Tanaka M., Wang G-H., Nukina N. *Polyglutamine length-dependent interaction of Hsp40 and Hsp70 family chaperones with truncated N-terminal huntingtin their role in suppression of aggregation and cellular toxicity.* Human Molecular Genetics, 2000; 9:2009-2018.
40. Chan H.Y.E., Warrick J.M., Gray-Board L., et al. *Mechanisms of chaperone suppression of polyglutamine disease: selectivity, synergy and modulation of protein solubility in Drosophila.* Human Molecular Genetics, 2000; 9:2811-2820.
41. Lecercf J.M., Shirley T.L., Zhu Q., et al. *Human single-chain Fv intrabodies counteract in situ huntingtin aggregation in cellular models of Huntington's disease.* Proc Natl Acad Sci USA, 2001; 98:4764-4769.
42. Heiser V., Scherzinger E., Boeddrich A., et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2000; 97:6739-6744.
43. Harper P.S., Soldan J., Tyler A. *Predictive tests in Huntington's disease.* En: "Huntington's disease". Ed. P.S. Harper. W.B. Saunders, Londres, 1996; pp. 395-424.
44. Kremer B., Clark C.M., Almqvist E.W., et al. *Influence of lamotrigine on progression of early Huntington disease.* Neurology, 1999; 53:1000-1011.
45. Mary V., Wahl F., Stuzman J.M. *Effect of riluzole on quinolinate-induced neuronal damage in rats: comparison with blockers of glutamatergic neurotransmission.* Neurosci Lett, 1995; 201:92-96.
46. Feigin A., Kiebertz K., Como P., et al. *Assessment of coenzyme Q10 tolerability in Huntington's disease.* Mov Disord, 1996; 11:321-3.
47. Reiter R.J., Cabrera J., Sainz R.M., et al. *Melatonin as a pharmacological agent against neuronal loss in experimental models of Huntington's disease, Alzheimer's disease and parkinsonism.* Ann N Y Acad Sci, 1999; 890:471-85.
48. Southgate G., Daya S. *Melatonin reduces quinolinic acid-induced lipid peroxidation in rat brain homogenate.* Metab Brain Dis, 1999; 14:165-171.
49. Araujo D.M., Hilt D.C. *Glial cell line-derived neurotrophic factor attenuates the excitotoxin-induced behavioral and neurochemical deficits in a rodent model of Huntington's disease.* Neuroscience, 1997; 81:1099-1110.
50. Alexi T., Venero J.L., Hefti F. *Protective effects of neurotrophin-4/5 and transforming growth factor-alpha on striatal neuronal phenotypic degeneration after excitotoxic lesioning with quinolinic acid.* Neuroscience, 1997; 78:73-86.
51. Volpe B.T., Wildmann J., Altar C.A. *Brain-derived neurotrophic factor prevents the loss of nigral neurons induced by excitotoxic striatal-pallidal lesions.* Neuroscience, 1998; 83:741-748.
52. Emerich D.F., Winn S.R., Hantraye P.M., Chen E.Y., Chu Y., McDermont P., Baetge E.E., Kordowe J.H. *Protective effect of encapsulated cells producing neurotrophic factor CNTF in a model of Huntington's disease.* Nature, 1997; 386:395-399.
53. Kordower J.H., Chen E.Y., Winkler C., et al. *Grafts of EGF-responsive neural stem cells derived from GFAP-hNGF transgenic mice: trophic and tropic effects in a rodent model of Huntington's disease.* J Comp Neurol, 1997; 387:96-113.
54. Martínez-Serrano A., Bjorklund A. *Protection of the neostriatum against excitotoxic damage by neurotrophin-producing, genetically modified neural stem cells.* J Neurosci, 1996; 16:4604-16.
55. Mundt-Petersen U., Petersen A., Emgard M., Dunnett S.B., Brundi P. *Caspase inhibition increases embryonic striatal graft survival.* Exp Neurol, 2000; 164:112-20.
56. Kendall A.L., Hantraye P., Palfi S. *Striatal tissue transplantation in non-human primates.* Prog Brain Res, 2000; 127:381-404.
57. Bachoud-Levi A., Bourdet C., Brugieres P., et al. *Safety and tolerability assessment of intrastriatal neural allografts in five patients with Huntington's disease.* Exp Neurol, 2000; 161:194-202.
58. Bachoud-Levi A.C., Remy P., Nguyen J., et al. *Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation.* Lancet, 2000; 356(9246):1975-9.

CAPÍTULO 6

ENFERMEDAD DE PARKINSON. PERSPECTIVAS

JOSÉ A. OBESO
M.C. RODRÍGUEZ-OROZ
I. ZAMARBIDE

*Area de Neurociencias
Clínica Universitaria y Facultad de Medicina
Universidad de Navarra*

I. Introducción

El tratamiento con levodopa no sólo ha aumentado la esperanza de vida de los pacientes con EP, asimilándola a la de la población normal, sino que también ha cambiado por completo su expresión semiológica (1). Actualmente resulta excepcional encontrar pacientes completamente invalidados (por ejemplo, en silla de ruedas o encamados), como ocurría hasta los años setenta, cuando los tratamientos resultaban poco eficaces. En contrapartida, cada vez es más frecuente asistir al desarrollo de otros signos clínicos no considerados previamente habituales en la EP, como el deterioro cognitivo, la alteración del equilibrio y la marcha, etc. El notable impacto causado por la levodopaterapia en la EP ha servido de estímulo durante cuatro décadas a un intenso trabajo investigador en el extenso campo de los ganglios basales, tanto desde el punto de vista básico como clínico. Esta profusa y extraordinariamente alta calidad de la investigación realizada alrededor de la EP ha provocado una gran expectativa en la comunidad neurocientífica y en la población general en cuanto a la posibilidad de alcanzar una curación del proceso neurodegenerativo subyacente. Sin embargo, es preciso reconocer las inmensas limitaciones que todavía existen sobre el origen de las enfermedades neurodegenerativas.

El carácter progresivo de la EP es actualmente el mayor reto terapéutico de esta enfermedad. Entre los aspectos de mayor relevancia actual pueden concretarse en: 1) Definir si el origen focal de la neurodegeneración es un proceso único y determinante de la evolución ulterior [“one hit hypothesis” (2)] o, si por el contrario, el proceso patológico está predeterminado a gene-

ralizarse porque se trata de una afectación múltiple pero disociada en el tiempo. 2) Reconocer cuáles son los factores de vulnerabilidad genética y los elementos descompensadores que ponen en marcha el proceso neurodegenerativo (3). Estas dos grandes áreas de trabajo se pueden dividir en un alto número de experimentos y preguntas. Entre éstas destacan en la actualidad las siguientes interrogantes:

1. Inicio focal y selectivo de la EP. ¿Dónde comienza el proceso neurodegenerativo?
2. Factores que ponen en marcha el proceso de muerte neuronal. ¿Existe una vía común cuyo bloqueo podría conducir a una estrategia neuroprotectora eficaz?
3. La progresión del proceso neurodegenerativo de la EP y la plétora de síntomas y signos no motores asociados. ¿Es un proceso en cascada a partir del déficit dopaminérgico o varios procesos en paralelo pero diferenciados temporalmente?
4. Las alteraciones del citoesqueleto neuronal y la formación de cuerpos de Lewy requiere mayor entendimiento. ¿Cuál es el significado de los cuerpos de Lewy? ¿Cuál es la importancia etiopatogénica de la mutación en el gen de la α -sinucleína? ¿Cuál es la importancia de la apoptosis en la degeneración de la SNc?

II. Etiopatogenia

a) Datos clínicos

La EP se caracteriza clínicamente por su inicio focal, afectando principalmente una extremidad, con formas de presentación diversas. Entre éstas destacan el temblor de reposo, la lentitud en la realización de actividades manuales, tales como escribir, batir huevos, coser, tocar instrumentos, etc.; arrastrar una pierna al andar y, con menor frecuencia, disminución de la expresión facial, hipofonía, disartria, espasmos distónicos de una extremidad, síntomas sensitivos como dolor o parestesias en un miembro o trastornos del estado de ánimo. El proceso neurodegenerativo que caracteriza a la enfermedad de Parkinson progresa lentamente. Se ha calculado un empeoramiento en unos cinco puntos de por año en la Escala Unificada de valoración clínica de esta enfermedad (UPDRS=Unified Parkinson Disease Rating Scale). Por ello, con independencia de la forma de comienzo, la inmensa mayoría de los pacientes presentan características clínicas muy similares, si se les examina completamente deprivados

de medicación, al cabo de diez o quince años de evolución de la enfermedad. Por ello es posible deducir, desde la perspectiva clínica, que la EP se inicia como consecuencia de un déficit dopaminérgico relativamente focal, responsable de los síntomas de comienzo, extendiéndose el proceso neurodegenerativo del sistema dopaminérgico hasta su generalización. Desde un punto de vista más cuantitativo, este proceso podría resumirse en una pérdida progresiva en la síntesis y disponibilidad de dopamina, cifrada en un 60% al inicio de la enfermedad, llegando hasta un 95% en los estadios finales.

El carácter progresivo de la EP se manifiesta no sólo en la generalización de los signos cardinales de la enfermedad (temblor de reposo, rigidez o acinesia), sino también en la aparición de fluctuaciones motoras y disquinesias en respuesta al tratamiento farmacológico, con la concomitante dificultad en encontrar un equilibrio terapéutico (1, 4, 5), y en la aparición, al cabo de 5-10 años de evolución, de otras manifestaciones neurológicas, entre las que destacan los trastornos de la marcha con desequilibrio, hipofonía y ronquera, sialorrea, estado depresivo, deterioro cognitivo, etc. Adicionalmente, pueden existir trastornos autonómicos en forma de hipotensión ortostática, estreñimiento, retraso en la evacuación gástrica o impotencia, que, aparte de representar una alta fuente de incapacidad, indican claramente la extensión del proceso patológico fuera de los límites de los ganglios basales y del sistema motor. Más importante aún es la aparición de alteraciones cognitivas y de complicaciones psiquiátricas, en forma de estado confusional, alucinaciones y delirio, prácticamente siempre asociadas a los fármacos dopaminérgicos, pero también la demencia cortical afecta al menos a un 30% de los pacientes de larga evolución.

En resumen, el perfil clínico de la EP ha cambiado en las últimas décadas con la introducción de la levodopa y otros fármacos de acción dopaminérgica, mejorando los signos cardinales de la enfermedad y normalizando la esperanza de vida. Sin embargo, la progresión de la enfermedad acaba provocando una respuesta farmacológica insatisfactoria y un deterioro del estado físico y mental en una elevada proporción de pacientes. El carácter progresivo del proceso neurodegenerativo es el principal factor asociado con este patrón evolutivo.

Merece una consideración especial la enfermedad de Parkinson de inicio joven, definida como aquella cuyos síntomas comienzan antes de los 45 años. Esta subpoblación tiene ciertas peculiaridades clínicas, farmacológicas y evolutivas respecto a la enfermedad de Parkinson de comienzo tardío, entre las más relevantes: predomina el síndrome rígido-acinético con baja frecuencia de temblor como síntoma inicial, los síntomas sensitivos tempranos en miembros o en la espalda y los síntomas autonómicos son frecuentes, así como la distonía focal de inicio (aunque también se presenta sobre todo en los períodos "off" en la enfermedad avanzada), y la difusión de los síntomas de un

hemicuerpo al otro es más rápida, por lo que la asimetría de los signos motores es menor al cabo de pocos años. La incidencia de deterioro cognitivo es menor y la demencia sólo se observa en etapas tardías de la enfermedad. Por otra parte, el desarrollo de fluctuaciones motoras y disquinesias es más frecuente y precoz tras el inicio del tratamiento con levodopa. En los últimos años se ha reconocido que una alta proporción de pacientes con EP de inicio joven (<30 años) tienen la mutación del gen parkina (6), y recientemente se ha encontrado un nuevo locus en el cromosoma 1p35-36 (7), conocido como parkina-6, en familias con EP de comienzo también joven (edad media, 38 años). En ambos casos, el patrón hereditario es autosómico recesivo, pero el fenotipo clínico es muy similar al de pacientes sin componente hereditario. El mismo planteamiento se puede hacer para la forma dominante asociada al gen de la alfasinucleína (7), cuya edad media de comienzo (46 años) está también claramente por debajo de la media de EP esporádica. Por tanto, la edad de comienzo de la enfermedad de Parkinson se convierte así en una variable de capital importancia en la aparición y evolución del proceso degenerativo.

b) Sustrato anatomopatológico

La EP puede definirse a nivel estructural por la pérdida neuronal de la SNc y la presencia de cuerpos de Lewy en las neuronas todavía presentes. A nivel macroscópico, el cerebro parkinsoniano muestra principalmente depigmentación de la SNc y del locus ceruleus. No existen anomalías llamativas a nivel cortical de la sustancia blanca ni de los ganglios basales. A nivel microscópico, la pérdida en la SNc es de al menos un 50% con respecto al cerebro normal (8). Aunque la EP tiene un inicio focal y conserva cierta asimetría clínica a lo largo de la evolución, el recuento celular no suele mostrar asimetría significativa en el número de neuronas entre ambas sustancias negras. La pérdida neuronal es preponderante a nivel de la región lateral y ventral de la SNc. Este patrón relativamente selectivo es diferente al observado durante el envejecimiento, donde se aprecia una pérdida preferente de la población de neuronas situadas en la zona medial. Por tanto, el proceso de muerte neuronal en la EP no puede considerarse simplemente una acentuación de la pérdida neuronal asociada al envejecimiento normal (8).

Los cuerpos de Lewy constituyen el principal marcador histopatológico de la EP, aunque, en realidad, es característico de otras tres entidades, cuales son la demencia con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Shy-Drager y la disfagia por cuerpos de Lewy, relacionados respectivamente con la presencia de estas inclusiones neuronales a nivel de la corteza, neuronas simpáticas de la

médula espinal y núcleo dorsal del vago. Concretamente en la EP, los cuerpos de Lewy aparecen diseminados en muchas estructuras del sistema nervioso, tales como los núcleos catecolaminérgicos del tronco encefálico (locus ceruleus y rafe), núcleo basal de Meynert (colinérgicos), núcleo pedúnculo pontino, hipotálamo, núcleo intermedio lateral de la médula espinal, etc. Los cuerpos de Lewy están compuestos por un elevado número de proteínas, entre las que destaca en la actualidad la α -sinucleína debido a la reciente constatación de familias con EP con mutación en el gen que codifica esta proteína. El hecho de que la mayor parte de las proteínas que forman los cuerpos de Lewy se encuentren fosforiladas y que la enzima superóxido dismutasa se encuentre presente dentro de los cuerpos sugiere la implicación de mecanismos oxidativos en su formación. La ausencia de la proteína tau en los cuerpos de Lewy aumenta la especificidad de estas inclusiones en relación con el origen de la EP, dada la importancia de la proteína tau en otras enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal o degeneración corticobasal. Sin embargo, al igual que ocurre con el resto de inclusiones intraneuronales en las enfermedades neurodegenerativas, la importancia etiopatogénica de los cuerpos de Lewy no está aclarada. En concreto, no se ha definido si representa neuronas en proceso de degeneración o se trata de una respuesta reactiva a un proceso tóxico, siendo por tanto un mecanismo de defensa intracelular.

c) Alteraciones bioquímicas y apoptosis

El proceso degenerativo de la EP se inicia aparentemente por la pérdida neuronal en la SNc y la consecuente reducción en la concentración dopaminérgica en la región dorsolateral del putamen. A medida que la enfermedad progresa, el déficit dopaminérgico abarca el estriado y la degeneración neuronal se extiende a otros núcleos y áreas cerebrales. Un aspecto fundamental en la perspectiva terapéutica de la EP consiste en elucidar las causas y mecanismos implicados en el origen de la pérdida selectiva y focal de neuronas dopaminérgicas en la SNc. El déficit inicial de dopamina conduce a un aumento compensatorio en la síntesis dopaminérgica en las neuronas remanentes, reflejado en el incremento del cociente ácido homovanílico/dopamina. Paralelamente, el metabolismo de la dopamina genera radicales libres y especies reactivas oxigenadas ("ROS"), lo cual, unido a la reducción en la SNc de varias enzimas peroxidativas, provoca un aumento en el estrés oxidativo y un exceso en la producción de radicales libres (9). En este sentido, cabe destacar la marcada reducción en los niveles de expresión de las enzimas glutatión y superóxido

dismutasa, así como un aumento en la concentración de hierro y de la peroxidación lipídica. Estos hallazgos pueden tener mayor importancia en el contexto de la probable existencia de un déficit mitocondrial en la EP (10). Así, se ha constatado una reducción media del 37% en la actividad del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial en la SNc, alteración relativamente específica y no presente en otros procesos neurodegenerativos frecuentes (10).

Una de las alteraciones principales en la puesta en marcha de la apoptosis durante la fase efectora es la reducción del potencial de membrana mitocondrial, fenómeno que ocurre unas 3-6 horas antes de la fragmentación de DNA nuclear y en paralelo con un aumento en la concentración de calcio intramitocondrial. El potencial de membrana mitocondrial (-150 mV) se mantiene dentro del rango normal gracias a la actividad de los complejos I, III y IV de la cadena mitocondrial que activan la bomba de protones hacia el citoplasma generando un gradiente iónico. Un defecto en la producción energética conduce secundariamente a una caída del potencial de membrana que, cuando alcanza valores de aproximadamente -60 mV, provoca la apertura del “poro de permeabilidad transicional” (PTP) y, en consecuencia, la liberación hacia el citoplasma de un alto número de moléculas de pequeño tamaño que actúan como señales proapoptóticas. Paralelamente, dicho aumento en la permeabilidad de la membrana o apertura del poro mitocondrial da lugar a la salida al citoplasma de agentes oxidativos (ROS), que aceleran la generación de radicales libres y la peroxidación lipídica, provocando finalmente la condensación cromatinica y el arrugamiento celular

El problema principal con la apoptosis y el proceso neurodegenerativo de la EP es que no parece probable que este sea el principal mecanismo de muerte neuronal, por lo que su papel sería secundario.

d) Cambios metabólicos y excitotoxicidad

El déficit dopaminérgico provoca una serie de modificaciones en los procesos de excitación-inhibición de los ganglios basales que producen un aumento excesivo en la actividad del núcleo subtalámico (NST) y su proyección glutamatérgica excitadora, principalmente al globo pálido externo, globo pálido interno, sustancia negra pars reticulata y sustancia negra pars compacta (11). La hiperactividad del núcleo subtalámico y el consecuente aumento en la actividad inhibitoria eferente desde el globo pálido interno y sustancia negra reticulata, que provoca una hipoactividad de las proyecciones motoras tálamo-cortical y del tronco encefálico, es la característica fisiopatológica principal del estado parkinsoniano (12). Esta afirmación descansa en numerosos hallazgos experimentales,

demostrando la existencia de aumento en la actividad mitocondrial y enzimática del núcleo subtalámico, registro de la actividad neuronal y mejoría muy significativa en los síntomas motores en monos con parkinsonismo inducido por MPTP tras lesión del núcleo subtalámico. Sin embargo, los mecanismos intermedios que median el aumento en la actividad neuronal del núcleo subtalámico como consecuencia del déficit dopaminérgico no están del todo aclarados (12). El modelo original de la organización funcional y fisiopatología de los ganglios basales (13) sugirió que la pérdida del tono dopaminérgico sobre el estriado provocaba un estado de hipoactividad del globo pálido externo que, a su vez, conllevaba a la desinhibición del núcleo subtalámico. Recientemente, sin embargo, se ha mostrado que la hiperactividad del núcleo subtalámico precede la pérdida de terminales dopaminérgicas en el estriado y, sobre todo, los cambios en la actividad neuronal del globo pálido externo. Por ello, está cobrando creciente interés el estudio del control dopaminérgico directo del globo pálido y del núcleo subtalámico, así como otras fuentes de excitación al núcleo subtalámico, tales como el complejo parafascicular-centro mediano del tálamo o el núcleo pedúnculo pontino del tronco encefálico (14).

La importancia del estado de hiperactividad del núcleo subtalámico radica principalmente en la presencia de una proyección glutamatérgica a la SNC, así como al área ventrosegmental que podría contribuir o de hecho jugar un importante papel en el proceso neurodegenerativo de la EP. A diferencia de otras enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis lateral amiotrófica, en las que también se ha sugerido la participación del ácido glutámico en el origen del proceso neurodegenerativo a través de un mecanismo de excitotoxicidad, la EP es la única entidad en la cual existe de hecho una hiperactividad glutamatérgica y una base anatomofuncional que sustenta la alta posibilidad de un papel etiopatogénico de este mecanismo (15). Si así fuese, sería posible reducir la evolución progresiva de la EP bloqueando el exceso de actividad glutamatérgica del NST, bien por métodos farmacológicos o quirúrgicos.

III. Origen de la enfermedad de Parkinson

Durante décadas, desde el descubrimiento de la base patológica y neuroquímica de la EP, se ha intentado entender su etiopatogenia a través de un único mecanismo, implicándose sucesiva e incluso reiteradamente un origen infeccioso, metabólico, tóxico o genético, dependiendo de las ideas imperantes en cada momento. Sin embargo, es mucho más probable que el origen de la EP sea multifactorial. El amplio espectro experimental y clínico de factores

y causas que provocan degeneración de la SNc así lo indica. Por ejemplo, es posible provocar una pérdida relativamente selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la región dorsolateral de la SNc mediante la administración de 6-hidroxi-dopamina intraventricular en la rata (16), tras la administración sistémica de la neurotoxina MPTP (17) y en pacientes con una mutación exclusiva del gen que codifica la α -sinucleína o parkina (7, 18). En la actualidad, se involucran un amplio número de factores etiopatogénicos en la EP. Entre éstos destacan: la susceptibilidad genética, disfunción mitocondrial, alteraciones de la glía y su capacidad neuroprotectora, aumento del estrés oxidativo y acumulación de hierro, aumento en la formación de productos glicosilados terminales, excitotoxicidad y tóxicos ambientales. Entender cuáles de estos y otros muchos factores y mecanismos son primarios al inicio de la enfermedad o secundarios al proceso de muerte neuronal es un reto de la máxima actualidad, importancia y urgencia.

La importancia de los **factores genéticos** en el origen de la EP ha aumentado espectacularmente en los últimos años (Tabla 1), principalmente a partir de la descripción de dos mutaciones para el gen de la proteína α -sinucleína en el cromosoma 4 (18), asociadas a la enfermedad de Parkinson de presentación familiar con transmisión autosómica dominante, con inicio precoz en la segunda década de la vida y rápida progresión. Posteriormente, se identificaron mutaciones en el gen parkin, que codifica una proteína semejante a la ubiquitina, localizado en el cromosoma 6 en familias con parkinsonismo juvenil autosómico recesivo en Japón (6) y, más recientemente, en el cromosoma 1 en Italia (7). Otras mutaciones asociadas con EP familiar son la localizada en el cromosoma 2 (parkin 3) y en el cromosoma 4 (parkin 4) también en familias con PD autosómica dominante. Si bien algunas de estas familias presentan un cuadro clínico que sobrepasa los límites clínicos de la EP, existen otras en las que el fenotipo de los pacientes es indistinguible de una EP idiopática (19, 20). Es altamente probable que se sigan descubriendo mutaciones asociadas a EP con claro componente familiar, pero el verdadero reto en este sentido consiste en concretar y entender cuáles son los factores de susceptibilidad genética presentes en la mayoría de pacientes con EP (21) y cómo se transmiten. En este sentido, debe destacarse la posibilidad de que la mayor parte de mutaciones estén probablemente relacionadas con el sistema de degradación proteica asociado a ubiquitina (22). En la actualidad se lleva a cabo un intenso trabajo de investigación dirigido a demostrar que defectos en este sistema conducen a la agregación proteica que da lugar a los cuerpos de Lewy y, en último término, a la muerte neuronal. Un trabajo reciente, demostrando la presencia de cuerpos de Lewy en un paciente con una nueva delección del gen parkin, apoya esta posibilidad (23).

Tabla 1
Mutaciones genéticas específicas en parkinsonismos

| Denominación | Locus | Gen | Herencia | Fenotipo | Cuerpos de Lewy |
|---------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------|--|-----------------|
| PARK1 | 4q21-q23 | α -sinucleína | Autosómica dominante | EP típica Comienzo joven Progresión rápida | Sí |
| PARK2 | 6q25.2-q27 | Parkin | Autosómica recesiva | Comienzo juvenil Progresión lenta Distonía/benef. sueño | No |
| PARK3 | 2p13 | Desconocido | Autosómica dominante | EP típica Comienzo variable Progresión lenta | Sí |
| PARK4 | 4p15 | Desconocido | Autosómica dominante | EP/TE/demencia | Sí |
| PARK5 | 4p14-15.1 | UCH-L1 | Autosómica dominante | EP típica/temblor escaso Comienzo joven Progresión rápida | Sí |
| PARK6 | 1p35-36 | Desconocido | Autosómica recesiva | EP típica Comienzo joven Progresión lenta/benigna | ? |
| PARK7 | 1p35-36 | Desconocido | Autosómica recesiva | Comienzo joven Progresión lenta | ? |
| Distonía-parkinsonismo | Xq13.1 | Desconocido | Ligada al X | Comienzo joven Progresión lenta Distonía | No |
| Demencia FT-parkinsonismo | 17q21-22 | Tau | Autosómica dominante | Demencia FT Progresión rápida parkinsonismo/distonía Signos piramidales | No |
| SCA2 | 12q23-q24.1 | SCA2 | Autosómica dominante (aparente) | EP típica/ataxia parálisis supranuclear mirada | ? |
| SCA3 | 14q32.1 | SCA3 | Autosómica dominante (aparente) | EP típica | ? |

EP: enfermedad de Parkinson, TE: temblor esencial, FT: frontotemporal, SCA: ataxia espinocerebelosa.

Para entender el origen de la EP en la mayoría de pacientes, en quienes el componente genético probablemente es un factor predisponente pero no desencadenante, consideramos muy importante retomar el papel de los mecanismos excitotóxicos. En este contexto también tiene especial interés la existencia de lesión de SNc en pacientes con enfermedad mitocondrial. Recientemente se ha descrito una familia con pérdida neuronal en la sustancia

negra, en la SNc y con parkinsonismo como principal manifestación clínica secundaria a un intenso déficit del complejo III mitocondrial asociado con una mutación en uno de los genes que codifica la síntesis de la enzima citocromo C mitocondrial (24). El defecto en la producción de energía celular como consecuencia de un déficit en el complejo I, y quizá también III, mitocondrial podría considerarse uno de los procesos iniciales en la concatenación de alteraciones que conducen a la muerte neuronal en la EP. En el estado parkinsoniano hay un aumento en la generación de radicales libres que inicialmente se explicó en relación con los mecanismos compensatorios del metabolismo dopaminérgico. Sin embargo, un factor más determinante de esta situación de estrés oxidativo incrementado consiste en el exceso de actividad excitatoria glutamatérgica procedente del núcleo subtalámico que caracteriza el estado parkinsoniano (11-13). Así, existe una correlación lineal entre actividad glutamatérgica y consumo de glucosa celular, por lo que es fácil predecir que en la EP el déficit de dopamina produce, mediante el incremento en la excitación glutamatérgica, un estado de mayor demanda energética en las neuronas de la SNc. Es posible postular que la combinación de déficit en la producción de energía, secundario a la disfunción mitocondrial probablemente heredada y de hiperactividad glutamatérgica vía núcleo subtalámico, se combina para provocar una serie de anormalidades, tales como aumento del estrés oxidativo, fallo en la bomba de protones mitocondrial, incremento en la entrada de calcio intracelular, etc., que provocaría finalmente la muerte neuronal, probablemente por apoptosis. Varios trabajos recientes apoyan los aspectos fundamentales de esta hipótesis. Así, se ha demostrado que la administración de las toxinas mitocondriales rotenone o 3-NPP (ácido 3-nitropropiónico) provocan daño selectivo de la SNc, que es significativamente reducido cuando la administración está precedida por una lesión o bloqueo de la actividad glutamatérgica del núcleo subtalámico (25,26). También recientemente se ha descrito un aumento en la expresión de derivados nitrogenados unidos a la α -sinucleína dentro de los cuerpos de Lewy de pacientes con EP (27). Esta observación supone un nexo directo entre el aumento en el estrés oxidativo y la formación de cuerpos de inclusión intraneuronal, por lo que resulta de capital importancia en el esquema etiopatogénico aquí propuesto. Finalmente, un estudio epidemiológico reciente sugiere un componente maternal muy importante en el origen de la EP que podría explicarse a través de alteraciones ambientales que causaran secundariamente modificaciones en el genoma mitocondrial materno (28).

Respecto a los factores ambientales, varios estudios epidemiológicos han descrito algunos factores que se creen asociados con mayor riesgo de padecer enfermedad de Parkinson (29); sin embargo, es preciso tener en

cuenta algunos posible errores en los mismos, como problemas de diseño, dificultad para la recogida de datos, mala clasificación de la exposición al factor, tiempo transcurrido desde la misma, superposición de factores potenciales, lo que lleva a un análisis erróneo o complicado de los mismos, etc. Entre las toxinas específicas capaces de inducir un cuadro parkinsoniano se conocen el cianuro, cobre, aluminio, monóxido de carbono y manganeso, aunque el cuadro clínico no es totalmente superponible al de la EP. Por otra parte, es bien conocido como la ingestión de MPTP, un derivado heroínico utilizado por un grupo de drogadictos en California en los años ochenta, produce un cuadro clínico y una lesión de SNc similar al de la EP, salvo por la ausencia de cuerpos de Lewy (30). Por el contrario, a los agentes tóxicos capaces de producir lesión neuronal relativamente específica de la SNc, es importante el dato actualmente contrastado de menor incidencia de EP entre la población de fumadores (31). Esta observación no se puede explicar únicamente por la mayor mortalidad en la población de fumadores y sugiere algún efecto protector del tabaco y/o factores genéticamente determinados relacionados con el hábito de fumar y la menor vulnerabilidad de la SN.

En algún momento, la asociación del parkinsonismo con la encefalitis letárgica hizo pensar que todos los parkinsonismos podían tener una causa infecciosa. Actualmente, persiste la asociación entre algunos procesos infecciosos, incluidos los que ocurren intraútero, y el riesgo de padecer EP (32).

Conclusiones

Los datos disponibles indican claramente que las neuronas de la SN pars compacta tienen una especial vulnerabilidad a diferentes agentes patógenos, tanto externos como endógenos. Debe admitirse que cualquier hipótesis unicista para explicar el origen de la EP está probablemente condenada al fracaso. Toda la evidencia acumulada hasta la actualidad sugiere la existencia de múltiples mecanismos patológicos y numerosos factores etiopatogénicos en el origen de la EP. Es probable que el cuadro clínico que actualmente se reconoce como característico de la EP consista en realidad en la expresión de un conjunto de procesos y situaciones causales diferentes. Estas podrían abarcar un espectro tan amplio como una simple mutación (por ejemplo, α -sinucleína) hasta factores puramente tóxico-ambientales (por ejemplo, MPTP), pasando por el amplísimo y mayoritario número de pacientes en los que, sobre una base hereditaria, aparecen factores precipitantes tan variados como infecciones, metabolopatías, tóxicos, lesiones vasculares, etc.

La posibilidad, cierta y cercana para las neurociencias actuales, de vencer el proceso neurodegenerativo de la EP requiere descubrir dos aspectos fundamentales: 1) Entender las razones de la vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas, específicamente las de la región ventrolateral de la SNc, y las consecuencias iniciales de su pérdida. 2) Definir los mecanismos implicados en la extensión del proceso neurodegenerativo hacia otras regiones del cerebro. En definitiva, el reto actual se resume en la pregunta, ¿por dónde comienza y cómo se extiende la muerte neuronal en la EP? La capacidad neurocientífica de esta primera década del siglo XXI seguramente dará respuesta a esta interrogante fundamental, sobre la que se basará el proceso de curación definitiva de la EP.

Referencias

1. Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Lera G. *Evolución de la enfermedad de Parkinson. Problemas actuales*. En: "Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson". J.A. Obeso, C.W. Olanow, A.H.V. Schapira, E. Tolosa (editores). Adis. Madrid, 1999; Cap. 2, pp. 21-38.
2. Clarke G. *A one-hit model of cell death in inherited neuronal degenerations*. Nature, 2000; 406:195-199.
3. Mahler M.F., Gokhan S. *Mechanisms underlying neural cell death in neurodegenerative diseases: alterations of a cellular developmentally-mediated cellular rehostal*. Trends Neurosci., 2000; 23:599-605.
4. Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Chana P., Lera G., Rodríguez M., Olanow C.W. *The Evolution and Origin of Motor Complications in Parkinson's Disease*. Neurology, Suppl 4 (Vol. 55):S13-S23. Diciembre 2000.
5. Obeso J.A., Olanow C.W., Nutt J.G. *Levodopa motor complications in Parkinson's disease*. Trends in Neurosciences, 10 (Vol. 23) (Suppl.):S2-S7. Octubre 2000.
6. Kitada T., Asakawa S., Hattori N., y cols. *Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism*. Nature, 1998; 392:605-608.
7. Valente E.M., Brancati F., Ferraris A., y cols. *Park 6-linked parkinsonism occurs in several european families*. Ann. Neurol., 2002; 51:14-18.
8. Muñoz D. *Sustrato estructural del síndrome parkinsoniano*. En: "Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson". J.A. Obeso, C.W. Olanow, A.H.V. Schapira, E. Tolosa (editores). Adis. Madrid, 1999; pp. 51-74.
9. Olanow C.W., Tatton W.G. *Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease*. Ann. Rev. Neurosci., 1999; 22:123-144.
10. Schapira A.H.V. *Disfunción mitocondrial y enfermedad de Parkinson*. En: "Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson". J.A. Obeso, C.W. Olanow, A.H.V. Schapira, E. Tolosa (editores). Adis. Madrid, 1999; pp. 107-120.
11. Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Rodríguez M., Lanciego J.L., Artieda J., Gonzalo N., Olanow C.W. *Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease*. Trends in Neurosci., 2000; 23 (Suppl.):8-19.

12. Hirsch E.C., Périer C., Orioux G., François Ch., Féger J., Yelnik J., Vila M., Levy R., Tolosa E.S., Marin C., Herrero M.T., Obeso J.A., Agid Y. *Metabolic effects of nigrostriatal denervation in basal ganglia*. Trends Neurosci., 2000; 23 (Suppl.):78-85.
13. DeLong M.R. *Primate models of movement disorders of basal ganglia origin*. Trends Neurosci., 1990; 13:281-285.
14. Vila M., Orioux G., Perier C., Féger J., Agid Y., Hirsch E. *Evolution of change in neuronal activity in the subthalamic nucleus of rats with unilateral lesion of the substantia nigra assessed by metabolic and electrophysiological measurements*. Europ. J. Neurosci., 2000; 12:337-344.
15. Rodríguez M.C., Obeso J.A., Olanow W. *The subthalamo-nigral pathway in Parkinson's disease: A possible target for neuroprotection*. Annals of Neurology, 44 (Suppl. 1):175-188 (1998).
16. Rodríguez M., Abdala P., Obeso J.A., González T. *Intraventricular 6-hydroxydopamine injection induces a topographical pattern of dopaminergic cell degeneration in the rat similar to that observed in Parkinson's disease*. Exp. Neurol., 169:163-181 (2001).
17. Herrero M.T. *Alteraciones moleculares en el modelo experimental de enfermedad de Parkinson*. En: "Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson". J.A. Obeso, C.W. Olanow, A.H.V. Schapira, E. Tolosa (editores). Adis. Madrid, 1999; pp. 75-104.
18. Polymeoropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E., y cols. *Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease*. Science, 1997; 276:2045-2047.
19. Bostantjopoulou S., Katsarou Z., Papadimitriou A., y cols. *Clinical features of parkinsonian patients with the alpha-synuclein (G209A) mutation*. Mov. Disord., 2001; 16:1007-1013.
20. Bentivoglio A.R., Cortelli P., Valente E.M., y cols. *Phenotypic characterization of autosomal recessive PARK6-linked parkinsonism in three unrelated italian families*. Mov. Disord., 2001; 16:999-1006.
21. Lucking C.B., Durr A., Bonifati V., y cols. *Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene*. N. Engl. J. Med., 2000; 342:1560-1567.
22. Gwinn-Hardy K., Farrer M. *Parkinson's genetics: An embarrassment of riches*. Ann. Neurol., 2002; 51:7-8.
23. Farrer M., Chan P., Chen R., y cols. *Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutation*. Ann. Neurol., 2001; 50:293-300.
24. Burke R.E. *Programmed cell death: does it play a role in Parkinson's disease?* Ann. Neurol., 1998; 44 (Suppl. 1):126-133.
25. Greenamyre J.T., Betarbet R., Sherer T., Mackenzie G. *Chronic systemic complex I inhibition by a pesticide causes selective nigrostriatal degeneration with cytoplasmic inclusions*. Neurosci. Abs., 2000; 26:1026.
26. Nakao N. *Ablation of the subthalamic nucleus supports survival of nigral dopaminergic neurons after nigrostriatal lesions induced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid*. Ann. Neurol., 1999; 45:640-651.
27. Giasson B.I., Duda J.E., Murray I.V., Chen Q., Souza J.M., Hurtig H.I., Trojanowski J.G., Lee V.M. *Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions*. Science, 2000; 290:985-989.
28. De la Fuente R. *Maternal effect on Parkinson's disease*. Ann. Neurol., 2000; 48:782-787.
29. Langston J.W. *Epidemiology versus genetics in Parkinson's disease*. Ann. Neurol., 1998; 44 (Suppl.):45-52.
30. Langston J.W., Ballard P.A., Tetrud J.W., Irwin I. *Chronic parkinsonism in humans due to a product of mepedirine-analog synthesis*. Science, 1983; 219:979-980.
31. Hernan M.A., Zhang S.M., Rueda de Castro A.M., y cols. *Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies*. Ann. Neurol., 2001; 50:780-786.
32. Ling Z., Gayle D.A., Ma S.Y., Lipton J.W., Tong C.W., Hong J., Carvey P.M. *In utero bacterial endotoxin exposure causes loss of tyrosine hydroxylase neurons in the postnatal rat midbrain*. Mov. Disord., 2002; 17(1):116-124.

CAPÍTULO 5

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

JOSÉ MANUEL MARTINEZ LAGE

*Profesor y Consultor de Neurología
Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra*

MIGUEL ÁNGEL MOYA MOLINA

*Médico Interno Residente de Neurología
Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra*

Introducción

El discurso histórico no puede reducirse a la narración de unos hechos. Germán Berrios, el psiquiatra que con más penetrancia, documentación y criterio ha escrito la historia de la demencia, advierte que es preciso distinguir los términos de los conceptos para no proyectar en el pasado perspectivas que pertenecen al presente (1).

La historia real del concepto de demencia en general y de enfermedad de Alzheimer en particular, dejando aparte ya antecedentes recónditos a veces más literarios que médicos que pueden consultarse en otros textos (2,3), comenzó en las décadas de 1800 y culminó a mediados de los años de 1920.

Esquirol, el gran nosólogo francés del siglo XIX, tenía un enfoque puramente descriptivo de la demencia, del estado o situación demencial. Cuando Bayle demostró en 1822 que la demencia de la parálisis general progresiva estaba causada por una aracnoiditis sifilítica crónica (si bien el *Treponema pallidum* no se aisló en las lesiones cerebrales hasta 1913), Esquirol hubo de cambiar su concepto de demencia, pasando de lo meramente semiológico a un plano etiológico (2).

Como todo especialista en neuropsiquiatría geriátrica bien sabe, Alzheimer presentó en 1906 y publicó en 1907 su primera observación anatomoclínica de una mujer que murió gravemente demenciada a los 56 años a causa de una enfermedad “singular y grave de la corteza cerebral”, título de su publicación princeps, lo que, como también es sobradamente conocido, condujo a Kraepe-

lin a bautizarla con el nombre de ese gran psiquiatra y neuropatólogo que nació en Markbreit en 1864, hizo sus primeras armas médicas en Frankfurt, trabajó en Munich con Kraepelin desde 1903 hasta 1912 y murió prematuramente en 1915, cuando ya era jefe de servicio en Breslau (actual Wrocław, cerca de Polonia), víctima de una endocarditis bacteriana complicada con glomerulonefritis. Alzheimer no pudo imaginar que su nombre se haría tan infaustamente famoso en la segunda mitad del siglo XX cuando la enfermedad que estudió por primera vez borró la “demencia senil” y se convirtió en la causa de demencia por excelencia de la gente mayor.

La enfermedad de Alzheimer, desde 1960-70, se ha convertido en el prototipo de las demencias. Se expondrá su historia en sus cuatro etapas: clásica (1907-1920), “oscura” (1920-1950), moderna (1950-1980) y molecular, que se inició en 1984 (3) (Tabla 1).

Tabla 1

Perspectiva histórica de la enfermedad de Alzheimer

| |
|--|
| • ETAPA CLÁSICA (1907-1920) |
| • ETAPA OSCURA (1920-1950) |
| • ETAPA MODERNA: EL REDESCUBRIMIENTO (1960-1985) |
| • ETAPA MOLECULAR (desde 1984) |

Etapas clásica (1907-1920)

El interés de Maurer, de su esposa Ulrike y de sus colegas del Departamento de Psiquiatría y Psicoterapia de la Universidad Johann Wolfgang Goethe de Frankfurt les llevó a descubrir en 1989 la casa natal de Alois Alzheimer en Markbreit y a celebrar allí ese mismo año un simposio internacional conmemorativo de su 125 aniversario. Como fruto de ese simposio, Maurer y cols. (5) publicaron la primera obra globalizadora sobre la enfermedad. En 1995, Maurer y cols. (6) encontraron en Frankfurt la carpeta azul con la historia clínica y anotaciones escritas y fotografías de Auguste D., la primera enferma que Alzheimer estudió en cuyo cerebro encontró los ovillos neurofibrilares. Se encontraron las preparaciones histológicas y se volvieron a examinar en 1998. Graeber y cols. descubrieron la historia y los cristales con preparaciones del cerebro de Johann F., el otro enfermo descrito por Alzheimer en 1911.

La prehistoria de la enfermedad de Alzheimer hay que buscarla en los años que transcurren entre 1892 y 1906. En 1898, Alzheimer estimaba que la demen-

cia senil era el trastorno neuropsiquiátrico más frecuente (8). El y otros colegas de su tiempo sabían que una pequeña proporción de pacientes padecían “senium praecox”, como ya Gowers había visto en 1902. Cuando Alzheimer publicó su famoso primer caso se quedó intrigadísimo por el inicio tan temprano (a los 51 años) de los síntomas en su enferma y por la enorme abundancia de ovillos neurofibrilares en su neocórtex, cosa que él nunca había visto hasta entonces. Redlich había encontrado placas extraneuronales (esclerosis miliar) en enfermos con demencia, las mismas que Blocq y Marinesco habían visto en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Emile Kraepelin escribió que los hallazgos característicos de la demencia senil eran la atrofia cerebral macroscópica, la atrofia neuronal y la pigmentación, e indicaba que comenzaba habitualmente entre los 65 y 75 años. En la famosa octava edición de su tratado en 1910 –donde usa ya el epónimo–, Kraepelin hablaba de un grupo de enfermedades demenciantes con inmensos cambios neuronales que originaban confusos síntomas de enfermedad cerebral orgánica.

Fue en medio de ese ambiente científico, tan preocupado por encontrar las bases neuropatológicas de las demencias y de las enfermedades mentales, donde Alzheimer descubrió una nueva enfermedad neurodegenerativa usando el nuevo método de tinción de Bielschowsky, estudiando un solo caso y relatándolo en un par de páginas.

La enfermedad de Alzheimer pudo llamarse enfermedad de Fischer, Fuller o Perusini. Para entender por qué se adoptó el epónimo de Alzheimer hay que conocer cómo se originaban entonces las categorías nosológicas. La denominación era el resultado de un fenómeno social, un lenguaje descriptivo y unos hallazgos anatomoclínicos. Maurer y cols. (6) refieren que Kraepelin, además de tener buen conocimiento de la descripción de Alzheimer y de la Perusini en 1909, había de conocer las publicaciones de Bonfligio en 1908 sobre un caso semejante al de Alzheimer y al de Fischer, quien, en 1907, hizo una detallada descripción de la histopatología de la demencia. Kraepelin mencionó por primera vez la “enfermedad de Alzheimer” (9), aunque advirtió que su interpretación clínica no estaba aclarada. Las otras hipótesis que circularon sobre el motivo que llevó a Kraepelin a bautizar la enfermedad de Alzheimer (p.ej. por la rivalidad entre la escuela de Munich, de Kraepelin y Alzheimer, y la de Praga, de Pick y Fischer, o por el afán de demostrar ante el psicoanálisis de Freud que existía base orgánica para la demencia) no son más verosímiles que la estrecha colaboración existente entre Kraepelin y el propio Alzheimer, a quien reconoció el mérito de su descripción anatomoclínica (7).

El epónimo de Alzheimer se adoptó pronto en la literatura sobre demencia. El laboratorio de Munich (1904-1912) recibió estudiantes de todo el mundo. Cerletti y Fulci, además de Perusini y Bonfligio, de Italia; Simchowitz y

Rosental, de Polonia; Achúcarro, de España; Creutzfeldt y Jakob, de Alemania; Donikow, Farworsky y Omorokow, de Rusia, etc. Todos tenían como principal propósito “el estudio de la anatomía patológica de la psicosis” (7).

En 1911, Fuller hizo una revisión (10) de los casos publicados sobre enfermedad de Alzheimer por parte del propio Alzheimer, Perusini, Bonfligio, Sarteschi, Barret, Bielchowsky, Lafora, Betts, Schnitzler y Jansen. Eran 13 pacientes con una edad media de 50 años y una duración media de la enfermedad de siete años. Habían de pasar muchos años hasta que la misma patología de la demencia presenil de Alzheimer pasara a ser reconocida la causa más frecuente de demencia senil (demencia senil tipo Alzheimer) y que, definitivamente, la enfermedad se dicotomizara en formas de inicio precoz (antes de los 60 años) y formas de inicio tardío (después de los 60 años). Hay que restituir a la neurociencia clínica germana lo que la historia anglosajona, en cierto modo, le ha hurtado (8). Después de la descripción inicial de Kraepelin, la enfermedad de Alzheimer se hizo rápidamente familiar y fue encontrando su lugar en diversos textos del conocimiento neuropsiquiátrico. Los puntos de vista de los colegas de Alzheimer y Kraepelin ante la nueva enfermedad no fueron unánimes, ni mucho menos (1). Es curioso que el propio Alzheimer nunca defendió que lo que él descubrió fuera una enfermedad con derecho propio, siendo muy consciente de sus similitudes con la demencia senil. Pero el término de demencia senil resultaba una denominación con poca lógica. Se necesitaba otra terminología. La de “enfermedad de Alzheimer” parecía imponerse, aunque con dificultades. La decisión de los neurocientíficos alemanes de ampliar el concepto de enfermedad de Alzheimer desde la demencia presenil hasta la demencia senil fue muy inteligente y significó la semilla que fructificó en la revolución que la enfermedad tuvo en la segunda mitad del siglo XX (8).

Etapa oscura (1920-1950)

Se asume que entre 1920 y 1950 el conocimiento de la enfermedad de Alzheimer no experimentó cambios sustanciales. Sin embargo, en el intervalo 1930-1950 se despertó una importante preocupación por parte de los psiquiatras de EE.UU. con respecto a la demencia senil y la enfermedad de Alzheimer (4). En el *American Journal of Psychiatry* y en los *Archives of Neurology and Psychiatry*, las dos revistas más importantes de la especialidad en aquel tiempo y país, se publicaron nueve artículos sobre demencia senil, enfermedad de Alzheimer, o sobre ambas, entre 1926 y 1935. En la siguiente década aparecieron 36. Hoy día resulta irónico leer que algunos autores de aquella

época, excesivamente optimistas, consideraran que entonces (1930-1950) se había producido un gran progreso sobre la enfermedad. David Rothschild promovió un modelo psicodinámico de demencia senil (4). El escribió que “es evidente que en un amplia discusión de la enfermedad de Alzheimer uno debe incluir también los problemas de la senilidad en sus aspectos normales y patológicos” creyendo que los factores personales desempeñaban cierto papel en la génesis de las psicosis seniles.

Etapa moderna: El redescubrimiento (1960-1985)

La era moderna de investigación de la enfermedad de Alzheimer comienza en 1948, según Katzman y Bick (11). Ese año, Newton defendió por primera vez la identidad clínica entre esta enfermedad y la demencia senil (12,13). Su trabajo se basó en el estudio de 100 autopsias consecutivas realizadas en un hospital psiquiátrico. Newton argumentó que los hechos clínicos y neuropatológicos eran semejantes en las personas mayores o menores de 65 años, aun cuando había diferencias en el número de ovillos neurofibrilares, así como diferencias en los síntomas de inicio de la enfermedad. Cabe señalar que esta publicación apareció cuando existía una gran confusión intelectual respecto a los cambios cognitivos observados en la época de mayor edad de las personas. Nadie tenía clara la relación clinicopatológica entre deterioro intelectual, peso del cerebro o la abundancia de placas neuríticas y de ovillos neurofibrilares. Por eso, en EE.UU. se defendió que la psiquiatría funcional desempeñaba un papel importante en este declinar intelectual de la vejez (12). Otro hecho que favorecía tal confusión, existente también en Europa, era la importancia que se daba a las lesiones vasculares cerebrales como causa mayor de demencia senil. Walter Alvarez, un destacado gastroenterólogo de la Clínica Mayo, publicó un extraordinario trabajo sobre la arterioesclerosis cerebral e infartos silentes (14). Así, describió el estado lacunar una década antes de que lo hiciera Miller Fischer. Su defensa de que la mayoría de las enfermedades demenciantes seniles se debían a arterioesclerosis cerebral fue aceptada de manera universal en EE.UU., y tal creencia perduró durante casi 40 años.

Se produjeron tres categorías de investigación que han determinado el auge de la enfermedad de Alzheimer dentro de la neurociencia contemporánea: los estudios clinicopatológicos prospectivos realizados en Newcastle; los análisis de biopsias y autopsias de enfermos con enfermedad de Alzheimer estudiadas mediante microscopio electrónico, y el descubrimiento

del déficit colinérgico que aparece temprana e intensamente en este proceso (12). Se resumen los hechos y las fechas de la etapa moderna de la historia del Alzheimer en la tabla 2.

Tabla 2

Hechos, fechas y autores de la etapa moderna de la historia de la enfermedad de Alzheimer

Neuropatología/neuropsicología: Roth, Blessed y Tolimson (1965-1970).

Microscopio electrónico: Kidd y Terry (1969). Wisniewsky (1979).

Denervación colinérgica: Drachman (1974). Davies y Bowen (1976). Perry (1977). Whitehouse (1982).

Epidemiología: National Institute of Aging (1974). Katzman (1976). Khachaturian (1985).

Asociacionismo: Katzman (1974).

Martin Roth convenció al patólogo Bernard Tomlinson para que estudiara los cerebros de las personas mayores que habían muerto con síntomas mentales. Gary Blessed fue el encargado de evaluar clínica y neuropsicológicamente los enfermos ancianos crónicos ingresados en el hospital psiquiátrico, así como las personas de la misma edad mentalmente sanas e ingresadas en un hospital general. Blessed consiguió las autopsias de los sujetos mentalmente enfermos y de los controles para que Tomlinson pudiera estudiar los cerebros. Este elaboró un método de evaluación cuantitativa de las lesiones cerebrales y Blessed puso a punto una batería de tests neuropsicológicos de memoria, orientación, concentración, etc. En la publicación de 1968 (15), estos autores ingleses dejaron firmemente establecido que las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares eran la causa principal de la aún entonces llamada demencia senil. Estudiando la totalidad de cerebros e incluyendo aquellos que tenían áreas de infarto cerebral u otros diagnósticos, encontraron que el 50% mostraba las características histológicas de enfermedad de Alzheimer sin lesiones vasculares; el 17% presentaba exclusivamente infartos cerebrales, y el 18% eran casos mixtos con enfermedad vascular y de Alzheimer (16). Los casos restantes correspondían a encefalopatía de Wernicke o a otras enfermedades entonces todavía no tipificadas (posiblemente, demencias frontotemporales o demencia con cuerpos de Lewy).

El reconocer que la mayoría de las personas que presentan demencia en edades seniles tienen enfermedad de Alzheimer convirtió a esta enfermedad, hasta entonces vista como rara, en un foco de máxima atención. Katzman publicó en 1976 un famoso editorial (17) en el que, combinando los datos epidemiológicos que él obtuvo en pequeños estudios de población de perso-

nas mayores junto con los datos de Tomlinson, anunció que entre el 48 y 58% de los ancianos con demencia tienen enfermedad de Alzheimer, y estimó que el número de enfermos con tal diagnóstico en EE.UU. variaba entre 880.000 y 1.200.000.

Una vez que la enfermedad pudo ser estudiada ultraestructuralmente mediante el microscopio electrónico, Kidd, en el Reino Unido, y Terry, en EE.UU., dieron a conocer en sendas publicaciones (18,19) la ultraestructura de las placas neuríticas y de los ovillos neurofibrilares. Ambos investigadores descubrieron los filamentos helicoidales emparejados de los ovillos neurofibrilares.

Señalan Katzman y Bick (11) que Terry fue, sin duda alguna, el primero que aclaró que el núcleo de las placas neuríticas estaba constituido por material fibrilar amiloide. Treinta años después de los descubrimientos de Kidd y Terry, la biología molecular permitió conocer que los ovillos neurofibrilares estaban constituidos por proteína tau hiperfosforilada y que el núcleo de las placas neuríticas estaba formado por un péptido A β de 40-42 aminoácidos (12).

En 1976 se puso de manifiesto el intenso y precoz déficit colinérgico que existe en la enfermedad de Alzheimer. Peter Davies encontró que en los cerebros de enfermos con Alzheimer había una disminución importante de colinacetyltransferasa y acetilcolinesterasa, enzimas sintetizador el primero y metabolizador el segundo de la acetilcolina (20). Elaine Perry (21), trabajando con los cerebros de la cohorte de Tomlinson, corroboró tal hallazgo, lo mismo que David Bowen (22). Un poco antes, David Drachman había comprobado que la escopolamina, un antagonista de la acetilcolina, producía déficit de memoria en sujetos normales adultos (23). Pronto se descubrió que el origen de la inervación cortical colinérgica en las ratas estaba en una zona situada ventralmente al *globus pallidus*, conocida como sustancia innominada, donde radica el núcleo basal de Meynert (24). Años más tarde, Peter Whitehouse y cols. (25) encontraron que en este núcleo, en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, había una pérdida neuronal selectiva superior al 75%. Esta degeneración del sistema de proyección cortical colinérgico es tan acusada que constituye en sí misma el sustrato patológico de la deficiencia colinérgica en los cerebros con esta enfermedad.

Enseguida surgió la idea de sustituir el déficit colinérgico que causa la enfermedad de Alzheimer a través de una manipulación farmacológica conveniente, al igual que desde 1968 se había realizado con éxito en la enfermedad de Parkinson para corregir la deficiencia dopaminérgica. Así se abrió el camino para investigar los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa cerebral, que representan hoy el primer gran paso que se ha dado en el tratamiento de la enfermedad.

Dentro de la sociedad de EE.UU., país en donde se inicia la revolución médica, biológica y sociocultural que esta enfermedad provocó a finales de la década de los años setenta, la enfermedad de Alzheimer “ha alcanzado proporciones casi míticas” (26). La preocupación americana por el envejecimiento progresivo de la población llevó a la creación del National Institute on Aging (NIA) en 1974. Cuando se declaró que “el envejecimiento no es una enfermedad” (27), se argüía que las manifestaciones biológicas del envejecimiento eran bastante diferentes de las que originan las enfermedades crónicas frecuentes en los ancianos. Así, la enfermedad de Alzheimer se situaba de manera explícita fuera del envejecimiento “normal”.

La razón de ser del movimiento médico, biomédico, social, político y cultural fue y es el enfermo, su familia y su cuidador (28). Es muy instructivo conocer cómo la conceptualización biomédica de la enfermedad de Alzheimer promovió un movimiento social estructurado y el desarrollo de políticas adecuadas para tratar con las consecuencias de esta enfermedad. La historia de lo que aconteció en EE.UU. (30), a pesar de la particular idiosincrasia de este país, puede arrojar alguna luz virtual sobre lo que puede y debe hacerse en Europa. En España, el movimiento asociativo de familiares de enfermos de Alzheimer se inició en 1990 –demasiado cerca para hacer un estudio histórico–, pero ya en 1987 la Sociedad Española de Neurología había iniciado la acción científica-asistencial-docente en torno a la enfermedad de Alzheimer y otras demencias relacionadas con ella (31).

Etapa molecular (desde 1984)

El interés biomédico que despertó la enfermedad de Alzheimer en los últimos quince años es comparable al originado por las enfermedades cardiovasculares o el cáncer. Queda esto bien reflejado en el enorme crecimiento que se ha producido y se está produciendo en la publicación de estudios básicos y clínicos sobre el tema (32) (Tabla 3).

Tabla 3

Número de publicaciones sobre enfermedad de Alzheimer y otras demencias

| | Periodo 1966-75 | Periodo 1986-95 |
|---|-----------------|-----------------|
| Enfermedad de Alzheimer | 1.897 | 11.539 |
| Otras demencias (vascular, ECI, frontotemporales) | 882 | 2.951 |

El interés social, psicológico, sanitario, económico y político de la enfermedad de Alzheimer en los países industrializados se refleja día a día en los medios de comunicación de masas y en abundantísimas publicaciones. En España tuvo lugar la I Conferencia Nacional de Alzheimer en 1997 (Pamplona) y la II Conferencia de este tipo en 1999 (Bilbao). La Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Enfermos de Alzheimer (CEAFA) prepara la III Conferencia para 2002 (Barcelona), que se celebrará conjuntamente con la 18th Annual Meeting of Alzheimer Disease International, organización que abarca muchas decenas de países. En julio de 2000, el Congreso Mundial de Alzheimer (Washington D.C.) reunió a varios miles de científicos, médicos, familiares de enfermos, psicólogos, enfermos, agentes sociales, etc., con el mismo afán: combatir la enfermedad, mejorar los cuidados sociosanitarios y ayudar a las familias de los pacientes.

La razón principal de este febril esfuerzo para conquistar esta enfermedad radica en su prevalencia e incidencia en todo el mundo. Dentro de pocos años habrá 24 millones de afectados. La epidemia se explica por el pavoroso envejecimiento de la población durante la segunda mitad del siglo XX. El incremento de la expectativa de vida seguirá aumentando en este siglo XXI y, bien se sabe, esto elevará el número de enfermos de Alzheimer, con las cargas de todo tipo que originan. Todos estos aspectos pueden consultarse en los capítulos correspondientes de un libro publicado recientemente (33).

Desde 1984 se ha producido ininterrumpidamente un avance prodigioso en el conocimiento de la patología química, es decir en la composición subunitaria de las placas y los ovillos, y sobre todo de la genética molecular de la enfermedad de Alzheimer, que ha validado el papel crítico de cada proteína en los mecanismos fundamentales del proceso (34). El esclarecimiento de las relaciones genotipo a fenotipo para cada anomalía genética causal de Alzheimer familiar autosómico dominante (menos del 1% de todos los casos de enfermos [35]) ha conducido a lograr un consenso sobre la cascada patogénica que en tiempo y espacio produce la enfermedad. En la tabla 4 se señalan las principales aportaciones dentro de esta “nueva ciencia Alzheimer”, término que aparecía en la portada de la revista *Time* en un número de julio de 2000. Las referencias bibliográficas respectivas de los autores citados en esta tabla pueden encontrarse en la formidable revisión hecha por Selkoe en abril de 2001 (34). Este autor describe los estudios seminales, las semillas que han crecido dando el fruto de descubrimientos neuropatológicos, bioquímicos, genéticos, biológicos celulares y de modelos animales de la enfermedad, los famosos ratones transgénicos que van perfeccionándose para reproducir todas las lesiones de la enfermedad humana (35).

Están apareciendo (véase más adelante) los tratamientos etiopatogénicos de la enfermedad (inhibidores de secretasa e inhibidores de fosfotau 199). La inmunoterapia que corrija el complejo proceso inflamatorio del depósito de amiloide comenzó su fase II de ensayo clínico en octubre de 2001, y ha tenido que interrumpirse (¿temporalmente?) porque ha producido, lamentablemente, reacciones meningoencefálicas en cuatro pacientes (39).

Tabla 4

Hechos, fechas y autores de la etapa molecular de la historia de la enfermedad de Alzheimer

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Purificación Aβ en placas: Glenner y Wong (1984) • Caracterización de APP, clonaje gen y mapeado 21q.21.1.: Kang et al. (1987) • Mutación gen APP: Goate et al. (1991) • Relación ovillos/tau: Goedert et al. (1991) • Ligamiento al cromosoma 19: Perikac-Vance et al. (1991) • APOE e4, factor genético de susceptibilidad: Strittmater et al. (1993) • Ratón Tg APP V717F: Games et al. (1995) • Mutación PS1: Sherrington et al. (1995) • Mutación PS2: Levy-lahad et al. (1995) |
|--|

Teoría Amiloide

Henry Wisniewski y Robert Terry, a principio de los años setenta (44), usando el microscopio electrónico, fueron capaces de informar sobre la apariencia del depósito de A β en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Estos hallazgos se recogen en un artículo de revisión publicado en 1973 (45). Con este artículo se trazaba la línea divisoria entre el conocimiento morfológico clásico, que comenzó con Blocq y Marinesco en 1892, y la actual era de biología molecular. Comenzó, por tanto, a gestarse el paradigma dominante para la etiología de la enfermedad de Alzheimer, que no es otro que la teoría amiloide. Este artículo planteó algunas paradojas sobre el depósito de A β que todavía están por aclarar. Basta conocer lo que Wisniewski analizó para darse cuenta.

Comenzó su análisis con la observación de que el conocimiento morfológico clásico admitía tres tipos de placas según la morfología del núcleo central y de la periferia: las placas típicas, las primitivas y las compactas. Previamente, con el uso del microscopio óptico, no se había podido determinar el origen de las célu-

las que rodeaban al núcleo de amiloide. El microscopio electrónico no sólo permitió una definición precisa de la morfología, sino que permitió a Wisniewski y Terry sugerir cómo era la secuencia de formación de la placa: degeneración de las terminales neuríticas, atracción de células reactivas y el subsecuente depósito de amiloide. Para enfatizar esta secuencia temporal propusieron cambiar el nombre de placas seniles por el de placas neuríticas, y se hicieron eco de la sugerencia de McMenemey de que no se podía aceptar que las placas fueran un fenómeno del envejecimiento, sino la manifestación de una enfermedad. Junto a la descripción de la estructura de las placas neuríticas, la reacción celular circundante y el depósito de A β , Wisniewski prestó atención a los cambios neuríticos en el neuropilo, en ausencia de depósitos de amiloide en su proximidad. Los cambios neuríticos iban acompañados de depósito de amiloide extracelular.

La cuestión central para los morfologistas en 1973 era saber cuál de los tres componentes entraba primero en escena y era el origen de la formación. Parecía asumido que los macrófagos y los astrocitos eran secundarios. Quedaba la duda, por tanto, de saber si acontecía primero la degeneración de las neuritas o el amiloide. Wisniewski y Terry se inclinaban por la idea de que los cambios en las neuritas provocaban el depósito amiloideo. Creían que la agregación de neuritas degeneradas inducían el depósito local de ABeta y, por tanto, las neuritas eran el nido de la formación de placas, en contraposición con lo que postulaban Divry y Schwartz. Estos afirmaban que el depósito de A β era el que provocaba la neurodegeneración.

Los años setenta marcaron el comienzo del entendimiento del significado del amiloide, empezando con los estudios de Nikaido y Austin, Glenner, Allsop, Masters y Beyreuther. La purificación, secuenciación y clonación de la proteína precursora del amiloide (APP) ha permitido que la teoría amiloide de la enfermedad de Alzheimer se desarrolle con rapidez, implicando al amiloide A β como mecanismo central en la patogénesis de esta enfermedad. La herencia autosómica dominante de ciertas mutaciones del gen de la APP o de sus mecanismos de procesamiento (presenilinas) ha permitido observar cómo la hiperproducción de A β causa enfermedad de Alzheimer. Los ratones transgénicos en los que se produce depósito de A β , aunque no presentan degeneración neurofibrilar, sirven para enfatizar esta teoría amiloidogénica central.

Wisniewski continuamente defendió el papel del amiloide en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, y debatía siempre sobre su influencia primaria o secundaria. Nunca atribuyó un papel principal al sistema vascular o la microglía activada. Respecto a la idea de que la degeneración de neuritas induce el depósito de A β , parece indicar lo contrario en ratones transgénicos con mutaciones en el gen de la APP. Las observaciones del propio Wisniewski sobre la presencia de agregados de esos neurofilamentos

anormales entre las neuritas en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer podrían aclarar la relación, desconocida hasta entonces, entre el depósito de Abeta y la formación de neuritas distróficas. Conocer este nexo era fundamental para completar una teoría coherente sobre la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer (29).

De la teoría Amiloide a la hipótesis terapéutica

Una vez aceptado que la enfermedad de Alzheimer era producida por múltiples causas moleculares, con una evolución gradual y crónica, era lógico pensar que podía haber diferentes posibilidades terapéuticas con varias moléculas que actuaran en uno u otro paso de la patogenia de la enfermedad. Uno de los principales objetivos de los investigadores sobre la enfermedad de Alzheimer durante el último cuarto de siglo ha sido identificar la etiología y los mecanismos moleculares para ser capaces de diseñar fármacos que inhibieran precozmente su mecanismo fisiopatológico. Para ello ha sido clave descubrir los defectos genéticos que, aunque sólo representan un 1-2% de los casos, invariablemente provocan enfermedad de Alzheimer en los individuos que tienen tales mutaciones. Estos pacientes son buenos modelos, ya que su fenotipo clínico y neuropatológico es similar y a menudo indistinguible del de los enfermos con enfermedad de Alzheimer esporádica (99% de los casos). Así, las maniobras terapéuticas que cabe emplear en las formas familiares para enlentecer la enfermedad pueden ser aplicables a las otras formas. Además, los estudios epidemiológicos y la experiencia clínica indican que una gran cantidad de casos de enfermedad de Alzheimer (quizá un 50%) pueden tener un componente de susceptibilidad genética. Por eso es tan importante conocer muy bien estas formas autosómicas dominantes de la enfermedad, aunque no se entiendan aún por completo los mecanismos que causan las formas esporádicas.

Durante la última media década, ha sido tarea de los investigadores encontrar una hipótesis unificada que explicara cómo el depósito progresivo de amiloide provoca demencia. La teoría amiloide es fruto de esta búsqueda (38) (Figura 1). Como se relató en el apartado anterior, ya desde los años setenta se sabe que el depósito de A β es el evento central de la enfermedad, pero se han necesitado muchos años hasta comprender qué causa tal depósito de amiloide. Por eso, quizá es mejor considerar el depósito de A β como un evento precoz de la enfermedad, más que como causa de la misma, aunque puede que esta consideración no sea más que una cuestión semántica.

Es interesante conocer cómo algunos hallazgos encontrados hace varias décadas se confirman en la actualidad. El cambio neuropatológico más pre-

coz, las placas difusas que contienen A β 42, clásicamente ya se conocía como una anomalía morfológica del SNC visible mediante microscopía óptica.

Gracias a esta hipótesis disponemos de evidencia para desarrollar estrategias terapéuticas para combatir la enfermedad, bien tratando pacientes en estadios incipientes de la enfermedad con agentes que disminuyan la producción de A β (inhibidores de la gamma secretasa) o que impidan su acumulación en SNC (inmunización con amiloide A β), o detectando individuos presintomáticos entre aquellos de mayor riesgo para prevenir el inicio de la clínica. Si los ensayos clínicos basados en esta teoría son eficaces, se tendrán más argumentos para defenderla.

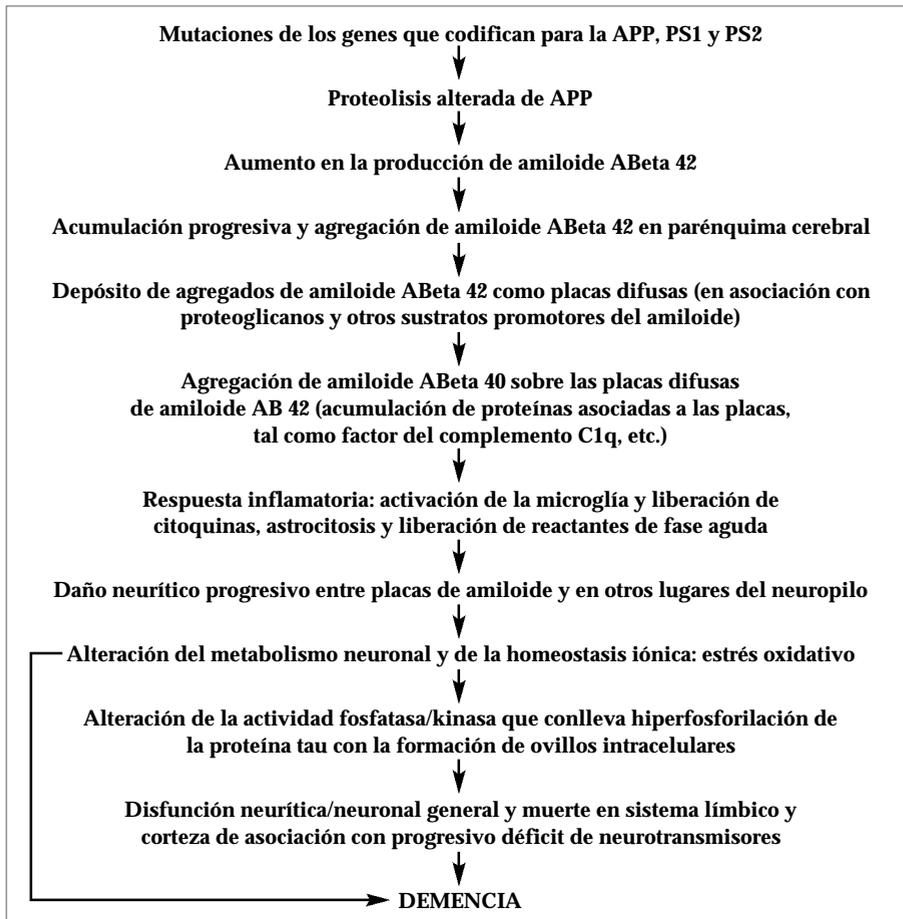


Figura 1

Hipótesis patogénica de las formas familiares de enfermedad de Alzheimer

De la historia a la práctica médica

¿Qué es la enfermedad de Alzheimer?

La definición más simple es afirmar que se trata de una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por unos síntomas distintivos originados por unas lesiones cerebrales peculiares (36,37) (Tabla 5). La enfermedad es heterogénea, tanto etiológica como clínica y neuropatológicamente.

Dada la estrecha asociación envejecimiento/Alzheimer y el inicio de las lesiones muchos años antes de la aparición de los primeros síntomas de esta enfermedad, es un desafío realizar el diagnóstico antes de que la situación cumpla con los requisitos de demencia (40). Se recomienda detectar y vigilar todas las personas mayores que aquejen problemas de memoria reflejados en pruebas psicométricas objetivas (deterioro cognitivo ligero) (41). Estas personas tienen un riesgo elevado de ser ya entonces pacientes de Alzheimer, aunque la cuestión es discutible (42,43). La Academia Americana de Neurología recomienda la evaluación y vigilancia clínica de las personas con deterioro cognitivo ligero mediante MMSE y baterías neuropsicológicas y, opcionalmente, a través de instrumentos breves centrados en el estudio de la función cognitiva (inteligencia cristalizada, inteligencia fluida, memoria declarativa y memoria de procedimiento) y entrevistas estructuradas a personas que pueden informar debidamente sobre el desmemoriado en cuestión (41). La importancia del genotipo APO-E y de las técnicas de imagen cerebral es creciente. Estos sujetos podrán beneficiarse de tratamientos que modifiquen o estabilicen la progresión de la enfermedad. Otro tanto cabe pensar y hacer en el futuro con la patología cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y enfermedades priónicas.

La historia de la enfermedad de Alzheimer enseña cuán inútil e infundado era el diagnóstico de “demencia senil”. Si hoy se afirma por parte de los más distinguidos expertos que “se necesita mejorar las definiciones clínicas de demencia y sus subtipos, así como esclarecer la utilidad de los diversos métodos de neuroimagen, biomarcadores y tests genéticos para aumentar la seguridad diagnóstica (conclusiones en el resumen del artículo) (40), la pregunta es: ¿para qué vale la definición y el diagnóstico de “demencia” sin apellidos?

Tabla 5

Síntomas y lesiones característicos de la enfermedad de Alzheimer

| |
|--|
| <p>Síntomas típicos</p> <p>I. Dificultad progresiva para recordar hechos recientes y para adquirir datos nuevos .</p> <p>II. Cambio de personalidad y de la manera de ser y estar.</p> <p>III. Disminución del lenguaje, que se hace dubitativo.</p> <p>IV. Desorientación en lugares no familiares.</p> <p>Síntomas atípicos</p> <p>I. Inicio o curso rápido.</p> <p>II. Muchas quejas subjetivas.</p> <p>III. Trastornos psicológicos y del comportamiento desde el principio.</p> <p>IV. Síntomas neurológicos o neuropsicológicos “focales”.</p> |
| <p>Lesiones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida sináptica y neuronal. • Placas difusas y neuríticas. • Ovillos neurofibrilares con filamentos helicoidales emparejados. • Neuritas distróficas. • Microangiopatía amiloide. • Atrofia cortical. |

Bibliografía

1. Alvarez WC. *Cerebral arterioesclerosis with small, commonly unrecognized apoplexies*. *Geriatrics*, 1946; 189-216.
2. Berrios G. *Dementia 2nd edition: historical overview*. En: “Dementia”. J. O’Brien, D. Ames, A. Burns (eds). London, Arnold, 2000; pp 3-13.
3. Bick KL. *The history of the Alzheimer’s association. Future public policy implications*. En: Maurer K., Ballenger J.F., eds. “Concepts of Alzheimer disease. Biological, clinical and cultural perspectives”. Baltimore, Johns Hopkins, 2000; 234-239.
4. Bowen D.M., Smith C.B., White P., Davison A.N. *Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies*. *Brain*, 1976; 99:59-96.
5. Cummings J.L., Khachaturian Z.S. *Definitions and diagnostic criteria*. En: “Clinical diagnosis and management of Alzheimer’s disease”, second edition. S Gauthier (editor), London, Martin Dunitz, 1999; pp 3-15.
6. Davies P., Maloney J.R. *Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer’s disease*. *Lancet*, 1976; 2:1403.

7. Drachman D.A., Leavitt J. *Human memory and the cholinergic system*. Arch Neurol, 1974; 30:113-121.
8. Erkinjuntti T. *Vascular dementia: an overview*. En: "Dementia" 2nd edition. J. O'Brien, D. Ames, A. Burns. London, Arnold, 2000; pp 623-624.
9. Erkinjuntti T., Ostbye T., Steenhuis R., Hachinski V. *The effect of different diagnosis criteria on the prevalence of dementia*. New Engl J Med, 1997; 337:1667-1674.
10. Förstl H. *What is Alzheimer's disease?* En: "Dementia", second edition. J. O'Brien, D. Ames, A. Burns (editores). London, Arnold, 2000; pp 371-382.
11. Fox P. *From senility to Alzheimer's disease: the rise of the Alzheimer's disease movement*. The Milbank Quarterly, 1989; 67:58-102.
12. Fox P.J. *The role of the concept of Alzheimer disease in the development of the Alzheimer's association in the United States*. En: Whitehouse P.J., Maurer K., Ballenger J.F., eds. "Concepts of Alzheimer disease". Biological, clinical and cultural perspectives. Baltimore, Johns Hopkins, 2000; 209-233.
13. Hogan D., McKeith I.G. Editorial. *Of MCI and dementia: Improving diagnosis and treatment*. Neurology, 2001; 56:1131-1132.
14. Holstein M. *Aging, culture and the framing of Alzheimer disease*. En: Whitehouse P.J., Maurer K., Ballenger J.F., eds. "Concepts of Alzheimer disease". Biological, clinical and cultural perspectives. Baltimore, Johns Hopkins, 2000; 158-180.
15. J.M. Martínez Lage, V. Hachinski. *Neurogeriatria y Psicogeriatría. Complementaridad o suplementariedad*. Introducción. En: "Envejecimiento cerebral y Enfermedad". J.M. Martínez Lage, V. Hachinski (editores). Madrid, Triacastela. 2001; pp 176-179.
16. Johnston M.V., McKinney M., Coyle J.T. *Evidence for cholinergic projection to neocortex from neurons in the basal forebrain*. Proc Natl Acad Sci USA, 1979; 76:5392-5396.
17. Katzman R., Bick K.L. *The rediscovery of Alzheimer disease during 1960s and 1970s*. En: Whitehouse P.J., Maurer K., Ballenger J.F., eds. "Concepts of Alzheimer disease". Biological, clinical and cultural perspectives. Baltimore, Johns Hopkins, 2000; 104-124.
18. Katzman R. *The prevalence and malignancy of Alzheimer disease: a major killer*. Arch Neurol, 1976; 33:217.
Katzman R., Terry R.D., Bick K.L., eds. *Alzheimer's disease: senile dementia and related disorder, aging*. Vol 7. New York, Raven Press, 1978.
19. Kidd M. *Paired helical filaments in electron microscopy in Alzheimer disease: a major killer*. Arch Neurol, 1976; 33:217.
20. Knopman D.S., Dekosky S.T., Cummings J.L., Chui H., Carey-Bloom J., Relkin N., et al. *Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review)*. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2001; 56:1143-1153.
21. Kraepelin E. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 8. Auflage, Barth, Leipzig, 1910; 2:624-632.
22. Lee V. M-Y. *Tauists and baptistas united -well almost!* Science, 2001; 293:1446-1447.
23. Lishman W.A. *The history of research into dementia and its relationship to current concepts*. En: Huppert F.A., Brayne C., O'Connor D.W., eds. *Dementia and normal aging*. Cambridge, Cambridge University Press, 1994; 41-56.
24. Martínez Lage J.M., Khachaturian Z.S. *Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad*. Barcelona, Masson, 2001.
25. Martínez Lage J.M., Martínez Lage Alvarez P. *Conceptos, criterios diagnósticos y visión general de la demencia*. En "Manual de Demencias". S. López-Pousa, J. Vilalta, J. Llimás (eds). Barcelona, Prous, 1996; pp 14-44.
26. Martínez Lage J.M., Martínez Lage P., Martínez Lage M. *Alois Alzheimer, los enfermos Auguste D. y Johann F. y la noción de enfermedad de Alzheimer dentro de la neurociencia germana*. En: "Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad". J.M. Martínez Lage, Z.S. Khachaturian (editores). Barcelona, Masson, 2001; pp 77-86.

27. Martínez Lage J.M., Martínez Lage P., Martínez Lage M. *El fenómeno médico, social y cultural de la enfermedad de Alzheimer en la segunda mitad del siglo XX*. En: "Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad". J.M. Martínez Lage, Z.S. Khachaturian (editores). Barcelona, Masson, 2001; pp 87-95.
28. Martínez Lage J.M. *Demencia: historia y concepto*. En: "Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias". R. Alberca, S. López Pousa (eds.). Madrid, Panamericana, 1998; pp 23-34.
29. Masters C.L., Beyreuther K., Henry M. *Wisniewski and the amyloid theory of Alzheimer's disease*. Journal of Alzheimer's disease, 2001; 3: 83-86.
30. Maurer K., Riederer P., Beckman H. *Alzheimer's disease: epidemiology, neuropathology and clinics*. New York, Springer Verlag, 1990.
31. Maurer K., Volk S., Gerbaldo H. *Auguste D. an Alzheimer's disease*. Lancet, 1997; 349:1546-1549
32. Newton R.D. *The identity of Alzheimer's disease and senile dementia and their relationship in senility*. J Mental Sci, 1948; 94:225-248.
33. O'Brien J., Ames D., Burns A. *Dementia*, 2nd edition. London, Arnold, 2000.
34. Perry E.K., Perry R.H., Blessed G., Tomlinson B.E. *Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia*. Lancet, 1977; 1:189.
35. Peterson R.C., Stevens J.C., Ganguli M., Tangalus E.G., Cummings J.L., DeKosky S.T. *Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review)*. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2001; 56:1133-1142.
36. Ritchie K., Artero S., Touchon J. *Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study*. Neurology, 2001; 56:37-42.
37. Selkoe D.J. *Alzheimer's disease: genes, proteins and therapy*. Physiological Reviews, 2001; 81:741-766.
38. Selkoe D.J. *Alzheimer's disease results from the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid Beta-protein*. Journal of Alzheimer's disease, 2001; 3:75-81.
39. Strobel G. *Human Abeta Vaccine Snaged by CNS Infflamation*. Alzheimer research forum. 23 January 2002.
40. Terry R.D. *Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease*. Lancet, 1976; 2:1403.
41. Tomlinson B.E., Blessed G., Roth M. *Observations on the brains of demented old people*. J Neurol Sci, 1970; 11:205-242.
42. Whitehouse, P.J., Maurer K., Ballenger J.F. *Concepts of Alzheimer disease*. Baltimore, Johns Hopkins, 2000.
43. Whitehouse P.J., Price D.L., Struble R.G., Clark A.W., Coyle J.T., Delon M.R. *Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain*. Science, 1982; 215:1237-1239.
44. Wisniewski H.M., Johnson A.B., Raine C.S., Kay W.J., and Terry R.D. *Senile plaques and cerebral amyloidosis in aged dogs. A histochemical and ultrastructural study*. Lab. Invest., 1970; 23: 287-296.
45. Wisniewski H.M., Terry R.D. *Reexamination of the pathogenesis of the senile plaque*. Progress in neuropathology. Zimmerman ed. Grune and Stratton, New York, 1973; 1-26.

CAPÍTULO 4

ASPECTOS PSIQUIÁTRICOS DE LAS ALTERACIONES VASCULARES CEREBRALES

ENRIQUE BACA BALDOMERO

Servicio de Psiquiatría

Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro

Universidad Autónoma de Madrid

Los problemas derivados del progresivo aumento de las expectativas de vida de la población de los países occidentales (el llamado Primer Mundo) centran cada vez más la atención de los planificadores y proveedores de los sistemas de salud, que ven en este tramo de la población la fuente de necesidades sanitarias más importante para las próximas décadas. Esto ha hecho que el número y calidad de los estudios sobre las patologías de la edad avanzada tengan un crecimiento exponencial y que determinados cuadros se hayan convertido en temas sobre los que la investigación biomédica (etiopatogénica, fisiopatológica y terapéutica) produce en la actualidad una cantidad casi inabarcable de datos y unos avances impensables en sólo unas décadas. El caso más paradigmático en el terreno de la patología cerebral es la enfermedad de Alzheimer. Pero el envejecimiento plantea otros problemas igualmente relevantes que suelen merecer un interés aparentemente más discreto, al margen de que su morbilidad sea, en ocasiones, incluso más alta que la de los cuadros o síndromes “estrella”.

Es bien conocido que los cambios morfológicos y funcionales en el cerebro anciano suponen desde la disminución del peso y el volumen (se ha establecido que el cerebro de un hombre de 80 años pesa, por término medio, el 20% menos que el del adulto y que su volumen ha disminuido en un 6% aproximadamente en relación al que tenía a los 50 años) (Mark y cols., 1997), una serie de cambios microscópicos relacionados la mayoría de ellos con los procesos de apoptosis neuronal, un aumento variable del componente glial y alteraciones en la neurotransmisión colinérgica de las vías mesocorticales y dopaminérgica de las nigroestriadas (Porrás, 2002). Todo ello configura un escenario cerebral de vulnerabilidad en el que las alteraciones añadidas en otros sistemas orgánicos inciden de manera particularmente importante.

Un aspecto espacialmente interesante de la influencia que sobre el cerebro senil tienen las alteraciones sistémicas lo constituyen las repercusiones del buen o mal funcionamiento y, consecuentemente las patologías, del sistema cardiovascular en el anciano.

En esta breve revisión vamos a analizar someramente dos tipos de cuadros que tienen importancia por la frecuencia en la que a los síntomas estrictamente neurológicos se acompañan síntomas y síndromes psiquiátricos que no sólo exigen una actitud de atención para su correcta detección, sino también un adecuado diagnóstico diferencial y una colaboración necesaria del psiquiatra en la planificación de las intervenciones terapéuticas sobre el paciente.

Estos cuadros son los accidentes cerebrovasculares y la demencia vascular.

1. Aspectos psiquiátricos de los accidentes cerebrovasculares

Es bien conocido que los accidentes cerebrovasculares (ACVA) presentan una morbilidad que aumenta linealmente con la edad y que, si bien la incidencia tiende a disminuir por el aumento de las medidas preventivas por la mejora general de la atención sanitaria a la población (p.e. los programas de control de la hipertensión arterial en la atención primaria), las cifras de prevalencia total en nuestro país se modifican poco en la medida que al aumentar la longevidad aumenta el número de población expuesta.

Por otra parte, también es bien conocido que la complicación psiquiátrica más frecuente en los casos de ACVA son los cuadros depresivos. Se calcula que las cifras oscilan entre un 50% en el período agudo postictus y un 30% en los períodos de recuperación cuando el paciente ya ha salido del hospital y está en tratamiento ambulatorio (Starkstein y cols., 1989), pero se han llegado a dar cifras de hasta el 68% de depresiones tras un ACVA, aunque, como es habitual en los estudios epidemiológicos en poblaciones clínicas, la variabilidad de los datos (también hay estudios que sólo encuentran no más del 11%) depende mucho del momento en que se hace la exploración, del tiempo transcurrido desde el accidente, de las consecuencias lesionales del mismo y de las circunstancias socioculturales del enfermo, destacando la mayor vulnerabilidad a la aparición de la depresión en personas con mayor nivel intelectual.

Se ha discutido si esta llamativa comorbilidad de los cuadros depresivos postictus puede ser entendida como una reacción psicológica ante la invalidez y/o las secuelas funcionales neuropsicológicas de la agresión cerebral sufrida o, por el contrario, si se trata de cuadros depresivos que fisiopatoló-

gicamente forman parte del cuadro del accidente cerebrovascular. No hay datos que permitan separar con fiabilidad ambas posibilidades, que parecen coexistir y potenciarse mutuamente. Los datos apuntan a que la extensión y localización de la lesión no son factores predictivos de la aparición del cuadro depresivo, aunque algunos trabajos parecen aportar pruebas (aún insuficientes) en sentido contrario.

Así, se ha descrito mayor riesgo de depresión en pacientes con lesiones en el córtex frontal izquierdo, con mayor gravedad del cuadro en la medida que la lesión es más anterior, patrón éste que se repite también en las lesiones subcorticales (mayor riesgo de depresión en lesiones subcorticales anteriores izquierdas: ganglios basales y específicamente cabeza del núcleo caudado). Pero hay que prevenir que estos patrones morfológicos no se corroboran en todas las investigaciones realizadas en las que las posibles variables de confusión (algunas ya citadas, como el tiempo transcurrido, y otras, como los criterios de depresión empleados) no estén debidamente controladas (Cardoner y Benlloch, 2000).

En cualquier caso, la gravedad de la depresión no se suele corresponder, como antes decíamos, con la gravedad y extensión de la lesión neurológica, ni tampoco con la incapacidad resultante. La influencia de otras variables, como los factores psicosociales, sólo parecen tener un valor predictivo de aparición del cuadro depresivo en lo que se refiere a la presencia o ausencia de soporte social, que, como puede comprenderse, es una variable bastante inespecífica.

La idea de que la depresión y el ACVA, sean cuales fueren los mecanismos fisiopatológicos que les relacionan, mantienen una muy frecuente comorbilidad está presente en las recomendaciones de la American Heart Association, que incluye las alteraciones afectivas dentro de los seis campos de la discapacidad generada por los accidentes cerebrovasculares. Asimismo, trabajos realizados por la Asociación Cardiológica Finlandesa, estudiando la influencia que los programas activos de rehabilitación postictus tienen en la aparición de los cuadros depresivos, encuentran que en programas de seguimiento a tres y doce meses tras el ACVA los pacientes sometidos a las técnicas de rehabilitación (que comprendían programas de apoyo psicológico al mismo tiempo que actuaciones sobre los déficits secundarios al accidente cerebrovascular) presentaban significativamente menos cuadros depresivos que los pacientes sin dicho tipo de ayuda, y esta diferencia se mantenía al año. Este estudio apoyaría indirectamente el papel que los citados déficits juegan en la génesis de la depresión postictus y, en consecuencia, apuntalaría la hipótesis de un origen reactivo de este tipo de trastornos. Hay que señalar que la prevalencia de cuadros depresivos que los

enfermos presentaban inmediatamente después del ACVA y antes de ser distribuidos en los dos grupos (rehabilitación versus tratamiento convencional) era similar a la descrita en la literatura y distribuida homogéneamente de toda la muestra estudiada.

También es interesante señalar que en otras muestras estudiadas la clásica diferencia de morbilidad entre los sexos también se observa en la depresión postictus. Así, las mujeres presentan una prevalencia doble que la de los hombres, pero este dato se acompaña de otro más interesante: también las mujeres presentan un número significativamente mayor de lesiones en el hemisferio izquierdo que los hombres, y ya vimos más arriba la correlación existente entre este tipo de lesiones y la aparición del cuadro depresivo en la patología que comentamos.

Esta relación tan sugerente ha hecho que algunos autores planteen la hipótesis de que en la mayoría (o en todas), las depresiones que aparecen en las edades avanzadas de la vida (incluidas las llamadas depresiones de comienzo tardío) puedan tener en su patogenia un origen vascular. En principio, todo el mundo parece estar de acuerdo en que las depresiones de comienzo tardío tienen menor carga genética y menores alteraciones estructurales de la personalidad que las depresiones de comienzo temprano. En la búsqueda de una posible etiopatogenia para estos cuadros, los hallazgos de alteraciones de la sustancia blanca y el dato de una mayor presencia de alteraciones cognitivas en los pacientes ancianos en los que el comienzo de la depresión había sido tardío, frente a los ancianos deprimidos cuyos cuadros debutaron en épocas más tempranas de la vida, ha hecho pensar en que las alteraciones del sistema nervioso central relacionadas con la vejez (aunque no sean claramente detectables morfológica ni funcionalmente) han de ser significativas en la producción de estos cuadros.

Con el objeto de precisar más, una serie de autores han propuesto diferenciar en el anciano dos tipos de depresiones que tendrían orígenes y mecanismos de producción distintos, así como características sintomatológicas, de curso y de respuesta terapéutica también diferentes. El criterio de distinción estaría en la participación vascular (depresiones vasculares frente a depresiones no vasculares).

Las depresiones vasculares presentarían de forma más intensa síntomas de apatía, anhedonia y deterioro funcional, mientras que las depresiones no vasculares presentarían menos déficits cognitivos, menos inhibición psicomotriz, más proclividad a episodios de agitación e inquietud, más sentimientos de culpa y mayor grado de "insight" (Alexopoulos y cols., 1997). Asimismo, las depresiones vasculares presentarían una peor evolución y una peor respuesta a los tratamientos.

2. Aspectos psiquiátricos de la demencia vascular

La demencia de origen vascular presenta una prevalencia en población general de alrededor del 2,5% de los individuos mayores de 65 años. Sin embargo, estas cifras son medias encontradas entre rangos mucho más dispersos (entre el 3,1% y el 20,8%, según los estudios), lo que indica las dificultades metodológicas que se encuentran los investigadores tanto en la definición de lo que es un caso de demencia vascular como en las propiedades psicométricas de los instrumentos empleados. Los estudios españoles disponibles ofrecen cifras de prevalencia entre el 0,6% (Lobo y cols., 1995) y el 6,2% (López Pousa y cols., 1995).

En general, se suele admitir que la demencia vascular es la segunda causa de deterioro cognitivo en población anciana y que entre el 10 y el 25% de los casos de demencia tienen este origen, aunque hay autores que refieren hasta un 50% en países específicos como Japón.

Los factores de riesgo más repetidamente mencionados están asociados, asimismo, al riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares y son, además de la edad, la hipertensión, la diabetes, el consumo de alcohol, la obesidad, el tabaquismo, las hiperlipemias, las cardiopatías, especialmente aquellas que implican riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco (fibrilación auricular), el hematocrito elevado y el sexo masculino (Morínigo, 2002), aunque esta última variable probablemente sea secundaria a la concentración en este sexo del resto de factores de riesgo.

Las demencias vasculares pueden presentar, bien como sintomatología incluíble dentro del cuadro clínico propio, bien como sintomatología comórbida, toda una serie de trastornos psiquiátricos, no excesivamente variados, que acompañan y colorean el cuadro básico cognitivo y pueden, en ocasiones, enmascararlo.

Así, se han descrito síntomas psicopatológicos relativamente inespecíficos, como apatía y depresión, fundamentalmente en la demencia de pequeño vaso, y alteraciones de la conducta en las afectaciones frontotemporales. Tampoco es rara la presencia de síntomas psicóticos, muchas veces con un carácter temporal en este tipo de demencias, donde la aparición de síntomas delirantes y/o de alucinaciones ha de ser tenida en cuenta.

Pero el cuadro psiquiátrico comórbido más frecuente en la demencia vascular es la depresión

No se conoce si existe relación patogénica específica entre los trastornos depresivos y el cuadro demencial, aunque todo apunta a que aquéllos no aparecen como una simple reacción adaptativa ante la conciencia de la progresión de las alteraciones cognitivas. Se puede aplicar aquí lo dicho para las

depresiones postictus, y en ese sentido la extensión y localización de las lesiones parecen correlacionar con la intensidad y resistencia al tratamiento de la depresión. Asimismo, las alteraciones neuroquímicas descritas, si bien son muy poco específicas, podrían orientar hacia la disminución del turnover de la serotonina en estructuras subcorticales, sin que estos hallazgos y otros relacionados con la dopamina en núcleo caudado y putamen y con los sistemas noradrenérgico o colinérgico sean consistentes.

Las acciones de la medicación antidepressiva sobre la depresión postictal y también sobre las depresiones comórbidas con la demencia vascular pueden orientar acerca de algunos de los mecanismos etiopatogénicos. Así, la acción reparadora sobre los tejidos cerebrales dañados atribuida a los fármacos noradrenérgicos y la interferencia de los agentes que antagonizan los receptores alfa-1 adrenérgicos (como es la amitriptilina) sobre la recuperación motora en los casos de ACVA, pueden ser datos que orienten no sólo hacia las precauciones que hay que adoptar en el tratamiento de estos pacientes, sino también sobre posibles vías de investigación sobre la posible fisiopatología común de estos cuadros.

Bibliografía

- Alexopoulos G.S., Meyer, B.S., Young R.C., et als. *Vascular depression hypothesis*. Archives of General Psychiatry, 54:915-922, 1997.
- Baca E. *Psicopatología en el anciano*. En: Martínez Lage J.M., Khachaturian Z.S. (Eds). "Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad". Masson, Barcelona, 2001.
- Bauer M., Whybrow P. *Depression and other psychiatric illnesses associated with medical conditions*. Current Opinion in Psychiatry, 12:325-329, 1999.
- Cardoner N., Benlloch L. *Depresión orgánica*. En: Vallejo J., Gastó C. (eds). "Trastornos Afectivos: Ansiedad y Depresión". Masson, Barcelona, 2000.
- Moriñigo A. *Demencias vasculares*. En: Agüera L., Martín M., Cervilla J. (eds). "Psiquiatría Geriátrica". Masson, Barcelona, 2002.
- Starkstein S.E., Robinson R.G. *Affective disorders and cerebral vascular disease*. British Journal of Psychiatry, 154:170-182.

CAPÍTULO 9

GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

SANTIAGO GRISOLÍA

Catedrático de Bioquímica

Presidente del Consejo Valenciano de Cultura

Introducción

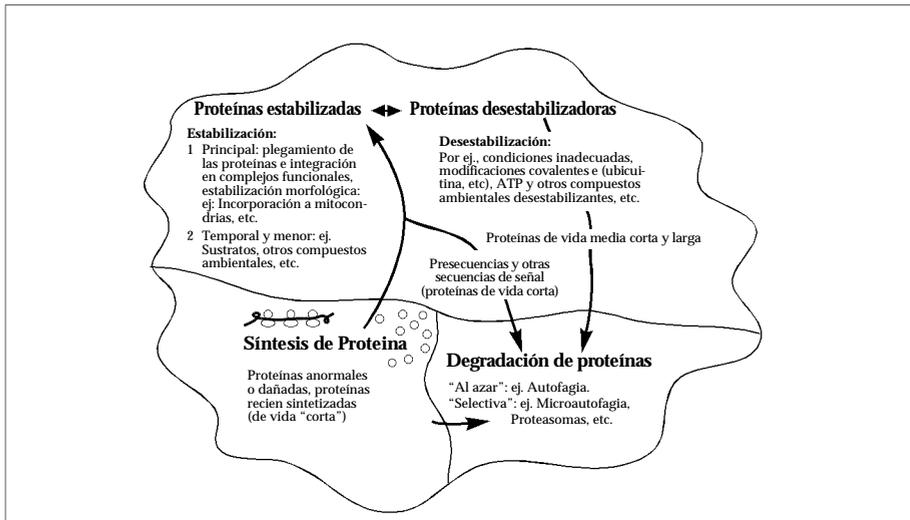
Agradezco al Dr. Segovia de Arana su infinita fe en mí, puesto que me ha asignado esta conferencia de la que yo desconozco mucho, y lo más extraño es que él lo sabe, y lo sorprendente es que, después de protestar, he aceptado. Afortunadamente, las más importantes enfermedades neurodegenerativas ya se han cubierto o se cubrirán estos días. Además, escuché recientemente en Valencia a varios investigadores, participantes en este simposio. Al repasar algunas de las recientes publicaciones en el área, recordé un trabajo que publiqué hace muchos años en “Physiological Reviews” (1), que es quizá bastante relacionado con el tema. Más tarde, y con motivo del centenario de la entrada de D. Santiago Ramón y Cajal como catedrático en la Facultad de Medicina de Valencia, extendí los conceptos de este artículo a ciertos aspectos del sistema nervioso central (2).

Ambos artículos se refieren a la incidencia del medio ambiente en la estabilidad de las proteínas y especialmente de enzimas, lo que me llevó a estudiar en detalle el recambio de proteínas. Hay evidencia cada vez mayor de la relación entre la conformación proteica, la estabilidad y su incidencia en las enfermedades neurodegenerativas.

Un exceso de síntesis de proteína es necesario para reemplazar la cantidad que se degrada y mantener el *steady state*. Proteínas que no encuentran un medio propicio para su estabilidad se destruirán rápidamente (Fig. 1). Sin embargo, las proteínas estabilizadas pueden estar expuestas a sistemas proteolíticos, incluyendo proteosomas y lisosomas. La vida media de una pro-

teína sigue una caída de primer orden, indicando un proceso estocástico. Naturalmente, las características químicas, especialmente la conformación, determinan la estabilidad, que está influenciada por el medio ambiente.

Figura 1

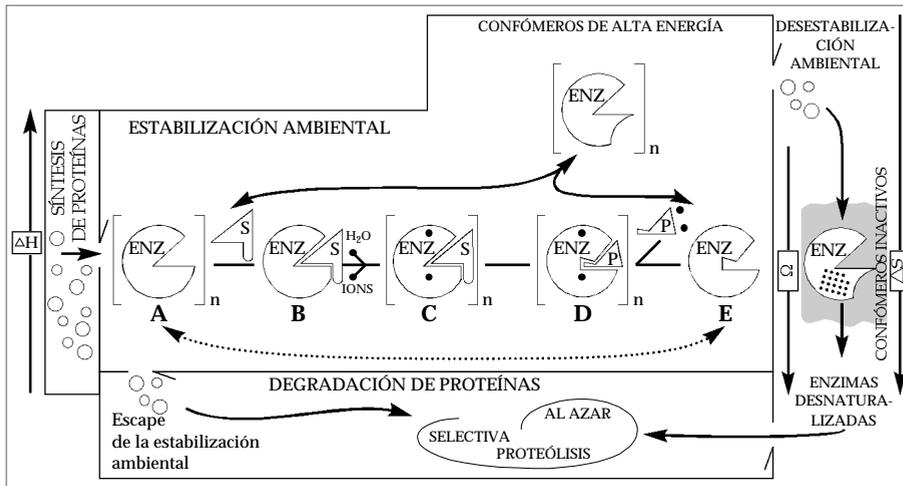


Estabilización y desestabilización de proteínas intracelulares. La distinción entre degradación de proteínas "al azar" y "selectiva" es arbitraria: ej. La autofagia en todos los tejidos puede no ser estrictamente al azar dada la heterogeneidad celular, todavía se desconoce si la microautofagia es un proceso selectivo, etc.

Es importante verificar las características estructurales *in vivo* que determinan la velocidad de degradación de las proteínas y la importancia relativa de los varios sistemas proteolíticos bajo condiciones normales y patológicas. Recientemente han aparecido ejemplos de sustancias tales como la ubiquitina, que tiene que ver normalmente con la degradación de proteínas, al conjugarse con éstas para degradarlas en los proteosomas y con su presencia en inclusiones intraneuronales, por ejemplo en la demencia frontotemporal, la tercera demencia degenerativa más corriente después del Alzheimer. Santiago Ramón y Cajal y Sigmud Freud, en 1894, postularon independientemente que el aprendizaje puede producir cambios prolongados en la efectividad de las conexiones sinápticas entre neuronas, lo que podría servir como mecanismo de la memoria. Es llamativo que en el mismo año, Fisher sugiriera el modelo de la llave y la cerradura, concepto que explica la especificidad enzimática.

Unos 60 años después, se sugirió que los sustratos pueden producir cambios conformacionales en las enzimas, un fenómeno referido como “acople inducido”, y Caravaca y Grisolia descubrieron el paradójico fenómeno de inactivación inducida por sustratos, lo cual dio lugar a la hipótesis de la plasticidad enzimática y a la propuesta de su amplia significación biológica, particularmente, y en el contexto de este artículo, con las enfermedades neurodegenerativas. Es generalmente aceptado que la actividad y la conformación de las proteínas están relacionadas y que las propiedades elastoplásticas de las proteínas controlan o modulan su actividad (Fig. 2). Para los interesados se incluye al final un *adendum* más detallado de estos conceptos.

Figura 2



Teoría de la elastoplástica. Las encimas son elásticas y deben volver a su conformación original (A) tras completar su función catalítica (E). La estabilización ambiental es alcanzada por los sustratos, los efectos conformacionales a la localización y/o interacción de proteínas, etc. La desestabilización de las proteínas es el resultado de la elastoplasticidad y las modificaciones covalentes. Algunas moléculas de proteína eluden la reacción con sus sustratos y son rápidamente inactivadas. Advertimos al lector que no identifique estas moléculas con aquellas que tienen una aparentemente muy corta vida-media, las cuales probablemente representen un pequeño porcentaje, =1% de las proteínas totales detectadas en una célula en cualquier momento; aunque en relación con la vida entera de la célula, puedan haber contribuido colectivamente en gran manera a la cantidad total de proteína sintetizada. Los principales cambios degenerativos(α) tendrán lugar en el área sombreada.

En definitiva, me concentraré en relacionar proteólisis y factores implicados en ciertas enfermedades neurodegenerativas, y especialmente en aquellas debidas a la presencia de muchas repeticiones de tripletes que derivan en la producción de glutamina.

Después abordaré la enfermedad de Alzheimer, y debido a las limitaciones de tiempo y mi poca preparación, no hablaré de otras enfermedades neurodegenerativas.

Pensé que en vez de repetir material de la literatura, expondría algunas ideas que, aunque especulativas, quizá sirvan para abrir nuevos caminos. Así pues, recordando a William Withering, el descubridor de la Digitalis, que creo dijo algo así como: “Lo que presento con toda humildad es una mezcla de hechos y de opiniones; los primeros, serán permanentes; los segundos, cambiarán con los avances científicos”.

Generalidades

Es sorprendente que todas las enfermedades debidas a la formación de poliglutaminas, y posiblemente otras enfermedades neurodegenerativas, tales como Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Parkinson, conllevan la acumulación gradual de proteínas mutantes en el núcleo, citoplasma o en el espacio extracelular

Una proteína anormalmente plegada o un cambio en conformación debido a una mutación puede inducir que estas proteínas puedan interactuar con otras de una manera aberrante, lo que resultaría en su progresión.

Está claro que es necesario conocer mejor los efectos de mutaciones en la interacción de las proteínas y en el recambio proteico, así como estudios orientados a conseguir que el plegamiento adecuado de la proteína y su degradación puedan disminuir o mejorar la enfermedad y quizá retrasar su inicio.

Los tipos de proteínas que produce una célula dependen de los genes que se hallen activos en cualquier momento. Estos determinan la secuencia en que deben unirse los aminoácidos. Las cadenas se pliegan en hélices y bucles compactos para conseguir diferentes clases de proteínas, dotada cada una de una función específica que le viene impuesta por su forma y su composición química y también por la presencia de otros factores, como son los chaperones.

Repeticiones de glutamina y neurodegeneración

Hace unos 10 años se descubrió este mecanismo para enfermedades neurodegenerativas que obedece al aumento de repeticiones inestables de trinucleótidos. Hasta la fecha se conocen 15 enfermedades neurológicas debidas a repeticiones de tripletes, en ocho de ellas se encuentran repeticiones de CAG, triplete que codifica a la glutamina y de manera desconocida “poliglutamina”, las proteínas.

Así ocurre por ejemplo en la enfermedad de Huntington (HD). Con la excepción de la atrofia espinobulbar, estas enfermedades se heredan de forma dominante. Todos estos desórdenes son progresivos y aparecen a mitad de la vida y causan un aumento de disfunción neuronal y eventual pérdida de neuronas 10 a 20 años después del inicio de los síntomas.

En este grupo de enfermedades, cuanto más repeticiones haya la edad de inicio es más temprana y la enfermedad más severa (Fig. 3).

Figura 3

Las cadenas de mayor longitud de repeticiones CAG causan enfermedades de manifestaciones más precoces en los desórdenes por poliglutamina. SCA (ataxia espinocerebelosa); HD (enfermedad de Huntington), DRPLA (atrofia dentado rubro pálido luisiana ó enfermedad de los cuerpos de Lewy).

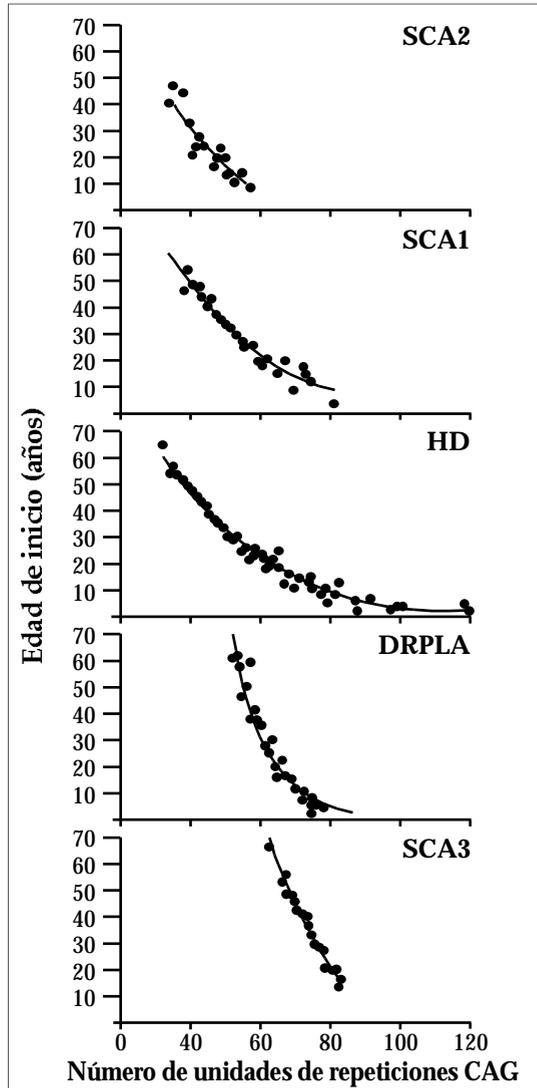
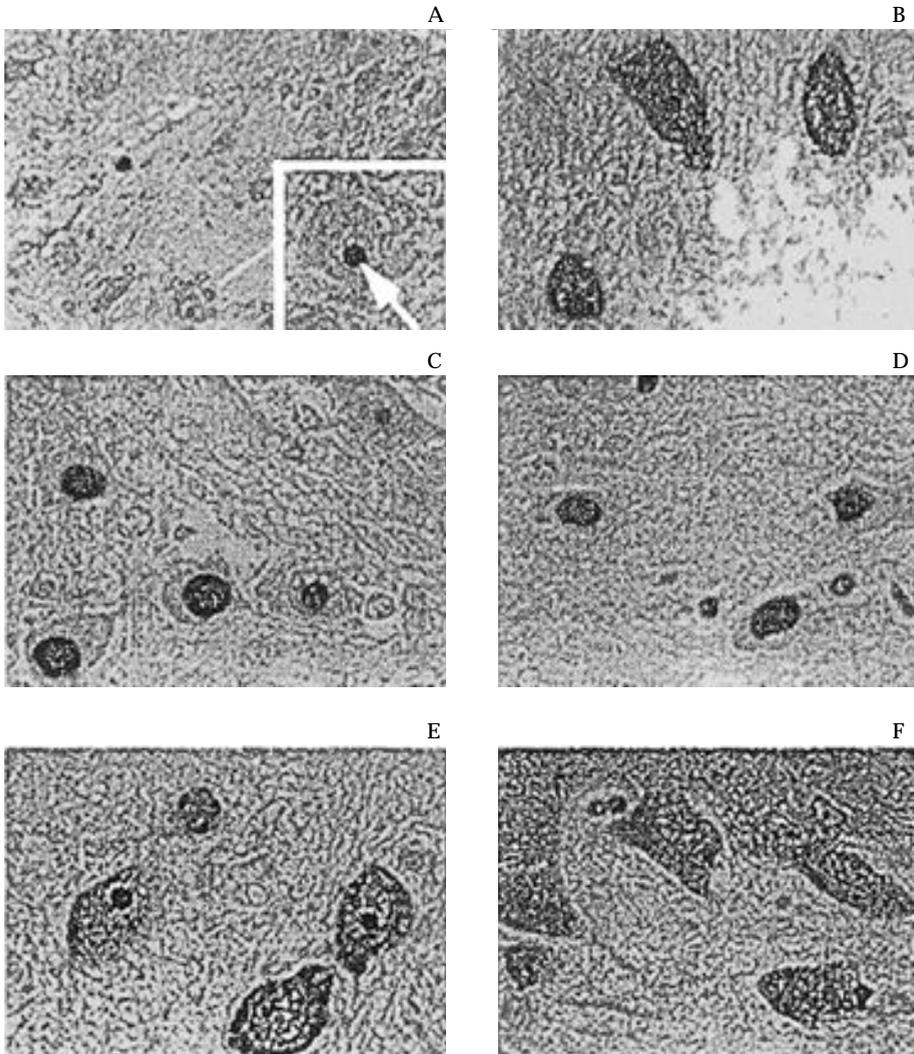


Figura 3a



(A,B) La distribución subcelular de ataxina-1 en las neuronas del núcleo pontocentral en un paciente con ataxia espinopontocerebelosa. Inclusiones nucleares (NI) aumentadas (bajo a la derecha) y con ubiquitina (B). © Redistribución del proteasoma 19S en agregados en el tejido del paciente; (D) control mostrado para comparar. (E) Chaperona nuclear (HDJ-2/HSDJ) se localiza principalmente en el citoplasma excepto por las NI; (F) control mostrado para comparar.

En generaciones sucesivas de familias afectadas aparece antes la enfermedad y es más rápida la progresión, esto es especialmente cierto en la transmisión paterna.

Una variedad de proteínas contienen zonas ininterrumpidas de residuos de glutamina, codificados por tripletes repetidos de CAG, los cuales son propensos a la inestabilidad y expansión. La expansión no es patogénica hasta una cierta longitud, pero grandes expansiones causan enfermedades neurodegenerativas tales como HD, ataxias espinocerebrales (SCA), atrofia espinobulbar muscular (enfermedad de Kennedy) y atrofia dentatorubropallidoluisiana (DRPLA). Todas estas enfermedades son predominantemente heredadas, típicamente desórdenes fatales neurodegenerativos de aparición tardía. Las regiones del cerebro afectadas varían en las enfermedades, pero características comunes incluyen pérdida de células neuronales y declive en funciones motoras y cognitivas. Las funciones normales de las proteínas que causan enfermedades de poliglutamina no están relacionadas, y la secuencia de alienación de estas proteínas revela que la región de homología es sólo la zona de poliglutamina en sí misma y, en algunos casos, una región adyacente rica en prolina.

Como la enfermedad en edades avanzadas tiene correlación con la longitud de la poliglutamina, es un fuerte indicativo de que la propiedad tóxica de la proteína mutante es primariamente responsable de la patología. El desafío es determinar qué áreas celulares son vulnerables a la toxicidad.

Es curioso que sólo un grupo de neuronas sea vulnerable a disfunción en estas enfermedades a pesar de la extensa expresión de la proteína relevante en el cerebro y otros tejidos. Las tablas 1 y 2 resumen lo que se conoce de estas enfermedades, localización de las proteínas en regiones cerebrales característicamente afectadas en estas enfermedades, y locus genéticos (3, 4, 5).

Proteosomas

Durante años se dio por supuesto que la parte del león de la degradación de las proteínas se la llevaban los lisosomas. A finales de los años setenta se descubrieron unos grandes complejos multienzimáticos, los proteosomas, que son estructuras gigantes. Mientras que una proteína de tamaño medio tiene entre 40.000 a 80.000 daltons, la mayoría de los proteosomas de los organismos superiores pasan de dos millones de daltons. Un proteosoma está constituido por una porción central con aspecto de túnel a la que acompañan una o dos partículas reguladoras, menores, situadas en un extremo o en ambos.

El proteosoma no elige proteínas al azar para destruirlas. La célula señala las proteínas destinadas a ese fin. En su inmensa mayoría, esas proteínas se etiquetan primero con ubiquitina, que es una proteína bastante pequeña (76 aminoácidos).

Tabla 1 - Características moleculares de las enfermedades neurodegenerativas por secuencias expandidas de poliglutamina

| Enfermedad | locus en gen | producto génico | CAG (n) normal | GAC (n) expandida | localización de la proteína | Características especiales | Regiones más afectadas del encéfalo |
|------------|--------------|------------------------|----------------|-------------------|-----------------------------|---|---|
| SBMA | Xq11-12 | receptor de andrógenos | 9-36 | 38-62 | nuclear y citoplásmico | | cuerno anterior y neuronas bulbares, ganglios de asta post. |
| HD | 4p16.3 | Huntingtina | 6-34 | 36-121 | citoplásmica | alelos intermedios: 29-35 | Estriado, córtex cerebral |
| SCA1 | 6p22-23 | Ataxina-1 | 6-44 | 39-82 | nuclear en neuronas | alelos normales >21 repeticiones interrumpidas con 1-4 unidades CAT | Células cerebelosas de Purkinje, núcleo dentado; tronco-encéfalo |
| SCA 2 | 12q23-24 | Ataxina-2 | 15-31 | 36-63 | citoplásmica | alelos normales interrumpidos con 1-2 unidades CAA | Células cerebelosas de Purkinje, tronco-encéfalo, lóbulos fronto-temporales. |
| SCA 3 | 14q24.3-31 | Ataxina-3 | 12-41 | 62-84 | citoplásmica | | Neuronas dentadas cerebelosas, Ganglios basales; tronco-encéfalo, médula espinal. |
| SCA6 | 19p13 | CACNA1A | 4-18 | 21-33 | membrana celular | | Células cerebelosas de Purkinje; Núcleo dentado, oliva inferior. |
| SCA7 | 3p12-p21.1 | Ataxina 7 | 4-35 | 37-306 | nuclear | alelos intermedios: 38-35 | Cerebelo, tronco-encéfalo, mácula, córtex visual. |
| DRPLA | 12q | Atrofina-1 | 6-36 | 49-84 | citoplásmica | | Cerebelo, córtex cerebral, ganglios basales, cuerpo de Luys. |

Tabla 2 - Factores de Transcripción implicados en enfermedades por poliglutamina

| Proteína | intermediarios efectos por poliglutamina | función normal | ¿modifica la poliglutamina la toxicidad? | Referencias |
|--|--|--|--|-------------|
| p53 | huntingtina | factor de transcripción | desconocido | 10 |
| proteína une-CREB | huntingtina, receptor androgénico ataxina-3, atrofina-1, ataxina-1 | factor de transcripción co-activador transcripcional | sí | 3,6-8,10 |
| correpresor nuclear | huntingtina | deacetilasa | desconocido | 11 |
| co-activador 1 del receptor esteroideo | receptor androgénico | co-activador transcripcional | desconocido | 12 |
| TAFII 30 | ataxina-3 | componente de TFIID | sí | 9 |
| CA1 50 | huntingtina | regulador transcripcional | sí | 13 |
| proteína une-TATA | huntingtina, ataxina-3 | proteína-une ADN | desconocido | 6,14 |
| Sin 3 A* | ataxina-1 | deacetilasa | sí | 15 |
| Rpd 3* | ataxina-1 | deacetilasa | sí | 15 |
| dCBP* | ataxina-1 | co-represor transcripcional | sí | 15 |
| dSir 2* | ataxina-1 | deacetilasa | sí | 15 |
| Pap/Trap* | ataxina-1 | co-represor transcripcional | sí | 15 |

9 de las 12 proteínas están implicadas en regular la acetilación proteica, bien directamente o bien como parte de un complejo mayor. *Demostrado que modifican la toxicidad por poliglutamina en *Drosophila* expresante de ataxina-1, pero no se ha establecido una interacción directa con ataxina-1.

Ciertas enfermedades podrían ser, en parte, resultado de un fracaso de los proteosomas en su función degradadora de proteínas anómalas. Hay conjuntos de proteínas mal plegadas que se acumulan junto con proteosomas en determinadas neuronas del cerebro de sujetos con la enfermedad de Parkinson, la de Huntington o la de Alzheimer.

La ubiquitina está presente en los agregados de proteína asociada con características neuropatológicas, tales como cuerpos Lewy y enredos neurofibrilares. La ubiquitina y los proteosomas están asociados con inclusiones de poliglutamina, tanto en modelos como en tejidos de pacientes. La persistencia de formas ubiquitinadas de proteína poliglutinada asociada con componentes del proteosoma indican que las células están intentando destruir estas proteínas. La influencia de la longitud de poliglutamina en el procesamiento de ataxin-1 muestra que aunque la ubiquitinación no está afectada, la degradación proteosomal es inhibida para una forma expandida de la proteína. El inhibidor del proteosoma lactacistin también causa un incremento de agregados de poliglutamina, un mecanismo de contrapeso en la formación del agregado.

Chaperones

El doblaje inadecuado y la alterada solubilidad de proteína es un defecto fundamental debido a la expansión de poliglutamina. No es por tanto inesperado que el sistema chaperón esté involucrado en la respuesta celular a esta patología. Los chaperones son enzimas cuyos papeles incluyen el facilitar el plegamiento de proteínas *in vivo*. La actividad del chaperón es especialmente importante bajo condiciones de estrés celular.

Los chaperones colocalizan con agregados de poliglutamina en tejidos de pacientes. Por ejemplo, la proteína HSP40 se asocia en cultivos celulares con agregados de ataxin-1 y de ataxina-3. Chaperones sobreexpresados suprimen la agregación de poliglutamina en cultivos celulares de modelos de drosófila. Aunque parece haber relación entre la actividad del chaperón y la agregación de poliglutamina y la toxicidad, queda aún mucho por aprender sobre el efecto que éste puede tener en el contexto de la enfermedad.

La capacidad de los chaperones de facilitar plegación de proteínas, unida con la habilidad de la célula para degradar mutantes de proteínas poliglutinadas, probablemente tiene gran importancia en el mantenimiento de la función neuronal.

De una forma breve comentaremos sobre estas enfermedades neurodegenerativas individualmente.

Atrofia Espinobulbar

La atrofia espinobulbar o enfermedad de Kennedy es única entre estas enfermedades, ya que tiene una herencia recesiva. Los hombres afectados pueden tener contracciones musculares por muchos años antes de tener debilidad muscular, que aparece en la cuarta o quinta década. Los reflejos tendónales están generalmente ausentes, hay debilidad, pérdida de tejidos que se extienden para afectar la cara, musculatura distal y la progresiva pérdida de la libido, incluso dificultad de mantener una erección y esterilidad tardía.

La repetición de CAG en estos pacientes ocurre en la región codificadora del gen del receptor andrógeno. Repeticiones de 9 a 36 se pueden tolerar, pero cuando los alelos se afectan y tienden de 38 a 62 repeticiones aparece la enfermedad.

Enfermedad de Huntington

Esta enfermedad es la más corriente de las enfermedades debidas a repeticiones de CAG con síntomas motores en adultos y movimientos involuntarios. Algunas veces existen también signos de parkinsonismo y distonía.

En las formas juveniles de la enfermedad aparecen alelos con más de 70 repeticiones, el más largo descrito hasta la fecha contiene 121. El 80% de pacientes juveniles heredan la mutación del padre. La explicación puede ser debida al gran número de divisiones celulares durante la espermatogénesis.

La enfermedad se expresa extensivamente en el cerebro, la huntingtina es una proteína citoplasmática que está asociada con microtúbulos en dendritas y con vesículas sinápticas en axones terminales. No está asociada con mitocondria. La huntingtina puede reaccionar con la ubiquitina, y esta interacción no depende de la longitud de la poliglutamina.

Hay una interacción intrigante entre huntingtina y la gliceraldehído 3 fosfato de hidrogenasa, de la que hablaremos también en la enfermedad de Alzheimer.

A pesar de los enormes progresos para elucidar la patología molecular de la enfermedad de Huntington (HD), el pronóstico ha mejorado poco desde la primera descripción de la enfermedad en 1872. Tampoco se han desarrollado tratamientos efectivos para otras enfermedades causadas por repeticiones de glutamina. No obstante, en la última década, primates no humanos, ratas, etc., han proporcionado una nueva percepción de los mecanismos patógenos de estas enfermedades.

Ataxias espinocelulares

Estas son un heterogéneo grupo de enfermedades neurológicas con aspectos clínicos comunes, caracterizadas por variables grados de degeneraciones del cerebro.

La degeneración cerebral resulta en ataxia y disartria en todas estas enfermedades, pero hay aspectos variables.

Ataxia de tipo 1

En la ataxia de tipo 1 hay atrofia cerebral con una pérdida severa de células Purkinje, en neuronas del núcleo dentado y neuronas de la oliva inferior y en los nervios craneales III, IV, IX, X y XII.

El producto del gen de SCA-1, ataxina-1, es una proteína nueva que no tiene homólogo con otras proteínas. Al parecer, tiene que ver con la plasticidad sináptica y funciones neuronales de aprendizaje.

La ataxina-1 se expresa en el sistema nervioso central de dos a cuatro veces los niveles que se encuentran en los tejidos periféricos. En pacientes, la ataxina-1 mutante aparece como una inclusión nuclear muy grande en las neuronas del cerebro. Estas inclusiones contienen ubiquitina proteosoma y los chaperones moleculares, HDJ2 y HSDJ, como indica la figura 3.

Ataxia Espinocerebral Tipo 2

Tanto el cerebelo como el cerebro están atrofiados con degeneración severa de las células de Purkinje y células neuronales, además de pérdida de neuronas en la oliva inferior y en el puente. La SCA2 cDNA codifica una proteína nueva de unos 140 kilodaltons, la ataxina-2, que no tiene homología con proteínas de función conocida. A diferencia de la ataxina-1, la ataxina-2 se localiza en el citoplasma.

Es de interés que aunque no hay inclusiones nucleares hay un aumento significativo de inmunoaparición en el citoplasma de células de Purkinje y neuronas dentadas, sugiriendo que la proteína mutante contribuye a la disfunción celular.

La enfermedad de JOSE Machado o EspinoCerebral Ataxia tipo 3

El gen MJD1 codifica una proteína intracelular de 42 kilodaltons, este producto, la ataxina-3, es predominantemente citoplasmática, aunque también se ha encontrado en el núcleo de tejidos de pacientes.

Ataxia Espinocerebral tipo 6

El gen SCA 6 codifica por la α_1 el canal de calcio dependiente de voltaje (CACNA1A). Hay una pérdida severa de células de Purkinje en el cerebro y otras alteraciones en la oliva inferior y en el núcleo dentado. Naturalmente, hasta modestas manifestaciones de la alteración de este gen pueden alterar la fisiología y la homeostasis del calcio.

Ataxia Espinocerebral tipo 7

La pérdida neuronal predominante en la SCA 7 ocurre en el cerebelo en la oliva inferior y algunos núcleos craneales. Es una de las repeticiones más inestables del CAG conocidas, y los enfermos pueden tener variaciones desde 37 a 306 repeticiones y alelos intermediarios pueden aumentar la expansión en el rango patógeno durante la transmisión intergeneracional, la más larga conocida es de 263 repeticiones en la transmisión de padre a hijo, y aunque la transmisión paterna produce mayores extensiones, la enfermedad se observa más frecuentemente en la transmisión materna.

Atrofia Dentatorubropallidoluisiana

El CDNA de la DRPLA codifica el producto del gen la atrofina-1 de 1.185 aminoácidos. La proteína no tiene homología con otras conocidas. Está distribuida en el citoplasma, neuronas y tejidos periféricos, tanto de afectados como de individuos normales. Hay una inversa relación entre la apariencia clínica y el número de repeticiones.

Una cuestión de gran importancia es si las poliglutaminas inducen la enfermedad. Los datos, tanto en cultivos celulares como en estudios animales, demuestran claramente que la presencia de poliglutamina es tóxica tanto a neuronas como a otras células periféricas.

Poliglutamina causa aberrantes interacciones en proteínas

El significado funcional de la parte de la proteína no poliglutinada no es conocido. Una posibilidad es que esta zona juegue un papel en facilitar interacción proteína-proteína. Por medio del análisis por rastreo de híbridos, la interacción de un número de proteínas que interaccionan con proteínas que contienen poliglutamina ha sido identificada; algunas de estas interacciones son sensibles a la longitud de la zona poliglutinada. En algunas proteínas que contienen poliglutamina, esta región es adyacente a una zona de poli-prolina; en huntingtina, la zona de poli-prolina interacciona con el SH3-domain- y con el WW-domain de proteínas.

Un creciente grupo de evidencias indican que las proteínas poliglutinadas interaccionan directamente con los factores de transcripción. Una lista de factores relacionados físicamente asociados con la enfermedad incluye TATA-enlazada (binding) (TBP), la drosófila ojo-ausente proteína (EYA), proteínas CREB-enlazadas (CBP), p53, receptor nuclear correpressor (N-CoR), mSin3A y TAFn130. La idea de que algunas de estas interacciones tienen un papel en enfermedades viene del hecho de que el TBP humano está presente en inclusiones nucleares en enfermedades cerebrales. En el cerebro de pacientes de HD, N-CoR está mal localizado y mSin3A está presente en inclusiones nucleares. CBP está localizado en inclusiones androgen-receptor en tejidos de pacientes de SBMA. En algunos casos, estas interacciones con factores de transcripción son conocidas por inhibir la función; por ejemplo, mutantes de huntingtina reprimen expresiones desde dos diferentes promotores, p53-regulado y TAFn130. Evidencias que enlazan la maquinaria de transcripción con toxicidad de la poliglutamina ha sido revelada por un modelo drosófila de SCA1. Es interesante que un número de cofactores transcripcionales, que pueden interactuar o influenciar la toxicidad de la poliglutamina, son conocidos por estar involucrados en la acetilación o deacetilación de histonas.

Efectos de la poliglutamina en el transcriptoma

Basado en la interacción física entre proteínas conteniendo poliglutamina y los factores de transcripción, no nos debe sorprender que los niveles de algunos mRNAs estén alterados. La extensión de la perturbación transcripcional ha sido calculada con microarrays y otras técnicas. Aun dado el pequeño número de mRNAs que han sido evaluados en tejidos humanos postmortem, los datos son consistentes con los modelos de ratas.

Los avances de tecnologías en genómica (por ejemplo, DNA microarrays) permiten análisis globales de respuestas celulares, así que esto ofrece oportunidades para desarrollar modelos comprensivos de patología celular.

Eventos intracelulares pueden contribuir a la neurodegeneración

Señales patogénicas entre neuronas fueron la primera hipótesis para explicar la neurodegeneración en HD. Esta idea es respaldada por la observación de que los cambios neurodegenerativos pueden ser imitados por la administración de neurotransmisores excitotóxicos agonistas en modelos animales. Señales excesivas por aminoácidos excitatorios agonistas inducen un flujo de calcio en la neurona, la formación de radicales libres, que afectan a la respiración mitocondrial y, en algunos casos, la muerte de la célula. El mismo modelo de neurodegeneración puede ser replicado por una administración sistémica de tóxicos mitocondriales, indicando que el bloqueo de la cadena respiratoria es suficiente para causar la muerte de la célula neuronal. Estos descubrimientos han llevado a probar clínicamente ketamina y remacemida (antagonistas del NMDA), la lamotrigina y el coenzima Q10 y la creatina.

Unos aspectos patogénicos relativamente inexplorados de enfermedades de la poliglutamina son la presencia de microglía activada. En contraste con los astrocitos, los cuales tienen un papel en el mantenimiento de la salud neuronal, la microglía activada puede ser dañina para las neuronas. La microglía son células monocíticas derivadas de la médula ósea que están presentes en ganglios basales y otras regiones del cerebro en la HD. El inhibidor ciclooxigenasa (COX) reduce microgliosis en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer. Ya que la ciclooxigenasa y la ciclosporina están aprobadas por el FDA y han sido usadas con seguridad en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, estudios clínicos podrían establecerse para testar la eficacia de estos medicamentos en pacientes con enfermedades asociadas a la poliglutamina.

Rotura por las Caspasas, fragmentos tóxicos y muerte cerebral programada

La apoptosis es una vía celular de muerte altamente regulada que tiene un papel en enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad debida a la poliglutaminación. El sistema apoptótico incluye la activación de una cascada de proteasas conocidas como caspasas. La actuación de la caspasa ha sido observada en el cerebro de HD y el aumento de poliglutamina en cultivos celulares promueve la apoptosis. Esta relación es compleja porque, además de provocar estrés que activa el programa apoptótico, algunas proteínas que contienen poliglutamina son sustratos de la caspasa.

En el modelo de cultivo celular, la proteólisis de la huntingtina por la caspasa-3 puede contribuir a la progresión de la HD; en otro modelo, la caspasa-8 se requiere para la toxicidad de la poliglutamina.

Estos datos indican una asociación compleja entre las proteínas que contienen poliglutamina y las caspasas como agentes de disfunción celular y la muerte. Por tanto, las caspasas pueden representar una diana para la intervención terapéutica. El inhibidor de la caspasa minociclina produce una mejoría modesta en ratones, pero no se sabe si es debido a la inhibición *per se* de la caspasa o a efectos antiinflamatorios ligados al secuestro del calcio.

Estrategias para el descubrimiento de medicamentos

Nuestro conocimiento de la patología molecular de la enfermedad de la poliglutamina y su expansión y el aumento de la poliglutamina ha llegado al punto donde las estrategias racionales para el descubrimiento de medicamentos son posibles (5).

Las dianas potenciales incluyen chaperones, caspasas, la maquinaria ubiquitina/proteosoma, transcripción de factores y proteínas alteradas conteniendo poliglutamina. El éxito con el inhibidor de la caspasa zVAD-fmk y minociclina sugieren estudios más amplios de inhibidores de la caspasa.

Se ha prestado mucha atención a medicamentos que previenen la agregación de la poliglutamina. Aunque hay controversia, la tendencia a la agregación está bien establecida. Por otra parte, esta propiedad está compartida por todos los mutantes de proteínas patógenas de la poliglutamina indentificadas hasta ahora.

El 12 de julio pasado, Perutz y Windlet publicaron un artículo (6), como continuación de otros de sus estudios, sobre la causa de la muerte neuronal en enfermedades neurodegenerativas debidas a la expansión de glutamina. Proponen que ya que la patogenia es controvertida, la nucleación de los agregados es la única explicación coherente. Sus esfuerzos están encaminados para identificar los componentes que inhiben la agregación. Concentraciones micromolares de Congo rojo, Thioflavina S, Crisamina G y Fast Yellow fueron capaces de inhibir la agregación de huntingtina.

Posible nuevo papel del carbamil fosfato

Finalmente, me preocupa el mecanismo de la incorporación de la glutamina a las proteínas, y si tiene relación con la síntesis en el sistema nervioso central, del carbamil fosfato. Existen dos mecanismos de formación de carba-

mil fosfato, uno relacionado con la síntesis de la urea, que es masivo en el hígado pero deficiente en muchos otros tejidos, incluyendo el cerebro, en el cual la síntesis de carbamil fosfato utiliza glutamina y está dirigida a la formación de ácidos nucleicos. No olvidemos que la síntesis de algunos de ellos, especialmente los mensajeros, tiene una vida corta. Una cuestión intrigante es si hay relación entre la utilización de la glutamina para la síntesis del carbamil fosfato y/o la modificación de proteínas por éste, y especialmente por glutamina en el cerebro.

En este sentido, es también importante saber por qué el nivel, es decir el número crítico de repeticiones de glutamina, produce la enfermedad.

Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un desorden neurodegenerativo que afecta a un número creciente de víctimas en correspondencia al envejecimiento de la población (7).

La enfermedad es cruel, ya que priva a los humanos de su habilidad para recordar, pensar y para entender todas las cosas que son cruciales.

Desde hace ya muchos años, cuando Alzheimer descubrió el primer caso, hasta prácticamente los tiempos actuales, muy poco se ha adelantado acerca de sus causas, excepto que termina con una gran pérdida de neuronas y un número de aspectos neuropatológicos distintivos.

La enfermedad de Alzheimer (AD) es el tipo de demencia más común en la vejez. Las características de la neuropatología de la enfermedad son grandes pérdidas neuronales, placas neuríticas y nudos neurofibrilados, preferentemente localizados en las áreas límbicas y corticales del cerebro. La gran pérdida de sinapsis ocurre en las mismas regiones del cerebro, con alteraciones concomitantes de los sistemas neurotransmisores. Las placas neuríticas son lesiones multicelulares esféricas, contienen depósitos extracelulares de proteína β -amiloide, la cual está mayormente en una forma fibrilar. Las placas neuríticas están rodeadas de axones degenerativos y dendritas microglía activada (¿oligodendrocitos activados?), y astrocitos reactivos. Los nudos neurofibrilares son manojos citoplásmicos intraneuronales de filamentos helicoidales aparejados, están compuestos de formas hiperfosforiladas insolubles de proteína asociada a microtúbulos, proteína *tau*, a menudo conjugada con ubiquitina.

El gen APP está localizado en el cromosoma 21, que está también involucrado en el síndrome de Down, cuyos enfermos desarrollan AD hacia los 30 años. Se expresa en neuronas y en la glía. Existen tres isoformas principales derivadas del *splicing* (unión) alternativo de un solo gen. La función normal del APP es

desconocida. β -amiloide se libera de la proteína precursora del amiloide (APP) a través de las α , β y γ -secretasas. La presenilina-1 y la presenilina-2 están codificadas por genes localizados en los cromosomas 14 y 1, respectivamente, y están predominantemente presentes en neuronas (PS1 y PS2) (Figs. 4, 5 y 6)

Figura 4

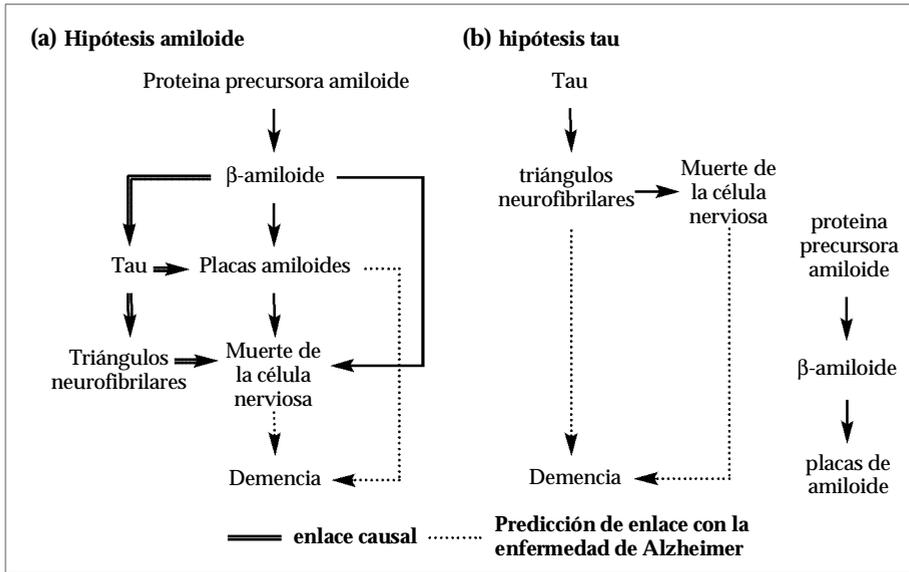


Figura 5 - Relaciones del Alzheimer con la bvia metabólica

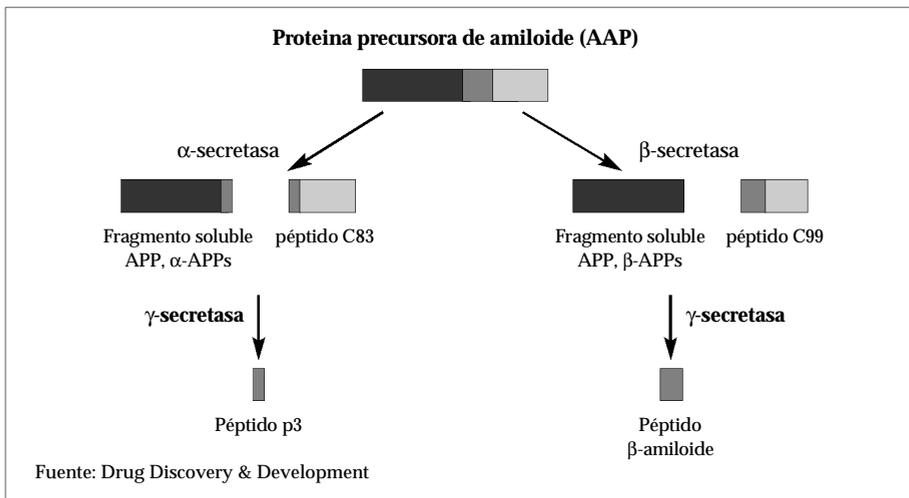
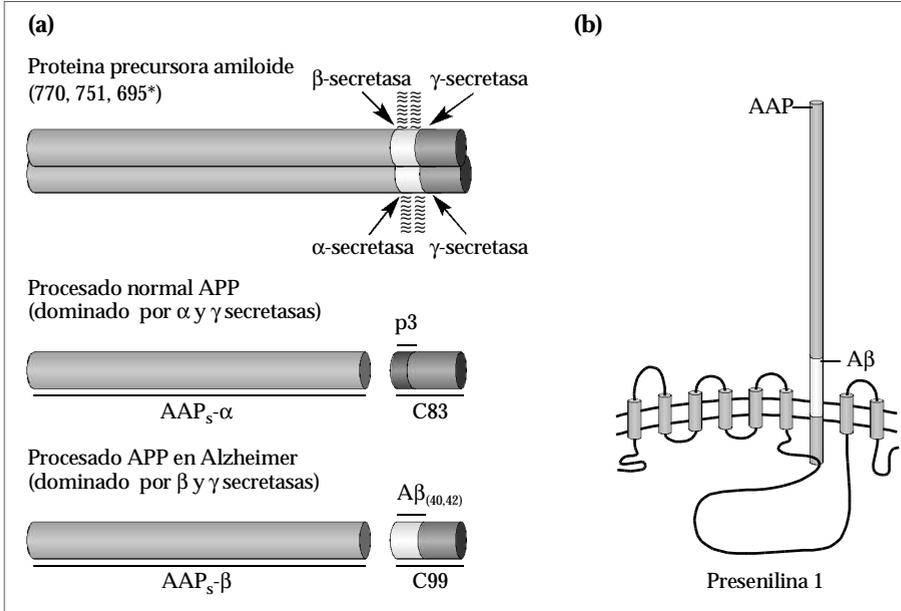


Figura 6



El papel de la proteína β -amiloide

Está generalmente aceptado el concepto de que la deposición de la proteína β -amiloide es fundamental en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. La proteína β -amiloide deriva de un precursor llamado precursor proteína amiloide, que en las neuronas contiene 695 aminoácidos. El precursor de la proteína amiloide es una molécula transmembrana con una porción extracelular larga. Bajo condiciones fisiológicas, una pequeña cantidad del precursor de la proteína amiloide experimenta rotura de una larga porción extracelular de la molécula debido a la intervención de la endoproteasa α -secretasa. El fragmento liberado es soluble y muestra efectos tróficos en las neuronas en cultivo. En la enfermedad de Alzheimer, el procesamiento del precursor de la proteína amiloide está significativamente alterado. El precursor de la proteína amiloide se rompe por otra endoproteasa, llamada β -secretasa, la cual actúa a más distancia en la porción extracelular que la α -secretasa. Otra rotura por una tercera endoproteasa, llamada γ -secretasa, al nivel de la supuesta porción intramembranosa, lleva a la generación de mo-

lécúlas de proteína β -amiloide de 40 a 42 residuos de aminoácidos. La proteína β -amiloide es altamente amiloidogénica y su deposición desencadena una cascada de eventos, provocando muerte neuronal y la formación de placas neuríticas.

La importancia de factores genéticos en la enfermedad de Alzheimer procede de datos epidemiológicos. Una historia familiar de la enfermedad de Alzheimer ocurre en aproximadamente el 30% de pacientes. Hermanos tienen dos veces más riesgo que controles de desarrollar la enfermedad durante su vida, y la concordancia de la enfermedad en gemelos monozigóticos es más alta que en dizigóticos. En menos del 10% de los casos, la enfermedad es transmitida como un riesgo autosómico dominante con elevada penetración, dependiendo de la edad. Alrededor de la mitad de formas autosómicas dominantes heredadas en un temprano comienzo de la enfermedad son identificables por la mutación del precursor de la proteína amiloide, presenilina-1 (PS-1), o del gen de la presenilina-2 (PS-2). Como hemos dicho, el gen del precursor de la proteína amiloide se localiza en el cromosoma 21q21.2, y son conocidas al menos siete mutaciones diferentes, missense localizadas a nivel de sitios de rotura es α , β o γ -secretasa, alterando la proteólisis normal del precursor de la proteína amiloide.

El gen PS-1 está localizado en el cromosoma 14q24.3, y las mutaciones en este gen son responsables de la mayoría de los casos de enfermedad autosómica dominante. El gen PS-1 codifica una proteína de 467 aminoácidos, que es una proteína integral de membrana con ocho dominios transmembrana. La función del PS-1 no es enteramente conocida, pero puede estar involucrada en el tráfico de proteína de membrana y en la regulación de señales de transducción intercelular. Más de 60 mutaciones del gen PS-1 han sido asociadas con el comienzo familiar temprano de la enfermedad. La mayoría son mutaciones missense.

El gen PS-2 codifica una proteína con 448 aminoácidos, que comparte el 67% de secuencia homóloga con la proteína PS-1. El alto grado de homología en la secuencia entre las proteínas PS-1 y PS-2 implica funciones similares y evidencia indirecta sugiere que pueden actuar como tal o cooperar con γ -secretasa en el procesamiento del precursor de la proteína amiloide. Hay gran consenso en la hipótesis de que las mutaciones missense de proteína de precursor amiloide, de los genes PS-1 y PS-2 pueden compartir un común mecanismo patogénico, llevando a la acumulación de la proteína β -amiloide como un subproducto del metabolismo anormal de su precursor.

El papel fundamental de los genes presenilín en la patogénesis del comienzo temprano de la enfermedad de Alzheimer está siendo investigado. El polimorfismo homocigótico a nivel del intrón 8 del gen PS-1 fue descrito como indicador del riesgo de un comienzo tardío de la enfermedad. Datos

experimentales con ratones transgénicos que sobreexpresan mutantes humanos del precursor de proteínas amiloides desarrollan la patología; con ello, se demostró que la inmunización con la proteína β -amiloide puede prevenir formación de placas neuríticas y que la administración de anticuerpos de proteínas anti- β -amiloide reduce la carga de placas neuríticas. Ensayos similares en humanos se están llevando a cabo, y ojalá se compruebe que la inmunización con la proteína β -amiloide es segura.

Otras hipótesis genéticas

De momento, la información genética más importante en pacientes con la enfermedad de Alzheimer con un comienzo tardío viene del análisis del polimorfismo de la apolipoproteína E (ApoE) gen. El gen ApoE se encuentra en el cromosoma 19q12-q13, contiene tres secuencias codificantes de polimorfismo comunes llamadas $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ alele. El $\epsilon 4$ alele ha sido asociado con un alto riesgo en la enfermedad de Alzheimer (triple para heterocigotos y ocho veces para homocigotos) en un comienzo temprano de la enfermedad, mientras que el alele $\epsilon 2$ está asociado con un comienzo tardío. El ApoE $\epsilon 4$ no es necesario ni suficiente para causar la enfermedad. No obstante, el aumento de riesgo en el desarrollo de la enfermedad proporcionada por ApoE $\epsilon 4$ puede ser debido a su alta afinidad por la proteína β -amiloide, comparada con otros alelos, y a su propensión para estimular la agregación o reducir la pérdida de la proteína β -amiloide. Otro polimorfismo en la posición -491 en la región 5'-, promotora de ApoE, parece estar asociado con un aumento en el riesgo de la enfermedad. El efecto del polimorfismo -491 parece ser independiente del ApoE $\epsilon 4$ y está asociado con un aumento en los niveles del ApoE en plasma. Sin embargo, estos datos necesitan verificación.

Algunos otros genes polimórficos han sido asociados con un incremento en el riesgo de la enfermedad de Alzheimer. Alguno de ellos codifican por proteína que pueden participar en el procesamiento de la proteína β -amiloide o en la agregación en placas neuríticas, α -1-antiquimotripsina es un inhibidor de proteasa y se encuentra en depósitos amiloides en el cerebro en la enfermedad. Un polimorfismo en la región que codifica para el péptido señal del gen α -1-antiquimotripsina se cree de alto riesgo para la enfermedad. La liberación de α -1-antiquimotripsina en el cerebro en pacientes puede ser secundario a reacciones inflamatorias locales y contribuir a aumentar la agregación de la proteína β -amiloide o impedir su degradación.

Otro inhibidor de proteasas, la α -2-macroglobulina, se detecta en placas amiloides e interactúa con el receptor lipoproteín (LRP) y con un número de

otros ligandos, incluyendo la proteína β -amiloide, el precursor de la proteína amiloide, ApoE y el colesterol. Tales complejos pueden ser eliminados por medio de unión a LRP o deposición en placas amiloides. Un polimorfismo selectivo cerca del 5' final del gen α -2-macroglobulina ha sido asociado con un incremento en el riesgo de la enfermedad, y puede reflejar una eliminación defectuosa del complejo α -2-macroglobulina/proteína/ β -amiloide.

LRP es un miembro de la superfamilia de la lipoproteína receptora de baja densidad, y se cree que contribuye a la liberación del complejo ApoE-/proteína β -amiloide y del complejo α -2-macroglobulina/ β -amiloide. El gen LRP muestra un polimorfismo de repetición de un tetranucleótido en la región 5', asociada con un incremento en el riesgo de un comienzo tardío en la aparición de la enfermedad. LRP, de hecho, es también un receptor para el colesterol, y estudios *in vitro* muestran que una reducción en los niveles de colesterol por lovastina y methyl- β -ciclodextrina inhibe la producción de β -amiloide en neuronas hipocampal cultivadas. Por tanto, statins puede ser un tratamiento potencial para pacientes con ciertos LRP genotipos.

La lipoproteína de más baja densidad (VLDL) funciona como un receptor para lipoproteínas que contienen ApoE y, por tanto, hipotetizada como factor de riesgo para la enfermedad. Hay asociación y polimorfismo de un triplete repetido del gen del receptor VLDL y la enfermedad de Alzheimer en japoneses y también en caucasianos.

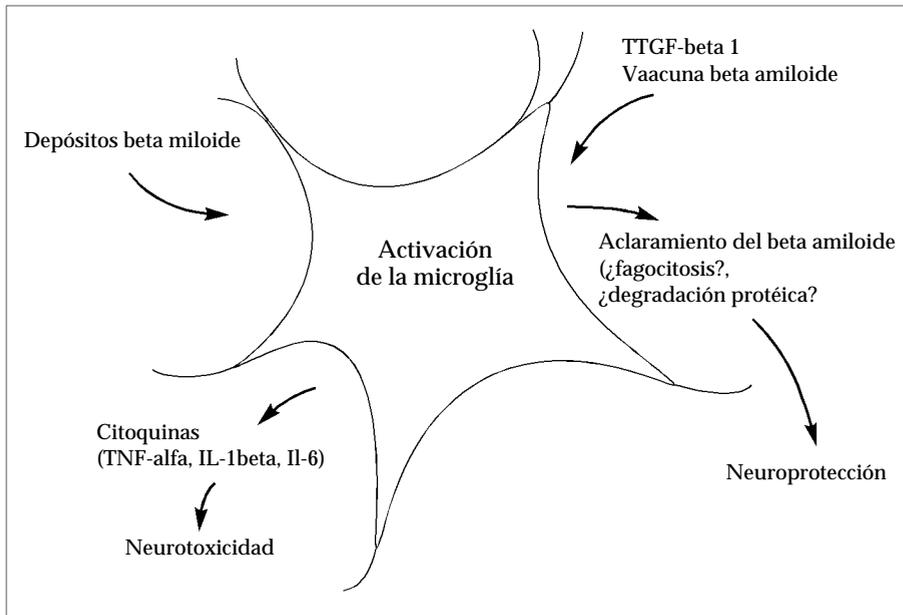
Otros factores

Una cuestión importante es si hay otros factores, incluyendo la mitocondria, la inflamación o destrucción de ciertas proteínas. Así, se ha propuesto por investigadores españoles que el metabolismo mitocondrial puede estar afectado y que las anomalías de la mitocondria pueden contribuir al progreso de la enfermedad. Efectivamente, estos investigadores han demostrado en las autopsias de enfermos una disminución significativa en el DNA mitocondrial del córtex frontal, que, como es sabido, está afectado severamente en la enfermedad de Alzheimer. En los tejidos del hipocampo no hay problemas.

La inflamación es una característica patológica de la enfermedad asociada con la deposición de β -proteína, aunque se creía que la respuesta inflamatoria contribuye a la degeneración neuronal, algunos estudios recientes indican que ciertos aspectos pueden ser beneficiosos; así, investigadores han demostrado que el aumento de la citoquina TGF- β 1 disminuye el aumento de la placa de A β vía activación de la microglía. Esta contribuye al proceso de

neurodegeneración vía la elaboración de citoquinas tales como la interleuquina-1 β , IL-6, el factor de necrosis tumoral- α y otros factores neurotóxicos. No obstante, recientes estudios indican que la microglía activada sirve para limpiar depósitos de A β , lo que se ha demostrado con vacunas en animales experimentales. Es decir, es un área que puede ser de gran interés (Fig. 7).

Figura 7



La activación de la microglía puede tener tantos efectos deletéreos como beneficiosos. El beta amiloide fibrilar puede estimular a la microglía para que libere citoquinas, las cuales contribuyen a la neurodegeneración. Sin embargo, la activación de la microglía por la vacuna Bamiloide o por TGF-beta 1, puede ser neuroprotector al promover el aclaramiento del beta amiloide. Si estos tratamientos también tienen como resultado la liberación de citoquinas neurotóxicas, es algo que permanece sin ser determinado.

En este sentido, se ha indicado una reducción de la gliceraldehído-3-fosfato dehidrogenasa no sólo en la enfermedad de Alzheimer, sino también, como hemos dicho, en la de Huntington. La gliceraldehído-3-fosfato dehidrogenasa, que es muy abundante en algunas especies, por ejemplo en la levadura, si no recuerdo mal, llega a formar el 20% de la proteína y tiene muchas funciones, tales como el transporte de la membrana, unión de los microtúbu-

los, actividad fosfotransferasa y reparación del ADN. Hace mucho tiempo ya demostramos que este enzima está sometido y regulada su degradación a través de la interacción con sustratos a los que nos hemos referido antes.

En realidad, la respuesta celular al estrés oxidativo parece ser que contribuye a la variada citopatología del Alzheimer, y se ha sugerido que la c-Jun N-terminal quinasa juega un papel importante en las neuronas susceptibles que se encuentran en el dilema de proliferar o morir, y se ha demostrado que estos componentes están relacionados con la patología neurofibrilar. En este sentido, ciertas concentraciones de amonio afectan a la proteína τ y también a otros componentes.

Finalmente, la epidemiología de la enfermedad es muy compleja, ya que, en primer lugar, la genética de la enfermedad lo es. Como ya hemos dicho, hay tres genes que se han identificado en la relativamente rara forma familiar de inicio temprano; es decir, los genes de la proteína amiloide (APP), preselinin-1 y preselinina-2. En la forma más común de aparición tardía de la enfermedad, el mayor gen involucrado es el $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E gen, que es un factor de riesgo y no necesariamente suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Ello significa que hay múltiples combinaciones de factores de riesgo.

La segunda dificultad reside en que las técnicas epidemiológicas que se requieren para este estudio son muy complejas. Otra dificultad reside en las múltiples formas de selección de datos y su análisis debido al envejecimiento.

En resumen, la enfermedad de Alzheimer es el más común de los problemas neurodegenerativos relacionados con el envejecimiento, responsable de aproximadamente 2/3 de la demencia senil. Los estudios epidemiológicos sugieren una compleja etiología, en tanto que los factores genéticos y los de medio ambiente influyen la patogénesis.

Nota añadida

Después de completar este artículo ha aparecido un trabajo (8) que sugiere que la enzima de degradación de la insulina es responsable de la eliminación de proteínas con potencial amiloidogénico.

Por último, a finales de mayo de 2001 tuvo lugar, en la sede de la Universidad Menéndez y Pelayo en Valencia, un curso titulado "Actuación en enfermedades neurodegenerativas: de las bases moleculares y genéticas al tratamiento", organizado por J.S. Grisolia y J.S. Mora Pardina. El resumen de los cursos, en que participaron, como ya indiqué al principio, varios de los

ponentes de éste, recoge información adicional que puede interesar al lector.

Finalmente, confirmación de las sugerencias (1, 2) de que la elastoplasticidad y turnover de proteínas tuviese que ver con las sinapsis y memoria ha aparecido recientemente, ya que se ha propuesto que la ubiquitina regula el crecimiento sináptico y su función (9).

Bibliografía

1. Grisolia S. *Physiological Reviews*, 1964; 44:657-707.
2. Grisolia S., O'Connor E., Burgal M., Wheatley D.N. En: "Ramon y Cajal's contribution to the Neurosciences" (Grisolia et. al. eds). Elsevier Science Publishers, 1983; pp. 35-47.
3. McCampbell A., Fischbeck K.H. *Nature Medicine*, 2001; 7:528-530.
4. Zoghbi H.Y., Orr Harry T. *Annual Reviews*, 2000; 23:217-247.
5. Hughes R.E., Olsen J.M. *Nature Medicine*, 2000; 7:419-423.
6. Perutz M.F., Windle A.H. *Nature*, 2001; 412:143-144.
7. Chapman Paul F., et. al. *Trends in Genetics*, 2001; 17:254-255.
8. Kurochkin Igor V. *Trends in Biochemical Sciences*, 2001; 26:421-425.
9. DiAntonio A., Haghghi A.P., Portman S.L., Lee J.D., Amaranto A.M., Goodman C.S. *Nature*, 2001; 412:449-451.

ADENDUM

Plasticidad enzimática y recambio de proteínas

Investigaciones pioneras de hace más de 30 años demostraron inactivación de proteínas y también protección inducida por sustratos y cofactores. Una plétora de recientes publicaciones inciden en la relación entre cambio conformacional inducido y actividad y estabilidad enzimática. Algunos aspectos de la teoría de la elastoplasticidad están indicados en la Fig. 1, la cual resalta el hecho frecuentemente soslayado de que las enzimas son elásticas y deben volver a su conformación original tras cada ciclo catalítico; de otro modo, la enzima en su conformidad final, tras la liberación de productos, no podría reaccionar con otra molécula de sustrato.

Respuestas conformacionales a sustratos y cofactores pueden ocurrir, en diferentes circunstancias, de forma rápida o lenta. Se ha demostrado que la estabilidad conformacional de las proteínas en sus formas globulares es sólo marginalmente mayor, por unas 5-15 Kcal/mol, que en sus for-

mas extendidas. Alteraciones como la sustitución de un solo aminoácido en la secuencia primaria pueden aumentar o disminuir la estabilidad en muchas Kcal/mol, pero la dirección del cambio no puede ser predecida fácilmente. Los efectores que producen modificación covalente, tales como ATP, acetyl-coA, etc., son llamados reactivos quimotrópicos y están presentes a concentraciones mM.

Como ya se ha indicado, las modificaciones de las proteínas pueden cambiar enormemente sus propiedades.

Los sistemas de control biológico son llevados a cabo fundamentalmente por tres fenómenos ambientales básicos: a) cambios alostéricos en la conformación proteica, b) modificaciones covalentes de las proteínas, y c) cambios inducidos por el sustrato en la estabilidad proteica.

Plasticidad neuronal

Al nacimiento, el cerebro contiene un número de conexiones “preinstaladas” genéticamente determinadas. Sólo una fracción de todas las jóvenes neuritas sobrevive y se transforma en vías establecidas. La información que empuja a algunas neuronas a desarrollar conexiones sólo con ciertas otras neuronas puede estar codificada en la estructura de moléculas de membrana específicas, presumiblemente proteínas. Se piensa que muchas conexiones sinápticas no están pretrazadas, sino que se producen como consecuencia de estímulos ambientales.

El término plasticidad se usa en el lenguaje corriente para implicar una estructura más suave o más flexible, y posiblemente fue usada inicialmente con este significado por Cajal para diferenciar entre estructuras más rígidas y aquellas que parecían más plegables en respuestas a condiciones ambientales. Aunque el uso físico y químico del término plasticidad refleja un menor grado de libertad –un polietileno plástico tiene un menor grado de libertad que las moléculas de etileno de las que está hecho–, es aparentemente imposible y quizás inconsecuente mantener en “la era del plástico” definiciones del diccionario para uso cotidiano.

Las condiciones ambientales influyen fenómenos tan aparentemente inconexos como la sustitución o el reemplazo de nuevas conexiones sinápticas, aprendizaje, habituación y recuperación tras lesiones cerebrales. El término plasticidad ha adquirido en fisiología una connotación primaria funcional y ha perdido su identificación espacial y morfológica.

Usos y significado de plástico y/o plasticidad

| Uso | Significado |
|------------------------------|--|
| 1. General, no científico | Flexible, plegable. |
| 2. Estado sólido físico | Inhabilidad para recobrar la antigua forma después de que la deformidad por el estrés ha cesado. |
| 3. Fluido físico | Resistencia no newtoniana a fluidos para disminuir el estrés antes de que el fluido empiece a fluir. |
| 4. Química | Un grado más pequeño de libertad. |
| 5. Fisiología y Farmacología | Adaptabilidad, habilidad para ser modificado o cambiado como resultado de una experiencia o como consecuencia de la pérdida de alguna de sus partes. |
| 6. Bioquímica | Cambio de macromoléculas nativas inducido por condiciones ambientales con incremento y/o disminución en la estabilidad a agentes biológicos y físicos. |

Comúnmente, no se ha tenido en cuenta que la gran capacidad para la flexibilidad y/o maleabilidad de las proteínas puede ser tratada con las herramientas de mecánica cuántica y que el *input* de energía necesaria para mantener un organismo vivo refleja la continua necesidad de controlar o disminuir su tendencia a incrementar la entropía y, por tanto, de una forma logarítmica, su degeneración. Proponemos, por lo tanto, que el signo Ω sea usado para plasticidad bioquímica, porque es obvia la antitética relación para el signo comúnmente usado para degeneración.

CAPÍTULO 10

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

JESÚS S. MORA PARDINA

*Jefe del Servicio de Neurología
Hospital Carlos III, Madrid*

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) fue descrita por Charcot en 1874. A pesar de haber progresado mucho en su conocimiento, todavía no hay terapias disponibles que afecten visiblemente el curso de la enfermedad. Sin embargo, avances en genética han acelerado la investigación de la ELA en la última década y prometen llegar a un tratamiento más efectivo.

Definición de la enfermedad

ELA tiene dos significados. En un sentido, se refiere a varias condiciones de inicio en el adulto caracterizadas por la degeneración progresiva de neuronas motoras; en el Reino Unido, el término enfermedad de motoneurona se usa para estos desórdenes. En segundo término, ELA se refiere a una forma específica de enfermedad de motoneurona en la cual hay signos de afectación de ambas motoneuronas, la superior y la inferior.

“Esclerosis lateral” se refiere al endurecimiento de las columnas laterales de la médula espinal, palpable en autopsia, en donde la gliosis sigue a la degeneración de los trayectos corticoespinales. Los resultados clínicos son los signos de motoneurona superior: reflejos tendinosos hiperactivos, signos de Hoffmann y de Babinski, y clonus. “Amiotrófica” se refiere a la atrofia muscular por afectación de las neuronas motoras inferiores, que se acompaña de debilidad y fasciculaciones.

Si sólo los signos de motoneurona inferior son clínicamente evidentes, la condición se llama atrofia muscular espinal progresiva. En la esclerosis lateral primaria sólo se ven signos de motoneurona superior. Estos síndromes son considerados variantes de ELA, ya que en la autopsia hay probable-

mente anormalidades en ambos tipos de motoneuronas, superior e inferior. Juntos, estos síndromes son sólo el 10% de todos los casos de enfermedad de motoneurona de inicio en el adulto. En pacientes con ELA típica, el síntoma primario es la debilidad, que puede empezar en las manos o las piernas, o manifestarse como lenguaje arrastrado y disfagia. En examen hay casi siempre signos de motoneurona inferior junto a signos de motoneurona superior. La enfermedad es progresiva; la supervivencia media es de tres a cinco años.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la ELA es probablemente correcto en más del 95% de los casos (1). Sin embargo, no hay un test diagnóstico específico, por lo que a veces es difícil separar la ELA de otras enfermedades de la motoneurona (específicamente, de la enfermedad de Kennedy o atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma x), de la mielopatía espondilótica cervical o de la mistenia gravis. Criterios formales son usados para ensayos clínicos, pero pueden ser demasiado restrictivos; algunos pacientes mueren de ELA sin cualificar para un ensayo terapéutico (2).

Quizás el desorden más importante en el diagnóstico diferencial es la neuropatía motora multifocal (NMM), la cual está dominada por signos de motoneurona inferior y caracterizada por bloqueos múltiples en la conducción motora en pruebas electrodiagnósticas. Ocurre aproximadamente en el 2% de los pacientes vistos en centros de ELA. Anticuerpos contra el gangliósido GM₁ se encuentran en el 22 al 84% de los pacientes con NMM (3, 4). A diferencia de la ELA, la NMM responde al tratamiento con ciclofosfamida (3) o inmunoglobulina intravenosa (5). La terapia con esta última puede resultar en la mejoría de pacientes con el síndrome clínico de NMM que tienen o no enlentecimiento o bloqueos de conducción (6, 7). Aunque la NMM es una neuropatía periférica, muchos pacientes tienen reflejos tendinosos activos con músculos atroficos y fasciculantes, un patrón incongruente consistente con el diagnóstico de ELA. En los síndromes de motoneurona inferior, los reflejos tendinosos deberían desaparecer, por lo que la preservación de estas respuestas puede ser vista como evidencia de afectación de motoneurona superior. Hallazgos en autopsias en cuatro pacientes con NMM describieron la pérdida de motoneuronas; algunos mostraron inclusiones intraneuronales de cuerpos de Bunina, que pueden ser patognomónicos de enfermedad de motoneurona (1, 8).

La demostración electromiográfica de denervación en al menos tres extremidades confirma los hallazgos de anormalidades de la motoneurona infe-

rior. El uso de la electromiografía para contar el número de motoneuronas supervivientes puede llegar a ser una medida objetiva de la eficacia de una terapia (9, 10).

La documentación de la afectación de motoneuronas superiores en pacientes con ELA podría ayudar a diferenciar la ELA de la NMM y puede representar otra medida objetiva de la respuesta al tratamiento. Dos métodos están siendo usados. La espectroscopía de resonancia magnética (11, 12) mide el número de neuronas supervivientes en la corteza motora, la estimulación magnética de la corteza motora (13) examina la conducción de los trayectos corticoespinales. La sensibilidad y la especificidad de las dos pruebas parecen ser iguales, pero necesitan ser mejoradas. La imagen por resonancia magnética puede mostrar una alta intensidad de señal en los trayectos corticoespinales (11).

Causas de enfermedad propuestas

Causas genéticas

Enfermedades de motoneurona hereditarias

Las hereditarias o familiares son las únicas enfermedades de motoneurona cuyas causas son conocidas (14). Del 5 al 10% de casos de ELA son familiares; los otros se consideran esporádicos. En 1993, Rosen y cols. (15) describieron mutaciones en el gen que codifica la superóxido dismutasa 1 (SOD1), que afecta al 20% de casos de ELA familiar. El 80% restante están causados por mutaciones en otros genes. 5% de gente con aparentemente ELA esporádica tienen también mutaciones SOD1. Más de 90 mutaciones SOD1 involucran a 40 de los 153 residuos aminoácidos. Todas las mutaciones SOD1 son dominantes, excepto por la sustitución de alanina por aspartato en la posición 90 (D90A), la cual puede ser bien recesiva (16) o dominante (17). La sustitución de valina por alanina en la posición 4 (A4V) es la mutación SOD1 más común.

Diferentes mutaciones SOD1 causan síndromes distintivos (18, 19) que difieren respecto a penetrancia (la penetrancia es del 100% generalmente, pero a veces es menor), actividad SOD1 en eritrocitos (la actividad es habitualmente normal, pero a veces está disminuida), edad de inicio (el inicio es generalmente posterior a los 40 años, pero a veces ocurre a edades más precoces), supervivencia (la supervivencia se extiende de 1 a 20 años), y manifestaciones clínicas (los síntomas iniciales pueden ser espinales o bulbares). Los hallazgos histopatológicos también varían. En pacientes con la mutación

A4V, los trayectos corticoespinales están poco afectados (18). Las inclusiones neuronales no están presentes siempre; por ejemplo, pueden estar presentes en algunos miembros familiares y ausentes en otros.

Otra forma autosómica dominante de ELA progresa lentamente y empieza antes de los 25 años (20); el gen ha sido mapeado en el cromosoma 9q34 (21). El gen para la ELA con demencia frontotemporal ha sido mapeado en el 9q21-22 (22). La forma autosómica recesiva de inicio juvenil ha sido ligada a los cromosomas 2q33 (23) y 15q15-22 (24).

Susceptibilidad genética

La ELA y otros desórdenes neurodegenerativos aparecen a veces en la misma familia. Majoor-Krakauer y cols. (25) encontraron demencia significativamente más frecuente en familiares de primer grado de pacientes con ELA que en los de los sujetos control, y encontraron una tendencia hacia una asociación entre ELA y parkinsonismo. Cruz y cols. (26) no encontraron tales asociaciones, pero algunas personas y familias tienen ambos, ELA y parkinsonismo (27, 28). La ocurrencia de los dos desórdenes juntos podría ser debida a coincidencia o a enfermedades multisistema. Se encuentra amiotrofia con demencia y parkinsonismo en pacientes con enfermedad ligada al cromosoma 17 con mutaciones en el gen para tau, un filamento intermedio importante en la citoestructura de neuronas (29). ELA y demencia también ocurren juntas en la enfermedad cuya alteración cromosómica está mapeada en el 9q21-22 (22).

La edad e historia familiar de ELA son los únicos factores de riesgo establecidos para la ELA. Agrupaciones aparentes de enfermedad son atribuidas a coincidencia, pero un efecto iniciador puede ser responsable en algunas áreas con agrupaciones de ELA familiar autosómica dominante (30).

Causas ambientales

Hallazgos epidemiológicos

La incidencia y prevalencia de la ELA varía poco en todo el mundo, con pequeñas zonas de más alta prevalencia, especialmente en Guam. Durante la Segunda Guerra Mundial, el neuropatólogo Harry Zimmerman notó una frecuencia aumentada de ELA, parkinsonismo y demencia en Guam. Estudios epidemiológicos indicaron que la prevalencia de ELA en Guam era de 50

veces la de cualquier otro lugar (31). El complejo parkinsonismo-demencia-ELA y la ELA sola permanecen prevalentes en Guam. Su causa es desconocida. La herencia fue descartada, ya que cónyuges de muchos pacientes fueron también afectados, y no se ha encontrado una causa ambiental o vírica (32).

Exposición a metales pesados

Muchos neurólogos piden la medición de mercurio, plomo y arsénico en sangre y orina. Sin embargo, se duda de que el mercurio o el arsénico hayan causado nunca ELA. Intoxicación por plomo causó una vez un síndrome afectando ambas motoneuronas, superior e inferior, pero el síndrome desapareció una vez que la exposición ocupacional a plomo empezó a ser monitorizada. No ha habido un informe convincente de enfermedad de motoneurona inducida por plomo en los últimos 25 años.

Infecciones virales y enfermedad priónica

Una infección viral persistente podría causar ELA esporádica. Berger y cols. (33) detectaron RNA de enterovirus en la médula espinal de pacientes con ELA, pero la observación no ha sido confirmada (34). Y el papel de los enterovirus, incluyendo poliovirus, no ha sido establecido (35). Enfermedad de motoneurona ha sido también reportada en un pequeño número de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus linfotrófico de células T humano tipo I, pero la existencia de esos pocos casos no prueba que infección retroviral sea causa de enfermedad de motoneurona. En casos excepcionales, la terapia anti-VIH ha revertido el síndrome de motoneurona. La enfermedad de Lyme, en raros casos, causa un síndrome con signos de ambas motoneuronas, pero no causa la ELA típica (36).

Se pensó una vez que podría haber una forma amiotrófica de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Sin embargo, en 1983, Salazar y cols. (37) reportaron que la inyección de tejido cerebral de 33 pacientes que tenían ELA con demencia no transmitieron la enfermedad a monos, excepto en el caso de dos pacientes con presentaciones atípicas. La enfermedad priónica parecía ser una improbable causa de ELA. Más tarde, sin embargo, se reconoció que tres de los 33 casos fueron transmitidos, y los hallazgos atípicos fueron compatibles con los hallazgos de amiotrofia en pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (38). En 50 casos de enfermedad priónica probada se encontraron signos de afectación de motoneurona inferior (38).

Teorías alternativas

La autoinmunidad puede tener un papel en la patogénesis de la ELA (39). Microglía activada y células T han sido encontradas en médula espinal de pacientes con ELA que tienen anticuerpos IgG contra neuronas motoras (40). En pacientes con ELA esporádica, anticuerpos contra canales de calcio abiertos por voltaje pueden interferir con la regulación de calcio intracelular, conduciendo a la degeneración de la motoneurona (40). Este proceso ha sido verificado por microscopía electrónica (41).

Sin embargo, la inmunoterapia no ha sido efectiva en pacientes con ELA. Corticosteroides, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida y radiación de todo el cuerpo han fracasado. La teoría de una causa autoinmune de la ELA es controvertida (42).

La enfermedad de motoneurona paraneoplásica podría ser un desorden autoinmune. Estudios epidemiológicos no han mostrado un inesperado alto número de tumores malignos entre pacientes con ELA, pero el síndrome neurológico en estos pacientes desaparece a veces después de extirpar un tumor de pulmón o riñón. A algunos pacientes con cáncer y ELA se les encontró anticuerpos antineuronales (43-46).

La incidencia de enfermedades linfoproliferativas entre pacientes con enfermedades de motoneurona puede ser más alta de lo esperado (47-49). De los 65 casos reportados de ELA con enfermedad linfoproliferativa, la mitad tenía signos de ambas motoneuronas, superior e inferior, 80% tenía linfoma, de Hodgkin o no, y el otro 20% tenía mieloma o macroglobulinemia. Entre esos pacientes, pocos tuvieron una respuesta a inmunoterapia y la mayoría murieron de la enfermedad neuronal. Muchos pacientes con ELA tienen una gammopatía monoclonal, con o sin enfermedad linfoproliferativa, pero la naturaleza de la asociación se desconoce. Ambas, la enfermedad de motoneurona y la enfermedad linfoproliferativa, podrían surgir de una persistente infección viral, como es el caso del ratón silvestre con infección retroviral espontánea que causa leucemia y enfermedad de motoneurona juntas.

Características histopatológicas

Las características patológicas distintivas de la ELA son la degeneración y pérdida de motoneuronas con gliosis astrocítica. Se encuentran inclusiones intraneuronales en neuronas degeneradas y en glía (50, 51). El hallazgo de cuerpos de inclusión similares en pacientes con ELA y en aquellos con ELA

y demencia condujo a Ince y cols. (52) a postular la existencia de un espectro de enfermedad que va desde la simple demencia frontotemporal a la pura enfermedad de motoneurona y síndromes combinados de ELA y demencia.

Anormalidades mitocondriales han sido encontradas en pacientes con ELA y en ratones transgénicos con SOD1 mutante (53, 54). Sólo dos casos de enfermedad de motoneurona han sido asociados con mutaciones en el ADN mitocondrial (55, 56). Algunos pacientes tienen también fragmentación del aparato de Golgi (57).

Patogénesis

Aunque los trayectos moleculares precisos que causan la muerte de motoneuronas permanecen desconocidos (58, 59), posibles mecanismos primarios incluyen efectos tóxicos del SOD1 mutante, entre ellos la agregación anormal de proteínas, desorganización de filamentos intermedios, y excitotoxicidad mediada por glutamato y otras anomalías de la regulación del calcio intracelular, en un proceso complejo que puede involucrar anomalías mitocondriales y apoptosis.

Toxicidad inducida por SOD1 mutante

La ELA familiar y la esporádica son clínica y patológicamente similares, sugiriendo una patogénesis común. Aunque sólo el 2% de pacientes con ELA tienen una mutación en SOD1, el descubrimiento de estas mutaciones (15) fue un hito en la investigación de la ELA porque mostró las primeras visiones moleculares en la patogenia de la enfermedad.

La SOD1, una enzima que requiere cobre, cataliza la conversión de radicales superóxido tóxicos a peróxido de hidrógeno y oxígeno. Un átomo de cobre en el sitio activo media la catálisis. La SOD1 también tiene actividades prooxidantes, incluyendo peroxidación, la generación de radicales hidroxilo y la nitración de tirosina.

Mutaciones en la SOD1 que alteran sus funciones antioxidantes podrían conducir a acumulaciones tóxicas de superóxido (60, 61). Esta hipótesis de pérdida de función fue descartada porque la sobreexpresión de SOD1 mutante (en el que alanina había sido sustituida por glicina en la posición 93, mutación G93A) en el ratón causó enfermedad de motoneurona a pesar de la presencia de elevada actividad SOD1 (62). Más aún, la eliminación total de SOD1 no causó enfermedad de motoneurona en ratones en los cuales SOD1

había sido inactivada o destruida (*knocked-out*) (63). Por lo tanto, las mutaciones SOD1 deben causar enfermedad por una ganancia de función tóxica, no por la pérdida de la actividad antioxidante de la SOD1.

Peroxinitrito y zinc

De acuerdo con una teoría de ganancia de función, una mutación en la SOD1 altera la enzima en un modo que aumenta su reactividad con sustratos anormales. Por ejemplo, si el radical peroxinitrito es usado como sustrato de SOD1, la anitración anormal de tirosina podría dañar a proteínas (64). Los niveles de nitrotirosina libre en médula espinal de pacientes con ELA esporádica y familiar están elevados (65), así como en el ratón transgénico con el gen SOD1 destruido (66), pero las dianas específicas de la nitración no han sido identificadas.

Mutaciones de la SOD1 pueden causar daño oxidativo al alterar la habilidad de la enzima para unirse al zinc (67). Sin zinc, tanto el SOD1 normal como el mutante son menos eficientes bloqueando superóxido y la nitración de tirosina aumenta (68). Mutaciones en la SOD1 disminuyen la afinidad de la enzima por el zinc (68), así que la proteína mutante es más probable que asuma un estado deficiente en zinc, más tóxico. Se ha teorizado que en pacientes con ELA esporádica, la SOD1 normal podría también, de alguna manera, estar privada de zinc y llegar a ser tóxica.

Cobre y agregados de SOD1

La SOD1 deficiente en zinc todavía requiere cobre en el sitio activo, aunque su actividad es anormal. Dos quelantes remueven cobre de la SOD1 deficiente en zinc, pero no de la SOD1 normal (repleto con ambos, cobre y zinc) (57). Estos dos quelantes protegen motoneuronas cultivadas con SOD1 deficiente en zinc y podrían ser beneficiosas en el tratamiento de la ELA humana.

A pesar de este hallazgo, es incierto si la toxicidad inducida por SOD1 requiere actividad enzimática, sea normal o anormal. Una proteína chaperona del cobre para la SOD1 incorpora iones de cobre en ambas SOD1, normal y mutante (69). En ratones, una rotura puntual del gen de esta proteína chaperona redujo sustancialmente pero no eliminó la actividad SOD1 en el sistema nervioso central (70). Si la carga de cobre pudiera ser eliminada en un ratón con una mutación en SOD1, sería posible determinar si se requiere catálisis mediada por cobre para el efecto tóxico.

Anormalidades oxidativas mediadas por SOD1 pueden no ser la causa primaria de toxicidad. En su lugar, el mecanismo de ganancia de función propuesto puede incluir el plegamiento erróneo del SOD1 mutante para formar agregados proteínicos anormales (71, 72), como ocurre en enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad.

Desorganización de filamentos intermedios

Neurofilamentos

Posibles dianas de la toxicidad inducida por SOD1 son las proteínas de los neurofilamentos, compuestas de las subunidades pesada, media y ligera. Los neurofilamentos tienen un papel en el transporte axoplásmico y en determinar la forma de las células y el calibre de los axones. En la ELA humana están preferentemente afectados los axones de calibre ancho, ricos en neurofilamentos, y el nivel de éstos puede ser importante en la selectiva vulnerabilidad motoneuronal.

Tanto en pacientes con ELA esporádica como en aquellos con ELA familiar (73, 74), así como en ratones con SOD1 destruido (75, 76), hay un acúmulo de neurofilamentos en el soma y en regiones axónicas proximales de las neuronas motoras. Anormalidades en los neurofilamentos podrían ser causa o resultado de la neurodegeneración (77).

La involucración directa de neurofilamentos en la patogénesis fue sugerida por el hallazgo de que la sobreexpresión de subunidades mutantes (78) o normales (79, 80) en el ratón causaron la disfunción de las motoneuronas y la degeneración de axones, y resultó en hinchazones neurofilamentosas similares a aquellas vistas en pacientes con ELA. También, mutaciones en el gen de la subunidad pesada han sido encontradas en pacientes con ELA esporádica y familiar (81, 82). Una mutación en el gen de la subunidad ligera fue encontrada en otro desorden de la motoneurona, la forma neuronal de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (83).

El trayecto por el que la expresión aberrante de neurofilamentos causa la degeneración de las neuronas motoras no está claro. Neurofilamentos desorganizados podrían impedir el transporte axoplásmico de moléculas necesarias para el mantenimiento de axones (el llamado estrangulamiento axonal) (84, 85). Tales anomalías en neurofilamentos pueden resultar de los efectos tóxicos del SOD1 mutante. En ratones con una mutación SOD1, la eliminación de la expresión de la subunidad ligera (86) o la sobreexpresión de la subunidad pesada de los neurofilamentos (87) disminuye la enfermedad

de motoneurona. Neurofilamentos axonales pueden ser dianas de los efectos tóxicos del SOD1 mutante, lo cual podría explicar por qué la reducción del número de neurofilamentos axonales es protectora. Alternativamente, la acumulación de neurofilamentos sin neuronas motoras podría proteger contra la toxicidad mediada por SOD1 ligando el calcio (88) o disminuyendo la unión de zinc.

Periferina

La periferina, otro filamento intermedio, se encuentra junto con neurofilamentos en inclusiones neuronales en pacientes con ELA esporádica (89) y en ratones con mutaciones SOD1 (90). La periferina es expresada normalmente en motoneuronas (91, 92), pero los niveles de periferina aumentan en respuesta al daño celular (91) o a citoquinas inflamatorias (93). La hiperexpresión de periferina en ratones indujo la degeneración selectiva de axones motores (94). Los niveles del ARN mensajero de la subunidad ligera de neurofilamentos son anormalmente bajos en las neuronas de pacientes con ELA esporádica (95). En ratones a los que les faltan estas subunidades ligeras y sobreexpresan periferina, la muerte selectiva de motoneuronas es una característica prominente.

Por lo tanto, una expresión aumentada de periferina después de un daño neuronal o inflamación podría causar enfermedad de motoneurona a través de una interacción con las subunidades media y pesada de los neurofilamentos en ausencia de subunidades ligeras (96), conduciendo a la formación de agregados tóxicos. Esto podría explicar por qué la sobreexpresión de periferina mata sólo motoneuronas, que contienen niveles altos de neurofilamentos, y no neuronas sensitivas (94), que no expresan neurofilamentos.

Homeostasis del calcio y excitotoxicidad

Proteínas ligadoras de calcio

Hay mucha evidencia que indica que en la ELA hay un desorden del calcio libre intracelular. La homeostasis anormal del calcio activa un tren de acontecimientos que terminan en la muerte celular. En pacientes con ELA y en ratones con SOD1 mutante (97), la resistencia de motoneuronas específicas (p.ej. las oculomotoras) puede estar relacionada con la presencia de proteínas ligadoras de calcio que protegen contra los efectos tóxicos de altos niveles intracelulares de calcio (98, 99).

Receptores de glutamato y transportadores

El mecanismo de daño excitotóxico neuronal involucra una excesiva entrada de calcio extracelular por medio de la activación inapropiada de receptores de glutamato. El glutamato, principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central, actúa a través de dos clases de receptores: el receptor de la proteína G, que, activado, conduce a la liberación de calcio intracelular almacenado, y los canales iónicos abiertos por glutamato, que se distinguen por su sensibilidad o insensibilidad al ácido N-metil-D-aspartico (NMDA).

El canal del receptor NMDA es permeable al calcio, mientras que la permeabilidad del canal del receptor no-NMDA (activado por los agonistas selectivos ácido kaínico y ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico o AMPA) varía con la composición de subunidades del receptor. Si una particular subunidad llamada GluR2 está presente, el canal es impermeable al calcio. En contraste, receptores AMPA que no tienen la unidad GluR2 son permeables al calcio. Esta actividad de la subunidad GluR2 depende de la edición postranscripcional de ARN mensajero del GluR2 (100). La selectiva vulnerabilidad de motoneuronas a AMPA (101) podría ser explicada bien por el hecho de que la expresión de GluR2 en motoneuronas es normalmente más baja que en otras neuronas (102), o por un fallo en la edición de ARN mensajero del GluR2 en pacientes con ELA (103). Cualquiera de estos mecanismos podría conducir a la expresión de receptores AMPA permeables al calcio.

La posibilidad de excitotoxicidad por glutamato en pacientes con ELA (104, 105) fue sugerida por el hallazgo de niveles de glutamato aumentados en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con ELA esporádica (106, 107). Altos niveles de glutamato podrían ser excitotóxicos al incrementar los niveles de calcio libre por medio de la activación directa de receptores permeables al calcio o de canales de calcio regulados por voltaje.

Los niveles aumentados de glutamato intrarraquídeo podrían ser el resultado de un transporte alterado de glutamato en el sistema nervioso central. La actividad sináptica del glutamato se termina normalmente con la recaptación del neurotransmisor por transportadores de aminoácidos excitatorios (EAATs), predominantemente (108) las proteínas EAAT1 y EAAT2 en los astrocitos perisinápticos. Rothstein (109) propuso que la pérdida selectiva de EAAT2 en pacientes con ELA esporádica altera el transporte glutámico. Esta pérdida de EAAT2 fue atribuida al corte aberrante de ARNm de EAAT2 en las regiones afectadas del sistema nervioso central (110). La presencia de errores específicos en el procesamiento del ARNm del EAAT2 en regiones específicas del sistema nervioso central y específicas de la ELA no ha sido confirmada (111-113).

En pacientes con ELA familiar, SOD1 mutante podría conducir al daño excitotóxico neuronal catalizando la inactivación de EAAT2, como sucede en presencia de peróxido de hidrógeno (114). Este proceso podría representar otro eslabón entre la ELA esporádica y la familiar.

La SOD1 mutante puede también afectar a los niveles de calcio intracelular a través de un efecto tóxico directo sobre las mitocondrias, que son esenciales para la homeostasis del calcio (115, 116). La alta carga metabólica de las motoneuronas y la consecuente dependencia de estas células de la fosforilación oxidativa puede hacerlas particularmente vulnerables a la pérdida de función mitocondrial.

Apoptosis

Los muchos activadores posibles de ELA podrían perturbar diversas funciones celulares esenciales para la supervivencia de motoneuronas. En la ELA mediada por SOD1, las motoneuronas mueren probablemente como resultado de apoptosis (117), aunque este punto está disputado (118). La apoptosis involucra la activación de las proteasas caspasa (119) en respuesta a señales integradas por proteínas Bcl-2 (120). En ratones con la mutación SOD1 G93A, la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2 retrasó el inicio de enfermedad de motoneurona y prolongó la supervivencia (121). Un inhibidor de la caspasa, la enzima convertidora de interleuquina 1beta, también enlenteció la progresión y aumentó la supervivencia (122), como hizo la administración intracerebroventricular de zVAD-fmk, un amplio inhibidor de caspasa (123). Aunque la apoptosis es un evento tardío en la degeneración motoneuronal, la inhibición de la muerte celular programada podría mejorar la ELA.

Múltiples teorías han sido propuestas para explicar la patogénesis molecular de la ELA. Es probable que más de uno de estos mecanismos contribuya a la ELA humana. Cómo esas vías interactúan está pendiente de explicación.

Terapia

Farmacoterapia

Riluzol, un antagonista del glutamato, es el único fármaco aprobado por las autoridades sanitarias americanas y europeas para el tratamiento de la ELA. En dos ensayos terapéuticos, el riluzol prolongó la supervivencia de

tres a seis meses en el tiempo de duración del ensayo (124, 125). En uno de esos ensayos (124), el tratamiento enlenteció ligeramente el declinar en la fuerza muscular de extremidades; no hubo beneficio significativo en otras medidas de función en ambos ensayos. En un análisis retrospectivo (126), los pacientes que recibieron riluzol permanecieron en un estadio intermedio de la enfermedad más tiempo que los controles. Para los pacientes, los efectos no son visibles. La eficacia del riluzol ha sido tomada como evidencia en apoyo de la teoría excitotóxica del glutamato en la patogénesis de la ELA. Pero otros antagonistas del glutamato, incluyendo aminoácidos de cadena ramificada, lamotrigina y dextrometorfano, no han mostrado beneficio en ensayos clínicos (127, 128).

Cuando fue probada en ratones transgénicos con SOD1 mutante, la gabapentina, como el riluzol, aumentó la supervivencia, pero no afectó significativamente al tiempo de inicio clínico de la enfermedad (129). En contraste, la vitamina E retrasó el inicio y la progresión de la enfermedad, pero falló en aumentar la supervivencia. A pesar de los moderados efectos de estos agentes en el ratón, la gabapentina y la vitamina E no mostraron beneficios en ensayos con pacientes con ELA (130, 131).

Hace más de 60 años, Wechsler sugirió los beneficios de la vitamina E en una serie de pacientes con ELA (132). Aunque Wechsler reportó una mejoría en la condición del paciente 4, identificado en base a sus iniciales como Lou Gehrig, el famoso jugador de béisbol que da nombre a la enfermedad en los EE.UU., sin embargo Gehrig murió en un año. Otros tratamientos también han fallado en ensayos clínicos (Tabla 1, pág. 170). Agentes que están siendo actualmente evaluados incluyen xaliproden (el cual puede estimular la liberación de factores neurotróficos), creatina (133), coenzima Q10, factor neurotrófico derivado de cerebro administrado por vía oral (134) y topiramato. Inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (135) e inhibidores de caspasa están siendo considerados, y nuevos fármacos, vías y formas de administración están siendo desarrollados (136). Ensayos fiables con células *in vitro* o en otros medios son necesarios para acelerar el proceso de identificar terapias potenciales.

Soporte ventilatorio mecánico

El problema central del tratamiento es la decisión a la que deben enfrentarse últimamente todos los pacientes: elegir llevar o no a cabo una traqueostomía para ventilación mecánica prolongada. Esa elección puede ser pospuesta con el uso de ventilación de presión positiva no invasora, la cual

alivia síntomas y prolonga la vida. Pocos pacientes están de acuerdo en usar ventilación mecánica prolongada, porque evoca la perspectiva de años de total inmovilidad y comunicación limitada y coloca una carga pesada en sus familias.

Tabla 1
Terapia para la ELA

| | |
|----------------------------|--|
| Antagonistas del glutamato | Aminoácidos de cadena ramificada* Lamotrigina* Dextrometorfano* Gabapentina* Riluzol** Tobutamato*** |
| Antioxidantes | Selenio Vitamina E* Acetilcisteína* Selegilina* Creatina*** Coenzima Q10*** |
| Factores neurotróficos | Factor derivado de cerebro* F. de crecimiento similar a insulina 1* Factor derivado de glía* Hormona liberadora de tiotropina* Xaliproden*** |
| Inmunomodulación | Gangliósidos* Interferon* Ciclofosfamida* Plasmaféresis Inmunoglobulina i.v. Levamisole* Factor de transferencia* |
| Agentes antivirales | Amantadina* Tilorona* |
| Otros agentes | Veneno de serpiente* |

* Sin efecto beneficioso en un ensayo clínico controlado.

** Efectos moderados en dos ensayos clínicos.

*** Evaluado actualmente en un ensayo clínico.

Tratamiento para depresión

A menudo se cree que toda persona con un diagnóstico de ELA llega a estar deprimida, y por ello se prescriben frecuentemente fármacos antidepresivos, pero no ha habido ensayo para evaluar los efectos de esta práctica.

En dos estudios con 100 pacientes con ELA, depresión clínica sólo fue encontrada en el 11% (137, 138). Consideraciones psicológicas y espirituales (139, 140) y el tratamiento más activo de los síntomas físicos (141) son también determinantes en la calidad de vida.

Tratamientos propuestos

Los ensayos terapéuticos han llegado a ser cada vez mejor organizados, y la mayoría están siendo financiados por compañías farmacéuticas. La falta de un tratamiento efectivo ha causado que muchos pacientes y sus familias lleguen a ser activistas recaudando dinero para investigación, adelantándose a los organismos que tradicionalmente la financian (142). Esta forma de “ciencia de guerrilla” ha conducido a propuestas de terapia génica, que deben ser primero intentadas en animales para evaluar su seguridad y eficacia. Una propuesta es usar un vector viral para depositar el gen de EAAT2 dentro de la médula espinal a través de una inyección intraparenquimal en un intento de disminuir los niveles de glutamato (143). El objetivo de otro proyecto es restaurar la función motora por medio de la introducción de células madre humanas en la médula espinal que reemplacen a las motoneuronas degeneradas. La terapia de la ELA con células madre fue propulsada por cuatro artículos en 1999 que describieron cómo células madre encontraron su camino hacia el sitio adecuado, se asentaron y reemplazaron a las células disfuncionales (144). En el caso de la ELA, esta propuesta puede ser particularmente difícil por la complejidad de las vías involucradas en la función motora. Conexiones precisas entre motoneuronas, diana muscular y sistemas motores descendentes deben ser restauradas. Sin embargo, la terapia con células madre puede tener valor protector, enlenteciendo o impidiendo la continuación de la degeneración neuronal.

Sobre el final de la vida

En historias de los medios de comunicación sobre el suicidio asistido figuran prominentemente pacientes con ELA. En 1999, la muerte por eutanasia de un hombre con ELA fue retransmitida por televisión nacional en EE.UU. El suicidio puede ser visto como una solución racional para pacientes que conocen el enorme tributo físico, emocional y económico que la ELA exige en ellos y en su familias. La difícil cuestión es cuándo: no demasiado pronto, cuando las funciones diarias son todavía posibles, y no demasiado tarde,

cuando las manos ya no funcionan. Si las manos están paralizadas, otra persona debe estar involucrada, y el acto llega a ser eutanasia (145).

Pocos pacientes con ELA piden el suicidio asistido, y pocos optan por recibir ventilación mecánica permanente (146, 147). En un estudio (148), sólo un paciente con ELA expresó interés en cometer suicidio, aunque el 20% de los pacientes quisieron tener un fármaco sedante disponible. Entre los pocos que eligen recibir ventilación mecánica permanente, menos incluso requieren que el tratamiento sea terminado. Esos bajos números pueden ser atribuidos a la mejoría en los cuidados paliativos, que son una alternativa al suicidio. El uso de opiáceos orales no es suficiente a veces, y la sedación terminal (145) llega a ser entonces una opción; es legal y ético aliviar el sufrimiento de un paciente incluso si ese esfuerzo no prolonga la vida.

Conclusiones

La ELA es todavía una enfermedad terminal. Se ha progresado mucho en investigación durante la pasada década, pero ésta no ha producido todavía una terapia efectiva. Sin embargo, hay razón para la esperanza. El análisis genético ha identificado una causa primaria de ELA. Mutaciones en un simple gen pueden iniciar un proceso que conduce a la degeneración selectiva de neuronas motoras. Las similitudes clínicas y patológicas de la ELA familiar y la esporádica sugieren una patogénesis común. El reto ahora es entender cómo esas mutaciones causan enfermedad y usar ese entendimiento en desarrollar un tratamiento, quizás una cura. La cascada de acontecimientos que conducen a la muerte de neuronas motoras es complejo. El aislamiento de genes responsables de otras formas familiares de ELA debería revelar otros puntos en la vía degenerativa, en los cuales la intervención terapéutica puede ser posible.

Bibliografía

1. Rowland L.P. *Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol Sci, 1998; 160(Suppl 1):S6-S24.
2. Traynor B.J., Codd M.B., Corr B., Forde C., Frost E., Hardiman O.M. *Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: a population-based study*. Arch Neurol, 2000; 57:1171-1176.
3. Pestronk A., Cornblath D.R., Ilyas A.A., et al. *A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GMI ganglioside*. Ann Neurol, 1988; 24:73-78.
4. Chaudhry V. *Multifocal motor neuropathy*. Semin Neurol, 1998; 18:73-81.
5. Van den Berg-Vos R.M., Franssen H., Wokke J.H., Van Es H.W., Van den Berg L.H. *Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment*. Ann Neurol, 2000; 48:919-926.
6. Katz J.S., Wolfe G.L., Bryan W.W., Jackson C.E., Amato A.A., Barohn R.J. *Electrophysiologic findings in multifocal motor neuropathy*. Neurology, 1997; 48:700-707.
7. Ellis C.M., Leary S., Payan J., et al. *Use of human intravenous immunoglobulin in low motor neuron syndromes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999; 67:15-19.
8. Molinuevo J.L., Cruz-Martínez A., Graus F., Serra J., Ribalta T., Valls-Solé J. *Central motor conduction time in patients with multifocal motor conduction block*. Muscle Nerve, 1999; 22:926-932.
9. Olney R.K., Yuen E.C., Engstrom J.W. *Statistical motor unit number estimation: reproducibility and sources of error in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Muscle Nerve, 2000; 23:193-197.
10. Gooch C., Harati Y. *Motor unit number estimation, ALS clinical trials*. ALS Other Mot Neuron Disord, 2000; 1:71-82.
11. Chan S., Shungu D.C., Douglas-Akinwande A., Lange D.J., Rowland L.P. *Motor neuron disease: comparison of single-voxel proton MR spectroscopy of the motor cortex with MR imaging of the brain*. Radiology, 1999; 212:763-769.
12. Piro E.P., Majors A.W., Mitsumoto H., Nelson D.R., Ng T.C. *¹H-MRS evidence of neurodegeneration and excess glutamate + glutamine in ALS medulla*. Neurology, 1999; 53:71-79.
13. Triggs W.J., Menkes D., Onorato J., et al. *Transcranial magnetic stimulation identifies upper motor neuron involvement in motor neuron disease*. Neurology, 1999; 53:605-611.
14. Cole N., Siddique T. *Genetic disorders of motor neurons*. Semin Neurol, 1999; 19:407-418.
15. Rosen D.R., Siddique T., Patterson D., et al. *Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis*. Nature, 1993; 362:59-62 [Erratum, Nature, 1993; 364:362].
16. Andersen P.M., Nilsson P., Keramen M.L., et al. *Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with Cu/Zn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia*. Brain, 1997; 120:1723-1737.
17. Al-Chalabi A., Andersen P.M., Chioza B., et al. *Recessive amyotrophic lateral sclerosis families with the D90A SOD1 mutation share a common founder: evidence for a linked protective factor*. Hum Mol Genet, 1998; 7:2045-2050.
18. Cudkovicz M.E., McKenna-Yasek D., Chen C., Hedley-Whyte E.T., Brown R.H. *Limited corticospinal tract involvement in amyotrophic lateral sclerosis subjects with the A4V mutation in the copper/zinc superoxide dismutase gene*. Ann Neurol, 1998; 43:703-710.
19. Rowland L.P. *Molecular basis of genetic heterogeneity: role of the clinical neurologist*. J Child Neurol, 1998; 13:122-132.
20. Ben Hamida M., Hentati F., Ben Hamida C. *Hereditary motor system diseases (chronic juvenile amyotrophic lateral sclerosis): conditions combining a bilateral pyramidal syndrome with limb and bulbar amyotrophy*. Brain, 1990; 113:347-363.
21. Chance P.F., Rabin B.A., Ryan S.G., et al. *Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34*. Am J Hum Genet, 1998; 62:633-640.

22. Hosler B.A., Siddique T., Sapp P.C., et al. *Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22*. JAMA, 2000; 284:1664-1669.
23. Hentati A., Bejaoui K., Pericak-Vance M.A., et al. *Linkage of recessive familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 2q33-q35*. Nat Genet, 1994; 7:425-428.
24. Hentati A., Ouahchi K., Pericak-Vance M.A., et al. *Linkage of a commoner form of recessive amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 15q15-q22 markers*. Neurogenetics, 1998; 2:55-60.
25. Majoor-Krakauer D., Ottman R., Johnson W.G., Rowland L.P. *Familial aggregation of amyotrophic lateral sclerosis, dementia, and Parkinson's disease: evidence of shared genetic susceptibility*. Neurology, 1994; 44:1872-1877.
26. Cruz D.C., Nelson L.M., McGuire V., Longstreth W.T. *Physical trauma and family history of neurodegenerative diseases in amyotrophic lateral sclerosis a population-based case-control study*. Neuroepidemiology, 1999; 18:101-110.
27. Brait K., Fahn S., Schwarz G.A. *Sporadic and familial parkinsonism and motor neuron disease*. Neurology, 1973; 23:990-1002.
28. Quereshi A.I., Wilmot G., Dihenia B., Schneider J.A., Krendel D.A. *Motor neuron disease with parkinsonism*. Arch Neurol, 1996; 53:987-991.
29. Lynch T., Sano M., Marder K.S., et al. *Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex*. Neurology, 1994; 44:1878-1884.
30. Ceroni M., Malaspina A., Poloni T.E., et al. *Clustering of ALS patients in central Italy due to the occurrence of the L84F SOD1 gene mutation*. Neurology 1999; 53:1064-1071.
31. Arnold A., Edgren D.C., Palladino V.S. *Amyotrophic lateral sclerosis: fifty cases observed on Guam*. J Nerv Ment Dis, 1953; 117:135-139.
32. McGreer P.L., Schwab C., McGeer E.G., Haddock R.L., Steele J.C. *Familial nature and continuing morbidity of the amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex of Guam*. Neurology, 1997; 49:400-409.
33. Berger M.M., Kopp N., Vital C., Redl B., Aymard M., Lina B. *Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS*. Neurology, 2000; 54:20-25.
34. Walker M.P., Schlaberg R., Hays A.P., Bowser R., Lipkin W.I. *Absence of echovirus sequences in brain and spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis patients*. Ann Neurol, 2001; 49:249-253.
35. Swanson N.R., Fox S.A., Mastaglia F.L. *Search for persistent infection with poliovirus or other enteroviruses in amyotrophic lateral sclerosis-motor neurone disease*. Neuromuscul Disord, 1995; 5:457-465.
36. Halperin J.J. *Nervous system Lyme disease*. J Neurol Sci, 1998; 153:182-191.
37. Salazar A.M., Masters C.L., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. *Syndromes of amyotrophic lateral sclerosis and dementia: relation to transmissible Creutzfeldt-Jakob disease*. Ann Neurol, 1983; 14:17-26.
38. Worrall B.B., Rowland L.P., Chin S.S., Mastrianni J.A. *Amyotrophy in prion diseases*. Arch Neurol, 2000; 57:33-38.
39. Appel S.H., Smith R.G., Alexianu M.F., Engelhardt J.I., Stefani E. *Autoimmunity as an etiologic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis*. Adv Neurol, 1995; 68:47-57.
40. Appel S. *ALS: immune factors in motor neuron cell injury*. In: "Neurobiology of ALS: education program syllabus. Minneapolis". American Academy of Neurology, 1999; 101-13.
41. Pullen A.H., Humphreys P. *Ultrastructural analysis of spinal motoneurons from mice treated with IgG from ALS patients, healthy individuals, or disease controls*. J Neurol Sci, 2000; 180:35-45.
42. Vincent A., Drachman D.B. *Amyotrophic lateral sclerosis and antibodies to voltage-gated calcium channels - new doubts*. Ann Neurol, 1996; 40:691-693.
43. Verma A., Berger J.R., Snodgrass S., Petito C. *Motor neuron disease: a paraneoplastic process associated with anti-hu antibody and small-cell lung carcinoma*. Ann Neurol, 1996; 40:112-116.
44. Khwaja S., Sripathi N., Ahmad B.K., Lennon V.A. *Paraneoplastic motor neuron disease with type 1 Purkinje cell antibodies*. Muscle Nerve, 1998; 21:943-945.

45. Hays A.P., Roxas A., Sadiq S.A., et al. *A monoclonal IgA in a patient with amyotrophic lateral sclerosis reacts with neurofilaments and surface antigen on neuroblastoma cells.* J Neuropathol Exp Neurol, 1990; 49:383-398.
46. Ferracci F., Fassetta G., Butler M.H., Floyd S., Solimena M., De Camilli P. *A novel antineuronal antibody in a motor neuron syndrome associated with breast cancer.* Neurology, 1999; 53:852-855.
47. Gordon P.H., Rowland L.P., Younger D.S., et al. *Lymphoproliferative disorders and motor neuron disease: an update.* Neurology, 1997; 48:1671-1678.
48. Openshaw H., Slatkin N.E. *Motor neuron disease in Hodgkins lymphoma.* Neurology, 1998; 50(Suppl 4):A31-A31 abstract.
49. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 16-1999). N Engl J Med, 1999; 340:1661-1669.
50. Kikuchi S., Ogata A., Shinpo K., et al. *Detection of an Amadori product, 1-hexitol-lysine, in the anterior horn of the amyotrophic lateral sclerosis and spinobulbar muscular atrophy spinal cord: evidence for early involvement of glycation in motoneuron diseases.* Acta Neuropathol (Berl), 2000; 99:63-66.
51. Chou S.M., Wang H.S., Taniguchi A., Bucala R. *Advanced glycations endproducts in neurofilament conglomeration of motoneurons in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis.* Mol Med, 1998; 4:324-332.
52. Ince P.G., Lowe J., Shaw P.J. *Amyotrophic lateral sclerosis: current issues in classification pathogenesis and molecular pathology.* Neuropathol Appl Neurobiol, 1998; 24:104-117.
53. Borthwick G.M., Johnson M.A., Ince P.G., Shaw P.J., Turnbull D.M. *Mitochondrial enzyme activity in amyotrophic lateral sclerosis: implications for the role of mitochondria in neuronal cell death.* Ann Neurol, 1999; 46:787-790.
54. Beal M. *Energetics in the pathogenesis of neurodegenerative diseases.* Trends Neurosci, 2000; 23:298-304.
55. Pons R., Andreetta F., Wang C.H., et al. *Mitochondrial myopathy simulating spinal muscular atrophy.* Pediatr Neurol, 1996; 15:153-158.
56. Comi G.P., Bordoni A., Salani S., et al. *Cytochrome c oxidase subunit I microdeletion in a patient with motor neuron disease.* Ann Neurol, 1998; 43:110-116.
57. Gonatas N.K., Gonatas J.O., Stieber A. *The involvement of the Golgi apparatus in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, and ricin intoxication.* Histochem Cell Biol, 1998; 109:591-600.
58. Cleveland D.W. *From Charcot to SOD1: mechanism of selective motor neuron death in ALS.* Neuron, 1999; 24:515-520.
59. Wong P.C., Rothstein J.D., Price D.L. *The genetic and molecular mechanism of motor neuron disease.* Curr Opin Neurobiol, 1998; 8:791-799.
60. Deng H.X., Hentati A., Tainer J.A., et al. *Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu,Zn superoxide dismutase.* Science, 1993; 261:1047-1051.
61. Bowling A.C., Schulz J.B., Brown R.H., Beal M.F. *Superoxide dismutase activity, oxidative damage, and mitochondrial energy metabolism in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis.* J Neurochem, 1993; 61:2322-2325.
62. Gurney M.E., Pu H., Chiu A.Y., et al. *Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation.* Science, 1994; 264:1772-1775 [Erratum, Science, 1995; 269:149].
63. Reaume A.G., Elliott J.L., Hoffman E.K., et al. *Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury.* Nat Genet, 1996; 13:43-47.
64. Beckman J.S., Carson M., Smith C.D., Koppenol W.H. *ALS, SOD and peroxynitrite.* Nature, 1993; 364:584-584.
65. Beal M.F., Ferrante R.J., Browne S.E., Matthews R.T., Kowall N.W., Brown R.H. *Increased 3-nitrotyrosine in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis.* Ann Neurol, 1997; 42:644-654.

66. Ferrante R.J., Shinobu L.A., Schulz J.B., et al. *Increased 3-nitrotyrosine and oxidative damage in mice with a human copper/zinc superoxide dismutase mutation.* Ann Neurol, 1997; 42:326-334.
67. Estevez A.G., Crow J.P., Sampson J.B., et al. *Indiction of nitric oxide-dependent apoptosis in motor neurons by zinc-deficient superoxide dismutase.* Science, 1999; 286:2498-2500.
68. Crow J.P., Sampson J.B., Zhuang Y., Thompson J.A., Beckman J.S. *Decreased zinc affinity of amyotrophic lateral sclerosis-associated superoxide dismutase mutants leads to enhanced catalysis of tyrosine nitration by peroxynitrite.* J Neurochem, 1997; 69:1936-1944.
69. Corson L.B., Straint J.J., Culotta V.C., Cleveland D.W. *Chaperone-facilitated copper binding is a property common to several classes of familial amyotrophic lateral sclerosis-linked superoxide dismutase mutants.* Proc Natl Acad Sci USA, 1998; 95:6361-6366.
70. Wong P.C., Waggoner D., Subramaniam J.R., et al. *Copper chaperone for superoxide dismutase is essential to activate mammalian Cu/Zn superoxide dismutase.* Proc Natl Acad Sci USA, 2000; 97:2886-2891.
71. Durham H.D., Roy J., Dong L., Figlewicz D.A. *Aggregation of mutant Cu/Zn superoxide dismutase proteins in a culture model of ALS.* J Neuropathol Exp Neurol, 1997; 56:523-530.
72. Cleveland D.W., Liu J. *Oxidation versus aggregation - how do SOD1 mutants cause ALS?* Nat Med, 2000; 6:1320-1321.
73. Carpenter S. *Proximal axonal enlargement in motor neuron disease.* Neurology, 1968; 18:841-851.
74. Hirano A., Donnenfeld H., Sasaki S., Nakano I. *Fine structural observations of neurofilamentous changes in amyotrophic lateral sclerosis.* J Neuropathol Exp Neurol, 1984; 43:461-470.
75. Rouleau G.A., Clark A.W., Rooke K., et al. *SOD1 mutation is associated with accumulation of neurofilaments in amyotrophic lateral sclerosis.* Ann Neurol, 1996; 39:128-131.
76. Ince P.G., Tomkins J., Slade J.Y., Thatcher N.M., Shaw P.J. *Amyotrophic lateral sclerosis associated with genetic abnormalities in the gene encoding Cu/Zn superoxide dismutase: molecular pathology of five new cases, and comparison with previous reports and 73 sporadic cases of ALS.* J Neuropathol Exp Neurol, 1998; 57:895-904.
77. Julien J.P., Beaulieu J.M. *Cytoskeletal abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis: beneficial or detrimental effects?* J Neurol Sci, 2000; 180:7-14.
78. Eyer J., Cleveland D.W., Wong P.C., Peterson A.C. *Pathogenesis of two axonopathies does not require axonal neurofilaments.* Nature, 1998; 391:584-587.
79. Xu Z., Cork L.C., Griffin J.W., Cleveland D.W. *Increased expression of neurofilament subunit NF-L produces morphological alterations that resemble the pathology of human motor neuron disease.* Cell, 1993; 73:23-33.
80. Cote F., Collard J.F., Julien J.P. *Progressive neuronopathy in transgenic mice expressing the human neurofilament heavy gene: a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.* Cell, 1993; 73:35-46.
81. Figlewicz D.A., Krizus A., Martinoli M.G., et al. *Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis.* Hum Mol Genet, 1994; 3:1757-1761.
82. Al-Chalabi A., Andersen P.M., Nilsson P., et al. *Deletions of the heavy neurofilament subunit tail in amyotrophic lateral sclerosis.* Hum Mol Genet, 1999; 8:157-164.
83. Mersiyanova I.V., Perepelov A.V., Polyakov A.V., et al. *A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene.* Am J Hum Genet, 2000; 67:37-46.
84. Willard M., Simon C. *Modulations of neurofilament axonal transport during the development of rabbit retinal ganglion cells.* Cell, 1983; 35:551-559.
85. Collard J.F., Cote F., Julien J.P. *Defective axonal transport in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.* Nature, 1995; 375:61-64.
86. Williamson T.L., Bruijn L.I., Zhu Q., et al. *Absence of neurofilaments reduces the selective vulnerability of motor neurons and slows disease caused by a familial amyotrophic lateral sclerosis-linked superoxide dismutase 1 mutant.* Proc Natl Acad Sci USA, 1998; 95:9631-9636.
87. Couillard-Despres S., Zhu Q., Wong P.C., Price D.L., Cleveland D.W., Julien J.P. *Protective effect of neurofilament heavy gene overexpression in motor neuron disease induced by mutant superoxide dismutase.* Proc Natl Acad Sci USA, 1998; 95:9626-9630.

88. Lefebvre S., Mushinski W.E. *Characterization of the cation-binding properties of porcine neurofilaments*. *Biochemistry*, 1988; 27:8503-8508.
89. Corbo M., Hays A.P. *Peripherin and neurofilament protein coexist in spinal spheroids of motor neuron disease*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1992; 51:531-537.
90. Tu P.H., Raju P., Robinson K.A., Gurney M.E., Trojanowski J.Q., Lee V.M. *Transgenic mice carrying a human mutant superoxide dismutase transgene develop neuronal cytoskeletal pathology resembling human amyotrophic lateral sclerosis lesions*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93:3155-3160.
91. Troy C.M., Muma N.A., Greene L.A., Price D.L., Shelanski M.L. *Regulation of peripherin and neurofilament expression in regenerating rat motor neurons*. *Brain Res*, 1990; 529:232-238.
92. Troy C.M., Brown K., Greene L.A., Shelanski M.L. *Ontogeny of the neuronal intermediate filament protein, peripherin, in the mouse embryo*. *Neuroscience*, 1990; 36:217-237.
93. Sterneck E., Kaplan D.R., Johnson P.F. *Interleukin-6 induces expression of peripherin and cooperates with Trk receptor signaling to promote neuronal differentiation in PC12 cells*. *J Neurochem*, 1996; 67:1365-1374.
94. Beaulieu J.M., Nguyen M.D., Julien J.P. *Late onset death of motor neurons in mice overexpressing wild-type peripherin*. *J Cell Biol*, 1999; 147:531-544.
95. Bergeron C., Beric-Maskarel K., Muntasser S., Weyer L., Somerville M.J., Percy M.E. *Neurofilament light and polyadenylated mRNA levels are decreased in amyotrophic lateral sclerosis motor neurons*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1994; 53:221-230.
96. Beaulieu J.M., Robertson J., Julien J.P. *Interaction between peripherin and neurofilaments in cultured cells: disruption of peripherin assembly by the NF-M and NF-H subunits*. *Biochem Cell Biol*, 1999; 77:41-45.
97. Siklos L., Engelhardt J.I., Alexianu M.E., Gurney M.E., Siddique T., Appel S.H. *Intracellular calcium parallels motoneuron degeneration in SOD1 mutant mice*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998; 57:571-587.
98. Elliott J.L., Snider W.D. *Parvalbumin is a marker of ALS-resistant motor neurons*. *Neuroreport*, 1995; 6:449-452.
99. Vanselow B.K., Keller B.U. *Calcium dynamics and buffering in oculomotor neurones from mouse that are particularly resistant during amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-related motoneuron disease*. *J Physiol*, 2000; 525:433-445.
100. Sommer B., Kohler M., Sprengel R., Seeburg P.H. *RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels*. *Cell*, 1991; 67:11-19.
101. Terro F., Yardin C., Esclaire F., Ayer-Leivre C., Hugon J. *Mild kainate toxicity produces selective motoneuron death with marked activation of CA (2+)-permeable AMPA/kainate receptors*. *Brain Res*, 1998; 809:319-324.
102. Williams T.L., Day N.C., Ince P.G., Kamboj R.K., Shaw P.J. *Calcium-permeable alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptors: a molecular determinant of selective vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis*. *Ann Neurol*, 1997; 42:200-207.
103. Iakuma H., Kwat S., Yoshizawa T., Kanazawa I. *Reduction of GluR2 RNA editing, a molecular change that increases calcium influx through AMPA receptors, selective in the spinal ventral gray of patients with amyotrophic lateral sclerosis*. *Ann Neurol*, 1999; 46:806-815.
104. Rothstein J.D. *Excitotoxic mechanisms in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis*. *Adv Neurol*, 1995; 68:7-20.
105. Shaw P.J., Ince P.G. *Glutamate, excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis*. *J Neurol*, 1997; 244(Suppl 2):S3-S14.
106. Rothstein J.D., Tsai G., Kuncl R.W., et al. *Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis*. *Ann Neurol*, 1990; 28:18-25.
107. Shaw P.J., Forrest V., Ince P.G., Richardson J.P., Wastell H.J. *CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients*. *Neurodegeneration*, 1995; 4:209-216.

108. Rothstein J.D., Dykes-Hoberg M., Pardo C.A., et al. *Knock-out of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate.* *Neuron*, 1996; 16:675-686.
109. Rothstein J.D. *Excitotoxicity and neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis.* *Clin Neurosci*, 1995; 3:348-359.
110. Lin C.L., Bristol L.A., Jin L., et al. *Alberant RNA processing in a neurodegenerative disease: the cause for absent EAAT2, a glutamate transporter, in amyotrophic lateral sclerosis.* *Neuron*, 1998; 20:589-602.
111. Meyer T., Fromm A., Munch C., et al. *The RNA of the glutamate transporter EAAT2 is variably spliced in amyotrophic lateral sclerosis and normal individuals.* *J Neuron Sci*, 1999; 170:45-50.
112. Nagai M., Abe K., Okamoto K., Itoyama Y. *Identification of alternative splicing forms of GLT-1 mRNA in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis patients.* *Neurosci Lett*, 1998; 244:165-168.
113. Honig L.S., Chambliss D.D., Bigio E.H., Carroll S.L., Ellison J.L. *Glutamate transporter EAAT2 splice variants occur not only in ALS, but also in AD and controls.* *Neurology*, 2000; 55:1082-1088.
114. Trotti D., Rolfs A., Danbolt N.C., Brown R.H., Hediger M.A. *SOD1 mutants linked to amyotrophic lateral sclerosis selectively inactivate a glial glutamate transporter.* *Nat Neurosci*, 1992; 2:427-433 [Erratum, *Nat Neurosci*, 1999; 2:848].
115. Carriedo S.G., Sensi S.L., Yin H.Z., Weiss J.H. *AMPA exposures induce mitochondrial Ca (2+) overload and ROS generation in spinal motor neurons in vitro.* *J Neurosci*, 2000; 20:240-250.
116. Carri M.T., Ferri A., Battistoni A., et al. *Expression of a Cu,Zn superoxide dismutase typical of familial amyotrophic lateral sclerosis induces mitochondrial alteration and increase of cytosolic Ca²⁺ concentration in transfected neuroblastoma SH-SY5Y cells.* *FEBS Lett*, 1997; 414:365-368.
117. Martin L.J. *Neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis is apoptosis: possible contribution of a programmed cell death mechanism.* *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999; 58:459-471.
118. He B.P., Strong M.J. *Motor neuronal death in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is not apoptotic: a comparative study of ALS an chronic aluminium chloride neurotoxicity in New Zealand white rabbits.* *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2000; 26:150-160.
119. Budihardjo I., Oliver H., Lutter M., Luo X., Wang X. *Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis.* *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1999; 15:269-290.
120. Adams J.M., Cory S. *The bcl-2 protein family: arbiters of cell survival.* *Science*, 1998; 281:1322-1326.
121. Kostic V., Jackson-Lewis V., De Bilbao F., Dubois-Dauphin M., Przedborski S. *Bcl-2: prolonging life in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis.* *Science*, 1997; 277:559-562.
122. Friedlander R.M., Brown R.H., Gagliardini V., Wang J., Yuan J. *Inhibition of ICE slows ALS in mice.* *Nature*, 1997; 388:31-31 [Erratum, *Nature*, 1998; 392:560].
123. Li M., Ona V.O., Guégan C., et al. *Functional role of caspase-1 and caspase-3 in an ALS transgenic mouse model.* *Science*, 2000; 288:335-339.
124. Bensimon G., Lacomblez L., Meininger V. *ALS/Riluzole Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis.* *N Engl J Med*, 1994; 330:585-591.
125. Lacomblez L., Bensimon G., Leigh P.N., et al. *A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS.* *Neurology*, 1996; 47(Suppl 4):S242-S250.
126. Riviere M., Meininger V., Zeisser P., Munsat T. *An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole.* *Arch Neurol*, 1998; 55:526-528.
127. Miller R.G. *Clinical trials in motor neuron diseases.* *J Child Neurol*, 1999; 14:173-179.
128. Demaerschalk B.M., Strong M.J. *Amyotrophic lateral sclerosis.* *Curr Treat Options Neurol*, 2000; 2:13-22.
129. Gurney M.E., Cutting F.B., Zhai P., et al. *Benefit of vitamin E, riluzole, and gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis.* *Ann Neurol*, 1996; 39:147-157.
130. Miller R., Gelinad D., Moore D., et al. *A phase III placebo-controlled trial of gabapentin in amyotrophic lateral sclerosis.* *Ann Neurol*, 1999; 46:494-494 abstract.

131. Desnuelle C., Garrel C., Favier A. *A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of α -tocopherol (vitamin E) in the treatment of ALS.* ALS Other Mot Neuron Disord, 2001; 2:9-18.
132. Wechsler I.S. *Recovery in amyotrophic lateral sclerosis: treated with tocopherols (vitamin E): preliminary report.* JAMA, 1940; 114:948-950.
133. Kaddurah-Daouk R., Beal M. *Amyotrophic lateral sclerosis: transgenic model and novel neuro-protective agent (creatine).* Neurosci Res Commun, 2000; 26:215-226.
134. Mitsumoto H., Tszuzaka K. *Neurotrophic factors and neuro-muscular disease. II. GDNF, other neurotrophic factors, and future directions.* Muscle Nerve, 1999; 22:1000-1021.
135. Drachman D.B., Rothstein J.D. *Inhibition of cyclooxygenase-2 protects motor neurons in an organotypic model of amyotrophic lateral sclerosis.* Ann Neurol, 2000; 48:792-795.
136. Hurko O.L., Walsh F.S. *Novel drug development for amyotrophic lateral sclerosis.* J Neurol Sci, 2000; 180:21-28.
137. Ganzini L., Johnston W.S., Hoffman W.F. *Correlates of suffering in amyotrophic lateral sclerosis.* Neurology, 1999; 52:1434-1440.
138. Rabkin J.G., Wagner G.J., Del Bene M. *Resilience and distress among amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers.* Psychosom Med, 2000; 62:271-279.
139. Simmons Z., Bremer B.A., Robbins R.A., Walsh S.M., Fischer S. *Quality of life in ALS depends on factors other than strength and physical function.* Neurology, 2000; 55:388-392.
140. Murphy P.L., Albert S.M., Weber C.M., Del Bene M.L., Rowland L.P. *Impact of spirituality and religiousness on outcomes in patients with ALS.* Neurology, 2000; 55:1581-1584.
141. Miller R.G., Rosenberg J.A., Gelinas D.F., et al. *The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force.* Neurology, 1999; 52:1311-1323.
142. O'Reilly D. *The urgency of guerrilla science as families push to find a cure now.* San Francisco Examiner. March 14, 2000.
143. Weiner J. *Curing the incurable.* The New Yorker. February 7, 2000; pp. 64-73.
144. Rowland L.P. *Six important themes in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) research, 1999.* J Neurol Sci, 2000; 180:2-6.
145. Rowland L.P. *Assisted suicide and alternatives in amyotrophic lateral sclerosis.* N Engl J Med, 1998; 339:987-989.
146. Albert S.M., Murphy P.L., Del Bene M.L., Rowland L.P. *Prospective study of palliative care in ALS: choice, timing, outcomes.* J Neurol Sci, 1999; 169:108-113.
147. Albert S.M., Murphy P.L., Del Bene M.L., Rowland L.P. *Prospective study of preferences and actual treatment choices in ALS.* Neurology, 1999; 53:278-283.
148. Ganzini L., Johnston W.S., McFarland B.H., Tolle S.W., Lee M.A. *Attitudes of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their care givers toward assisted suicide.* N Engl J Med, 1998; 339:967-973.

CAPÍTULO 12

PERSPECTIVAS DE LA INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA A NIVEL NACIONAL

PEDRO BERGA MARTI

Almirall Prodesfarma

Tradicionalmente, las compañías farmacéuticas han desempeñado un papel preponderante en el desarrollo de nuevos medicamentos y la industria en general ha contribuido de manera muy significativa a la salud y el bienestar de la sociedad, ya que más del 90% de las especialidades farmacéuticas que se encuentran en las farmacias son fruto de la labor de investigación y producción realizada en el ámbito de la industria farmacéutica.

La Investigación y Desarrollo (I+D) de una nueva molécula es un proceso largo, costoso y arriesgado, dado que de cada diez moléculas que entran en desarrollo, después de la síntesis de miles, sólo una llega a convertirse en fármaco de interés terapéutico.

Diferenciándose de otros bienes de uso, un factor importante que condiciona el inicio de la comercialización de un nuevo fármaco de investigación es la necesidad de realizar durante el mencionado período unas experiencias y unos controles exhaustivos en cuanto a su calidad, actividad farmacológica y seguridad, antes de proceder a la solicitud de comercialización, con el fin de garantizar que el mismo será efectivo para su empleo en la terapéutica humana, cumpliendo en su desarrollo la aplicación de los Criterios Internacionales de Armonización (ICH) y los requisitos de Buena Práctica Clínica y de Laboratorio y Normas de Correcta Fabricación.

La complejidad del desarrollo de una nueva molécula, junto con el alto grado de exigencia regulatoria, conlleva que el tiempo necesario para que el nuevo fármaco recorra el camino desde su obtención hasta su comercialización se haya incrementado durante los últimos años. Como consecuencia de lo expuesto se evidencia que el alargamiento de los tiempos de investigación conduce a un acortamiento del tiempo que le resta de vigencia de la patente

durante su comercialización, y por lo tanto disminuye la posibilidad de recuperar la inversión efectuada. Así, si en los años sesenta podía calcularse que, en el momento de la comercialización, le quedaban de promedio al originador del producto unos doce años de vigencia de la patente, en la actualidad apenas le quedan poco más de cinco años.

Por otra parte, es perfectamente constatable que las cada vez más complejas, largas y costosas experimentaciones que deben realizarse con una nueva molécula han hecho descender en los últimos años el número de nuevos fármacos originales que aparecen anualmente en el mundo médico.

De todas maneras, los avances relacionados con la genómica y la proteómica, junto con la utilización de la química combinatoria y la bioinformática, unidos a la disponibilidad de nuevas tecnologías de cribado farmacológico, entre las que se incluye la robótica, hacen prever un aumento en el número de moléculas candidatas para ser utilizadas como fármacos.

Para que el empleo de las nuevas metodologías, en los procesos de desarrollo farmacéutico, sea compatible con el mantenimiento o incluso con la mejora de los actuales estándares de calidad se requiere un esfuerzo importante de inversión, tanto en procesos innovadores como de formación continuada, dirigida a aumentar la creatividad de los científicos y técnicos que trabajan en la industria farmacéutica.

De hecho, esta necesidad ya se contempla en la propuesta de puesta en marcha del plan de investigación dentro del VI Programa Marco de la Unión Europea, concebido con el objeto de promover la interacción entre las autoridades regulatorias, la universidad y la industria, en los siguientes temas:

- Puesta a punto de nuevas tecnologías adecuadas para hacer efectiva la selección, el desarrollo y la aprobación de medicamentos innovadores y seguros.
- Aplicación de estas tecnologías con el fin de incrementar la capacidad y la velocidad de los procesos de desarrollo farmacéutico.
- Creación de una red europea multidisciplinar que actúe como puente entre la industria, la universidad, los hospitales y las autoridades regulatorias.
- Promover el desarrollo de la biotecnología y de los métodos alternativos, así como la aplicabilidad de los avances derivados del conocimiento del genoma humano.

El éxito de esta iniciativa contribuirá a incrementar la competitividad de las industrias farmacéuticas europeas, y también de las españolas, potenciando el espíritu innovador, que deberá compartirse con las universidades,

parques científicos y centros públicos de investigación, con el objeto de potenciar la sinergia entre la investigación básica y la aplicada.

En el caso de nuestro país, esto va a requerir un esfuerzo por ambas partes para adecuar, entre otras cosas, la percepción de objetivos y los esquemas de gestión, que a veces suelen ser muy diferentes entre la manera de pensar de la industria y la actuación de las universidades.

Es evidente que estamos frente a un futuro abierto a especulaciones, pero con una base científica, principalmente relacionada con el conocimiento de la secuencia del genoma humano, que permite pensar que la innovación farmacéutica del futuro ya se iniciará en el diagnóstico de la enfermedad, pasando por la investigación dirigida a la búsqueda de dianas terapéuticas, hasta la dispensación por parte de farmacéutico de fármacos “a la medida”, modificando con ello parte de los actuales circuitos sanitarios, potenciándose al mismo tiempo una farmacología molecular de tipo preventivo y una medicina personalizada.

La consideración del fármaco como un bien social y la garantía de la asistencia sanitaria, sobre todo la farmacéutica, a todos los ciudadanos es un principio no discutido. Por ello, es necesario que los fármacos realmente innovadores sean puestos a disposición de los ciudadanos en el plazo más breve posible, sin retrasos imputables a temas burocráticos, como son las autorizaciones para la puesta en marcha de un ensayo clínico o la aprobación de un registro.

En este apartado, la industria farmacéutica tiene conciencia de que la sociedad reclama que los nuevos medicamentos se incorporen rápidamente al arsenal terapéutico, y es por ello que, además de las consideraciones antes mencionadas, internamente se están articulando herramientas de “gestión de proyectos” con objeto de acortar y abaratar el desarrollo de nuevas moléculas y satisfacer con ello las actuales necesidades terapéuticas, así como las emergentes o las relacionadas con las enfermedades huérfanas o tropicales.

Innovar representa crear o incorporar valor añadido a una investigación de alto nivel y muy regulada. La perspectiva de nuestro país debe dirigirse hacia la consolidación de los criterios científicos y técnicos, aumentando la aportación de recursos y mejorando los incentivos económicos y fiscales, que junto con un marco político estable de futuro permita a la industria farmacéutica nacional planificar a largo plazo y potenciar sus actuales estrategias de investigación, ya que su consecución debe representar el reconocimiento internacional de la labor de nuestros técnicos y el espíritu innovador de las industrias farmacéuticas nacionales. Estos aspectos, junto con el respeto a la propiedad industrial, deberán converger en una situación que permita una respuesta rápida y de calidad a las demandas terapéuticas de la sociedad.

En la sociedad del siglo XXI, el conocimiento que se genere a través de la I+D va a ser el elemento clave del crecimiento de las sociedades desarrolladas, y es por ello que una industria farmacéutica nacional competitiva, además de garantizar la disponibilidad de nuevos fármacos más eficaces y seguros, da empleo a un número considerable de técnicos cualificados y contribuye de manera importante a una balanza de pagos favorable que repercutirá en la buena imagen y progreso de nuestro país.

CAPÍTULO 11

PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS EN LOS PROCESOS NEURODEGENERATIVOS

JESÚS FLÓREZ

*Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Cantabria, Santander*

Introducción

Sería muy cómodo para mí iniciar esta exposición copiando las palabras que Stanley B. Prusiner pronunció el pasado año en la 110ª Shattuck Lecture de Boston: “A excepción de la levodopa, que mejora los síntomas de la enfermedad de Parkinson pero no interrumpe la degeneración subyacente, no hay ninguna terapia eficaz para las enfermedades neurodegenerativas” (14). Porque con ello habría terminado mi cometido. Y esta visión pesimista se me acaba de reforzar conforme iba escuchando al conferenciante que me ha precedido, que ha expuesto tan brillante y exhaustivamente todos los múltiples, sucesivos y fracasados intentos por aliviar una de estas enfermedades, la esclerosis lateral amiotrófica. No ha dejado de abordar un solo fármaco o compuesto, natural o sintético, con posibilidades teóricas de mostrar una cierta eficacia; pero el resultado práctico ha sido sistemáticamente negativo.

No es lógico, por tanto, que intente gastar el tiempo en repetirles ahora una lista de pretendidos remedios cuyo fracaso conocemos. Y menos tratar de extender estos inútiles listados a todas las enfermedades neurodegenerativas.

Seamos más prácticos. Y vamos a analizar juntos pequeñas muestras del ingenio humano cuando afronta el reto de una enfermedad neurodegenerativa de tanto impacto social como es la enfermedad de Alzheimer. Ya sé que el Prof. Martínez Lage les actualizó, con su experiencia de primera mano una serie de esperanzadores recursos. A más abundamiento, los pueden leer en su magnífica y reciente revisión, que se la recomiendo vivamente (12). Yo voy a tratar de aportar y completar algunos aspectos que él dejó simplemente enunciados, desde una aproximación más específicamente farmacológica.

Posibilidades terapéuticas

De acuerdo con nuestros actuales conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad de Alzheimer, podemos plantear las siguientes posibles dianas terapéuticas:

1. Impedir la formación del depósito de la proteína β -amiloide (A β), o facilitar su aclaramiento.
2. Anular la hiperfosforilación anormal de proteína tau.
3. Combatir la neuroinflamación.
4. Corregir el desequilibrio de neurotrofinas.
5. Modificar el ambiente de la neurotransmisión química.
6. Contrarrestar las consecuencias del estrés oxidativo.
7. Terapia génica.
8. Otros recursos: estatinas, Ginkgo biloba, etc.

Pero, como ya he anunciado, no voy a caer en la trampa del recurso erudito pero inútil, y voy a centrarme en aspectos concretos y prácticos. Hablaremos de la patogenia molecular, por supuesto, pero empecemos por algo que, aunque puede parecer trasnochado, es lo que de verdad tenemos actualmente y hemos de saber aprovecharlo. Me refiero al punto 5: la modificación de la neurotransmisión química en la enfermedad de Alzheimer, que, según los datos de que dispongo, podría resumirse en las siguientes posibilidades:

1. Sustitución del déficit colinérgico.
2. Modificación de la actividad glutamatérgica.
3. Facilitación de la actividad estrogénica.

La terapia glutamatérgica no puede resultar más decepcionante en cuantas circunstancias se ha hecho recurso a ella. Si alguien desea conocer listados de fármacos que pueden bloquear los distintos tipos de receptores, puede consultar otros textos (5). No le dedicaré más atención.

La sustitución del déficit colinérgico es en la actualidad el único recurso farmacológico que demuestra poseer una cierta eficacia en las fases iniciales de la enfermedad. Pese a sus limitaciones, es preciso conocerlo bien para extraer de él lo mejor de las posibilidades que ofrece.

La facilitación de la actividad estrogénica puede resultar un fracaso, pero ofrece unas novedades conceptuales que no me resisto a exponer.

Los inhibidores de la Acetilcolinesterasa

El tratamiento colinérgico deriva de la demostración de que en la enfermedad de Alzheimer existe una destrucción de neuronas colinérgicas que, situadas en núcleos de la base, proyectan al septum y al hipocampo. No es el único sistema neuroquímico destruido, pero es uno de los primeros en afectarse. Compensar el déficit colinérgico se convierte, pues, en un lógico objetivo. Y ello se puede lograr aportando precursores de la síntesis de acetilcolina, inhibiendo la enzima hidrolizante acetilcolinesterasa (ACE) y estimulando, directa o indirectamente, los receptores colinérgicos.

La administración de precursores de colina o de agonistas de receptores colinérgicos ha resultado decepcionante. En este último caso se han probado no menos de seis agonistas de receptores muscarínicos con actividad M1, cada uno con un perfil farmacológico algo distinto, pero ninguno ha sido aceptable por la dudosa eficacia y la abundancia de efectos adversos de carácter muscarínico. Es posible que no baste con activar receptores muscarínicos y que sea necesario activar también los nicotínicos, hecho que se puede conseguir de manera indirecta: con los inhibidores de la ACE (IACE).

Los IACE son los únicos agentes colinérgicos que han mostrado de manera generalizada una eficacia constante aunque moderada en ensayos clínicos multicéntricos que van desde los 3 hasta los 12 meses, realizados de forma bien estandarizada y controlada. Se han probado muchos y no todos han resistido la prueba de los ensayos clínicos, por razones diversas. En la actualidad sobreviven cuatro: *tacrina*, *donepezilo*, *rivastigmina* y *galantamina*. En general son bien tolerados, al menos a corto plazo, y producen una mejoría cognitiva que es cuantificable y clínicamente relevante en un porcentaje razonable de pacientes.

La enzima ACE presenta varias formas moleculares. La G4, un tetrámero, está localizada en la membrana presináptica de la terminación colinérgica, mientras que la G1 es un monómero ubicado fundamentalmente en la membrana postsináptica de la misma terminación. Esto significa que, cuando se destruye una neurona colinérgica, se pierde también la actividad ACE en su forma G4, mientras que persiste en su forma G1. La ACE presenta dos sitios de fijación de la acetilcolina: el aniónico, al que se fija el radical N cuaternario de la colina, y el esterático, al que se fija el radical acetilo. La tacrina y el donepezilo perturban la actividad de la ACE por fijarse en el sitio aniónico. La rivastigmina lo hace en el esterático, y muestra una particular selectividad por la forma enzimática G1.

Los IACE también inhiben la enzima butirilcolinesterasa (BCE), de localización preferentemente extraneuronal. Su inhibición se acompaña de marca-

do incremento de actividad colinérgica periférica. El donepezilo presenta una marcada preferencia por la ACE frente a la BCE.

En la tabla 1 se resume el perfil farmacodinámico y farmacocinético de los cuatro IACE de los que se dispone actualmente.

Tabla 1

Análisis comparado de los inhibidores de la acetilcolinesterasa actualmente empleados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

| Variable | Tacrina | Donepezilo | Rivastigmina | Galantamina |
|--|----------------------------|----------------------------|--|------------------------|
| Clase | Acridina | Piperidina | Carbamato | Alcaloide fenantrénico |
| <i>Inhibición ACE</i> | Reversible Sitio iónico | Reversible Sitio iónico | Pseudorreversible Sitio esterático Forma monom. G1 | Reversible |
| <i>Relación BuChE/ AChE in vitro</i> | 0,06 | 30 | 1,9 | 4,8 |
| Dosis diarias | 4 | 1 | 2 | 2 |
| Elimin/Metabol. | CYP1A2, CYP2D6 | CYP2D6 | Renal | CYP2D6 |
| <i>Cambio ADAS-cog</i> | -2,20, -2,80 | -3,10, -2,88 | -4,94, -2,58 | -1,7 a -3,1 |
| <i>Terminan ensayo</i> | 42%, 74% | 68%, 82% | 65%, 67% | 80% |
| <i>Efectos conducta</i> | + | Variable | + | + |
| <i>Efectos adversos</i> | | | | |
| <i>Hepatotoxicidad</i> | + | - | - | - |
| <i>Náuseas</i> | ++ | ++ | ++ | ++ |
| <i>Vómitos</i> | ++ | +++ | +++ | ++ |
| <i>Diarrea</i> | ++ | ++ | + | + |
| <i>Dolor abdominal</i> | + | + | ++ | + |
| <i>Rinitis</i> | + | | | |
| <i>Anorexia</i> | | + | +++ | ++ |
| <i>Astenia</i> | + | ++ | +++ | |
| <i>Cal. Musculares</i> | + | +++ | | |
| <i>Pérdida peso</i> | | + | +++ | ++ |
| <i>Bradycardia <50</i> | | | | |
| <i>Mareos</i> | + | + | ++ | + |
| <i>Fracturas</i> | | + | | |
| <i>Agitación</i> | + | | | |
| <i>Insomnio</i> | + | + | | |

Los datos de esta tabla han sido recogidos de Lamb y Goa (9) y Schneider (15).

Evaluación de su eficacia

Como se aprecia en la tabla 1, en conjunto los IACE muestran una eficacia bastante constante sobre los aspectos cognitivos, medidos por una batería de pruebas bien validadas. Esta mejoría cognitiva puede ser de 3 puntos en seis meses comparada con la del placebo, lo que puede parecer pequeña pero es clínicamente apreciable. Se aprecia mejoría (o menor deterioro; no olvidemos que, sin tratamiento, el declive suele ser constante y progresivo) en la memoria, la atención, la participación social, y un menor deterioro en las actividades de la vida diaria.

La impresión global de los clínicos es la de que un 25% de los pacientes tratados con IACE mejoran clínicamente de manera significativa, frente a la mitad de quienes lo hacen con placebo. Esta diferencia del 12-15% implica que habrán de ser tratados aproximadamente siete u ocho pacientes para que veamos beneficio en uno. Puede parecer poco pero no lo es; que uno de cada siete pacientes mejore significativamente no es una trivialidad en una enfermedad como ésta. Sobre todo, si a eso se suma que parte de la ineficacia puede estar debida a los efectos adversos que provocan, que obliga a reducir o suspender el tratamiento, y a la falta de cumplimiento terapéutico por diversas circunstancias.

La mayoría de los adversos, como se aprecia en la tabla 1, se deben al exceso de actividad colinérgica. En general, son de moderada intensidad y duran pocos días, pero no por ello dejan de ser molestos en pacientes difíciles de manejar en su conjunto. Los efectos algo más serios se ven en hasta un 15% de pacientes, con dosis generalmente altas. Es importante empezar con dosis pequeñas y subirlas paulatinamente, porque puede crearse tolerancia a los efectos adversos gastrointestinales. Se tendrá especial cuidado en enfermos con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con problemas de conducción cardíaca o bradicardia.

Algunos otros efectos adversos que han de ser particularmente vigilados son: a) la hepatotoxicidad de la tacrina, b) un cuadro de miastenia o de fatiga que, aunque inicialmente descrito para el metrifonato (ya retirado), puede aparecer también con los demás fármacos, y exige conocer si aparecen calambres musculares y mialgia por activación mioneural, c) anorexia y pérdida de peso, más frecuente con las dosis altas [v. revisión de Schneider (5)].

Nuevos compuestos

Siguen produciéndose nuevos IACE en un intento de mejorar las propiedades de los actuales. Por ser de origen español, sólo mencionaré los nuevos

derivados de tacrina llamados *huprinas*, que son híbridos de tacrina-huperzina A. Algunas de ellas muestran una mayor actividad IACE que los actuales fármacos, una alta selectividad por la ACE frente a las butirilcolinesterasas y una marcada afinidad por la enzima que hace que la unión con ella sea fuerte, aunque reversible (3).

Facilitación de la actividad estrogénica

Sabemos actualmente que el 17 β -estradiol, además de ejercer sus características acciones hormonales relacionadas con el desarrollo y vida sexual de la mujer, ejerce efectos diversos celulares en el sistema nervioso central, tanto de la mujer como del varón. Como consecuencia, los estrógenos parecen influir sobre el desarrollo neural y poseer acciones de carácter neurotrófico y neuroprotector.

Todas estas acciones son realizadas mediante la interacción del 17 β -estradiol con los receptores estrogénicos (RE), que se encuentran ampliamente distribuidos por el sistema nervioso central. En la actualidad se distinguen los siguientes tipos de RE (10):

- a) De localización intranuclear: su activación provoca las conocidas consecuencias de carácter estrictamente genómico, con la inducción de síntesis proteica, un efecto que tarda no menos de 45 minutos en iniciarse.
- b) De localización intracitoplásmica, no nuclear: su activación provoca la estimulación de diversas vías de señalización, muchas de ellas relacionadas con cascadas de quinasas en interacción comunicadora con las cascadas activadas por otros agentes; el resultado puede ser la fosforilación de proteínas citoplásmicas o la penetración en el núcleo para influir sobre la transcripción génica.
- c) De localización en la membrana celular: su activación induce respuestas inmediatas, algunas de ellas relacionadas también con la iniciación de la estimulación de cascadas de quinasas (Fig. 1).

Desde el punto de vista estructural, se han identificado dos formas de RE nucleares: el RE α , cuyo gen codificador se encuentra en el cromosoma 6, y el RE β , cuyo gen se encuentra en el cromosoma 14 (2). Ambas formas se encuentran ampliamente representadas en el sistema nervioso central. De manera exclusiva, el RE β se encuentra en neuronas del bulbo olfatorio, núcleos hipotalámicos supraóptico, paraventricular, supraquiasmático, zona incerta,

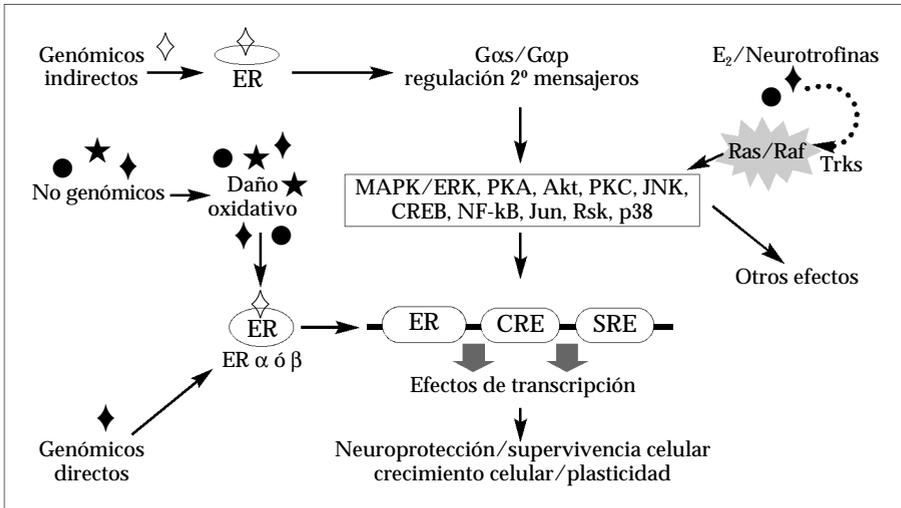


Figura 1
 Posibles mecanismos de acción de los estrógenos. *Mecanismo genómico directo*: la forma nuclear del receptor estrogénico ERα o ERβ se asocia al ERE (elemento de respuesta al estrógeno) o a heterodímeros fos/jun que, a su vez, se unirán a sitios AP-1. *Mecanismos genómicos indirectos*: activación de un ER asociado a sistemas de señalización de segundos mensajeros, como son AC/PKC, cAMP/PKA y MAPK/ERK, los cuales convergen con la vía genómica. En una de estas vías, Ras activa Raf, con la consiguiente fosforilación y activación de MAPK/ERK. La ERK activada se traslada al núcleo en donde interactúa directamente con factores nucleares de transcripción (p.ej. CREB, cfos/cjun), e indirectamente a través de la activación de proteínas intermediarias de señalización (p.ej. Rsk, p38, JNK), hasta unirse con las regiones reguladoras de ADN: CRE (elemento de respuesta del cAMP) y SER (elemento de respuesta del suero). Las neurotrofinas y los estrógenos pueden influirse en sus acciones mutuamente mediante la regulación de la disponibilidad de receptores o de ligandos. Los *efectos estrogénicos no genómicos* se alcanzan con altas concentraciones e implican mecanismos antioxidantes que no están mediados por ERs. ★, estriol; ◇, 17α-estradiol; ●, 17β-estradiol. (Tomada de Lee y McEwen, 2001)

área tegmental ventral, cerebelo (células de Purkinje), glándula pineal y varias láminas de la médula espinal; y el REα está en el núcleo ventromedial del hipotálamo y en el órgano subfornical. De forma mixta, ambos tipos de receptores se encuentran en otras áreas y núcleos cerebrales: amígdala, área preóptica, sustancia gris periacueductal, habénula lateral, núcleo parabraquial, locus coeruleus, núcleo del tracto solitario, núcleo espinal del trigémino, láminas superficiales de la médula espinal, hipocampo y corteza cerebral, si bien en estas dos últimas localizaciones son mucho más abundantes los REβ que los REα. Esta diferencia tan sustancial en la localización cerebral de los dos tipos de RE indica que median funciones diferentes, lo que se confirma por los estudios en ratones *knockout*.

Ambas formas de RE han sido también detectadas en membranas neuronales de diversa localización, incluidos terminales axónicos y espinas dendríticas.

Como consecuencia de todo ello, Lee y McEwin (10) distinguen los siguientes mecanismos de acción de los estrógenos (Fig. 1):

- a) Genómico directo. El complejo formado por el estrógeno con los receptores nucleares actúa como factor de transcripción y se une a elementos del ADN (ERE) o a heterodímeros fos-jun que, a su vez, se unen a AP-1.
- b) Genómico indirecto. La activación de un receptor, que puede estar localizado en la membrana, estimula sistemas de segundos mensajeros (adenilil ciclasa, PKA, PKB, PKC, MAPK/ERK) con fosforilaciones posteriores de diversas proteínas, de CREB (por la PKA) o del complejo (SRF)-Elk-1 (por la MAPK). Algunas de estas proteínas fosforiladas actuarán después en el núcleo sobre sitios específicos del ADN. La activación de estas múltiples vías de señalización, que a su vez pueden ser activadas por otros ligandos, origina influencias cruzadas entre diversos sistemas. El hecho de que algunos RE implicados estén localizados en membranas indica que las respuestas pueden ser relativamente inmediatas, y que estas respuestas pueden facilitar o perturbar las inducidas por otros ligandos.
- c) Efectos no genómicos producidos por altas concentraciones de estrógenos: efectos antioxidantes. Requieren otro tipo de RE porque la actividad se consigue tanto con el estradiol-17 β como el estradiol 17- α . Se ha demostrado en determinados modelos celulares con concentraciones micromolares, y las consecuencias son de carácter neuroprotector.

Los *efectos neurotróficos* de los estrógenos han sido estudiados preferentemente en modelos celulares, y muestran una acción similar a, o sinérgica con, diversas neurotrofinas. De hecho, con frecuencia se aprecia en la misma célula una coexpresión de receptores estrogénicos y de receptores de factores neurotróficos, de modo que estradiol y neurotrofinas parecen ejercer una regulación recíproca sobre la acción de cada uno de ellos a nivel de la transcripción génica.

Los *efectos neuroprotectores* de los estrógenos pueden ser demostrados por la recuperación que consiguen frente a los fenómenos neurodegenerativos que se aprecian cuando: a) las neuronas son privadas del ambiente estrogénico en que se encontraban, o b) la acción neurodegenerativa es ocasionada por diversos mecanismos. Podría hablarse de una acción antioxidante, antiexcito-

tóxica (p.ej. por glutamato), auténticamente antiapoptósica y anti β -amiloide (en ella son igualmente eficaces de nuevo el estradiol-17 β y el estradiol 17- α).

A pesar de todo ello, y de lo beneficiosos que resultan los estrógenos para contrarrestar el declive orgánico que a veces se aprecia en las mujeres tras la menopausia, los ensayos que se han realizado con ellos hasta la fecha para prevenir o remitir la evolución de la enfermedad de Alzheimer son poco concluyentes. Habrá que esperar a los resultados de un macroensayo clínico actualmente en curso (12).

La terapéutica centrada en el Péptido β -Amiloide

Una vez expuesto lo anterior, no podemos por menos de centrarnos en el factor que en el momento actual es considerado clave de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer (EA): la presencia del péptido β -amiloide (A β).

El papel del péptido A β

El péptido A β es fácilmente reconocible por su capacidad para autoagregarse y formar amiloide. El amiloide consta de grandes fibrillas cuya estructura está en conformación β . Los péptidos A β constan de 39-43 residuos; en las placas seniles abundan las especies más hidrofóbicas, de 42-43 residuos, que fácilmente forman las fibrillas.

Muchos estudios apoyan la hipótesis de que las fibrillas inducen la neurodegeneración propio de la EA: es la hipótesis de la **cascada de amiloide**. Si se exponen neuronas cultivadas a A β sintético aparece muerte celular. Estas soluciones tóxicas contienen abundantes fibrillas de amiloide, pero además contienen especies más pequeñas.

Hay muchos datos en la literatura que favorecen la asociación entre la formación de A β ₄₂ y EA. El problema que más se debate, el problema de fondo, es saber si la toxicidad se debe a la formación de fibrillas de A β o si se debe a A β ₄₂ pero *en una forma previa a la formación de fibrillas* (8). De hecho, existe una pobre correlación entre la carga de amiloide fibrilar y el grado de disfunción neurológica. Los depósitos de amiloide pueden estar distantes de las zonas con pérdida neuronal. El mejor índice patológico de demencia es la pérdida de terminaciones sinápticas, y esto se correlaciona pobremente con la carga de amiloide.

Si las manifestaciones de la enfermedad guardan una relación muy débil con la carga de amiloide, ¿cuál es, entonces, el papel que desempeña la A β ? La solución puede ser la siguiente:

Las fibrillas de A β pueden no ser las únicas formas neurotóxicas para la EA, y quizá ni siquiera las más importantes. Existen varias formas de ensamblaje de la A β :

El *monómero* A β es inocuo; tiene que autoasociarse para hacerse neurotóxico, sin necesidad de hacerse fibrilar.

Protofibrillas: estructuras curvilíneas de <200 nm de longitud y 4-11 nm de diámetro. Son neurotóxicas, producen estrés oxidativo y muerte neuronal.

Oligómeros pequeños: más estables; aparecen sin necesidad de convertirse en fibrillas. Aumentan en células transfectadas con presenilinas mutadas de EA familiar. Son los denominados *A β -derived diffusible ligands* o *ADDLs*. Estas formas solubles pueden afectar a las neuronas, pero se escapan de la detección en las mediciones de amiloide sólido. Los ADDLs muestran neurotoxicidad regional selectiva en CA1 de hipocampo y en corteza entorrinal, pero no en cerebelo, y producen con gran rapidez (en menos de una hora) inhibición completa de la LTP en hipocampo, lo que puede estar relacionado con la perturbación de la memoria.

Estas toxinas solubles serían las responsables de la pobre correlación entre el amiloide fibrilar y la progresión de la enfermedad, y ofrecerían una explicación unificadora de la patogenia de la EA. De hecho, la pérdida de sinapsis en la EA correlaciona con el A β soluble, pero no con el amiloide (11). Cinco grupos de investigadores han encontrado que los cerebros de EA contienen oligómeros A β .

El estudio de modelos animales resulta esclarecedor. Ratones transgénicos con APP humano contienen niveles elevados de A β y múltiples déficits neurológicos, pero no contienen depósitos de amiloide. Es decir, estos modelos animales vienen a ser como una repetición en exagerado de la débil correlación entre amiloide y enfermedad humana.

De hecho, hay ratones transgénicos con APP humano que muestran neurotoxicidad (pérdida de sinapsis) y no presentan depósitos de amiloide. Transgénicos con APP mutante presentan también pérdida de sinapsis, aunque también depósitos de amiloide. No hay, pues, correlación entre depósitos y pérdida sináptica. En cambio, hay correlación entre pérdida sináptica y niveles de A β soluble. Por consiguiente, ***la patología del SNC independiente de la formación de placas puede ser explicada por la neurotoxicidad de los oligómeros A β*** .

En consecuencia, las toxinas solubles derivadas de A β podrían convertirse en el blanco o diana más crucial en el desarrollo de la vacuna para la EA. La respuesta final en relación con la naturaleza de las toxinas A β en la EA podría depender de los anticuerpos que marcan epítomos específicos de particulares especies derivadas de A β ; lo cual tiene aún mayor interés en vista de

los efectos terapéuticos observados con los anticuerpos A β . ¿Cuál será la mejor diana para una óptima vacuna en la EA?

Proteasas y formación de A β

En la actualidad, el principal objetivo terapéutico está siendo reducir la producción de A β , quizá porque se intuya que eso ha de ser lo más ventajoso y lo que produzca más éxito. De acuerdo con esto, las principales dianas para desarrollar productos terapéuticos en la EA son las proteasas que seccionan la A β a partir de la proteína preamiloide (APP) (Fig. 2). El primer corte es realizado por la β -secretasa, que ha sido identificada recientemente como una aspartil proteasa unida a membrana. Esta proteólisis tiene lugar justo fuera de la membrana, liberando APP soluble (β -APPs), y dejando detrás un fragmento C-terminal asociado a membrana con 99 residuos, el C99.

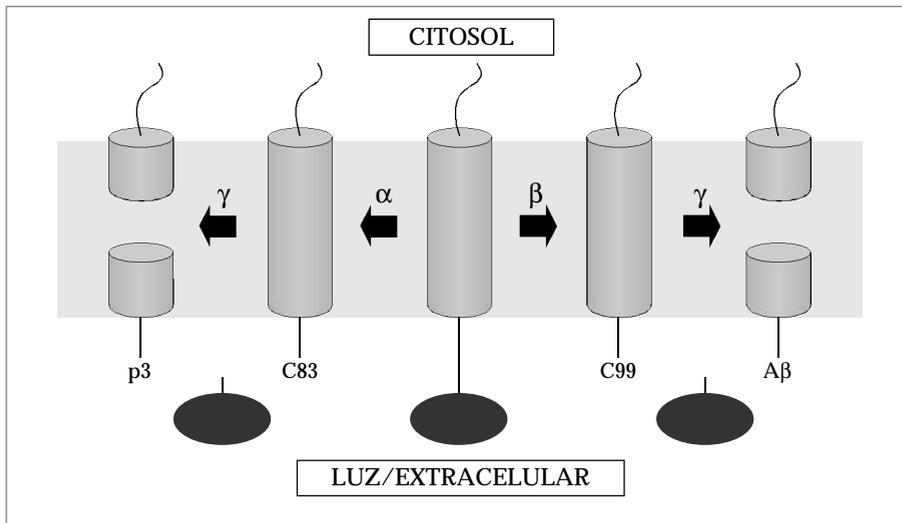


Figura 2
Procesamiento proteolítico de la proteína precursora de β -amiloide (APP) mediante la actuación de las secretasas α , β y γ

Este fragmento es el sustrato para la γ -secretasa, una enzima misteriosa que ejecuta una proteólisis inusual en medio del dominio transmembrana de la APP, originando la formación de A β de 4 kDa a partir del C99.

De otra parte, la APP es fisiológicamente seccionada por una α -secretasa, que es una metalo proteasa asociada a membrana. Produce α -APPs y un fragmento C-terminal asociado a membrana con 83 residuos, el C83, por cortar en Lys 686-Leu 689. Este C83 es también sustrato para la γ -secretasa, dando origen a la formación de p3, que es una forma truncada N-terminal de 3kDa a partir del C83.

La proteína A β no sólo se produce en el cerebro en condiciones patológicas, se forma en prácticamente todos los tipos de células y se incrementa su producción si se transfecta APP en líneas celulares inmortalizadas.

La β -secretasa

La β -secretasa genera la porción N-terminal de la A β , rompiendo la APP en su sección luminal/extracelular, a unos 30 residuos del dominio transmembrana. Aunque la mayoría de los tipos celulares producen A β , lo cual significa que la β -secretasa se encuentra ampliamente extendida, es cierto que se genera más A β en cultivos primarios de cerebro que en los de células periféricas, y las neuronas muestran más actividad β -secretasa que los astrocitos (quizá esto explique en parte por qué A β se agrega de forma selectiva en el cerebro). Los niveles de mRNA son mayores también en las neuronas que en la glía.

La β -secretasa parece ser similar en su modo de actuar a otras “sheddasas” asociadas a membrana, como son la TNF- α secretasa, la ACE secretasa, la TGF- β secretasa. La β -secretasa corta en la secuencia: EVKM*DAEF; el principal sitio de ruptura es en Asp 1, pero puede hacerlo también en Glu 11.

La doble mutación KM a NL, inmediatamente adyacente al sitio de ruptura de la β -secretasa, provoca la EA familiar sueca, con hiperproducción de A β debido a un incremento de la proteólisis en el sitio β .

Cinco laboratorios han identificado en el último año la β -secretasa por técnicas distintas (cuatro de compañías farmacéuticas: Amgen, Elan, Pharmacia & Upjohn y SmithKline Beecham, y uno de la Universidad de Oklahoma). La β -secretasa (β -site APP Cleaving Enzyme o *BACE 1*) es una nueva aspartil proteasa de 501 aminoácidos que contiene un único dominio transmembrana cerca de C-terminal. Necesita tener dos aspartatos, el D 93 y D 289, para mostrar actividad. La proteasa que la activa es una convertasa tipo furina. A pesar de ser una aspartil proteasa, su actividad no es inhibida por un inhibidor de aspartil proteasas de amplio espectro, la pepstatina A. Pero la incorporación de estatina a sustratos peptídicos contribuye a formar potentes inhibidores. El gen de la β -secretasa (*BACE 1*) está en el cromosoma 11, pero no se ha detectado todavía ninguna mutación originadora de la EA familiar en este gen.

Existe una β -secretasa homóloga, la *BACE 2*, que se localiza en el cromosoma 21, lo que sugiere la posibilidad de que esta proteasa contribuya al desarrollo de EA en las personas con síndrome de Down, ya que sobreexpresan el gen. *BACE 1* y *BACE 2* muestran un 52% de identidad y un 68% de semejanza. *BACE 2* rompe la APP de modo similar a *BACE 1*; también, la actividad en Asp 1 es incrementada por la doble mutación sueca. Pero *BACE 2* no se expresa bien en cerebro, lo que sugiere que la contribución a la EA será pequeña o ninguna para la formación de placas neuríticas. Actúa también en otros sitios (Glu 11, Phe 20-A β , Ala 21-A β), con la consecuencia de que *BACE 2* pueda limitar la producción de formas patógenas de A β . Si esto fuera así, un inhibidor ideal de β -secretasa debería bloquear selectivamente *BACE 1* y dejar activa la *BACE 2*.

Inhibidores de la β -secretasa

Wolfe (17) ha publicado una exhaustiva revisión sobre inhibidores de secretasas que pueden ser útiles en el tratamiento de la EA, cuya lectura recomiendo vivamente. Resumen de ella los principales datos.

A pesar del marcado interés por inhibir la β -secretasa, se han descrito pocos inhibidores. Primero, se basaron en la estructura del sustrato: residuos P10-P4' del mutante sueco de APP, sustituyendo la leucina por una estatina. El análogo peptídico inhibía la actividad β -secretasa, aunque pobremente ($IC_{50} = 40 \mu M$ en extractos solubilizados de membranas de cerebro humano). La sustitución de aspartato P1' por valina incrementaba la potencia a una IC_{50} de 30 nM, dando un producto adecuado. Pero dado su tamaño y la presencia de residuos hidrofílicos, este compuesto no inhibe la producción de A β en células intactas.

*Peptidomiméticos basados en la secuencia VNL*AAEF*. El péptido contiene la preferida doble mutación sueca en P2-P1, pero contiene también alanina en P1' en lugar de aspartato. El enlace Leu-Ala fue sustituido por un análogo hidroxietileno, una estrategia clásica para inhibir aspartil proteasas. Nuevos compuestos (Fig. 3):

(compuesto 2) OM99-1, $K_i = 68$ nM frente a β -secretasa

(compuesto 3) OM99-2, $K_i = 10$ nM frente a β -secretasa

Pero la selectividad de estos inhibidores prototipo es pobre, porque la K_i de OM99-2 por la catepsina D fue sólo cinco veces superior a la de la β -secretasa. Quizá se pueda reducir el tamaño a una medida más adecuada para un fármaco, y se pueda mejorar la selectividad incorporando otros residuos en P4.

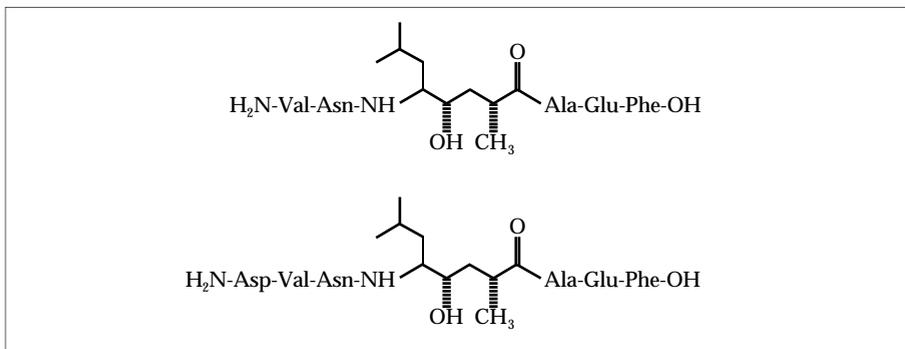


Figura 3
Inhibidores de β -secretasas. Los números corresponden al trabajo de Wolfe (2001)

Se ha conseguido la estructura cristalina de la β -secretasa asociada al compuesto 3. La porción hidroxietilo está coordinada con los dos sitios activos de aspartato (Asp 32 y Asp 228). Se aprecian ciertas diferencias estructurales en relación con otras aspartil proteasas (pepsina, gastrisina, pepstatina D y E), lo que sugiere que estas diferencias podrían ser aprovechadas para diseñar inhibidores más selectivos.

Conclusión

La β -secretasa parece ser una buena diana terapéutica para prevenir y tratar la EA. Además, transferir la APP a la vía de la α -secretasa podría resultar también beneficioso, ya que se cree que las α -APPs son neuroprotectoras, mejoran la memoria y previenen los defectos de memoria. Parece que insistir en la β -secretasa vale también la pena, dada la abundante experiencia e información sobre la inhibición de aspartil proteasas, especialmente la catepsina D, la renina, la proteasa HIV. Además, la determinación de la estructura cristalina de la β -secretasa con el compuesto 3 hace ahora posible el diseño basado en la estructura.

A pesar de todo esto, existen todavía muchos enigmas en este punto como para afirmar con confianza que se pueden desarrollar con facilidad inhibidores eficaces de la β -secretasa, o que la β -secretasa sea necesariamente una buena diana. Para que un agente pueda actuar eficazmente *in vivo*, los compuestos no sólo han de cruzar la barrera hematoencefálica, sino que han de penetrar en las neuronas. Puesto que han de trabajar intracelularmente, que

es donde se genera la A β , es importantísimo conseguir agentes muy selectivos que no interfieran a otras proteasas intracelulares ni a otras vías críticas de señalización.

¿Procesa la β -secretasa a otros sustratos, además de la APP? Considerando que otras secretasas de membrana poseen sustratos múltiples (p.ej. la enzima convertidora del TNF- α o TACE), la β -secretasa podría romper otras proteínas, además de la APP. Pronto se dará respuesta a esta pregunta gracias al desarrollo de ratones *knock-out* para la β -secretasa, que no muestran un fenotipo especial excepto una dramática reducción de los niveles de A β .

Por otra parte, incluso si la β -secretasa juega un papel importante en la fisiología humana normal, puede que baste sólo una inhibición parcial para conseguir el efecto terapéutico (es decir, la reducción de A β y no su total supresión).

¿Cuál es el papel normal de BACE 2? Esta enzima se expresa marcadamente en el corazón, riñón, placenta, lo que sugiere que puede desempeñar una importante función en tejidos ampliamente vascularizados. Si esto es así, podría ser crítico desarrollar compuestos que bloquearan selectivamente BACE 1 y no BACE 2. De nuevo, los *knock-out* darán respuesta a este tema.

¿Cómo se procesa y regula esta enzima? La identificación de la proteasa activadora que convierte pro-BACE en BACE puede revelar otra diana valiosa, como lo haría también el dilucidar los sucesos señalizadores que inducen a BACE a procesar la APP.

La γ -secretasa

Se ha considerado a esta enzima el elemento central para comprender la etiología de la EA porque determina la proporción del péptido altamente fibrillogénico A β ₄₂. Una vez que la secretasa α o la β liberan su respectivo ectodominio, los remanentes C 83 y C 99 son rotos en medio de la membrana por la γ -secretasa (Fig. 2). Normalmente, la proteólisis tiene lugar entre Val 40 e Ile 41 para dar A β ₄₀, y 10% entre Ala 42 y Thr 43 para producir A β ₄₂. Ruptura A β ₄₂: VIA*TVI.

La acción de la γ -secretasa presenta, además, otro problema bioquímico intrigante: ¿cómo esta enzima cataliza la hidrólisis en un sitio aparentemente situado en la membrana?

La γ -secretasa muestra el perfil farmacológico de una aspartil proteasa, parece catalizar una proteólisis intramembrana, y requiere las presenilinas para mostrar su actividad.

Presenilinas

Las presenilinas 1 y 2 (PS1 y PS2, respectivamente) fueron identificadas en 1995, en una búsqueda por encontrar los genes causantes de EA familiares ligadas a los cromosomas 14 y 1. Pronto se comprobó la extraordinaria asociación entre PS y EA, ya que numerosos casos de EA familiar se debían a mutaciones originadas en los genes de dichas proteínas. Las dos proteínas son proteínas de membrana que poseen ocho segmentos transmembrana (TM) y presentan una homología entre ellas del 65%.

El gen de la PS1 se encuentra en el cromosoma 14. Se han descrito 64 mutaciones que inducen EA familiar. El gen de la PS2 se encuentra en el cromosoma 1. Se han descrito seis mutaciones que inducen EA familiar. Alguna de estas mutaciones origina EA a los 25 años. Todas las mutaciones originan aumentos específicos de $A\beta_{42}$, demostrables en células transfectadas, en ratones transgénicos, en plasma sanguíneo, en medios de cultivos de fibroblastos.

Las presenilinas modulan la actividad de la γ -secretasa para incrementar la ruptura del enlace Ala 42-Thr 43. ¿Podrían ser las presenilinas las γ -secretasas?

Los dos aspartatos (el TM6 y TM7) son críticos para la actividad de la γ -secretasa. Las presenilinas podrían ser el componente catalítico de la γ -secretasa: al interactuar con factores limitantes celulares aún no identificados, las presenilinas sufren autoproteólisis vía los dos aspartatos, pero las dos subunidades permanecen juntas, cada una contribuyendo con su aspartato al sitio activo de la γ -secretasa.

A la hora de investigar sobre fármacos inhibidores, es importante considerar que el *knock-out* de PS1 en ratón es letal *in útero* por su acción durante el desarrollo. Si se toman fibroblastos de estos embriones, se cultivan y se transfectan con APP, se observa una disminución en la actividad de la γ -secretasa. No se altera la producción de α -APPs y β -APPs, pero aumentan notablemente los sustratos de la γ -secretasa C 83 y C99, y disminuye la producción de $A\beta$, tanto la total como la $A\beta_{42}$. Esto significa que PS1 interviene en la producción de ambas. Queda algo de actividad dependiente de PS2. En el doble *knock-out* (PS1 y PS2) la supresión de actividad γ -secretasa es completa.

Pero las presenilinas no sólo se encuentran implicadas en el procesamiento proteolítico de la APP, sino que son también críticas para procesar el receptor *Notch*, que es una molécula de señalización absolutamente crucial para la determinación del destino que ha de seguir una célula durante la embriogénesis.

El paralelismo entre el procesamiento de APP y *Notch* es muy grande. No sólo ambas son escindidas por TACE, sino que también las regiones trans-

membrana de ambas proteínas son procesadas por una γ -secretasa que requiere presenilinas. Como se ha dicho, la delección de PS1 en embriones es letal con un fenotipo similar al observado en el *knock-out Notch*, y más similar todavía si produce doble *knock-out* de PS1 y PS2. La deficiencia en PS1 reduce la formación del dominio intracelular *Notch* (NICD). El tratamiento de las células con inhibidores de γ -secretasa diseñados a partir del sitio de ruptura en la APP (compuesto 8, ver más adelante) bloquea también la producción de NICD, su translocación nuclear, y reduce la señalización propia de *Notch*. También son necesarios los dos aspartatos TM para romper el dominio transmembrana de *Notch*. Por consiguiente, es probable que si las presenilinas son el sitio catalítico de la γ -secretasa que procesa APP, también lo sean en las proteasas relacionadas que rompen la región transmembrana de *Notch*.

Inhibidores de la γ -secretasa

Péptidos de aldehídos hidrófobos, inhibidores de la calpaína, bloquean la producción de A β en el nivel de la γ -secretasa en células transfectadas con APP, con una IC₅₀ entre 5-200 μ M. Pero bloquean A β ₄₀ más que A β ₄₂, lo que sugiere que puede haber dos γ -secretasas con distinto perfil farmacológico. El compuesto (7) tiene mayor potencia, pero sigue inhibiendo A β ₄₀ más que A β ₄₂. La ruptura es VIA*TVI.

La sustitución del sitio de ruptura Ala-Thr por un radical difluoro cetona origina el compuesto 8 ó MW 167: su IC es 13 μ M, eleva niveles de C 83 y C 99 sin inhibir niveles de α -APPs y β -APPs. Pero sigue teniendo mayor actividad para inhibir A β ₄₀ más que A β ₄₂, incluso aumentó a concentraciones pequeñas la producción de A β ₄₂.

Importantes inhibidores de γ -secretasa que se fijan a las presenilinas y bloquean A β y *Notch* pueden ser (Fig. 4):

- Péptido aldehídos.
- Difluoro cetonas.
- Difluoro alcoholes.
- Hidroxi etilos.
- 2,3 dialquilo succinamida (compuesto 16), con una IC₅₀ de 40 nM.
- Adición de benzodiazepina (compuesto 17).
- Benzodiazepina + difluorofenil acetilamina (compuesto 18), IC₅₀ subnanomolar.
- Compuesto 19 es útil en células enteras.

- El dipéptido DAPT (compuesto 20) es un potente inhibidor de γ -secretasa, capaz de disminuir los niveles de A β en ratones transgénicos APP.

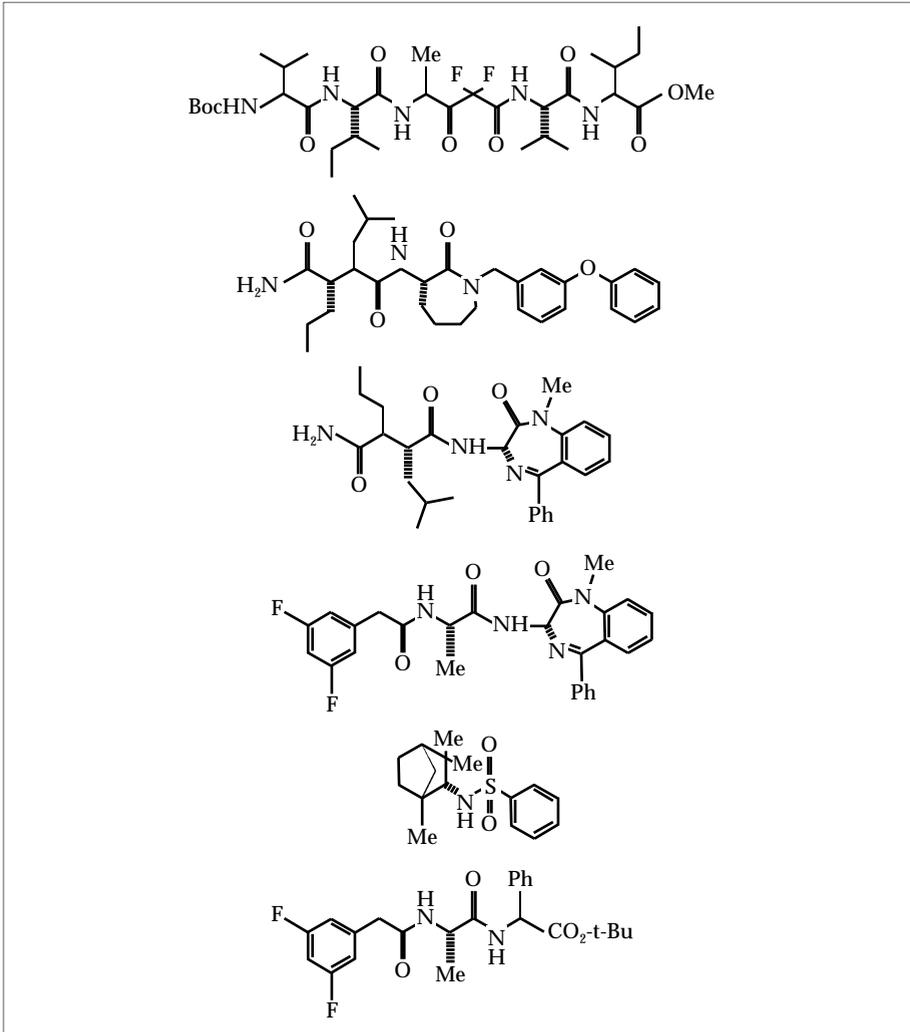


Figura 4

Inhibidores de γ -secretasas. Los números corresponden al trabajo de Wolfe (2001)

En efecto, Dovey et al. (4) han administrado por vía parenteral y oral el compuesto activo *N*-[*N*-(3,5-difluorofenilacetil)-*L*-alanil]-*S*-fenilglicina *t*-butil éster -

ter (DAPT) a ratones transgénicos PDAPP, que se caracterizan por sobreexpresar la forma mutante de la proteína precursora de amiloide APP_{V717F} y muestran muchos rasgos neuropatológicos de EA, produciendo niveles altos de A β de una manera regionalmente específica. El compuesto DAPT atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones cerebrales suficientes como para producir en pocas horas, tras la administración, una sustancial reducción de los niveles cerebrales de A β y de A β ₄₂. No inhibió los niveles de α -APPs y β -APPs, pero no se sabe si este compuesto también puede afectar a *Notch*, aunque no se apreciaron signos de toxicidad celular en los estudios *in vitro* (4).

Conclusión

¿Es la γ -secretasa una buena diana para tratar la EA? Lo que primero preocupa es el correspondiente aumento de los terminales C 83 y C 99, y la inhibición de la señalización de *Notch*. De hecho, transgénicos para C 99 muestran problemas de aprendizajes (aunque quizá se deban a acumulación de A β).

¿Será posible inhibir el procesamiento de APP y no el de *Notch*? Quizá mediante efectos alostéricos y no por interacción con el sitio activo. Los resultados obtenidos con el compuesto DAPT resultan esperanzadores por cuanto demuestran su capacidad para alcanzar niveles activos en cerebro y su eficacia *in vivo* en un modelo murino altamente representativo de EA.

La estrategia de la inmunización anti-A β

El Prof. Martínez Lage hizo ya una exposición actualizada y apasionante de lo que significa esta nueva y, en cierto modo, sorprendente estrategia: la inmunización activa o pasiva frente al péptido A β . Además, su visión clínica centró perfectamente el estado en que se encuentra esta forma de terapia desde un punto de vista práctico, ya que este es un caso en que, por su trascendencia, la investigación clínica está siguiendo un diligente proceso.

Resaltaré solamente, aquí y ahora, algunos aspectos que están siendo detectados en la investigación experimental y que merecen algún comentario.

No cabe duda que la especificidad del abordaje terapéutico nos va a revelar de forma muy directa el grado de protagonismo que la génesis de A β tiene en la patogenia de la EA. Por otra parte, la misma especificidad permite que sea atacada la A β en su forma más primigenia, antes incluso de que

se formen las fibrillas. Si, como hemos comentado al inicio de esta exposición, son las formas más elementales de A β las que son consideradas más incisivas en la iniciación de la patología funcional de la EA, su neutralización inmunológica desde las primeras etapas puede resultar particularmente beneficiosa.

Son varios los modelos de ratones transgénicos que se utilizan para conseguir una patología tipo EA; en todos ellos, lo que predomina es la acumulación –diversa en intensidad según la edad del ratón– de A β , pero no aparecen necesariamente otros rasgos que observamos en la patología humana más avanzada, como son la pérdida abundante de neuronas o los acúmulos neurofibrilares. Morgan et al. (13) estudiaron la evolución de los tests de memoria y aprendizaje en los ratones llamados APP+PS1 (se obtienen mediante cruzamiento de un ratón mutante de APP⁶⁹⁵ con ratón mutante de PS1). A los 11,5 meses del nacimiento, tanto los ratones inmunizados con A β ₄₂ como los controles obtuvieron buenas y similares puntuaciones en los tests de aprendizaje. Pero a los 15,5 meses, tanto los controles como los inmunizados con una vacuna inespecífica bajaron en su puntuación de memoria y aprendizaje, mientras que los vacunados con A β ₄₂ obtuvieron las mismas buenas puntuaciones que al comienzo. Janus et al. (7) usaron otro modelo, el transgénico, para el mutante del gen APP⁶⁹⁵. Estos ratones muestran problemas de orientación espacial ya a los 3 meses de edad, acompañados de aumento en los niveles de A β y en las placas amiloides cerebrales que contienen A β . La inmunización con A β ₄₂ redujo el grado de deterioro del aprendizaje a los 11 y a los 23 meses, comparado con el provocado en los ratones control.

Ambos trabajos ofrecen datos de que la inmunización A β mejora los déficits de memoria y aprendizaje en dos modelos distintos, lo cual está indicando que el trastorno de memoria que sufren los ratones es consecuencia de la alteración en el metabolismo de A β . Pero hay que hacer notar que la inmunización no mejoró estos trastornos de memoria por la simple reducción de los niveles de A β ; de hecho, no hubo correlación entre el grado de reducción y la mejoría conductual. Más aún, en los cerebros de los transgénicos APP+PS1 inmunizados con A β ₄₂ había mucha mayor acumulación de A β que en los ratones APP no inmunizados, y sin embargo, los APP+PS1 inmunizados obtuvieron mejor puntuación en los tests que los APP no inmunizados. Este resultado, como indica Younkin (19), sugiere que la inmunización puede mejorar el funcionamiento conductual no por el simple hecho de disminuir la cantidad de depósito de A β , sino por afectar un aspecto particular del metabolismo de A β . Janus et al. (7) sugieren que la inmunización puede interferir la formación de las protofibrillas de A β soluble, cuya toxicidad fue comentada al comienzo de este artículo. La cuestión central consiste en saber

si también en la especie humana la disminución de la sobrecarga de A β será capaz de impedir el declive cognitivo.

También la *inmunización pasiva* con anticuerpos anti-A β no sólo previene la formación de depósitos de A β , sino que facilita los mecanismos de aclaramiento de dichos depósitos. En este sentido, es de destacar la elegante confirmación conseguida recientemente en ratones *in vivo* por Bacskai et al. (1), mediante una nueva técnica de imagen que se puede aplicar en cerebros de ratones vivos. Los autores desarrollaron un nuevo sistema de análisis de imagen, llamado *microscopía multifotónica in vivo*, en ratones transgénicos PDAPP que expresaban la proteína humana precursora de A β y acumulaban depósitos. La microscopía multifotónica utiliza luz de larga longitud de onda, relativamente benigna para excitar fluoróforos estándar. La excitación se concentra solamente en el volumen focal de la lente objetivo que enfoca el láser. La imagen óptica permite una resolución del orden de una micra, dos órdenes de magnitud superiores a las de las técnicas convencionales (emisión de positrones, resonancia magnética). Con la microscopía multifotónica se pueden obtener imágenes estrechamente enfocadas de estructuras o de lesiones microscópicas a varios cientos de micras por debajo de la superficie del cerebro en un animal vivo.

Emplearon dos métodos de análisis: a) la histología *in vivo* utilizando el colorante histoquímico fluorescente tioflavina S, y b) la inmunofluorescencia *in vivo* utilizando anticuerpos marcados específicos para A β . Valiéndose de estos métodos de análisis, que permiten visualizar las placas en los mismos sitios exactamente, antes y después de los tratamientos, demostraron que la inmunoterapia impedía la formación de nuevos depósitos y facilitaba el aclaramiento de las placas de amiloide ya formadas. Estos efectos positivos fueron conseguidos con el *anticuerpo anti-Ab 10D5*, pero no con el anticuerpo anti-tau 16B5.

Parece, pues, que los sistemas de inmunización son capaces tanto de reducir la formación de nuevas placas como de *incrementar el aclaramiento* de las ya formadas. Este mecanismo de aclaramiento cobra enorme importancia. Determinados anticuerpos monoclonales anti-A β pueden ir dirigidos de manera específica hacia la región N-terminal del péptido A β a través del epitopo de cuatro aminoácidos EFRH, e inducir la desagregación fibrilar y la inhibición de su efecto neurotóxico (6). Pero pueden también recurrir a la fagocitosis provocada por la microglía a través del receptor Fc. Si esto es así, la activación de la microglia cobra un nuevo protagonismo como posible factor terapéutico en la EA, lo cual puede parecer paradójico dado que la reacción inflamatoria a los depósitos extracelulares de A β suele ser considerada como uno de los rasgos característicos de esta patología. En un reciente estudio,

Wyss-Coray et al. (18) cruzaron ratones transgénicos que producían altos niveles de APP y de A β en las neuronas con ratones transgénicos que sobre-expresaban TGF- β 1 en astrocitos. Pudieron comprobar en estos ratones un incremento en la activación de la microglía del parénquima cerebral. El TGF- β 1 estimuló el depósito de A β en los vasos cerebrales, mientras que redujo el depósito de A β en el parénquima cerebral. Los autores sugieren que el TGF- β 1 podría aumentar el depósito de A β en los vasos cerebrales como consecuencia de la activación de los astrocitos perivasculares, y reducir el depósito de A β en el parénquima como consecuencia de la activación de la microglía, que estimularía el aclaramiento del A β . De hecho, el TGF- β 1 fue capaz de estimular el aclaramiento de la microglía *in vitro*.

Si esto es así, aparece un nuevo elemento que puede facilitar la reducción de los depósitos y placas de A β : la activación de la microglía, que puede conseguirse mediante la acción de las vacunas anti-A β o por otros mecanismos, como por ejemplo el TGF- β 1. Con lo cual, como afirman Weninger y Yankner (16), la microglía mostraría su capacidad dual: por un lado, los depósitos de A β inducirían su actividad neurotóxica como consecuencia de la liberación de citoquinas (TNF α , IL-1 β , IL-6); y por otro, las vacunas o el factor TGF- β 1 inducirían su actividad neuroprotectora mediante la facilitación del aclaramiento de A β . De este modo, nos situaríamos en la necesidad, por una parte, de facilitar cierta actividad inflamatoria para estimular el aclaramiento de A β producido por la microglía, y al mismo tiempo proteger a las neuronas de la respuesta inflamatoria.

Bibliografía

1. Bacskai B.J., Kajdasz S.T., Christie R.H., Carter C., Games D., Seubert P., Schenk D., Hyman B.T. *Imaging of amyloid- β deposits in brains of living mice permits direct observation of clearance of plaques with immunotherapy.* Nature Medicine, 2001; 7:369-372.
2. Brinton R.D. *Cellular and molecular mechanisms of estrogen regulation of memory function and neuroprotection against Alzheimer's disease: recent insights and remaining challenges.* Learning & Memory, 2001; 8:121-133.
3. Camps P., El Achab R., Morral J., Muñoz-Torrero D., Badia A., Baños J.E., Vivas N.M., Barril X., Orozco M., Luque F.J. *New tacrine-huperzine A hybrids (huperines): highly potent tight-binding acetylcholinesterase inhibitors of interest for the treatment of Alzheimer's disease.* J Med Chem, 2000; 43:4657-4666.
4. Dovey H.F., John V., Anderson J.P., et al. (59 autores). *Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain.* J Neurochem, 2001; 76:173-181.
5. Flórez J. *Terapéutica neuroprotectora.* Medicina, 1998; 7(99):4617-4632.
6. Frenkel D., Kariv N., Solomon B. *Generation of auto-antibodies towards Alzheimer's disease vaccination.* Vaccine, 2001; 19:2615-2619.
7. Janus C., Pearson J., McLaurin J.A., Mathews P.M., Juang Y., Schmidt S.D., Chishti M.A., Horne P., Heslin D., French J., Mount H.T.J., Nixon R.A., Mercken M., Bergeron C., Fraser P.E., St George-Hyslop P., Westaway D. *A β peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease.* Nature, 2000; 408:979-982.
8. Klein W.L., Krafft G.A., Finch C.E. *Targetting small A β oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum?* Trends Neurosci, 2001; 24:219-224.
9. Lamb H.M., Goa K.L. *Rivastigmine: A pharmaco-economic review of its use in Alzheimer's disease.* Pharmacoeconomics, 2001; 19:303-318.
10. Lee S.J., McEwen B.S. *Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogens and their therapeutic implications.* Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2001; 41:569-591.
11. Lue L.F., et al. *Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease.* Am J Pathol, 1999; 155:853-862.
12. Martínez Lage J.M., Martínez Lage P., Moya M. *Hacia la prevención de la enfermedad de Alzheimer.* En: Martínez Lage J.M., Hachinski V., eds. "Envejecimiento cerebral y enfermedad". Madrid, Editorial Triacastela, 2001; pp. 157-173.
13. Morgan D., Diamond D.M., Gottschall P.E., Ugen K.E., Dickey C., Hardy J., Duff K., Jantzen P., DiCarlo G., Willcock D., Connor K., Hatcher J., Hope C., Gordon M., Arendash G.W. *A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease.* Nature, 2000; 408:982-985.
14. Prusiner S.B. *Shattuck Lecture - Neurodegenerative diseases and prions.* N Eng J Med, 2001; 344:1516-1526.
15. Schneider L.S. *Treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors.* Clin Geriatr Med, 2001; 17:337-358.
16. Weninger S.C., Yankner B.A. *Inflammation and Alzheimer disease: The good, the bad, and the ugly.* Nature Medicine, 2001; 7:527-528.
17. Wolfe M.S. *Secretase targets for Alzheimer's disease: identification and therapeutic potential.* J Med Chem, 2001; 44:2039-2060.
18. Wyss-Coray T., Lin C., Yan F., Yu G., Rohde M., McConlogue L., Masliah E., Mucke L. *TGF- β 1 promotes microglial amyloid- β clearance and reduces plaque burden in transgenic mice.* Nature Medicine, 2001; 7:612-618.
19. Younkin S.G. *Amyloid β vaccination: reduced plaques and improved cognition.* Nature Medicine, 2001; 7:18-19.

CAPÍTULO 13

I+D EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. ESQUEMAS

JUAN BIGORRA

Novartis-Farmacéutica S.A.

Enfermedad de Alzheimer

- Afecta al 4,3% de la población mayor de 65 años en España (Lobo et al. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 497-506)
- El coste en términos de impacto sobre la calidad de vida del paciente y sus familiares es incalculable.
- El coste económico se puede estimar:
 - Coste anual medio por paciente: 3,2 millones ESP
 - Prevalencia estimada: 440.000 pacientes

(M. Boada et al. Med Clin 1999; 113: 690-695)

Enfermedad de Alzheimer: Opciones

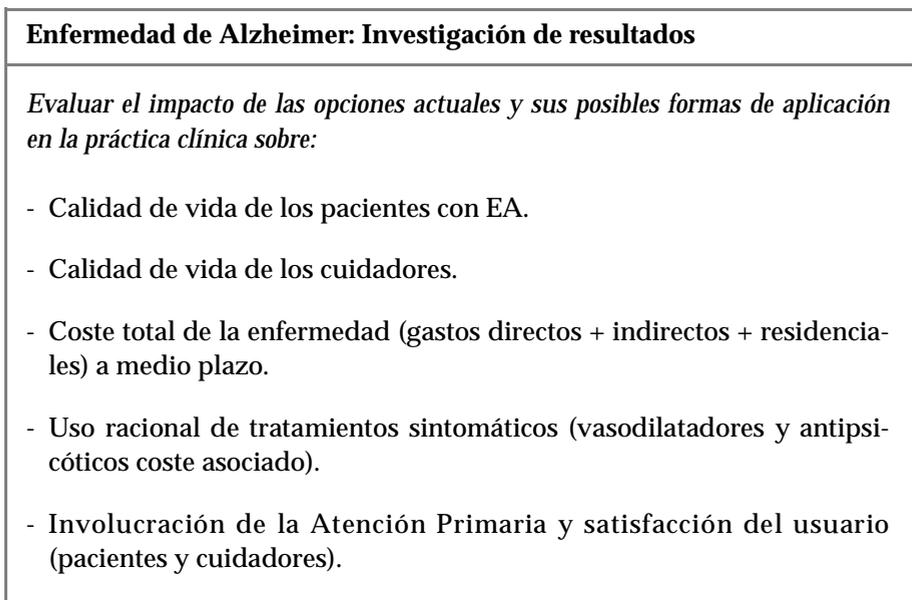
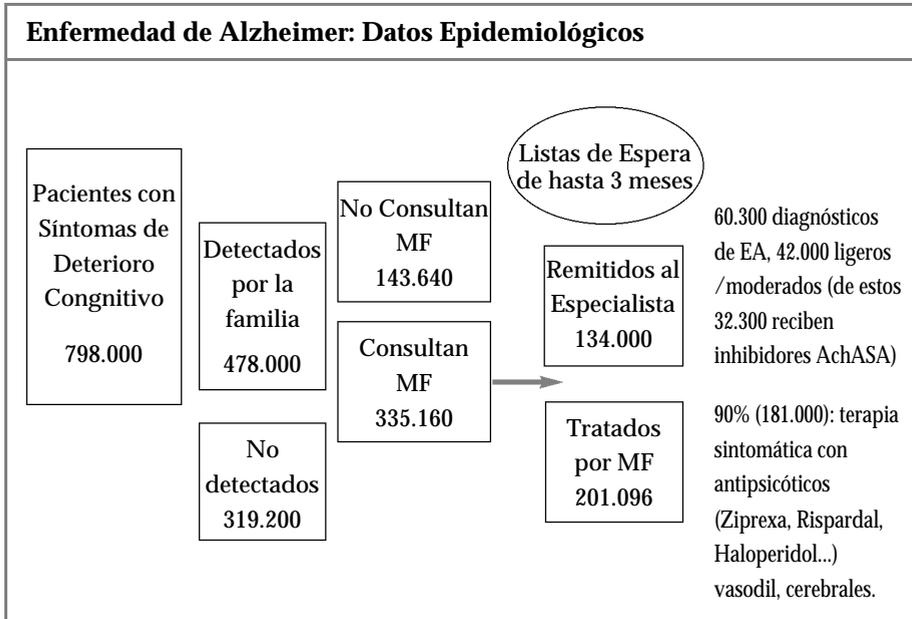
En ausencia de tratamiento etiológico, medidas:

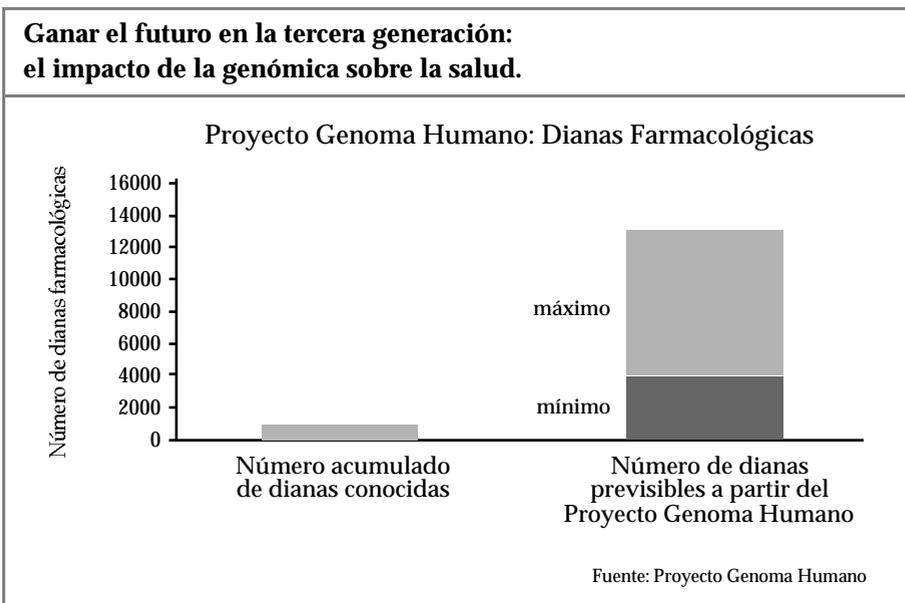
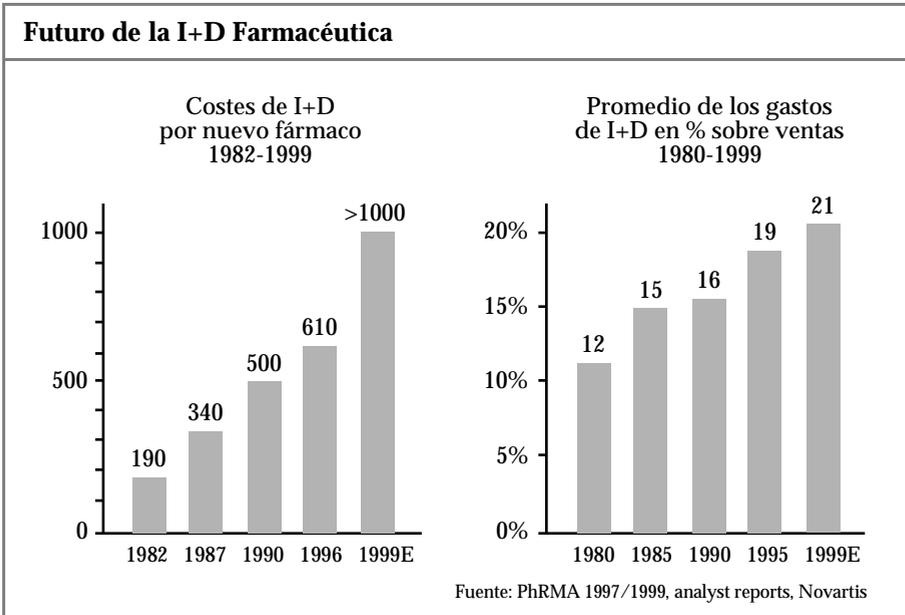
- Estimulación cognitiva.
- Medidas de apoyo a la familia y cuidadores.
- Tratamiento sintomático de los trastornos psíquicos y conductuales asociados a la enfermedad.
- Fármacos (Inhibidores de la AchASA) capaces de retrasar el deterioro. Único grupo con indicación para la EA aprobada por todas las autoridades sanitarias. El diagnóstico y tratamiento precoces son básicos para enlentecer la progresión de la enfermedad.

| Enfermedad de Alzheimer: Algunas líneas de investigación. | | |
|--|---|--------------------------------------|
| Agonistas nicotínicos | GTS 21 | Univ. Florida |
| Terapia génica Nerve Growth Factor | Transducción de células autólogas con NGF | Univ. California Cell Genesys |
| Vacunas Mab contra Beta-amiloide | Betabloc | Elan Am.Home.Prod. |
| Inhibidores de la toxicidad de las fibrillas de amiloide | NC 531 | Neurochem Lundbec |
| Agentes que aumentan la densidad de M1 | P 58 | Phytopharm (UK) |
| Agonistas estrogénicas | ABP 124 | Apollo Bloph (USA) Athena Neuros. |
| Inhibidores del gen AD7C-NTP (Inductor apoptosis) | Moduladores del gen | Nymox (Canada) |
| Variantes del gen A2M (codifica Alfa2-macroglob) | | Mass Gen Hosp Genoplex |
| Inhibidores de ADAP (Alzheimer diseases associated proteins) | Varios | Molecular Geriatrics (USA) |
| Modulación de genes presenilinas | Varios | Toronto Univ. Schering Plough |
| Reguladores del ciclo de la proteína precursora del Amiloide (APP) | Nicastrin | Impharmatica (UK) |
| Péptidos inhibidores del amiloide | Rompedores de láminas beta | Axonys (USA) Serono |

| Enfermedad de Alzheimer: Algunas líneas de investigación (II) | | |
|--|-------------|----------------------------|
| Oliigonucleótidos antisentido APO E-4 (contra mRNA que codifica APO E-4) | Varios | Hybridon (USA) |
| Inhibidores de la polimerización del beta amiloide | Apan | Praexis (USA) |
| Inhibidores de la expresión del gen asp 2 | Varios | Pharmacia Upjohn |
| Antagonistas de aminoácidos excitatorios | Varios | Merck Novartis |
| Inh. de la activación del complemento inducida por la proteína beta amiloide | GT 5011 | Gliatech (USA) |
| Moduladores GABA | L 792 782 | Merck |
| Inductores del interferon Gamma | Colostrinin | Roger Therapeutics (UK) |
| Agonistas inversos GABA | NGD 971 | Neurogen Pfizer |

| Líneas de actuación en España |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Investigación de resultados en salud para optimizar el uso de las opciones actuales en tres dimensiones: <ul style="list-style-type: none"> - Dimensión Clínica - Dimensión del paciente y sus familiares - Dimensión socio-económica - Incorporar a España a las líneas futuras de investigación |





La genómica y la proteómica cambiarán la I+D farmacéutica y la terapéutica en medicina.

| | | |
|---|---|---|
| Diagnóstico (Enfermedad por síntomas) | → | Pronóstico (Enfermedad por mecanismo) |
| Guías y Formularios (Uniformidad de enfermedades) | → | Terapia Dirigida (Heterogeneidad de enfermedades) |
| Cuidados estándar (Uniformidad de pacientes) | → | Cuidados individualizados (Variabilidad de los pacientes) |
| Blockbusters (Universal) | → | Minibusters (Farmacogenómica) |

I+D (farmacéutica) en España: situación actual

- Escasa Tradición de I+D en el Estado español: gastos I+D s/PIB <1%.
- I+D farmacéutica por debajo de países de nuestro entorno: I+D Farma/Ventas Farma = APPROX 7%
- Escaso peso de la I+D farmacéutica española a nivel global: Productos investigados y desarrollados por empresas españolas con presencia global (o al menos paneuropea) en los últimos 5 años = 3.
- Escasos incentivos a la I+D a nivel español.
- Globalización del mercado farmacéutico.

I+D en España: otros indicadores

Distribución porcentual de patentes en EUR cuyo origen es europeo:

- Alemania: 17,3%
- Francia: 6,8% Escasa tradición en protección de la propiedad intelectual.
- Italia: 3,2%
- Suecia: 2,5% Retraso histórico respecto a los países de nuestro entorno.
- Países Bajos: 2,3%
- Austria: 1,0% España va sólo por delante de Grecia, Portugal e Irlanda
- España: 0,6%

Fuente: Comisión Europea

I+D (farmacéutica) en España: ¿Recuperar el pasado?

- Con datos objetivos, España ha perdido los trenes de la primera generación de fármacos basados en la química tradicional de la segunda generación basada en el conocimiento de las bases biológicas.
- ¿Cómo asegurarnos de que no perdemos la tercera generación, basada en los avances de la genómica?
 - *Aprendiendo de los errores del pasado.*
 - *Fomentando la concentración de talento.*

I+D (farmacéutica) en España: ¿Cómo esplicarlo?*Algunas posibles causas:*

- Ausencia de patentes de productos farmacéuticos hasta 1992.
- Escasa cooperación entre sector público y privado.
- Falta de internacionalización de las empresas del sector y escasez de capital-riesgo.
- Rigidez de la estructura universitaria y científica tradicional.
- Dispersión de los recursos de I+D disponibles.
- Falta de liderazgo y de cultura de gestión de la investigación.

Ganar el futuro en la tercera generación...*Los factores críticos:*

- Atraer personas con talento y capacidad de liderazgo.
- Fomentar la flexibilidad y la creación de agrupaciones “clusters” de excelencia.
- Incentivar la cooperación entre sector público y privado.
- Concentrar los esfuerzos en un número definido de líneas prioritarias de actuación...
- Encontrar fuentes de financiación y apoyo explícito, decidido y tangible por parte de las Administraciones.

Tercera generación: una oportunidad para España...

- Buen nivel de vida ...sol, entorno, seguridad, infraestructuras...
- Cultura, Universidad, sistema educativo, investigación biomédica...
- Medicina de alto nivel...
- Industria Farmacéutica.

Una Oportunidad para Ocupar una Posición Relevante



- Liderazgo y gestión de la tecnología
- Apoyo tangible de las Administraciones públicas
- Evitar los errores del pasado
- Fomentar el capital-riesgo
- Favorecer la aparición de "clusters"
- Dinamizar y flexibilizar la investigación
- Establecer líneas prioritarias de investigación
- Fomentar la cooperación entre sector público y privado

La tercera generación de fármacos basados en la genómica...

- **Genómica:** Estudio de los genes y su expresión como base de las enfermedades.
- **Genómica Aplicada:** Búsqueda de dianas a través de la comprensión de la acción de los fármacos en base a la investigación de las causas de las enfermedades al nivel fundamental de la expresión de los genes.
- **Genómica Funcional:** Desarrollo de procesos para comprender la función y expresión de los genes, relacionando genes ligados a enfermedades con fármacos capaces de modificarlos.
- **Bioinformática:** Búsqueda de soluciones para gestionar la ingente cantidad de datos generados por los estudios genómicos.
- **Proteómica:** Investigación de las interacciones de las proteínas específicas de enfermedades que son producto de genes específicos de enfermedades.
- **Farmacogenética:** Estudios de las bases hereditarias de las diferencias en las respuestas a fármacos.
- **Farmacogenómica:** Aplicación de los principios y tecnología de la genómica al desarrollo y utilización de fármacos.

Ganar el Futuro en la tercera generación...**Contexto Europeo: Reino Unido / Alemania**

- Extensa tradición en ciencias básicas y farmacéuticas.
- Red de inversores en Ciencias de la Vida y Cuidado de la Salud (especialmente en RU).
- Tras EE.UU (líder absoluto y cuasi-dominante), el Reino Unido y Alemania ocupan la segunda y tercera posición en Biotecnología.

...Una oportunidad para aprender ...

Ganar el Futuro en la tercera generación...**REINO UNIDO:**

- Apoyo decidido de las Administraciones desde principios de los 90.
- 43 empresas de Biotecnología públicas.
- 75 productos en Desarrollo Clínico
- 80% de las empresas con más de 6 años de vida.
- 40% de las empresas con más de 100 empleados.
- Enfoque en nuevas alternativas terapéuticas
- Ninguna ha generado beneficios hasta el momento.

ALEMANIA:

- Apoyo de las Administraciones desde mediados de los 90.
- Sector relativamente inmaduro (en comparación con RU).
- Empresas más jóvenes.
- 45% de las empresas con 10 o menos empleados.
- Ningún producto en fase de desarrollo clínico.
- Estrategia de Nichos, menor riesgo: Servicios, Plataformas Tecnológicas, Diagnósticos.

Ganar el Futuro en la tercera generación: el caso de Munich ...

Una de las ciudades continentales europeas de referencia en la captación de “clusters” de la Nueva Economía:

- “Es un centro cultural, tiene un entorno magnífico y posee un buen sistema educativo, universitario y de investigación...”
- un gobierno estable, con una gran capacidad de diálogo con la clase empresarial, sin obsesiones recaudatorias ni burocracia ...”
- ... “supo invertir en infraestructuras, investigación y educación”
- ... “los “clusters” son básicos para la innovación” ...”y francamente no sé verlo en Europa; únicamente en Munich, quizás también en Cambridge y Berlín, e incluso apurando en Colonia ...

Roland Berger. La Vanguardia 2 de diciembre de 2000

© FARMAINDUSTRIA 2002

Realización: Equipo de Diseño La Luna de Madrid, S.A.

Queda prohibida la reproducción total o parcial de la presente obra bajo cualquiera de sus formas, gráficas o audiovisuales, sin la autorización previa y escrita del editor, excepto citas en revistas, diarios o libros, siempre que se mencione la procedencia de las mismas.

Depósito Legal: M. 22.102-2002

Imprime: Eurocolor S.A.