

# NEUROTOXICIDAD MEDIADA POR GLUTAMATO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Diego Andrés Osorno Chica (\*)

---

## Resumen

La Enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia, corresponde al 60-70% de todos los casos en los ancianos por encima de los 65 años de edad. Se han propuesto varios postulados relacionados a la neuropatología y al deterioro funcional derivado de cambios bioquímicos en la enfermedad. Éstos van desde el daño inducido por radicales libre en las células del sistema nervioso central hasta el trastorno de las vías colinérgicas y la toxicidad inducida por amiloide.

Sin embargo, hasta la fecha las estrategias terapéuticas<sup>o</sup> apuntan a mejorar los síntomas cognoscitivos de pacientes mediante la suplementación de acetilcolina, estimulando las vías colinérgicas o mediante la inmunización contra el amiloide, técnica que todavía no ha mostrado ningún beneficio.

Un cuerpo creciente de evidencia sugiere que las perturbaciones en sistemas de neurotransmisión que usan el l-glutamate como aminoácido excitador subyacen a la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer y a otras enfermedades como la cerebrovascular, la epilepsia y la Enfermedad de Huntington. Casi todas neuronas en el sistema nervioso central contienen un número variable de receptores del tipo N-metil-d-aspartato (NMDA), un subtipo de receptores de l-glutamate que cumple funciones de tipo ionotrópicas, que media la entrada de Ca<sup>2+</sup> a las células del sistema nervioso central.

La excitotoxicidad es el resultado de la activación excesiva de receptores de NMDA; mecanismo a partir del cual puede medirse y reforzar la vulnerabilidad localizada de neuronas, de una manera consistente con los hallazgos neuropatológicos de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Esta revisión discute los mecanismos que involucran el receptor de NMDA (NMDAR) y su interacción con la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer. Es importante aclarar que el uso de antagonistas farmacológicos del NMDAR ha demostrado tener el potencial para la mejora terapéutica de la enfermedad.

**Palabras clave:** Excitotoxicidad, glutamato, NMDAR.

---

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

**Correspondencia:** dosorno@javeriana.edu.co

## Summary

Alzheimer's is the form more common of dementia, it corresponds to 60 -70% of all the cases in the old men above the 65 years of age. They have intended several postulates related to the neuropathology and to the derived functional deterioration of biochemical changes in the illness. These go from the damage induced by radicals he/she liberates in the cells of the central nervous system until the dysfunction of the cholinergic pathways and the toxicity induced by amiloid.

However, the therapeutic strategies so far point to improve the cognitive symptoms of patient by means of the acetylcholine suplementación, stimulating the cholinergic ways or by means of the immunization against the amiloide, technique which has not shown any benefit to the date.

A growing body of evidence suggests that the interferences in neurotransmission systems that use the l-glutamate like excitatory amino acid underlie to the physiopathology of Alzheimer's disease and other illnesses like the cerebrovascular, the epilepsy, and Huntington. Almost all neurons in the central nervous system contain a variable number of receivers of the type N-metil-d-aspartate (NMDA) a subtype of l-glutamate receivers that completes functions of type ionotropic, how facilitate the entrance of Ca<sup>2+</sup> to the cells of the central nervous system.

The excitotoxicity is the result of the excessive activation of receivers of NMDA, mechanism starting from which it can be mediated and to reinforce the located vulnerability of neurons in a consistent way with the pathologic discoveries of the illnesses mentioned previously.

This revision discusses the mechanisms that involve the receiver of NMDA and its interaction with the pathogenesis of Alzheimer's dementia. It is important to clarify that the use of antagonistic pharmacological of the NMDAR has demonstrated to have the potential for the therapeutic improvement of the illness.

**Key words:** Excitotoxicity, glutamate, NMDAR.

## Introducción

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de déficit cognoscitivo en el viejo. Aunque algu-

nas pérdidas cognoscitivas mínimas ocurren como parte del proceso de envejecimiento normal, el deterioro cognoscitivo observado en los pacientes con demencia son de manera cualitativa y cuantitativa más severos (1).

La prevalencia de la Enfermedad de Alzheimer varía de acuerdo al grupo etáreo evaluado pero suele ser especialmente frecuente por encima de los 85 años de edad. Un 75% de los que tienen un diagnóstico clínico confirmado de demencia se corroboran post-mortem con el uso de histopatología. El aumento exponencial de las personas ancianas en el mundo sugiere que para el año 2025 unos 34 millones de personas padecerá EA, dado el aumento relacionado con la edad en el predominio de la enfermedad (2).

La ausencia de terapias preventivas o curativas refleja que la búsqueda de los factores de sus vías patogénicas ha sido difícil y comúnmente se impide por la falta de certeza en el diagnóstico en vida y por la heterogeneidad clínica de la enfermedad. El diagnóstico de la EA es adicionalmente complicado por su clasificación en las formas esporádicas y familiares, y ya que en quien exhibe ambos tipos de enfermedad, pueden existir formas de aparición temprana y de aparición tardía, con un punto de corte de edad para los 65 años (1,2).

La EA se caracteriza por sus marcados cambios neuropatológicos, los cuáles a la vez son característicos en ella. La confirmación de hecho es eminentemente realizada mediante estudios anatomopatológicos del cerebro, por autopsia. Los cambios patológicos empiezan en el cortex transentorrinal con un principal compromiso de la formación del hipocampal y otras áreas del lóbulo temporal. Aunque difuso, el proceso degenerativo tiende a ser selectivo y de las áreas mencionadas anteriormente las lesiones se expanden hacia áreas corticales inferiores y superiores; con compromiso de regiones posteriores y de giro cingulado comprometiendo tanto las zonas corticales motoras y sensitivas, además de diversas zonas que se correlacionan con funciones sensorperceptivas y de control del funcionamiento neuropsiquiátrico. Los fenómenos patológicos se traducen en una atrofia cortical y global del encéfalo, en donde la muerte celular se ha asociado especialmente con grupos celulares que regulan la neurotransmisión colinérgica y la regulación de la neurotransmisión glutamatérgica (3).

## Neurotransmisión por aminoácidos excitatorios

La habilidad de l-Glutamato (l-Glu) y varios aminoácidos relacionados denominados excitatorios, dado que tienen la capacidad para excitar las neuronas del sistema nervioso central, se demostró primero en 1959. Desde ese tiempo, el l-Glu se ha identificado como el principal transmisor que media las sinapsis excitadoras en el sistema nervioso de los vertebrados. Su distribución es extensa, las investigaciones han revelado un compartimiento vesicular presináptico para el l-Glu, a partir del cual es liberado a la sinapsis y allí su función es terminada por un sistema de captación de alta afinidad que lo lleva hacia la región pre y post-sináptica y la glía adyacente (4).

La acción fisiológica la ejerce sobre receptores postsinápticos los cuales son clasificados en dos subdivisiones mayores; los inotrópicos (iGluR) y los metabotrópicos (mGluR).

Los iGluR se caracterizan por su afinidad selectiva para el agonista específico N-metilo-d-aspartate (NMDA), el ácido amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propiónico (AMPA) y el ácido kainico (KA). Por lo menos, se han identificado 13 genes del iGluR con una distribución diferencial absoluta a nivel córtica (5, 6, 7).

Los mGluR son del tipo proteína G acoplada y se han identificado alrededor de ocho genes, los cuales son subdivididos en tres grupos.

La teoría de excitotoxicidad se postula en esa transmisión excitadora mediada por glutamato y la participación de sus receptores, especialmente los iGluR, a partir de la cuál un mecanismo fisiológico normal, puede transformarse en un instrumento de destrucción neuronal desencadenado por muchos estímulos (5,6,7).

Normalmente el potencial neurotóxico, de los aminoácidos excitatorios, es enmascarado por los mecanismos de la captación extracelular y cuando aparece suele ser mediado por los receptores ionotrópicos, especialmente de calcio de glutamato. Suele involucrar un cambio osmótico de la célula con la consecuente hinchazón aguda de los cuerpos celulares y las dendritas, vía la apertura de canales iónicos que atraviesan la membrana (la mayoría de los iGluR) favoreciéndose el ingreso de Na<sup>+</sup> y la entrada pasiva de Cl<sup>-</sup>. Otra vía mediada por dicho neurotransmisor, tiene que

ver con un fenómeno retardado. In vitro, la acumulación de Ca<sup>2+</sup> se correlaciona con tal fenómeno, generando un proceso degenerativo a partir de la permeabilidad de iGluR que funciona como canal para el calcio, especialmente aquellos que responden al NMDA (NMDAR) los cuáles exhiben una permeabilidad más alta para Ca<sup>2+</sup> en comparación con los de AMPA o receptores de KA (8, 9, 10).

El calcio intracelular suele iniciar la cascada degenerativa especialmente en el hipocampo, que suele tener una alta concentración de NMDAR. El calcio induce la muerte celular al permitir la activación de enzimas del tipo catabólico que induce la degradación de proteínas estructurales como la fodrina, espectrina, tubulina, la proteína-2 asociada al microtúbulo y numerosos polipéptidos de los neurofilamentos y del citoesqueleto. Al mismo tiempo, el calcio es capaz de inducir la activación de la fosfolipasa A2, liberando el ácido araquidónico, activando oxidasas que generan radicales libre de oxígeno, resultando en la degradación de membranas lipídicas y de endonucleasas que estropean el ADN. Al mismo tiempo el Ca<sup>2+</sup> puede actuar en concierto con el diacilglicerol para activar las kinasas Ca<sup>2+</sup> sensibles, produciendo hiperfosforilación de proteínas del citoesqueleto, incluyendo la Tau y la ubiquitina (7, 8, 9, 10).

## El receptor de NMDA (NMDAR)

Los NMDAR constituyen una clase mayor de receptores del l-Glu que existen en el cerebro de los mamíferos. Ellos se localizan a nivel l postsináptico y regulan una serie de funciones como la consolidación de la plasticidad neuronal y la potenciación a largo plazo del aprendizaje y la memoria.

Además, los NMDAR median los efectos neurotóxicos de los aminoácidos excitatorios en el cerebro adulto; se localizan en casi todas neuronas especialmente en las células piramidales y funcionan como canales iónicos. Son complejos heteromultiméricos proteicos, en los cuales la composición de sus subunidades les confiere distintas funciones y propiedades farmacológicas

## La modulación del NMDAR

El NMDAR se activa por la acción de ligando de neurotransmisores endógenos como el l-Glu y glicina y

pueden ser modulados por otros ligandos como fenciclidina y derivados de ella, el etanol y algunos anestésicos disociativos que también pueden modular su actividad.

El NMDAR funciona como un canal de calcio, puede ser bloqueado por el efecto del magnesio, puede conducir cinc, su función biológica solo se da a pH fisiológico. Algunas poliaminas como la espermina, la putrescina y la espermidina, que ocurren biológicamente en el cerebro, median mecanismos de crecimiento y proliferación celular, apoptosis, son barredoras de radicales libres, regulan la expresión de algunos genes; muchas de estas funciones las llevan a cabo mediante el NMDAR, dada la presencia de una serie abundante de residuos de glicina en su estructura, la cual es un ligando natural del NMDAR (7, 8, 9, 10).

Las poliaminas tienen una elevación importante en algunos estados patológicos del SNC, como es el caso de la Enfermedad de Alzheimer, favoreciendo la excitotoxicidad por NMDAR.

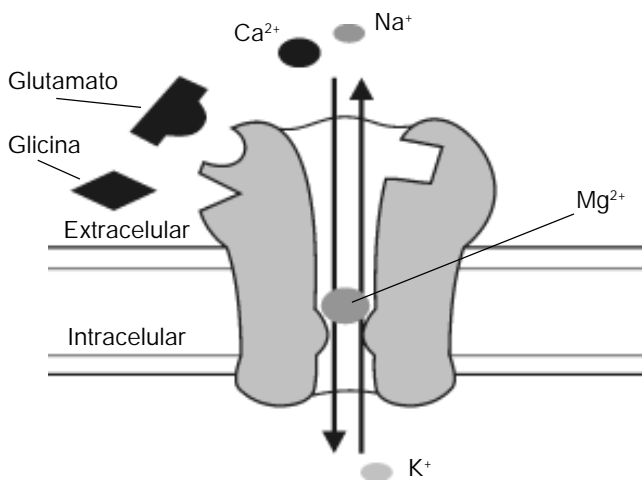


Figura 1.  
Receptor NMDA

### Intervención farmacológica de la neurotransmisión glutamatergica

La activación excesiva de los NMDAR puede llevar a la cascada de excitotoxicidad mediada por calcio, con la consecuente neurodegeneración y muerte celular a nivel cortical y subcortical.

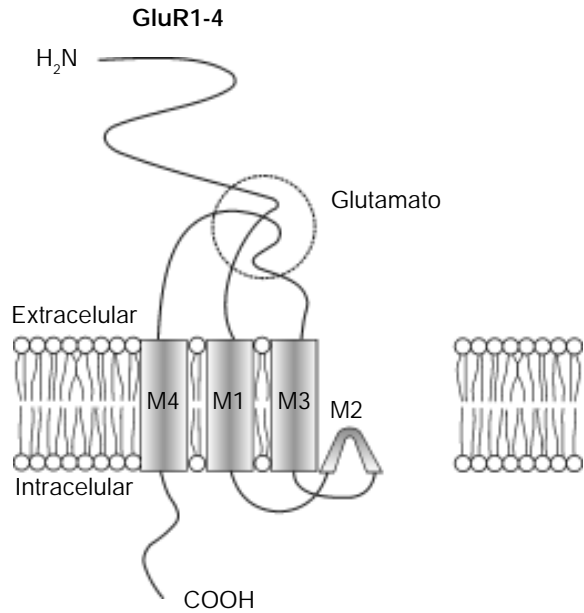


Figura 2.  
Receptor AMPA

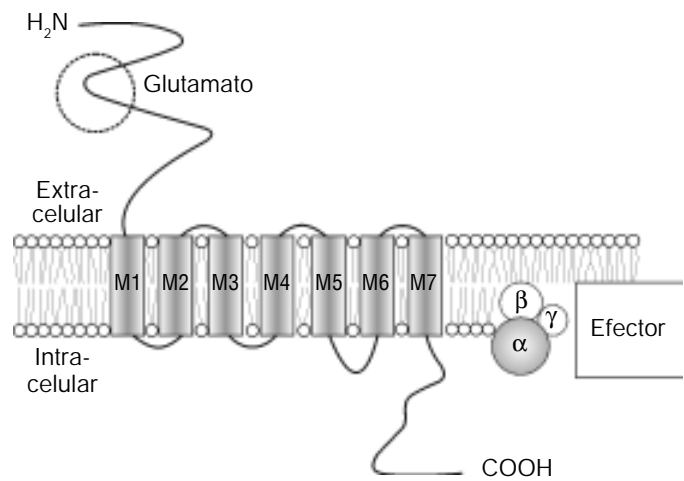


Figura 3.  
Receptor Kainato

Esto ha permitido que se consideren dichos receptores como objetivos farmacológicos, permitiendo la creación de diversos antagonistas como la dizocilpina o MK801, el cuál es un antagonista fuerte no competitivo que protege las neuronas de la degeneración en una variedad de condiciones patológicas. Sin embargo, el uso de MK801 ha estado limitado debido a los efectos psicotrpicos que produce en la mayoría de los ensayos pre-clínicos (11, 12).

Más recientemente el uso de la memantina, un antagonista débil que no produce los efectos psicotrópicos del MK801, cuya eficacia se ha demostrado en la mayoría de los ensayos clínicos, lleva a la mejora funcional en los pacientes con EA especialmente con demencia severa, siendo bien tolerada (11, 12).

## Conclusión

Los recientes enfoques en investigación convergen hacia nuevas estrategias para la intervención farmacológica de las vías de neurotransmisión dependientes de glutamato; dado que ahora es más ampliamente aceptado que en la enfermedad de Alzheimer, la cascada patogénica incluye un componente del excitotoxicidad. La memantina y otros antagonistas de baja afinidad ofrecen perspectivas aún no exploradas suficientemente.

## Bibliografía

1. Albin, R.L., Greenamyre, J.T., 1992. Alternative excitotoxic hypotheses. *Neurology*. 42, 733–738.
2. Anderson, J.M., Hubbard, B.M., 1981. Age-related changes in Alzheimer's disease. *Lancets*, 1261.
3. Bliss, T.V.P., Collingridge, G.L., 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31–39.
4. Braak, H., Braak, E., 1991. Morphological changes in the human cerebral cortex in dementia. *J. Hirnforsch.* 32, 277–282.
5. Braak, H., Braak, E., 1991. Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 82, 239–259.
6. Bussiere, T., Giannakopoulos, P., Bouras, C., Perl, D.P., Morrison, J.H., Hof, P.R., 2003. Progressive degeneration of nonphosphorylated neurofilament protein-enriched pyramidal neurons predicts cognitive impairment in Alzheimer's disease: stereologic analysis of prefrontal cortex area 9. *J. Comp. Neurol.* 463, 281–382.
7. Frick, A., Zieglgansberger, W., Dodt, H.U., 2001. Glutamate receptors form hot spots on apical dendrites of neocortical pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.* 86, 1412–1421.
8. Klein, R.C., Castellino, F.J., 2001. Activators and inhibitors of the ion channel of the NMDA receptor. *Curr. Drug Targets* 2, 323–329.
9. Matthew R. Hynd, Heather L. Scott, Peter R. Dodd. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International* 45, (2004), 583–595.
10. Rebecca Rossom. MD, Adid, Anjee, MD, and Maurice Dysken, HD. Efficacy and Tolerability of Memantine in the Treatment of Dementia. *Am J Ger Pharmacot.* 2004; 2:303 312.
11. Yasushi Shigeria, Rebecca P. Sealb, Keiko Shimamoto. Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. *Brain Research Reviews.* 45, (2004): 250– 265.
12. S.K. Sonkusare, C.L. Kaul, P. Ramarao. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: memantine, a new hope. *Pharmacological Research.* 51; (2005), 1–17.
13. Glutamate-based therapeutic approaches: clinical trials with NMDA antagonists Keith W Muir *Current Opinion in Pharmacology.* 2006, 6:53–60.