

NEUROQUIMICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Diego Andrés Osorno Chica (*)

Resumen

La investigación relacionada con la neuroquímica de la Enfermedad de Alzheimer ha conducido al desarrollo de las estrategias actuales, sobre las cuáles se fundamenta su tratamiento.

El sistema colinérgico, el cual ha sido el principalmente correlacionado, tiene una deficiencia profunda en los niveles séricos de acetiltransferasa de colina, la cuál es necesaria para la síntesis del acetilcolina y de neuronas en el núcleo basal de Meynert en el tallo cerebral (sitio de origen de las proyecciones colinérgicas corticales importantes). La pérdida de actividad colinérgica es el hallazgo más constante en la mayoría de los cerebros enfermos y el grado de debilitación cognoscitiva se ha encontrado corresponde proporcionalmente con el grado de déficit.

La reducción en los receptores de acetilcolina corresponde a otra característica de la llamada teoría colinérgica. De igual manera, actualmente se reconoce que las alteraciones de la actividad cerebral del glutamato se correlacionan con la debilitación cognoscitiva. Los cambios en la actividad de dicho neurotransmisor están implicados en la fisiopatología de los síntomas del comportamiento de la patología.

Hoy en día, los principales agentes terapéuticos utilizados son los inhibidores de la colinesterasa cerebral, los que inhiben la eliminación sináptica de la acetilcolina. En la actualidad, según los conceptos conocidos de la neuroquímica cerebral, los blancos terapéuticos objeto de estudio corresponden a los receptores nicotínicos y muscarínicos de acetilcolina y toda la neurotransmisión mediada por glutamato.

Palabras clave: Alzheimer, acetilcolina, glutamato

Summary

Investigation of neurochemical correlates of Alzheimer's disease (AD) has led to the development of current treatment strategies. The cholinergic system has profound loss of the acetylcholine synthesis enzyme choline acetyltransferase and neurons in the forebrain's nucleus basalis of Meynert (origin of major cortical cholinergic projections).

(*) Profesor Asistente Pontificia Universidad Javeriana, Grupo de la Clínica de Memoria, Hospital Universitario de San Ignacio.

Correspondencia: dosorno@javeriana.edu.co

Loss of cholinergic activity is the most consistent finding in post mortem Alzheimer disease brains and the degree of cognitive impairment has been found to correspond with the extent of deficit. Reductions in acetylcholine release, muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors are other cholinergic features of the disease; this accumulating evidence has led to the "cholinergic hypotheses" of dementia. There are indications that loss of glutamate activity also correlates with cognitive impairment.

Changes in monoamine activity are implicated in the behavioural symptoms of AD. The principal therapeutic agents in AD are cholinesterase inhibitors, which inhibit acetylcholine breakdown. Further treatment targets include cholinergic receptors and glutamate mediated neurotransmission.

Key words: Alzheimer, acetylcholine, glutamate.

Introducción

Aunque la Enfermedad de Alzheimer (EA) está definida principalmente por los hallazgos neuropatológicos, la investigación correlacionada con su neuroquímica ha conducido al desarrollo de todos los agentes farmacológicos que hoy día se utilizan para su tratamiento sintomático.

Muchos sistemas de neurotransmisión se han correlacionado pero los que actualmente llaman la atención desde el punto de vista terapéutico son el colinérgico, el glutamatérgico y el serotoninérgico. En esta revisión se hará referencia, principalmente, a los dos primeros.

El Sistema de Neurotransmisión Colinérgico

Esta compleja vía de neurotransmisión tiene dos rutas principales, a través de las cuales se generan proyecciones divergentes a un número elevado de áreas del cerebro.

Una corresponde a las proyecciones que derivan de núcleos basales del tallo cerebral y que terminan en la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala y el tálamo. Y otra que hace referencia a las neuronas que nacen en el tegmen dorsal y áreas pedúnculo-pontino-laterales y terminan en el tálamo y la corteza (1,2).

Los estudios post mortem realizados en cerebros han servido para demostrar anomalías en la mayoría de los marcadores anatómo-funcionales que sugieren actividad colinérgica.

Una reducción entre un 30 a 70% en la actividad de la acetiltransferasa de colina (la enzima que sintetiza acetilcolina en la terminal sináptica) es más notable en áreas de la corteza, del estriado y del hipocampo; además, la severidad de la pérdida cognoscitiva se correlaciona directamente con el déficit en núcleos colinérgicos (3).

En dichas zonas cerebrales suele ocurrir una pérdida selectiva de neuronas colinérgico-positivas y en ellas la expresión del mRNA de la enzima mencionada se encuentra francamente reducida, especialmente a nivel del núcleo basal de Meynert del tallo cerebral.

Una vez más se pone en evidencia una estrecha asociación entre las pérdidas que se correlacionan a la declinación cognoscitiva desde el punto de vista neurotransmisor y los acúmulos de amiloide cerebral (4).

Una fuerte reducción de las concentraciones de los receptores muscarínicos y nicotínicos de acetilcolina se ha demostrado, en regiones numerosas del cerebro, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer. Estudios derivados de autopsias y pruebas funcionales *in vivo* en animales han permitido fundamentar una gran cantidad de evidencia que ha conducido a la conocida actualmente como hipótesis colinérgica de la demencia; en la cual el compromiso del sistema colinérgico se correlaciona con el déficit cognoscitivo. Estos resultados son constantes y se asocian a una imposibilidad de la capacidad del sistema para compensar los cambios de la actividad cognitiva cortical e hipocampal de la enfermedad, lo que se expresa clínicamente de manera temprana como un deterioro cognoscitivo leve o una demencia y evolucionan en el tiempo permitiendo la historia natural conocida de la enfermedad (5,6).

El conocimiento de lo anterior permitió a la ciencia generar estrategias agonistas colinérgicas para el tratamiento de la enfermedad, lo que dio como resultado un grupo de medicamentos que pueden compensar las pérdidas colinérgicas y serían una buena elección como tratamiento sintomático (7).

Los inhibidores de la colinesterasa reducen la depuración acetilcolina sináptica y han demostrado realzar el

funcionamiento cognoscitivo y mejorar de manera sustancial los síntomas del comportamiento, incluyendo la depresión, la agitación, las alucinaciones, la apatía y comportamientos aberrantes del sistema motor. Los inhibidores de la colinesterasa también mejoran los patrones desordenados de sueño REM. La administración de inhibidores de la colinesterasa es actualmente la estrategia más acertada para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer y la posibilidad de terapias con drogas subunidad-selectivas, como agonistas de los receptores nicotínicos y muscarínicos de acetilcolina, se está investigando, dado que hay evidencia para sugerir que dichos medicamentos dirigidos contra tales receptores son blancos neuroprotectores posibles, puesto que ambos receptores se encuentran implicados en el control de la proteína amiloidea y su precursor el APP y su depósito(7,8,9).

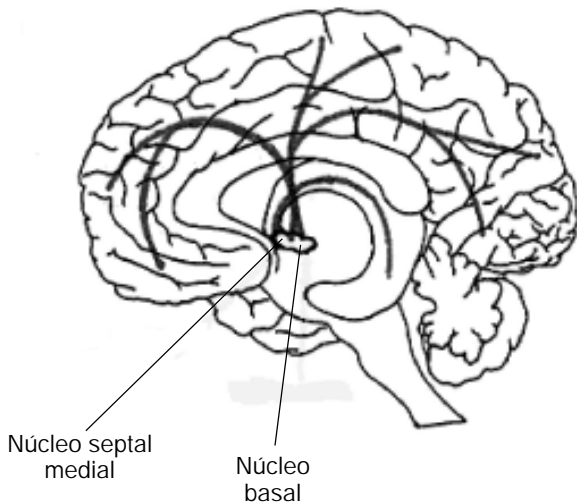


Figura 1.
Vías colinérgicas

El Sistema Neurotransmisor Glutamatérgico

Las vías del sistema del glutamato se originan en la corteza y se proyectan al estriado, al tálamo, a la sustancia nigra, al hipocampo y al tallo cerebral. El sistema glutamatérgico es el sistema excitatorio principal del cerebro y juega un papel importante en los mecanismos de potenciación a largo plazo del aprendizaje y la memoria (10).

Hay claras indicaciones de que la pérdida de neuronas glutamatérgicas y de actividad del glutamato existen

en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y otras demencias; lo cual se correlaciona estrechamente con la severidad de la enfermedad y parece ser claro que la interrupción glutamatérgica se puede implicar en los síntomas cognoscitivos y en algunos comportamentales del trastorno. La memantina (antagonista débil de NMDA) ha demostrado mejorar los síntomas y reducir el índice de deterioro clínico entre pacientes con diversos estadios de la Enfermedad, al parecer protegiendo a las neuronas contra el exceso, potencialmente neurotóxico, del glutamato (11, 12).

Inversamente, hay evidencia de que las drogas que promueven la actividad del receptor del glutamato (AMPAkinas y los co-agonistas) pueden ser eficaces (12).

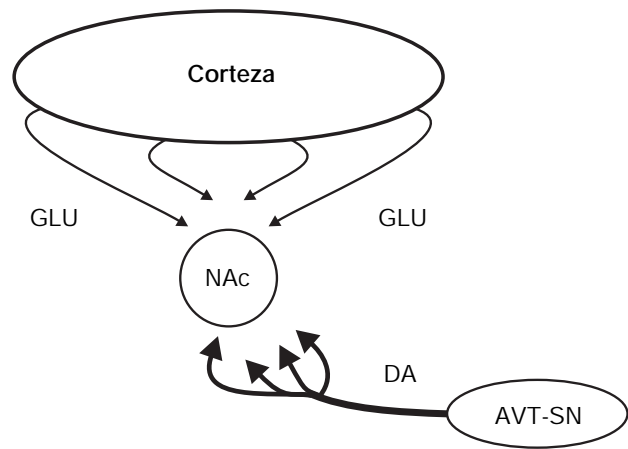


Figura 2.
Vías glutamatérgicas

Otros sistemas

Otros sistemas neurotransmisores han estado implicados en las características clínicas de la Enfermedad de Alzheimer, pero menos se sabe de otros neurotransmisores alterados sobre una base neuropatológica establecida y claramente definida.

La pérdida de neuronas serotoninérgicas y de la actividad cortical de la serotonina (especialmente temporal) se ha documentado en la patología mediante pruebas funcionales como el SPECT y está implicada fuertemente en los síntomas del comportamiento como la depresión, la agresión y la psicosis.

En algunos estudios se ha divulgado que el sistema noradrenérgico puede desempeñar un papel en la mo-

dulación de la transmisión colinérgica y en la denervación, pero no en todos los pacientes. Las características depresivas del demente se pueden correlacionar con la disfunción noradrenérgica.

Las reducciones en dopamina no se han divulgado de manera consistente y no se piensa que contribuyan de manera directa a los síntomas del desorden.

Conclusión

Los sistemas colinérgicos y glutamatérgicos son los sistemas principales de neurotransmisión implicados en la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer. La pérdida de actividad de dichas sustancias son los hallazgos más constantes en cerebros post mortem de personas con demencia.

Actualmente, la estrategia primaria del tratamiento corresponde a los inhibidores de la colinesterasa cerebral; la inhibición o activación de las vías glutamatérgicas junto a los receptores de acetilcolina son blancos futuros de terapia para personas con la enfermedad.

Bibliografía

1. Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness. *Trends Neurosci* 1999; 22: 273–80.
2. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *BMJ* 1978; 2(6150): 1457–9.
3. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, De Long MR. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981; 10: 122–6.
4. Francis PT, Palmer AM, Sims NR, et al. Neurochemical studies of early-onset Alzheimer's disease. Possible influence on treatment. *N Engl J Med* 1985; 313: 7–11.
5. Nordberg A, Hartvig P, Lilja A, et al. Decreased uptake and binding of ¹¹C-nicotine in brain of Alzheimer patients as visualized by positron emission tomography. *J Neural Transm Park Dis Dement. Sect* 1990; 2: 215–4.
6. Francis PT. Glutamatergic systems in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18 (suppl 1): S15–S21.
7. Bartus BT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons Forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol* 2000; 163: 495–529.
8. Hake A M. Use of cholinesterase inhibitors for treatment of Alzheimer's disease. *Cleveland Clin J Med* 2001; 68:608–16.
9. Hoyer S, Riederer P. Pathomechanisms and hypothesis-guided therapeutic strategies for late-onset Alzheimer's disease. *Fortschr Neurol Psychiatry* 2003;71(Suppl 1):S16–26.
10. Molinuevo JL. Memantine. *Neurologia* 2003; 18:255–61.
11. Wilcock GK. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurol* 2003; 2:503–5.
12. Kilpatrick GJ, Tilbrook GS. Memantine. *Merz Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3:798–806.