

Mecanismos reparadores neuronales en la enfermedad de Alzheimer

Elena Urdaneta^a, Jaione Barrenetxe^a, Rafael María Melero Fernández de Mera^b y Joaquín Jordán^b

^aLaboratorio de Nutrición y Fisiología. Departamento de Ciencias del Medio Natural. Universidad Pública de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

^bGrupo Neurofarmacología. Departamento de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Castilla-La Mancha. Centro Regional de Investigaciones Biomédicas. Albacete. España.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo de demencia más frecuente y afecta a unos 15 millones de personas en el mundo. A pesar de su alta incidencia, aún no disponemos de un método de diagnóstico claro, eficaz y excluyente para esta afección. En la actualidad éste se realiza con precaución tras la observación de una serie de síntomas, entre los que se encuentran la pérdida de memoria, alteraciones en el lenguaje, etc.

En cuanto al tratamiento de la EA, en los últimos años están adquiriendo importancia otros abordajes de tipo no farmacológicos como es la rehabilitación neuronal. Este tratamiento es un proceso terapéutico altamente individualizado, específicamente desarrollado para resolver las necesidades del paciente y está basado en la plasticidad del cerebro.

De la misma manera, se conoce que la nutrición desempeña un papel muy relevante en el desarrollo de numerosas afecciones, incluidas las enfermedades neurodegenerativas. Son muchas las evidencias que sustentan la idea de la participación del estrés oxidativo en el desarrollo de la EA y en los procesos apoptóticos que se deriven de ella. En este sentido, el consumo de antioxidantes, en la dieta o a través de suplementos dietéticos, parece ser neuroprotector y puede mitigar el declive cognitivo.

Ambas terapias (farmacológica y no farmacológica) comparten los mismos objetivos: retrasar el deterioro, recuperar funciones perdidas o mantenerlas conservadas y mejorar la calidad de vida.

Palabras clave

Dieta. Alzheimer. Neuroprotección. Apoptosis.

Neuronal repair mechanisms in Alzheimer's disease

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia, affecting 15 million persons worldwide. Despite the high incidence of

this disease, a clear and effective diagnostic method specific to AD is lacking. Currently, diagnosis of AD is made with caution, after observation of a series of symptoms that include memory loss and speech alterations, among others.

In the last few years, non-pharmacological approaches, such as neuronal rehabilitation, have become more important in the treatment of AD. This form of treatment is highly individualized, specifically developed to resolve the needs of the patient and are based on cerebral plasticity.

Nutrition plays a major role in the development of numerous diseases included under the heading of neurodegenerative disorders. A large body of evidence supports the role of oxidative stress in the development of AD and in apoptotic processes involved in this disease. Antioxidant intake, whether through the diet or in the form of supplements, seems to confer neuroprotection and could mitigate against cognitive decline.

Both forms of treatment (pharmacological and non-pharmacological) share a common goal: to delay impairment, recover lost function or conserve existing function and improve quality of life.

Key words

Diet. Alzheimer. Neuroprotection. Apoptosis.

INTRODUCCIÓN

Este año se cumple un siglo desde que el Dr. Alzheimer hiciera públicas por primera vez sus observaciones microscópicas sobre las alteraciones patológicas observadas en los cortes histológicos obtenidos del cerebro de una paciente que presentaba alteraciones neurológicas¹. Hoy la conocemos como enfermedad de Alzheimer (EA) y sabemos que es el tipo de demencia más frecuente en la población anciana, que afecta a unos 15 millones de personas en el mundo, con una edad media de inicio posterior a los 60 años, si bien se han descrito casos en pacientes menores de 40 años, y que su incidencia se incrementa con la edad. La duración de la enfermedad es variable y puede oscilar entre 1 y 20 años. Clásicamente se afirma que la duración media en los pacientes jóvenes (50-60 años) es de 6-8 años y en los pacientes mayores (> 60 años) es de 3-5 años. El tiempo medio de supervivencia al diagnóstico depende de factores concomitantes y de la afección asociada (8,1 años en EA y 6,7 en las demencias vasculares)².

Correspondencia: Dra. E. Urdaneta
Dpto. Ciencias del Medio Natural. Universidad Pública de Navarra.
Campus Arrosadía, s/n. 31006 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: elena.urdaneta@unavarra.es

A pesar de su alta incidencia en morbilidad y mortalidad, hoy día carecemos de un método de diagnóstico claro, eficaz y excluyente para esta afección. Esto se debe a que no disponemos de técnicas de laboratorio que confirmen la presencia de la enfermedad. Técnicas como la tomografía por emisión de positrones, la tomografía por emisión de fotones y la resonancia magnética ayudan a entender la evolución de los pacientes, pero en realidad sirven más bien para descartar la presencia de otras enfermedades. Por ejemplo, contribuyen al diagnóstico diferencial de la EA con la demencia vascular³.

Luego, podemos concluir que el posible diagnóstico de la EA se realiza con precaución tras la observación de una serie de síntomas, entre los que se encuentran la pérdida de memoria y alteraciones en el lenguaje; la única confirmación de la enfermedad, post mórtem, es la presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en los cerebros de los enfermos.

Existen evidencias que parecen indicar que en las enfermedades neurodegenerativas, entre las que se encuentra la EA, tiene lugar una disminución en el número de células de determinadas poblaciones neuronales. Así, en la EA se ha descrito una disminución de neuronas colinérgicas en el hipocampo y la amígdala. El desencadenante de estos procesos de muerte celular se desconoce, pero es un hecho contrastado que la adición a cultivos celulares del componente mayoritario de las placas neuríticas, como es el péptido betaamiloide (β -A), tanto 1-40 como 1-42, resulta tóxica. Este hecho ha servido de base a la ampliamente aceptada teoría amiloidogénica⁴.

Los procesos de muerte celular se engloban en dos grandes grupos: necrosis y apoptosis. Los procesos necróticos se relacionan con procesos patológicos agudos, como el ictus y traumas. Bioquímicamente son procesos pasivos, donde la membrana citoplasmática sufre alteraciones bruscas, perdiendo su impermeabilidad y liberando el contenido celular al medio extracelular, con la consecuente activación de procesos inflamatorios. Los procesos apoptóticos⁵ se relacionan con afecciones crónicas como la EA y otras enfermedades neurodegenerativas, como la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. En ellos se requiere un consumo de energía en forma de ATP que se usa, en algunos casos, para sintetizar determinadas proteínas, por lo que también se lo conoce como muerte celular programada. En los procesos apoptóticos las membranas se mantienen impermeables y presentan pequeñas alteraciones morfológicas. Algunos de sus componentes, como la fosfatidilserina, se translocan hacia el exterior y sirven de marcador apoptótico. Esta señal sirve para el reconocimiento de la célula apoptótica y su posterior fagocitosis por células del sistema inmunitario, lo que evita, de este modo, la activación de procesos de inflamación. La degradación del ADN celular es la diferencia más importante entre estos dos procesos. Mientras en los procesos necróticos se lleva a cabo una

degradación aleatoria del ADN, en los procesos apoptóticos la degradación es ordenada, mediada por complejos enzimáticos. Este hecho hace que se puedan poner de manifiesto las células apoptóticas mediante técnicas bioquímicas, como el TUNEL, y su aplicación en cerebros post mórtem de pacientes de la EA muestra una rotura ordenada del ADN.

Se han descrito 3 etapas en los procesos apoptóticos: activación, propagación y ejecución⁶. Esta secuencia de evento ocurre de forma predeterminada e independiente del tipo celular. En la fase de activación, la célula recibe la señal y la transmite a su interior mediante la participación de segundos mensajeros, como el calcio, las especies reactivas del oxígeno (ERO) y los complejos enzimáticos⁷. En la EA se han postulado varias señales como posibles desencadenantes de los procesos apoptóticos, como β -A, glutamato, alteraciones en el microesqueleto ocasionadas por la proteína tau y mutaciones en presenilina (PS), y en algunos modelos se ha postulado la falta de factores de crecimiento.

Sin embargo, el grado de demencia muestra una correlación muy baja con el número de placas de amiloide descritas en el cerebro del paciente con EA⁸, mientras que la densidad de los neurofilamentos sí parece ser reflejo del estado cognitivo⁹. Empero, estudios recientes muestran que la concentración de oligómeros solubles de β -A en cerebros de EA se correlaciona con las alteraciones neurológicas¹⁰.

En los últimos años está adquiriendo importancia otros abordajes no farmacológicos para el tratamiento de la EA. Éste puede también llevarse a cabo, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas, mediante un abordaje farmacológico favorecido por un mayor conocimiento de las rutas celulares y moleculares que son activadas en modelos experimentales de EA. Ambas terapias comparten los mismos objetivos: retrasar el deterioro, recuperar funciones perdidas o mantenerlas conservadas y mejorar la calidad de vida.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Como en otras neuropatologías, la farmacología realiza un doble abordaje, fisiopatológico y etiopatogénico, en la EA.

El abordaje fisiopatológico busca prevenir, retardar o paliar la aparición de la sintomatología propia de la alteración en las concentraciones de neurotransmisores, presentando como objetivo principal el mantenimiento de los valores adecuados de éstos. En la terapéutica de la EA se ha hecho hincapié en la acetilcolina, si bien los valores de otros neurotransmisores se encuentran también alterados¹¹. La farmacología tiene 3 objetivos principales: a) potenciar la síntesis de acetilcolina, con fármacos como lecitina, alfoscerato y la CDP-colina; b)

activar los receptores nicotínicos mediante agonistas como el betanecol, la oxotremonina, la xanomelina y la propia nicotina, y c) inhibir el catabolismo de la acetilcolina, con el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa como la tacrina (ya en desuso), el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina.

El abordaje etiopatológico tiene como objetivo detener los procesos de muerte neuronal y fomentar la recuperación de las poblaciones celulares ya afectadas. Para ello, la farmacología centra sus esfuerzos en el estudio de las rutas celulares y moleculares implicadas en los procesos de apoptosis y de forma especialmente importante en el bloqueo de la activación de alguna de sus tres etapas. Quizá la inhibición de la fase de activación es donde más esfuerzos se han aunado. Así, se han desarrollado fármacos que inhiben las señales extracelulares, como es la unión de un ligando a su receptor; sirva de ejemplo los neurotransmisores excitatorios, y el uso de fármacos como el recientemente introducido memantina. También se han realizado aproximaciones en el bloqueo de la activación de segundos mensajeros, como el Ca^{2+} , las ERO y factores de transcripción.

Los resultados obtenidos en modelos experimentales han llevado a la realización de ensayos clínicos. Así, destacamos los realizados con fármacos antioxidantes, como la vitamina E y la seleginina, que bloquean los efectos deletéreos de las ERO; con fármacos antiinflamatorios, sobre todos aquellos que ejercen su acción por la inhibición selectiva de la ciclooxigenasa 2, como es la indometacina, o los fármacos citoprotectores, como algunos estrógenos y corticoides. Finalmente, en los últimos años y gracias a los conocimientos sobre las vías de síntesis del péptido amiloide, se han comenzado varios ensayos clínicos con fármacos inhibidores de las beta y gamma secretasas, enzimas encargadas de hidrolizar la proteína precursora del amiloide hasta amiloide.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Las terapias no farmacológicas se basan en modelos psicosociales, cuyo objetivo primordial es ayudar al paciente a recuperar el máximo nivel posible de funcionalidad e independencia y a mejorar su calidad de vida general, tanto en el aspecto físico como en los aspectos psicológico y social. La Organización Mundial de la Salud las define como «un proceso activo mediante el cual aquellas discapacidades por lesión o enfermedad consiguen una recuperación completa, y si esta recuperación completa no es posible, reconoce el potencial óptimo físico, mental y social, e integra al paciente en el ambiente más adecuado».

Éstas se basan en el concepto ya introducido por Santiago Ramón y Cajal, que nos adelantaba que «todo hombre puede, por sí solo, ser el escultor de su propio cerebro».

Entre estas terapias se encuentra la neurorrehabilitación. Ésta es un proceso terapéutico estructurado como programa altamente individualizado, específicamente desarrollado para resolver las necesidades del paciente. Está basada en la plasticidad del cerebro, ya que con el ejercicio físico se logra la estimulación de los mecanismos neuroplásticos para lograr la máxima recuperación funcional posible.

REGENERACIÓN NEURONAL

La nueva aportación de la regeneración de las células nerviosas en adultos (neurogénesis del adulto) a través de la estimulación ambiental no farmacológica abre nuevos caminos con insospechadas posibilidades terapéuticas. Varios autores confirman la emigración de células madre desde los ventrículos laterales hasta el bulbo olfatorio, que aumentan la ramificación dendrítica, las neuronas y la neuroglía¹². Son varias las técnicas para modelar respuestas de orientación adecuadas, como la reorientación a la realidad, la remotivación, la terapéutica de refuerzos, la terapéutica de aptitudes, la estimulación sensorial, el reentrenamiento de la memoria o rehabilitación cognitiva, la terapéutica del medio, etc.

La neurorregeneración es un proceso imitador que remedia a la neurogénesis que implica proliferación de células precursoras, diferenciación y supervivencia. En este proceso se ven implicados muchos factores y elementos sobre los que se puede actuar para favorecer la neurorregeneración, como la matriz extracelular y los factores de crecimiento o de transformación.

Formación de matriz extracelular

Esta matriz se relaciona directamente con elementos formes del sistema nervioso y establece interacciones entre ellos sirviendo de vehículo a moléculas difusoras. Esta matriz está formada por diferentes tipos de moléculas, de las que cabe destacar los proteoglicanos (PG), que son glucoproteínas con una estructura común y con azúcares del tipo glucosaminoglucano y con moléculas de condroitinsulfato (CS)¹³. La función fundamental de PG-CS parece estar relacionada con procesos iniciales de formación de sistema nervioso central (SNC), incluida la migración celular, para su posterior desarrollo morfofuncional y formación de conexiones específicas, así como el trofismo inicial de neuronas¹⁴. En el período embrionario la expresión de PG con cadenas CS coincide con aquellas áreas neurales en las que se pierde la capacidad de regeneración. Este hecho ejerce un papel protector en el mantenimiento y consolidación de las conexiones neurales. El proceso de glucosilación de estas proteínas es desconocido y se cree que desempeña un papel modulador en el crecimiento de las neuritas. Por ejemplo, un miembro de esta familia es un receptor proteína tirosina-fosfatasa, llamado RPTPfosfacano, que puede unir GAG, pero también puede unir oligosacáridos Lewis-X¹⁵. Este fosfacano de-

sempaña un papel importante al permitir cambios morfofuncionales en el sistema que transporta y sintetiza oxitocina y vasopresina. Otro PG implicado en procesos de neurorregeneración es el neuroglucano-2 (NG2), que se ha identificado en la superficie de los oligodendrocitos durante el desarrollo cerebral¹⁶. Además, algunas isoformas de APP, como APLP2, cuya disfunción se relaciona con la formación de placas seniles en la EA, llevan asociada una cadena de CS y en este caso esta APP se comportaría como la proteína eje de un PG¹⁷. Otro tipo de proteínas de la matriz extracelular son las lamininas que regulan la viabilidad y función celular. Además la laminina $\alpha 1$ es esencial para la mielinización de los axones y la regeneración del sistema nervioso periférico¹⁸. En algunos experimentos se ha demostrado que la sobreexpresión de PG se correlaciona con fallos en regeneración axonal. Así, tras algún tipo de lesión en el sistema nervioso, como el aplastamiento medular o la sección selectiva del córtex, aumenta la síntesis de hialectanos, tipo de PG¹⁹. En el implante de neuronas del ganglio dorsal en una zona previamente lesionada, se observa que los axones extienden sus neuritas hasta la región rica en PG-CS alrededor de la zona lesionada²⁰. Por todo lo expuesto anteriormente, existe la posibilidad de llevar a cabo varias aproximaciones terapéuticas sobre la ME en los casos en los que se necesite hacer neurorrehabilitación. En primer lugar, se podría inhibir la reacción local de las células gliales; otra opción sería inhibir la síntesis de PG-CS o ejercer un efecto antiagregante sobre componentes del MEC para inhibir la formación de una red tridimensional que facilitará el crecimiento de los axones. Así, por ejemplo, tras lesiones en la vía negroestriada se infunde condroitinasa-ABC que rompe enlaces glucosídicos entre GAG e inhibe la agregación en la MEC. Como resultado se obtiene crecimiento de axones seccionados y reforma de la proyección negroestriatal²¹.

Factores de crecimiento o transformación

La falta o escasez de determinados factores de crecimiento (FC) puede ser causa de procesos neurodegenerativos. El factor de crecimiento nervioso (NGF), la neurotrofina 3 (NT-3) o el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) son miembros de la familia genética de las neurotrofinas, que inducen supervivencia, diferenciación, mantenimiento y reparación de poblaciones neuronales específicas. Posiblemente la ausencia de inducción de los genes causantes de la síntesis de determinadas enzimas antioxidantes, o de determinadas proteínas amortiguadoras de Ca^{2+} , probablemente también influya en el desarrollo de la muerte neuronal. Así, los valores de BDNF están significativamente reducidos en el hipocampo y la corteza parietal de pacientes con EA²². En este sentido, el suministro de determinados FC, como el NGF, la NT-3, el GDNF o el BDNF, podría constituir una terapia protectora en muchas enfermedades neurodegenerativas²³. El NGF ha exhibido un efecto protector sobre neuronas colinérgicas en cultivo, que son las mismas que se comprometen tempranamente en la EA. En la actualidad se están desarrollando fármacos capaces de inducir la síntesis de estos FC. El SR577746A

aumenta la secreción de neurotrofinas y ha mejorado las alteraciones de la memoria, por lo que podría ser un candidato para la prevención de EA²⁴. Por último, una estimulación moderada de los receptores glutamato puede resultar también en un aumento de la síntesis de FC. La ensaculina, una benzopirona que activa los receptores N-metil-D-aspartato, ha mostrado alguna eficacia en animales de experimentación con respecto a parámetros de memoria, así como una tolerancia aceptable en varones humanos²⁵.

La terapia hormonal sustitutiva también se utiliza en pacientes con enfermedades neurodegenerativas. El 17 β -estradiol, además de ejercer sus características acciones hormonales relacionadas con el desarrollo y vida sexual de la mujer, ejerce efectos celulares diversos en el SNC, tanto de la mujer como del varón²⁶. Los estrógenos poseen acciones de carácter neurotrófico y neuroprotector. Estudios retrospectivos han sugerido que el tratamiento estrogénico en mujeres menopáusicas parece reducir en un 40-50% el riesgo de padecer la EA al igual que el 17- β -estradiol redujo los valores plasmáticos del péptido A β 40 en mujeres posmenopáusicas con EA²⁷. No obstante, se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para demostrar la eficacia de la terapia sustitutiva estrogénica en la prevención de la enfermedad. Estudios recientes realizados por investigadores estadounidenses mostraron que una terapia sustitutiva basada en estrógenos administrada durante un año no redujo la progresión de la enfermedad, ni mejoró la función cognitiva global de los pacientes con Alzheimer²⁸.

Células progenitoras

Se ha observado que la eliminación de la capacidad proliferativa de las células progenitoras de oligodendrocitos desempeña un papel muy importante en la regeneración neuronal, así como las metaloproteinasas que son secretadas por células implicadas en la reparación de nervios como las células de Schwann y los macrófagos²⁹. Los oligodendrocitos sufren mucho con el SNC dañado y hay muchos que mueren posteriormente por apoptosis; esto hace que los axones pierdan su habilidad de conductividad y el daño axonal aumenta mucho^{30,31}. Además se ha observado que la proliferación de células progenitoras neuronales adultas está disminuida en el caso de que exista un acortamiento de telómeros³².

NUTRICIÓN EN NEURORREGENERACIÓN

El consumo de antioxidantes, en la dieta o a través de suplementos dietéticos, parece ser neuroprotector y puede mitigar el declive cognitivo. Existe relación entre el estrés oxidativo y las variables emocionales de satisfacción en las personas mayores³³. La ingesta de vitamina E retrasa la progresión de la EA respecto a los pacientes tratados con placebo, lo que apunta a un posible papel protector de los antioxidantes para prevenir el desarrollo de esta enfermedad³⁴.

Son muchas las evidencias que sustentan la idea de la participación de estrés oxidativo en la EA³⁵. El tejido cerebral es especialmente sensible a los radicales libres debido a su alto consumo de oxígeno, abundante contenido de lípidos y relativa escasez de enzimas antioxidantes comparado con otros tejidos. Todo ello se encuentra agravado por el hecho de que las neuronas son células posmitóticas, que no van a dividirse, y gradualmente acumularán el daño oxidativo con el tiempo. En la EA se ha observado un daño oxidativo en lípidos, carbohidratos, proteínas y ADN³⁶. En cerebros de autopsias de pacientes con EA se encuentra aumentada la peroxidación de los lípidos, disminuidos los ácidos grasos poliinsaturados y aumentado el 4-hidroxineno, un aldehído neurotóxico producto de la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados³⁷. Además, se ha encontrado aumento en la oxidación de las proteínas y una disminución marcada en las enzimas sensibles a la oxidación, como la glutamina sintetasa y la creatinasa. También se ha descrito un incremento en la oxidación del ADN, con un aumento especialmente importante de la 8-hidroxi-2-deoxiguanosina. Curiosamente, parte de estos marcadores de oxidación de lípidos y ADN también se han encontrado aumentados en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EA.

Un estudio reciente sugiere que el plan de alimentación podría reducir también el riesgo de la EA en personas mayores, ya que aquellas personas que siguieron la dieta mediterránea³⁸, rica en pescado, frutas y verduras, grasas monosaturadas (como las del aceite de oliva) y bajas en carnes y lácteos, presentaban un riesgo 40% inferior de desarrollar EA que los que consumieron la dieta estadounidense convencional³⁹. Es más, el proyecto LIPIDIET ha comprobado que algunos lípidos aportados por la alimentación pueden ayudar a prevenir la EA. Otros estudios también apuntan que las poblaciones con ingesta alta en calorías y en grasas pueden estar asociadas con un mayor riesgo en padecer la EA si, además, son portadoras del alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E⁴⁰.

Estudios en células en cultivo han puesto de manifiesto que el peróxido de hidrógeno, y no el anión superóxido, es la ERO implicada en los procesos citotóxicos inducidos por β -A. La generación de peróxido de hidrógeno es crucial en la muerte celular inducida por β -A, y ocurre en un estadio muy temprano tras la adición del β -A a cultivos celulares, lo que sitúa a esta ERO como causa, y no consecuencia, de la muerte celular. La reducción de la superóxido dismutasa mitocondrial reduce las placas amiloides en el parénquima cerebral, según estudios en animales transgénicos⁴¹.

Se han realizado diversos estudios nutricionales con agentes antioxidantes⁴² (tabla 1).

En todos estos estudios, se ha demostrado una mejora con una terapia antioxidante de alguna de las funciones cognitivas alteradas en la EA. Los antioxidantes pueden reducir la toxicidad del péptido β -A⁴⁵.

TABLA 1. Estudios nutricionales con agentes antioxidantes

Producto	Duración	Resultados
Vitamina E	2 años	Mejora la cognición
Micronutrientes	6 meses	Mejora el comportamiento
Ginkgo biloba	52 semanas	Mejora la progresión ⁴³
Selegilina	24 semanas	Mejora la cognición
Melatonina	30 semanas	Mejora la función cognitiva y el depósito de placas ⁴⁴

Durante algunos procesos de muerte celular es necesaria la síntesis de novo de proteínas, como los genes de respuesta inmediata (*c-jun* y *c-fos*), *p53*, *c-myc* y la familia de *Bcl-2*⁴⁶.

La restricción dietética influye en enfermedades crónicas y degenerativas, reduciendo su incidencia. Estudios epidemiológicos demuestran que personas con restricción dietética expresan mayores valores de factores neurotróficos en células cerebrales⁴⁷. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito que la falta de ingesta de proteínas durante el período más vulnerable del desarrollo del cerebro puede afectar a procesos biosintéticos del cerebro, como la fosforilación de proteínas de la membrana sináptica, conexiones neuronales o incluso sistemas de neurotransmisores, y podría ser la causa de graves enfermedades⁴⁸.

La deficiencia en metionina afecta a la biosíntesis proteica, no únicamente por la carencia de un aminoácido en las cadenas polipeptídica, sino que también es fundamental para el inicio de la síntesis proteica. Así, la metionina es también necesaria para: a) la formación de s-adenosilmetionina, la cual proporciona grupos metil para la síntesis de epinefrina, fosfatidilcolina, retina, nucleótidos metilados y melatonina; b) la síntesis de glutatión (GSH) el cual, entre otras funciones, sirve como sustrato de detoxificación o antioxidante en las enzimas GSH-S transferasa y GSH-peroxidasa respectivamente, y finalmente c) como mecanismo antioxidante en proteínas, la metionina serviría como antioxidante endógeno debido a su grupo tiol.

El ácido docohexanoico (DHA) es esencial para el desarrollo del cerebro en niños y para el mantenimiento y la funcionalidad de éste en adultos. La inclusión de DHA en la dieta (pescados grasos: salmón, atún) mejora la capacidad de aprendizaje, mientras que las dietas deficientes en DHA están relacionadas con deficiencias de aprendizaje⁴⁹. Valores bajos de DHA en el cerebro se encuentran relacionados con los declives cognitivos durante el envejecimiento y con el desarrollo de EA, ya que la presencia de DHA en la dieta restaura la expresión génica y modula la neurotransmisión alteradas por el desarrollo de la afección⁵⁰. La prevalencia de EA se correlaciona positivamente

te con la ingesta de una dieta hipercalórica rica en grasas y negativamente con el consumo de pescado. Recientemente, se ha postulado que el DHA es un modulador positivo de la vía de señalización Akt e influye en la supervivencia neuronal en EA y en la isquemia cerebral⁵¹.

FUTURO

La patogenia de la EA no se conoce en su totalidad; hay muchas áreas por investigar y en la medida que se entienda más sobre sus mecanismos podrán plantearse nuevas vías de tratamiento. Se ha planteado el diagnóstico precoz, donde tal vez tenga algún papel el conocimiento genético o nuevos marcadores bioquímicos (medida del estado oxidativo, etc.) y el uso de neuroimágenes, como la resonancia magnética. Incluso se ha evaluado la posibilidad de vacunas, dirigidas contra la proteína β -A. Está claro que la dieta también puede modular y proteger las neuronas de forma efectiva contra los procesos implicados en las enfermedades neurodegenerativas. Por ello, para aumentar la vida de nuestro cerebro debemos seguir estrategias dietéticas, farmacológicas y no farmacológicas para conseguir luchar contra estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

- Rikkert MG, Teunisse JP, Vernooij-Dassen M. One hundred years of Alzheimer's disease and the neglected second lesson of Alois Alzheimer on multifactoriality in dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2005; 20:269-72.
- Segura T, Galindo MF, Rallo B, Ceña V, Jordán J. Dianas farmacológicas en las enfermedades neurodegenerativas. *Rev Neurol*. 2003;36:1047-57.
- Cummings JL, Vinters HV, Cole GM. Alzheimer's Disease: Etiology, pathophysiology, cognitive reserve and treatment opportunities. *Neurology*. 1999;518:S2-S17.
- Mayeux R, Sang M. Treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 1999;22:1670-8.
- Jordán J. Apoptosis: muerte celular programada. *OFFARM*. 2003;22:100-6.
- Jordán J. Avances en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. *OFFARM*. 2003;22:102-12.
- Mattson MP, Chan SL. Dysregulation of cellular calcium homeostasis in Alzheimer's disease: bad genes and bad habits. *J Mol Neurosci*. 2001; 17:205-24.
- Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, Mufson EJ. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2006;27:1372-84.
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer Disease's: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297:353-6.
- Oddo S, Vasilevko V, Caccamo A, Kitazawa M, Cribbs DH, LaFerla FM. Reduction of soluble Abeta and tau, but not soluble Abeta alone, ameliorates cognitive decline in transgenic mice with plaques and tangles. *J Biol Chem*. 2006;281:39413-23.
- Akaike A. Preclinical evidence of neuroprotection by cholinesterase inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20:S8-11.
- Erickson MA, Lagnado L, Zozulya S, Neubert TA, Stryer L, Baylor DA. The effect of recombinant recoverin on the photoresponse of truncated rod photoreceptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:6474-9.
- Crespo-Santiago D. La matriz extracelular del sistema nervioso central: los proteoglicanos del tipo condroitin sulfato y la reparación neural. *Rev Neurol*. 2004;38:843-51.
- Morgerstern R, Asher RA, Fawcett JW. Chondroitin sulphate proteoglycans in the CNS injury response. *Prog Brain Res*. 2002;137:313-32.
- Allendoerfer KL, Durairaj A, Matthews GA, Patterson PH. Morphological domains of Lewis-X immunolabeling in the embryonic neural tube are due to developmental regulation of cell surface carbohydrate expression. *Dev Biol*. 1999;211:208-19.
- Nishiyama A. NG2 cells in the brain: a novel glial cell population. *Human Cell*. 2001;14:77-82.
- Salinero O, Moreno MT, Wandosell F. Increasing neurite outgrowth capacity of beta-amyloid precursor protein proteoglycan in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2000;60:87-97.
- Chen ZL, Strickland S. Laminin gamma1 is critical for Schwann cell differentiation, axon myelination, and regeneration in peripheral nerve. *J Cell Biol*. 2003;163:889-99.
- Fitch MT, Silver J. Activated macrophages and the blood-brain barrier: inflammation after CNS injury leads to increases in putative inhibitory molecules. *Exp Neurol*. 1997;148:587-603.
- Davies SJ, Goucher DR, Doller C, Silver J. Robust regeneration of adult sensory axons in degenerating white matter of the adult rat spinal cord. *J Neurosci*. 1999;19:5810-22.
- Akita K, Toda M, Hosoki Y, Inone M, Okoyama M, Yamashina I, et al. Heparan sulphate proteoglycans interact with neurocan and promote neurite outgrowth from cerebellar granule cells. *Biochem J*. 2004;15:1240-53.
- Michalski B, Fahnstock M. Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003;7:148-54.
- Teng FY, Ling BM, Tang BL. Inter- and intracellular interactions of Nogo: new findings and hypothesis. *J Neurochem*. 2004;89:801-6.
- Wolmark Y. Alzheimer's disease - the therapeutic era. *Drug Discov Today*. 1999;4:149-51.
- Martin J. Molecular Basis of the Neurodegenerative Disorders. *N Engl J Med*. 1999;340:1970-80.
- Wise PM. Estrogen therapy: does it help or hurt the adult and aging brain? Insights derived from animal models. *Neuroscience*. 2006;138:831-5.
- Baker LD, Sambamurti K, Craft S, Cherrier M, Raskind MA, Stanczyk FZ, et al. 17beta-estradiol reduces plasma Abeta40 for HRT-naive postmenopausal women with Alzheimer disease: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:239-44.
- Baum LW. Sex, hormones, and Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:736-43.
- Demestre M, Wells GM, Miller KM, Smith KJ, Gregson NA. Characterisation of matrix metalloproteinases and the effects of a broad spectrum inhibitor in peripheral nerve regeneration. *Neuroscience*. 2004;124:767-79.
- Mattson MP, Chan SL, Duan W. Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior. *Physiol Rev*. 2002; 82:637-72.
- Profyris C, Cheema SS, Zang W, Azari MF, Boyle K, Petratos S. Degenerative and regenerative mechanisms governing spinal cord injury. *Neurobiol Dis*. 2004;15:415-36.
- Ferron S, Mira H, Franco S, Bellmunt E, Ramirez C, Farinas I, et al. Telomere shortening and chromosomal instability abrogates proliferation of adult but not embryonic neural stem cell. *Development*. 2004;131: 3915-24.
- Mayoral P, Macías JF, Peinado MA, Santiago JM, López-Novoa JM. Relación entre el estrés oxidativo y los procesos psicológicos y sociales en personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2005;40:285-90.
- Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienios JL, Wilson RS, Aggarwal NT, et al. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:508-14.
- Butterfield DA. Amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. A review. *Free Radic Res*. 2002;36:1307-13.
- Jordán J, Ceña V, Prehn JHM. Mitochondrial control of neuron death and its role in neurodegenerative disorders. *J Physiol Biochem*. 2003;59:129-42.
- Markesbery WR, Kryscio RJ, Lovell MA, Morrow JD. Lipid peroxidation is an early event in the brain in amnesic mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2005;58:730-5.
- Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, et al. Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutr*. 2004;7: 959-63.
- Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006;59:912-21.

40. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2002;59:1258-63.
41. Esposito L, Raber J, Kekoni L, Yan F, Yu CQ, Mucke L. Reduction in mitochondrial SOD modulates Alzheimer's disease-like pathology and accelerates the onset of behavioural changes in human amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci.* 2006;26:5167-79.
42. Zana M, Janka Z, Kalman J. Oxidative stress: a bridge between Down's syndrome and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging.* 2006;28:564-76.
43. Moulton PL, Boyko LN, Fitzpatrick JL, Petros TV. The effect of Ginkgo biloba on memory in healthy male volunteers. *Physiol Behav.* 2001;73:659-65.
44. Liu RY, Zhou JN, Van Heerikhuzie J, Hoffman MA, Swaab DF. Decreased melatonin levels in postmortem CSF in relation with aging, Alzheimer Diseases and APOE-e4/4 genotype. *J Clin Endocrin Metab.* 1999;84:323-27.
45. Veurink G, Fuller SJ, Atwood CS, Martins RN. Genetics, lifestyle and the roles of amyloid beta and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Ann Hum Biol.* 2003;30:639-67.
46. Kretz A, Bahr M, Isenmann S. Excess Bcl-2 increases the intrinsic growth potential of adult CNS neurons in vitro. *Mol Cell Neurosci.* 2004;26:63-74.
47. Levy F. Cancer prevention: epidemiology and perspectives. *Eur J Cancer.* 1999;35:1912-24.
48. Duan W, Guo Z, Mattson MP. Brain-derived neurotrophic factor mediates an excitoprotective effect of dietary restriction in mice. *J Neurochem.* 2001;76:619-26.
49. Minami M, Kimura S, Endo T, Hamaue N, Hirafuji M, Togashi H, et al. Dietary docosahexaenoic acid increases cerebral acetylcholine levels and improves passive avoidance performance in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997;58:1123-9.
50. Farooqui AA, Horrocks LA. Plasmalogens, phospholipase A2, and docosahexaenoic acid turnover in brain tissue. *J Mol Neurosci.* 2001;16:263-72.
51. Akbar M, Calderon F, Wen Z, Kim HY. Docosahexaenoic acid: A positive modulator of Akt signaling in neuronal survival. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:10858-63.