

Algunas consideraciones terapéuticas de la enfermedad de Alzheimer

Dra. Himara Mohamad López

Las estrategias terapéuticas de la enfermedad de Alzheimer (EA) han evolucionado en relación con los importantes avances de los conocimientos bioquímicos, genéticos y de biología molecular de las causas y mecanismos de esta enfermedad. Entre las primeras drogas utilizadas se encuentran aquellas cuya finalidad es la restitución de la función de algunos sistemas de neurotransmisión afectados en la enfermedad, especialmente del sistema colinérgico. Otros enfoques terapéuticos surgieron de observaciones epidemiológicas de asociaciones entre el consumo de algunas drogas y el menor riesgo de padecer EA, tal es el caso de los antiinflamatorios no esteroides (AINES), estrógenos, antioxidantes y drogas hipocolesterolémicas. Más recientemente, y como consecuencia de los estudios sobre la patogenia de EA, la terapéutica, por lo menos a nivel experimental, se ha ido enfocando a disminuir los depósitos cerebrales del amiloide β ($A\beta$, péptido involucrado en la etiopatogenia de la EA, según la hipótesis amiloide) bien sea inhibiendo su producción, aumentando su depuración cerebral o impidiendo su agregación (1). En esta misma línea, los resultados de algunos ensayos en humanos están en progreso (2).

Entre los tratamientos de la EA se incluyen: drogas dirigidas al restablecimiento de la función colinérgica y de otros sistemas de neurotransmisión, agentes antiinflamatorios, estrógenos, antioxidantes, estatinas e inhibición de la producción o de la acumulación de $A\beta$.

Drogas dirigidas al restablecimiento de la función colinérgica y de otros sistemas de neurotransmisión.

El estudio de los neurotransmisores afectados en la EA ha recibido en las últimas décadas una gran atención, ya que el intento de restablecer las funciones de los neurotransmisores afectados constituye, hasta el presente, una de las estrategias terapéuticas más asequibles. Sobre la base de los hallazgos de una deficiencia colinérgica en EA y de la correlación entre la misma y el grado de severidad del déficit cognoscitivo y del empeoramiento de la memoria, una de las estrategias terapéuticas utilizadas en EA ha tenido como objetivo aumentar la función colinérgica cerebral (3-7). Para tal fin, se han utilizado:

1. Precursores de la síntesis de la acetilcolina.

La acetilcolina (Ac) se sintetiza mediante la reacción catalizada por la colino acetil transferasa (CAT) (E.C. 2.3.1.6) entre una molécula de acetil-CoA y otra de colina. Los precursores de la Ac ensayados en la terapia de EA han sido la colina administrada como tal o como fosfatidilcolina. Estos precursores son bien tolerados pero no han mostrado eficacia terapéutica.

2. Inhibidores de la acetilcolinesterasa.

La mayoría de las drogas utilizadas en la EA

Cátedra de Bioquímica, Instituto de Medicina Experimental.
Escuela de Medicina "Luis Razetti", Facultad de Medicina,
Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.
Mohamadh24@hotmail.com

pretenden aumentar los niveles cerebrales de Ac al inhibir su degradación, principalmente por bloquear la acetilcolinesterasa (AcE, EC. 3.1.1.7, acetilcolina acil hidrolasa). En efecto, la tacrina (tetrahidroaminoacridina) primer fármaco aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la EA es una acridina que inhibe la AcE. Esta droga estabiliza las funciones cognitivas en los pacientes con EA, en una manera dependiente de la dosis (6); sin embargo, su uso está limitado porque tiene efectos colaterales muy importantes, entre ellos toxicidad hepática.

Se han desarrollado drogas menos tóxicas que conforman la «segunda generación de inhibidores de la AcE» tales como la heptilfisostigmina, metrifonato y huperzina, donepezilo, rivastigmina, metrifonato, galantamina y otros (7). De estas drogas, el donepezilo provocó una mejoría clínica en paciente con cuadros leves a moderados de la EA y la dosis más alta retardó de la progresión de la enfermedad (8,9).

3. Agonistas de receptores colinérgicos.

La actividad de los inhibidores de la AcE y de drogas que aumentan la liberación de la Ac depende del estado del sistema colinérgico del cerebro anterior y por tanto tienen menor eficacia a medida que la enfermedad avanza. En contraste, los receptores muscarínicos posinápticos en la neocorteza y el hipocampo, son poco afectados en el transcurso de la enfermedad por lo que se ha utilizado agonistas de estos receptores para restablecer la función colinérgica en la EA (10).

Aunque la utilidad clínica de los agonistas muscarínicos ensayados no está aún demostrada y revelan varias desventajas como por ej., efectos secundarios parasimpáticos, estos agonistas parecen ser efectivos, sobre las causas subyacentes de la EA tal como la acumulación de A β (11).

En general, la administración de drogas colinérgicas, con la excepción de algunos informes que reportan efectos benéficos moderados de los inhibidores de la AcE, no han producido una mejoría importante de la sintomatología del paciente con EA (12). Esto puede atribuirse, en gran parte, a la heterogeneidad de neurotransmisores afectados en la EA y al hecho de que el éxito de estos tratamientos depende del estado de los blancos posinápticos, en otras palabras, depende del grado de deterioro de las estructuras telencefálicas.

En los pacientes con la EA además del déficit colinérgico, varios neurotransmisores están afectados entre ellos la 5-hidroxitriptamina (5-HT), la noradrenalina (NA), la dopamina (DA) y la posibilidad de que los mismos tengan efectos sinérgicos sobre las alteraciones cognitivas es de gran importancia práctica en la terapéutica y en la evaluación de drogas potenciales para desórdenes cognitivos asociadas al envejecimiento y EA (13). Modelos experimentales que incluyan la lesión de varios sistemas afectados en la EA, entre ellos el colinérgico, noradrenérgico y serotoninérgico parecen ser más acertados al evaluar un nuevo agente terapéutico.

En primates y roedores ha sido demostrada la capacidad que tienen agonistas de receptores 5-HT₄ y antagonistas de receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₃ de contrarrestar el déficit en la realización de tareas de aprendizaje espacial provocado por la administración de escopolamina o por la lesión del fornix, la cual provoca la interrupción de la vía colinérgica que parte de la banda diagonal hacia el hipocampo (14-18). Basándose en estos hallazgos ha sido sugerida la posible utilidad de drogas que actúan sobre estos receptores en el tratamiento de alteraciones de la memoria asociada con la pérdida de inervación colinérgica del hipocampo (16,17,19).

Agentes antiinflamatorios

Basándose en la baja prevalencia de EA en pacientes con artritis reumatoide que reciben terapia con antiinflamatorios, ha sido planteado que el uso prolongado de estas drogas, incluyendo los AINES, tiene un efecto protector en el desarrollo de esta enfermedad (20). En apoyo a este planteamiento, en los estudios clínicos que se han realizado se ha observado que pacientes con la EA que toman drogas antiinflamatorias realizan mejor los exámenes neuropsicológicos (6).

Las drogas antiinflamatorias pueden interferir con la activación de las microglías, liberación de las citoquinas y con la respuesta de la fase aguda que ocurren en la maduración de la placa senil. Al respecto, estudios en animales experimentales, han demostrado la habilidad de la indometacina, de atenuar la respuesta microglial provocada por la infusión intracerebroventricular de A β (21).

Estrógenos

Los estudios epidemiológicos han encontrado que la prevalencia de EA después de los 65 años es dos a tres veces mayor en las mujeres que en los hombres, sugiriendo diferencia de sexo en el riesgo de EA. Estos estudios también indican que las mujeres posmenopáusicas que recibieron terapia con estrógenos tuvieron menor incidencia de EA (22).

Ha sido propuesto que los estrógenos afectan los procesos patogénicos de EA por sus efectos moduladores en algunos procesos tales como la actividad colinérgica, la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro y el metabolismo del A β (23).

La administración de estrógenos a animales experimentales, aumentó el ácido ribonucleico mensajero (RNAm) para CAT en el núcleo basal magnocelular y el septum medial, la actividad CAT y la liberación de Ac en el hipocampo y la corteza (24). Sobre la base de estos hallazgos, se ha especulado que la administración de estrógenos mejoraría la función de los núcleos colinérgicos afectados en los pacientes con la EA y podría reducir el riesgo y la severidad de la demencia en las mujeres posmenopáusicas.

Estudios *in vitro* han demostrado que el 17 β estradiol y el tripéptido glutatión (GSH) tuvieron una interacción sinérgica en contra de la toxicidad inducida por A β (25). No obstante, las dosis de estradiol utilizadas fueron superiores a sus niveles fisiológicos, por lo que las posibles implicaciones clínicas deben ser analizadas con cautela (26).

Antioxidantes

El planteamiento de que en la EA, como en otras enfermedades degenerativas, hay un aumento de radicales libres, ha llevado a sugerir el uso de antioxidantes como la vitamina E, vitamina C y β carotenos como agentes terapéuticos de esta enfermedad.

Estudios en animales experimentales respaldan el posible papel protector de los antioxidantes así por ej., la administración de los antioxidantes idebenona y tocoferol revirtió el déficit de aprendizaje y de memoria producido por la infusión intracerebroventricular de A β en las ratas (27).

Estatinas

La asociación entre colesterol y EA, derivó de

estudios epidemiológicos que mostraron una prevalencia menor de esta enfermedad en personas que tomaban estatinas, drogas inhibitoras de la hidroximetilglutaril CoA (HMG-CoA) reductasa, la enzima reguladora de la síntesis del colesterol (28). El descubrimiento de que drogas como las estatinas, pueden reducir la producción de A β es particularmente importante, debido a que estas drogas son ya disponibles clínicamente y son medicinas seguras con pocos efectos secundarios (29).

Inhibición de la producción o de la acumulación de amiloide β

Una de las estrategias más prometedoras en el tratamiento de la EA persigue prevenir, detener o retardar la formación o acumulación de placas de A β (30).

La administración crónica de péptido sintético A β a ratones transgénicos PDPPA, una cepa mutante que expresa en exceso PPA β , la proteína precursora de A β , disminuyó el número de placas y los niveles cerebrales de A β en comparación con ratones no tratados. Asociado a este efecto se observó una activación astrocítica y microglial local y la presencia de anticuerpos séricos anti-A β , consecuencias de una respuesta inmune contra A β (31).

La administración periférica de anticuerpos anti-A β pudo reproducir los efectos de la inmunización activa. Así, la administración periférica del anticuerpo monoclonal m266, que no atraviesa la barrera hematoencefálica, a ratones PDPPA redujo la acumulación cerebral de A β e incrementó 1 000 veces sus niveles en plasma. Los autores proponen que la administración parenteral de este anticuerpo, al secuestrar la fracción de A β del plasma, puede alterar el equilibrio entre el compartimento central y el periférico, facilitando el eflujo de A β de cerebro a plasma (32-34).

La administración de anticuerpos anti-A β a humanos y a ratones C57BL/6 provocó una reacción autoinmune que resultó en una encefalomiелitis inflamatoria (2,35). Esta desventaja es superada por gelsolin un agente con alta afinidad por A β pero que no desencadena la respuesta inmune y, aparentemente, al secuestrarlo en el plasma es capaz de reducir la cantidad de este péptido en el cerebro (34).

Otros blancos terapéuticos en EA son las enzimas responsables de la producción de A β (BACE como la β secretasa y las presenilinas o gamma secretasa) (36,37). Además, en el contexto de la hipótesis tau

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

de la EA, las quinasas de las proteínas tau son potenciales blancos terapéuticos (38,39).

REFERENCIAS

1. Selkoe D, Schenk D. Alzheimer's disease: Molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:545-584.
2. Munch G, Robinson S. Alzheimer's vaccine: A cure as dangerous as the disease? *J Neural Transm* 2002;109:537-539.
3. Herrmann N. Cognitive pharmacotherapy of Alzheimer's disease and other dementias. *Can J Psychiatry* 2002;47:715-722.
4. Iversen L. Approaches to cholinergic therapy in Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 1993;93:423-427.
5. Roberts F, Lazareno S. Cholinergic treatments for Alzheimer's disease. *Biochemical Soc Trans* 1989;17:76-79.
6. López-Pousa S, Serra-Mestres J. Tratamiento médico de la enfermedad de Alzheimer. En: Edipharma, editores. *Membrana neuronal y patología cerebral*. Barcelona (España): Editorial Sorpama S.A.; 2000.p.1054-1060.
7. Yamada K, Ren X, Nabeshima T. Perspectives of pharmacotherapy in Alzheimer's disease. *Jpn J Pharmacol* 1999;80:9-14.
8. Dooley M, Lamb H. Donepezil: A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2000;16:199-226.
9. Wimo A, Winblad B, Engedal K, Soinen H, Verhey F, Waldemar G, et al. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: Results of a 1-year, double-blind, randomized trial. *Dement Geriatr Disord* 2003;15:44-54.
10. Davis R, Raby C, Callahan M, Lipinski W, Schwarz R, Dudley D, et al. Subtype selective muscarinic agonists. Potential therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 1993;93:439-446.
11. Messer W. Cholinergic agonists and the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem* 2002;2:353-358.
12. Trinh N, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA* 2003;289:210-216.
13. Mohamad, H. Interacción de la acetilcolina con otros neurotransmisores en la enfermedad de Alzheimer. *Gac Méd Caracas* 2003;111:11-16.
14. Matsumoto M, Togashi H, Mori K, Ueno K, Ohashi S, Kojima T, et al. Evidence for involvement of central 5-HT₄ receptors in cholinergic function associated with cognitive processes: Behavioral, electrophysiological, and neurochemical studies. *J Pharm Exp Ther* 2001;296:676-682.
15. Carli M, Balducci C, Millan M, Bonalumi P, Samanin R. S15535, a benzodioxopiperazine acting as presynaptic agonist and postsynaptic 5-HT_{1A} antagonist, prevents the impairment of spatial learning caused by intrahippocampal scopolamine. *Br J Pharmacol* 1999;128:1207-1214.
16. Schechter L, Dawson L, Harder J. The potential utility of 5-HT_{1A} receptor antagonists in the treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2002;8:139-145.
17. Harder J, Maclean C, Alder J, Francis P, Ridley R. The 5-HT_{1A} antagonist, WAY 100635, ameliorates the cognitive impairment induced by fornix transection in the marmoset. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;127:245-254.
18. Barnes J, Costall B, Coughlan J, Domeneq A, Gerrard P, Kelly M, et al. The effects of ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, on cognition in rodents and primates. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;35:955-962.
19. Lezoualc'h F, Robert S. The serotonin 5-HT₄ receptor and the amyloid precursor protein processing. *Exp Gerontol* 2003;38:159-166.
20. Andersen S, Launer L, Ott A, Breteln M, Hofman A. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology* 1995;4:1441-1445.
21. Netland E, Newton J, Majoch R, Tate B. Indomethacin reverses the microglial response to amyloid β -protein. *Neurobiol Aging* 1998;19:201-204.
22. Henderson V. The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;48(Suppl 7):27-35.
23. Green P, Simpkins J. Estrogens and estrogen-like non-feminizing compounds. Their role in prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2000;924:93-98.
24. Gibbs R, Aggarwal P. Estrogen and basal forebrain cholinergic neurons: Implications for brain aging and Alzheimer's disease-related cognitive decline. *Horm Behav* 1998;34:98-111.
25. Gridley K, Green P, Simpkins J. A novel, synergistic interaction between 17 beta-estradiol and glutathione in the protection of neurons against beta-amyloid 25-35-induced toxicity in vitro. *Mol Pharmacol* 1998;54:874.

26. Maccioni R, Muñoz J, Brabeito L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch Med Res* 2001;32:367-381.
27. Yamada K, Tanaka T, Han D, Senzaki K, Kameyama T, Nabeshima T. Protective effects of idebenone and α -tocopherol on β -amyloid-(1-42) induced learning and memory deficits in rats: Implications of oxidative stress in β -amyloid-induced neurotoxicity in vitro. *Eur J Neurosci* 1999;11:83-90.
28. Wolozin B. A fluid connection: Cholesterol and A β . *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:5371-5373.
29. Yanagisawa K. Cholesterol and pathological processes in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2002;70:361-366.
30. Wolfe M. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:859-866.
31. Weiner H, Lemere C, Maron R, Spooner E, Grenfell T, Mori C, et al. Nasal administration of amyloid-beta peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000;48:567-579.
32. DeMattos R, Bales K, Dodart J, Paul S, Holtzman D. Peripheral anti- β antibody alters CNS and plasma A β clearance and decreases brain A β burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:8850-8855.
33. Lee V. A β immunization: Moving A β peptide from brain to blood. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:8931-8932.
34. Matsuoka Y, Saito M, LaFrancois J, Saito M, Gaynor K, Olm V, et al. Novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease by peripheral administration of agents with an affinity to Beta-amyloid. *J Neurosci* 2003;23:29-33.
35. Furlan R, Brambilla E, Sanvito F, Roccatagliata L, Olivieri S, Bergami A, et al. Vaccination with amyloid-beta peptide induces autoimmune encephalomyelitis in C57/BL6 mice. *Brain* 2003;126:285-291.
36. Roggo S. Inhibition of BACE, a promising approach to Alzheimer's disease therapy. *Curr Top Med Chem* 2002;2:359-370.
37. Citron M. Beta-secretase as a target for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2002;70:373-379.
38. Lau L, Schachter J, Seymour P, Sanner M. Tau protein phosphorylation target in Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem* 2002;2:395-415.
39. Cutler N, Sramek J. Review of the next generation of Alzheimer's disease therapeutics: Challenges for drug development. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:27-57.

Investigación de la inocuidad e inmunogenicidad de una vacuna anticolérica oral inactivada desarrollada en Viet Nam.

Objetivo. Comparar una vacuna anticolérica producida a nivel local con otra vacuna comercial.

Métodos. Mediante dos ensayos llevados a cabo en Viet Nam se procedió a comparar los efectos de regímenes de dos dosis de una vacuna (local) anticolérica oral inactivada de células enteras de tipo bivalente contra las cepas 01 y 0139 (biv-WC) con los de otra vacuna (comercial) anticolérica oral inactivada de células enteras de tipo monovalente basada en la subunidad B recombinante (anti-01) (rBS-WC). El primer ensayo se distribuyó aleatoriamente a 144 adultos para que recibieran ya fuese biv-WC con o sin tampón, rBS-WC con tampón, o placebo sin tampón. En el segundo se designó aleatoriamente a 103 niños de 1 a 12 años para que recibieran ya fuera biv-WC sin tampón, rBS-WC con tampón o placebo sin tampón.

Resultados. Ninguno de los elementos tuvo efectos secundarios importantes. En los adultos, aproximadamente un 60 % de los receptores de cualquiera de las vacunas mostró como mínimo una cuadruplicación de la producción de anticuerpos vibriocidas anti 01 en suero, y un 40 % de los receptores de la biv-WC no se vieron afectadas por la recepción del tampón. Las respuestas vibriocidas, tanto anti 01 (un 90 % en cada grupo) como anti 0139 (68 % en el grupo tratado con biv-WC), fueron más frecuentes en los niños que en los adultos.

Conclusión. La vacuna biv-WC es segura e inmunogénica, se puede administrar sin tampón, y puede inducir respuestas inmunitarias robustas incluso en los niños, que presentan un mayor riesgo de cólera endémico.

(Tomado del Boletín de la OMS 2002; 80(1):8).