

ASPECTOS MOLECULARES DEL ENVEJECIMIENTO NORMAL Y PATOLÓGICO

Dr. Ricardo Bianchi
Dr. Fernando Nanfaro
Cátedra Bioquímica

INTRODUCCIÓN.

La enfermedad de Alzheimer (E.A.) como entidad clínica surgió a partir de los estudios histopatológicos del médico alemán Alois Alzheimer realizados en una mujer de 51 años en 1906 que falleció 4 años después de la evolución de la enfermedad con un cuadro demencial. El síndrome acusó: pérdida de memoria, desorientación temporoespacial y deterioro cognoscitivo progresivo.

Utilizando impregnación argentina se demostró por primera vez la presencia de los ovillos neurofibrilares, degeneración neurofibrilar (DNF) o bien marañas neurofibrilares.

En realidad los trabajos de Bloq y Marinesco son (1892) los primeros que informan que cualquier estado demencial que presente placas seniles y DNF se diagnostican como EA independientemente de la edad. (Arias, 1999) También se hace evidente cierta tendencia por afectar a mujeres con mayor frecuencia que a hombres por encima de los 65 años de edad.

Es un mal que crece y que ha afectado o afectará a gran parte de la población local, regional y mundial. Tanto es así que la gran mayoría de los fondos asignados para investigación básica y aplicada en el mundo tienen que ver con el tratamiento de estas patologías neurodegenerativas.

Es conocido que la EA no es el único causal de demencias, pues éstas pueden asociarse a padecimientos cerebro-vasculares y con varios padecimientos neurodegenerativos y metabólicos.

Se las puede clasificar en demencias asociadas a enfermedades neurodegenerativas: como por ejemplo Parkinson, de los cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, Huntinton, degeneraciones corticales y subcorticales, ataxias espinocerebrales I,III,VI, , Esclerosis amiotrófica y Hallervorden Spats.

En el marco de las Demencias metabólicas se destacan las siguientes enfermedades Wilson, peroxisomas, lipoproteínas, lipidosis y leucodistrofia metacromática.

Dentro de las demencias asociadas con enfermedades cerebrovasculares se encuentran los infartos cerebrales múltiples, la atrofia cortical granular, el estado lacunar con infartos quísticos y la enfermedad de Binswanger. (Arias, 1999).

Los criterios de la clasificación de las demencias pueden obtenerse del DSM III-R, DSM IV, ICD- 10 con un mínimo de 6 meses para certificar diagnóstico.(DSM IV).

La finalidad del presente trabajo se centra principalmente en mostrar la actualización de algunos aspectos moleculares y bioquímicos del envejecimiento normal y patológico y en este último aspecto los adelantos en la biología celular y molecular de la enfermedad de Alzheimer.

NEUROBIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO NORMAL Y PATOLÓGICO Y SU RELACION CON LA NEUROTRANSMISIÓN

Una de las alteraciones más generalizadas en el envejecimiento es la de la memoria y la disyunción cognitiva. En relación a esto se han podido realizar estudios en base a modelos animales que han podido ser comparados, jamás extrapolados a las alteraciones en humanos. Estos modelos identificados a partir de los modelos animales de Katts han permitido no sólo el estudio de las funciones cognitivas sino también de diversas patologías conductuales como: los modelos animales de depresión y ansiedad, síndrome general de adaptación al estrés y aprendizaje-olvido, modelos de agresividad territorial ofensiva y defensiva y diversas situaciones de tipo inescapables. (Leonard, 1998).

En otros casos las lesiones farmacológicas o quirúrgicas de áreas discretas del cerebro han permitido también aproximar algunas conclusiones respecto al funcionamiento cerebral adulto joven normal y patológico y el cerebro envejecido normal y patológico. Estos estudios permiten comparar las relaciones entre diversos sistemas de neurotransmisión que se ven afectados con observaciones morfológicas, estudio de receptores, estudio de proteínas alteradas del citoesqueleto que a fin de cuentas guardan una muy estrecha relación con los desórdenes mnésicos y cognoscitivos.

Existen algunos factores constantes para la adquisición de una percepción sensorial memorizada (400ms). Esto es muy variable de una especie a otra y se habla de memoria a corto plazo y a largo plazo (20 seg)..(Meunier,1992) Esto ha podido ser cuantificado mediante la utilización de varias escalas: Weschler, palabras de Ray, test verbal de California o el test de aprendizaje de Grober y Buschke). (Meunier, 1992).

Historialmente se habla de la localización histológica de la memoria y se hace referencia al circuito: HIPOCAMPO-MAMILO-TÁLAMO-CINGULAR, relacionando las 4 siguientes estructuras: hipocampo, cuerpos mamilares, tálamo y gyrus cinguli. Se ha demostrado que las lesiones de las arterias cerebrales que inervan el hipocampo pueden inducir amnesia.

Las relaciones entre estructuras, sistemas de neurotransmisión, funciones cognitivas, estudios de biología celular y molecular de estructuras proteicas alteradas servirán de base y modelo para el uso de la farmacología clínica experimental.

De todos los sistemas sin ninguna duda el más estudiado y comprometido es el sistema colinérgico. El análisis de los cerebros de pacientes con E.A. dan prueba de un disfuncionamiento colinérgico central. Se observan diferentes tipos de lesiones: DNF, Neurofibrilas, ovillos neurofibrilares o bien marañas neurofibrilares, placas seniles o bien la instauración de ciertas proteínas precursoras de amiloide (APP) que favorecerán la génesis de la proteína beta amiloide que caracteriza estas patologías neurodegenerativas.

Es de hacer notar que en el cerebro del anciano sano también se identifican estas estructuras (a partir de los 50 años) pero es la abundancia de las lesiones lo que diferencia lo patológico de lo normal, localizadas específicamente en las estructuras colinérgicas del núcleo basal de Meynert, corteza cerebral y el hipocampo.(Braak, 1 994, Corain, 1993, Gandy,1 994)

En humanos el estudio de la disfunción del sistema colinérgico se basa en varios abordajes:

- 1) Utilización de antagonistas colinérgicos. (Escopolamina provoca amnesias a corto plazo aparentemente relacionado a los fenómenos de hipersensibilidad de los receptores).
- 2) Utilización de agonistas colinérgicos contra los trastornos cognitivos que no es concluyente.
- 3) Utilización de inhibidores de la Acetilcolinesterasa, que disminuyen la velocidad de degradación del Nt en la hendidura sináptica y aumenta su eficacia temporal y espacial. (Se utiliza fisoestigmina con resultados contradictorios ligado a las dosis. Las dosis pequeñas no tienen efecto, las dosis intermedias (0,01 mg/kg) aumentan los resultados cognitivos).

A nivel experimental, en primates la utilización de dosis semejantes no pudieron ser evaluadas porque además modifican la transmisión neuromuscular y el mono no puede cumplir con las respuestas motrices.

En general la neurobiología del envejecimiento debería relacionarse con las modificaciones estructurales, anatomofuncionales y fundamentalmente con los mecanismos moleculares que contribuirán, no sólo a la comprensión de la enfermedad en sí, sino en las probables pruebas terapéuticas en el uso de los inhibidores de acetilcolinesterasa. Es reconocido a esta enzima su papel en la degradación de la acetilcolina. Un estudio futuro podrá centrarse en el estudio de aceleradores de las enzimas de síntesis de modo de asegurar una mayor proporción del Nt acetilcolina en la membrana post sináptica.

Se pretende estudiar en profundidad los cambios en las funciones cognitivas y los observados en los diferentes sistemas de neurotransmisión. Estos estudios pueden tener interés en términos de gerontología experimental pero presentan además, un interés práctico porque la alteración de estos sistemas se relacionan directamente con la interpretación de la mayor parte de los tratamientos clínicos. Es de hacer notar que recientemente ha salido al mercado un producto que se denomina "Galantamina" y que ha sido autorizado por la FDA en los Estados Unidos en Mayo del 2001. Este compuesto ha sido aislado de una especie vegetal que se denomina "Galantamus Wormorii" o bien de otra especie fitógena, "Galantamus Nivalis" (Nivalina) y es considerado un inhibidor selectivo y competitivo de la Acetilcolinesterasa actuando sobre receptores nicotínicos. (Lanpley, 2001, Imbimbo,2001, Maelicke, 2001, Ferris,2001).

La mayoría de los sistemas de neurotransmisión, sus enzimas de degradación y de síntesis, la tasa de neurotransmisores, las relaciones entre un neurotransmisor y otro y la velocidad de recaptación muestran disminuciones significativas con la edad. Todas estas modificaciones se hacen evidentes en las neuronas presinápticas. Se ha demostrado que en el envejecimiento normal el número y los sitios de localización de los receptores postsinápticos no se ven alterados o están ligeramente incrementados. En términos generales se podría establecer que la viscosidad comportamental del anciano se relaciona directamente con las modificaciones de los diversos sistemas de neurotransmisión. Durante el envejecimiento normal la síntesis y liberación de Ach disminuyen. Con el tiempo se confirma una disminución de la síntesis y liberación de NA que es casi imperceptible antes de los 60 años, Se modifican los receptores alfa y beta posiblemente por la pérdida de acoplamiento entre receptores y proteínas G. Sin embargo la administración de agonistas alfa2 (clonidina en animales) produce respuesta electrofisiológica más importante en la rata vieja que en la adulta. Se habla, en este caso de sobrevida selectiva de los receptores alfa2 durante el envejecimiento.

El sistema dopamina (DA) es también alterado en el envejecimiento. Se detectan disminución en la actividad de las enzimas de síntesis como tirosina hidroxilasa (TH) y de las tasas de DA y su metabolito, el ácido homovanílico. Los receptores dopaminérgicos sufren modificaciones no homogéneas. El número de receptores D1 y D2 disminuye pero también existe una pérdida importante de acoplamiento entre los receptores D1 y la proteína G. La enzima de degradación de DA, la monoaminooxidasa B (MAO B) incrementa su actividad. Con respecto al sistema serotoninérgico, existe una disminución de los niveles de serotonina y de sus metabolitos cerebrales.

EJE HIPOTÁLAMO HIPOFISO ADRENAL: ENVEJECIMIENTO Y ESTRÉS

A largo de la evolución todos los organismos sufren una serie de cambios fisiológicos y psicológicos dependiendo de diferentes tipos de agentes estresógenos, pudiendo estos agentes provocar profundos efectos en el proceso de maduración, desarrollo y envejecimiento. (Selye, 1976).

En los mamíferos el efecto de estresores sobre el envejecimiento y enfermedad es extremadamente complejo y compromete los diversos sistemas neuroendocrinos e inmunológicos. (Blalock, 1989).

Ciertos tipos de estrés como por ejemplo, restricción calórica pueden reducir el riesgo de enfermedades como así también algún tipo de estrés psicosocial produce efectos adversos. (Selye, 1950, 1956 y 1974).

Se ha llegado a conocer en profundidad las regiones específicas de los sistemas neuroanatómicos y sus conexiones con las rutas neuroendócrinas y los neuropeptidos y hormonas involucradas en el control y respuestas frente al envejecimiento y estrés. Algunos consideran el envejecimiento como un tipo moderado, progresivo e inexorable de estrés. (Chrousos, 1992).

Algunas regiones cerebrales relacionadas directamente con el aprendizaje y la memoria y las emociones juegan un rol preponderante en los mecanismos evolutivos del envejecimiento, como así también, las sinapsis monoaminérgicas y glutamatérgicas desempeñan roles fundamentales frente a las diferentes respuestas neuroendócrinas.

Dentro de los neuropeptidos involucrados en la respuesta del envejecimiento y estrés, la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) se presenta como un componente esencial en la regulación de la respuesta al miedo y a la ansiedad.

Estos neuropeptidos son los responsables de la activación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, el cual es crítico para la movilización de reservas energéticas y respuestas inmunológicas. (Valentino, 1993).

A nivel cerebral, por ejemplo el envejecimiento y estrés pueden contribuir a la generación de diferentes procesos motivando desbalances en el metabolismo energético celular y en la homeostásis de iones, específicamente el calcio, modificando las estructuras de los canales a nivel del hipocampo y disminuyendo la actividad de la adenilato ciclasa dependiente de calcio inhibiendo así los efectos neuroprotectores. (Yamamoto, 1999).

Existen considerables evidencias en que el impacto de la edad y el estrés pueden ocasionar acciones patológicas por mutaciones específicas relacionando edad con desórdenes neurológicos y neuroendocrinos, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer. (Pedersen, 2001)

La relación entre edad estrés y desórdenes efectivos ha sido estudiada por diferentes grupos a lo largo de muchos años. Una gran cantidad de acontecimientos estresantes se suceden como consecuencia del proceso de envejecimiento. La mayoría de los individuos envejecidos muestran cambios relacionados con el funcionamiento del eje HPA. Estos cambios en la sensibilidad del HPA demuestran pequeños efectos clínicos en los sujetos sanos pero adquieren mayor significación en presencia de desórdenes efectivos. Se ha demostrado que el estrés es el más importante predictor de depresión en el sujeto añoso. (Blake, 2001).

Se piensa que en varones no sólo estaría involucrado el eje HPA con una disminución gradual significativa de dehidroepiandrosterona (DHEA) y de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), sino también una modificación importante del eje hipotálamo-hipofiso-testicular con bajos niveles séricos de testosterona (T) y altos niveles séricos de hormona luteinizante (LH) y de folículo estimulante (FSH) y además una modificación significativa del eje hormona del crecimiento (GH) / factor 1 de crecimiento tipo insulina (IGF1I) mostrando una disminución en la producción hormonal concomitante con la semejanza de la deficiencia de GH en adultos. (Herman, M. 2001).

En el caso de enfermedades neurodegenerativas como E.A. se ha medido la capacidad de respuesta del HPA frente al estrés de punción lumbar. Los sujetos normales muestran un elevado nivel de cortisol y de ACTH frente a una importante disminución de los mismos en los pacientes que padecen EA. Estos picos de elevación en ACTH y cortisol difieren entre los pacientes varones y

mujeres, mostrando éstas últimas un elevado y progresivo incremento en las hormonas estudiadas. (Petrie, E.C. 1999)

Estudios postmortem en cerebros afectados con EA muestran la importancia de los factores neurotróficos en la génesis de las enfermedades neurodegenerativas. Estos factores son responsables del mantenimiento de la función neuronal y de la identidad estructural en el cerebro adulto. Por esta razón se han investigado los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y de la neurotrofina-3 (NT-3), observándose un incremento significativo en la concentración de BDNF en hipocampo y en la corteza parietal. Un correlato negativo se estableció entre los niveles de NT-3 y edad en hipocampo y putamen en sujetos controles al igual que BDNF en la corteza frontal. Estos resultados proveen evidencias que bajo condiciones de neurodegeneración progresiva el cerebro estimula la producción de ciertos factores neurotróficos como un posible mecanismo de compensación. (Durany, 2001).

A nivel experimental se ha demostrado, en ratas añosas (30 meses) no estresadas un marcado incremento en la liberación de ACTH y una disminución significativa de la proopiomelanocortina (POMC) y del receptor 1 de corticotrofina (CRH-R1) mRNAs.

La respuesta aguda a corticosterona (CRT) se muestra incrementada en las ratas añosas, sin embargo la respuesta a restricción o hipoxia no se observa afectada. La exposición al estrés crónico incremento diferencialmente la actividad del HPA en animales añosos marcado por un notable incremento de CRH en los núcleos paraventriculares y de la POMC. Los niveles de ACTH plasmáticos, POMC hipofisarios y la expresión de CRH-R1 MRNA en las ratas de mediana edad (15meses) fueron intermedios a los valores encontrados en animales jóvenes (3 meses) y los añosos.

Los animales de mediana edad respondieron al estrés crónico con un desproporcionado incremento en CRH MRNA seguido de un incremento en la secreción de CRT.

Estos resultados sugieren un progresivo incremento en la participación y secreción del HPA conforme se incrementa la edad concluyendo con una marcada hiperrespuesta al estrés agudo o crónico en la senescencia.(Herman, 2000).

Es conocido el hecho de que el incremento del eje HPA se manifiesta por una elevación en los niveles de cortisol en los pacientes que padecen EA incrementando el riesgo de degeneración neuronal. La presencia de los alelos APOE-epsilon-4 incrementa la posibilidad de contraer la enfermedad.

El incremento en la concentración de cortisol en la deficiencia de APOE sugiere que el genotipo de APOE podría influir directamente en la concentración de cortisol. Elevados niveles en la concentración de cortisol en LCR se asociaron con un incremento en la frecuencia del alelo APOE-4 y una disminución en la frecuencia del APOE-2 en sujetos que padecen EA en relación a los controles. (Peskind, 2001).

El estudio de la incorporación de la glándula pineal ha sido tema de interés actualmente de modo que al sistema de ejes hipotálamo-hipofiso-adrenal debe sumarse la participación del órgano pineal como el reloj biológico encargado de la ritmicidad endógena que eventualmente puede ser modificada en el sujeto añoso y en las patologías neurodegenerativas asociadas con la edad.

Ferrari (2000) estudia la secreción de cortisol, hormona del crecimiento (GH) y melatonina (MLT) en jóvenes y viejos sanos y los compara con pacientes con EA. Paralelamente se realizó la evaluación inmunológica a través de los linfocitos con actividad citotóxica (NKCC) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y de interferon gamma liberado después de la administración de interleuquina-2 (IL-2) en dosis de 100 U/ml. Se realizó además un análisis morfométrico de hipocampo y del lóbulo temporal. La activación del eje HPA y la disminución de los niveles de GH y MLT nocturnos fue asociada con la actividad normal de NKCC y de TNF alfa/INF gamma en sujetos viejos sanos, mientras que los pacientes con EA los mismos cambios neuroendócrinos ocurrieron con niveles anormales de NKCC y alteraciones en TNF-alfa/INF-gamma. Estos correlatos se asociaron a la equiparación de los niveles nocturnos de GH y MLT y con un incremento relativo de cortisol.

En conclusión la alteración inmunoendócrina encontrada en la EA fue asociada con una marcada reducción del volumen cerebral en hipocampo y en el lóbulo temporal.

Se han evaluado en forma simultánea los ritmos circadianos de MLT plasmática, ACTH, cortisol séricos y DHEA como indicadores de cambios neuroendócrinos que ocurren en el cerebro añoso normal y patológico.

Se ha observado un emparejamiento selectivo en la secreción de MLT nocturna en los sujetos añosos, variando significativamente con la edad y con la severidad de la demencia. Se observó un significativo incremento de los niveles de cortisol sérico durante la tarde y la noche en los sujetos añosos pero se observó particularmente incrementado en los dementes, cuando se comparan éstos con los controles jóvenes. Cuando se comparan las demencias vasculares con los

pacientes con EA, éstos exhiben una elevada concentración de cortisol a lo largo de las 24 horas. Los niveles séricos de DHEA fueron bajos en los sujetos añosos. En el caso de los pacientes con EA la disminución fue aún más notoria al comparar estos resultados con los sujetos jóvenes.

Como conclusión se podría inferir que la evolución de la edad afecta numerosas funciones neuroendócrinas y su ritmicidad endógena, relacionándose directamente con las consecuencias clínicas. Se ha demostrado que en la EA estos cambios se observan significativamente incrementados. (Ferrari, 2000- Umegaki,2000, Magri 2000, Ferrari,2001).

ESTRÉS OXIDATIVO Y DEMENCIAS

Estudios recientes han demostrado el papel que juega el estrés oxidativo en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas y particularmente en la EA. Los estudios se centran principalmente en la importancia biológica de las apolipoproteínas (apo). Las más importantes desde el punto de vista clínico son las apo A-1, B-48, B-100, C-II, E y apo a. Las apo A son las principales proteínas en HDL (lipoproteínas de alta densidad), que también poseen apo C y E. Apo B-48 se encuentra en los quilomicrones, apo B-100 en VLDL, IDL y LDL (Lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de densidad intermedia y lipoproteínas de baja densidad respectivamente).

Apo B-48 y B-100 son codificadas por el mismo gen, a partir del cual se sintetizan dos proteínas por un método muy particular, la Apo B-48 es idéntica a poco menos de la mitad inicial (48%) de la molécula de apo B-100. En el plasma se produce la cesión de apo C y E de lipoproteínas HDL a quilomicrones y VLDL. Apo A, B-48 y B-100 permanecen en sus partículas de origen y en consecuencia no se intercambian. Cumplen funciones importantes en la biosíntesis y remodelación de partículas lipoproteicas. Apo A-1 es necesaria para la síntesis y secreción de HDL. Todas se sintetizan en el hígado a excepción de la B-48 que lo hace a nivel intestinal.

Algunas apolipoproteínas actúan como cofactores o activadores de enzimas comprometidas en el metabolismo de lipoproteínas. De particular importancia es la apo C-11, activadora de lipoprotein lipasa (LPL) y de Apo A-1 que estimula la actividad de lecitina-colesterol-acil-transferasa (LCAT).

Otras de los papeles críticos de las apolipoproteínas es actuar como ligandos de receptores celulares. (Genest, 1999 Griffin, 1995).

Apo E han sido localizadas en las placas seniles amiloides, en la degeneración neurofibrilar y en la red vascular de cerebros con EA postnorten. Las lipoproteínas del sistema nervioso central (SNC), específicamente las que se asocian con apoe son reconocidas por jugar un papel fundamental en muchas funciones celulares cerebrales, por ejemplo como mediadores del transporte intercelular de lípidos, promover el crecimiento neurítico, mantenimiento de la homeostásis del colesterol cerebral y reacondicionamiento de los lípidos de las membranas durante un procesos de injuria o estrés. (Ignatius,1986,1987; Holtzman,1995, Fagan-Niven, 1996, Poirier, 1993; Beffert, 1 998).

Las lipoproteínas del líquido cefalorraquídeo (LCR) son consideradas como de alta densidad (HDL) y tienen diferente composición en lípidos cuando se las compara con las del sistema circulatorio (Pitas, 1987 a y b).

Las lipoproteínas liberadas de los astrocitos contienen elevados niveles de fosfolípidos y colesterol pero bajos niveles de triglicéridos y ésteres de colesterol (LaDu 1998). Se ha demostrado que la liberación de LP de los astrocitos son tomadas por las neuronas a través de receptores que median procesos endocíticos (Fagan, 1996).

La mayoría de los trabajos precedentes indicarían la posibilidad de que el estrés oxidativo involucra la oxidación de las lipoproteínas y este fenómeno acelera la progresión de la enfermedad. En estudios recientes se ha observado la facilidad de oxidación de las LDL provocando un consecuente incremento del estrés y de la muerte celular por apoptosis. Es de hacer notar que la oxidación de LDL también compromete al fenómeno de diferenciación celular, inflamación y citotoxicidad en células neuronales embriogénicas. Por otro lado el elevado contenido de ácidos grasos polinsaturados y de fosfolípidos de las membranas del cerebro hace que éstas sean muy susceptibles al estrés oxidativo.

De esta manera se establece la hipótesis de que la oxidación exagerada de LP genera una serie de productos intermedios que son internalizados por el tejido neuronal y glial incrementándose la citotoxicidad e induciendo la muerte neuronal.(Draczynska,1998; Keller, 1999; Sun, 1976 y Bassett, 1999)

Por otro lado la proteína beta amiloide (A-beta) que se acumula deriva de un precursor de proteína beta amiloide (APP).Esta última es una proteína transmembrana presente en las células neuronales y gliales del cerebro. La acumulación de A-Beta, especialmente sus formas agregadas, son conocidas como una de los principales causales de efectos citotóxicos que exacerban el estrés oxidativo cerebral. (Mattson, 1 998).

Finalmente el uso de antioxidantes como la vitamina E podrían ser utilizadas para el mejoramiento del daño oxidativo propio de la EA. (Behl,1999). Compuestos polifenólicos del tipo flavonoide (resveratrol), el cual se comporta como una molécula anfipática es capaz de disminuir el daño oxidativo en el citosol como en las membranas. Estas moléculas son efectivas en el barrido de radicales libres promoviendo la posibilidad de formas estructurales estables. En el sistema periférico resveratrol se muestra como un inhibidor selectivo de la oxidación de LDL previniendo la citotoxicidad de LDL modificada (Frankel, 1993). En estudios en cultivo con la cepa celular PC12, resveratrol se mostró como un efectivo protector ante la injuria de butil-hidroperóxidos (Chanvitayapongs, 1997).

Este compuesto también puede inhibir la activación del factor NF-kappa B/AP-1 y la muerte celular inducida por la oxidación de la LP. (Mattson, 1998).

En el presente trabajo se han desarrollado solo algunos de los aspectos moleculares de este flagelo que afectará a un gran porcentaje de las personas añosas que cada vez se incrementa con el devenir del tiempo.

Los estudios se han localizado en la importante participación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal con una óptica integradora, intentando mostrar la complejidad del cuadro clínico y sus implicancias neuroendócrinas.

Otros de los aspectos tratados fue la participación del estrés oxidativo, principalmente la oxidación exagerada de LP como causa principal, pero no excluyente de este tipo de enfermedades neurodegenerativas

Estas consideraciones podrían ser tenidas en cuenta sobre todo a la hora de probar la terapia farmacológica en la búsqueda de nuevos tratamientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS – (Por orden de aparición en el texto).

1. Arias, Clorinda. En: "Enfermedades neurodegenerativas" Mecanismos celulares y moleculares Cap.X. Pag 133. Ed. Fondo de cultura Económica. México (1999).
2. Manual de Diagnóstico y Estadística de trastornos mentales. IV Edición. Ed: Toray-Masson.(1997).
3. Leonard, Brian E. En: " Antidepressant Therapy at the dawn of the third millennium. Ed.: Mike Briley y Stuart Montgomery Animal models of depression. Cap 6 pag 87. (1998).

4. Meunier,J.M., Shvaloff A. En: "Neurotransmisores, Bases neurobiológicas y farmacológicas. Cap 19. Pag 229. Ed, Polemos. (1994).
5. Meunier,J.M. Shvaloff A. En "Neurotransmisores, Bases neurobiológicas y farmacológicas. Cap 7. Pag 94. Ed. Polemos.(1994).
6. Braak, H y Braak,E. "Pathology of Alzheimer's disease". En: D.B. Calne. Neurodegenerative diseases Filadelfia, Saunders. Pag. 585 - 613. (1994)
7. Corain,B., Iqbal,K., Nicolini,M., Winbland,B.,Wisnieswski,H.y Zatta, P. "Alzheimer Disease: Advances in Clinical and Basic Research, Ontario. John Wiley.(1993).
8. Gandy,S., Caporaso,G., Buxbaum,J., Frangione, B. y Greengard, P. "APP processing, A-beta amiloidogénesis, and the pathogenesis of Alzheimer's disease". Neurobiol. Aging. 15: 253-256. (1994).
9. Lampley-Dallas V.T. Medication for the treatment of Alzheimer's disease. J.Okla.State. Med.Assoc. 94(8). 347-349 (2001).
10. Imbimbo, B.P. Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. CNS Drugs 15(5):375-390(2001).
11. Maelicke, A. The pharmacological rationale for treating vascular dementia with galantamine.(Reminyl).Int.J.Clin.Pract.Suppl.120: 24-28 (2001).
12. -Ferris,S.H. Switching previous therapies for Alzheimer's disease to galantamine. J.Clin.Ther.23: A3-A7(2001).
13. -Selye,H. Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. Can.Med.Assoc. J. 115.- 53-56.(1976).
14. -Blalock,J.E. A molecular basis for bidireccional communication between the immune and neuroendocrine systems. Physiol.Rev. 69: 1-32. (1989).
15. Selye,H.The physiology and pathology of exposure to stress. Acta Montreal.(1950).
16. Selye,H. The stress of life. Mc Graw-HW. New York.(1956).
17. Selye,H. Stress and health and disease. Butterworth Press.Boston.(1974).
18. Chrousos,G.P., Gold,P.W.The concepts of stress and stress system disorders. JAMA 267: 1244-1252.(1992).
19. Valentino,R.J.,Foote,S.L.,Page,M.E.The locus ceruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. Ann.N.Y. Acad.Sci. 697: 173-188 (1993).
20. Yamarnoto,M.,Ozawa,H.,Saito,T.Impaired phosphorylation of cyclic AMP response element binding protein in the hippocampus of dementia of the Alzheimer's type. Brain Res. 824: 300-303(1999).

21. Pedersen,W.A.,Wan,R. y Mattson,M.P. Impact of aging on stress-responsive neuroendocrine systems. *Mechanisms of ageing and Development*. 122.(9) 963-983 (2001).
22. Blake,L.M. Aging, stress, and affective disorders. *Semin. Clin. Neuropsychiatry*.6 (1): 27-31. (2001).
23. -Hermann,M., Berger,P. Hormonal changes in aging men: a therapeutic indication? *Exp.Gerontol*. 36(7). 1075-1082 (2001).
24. -Petric,E.C.,Wilkinson,C.W.,Murray,S.,Jensen,C.,Peskind,E.R.y Raskind,M.A. Effects of Alzheimer's disease and gender on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to lwnbar puncture stress *Psychoneuroendocrinology* 2(4): 385-395(1999).
25. -Durany,N. Brain- derived neurotrophyc factor and neurotrophin-3 levelsin Alzheimer's disease brains. *Wordl.J.Biol.Psychiatry*.P012 -01.2,1S-260S -(2001)
26. -Peskind,E.R.,Wilkinson,C.W.,Petric,E.C.,Schellemborg,G.D, Raskind, M.A. Increase CSF cortisol in AD is a function of APOE genotype. *Neurology*. 56(8):1094-1098 (2001).
27. Ferrari,E.,Fioravanti,M.,Magri,F.,Solerte,S.B. Variability of interactions between neuroendocrine and immunological functions in physiological aging and demencia of the Alzheimer's type. *Ann.N.Y. Acad.Sci*. 917- 582-596. (2000).
28. Ferrari,E.,Arcaini,A.,Gomati,R.,Petanconi,L.,Cravello,L., Fioravanti,M. Solerte,S.B., Magri,F. Pineal and pituitary-adrenocortical function in physiological aging and in senile dementia. *Exp.Gerontol*.35-.1239-1250. (2000).
29. Umegaki,H., Ikari,H., Nakahata,H., Endo,H., Susuky,Y.,Ogawa,O., Nakamura,A.Yamamoto,T,Iguchi,A. Plasma cortisol levels in elderly female subjects with Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study *Brain Res*.881(2).241-243.(2000).
30. Magri,F.,Terenzi,F.,Ricciardi,T.,Fioravanti,M.,Solerte,S.B.,Stabile,M. Balza,G., Gandini,C.,Villa, M.,Ferrari,E. Association between in adrenal secretion and cerebral morphometric correlates in nornal aging and senile dementia. *Dement.Geriatrie Cogn.Disord*. 11(2): 90-99(2001).
31. Ferrari,E.,Cravello,L.,Muzzoni,B.,Casarotti,D.,Paltro,M., Solerte,S.B.,Fioravanti,M.,Cuzzoni,G.,Pontiggia,B.,Magri,F. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary- adrenal axis: pathophysiological correlates. *EurJ.Endocrinol*.144(4): 319-329.(2001).
32. Genest,J.,Marcip.M.,Denis,M. y Yu,L. High density lipoproteins in health and disease. *Journal and Investigative Medicine*. 47: 31-42(1999).

33. Griffin,B.A. Low density lipoprotein heterogeneity. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*. 9: 687- 705(1995).
34. Ignatius,M.J.,GebickerHaerterP.J.,Skenej.H.,Schilling,J.W., Weisgraber,K.H. y Shooter,E.M. Expression of apolipoprotein E during nerve degeneration and regeneration. *Proc.Nati.Acad.Sel*.83: 1125-1129(1986).
35. Ignatius,M.J., Shooter,E.M.,Pitas,R.E. y Mahley,R.W. Lipoprotein uptake by neuronal growth cones in vitro. *Science* 236: 959-962 (1987).
36. Holzan,D.M., Pitas,R.E., Nathan,B.,Mahely,R.W.,Bu,G.y Schwartz,A.L. LRP mediates apolipoprotein E- dependent neurite outgrowth in a CNS-derived neuronal cell line. *Proc.Nati.Acad.Sci*. 92: 9480-9484.(1995).
37. Fagan-Niven,A.,Bu,G.,Sun,Y.,Daugherty,A. y Holtzman,D.M. ApoE-containing HDL promotes neurites outgrwth and is a ligand for the low density lipoprotein receptor-related protein (LRP). *J.Biol.Chem*. 271: 30121-30125(1996).
38. Poirier,J.,Baccichet,A.,DeaD. y Gauthier,S. Cholesterol synthesis and lipoprotein reuptake during synaptic remodeling in hippocampus in adult rats. *Neuroscience*. 55: 81-90 (1993).
39. Baffer,U.,Danik,M.,Krzywkowski,P.,Ramassaamy, C.,Berrada,F. y Poirier,J. The neurobiology of apolipoproteines and their receptora in the CNS and Alzheimer's discase. *Brain Res.Rev*. 27: 119-142 (1998).
40. Pitas,R.E.,Boyles,J.K.,Lee,S.H.,Foss,D y Mahley. Astrocytes synthesizeapolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E-containing lipoprotein. *Blochim.Blophys.Acta*. 917: 148-161.(1987a).
41. Pitas,R.E.,Boyles,J.K.,Lee,S.H.,Hui,D., y Weisgraber,K.H. Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. *J. Biol. Chem*.262: 14352-14360.(1987b).
42. Ladu,M.J.,Gilligan,S.M.,Lukens,J.R.,CabanaV.J.,Reardon, C.A.,Van Eldik,L.J. y HoltzinaanD.M. Nascent astrocytes particles differ from lipoproteins in CSF. *J.Neurochem*.70: 2070-2081.(1998).
43. Draczynska-Lusiak,B.,Chen Y.M.y Sun,A.Y. Oxidized lipoproteins activate NF/kB binding activity and apoptosis in Pc 12 cells. *Neuro.Report*. 9- 527-532.(1998a)
44. -Draczynska-Lusiak,B.,Doung,A.y Sun,A.Y. Oxidized lipoproteins may play a role in neuronal cell death in Alzheimer's disease. *Mol. Chem.Neurophat*.33-139-148.(1998b).

45. Keiler, J.N., Hanni, K.B., Gabbita, S.P., Friebe, V., Mattson, M.P. y Kindy, M.S. Oxidized lipoproteins increase reactive oxygen species formation in microglia and astrocytes cell lines. *Brain Res.* 830: 10-15 (1999).
46. Sun, A.Y., Chen, Y.M. y Lusiak, B. The protective action of resveratrol on apoptotic cell death induced by oxidized lipoproteins. In *Biological oxidants and Antioxidants: Molecular mechanism and Health Effect.* (L. Packard, ed). AOCS Press. 40: 210-222. (1998).
47. Bassett, C.N., Neely, m.D., Sidell, K.R., Markesbery, W.R., Swift, L. L. y Montine T.J. Cerebrospinal fluid lipoproteins are more vulnerable to oxidation in Alzheimer's disease and are neurotoxic when oxidized in vivo. *Lipids* 34. 1273-1280 (1999).
48. Mattson, M.P. y Pedersen, W.A. Effects of amyloid precursor protein derivatives and oxidative stress on nasal forebrain cholinergic systems in Alzheimer's disease. *Int. J. Dev. Neurosci.* 16: 737-753 (1998).
49. Behl, C. Alzheimer's disease and oxidative stress: implication for novel therapeutic approaches. *Progr. Neurobiology.* 57: 301-323. (1999a).
50. Frankei, E.N., Waterhouse, A.L. y Kinsella, J.E. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by resveratrol. *Lancet.* 341.1103-1104. (1993).
51. -Chanvitayapongs, S., Draczynska-Lusiak, B. y Sun, A.Y. Amelioration of oxidative stress by antioxidants and resveratrol in PC12 cells *Neuro. Report. S:* 1499-1502. (1997).
52. -Mattson, M.P. Free radicals, calcium, and synaptic plasticity-cell death continuum: emerging roles of the transcription factor NF/ κ B. *Int. Rev. Neurobiology.* 42 103-168. (1998).