

Nuevas alternativas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Potencialidad de los factores neurotróficos

Luna-Muñoz José,* Fuentes Patricio,[†] Hernández-Chan Nancy,[‡] Martínez-Fong Daniel,[§] Zamudio Sergio,^{||} De la Cruz Fidel,[¶] Meraz Marco,** Mena Raúl^{††}

RESUMEN

Ante el desconocimiento de las causas directas o indirectas del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA) en los adultos mayores, el tratamiento de los pacientes se ha visto limitado a un pequeño grupo de fármacos que sirven más bien para mejorar la pérdida de la memoria en las etapas clínicas más tempranas del padecimiento; sin embargo, ninguna de estas drogas tienen efecto sobre la evolución de la EA, ya que no tienen acción alguna en la masiva y progresiva pérdida de las neuronas causada por la acumulación de las placas neuríticas constituidas por depósitos de fibrillas del péptido amiloide β y las marañas neurofibrilares en el citoplasma de las neuronas afectadas. Estas estructuras representan acumulaciones masivas de polímeros insolubles formados por la proteína tau. En este trabajo se revisan los diferentes tratamientos farmacológicos que actualmente se utilizan más comúnmente en los casos de la EA incluyendo los anticolinesterásicos y las hormonas. Además, se describen las actividades de algunos factores neurotróficos que han sido contemplados como potenciales alternativas en el tratamiento de la EA. En particular se describe a la cerebrolisina, una preparación de péptidos, que ha sido utilizada exitosamente en Europa y Asia como una alternativa para el tratamiento de la EA. Se incluye una descripción de las investigaciones básicas que han sido realizadas con la cerebrolisina en animales de experimentación.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, proteína tau, cerebrolisina.

New alternatives for the treatment of the disease of Alzheimer. Potentiality of the neurotrophic factors

ABSTRACT

To date, although several risks factors have been defined to be involved in the development of Alzheimer's disease (AD) in the elderly. Its cause remains unknown. Because of this, the treatment of patients affected by AD has been limited to a small group of drugs whose effects are usually observed at early stages of the clinical deterioration. Nevertheless, none of these drugs have impact in the evolution of the disease, as they cannot delay or control the massive neuronal loss due to the accumulation of neuritic plaques and tangles in the brain. These structures represent dense accumulations of polymers constituted by β amyloid and tau, respectively. In the present work, we reviewed the different pharmacological treatments available to AD patients, including those inhibiting the Acetyl-cholinesterases, and hormones. The potential effects of some neurotrophic factors are also described. In particular, we emphasize in the use of cerebrolysin, which is composed by a mixture of brain peptides, which has been successfully used in Europe and Asia in the treatment of mild and severe AD cases. Cerebrolysin has proved effects on the evolution of AD and therefore a promising alternative for the treatment of such a disease. This review also includes a brief description of the bulk of scientific data based upon in vivo studies evidencing the molecular mechanisms of cerebrolysin effects.

Key words: Alzheimer's disease, tau protein, cerebrolysin.

INTRODUCCIÓN

La demencia es causa principal de discapacidad en la edad avanzada, transformándose en uno de los principales problemas de salud pública en el mundo debido al inevitable incremento de su prevalencia y a la enorme magnitud de las repercusiones psicosociales y económicas en pacientes, familiares y sistemas de salud encargados de

su atención.¹ Como se ha establecido, la más frecuente causa de demencia continúa siendo la enfermedad de Alzheimer.² Este proceso neurodegenerativo se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria y por el deterioro de las funciones cognitivas.³ Hasta el día de hoy no se ha logrado determinar completamente el proceso etiopatogénico global de la enfermedad, aunque se ha definido que su causa es multifactorial, lo cual implica una

* Dr. en Ciencias de la UAM, adjunto del Depto. de FB y N del CINVESTAV-IPN y posdoctorado del Depto. Fisiología, ENCB del IPN.

† Especialista en Neurología, Facultad de Medicina de Universidad de Chile. Médico adjunto Hospital de la misma institución.

‡ M. en C. INCB. UNAM-Juriquilla. Estudiante de doctorado del Depto. FB y N del CINVESTAV-IPN.

§ Dr. en Ciencias de FByN del CINVESTAV-IPN, Prof. titular del mismo.

|| Dr. en Ciencias del Depto. Fisiología, ENCB del IPN, Investigador del mismo.

¶ Dr. en Ciencias del Depto. FB y N del CINVESTAV-IPN, Investigador del Depto. de Fisiología, ENCB del IPN.

** Dr. en Ciencias del Depto. de Biología Celular del CINVESTAV-IPN. Investigador Depto. Biomedicina Molecular, CINVESTAV. México DF.

†† Médico Cirujano de la UADY, Dr. en Ciencias en Biología Celular, CINVESTAV-IPN. Investigador 3-C del Depto. FByN del CINVESTAV-IPN.

interacción entre factores de susceptibilidad genética, diversos factores medioambientales y de estilo de vida, y el envejecimiento. No obstante, la degeneración de las neuronas y las áreas cerebrales afectadas siempre siguen el mismo patrón, lo que sugiere que, el entendimiento de las bases moleculares de este proceso neurodegenerativo podría ofrecer una alternativa para el abordaje terapéutico de la EA. Histopatológicamente la EA se caracteriza por la acumulación masiva de estructuras patológicas, diseminadas en toda la corteza cerebral y el hipocampo, llamadas placas neuríticas (PN) y marañas neurofibrilares (MNF).^{4,6} Ambas lesiones representan depósitos masivos de filamentos insolubles. En las PN los polímeros están formados por el péptido amiloide β , mientras que las MNF constituidas principalmente por la proteína tau.^{7,8} Las MNF inicialmente son intracelulares de las neuronas afectadas y culminan en el espacio extracelular (Figura 1A). La acumulación de los depósitos de amiloide β en las PN son extracelulares (Figura 1B).^{9,10} La presencia y densidad de las PN y las MNF correlacionan con la gravedad de la demencia en la EA.^{4,5}

Debido a la complejidad multifactorial de los mecanismos patogénicos no se ha logrado disponer de un tratamiento curativo de la enfermedad de Alzheimer, constituyendo la opciones terapéuticas presentes respuestas esencialmente sintomáticas y focalizadas en eventos específicos y tardíos de la patogenia, como la optimización y modulación de la neurotransmisión colinérgica y glutamatérgica, en atención a que estas dos moléculas forman parte de sistemas neurales relacionados con las funciones de memoria y aprendizaje. El objetivo del presente artículo es revisar la evidencia científica básica y clínica disponible que permitiría considerar a la emergente terapia con factores neurotróficos como una alternativa terapéutica diferente y complementaria en procesos demenciales neurodegenerativos como la EA.

El tratamiento farmacológico actual de la EA

Los anticolinesterásicos (AChEI), que inhiben la degradación de la acetilcolina a nivel del espacio sináptico permitiendo mayor disponibilidad de ésta, son considerados como terapia específica de la EA desde 1986, cuando Summers y cols.¹¹ publicaron un estudio abierto efectuado con tacrina, en 17 pacientes, en que lograron demostrar por primera vez en demencia una mejoría cognitiva significativa.¹¹ No obstante, este medicamento rápidamente cae en desuso por la frecuencia de administración requerida, por sus frecuentes efectos gastrointestinales y por el riesgo de hepatotoxicidad, lo que condujo a un rápido reemplazo por las drogas de segunda generación, donepezilo, rivastigmina y galantamina, las cuales ofrecen posologías más cómodas y evidente mejor tolerancia. Revisiones sistemáticas de los estudios randomizados, doble-ciego y controlados con placebo disponibles apoyan el uso de los tres anticolinesterásicos, observándose beneficios clínicos moderados en cada uno de los dominios de la enfermedad, a seis meses de observación.¹² Los anticolinesterásicos han estado tradicionalmente indicados en etapas leves y moderadas de la enfermedad, pero se ha aprobado también la utilización de donepezilo en etapas severas. Estos fármacos, por su efecto vagal, tienen efectos secundarios variables y no deberían usarse en pacientes con antecedentes de obstrucción bronquial crónica, úlcera péptica o especialmente con alteraciones significativas de la conducción cardíaca.

La otra droga utilizada actualmente en el tratamiento de la EA es la memantina, aprobada por la FDA en el 2003 para ser empleada en enfermedad de Alzheimer moderada a severa. Actúa impidiendo por una parte la excitotoxicidad neuronal que provoca el exceso de glutamato en la neurodegeneración, que se traduce en incremento

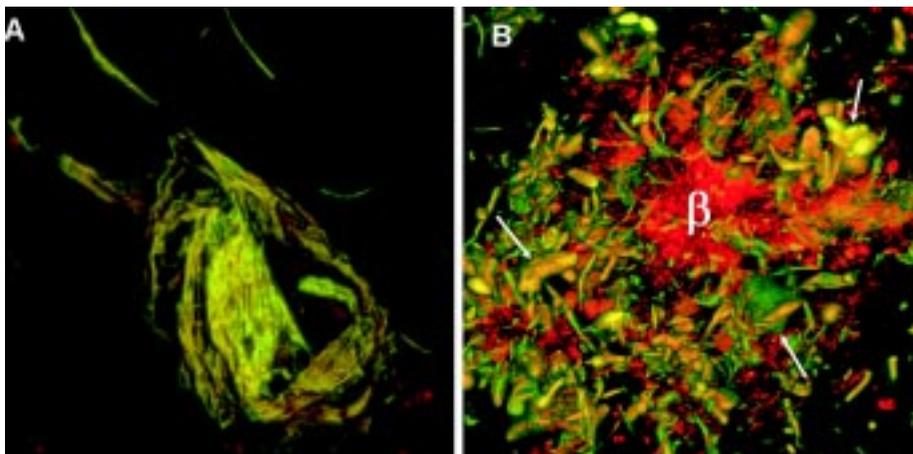


Figura 1. A. Una típica maraña neurofibrilar intracelular. En su interior se aprecia el depósito de los gránulos autofluorescentes de lipofuscina. Se observan algunas neuritas distróficas en la vecindad de esta lesión. B. Una placa neurítica que muestra la compleja asociación entre el depósito fibrilar extracelular del amiloide β con las neuritas distróficas (flechas) que representan la degeneración de los procesos neuronales terminales como dendritas y axones. Inmunotinción con un marcador de una forma anormalmente fosforilada de la proteína tau. Contratinción con rojo tiazina. Microscopía confocal.

del calcio intracelular y por otra, promoviendo la actividad fisiológica al modular el receptor NMDA, involucrado en mecanismos de aprendizaje y memoria. Una revisión sistemática publicada por Cochrane Collaboration ha sugerido efectos benéficos de memantina en función cognitiva y declinación funcional especialmente en pacientes con EA leve a moderada, después de seis meses de tratamiento.¹³ Varios estudios han tratado de averiguar si se puede paliar la neurotoxicidad del depósito de péptido β -amiloide, en la EA, mediante la modulación de la excitotoxicidad dependiente de los receptores de glutamato. Existe alguna evidencia favorable basada en datos de estudios preclínicos, que apoyan un posible efecto con memantina en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA. Así, varias compañías farmacéuticas están actualmente interesadas en proseguir estos estudios y en desarrollar fármacos que sean bien tolerados.¹⁴ Sin embargo, otros resultados son escasamente alentadores, ya que en células de hipocampo en cultivo, expuestas a la acción neurotóxica del amiloide β , no se logró reducir la tasa de muerte neuronal al suministrar antagonistas de receptores NMDA, tales como APV y MK 801.¹⁵ Así, pues, aunque en la EA se postula un efecto excitotóxico todavía son escasos los ensayos clínicos que utilizan antagonistas de receptores NMDA/AMPA, por lo que los posibles beneficios de estas terapias están aún por demostrar.

Perspectivas con nuevos agentes

Numerosos compuestos diseñados para modificar el proceso de enfermedad y para disminuir la velocidad de declinación ya se han evaluado clínicamente o están actualmente en diferentes fases de desarrollo. La mayoría de estas nuevas moléculas están enfocadas en su potencial capacidad para interferir con los procesos patobiológicos propios de la enfermedad, como la cascada amiloidea o la agregación de tau; sin embargo, los resultados han sido desalentadores. La inmunización activa con un fragmento del amiloide β logró generar anticuerpos en 20% a los pacientes tratados y, en algunos sujetos que fallecieron, se logró comprobar una significativa disminución del depósito amiloideo cerebral anormal; sin embargo, en el seguimiento neuropsicológico hasta por tres años, no se observó diferencias significativas en el rendimiento cognitivo de los que usaron placebo.¹⁶ Una droga promisoriosa con propiedades pleiotrópicas, denominada dimebon o latrepirdina, utilizada comercialmente como un antihistamínico, está concluyendo un estudio confirmatorio de eventuales beneficios clínicos inicialmente mostrados por Doody y col., tanto en ADAScog, MMSE, ADCS-ADL, NPI,¹⁷ pero ha generado inquietud la reciente

comunicación de una inesperada liberación y mayor depósito de $A\beta$ en cerebros de ratones transgénicos expuestos a la sustancia.¹⁸ En el 2008 se presentó el primer estudio de fase II con 100 pacientes, en Escocia, en las cuales se probó el fármaco llamado Rember.¹⁹ Los resultados de este estudio son muy alentadores y según los autores este producto es capaz de disolver las MNFs, ya que actúa sobre los polímeros de tau.¹⁸ A pesar de la gran potencialidad de este nuevo medicamento faltan aún muchos estudios clínicos para confirmar la eficiencia terapéutica de este medicamento. La terapia estrogénica es otra vía de investigación actual que se ha fundamentado en diversas observaciones epidemiológicas de mujeres postmenopáusicas. De acuerdo con esto, los estrógenos pueden tener un efecto neurotrófico e incrementar la transmisión de ACh en las células piramidales de la región CA1 del hipocampo.²⁰ También se ha visto que los receptores estrogénicos colocalizan con receptores de baja afinidad para el NGF en neuronas colinérgicas del cerebro basal anterior.²¹ También se ha comunicado que los estrógenos regulan los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) en el hipocampo. Mujeres con EA que recibían tratamiento hormonal sustitutivo (THS) puntuaron mejor en pruebas cognitivas que otras mujeres de su misma edad también con EA, pero sin THS.²² Así, se piensa que el descenso de estrógenos relacionado con la edad podría empeorar el proceso de pérdida neuronal y reducir el umbral para la expresión clínica de los síntomas. Los resultados son muy variables, ya que unos estudios señalan claros beneficios mientras que otros no. Existen varios ensayos clínicos con tratamiento estrogénico en EA en los que los resultados señalan mejoría en aspectos cognitivos y emocionales, concretamente, en atención, orientación, memoria, cálculo, ánimo e interacción social.²³ No obstante, es obvio que solamente son aplicables a mujeres postmenopáusicas y, además, todavía no está determinado con exactitud el riesgo de neoplasias a largo plazo derivado de su uso prolongado.

Agentes neurotróficos

En la actualidad ha empezado a tener más impacto el uso de una alternativa terapéutica basada en agentes neurotróficos, proteínas pequeñas y versátiles los cuales son capaces de mantener la sobrevivencia y función de poblaciones neuronales específicas. Los factores neurotróficos son esenciales para el desarrollo y el mantenimiento de las neuronas. Pueden rescatar neuronas tras axonomía y atenúan los efectos de ciertos tóxicos *in vitro*. Por ello se han propuesto como potenciales agentes terapéuticos contra una gran variedad de enfermedades del sistema nervioso central, incluida la EA. Las

neurotrofinas constituyen una familia de proteínas altamente conservadas que incluyen el factor de crecimiento neural (NGF, por sus siglas en inglés), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y las neurotrofinas 3 a 5 (NT 3-5). El mecanismo de acción de las neurotrofinas es a través de receptores de la tirosina cinasa (trk) que al unirse con el ligando forman dímeros con o sin el receptor de baja afinidad p75, éste relacionado con el proceso de apoptosis. Al regular el equilibrio entre la supervivencia y la inducción de muerte, las neurotrofinas contribuyen en la determinación del número de neuronas y las sinapsis formadas en una estructura determinada. En relación con esto, el NGF tiene una alta afinidad por trkA, mientras que el BDNF y el NT 4-5 se unen preferentemente a trkB, y NT- 3 tienen alta afinidad por trkC. La unión de las neurotrofinas maduras con sus receptores produce la activación de cascadas de señalización intracelulares que culminan con la promoción de la supervivencia, el bloqueo o inducción de la apoptosis, y la diferenciación celular en el sistema nervioso central y periférico durante el desarrollo y la madurez.²⁴ Los niveles más altos de NGF se encuentran en la corteza cerebral, hipocampo y bulbo olfatorio; mientras que el RNAm se encuentra principalmente en los somas de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal como el núcleo de la banda diagonal de Broca, el núcleo basal de Meynert y núcleos septales, donde promueve su supervivencia y adecuado funcionamiento.²⁵ Tales grupos neuronales están involucrados en procesos de memoria y son afectados de manera específica en la EA.²⁶ El NGF ha acaparado la atención en los últimos años como posible tratamiento de la EA por su probada capacidad de mejorar la supervivencia de las neuronas colinérgicas.²⁷ No obstante, su administración es complicada, debido a que requiere la vía intraventricular o en forma de "spray" nasal; su administración produce complicaciones muy serias, como el engrosamiento leptomeníngeo y dolores en extremidades inferiores. Además, puede desencadenar actividad epileptiforme que deriva de la amplia distribución de sus receptores en el sistema nervioso central.

Por otra parte, el BDNF es un proteína de 12.4 KDa. Su expresión y su receptor de alta afinidad trkB están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central, pero es más abundante en la corteza cerebral, hipocampo, mesencéfalo y cerebelo.²⁸ El BDNF es principalmente producido por las neuronas, aunque en condiciones de estrés metabólico severo puede ser sintetizado también por la neuroglia. El BDNF también participa en procesos cerebrales tan diversos como la inducción del crecimiento neurítico durante el desarrollo, la plasticidad sináptica, la respuesta cerebral al estrés y el aprendizaje.²⁹ Recientemente se ha relacionado al sistema BDNF con el trastor-

no depresivo mayor, ya que se ha reportado que la proteína BDNF, el RNAm y el receptor trkB, incrementan sus niveles después del tratamiento con antidepresivos clásicos y la terapia electro convulsiva. De este modo, se ha especulado que el BDNF podría regular la acción de neurotransmisores como la serotonina, la adrenalina y la noradrenalina. En apoyo a esta hipótesis, se ha reportado un efecto antidepresivo similar al obtenido con fármacos, cuando se administra BDNF en el sistema ventricular de modelos de depresión. También, las mutaciones del receptor trkB y la consecuente alteración de la señalización intracelular al unir a BDNF se han asociado con obesidad y retraso en el desarrollo.²⁶ Existen datos que sugieren que la deficiencia de BDNF está relacionada con la degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigrales y gabaérgicas estriatales en las enfermedades de Parkinson y Huntington, respectivamente. Estos últimos hallazgos abren la posibilidad de utilizar al BDNF, junto con otros factores tróficos, con fines terapéuticos para limitar la degeneración, promover la regeneración y mejorar la sintomatología de los pacientes con esas enfermedades neurodegenerativas.²⁶ Dentro de las terapias neuroprotectoras se puede mencionar a la propentofina (derivado de xantina), que ejerce una posible acción beneficiosa en demencia vascular y en EA al inhibir la formación de radicales libres y reducir las concentraciones de otro agente neurotóxico, el glutamato.³⁰ Este fármaco parece que también mejora la liberación de ACh y estimula la acción del NGF *in vitro*. Actualmente se ha descartado como fármaco activo.

La cerebrolisina es una preparación de péptidos purificados y aminoácidos farmacológicamente activos de bajo peso molecular. Estudios clínicos recientes han demostrado que la cerebrolisina mejora los síntomas en pacientes con demencias moderadas a severas como la EA y la demencia vascular.^{31,32} La cerebrolisina parece tener algunas funciones similares al NGF; sin embargo, la cerebrolisina, como se refiere abajo, tiene otras propiedades ya que tiene efectos pleiotrópicos, esto es, múltiples. En general, las principales propiedades plásticas que se le han encontrado a la cerebrolisina son:

1. Reactividad neuronal.
2. Neurotrofismo.
3. Neurogénesis.
4. Efecto anti-amiloidogénico (sobre la placa de amiloide β).
5. Efecto anti-neurofibrilar (sobre las MNF).

- **Neuroactividad:** En ratones transgénicos con la mutación de la β APP que fueron tratados con cerebrolisina durante seis meses, se encontró elevados rendimientos elevados en el reconocimiento de plataformas en

pruebas de laberinto sumergidas en agua. Este rendimiento fue similar al control (ratón normal sin mutación). Sin embargo, el grupo control de ratones tg que fueron tratados sólo con solución salina sin cerebrolisina fallaron en todas las pruebas en la plataforma, es más, no fueron capaces de encontrar la plataforma.³³

- **Neurotrofismo:** Estudios previos han demostrado que la cerebrolisina promueve la formación sináptica en seis semanas, además en ratas viejas protege contra la excitotoxicidad, esto es la acción tóxica de ciertos neurotransmisores como el ácido glutámico sobre las neuronas. También se ha encontrado que la cerebrolisina promueve el crecimiento neurítico y la regeneración de las fibras colinérgicas. En los ratones transgénicos (tg) β APP tratados con cerebrolisina se observó que el marcador de terminales nerviosas fue muy semejante a los ratones no tg; sin embargo, en los ratones tg tratados únicamente con el vehículo y sin cerebrolisina mostraron una considerable disminución de sus terminales nerviosas en el giro dentado. En los ratones tg APP, tratados con cerebrolisina disminuyó drásticamente la astrogliosis en el giro dentado.³⁴
- **Neurogénesis:** Este efecto de la cerebrolisina es quizá el más interesante e importante para el tratamiento de la EA donde hay una muerte masiva de las células neuronales afectadas. En los experimentos con esta sustancia se ha encontrado que hay una disminución del proceso de apoptosis (muerte celular programada) y de actividad de la enzima caspasa-3 en las células neuronales progenitoras. La caspasa-3 es parte importante para el inicio del proceso apoptótico. En los ratones tg β APP no tratados con cerebrolisina no se observó este efecto. Con base en estos resultados se ha sugerido que el efecto neurogénico de la en el animal mutado se debe a la protección de un antígeno nuclear de proliferación con lo cual disminuye el número de neuronas apoptóticas. Este efecto de la cerebrolisina también explica el incremento en la formación sináptica y la mejoría del déficit de la memoria encontrada en los animales.³⁵
- **Anti-amiloidogénesis:** Uno de los hallazgos más sorprendentes del tratamiento con cerebrolisina al ratón tg mutado en la β APP es su acción sobre los depósitos del péptido amiloide b. El cerebro de estos animales se caracteriza por la gran acumulación de estos depósitos. A este respecto, en el cerebro de los animales tratados con cerebrolisina se encontró una dramática reducción de la densidad de estas lesiones. Este hallazgo evidencia un efecto anti-amiloidogénico. Puesto que el efecto de la cerebrolisina no se asocia a las enzimas responsables del procesamiento proteolítico

de la β APP, su acción anti-amiloidogénica evita la fosforilación de la misma.^{33,35,36}

- **Anti-agregación de la proteína tau de las MNF:** Es comúnmente aceptado que la degeneración neurofibrilar o MNF correlaciona con el déficit cognitivo y la demencia en la EA, esto porque producen la muerte neuronal. A nivel molecular se ha encontrado que la cerebrolisina tiene efecto sobre las cinasas que regulan el estado de fosforilación tanto de la β APP como de la proteína tau. Específicamente, la cerebrolisina parece modular la actividad de la vía del glucógeno sintetasa-3 β (GSK3 β) y la cinasa-5 dependiente de ciclina (CDK5) (Figura 2). Recientemente ha sido demostrado que el tratamiento con la cerebrolisina reduce la fosforilación de la proteína tau en los ratones tg β APP tratados con un gen mutado de la proteína tau.³⁷ La relevancia de esos hallazgos estriba en que se postula que la fosforilación anormal de la proteína tau produce la formación de las MNF en la EA. Cabe mencionar que el tratamiento con cerebrolisina ha sido exitosamente utilizado en Europa por casi 40 años en la EA y la demencia vascular. De hecho, por sus efectos clínicos la cerebrolisina ha sido clasificada en una nueva definición de agentes terapéuticos que “modifican el desarrollo” del proceso demencial. Con estas evidencias, en general, las propiedades de la cerebrolisina podrían explicarse por su acción sobre el proceso patológico que produce la acumulación de PN y MNF en la EA.

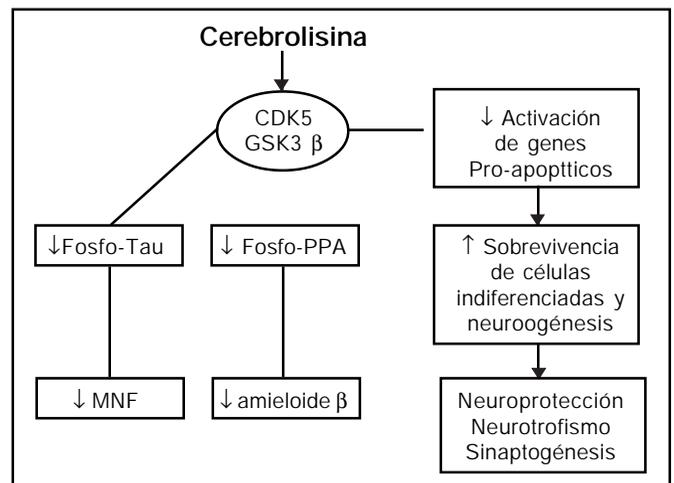


Figura 2. Esquema que ilustra la actividad de la cerebrolisina sobre la cinasa CDK5, la cual regula los estados de fosforilación tanto de la proteína tau como de la proteína precursora del amiloide β (PPA). Su función sobre la CDK5 parece explicar los efectos encontrados en la cerebrolisina (Ver detalles en texto).

Las funciones plásticas múltiples encontradas en el tratamiento con cerebrolisina tanto en pacientes con demencia como en los numerosos estudios en animales de experimentación, despertó el interés de los autores de esta breve revisión quienes consideraron que esta información debe ser del conocimiento de los médicos, especialistas en la salud mental y los familiares de las personas afectadas de demencia como la EA.

En modelos animales de EA se ha demostrado que la administración de BDNF ejerce importantes efectos protectores sobre circuitos neurales involucrados en la EA a través de mecanismos independientes del amiloide.³⁸

En un meta-análisis reciente, en que se incluyeron seis ensayos clínicos randomizados y controlados, con 772 sujetos, se concluyó que cerebrolisina podría mejorar significativamente los scores de impresión clínica global (evaluada con CGIC o CIBIC) en pacientes con EA leve a moderada.³⁹

CONCLUSIONES

La EA constituye hoy un grave problema de salud y cuyo tratamiento actual es esencialmente sintomático. El desarrollo de nuevas drogas terapéuticas basadas en diferentes mecanismos etiopatogénicos se ha enfrentado a serias dificultades de consistencia en efectividad y seguridad. Los agentes neurotróficos por sus propiedades multimodales podrían ser considerados como una alternativa complementaria especialmente en modificaciones de largo plazo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la asistencia técnica de José Luis Fernández y por la asistencia secretarial a Mari Carmen de Lorenz. Este trabajo fue financiado por los donativos CONACYT, No. 290537_IPN (a JLM) y 47630 (a RM).

REFERENCIAS

1. Salud OMdl: Transtornos neurológicos: desafío para la salud pública. Ginebra: WHO press; 2006
2. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 380-5.
3. Ruther E, Ritter R, Apecechea M, et al: Efficacy of the peptidergic nootropic drug cerebrolisin in patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 32-40.
4. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, et al. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1991; 1: 103-16.
5. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, et al. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 631-9.
6. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol* 1988; 23: 138-44.
7. Kondo J, Honda T, Mori H, et al. The carboxyl third of tau is tightly bound to paired helical filaments. *Neuron* 1988; 1: 827-34.
8. Wischik CM, Novak M, Edwards PC, et al: Structural characterization of the core of the paired helical filament of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 4884-8.
9. Mena R, Edwards PC, Harrington CR, et al. Staging the pathological assembly of truncated tau protein into paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1996; 91: 633-41.
10. Mena R, Edwards P, Perez-Olvera O, et al. Monitoring pathological assembly of tau and beta-amyloid proteins in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1995; 89: 50-6.
11. Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, et al. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986; 315: 1241-5.
12. Klafki HW, Staufenbiel M, Kornhuber J, et al. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129: 2840-55.
13. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N: Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003154.
14. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist—a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999; 38: 735-67.
15. Sabbagh MN, Galasko D, Koo E, et al. Amyloid-beta and treatment opportunities for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2000; 2: 231-59.
16. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al: Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372: 216-23.
17. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372: 207-15.
18. Gandy S: Data presented at International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD). Vienna. 2009.
19. Wischik CMBP, Wischik D, Seng K. Tau aggregation inhibitor therapy with rember arrest disease progression in mild and moderate Alzheimer's disease over 50 week. *Alzheimer's and Dementia*. 2008; 4: 167.
20. Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, et al. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci* 1990; 10: 1286-91.
21. Toran-Allerand CD, Miranda RC, Bentham WD, et al. Estrogen receptors colocalize with low-affinity nerve growth factor receptors in cholinergic neurons of the basal forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 4668-72.
22. Birge SJ. Is there a role for estrogen replacement therapy in the prevention and treatment of dementia? *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 865-70.
23. Honjo H, Ogino Y, Naitoh K, et al. In vivo effects by estrone sulfate on the central nervous system-senile dementia (Alzheimer's type). *J Steroid Biochem* 1989; 34: 521-5.
24. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 507-38.
25. Connor B, Dragunow M. The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain. *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 27: 1-39.
26. Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110: 167-73.
27. Phelps CH, Gage FH, Growdon JH, et al. Potential use of nerve growth factor to treat Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1989; 10: 205-207.
28. Zuccato C, Cattaneo E. Role of brain-derived neurotrophic factor in Huntington's disease. *Prog Neurobiol* 2007; 81: 294-330.
29. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci* 2003; 23: 349-57.
30. Rother M, Kittner B, Rudolphi K, et al. HWA 285 (propentofylline)—a new compound for the treatment of both vascular dementia and dementia of the Alzheimer type. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 777: 404-9.

31. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 43-54.
32. Ruether E, Husmann R, Kinzler E, et al. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 253-63.
33. Rockenstein E, Torrance M, Mante M, et al. Cerebrolysin decreases amyloid-beta production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2006; 83: 1252-61.
34. Veinbergs I, Mante M, Mallory M, et al. Neurotrophic effects of Cerebrolysin in animal models of excitotoxicity. *J Neural Transm Suppl* 2000; 59: 273-80.
35. Rockenstein E, Mante M, Adame A, et al. Effects of cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 265-75.
36. Ubhi K, Rockenstein E, Doppler E, et al. Neurofibrillary and neurodegenerative pathology in APP-transgenic mice injected with AAV2-mutant TAU: neuroprotective effects of cerebrolysin. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 699-712.
37. Doppler ERE, Moessler H, Mante M, Adame A, Crews L, Masliah E. Neuroprotective effects of cerebrolysin on neurofibrillary pathology in APP-transgenic mice that received neuronal gene transfer with AAV2-Tau. *Alzheimer's and dementia* 2008; 4: T484.
38. Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2009; 15: 331-7.
39. Wei ZH HQ, Wang H, Su BH, Chen HZ. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *2007; 114: 629-34.*



Correspondencia: Dr. Raúl Mena.
Av. IPN No. 2508. Col. San Pedro Zacatenco. Deleg. GAM, 07360,
México, D.F. Tel.: 5747-3800, Ext.: 5130
Correo electrónico: rmena@fisio.cinvestav.mx