

Teorías acerca de los mecanismos celulares y moleculares en la enfermedad de Alzheimer

Theories about the cellular and molecular mechanisms in Alzheimer's disease

Gledys Reynaldo Fernández^I; Gilberto Pardo Andréu^{II}; Mariela Guevara García^{III}; Niurka Cascudo Barral^{IV}; Maira Rosa Carrasco García^V

^ILicenciada. Aspirante a Investigadora. Centro de Química Farmacéutica. La Habana, Cuba.

^{II}Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Auxiliar. Centro de Química Farmacéutica. La Habana, Cuba.

^{III}Investigadora Auxiliar. Centro de Química Farmacéutica. La Habana, Cuba.

^{IV}Master en Ciencias en Longevidad Satisfactoria. Aspirante a Investigadora. Centro de Química Farmacéutica. La Habana, Cuba.

^VMaster en Ciencias en Longevidad Satisfactoria. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Centro de Química Farmacéutica. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es neurodegenerativa, progresiva, reconocida como un problema creciente en el orden médico, epidemiológico, sociológico y económico. Afecta aproximadamente al 10 % de la población mayor de 65 años y al 40 % en grupos de 80 años o más. En la presente revisión se abordan aspectos relacionados con su epidemiología, factores de riesgo, mecanismos celulares y moleculares. Estos últimos revelan que la formación de betaamilode y otros derivados de la proteína precursora de amiloide son los principales responsables de los cambios en el cerebro de pacientes con Alzheimer. Se incluyeron además la disfunción mitocondrial y de neurotransmisores, el estrés oxidativo, la inflamación, los trastornos neuroinmunes y tróficos. El conocimiento de estas alteraciones permite dilucidar nuevos blancos terapéuticos.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, mecanismos celulares, mecanismos moleculares, radicales libres, estrés oxidativo.

ABSTRACT

Alzheimer disease is a neurodegenerative and progressive disease recognized as an increasing problem from the medical, epidemiological, sociological and economic point of view. It approximately affects 10 % of the population over 65 years old and 40 % in groups aged 80 and over. Aspects connected with its epidemiology, risk factors, cellular and molecular mechanisms are dealt with in this review. The latter reveal that the formation of amyloid beta and other derivatives of the amyloid precursor protein are the main responsible for the changes in the brain of the patients with Alzheimer. The mitochondrial and neurotransmitter dysfunction, the oxidative stress, inflammation, and the neuroimmune and trophic disorders were also included. The knowledge of these alterations allow to elucidate new therapeutic targets.

Key words: Alzheimer disease, cellular mechanisms, molecular mechanisms, free radicals, oxidative stress.

INTRODUCCIÓN

Se conoce que la demencia es un síndrome de declinación progresiva de las funciones mentales: memoria, orientación, razonamiento y juicio, provocado por diversos tipos de lesiones orgánicas del cerebro, con suficiente gravedad que afecten el normal desenvolvimiento del paciente, su calidad de vida, y su entorno social familiar. Dentro del Síndrome Demencial, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la más frecuente de las demencias. El síntoma más común es la pérdida de la memoria a corto plazo, y otros síntomas que se describen son la dificultad con el lenguaje, alucinaciones, confusión, depresión, cambio en la personalidad, entre otros.¹

La EA es reconocida en la actualidad como un problema creciente en el orden médico, epidemiológico, sociológico y económico. Se estima que al nivel mundial esta enfermedad afecta entre 18 y 22 millones de personas, y esta cifra llegará a 34 millones en el año 2025, fecha para la cual la población mayor de 65 años se duplicará de 390 a 800 millones.^{2,3}

En más del 90 % de los casos, la EA se desarrolla después de los 65 años, con una prevalencia que se duplica cada década sucesiva de la vida, desde 10 % entre los 60-70 años a 40 % en grupos de 80 o más años.³

Cuba, a partir del desarrollo social alcanzado y los logros de la medicina, tiene un comportamiento similar al de los países de alto desarrollo (baja tasa de natalidad y muy alta esperanza de vida), por tanto, alta tendencia al envejecimiento. Actualmente son más de 1,6 millones las personas mayores de 60 años. Esta población de adultos mayores representó en el 2007 el 15,41 % del total de la población. En los próximos 15 años, las personas mayores de 80 años van a aumentar de forma acelerada, se prevé que esta es la franja de edad que va a crecer más rápidamente y llegarán a ser casi medio millón de personas, se estima que 40 % de esta población va a padecer Alzheimer. De manera que, si en los

próximos años no se encuentra una solución, los 100 000 enfermos de hoy pasarán a ser el doble en el 2020.^{4,5}

Los factores de riesgos relacionados con esta enfermedad son extensos, dentro de estos se citan la edad avanzada, el sexo femenino, historia familiar de demencia o síndrome de Down, antecedentes de trauma craneal, enfermedad tiroidea, depresión, bajo nivel educacional, así como la presencia del genotipo para la apolipoproteína E, específicamente, el alelo-4, tanto en la forma familiar de comienzo tardío como en los casos esporádicos.⁶⁻⁸

Mecanismos moleculares y celulares

Todavía no se ha establecido con precisión el mecanismo patogénico de la enfermedad. Sin embargo, la misma parece ser un trastorno heterogéneo, con interrelación de una serie de factores genéticos y adquiridos a lo largo de la vida. Avances en estudios celulares y moleculares revelan que la formación de beta amiloide y otros derivados de la proteína precursora de amiloide son los principales responsables de los cambios en el cerebro de pacientes con Alzheimer, se incluyen además la disfunción mitocondrial y de neurotransmisores, el estrés oxidativo, la inflamación, los trastornos neuroinmunes y tróficos. Todos ellos convergen en un síndrome de demencia cuando se han perdido un número crítico de dendritas y sus conexiones sinápticas.⁹

En la histopatología de la EA se destaca una severa atrofia de la corteza cerebral, por pérdida de neuronas corticales y subcorticales y de conexiones dendríticas en áreas de la corteza y del hipocampo, formación de las denominadas placas seniles y ovillos neurofibrilares en los cuerpos neuronales.¹⁰⁻¹² Las placas seniles consisten en cuerpos extraneuronales, mayores que los cuerpos neuronales, de forma esférica, formados por α -amiloide rodeados de formaciones neuríticas anómalas, como dendritas y axones pequeños degenerados, asociados a astrocitos y microglías activadas.¹³

Los ovillos neurofibrilares son formaciones proteicas intracelulares que aparecen en neuronas corticales y límbicas. Las proteínas implicadas, entre ellas la proteína tau (t), asociada a los microtúbulos neuronales, están fosforiladas de forma anómala, lo que da lugar a la formación de filamentos helicoidales apareados insolubles.¹⁴ En este sentido, la teoría más aceptada en los últimos años es la denominada "cascada amiloide", que establece el depósito extracelular de β -amiloide formando placas como el fenómeno patológico central. Este conduciría posteriormente al daño en los axones mediante procesos inflamatorios, la alteración en la estructura del citoesqueleto microtubular neuronal y la aparición de los cambios neurofibrilares y neurodegenerativos, con el resultado final de la muerte neuronal. La vía metabólica que conduce al depósito de β -amiloide comprende la ruptura de la proteína precursora del amiloide (PPA), una proteína transmembranal, por acción de enzimas β -secretasas. Este proceso origina el α -amiloide insoluble que posteriormente se deposita extracelularmente, dando lugar a las placas neuríticas.¹⁵

Teoría colinérgica y glutamatérgica

Las alteraciones histopatológicas se producen siguiendo un patrón característico, en el que determinadas zonas cerebrales y poblaciones neuronales resultan afectadas siguiendo un orden determinado. Los cambios tienden a comenzar en el lóbulo temporal medial, a través de la corteza de asociación, desde allí se proyectan hacia el núcleo basal de Meynert,⁹ la fuente primaria de neuronas colinérgicas, para seguir luego las proyecciones de éste hacia el hipocampo y la corteza frontal, parietal y occipital. Por lo tanto, en su fase inicial, podemos conceptualizar la enfermedad como un trastorno degenerativo con especificidad neuronal y regional, carácter que se pierde con la progresión de la misma. Esto indica que los cambios profundos de la cognición y la personalidad que aparecen en los pacientes con EA deben estar asociados a una pérdida de eficacia de la neurotransmisión en varias sinapsis y centros cerebrales.

Así, a mediados de los años 70, se demuestra un déficit específico de las enzimas colinoacetiltransferasa (ChAT) y acetilcolinesterasa (AChE) en el material proveniente de la autopsia de pacientes con EA, y se establece una correlación entre el déficit colinérgico y la disfunción cognitiva. La enzima ChAT es esencial para la síntesis de acetilcolina (ACh) y se relaciona con la deficiencia del neurotransmisor en el origen del proceso mórbil. En la década de los 80, se describe una pérdida de neuronas colinérgicas en los núcleos basales y se publica que existen correlaciones entre la pérdida de neuronas en los núcleos basales, el déficit de ChAT y las placas neuríticas. Todos estos datos permiten formular la «hipótesis colinérgica» sobre la fisiopatología de la EA^{16,17} que postula la existencia de una relación entre la lesión de tipo degenerativo de la transmisión cerebral colinérgica y los síntomas más precoces de la EA, especialmente las alteraciones cognitivas, memoria y aprendizaje.¹⁷

El glutamato es otro de los neurotransmisores implicados directamente en la EA. El exceso del mismo produce una entrada masiva de calcio dentro de la neurona conduciéndola a su muerte.¹⁸ Otros neurotransmisores también han sido implicados en la fisiopatología de la EA, como la noradrenalina, dopamina, serotonina, histamina, por lo que en la actualidad se piensa que en la EA, los trastornos de los sistemas de neurotransmisión son epifenómenos subyacentes al proceso de muerte neuronal.

En enfermos de Alzheimer se han descubierto cambios degenerativos en el *locus ceruleus*, un núcleo subcortical del encéfalo, rico en neuronas productoras de noradrenalina. Otras alteraciones patológicas han sido localizadas en el núcleo dorsal de rafe, núcleo subcortical denso en neuronas productoras de serotonina. Al igual que los núcleos basales, los núcleos subcorticales albergan neuronas cuyas determinaciones se extienden hasta la corteza cerebral. Referente a la serotonina, y a la noradrenalina, conviene señalar que estos neurotransmisores son conocidos también como aminas biógenas, sustancias químicas encefálicas que influyen sobre los estados emocionales.^{19, 20}

Genética

Se sabe que la EA reconoce en 20 a 40 % de los casos agregación familiar, más aún, se ha postulado que se trata de una enfermedad compleja que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales.

Hasta el momento se han reportado 5 cromosomas implicados en su patogenia: 1, 12, 14, 19 y 21. La primera mutación se describió en el gen de la proteína precursora de amiloide en el cromosoma 21 (los pacientes con síndrome de Down

de más de 40 años desarrollan cambios similares que los enfermos de EA).²¹ En estos momentos, se ha puesto de manifiesto la posible razón de dicha relación, experimentar una trisomía del par 21 proporcionaría a las víctimas de un síndrome de Down una doble "dosis" del programa genético productor de EA. A pesar de estas aparentes dificultades, la identificación de las proteínas anormales ha significado un estímulo por descubrir los mecanismos por los que se produce tal acumulación.²² Una mutación en el cromosoma 14, y específicamente en el gen de la presenilina 1 (ps-1), se caracteriza por el comienzo de los síntomas alrededor de los 54 años con una duración promedio de 6-7 años.²³ A nivel del cromosoma 1, el gen de la preselinina 2 (ps-2) codifica para la proteína STM2 del citoplasma de las neuronas, en estos casos las manifestaciones clínicas de la enfermedad comienzan alrededor de los 53 años con una duración promedio de 11 años.²¹ Se han reportado alteraciones en el cromosoma 12, así como también, la más frecuente de todas, en el cromosoma 19, donde se encuentra el gen de la apolipoproteína E (Apo E), implicado tanto en las formas familiares de comienzo tardío, como en el Alzheimer esporádico.²³ Estos datos configuran a la EA como una enfermedad cuyo origen puede deberse a mutaciones de distintos genes, entre los que se encuentran los que codifican para la Apo E y la cistatina C.²⁴

La posesión, por herencia, del gen Apo E-4, en el cromosoma 19 parece ser uno de los factores mejor caracterizados para posibilitar la aparición de la EA. La Apo E es una proteína plasmática implicada en el transporte del colesterol y otros lípidos en los diferentes tejidos. Es sintetizada primariamente por el hígado y el cerebro, y constituye la principal apolipoproteína expresada en el tejido cerebral, preferentemente en la glía. El gen Apo E tiene 3 isoformas: E2, E3 y E4. La más frecuente es la E3 (constituye el 78 % de los alelos presentes en población caucásica) y la menos frecuente es la E2 (constituye el 7 %). Se ha observado que el E4 (15 % de alelos en población caucásica) aumenta el riesgo de padecer la EA mientras que el E2 probablemente reduce el riesgo o es un gen protector. Sin embargo, muchas personas con EA no tienen el gen tipo E4 de la misma manera que otras personas con el gen E4 no desarrollan la enfermedad. Una copia de cada gen es heredada de cada padre, por lo que cada quien tiene 2 copias del gen Apo E. Aquellos que heredaron 2 Apo E-4, tienen mayor riesgo de desarrollar la EA, pero no todos los que los tengan, necesariamente la desarrollarán. Muchos otros genes pueden estar asociados con el riesgo de padecerla, pero el tamaño del riesgo, asociado con cada uno de estos genes es mucho menor que el del Apo E.²⁵

Neuroinflamación y respuesta inmune

El concepto clásico de enfermedades neurodegenerativas excluía la inflamación. Esta idea está basada en los estudios histológicos que han mostrado la ausencia de infiltrados celulares inflamatorios comparables a los que se observan en enfermedades infecciosas. Sin embargo, además de los procesos inflamatorios generalizados, que requieren la participación de linfocitos T y B y anticuerpos, existen otros focales, que pueden manifestarse tanto en la piel como en el cerebro, donde sólo se ven implicados los macrófagos y la cascada de complemento.

En los últimos años se han obtenido pruebas de participación de procesos inflamatorios en la EA por varias vías: epidemiológica, patológica, genética y terapéutica.

La participación del sistema inmune también se ha implicado en la génesis de la EA. Como apoyo de esta posibilidad, una serie de investigadores²⁶ ha demostrado la presencia de anticuerpos anómalos en pacientes con EA. Ellos formularon la

hipótesis de que estos anticuerpos, en lugar de cumplir su papel fisiológico al rechazar agresores externos, podrían atacar a los componentes de la barrera hematoencefálica. Una vez que se altera la integridad de la barrera hematoencefálica, un determinado virus u otras toxinas pueden acceder al cerebro y desencadenar la enfermedad.

La hipótesis neuroinmune de la patogenia de la EA afirma que un trastorno genético heredado o inducido por factores endógenos y/o exógenos daría lugar a una disrupción del citoesqueleto neuronal, y de la arquitectura de las membranas celulares, ocasionando la exposición de epitopos anómalos de membrana que serían reconocidos por la microglía en reposo. Una vez activada ésta, se iniciaría la síntesis de interleucina 1 (IL-1), que dispararía una cascada de episodios neuroinmunes cuyo fin común sería la destrucción de las neuronas, con formación de placas neuríticas en los focos de detritus. Esta hipótesis está basada en el hecho de que se han detectado altos niveles de IL-1 en el tejido cerebral, líquido cerebro espinal (LCE) y suero de los pacientes con EA. En la actualidad puede concluirse que la EA cursa con activación de mecanismos inflamatorios e inmunes.^{27,28}

Hipercolesterolemia

En la EA también se plantea que existe una relación entre deposición amiloide y colesterolemia. Mediante la utilización de un modelo de ratón transgénico de amiloidosis, se demostró que la hipercolesterolemia inducida por la dieta daba como resultado una dramática aceleración de los cambios bioquímicos y neuropatológicos en el ratón transgénico, por otra parte, el ratón hipercolesterolémico mostró marcado incremento en la deposición de amiloide y concentraciones de péptidos beta amiloide (Ab) significativamente mayores en el SNC.²⁹ Otros investigadores también fundamentaron la conexión entre el colesterol elevado y la patología amiloide *in vivo*. En un estudio donde se emplearon ratones marcados con el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA), que expresa la mutación de EA familiar Suiza, el incremento en el colesterol dietético condujo a cambios en los niveles de PPA y Ab en cerebro que correlacionaron negativamente con los niveles de colesterol en suero.³⁰ La reducción en PPA secretada conllevó al procesamiento de PPA amiloidogénica y finalmente una producción de Ab incrementada. Estos resultados demuestran que el procesamiento de PPA y el nivel de péptidos Ab puede ser modulada *in vivo* por la hipercolesterolemia y sustenta las evidencias de que el colesterol juega un papel mecánico en la formación de la placa amiloide.³¹

Estrés oxidativo

Unas de las características comunes en las enfermedades neurodegenerativas son la relación entre el estrés oxidativo (EO) y la apoptosis neuronal. En la fisiopatología de la EA se conoce que el EO desempeña un rol importante. Los radicales libres (RL) en exceso peroxidan la membrana lipídica, oxidan proteínas y como consecuencia dañan la membrana plasmática y las proteínas del citoesqueleto, además de afectar el RNA y DNA nuclear. En el cerebro, el intenso proceso metabólico, las bajas concentraciones de glutatión y catalasa, y el aumento de la proporción de ácidos grasos poli-insaturados condicionan que el tejido cerebral sea muy susceptible al daño oxidativo.^{32, 33}

Estudios realizados *in vivo* e *in vitro* han asociado los depósitos de A β , formación de las placas y acumulación de proteína tau con el desbalance de la homeostasis de los iones metálicos como el zinc y el cobre. La homeostasis de estos iones está severamente desregulada en la EA, fenómeno que afecta el metabolismo de la PPA. La proteína β -amiloide unida a estos metales y una alteración del metabolismo PPA dan lugar a procesos neurotóxicos. A principios de 1990, *Ashley Bush* descubrió que el Zn (II) y Cu (II) inducían agregación de A β , en su ausencia las placas seniles en muestras de tejidos celulares se disolvían. Fue establecido que la combinación de β -amiloide con iones metálicos generan concentraciones incrementadas de peróxido de hidrógeno, originan radicales hidroxilos que ocasionan daño oxidativo en el cerebro.³⁴

Los pacientes con Alzheimer, en comparación a pacientes con otras demencias, poseen concentraciones elevadas de aluminio en plasma. Se ha publicado el hallazgo de aluminosilicatos en las placas seniles y dentro de las neuronas que contienen los ovillos neurofibrilares típicos de la enfermedad. En estudios epidemiológicos se ha relacionado el número de casos de Alzheimer y el contenido de aluminio en el agua que se consumía. Como el aluminio es un metal neurotóxico, podría estar involucrado en el mayor daño oxidativo observado en la enfermedad de Alzheimer, ya que puede estimular -en presencia de hierro- la oxidación de lípidos y proteínas. Por otra parte, el aluminio también estimula a los fagocitos, los cuales generan grandes cantidades de especies reactivas del oxígeno. También se han hallado elevadas concentraciones de lípidos oxidados en el cerebro de ratones intoxicados crónicamente con aluminio. No obstante, el papel del aluminio en la enfermedad de Alzheimer es aún controversial y permanece en el área de las hipótesis.^{35, 36}

Homeostasis del calcio

Otros estudios han demostrado, después de la exposición de células a proteína A β , un deterioro en la homeostasis del calcio, al cual le sigue la oxidación de las bombas de calcio de membranas. El incremento del calcio intracelular conduce a la activación de la óxido nítrico sintasa neuronal (NOS-n) y, consecuentemente, aumenta la concentración del NO intracelular, este reacciona con el anión radical superóxido, proveniente de la cascada del ácido araquidónico (AA), de la mitocondria o de la conversión xantina deshidrogenada a xantina oxidasa, dando lugar al peroxinitrito (ONOO⁻). Este último puede dar lugar a formas transicionales activas con potenciales reactivos comparables al radical hidroxilo. La demostración de la peroxinitración extensiva de proteínas en el cerebro afectado por EA sugiere el papel patológico del ONOO⁻ en esta enfermedad.^{37,38}

El incremento de calcio a su vez activa proteasas como calpaína y fosfolipasa A₂ (PLA₂). La calpaína activada es capaz de degradar el citoesqueleto neuronal y causar la ruptura de la membrana e inhibir el transporte axonal, asociado a la conversión de XD a XO con generación de anión superóxido y H₂O₂.³⁹ La PLA₂ activada promueve la producción de AA, aumenta la liberación de radicales libres aparejado con la peroxidación lipídica y la siguiente formación de eicosanoides.^{40,41}

Disfunción mitocondrial asociada a la EA

La mitocondria constituye uno de los compartimentos celulares más susceptible a sufrir daño oxidativo. En particular, el ADN mitocondrial (ADNmt), por su

proximidad a la cadena de transporte de electrones, la carencia de histonas protectoras y de mecanismos eficientes de reparación es un blanco potencial para el impacto de las especies reactivas derivadas del oxígeno y el nitrógeno. En este sentido, se han observado altos niveles de mutaciones en el ADNmt del lóbulo temporal de pacientes con EA,⁴² que a su vez mostró niveles elevados de daño oxidativo.⁴³ La toxicidad del péptido amiloide involucra directamente a la mitocondria⁴⁴ y su agregación incrementa los niveles intracelulares de Ca²⁺ y de NO en astrositos.⁴⁵

Un metabolismo energético defectuoso y anomalías en la respiración mitocondrial constituyen características del tejido cerebral en pacientes con EA, pero también de sus células periféricas (plaquetas y fibroblastos). En tal sentido, estudios bioquímicos realizados *post-mortem* en cerebros de estos pacientes han brindado evidencias de deficiencias en la actividad de 3 enzimas clave del ciclo de Krebs: piruvato deshidrogenasa, α -cetoglutarato deshidrogenasa.⁴⁶

El defecto mitocondrial que de forma más consistente se reporta en pacientes con la EA, es la disfunción de la enzima citocromo c oxidasa (complejo IV).⁴⁷ La participación de otros complejos de la cadena de transporte de electrones en la patogenia de la EA es aún controversial. La inhibición de la respiración por deficiencias del complejo IV limita la síntesis de ATP e incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno y los niveles citosólicos de Ca²⁺, procesos que conducirían a la muerte neuronal por necrosis o apoptosis.

Por otra parte, la disfunción mitocondrial y el déficit energético resultante impedirá el adecuado aclaramiento de los agregados de proteínas, así como el adecuado funcionamiento de los canales de iones y actividad de las bombas transportadoras, la neurotransmisión y el transporte axonal y dendrítico en la EA.

Se concluyó que tomando en cuenta el número de procesos que interactúan en la patogenia y progresión de la EA (acumulación de beta amiloide y otros derivados de la proteína precursora de amiloide, la disfunción mitocondrial y de neurotransmisores, el estrés oxidativo, la inflamación, los trastornos neuroinmunes y tróficos), parecen ser pasos importantes en los procesos que conducen a la muerte neuronal, por lo que puede ser improbable que un solo proceder terapéutico pueda prevenir o disminuir de forma significativa la progresión de la enfermedad, resulta más efectiva una terapéutica que incluya estrategias paralelas que confieran neuroprotección y eviten la disfunción neuronal y la neurodegeneración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robert PH, Verhey FR, Byrne EJ, Hurt C, De Deyn PP, Nobili F, et al. Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *Eur Psychiatry*. 2005 Nov; 20(7):490-6.
2. Barry R. Alzheimer's Disease. En: *Comprehensive Review of Geriatric Psychiatric J. Cap. 14*. American Association for Geriatric Psychiatry; 1996.p.401-58.
3. Llibre Rodríguez J. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Ann Psych* 1999; (7):1-7.

4. Llibre Rodríguez J, Guerra Hernández MA, Pérez Cruz H, Bayarre Veá H, Samper Noa J. Prevalencia y factores de riesgos de síndrome demencial en adultos mayores del municipio Marianao. *Rev Neurol Esp.* 1999;29(10):912-17.
5. República de Cuba. Sistema de Información Estadístico Nacional (SIEN) de Demografía. Anuario Estadístico 2006.
6. Cummings JL, Vinters HV, Cole GM. Alzheimer's disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology.* 1998;51(Suppl 1):S2-S17.
7. Llibre Rodríguez JJ, Guerra Hernández M. Enfermedad de Alzheimer. Situación actual y estrategias terapéuticas. *Rev Cubana Med.* 1999;38(2):134-42.
8. The 10/66 Dementia Research Group. Methodological issues for Population-based Research into Dementia in Developing Countries. A Position Paper from the 10/66 Dementia Research Group. *Intern J Geriat Psych.* 2000;15:21-30.
9. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science.* 1982;215:1237-9.
10. Selkoe DJ. Biochemistry of altered brain proteins in Alzheimer disease. *Ann Rev Neurosci.* 1989;12:463-90.
11. _____. Normal and abnormal biology of the b-amyloid presursor protein. *Ann Rev Neurosci.* 1994;17:489-517.
12. Ávila J. Tau aggregation into fibrillar polymers: taupathies. *FEBS Lett.* 2000;30:89-92.
13. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science.* 2005;308,1314-8.
14. Ribe EM, Pérez M, Puig B, Gich I, Lim F, Cuadrado M, et al. Accelerated amyloid deposition, neurofibrillary degeneration and neuronal loss in double mutant APP/tau transgenic mice. *Neurobiol Dis.* 2005 Dec;20(3):814-22.
15. Hardy JA, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 2002;297:353-6.
16. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science.* 1982;217:408-14.
17. García AG. Teoría colinérgica del Alzheimer. *JANO.* 2002;62:1104.
18. Greenamyre JT, Maragos WF, Albin RL. Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1988;12:421-30.
19. Zarros ACh, Kalopita KS, Tsakiris ST. Serotonergic impairment and aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2005;65(3):277-86.
20. Fernandez-Novoa L, Cacabelos R. Histamine function in brain disorders. *Behav Brain Res.* 2001 Oct 15;124(2):213-33.

21. López de Munain A. Apo e y enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, López-Pousa S, eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: IM &C; 1998,p.159-68.
22. Gómez. Isla T. La hipótesis amiloide. En: Martínez JM, Pascual LF. *En Alzheimer 2003: ¿Qué hay de nuevo?* Cap. 5. Madrid: Ed. Aula Médica; 2003. p. 74-82.
23. Lovestone S, McLoughlin DM. Protein aggregates and dementia: is there a common toxicity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72(2):152-61(109 pantallas). Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/cgi/content/abstract/72/2/152> . Fecha de acceso: 29 de julio de 2002.
24. Nacmias B, Bagnoli S, Tedde A, Cellini E, Guarnieri BM, Bartoli A, et al. Cystatin C and apoe polymorphisms in Italian Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2006 Jan 9; 392(1-2): 110-3.
25. Huang Y. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurology*. 2006 Jan 24; 66(2 Suppl 1):S79-85.
26. Fillit HM, Kemeny E, Luine V, Weksler ME, Zabriskie JB. Antivascular antibodies in the sera of patients with senile dementia of the Alzheimer's type. *J Gerontol*. 1987 Mar; 42(2):180-4.
27. Cacabelos R, Alvarez XA, Fernandez-Novoa L, Franco A, Mangues R, Pellicer A, et al. Brain interleukin-1 beta in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 Mar; 16(2): 141-51.
28. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloidbeta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse [see comments]. *Nature*. 1999; 400:173-7.
29. Refolo LM, Malester B, LaFrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R, Tint GS, et al. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis*. 2000 Aug; 7(4):321-31. Fe de erratas en: *Neurobiol Dis* 2000 Dec; 7(6 Pt B):690.
30. Howland DS, Trusko SP, Savage MJ, Reaume AG, Lang DM, Hirsch JD, et al. Modulation of secreted beta-amyloid precursor protein and amyloid beta-peptide in brain by cholesterol. *J Biol Chem*. 1998 Jun 26; 273(26):16576-82.
31. Pappolla MA, Smith MA, Bryant-Thomas T, Bazan N, Petanceska S, Perry G, et al. Cholesterol, oxidative stress, and Alzheimer's disease: expanding the horizons of pathogenesis. *Free Radic Biol Med*. 2002 Jul 15; 33(2):173-81.
32. Gary E. Gibson*, Hsueh-Meei Huang. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2005; 26:575-8.
33. Smith MA, Perry G, Richey PL. Oxidative damage in Alzheimer disease. *Nature*. 1996; 382:120-1.
34. Multhaup G, Scheuermann S, Schlicksupp A, Simons A, Strauss M, Kemmling A, et al. Possible mechanisms of APP-mediated oxidative stress in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*. 2002 Jul 1; 33(1):45-51.

35. Rondeau V. A review of epidemiologic studies on aluminum and silica in relation to Alzheimer's disease and associated disorders. *Rev Environ Health*. 2002 Apr-Jun; 17(2): 107-21.
36. Gupta VB, Anitha S, Hegde ML, Zecca L, Garruto RM, Ravid R, et al. Aluminium in Alzheimer's disease: are we still at a crossroad? *Cell Mol Life Sci*. 2005 Jan; 62(2): 143-58.
37. Canzoniero LM, Snider BJ. Calcium in Alzheimer's disease pathogenesis: too much, too little or in the wrong place? *J Alzheimers Dis*. 2005, 8(2): 147-54.
38. Scorziello A, Pellegrini C, Secondo A, Sirabella R, Formisano L, Sibaud L et al. Neuronal NOS activation during oxygen and glucose deprivation triggers cerebellar granule cell death in the later reoxygenation phase. *J Neurosci Res*. 2004; 76(6): 812-21.
39. Linder N, Rapola J, Raivio KO. Cellular expression of xanthine oxidoreductasa protein in normal human tissues. *Lab Invest*. 1999; 79: 967-74.
40. Smith W L. Cyclooxygenases, peroxide tone and the allure of fish oil. *Curr Opin Cell Biol*. 2005; 17: 174-82.
41. Farooqui AA, Ong WY, Lu XR, Halliwell B, Horrocks LA. Neurochemical consequences of kainate-induced toxicity in brain: involvement of arachidonic acid release and prevention of toxicity by phospholipase A(2) inhibitors. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001; 38: 61-78.
42. Corral M, Shoffner J M, Lott MT, Wallace DC. *Mutat. Res*. 1992; 275: 169.
43. Mecocci PU, MacGarvey MF, Beal, *Ann Neurol*. 1994; 36: 747.
44. Yan SD, Stern DM. Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease: role of amyloid-b peptide alcohol dehydrogenase (ABAD). *Int J Exp Pathol*. 2005; 86, 161-71.
45. Sultana R, Perluigi M, Butterfield DA. Redox proteomics identification of oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease brain and in vivo and in vitro models of AD centered around Abeta (1-42). *J Chromatogr*. 2006; 833: 3-11.
46. Bubber P, Haroutunian V, Fisch G, Blass JP, Gibson GE. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: mechanistic implications. *Ann Neurol*. 2005; 57: 695-703.
47. Castellani R, Hirai K, Aliev G, Drew KL, Nunomura A, Takeda A, et al. Role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2002; 70(3): 357-60.

Recibido: 30 de mayo de 2008.

Aprobado: 13 de junio de 2008.

Lic. *Gledys Reynaldo Fernández*. Calle 200 esquina 21, Reparto Atabey, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.