



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**Mecanismos bioquímicos de la Enfermedad de  
Alzheimer: Aproximaciones terapéuticas**

---

**TRABAJO FIN DE GRADO**

Autor: Marcos Pedrosa Serrano

D.N.I.: 52904921-E

Tutor: Carlos Guillén Viejo

Convocatoria: Junio

# ÍNDICE

<b>Resumen</b> .....	<b>3</b>
<b>Introducción y antecedentes</b> .....	<b>3-4</b>
¿Qué es la Enfermedad de Alzheimer? .....	3
Epidemiología y factores de riesgo .....	4
<b>Objetivos</b> .....	<b>4</b>
<b>Metodología</b> .....	<b>4</b>
<b>Resultados y discusión</b> .....	<b>5-18</b>
Hipótesis de la cascada amiloide.....	5-10
Hipótesis de la proteína tau .....	10-11
Acciones tóxicas del péptido $\beta$ -amiloide y la proteína tau.....	12-16
Aspectos vinculantes entre las dos hipótesis .....	17-18
<b>Conclusiones</b> .....	<b>18</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>18-20</b>

# RESUMEN

Pocas enfermedades son tan destructivas como la de Alzheimer. La población del mundo está envejeciendo irremisiblemente lo que ha aumentado la prevalencia de la demencia hasta niveles alarmantes. A través del siguiente trabajo se pretende analizar algunos de los acontecimientos que ocurren en el cerebro de estas personas, haciendo hincapié en los dos mecanismos bioquímicos que están mejor caracterizados en la patogenia de esta enfermedad, la generación del péptido  $\beta$ -amiloide y la hiperfosforilación de la proteína tau.

3

Asimismo, se presta especial atención a la búsqueda de uno de los principales eslabones que vinculan ambos procesos como se cree que es la glucógeno sintasa quinasa  $3\beta$  y que puede ejercer un papel importante como diana terapéutica a la hora de encontrar un tratamiento eficaz para esta terrible enfermedad.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Más de 35 millones de personas en todo el mundo padecen la Enfermedad de Alzheimer. La EA es la forma más común de demencia, representando hasta un 50% de los casos.

### ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer?

La **Enfermedad de Alzheimer (EA)** es una patología degenerativa del sistema nervioso que afecta a determinadas partes del cerebro y suele describirse como una demencia caracterizada por la aparición de degeneración neurofibrilar y placas seniles que comienza con un deterioro cognitivo y funcional al que se le suman alteraciones de carácter psicológico y de conducta [28].

La primera parte del cerebro dañada es la corteza entorrinal (*estadio temprano o entorrinal*). Posteriormente, a medida que aumenta el número de lesiones en la corteza entorrinal, se afecta el hipocampo y zonas límbicas (*estadio límbico*). Por último se afecta la neocorteza (*estadio isocortical*). Esta clasificación es interesante y útil ya que establece una progresión de las lesiones en la EA y tiene una buena correlación clínica: el estadio entorrinal es asintomático; el estadio límbico se acompaña de un discreto deterioro cognitivo y el estadio isocortical se asocia con un deterioro severo y demencia [1] [4] [5] [6] [7].

La etiología de la EA en mayor parte se desconoce, lo que explica el hecho de que no se haya podido encontrar un tratamiento eficaz [12]. El principal factor de riesgo es la **edad** ya que la aparición de esta patología aumenta a partir de los 65 años, duplicándose su presencia cada 5 años. Asimismo, y obviando el ambiente, el otro factor clave es la **genética**.

La presencia del alelo E4 de la apolipoproteína E (ApoE)<sup>1</sup> es el principal factor de susceptibilidad genética: los homocigotos E4/4 tienen ocho veces más riesgo de padecer la enfermedad. Las mutaciones que producen la enfermedad familiar y que se heredan de manera autosómica dominante se han encontrado en los genes que codifican para la proteína precursora del  $\beta$  amiloide (cromosoma 21), presenilina 1 (cromosoma 14) y presenilina 2 (cromosoma 1)<sup>2</sup>.

## OBJETIVOS

Los **objetivos** principales de este trabajo son los siguientes:

- Enumerar y describir los mecanismos bioquímicos causales más conocidos que desembocan en la Enfermedad de Alzheimer.
- Identificar los puntos comunes que puedan tener estos mecanismos y que tendrán por ello un valor elevado como dianas terapéuticas.

## METODOLOGÍA

La **metodología** seguida para llevar a cabo el trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica utilizando tanto libros y revistas en formato físico como direcciones web, artículos científicos reviews y bases de datos online como ScienceDirect y PubMed.

Las palabras clave usadas para la búsqueda del material bibliográfico han sido *Alzheimer*, *mecanismos bioquímicos del Alzheimer*, *tau*, *amieloide*, *patogenia* y otros.

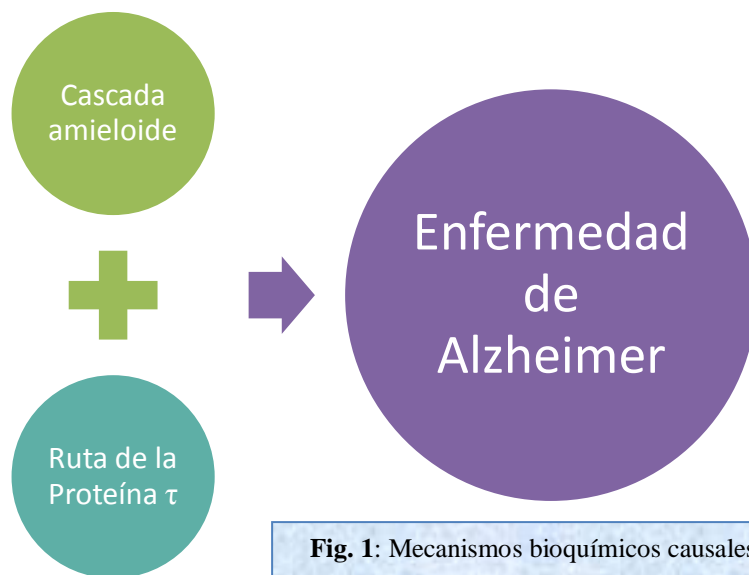
---

<sup>1</sup> Las apolipoproteínas y en particular la E sirven para coordinar la movilización y redistribución del colesterol en la reparación, crecimiento y mantenimiento de la mielina y de las membranas neuronales durante el crecimiento del SNC. Al menos un 80% de todos los casos clínicos de EA entre los 65 y 75 años muestran una copia del alelo ApoE, estando su número de copias correlacionado con un mayor riesgo de padecer EA y la densidad de las placas seniles.

<sup>2</sup> Además, los pacientes con síndrome de Down desarrollan inevitablemente EA debido al exceso de producción de  $\beta$ A derivado de las tres copias del gen APP que poseen [18].

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tinción de plata, a principios del siglo XX, permitió la identificación de las lesiones cerebrales que definen la Enfermedad de Alzheimer, las **placas seniles** y los **ovillos neurofibrilares**. La aparición de este tipo de afectaciones se piensa que viene definida por los dos mecanismos bioquímicos que serán expuestos a continuación.



## Hipótesis de la cascada amiloide

Las **placas seniles** son depósitos extracelulares compuestos por neuritas distróficas y degeneradas, microglía y astrocitos reactivos pero principalmente por el péptido  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A), un producto derivado del catabolismo de la proteína precursora del amiloide (APP) [1][2].

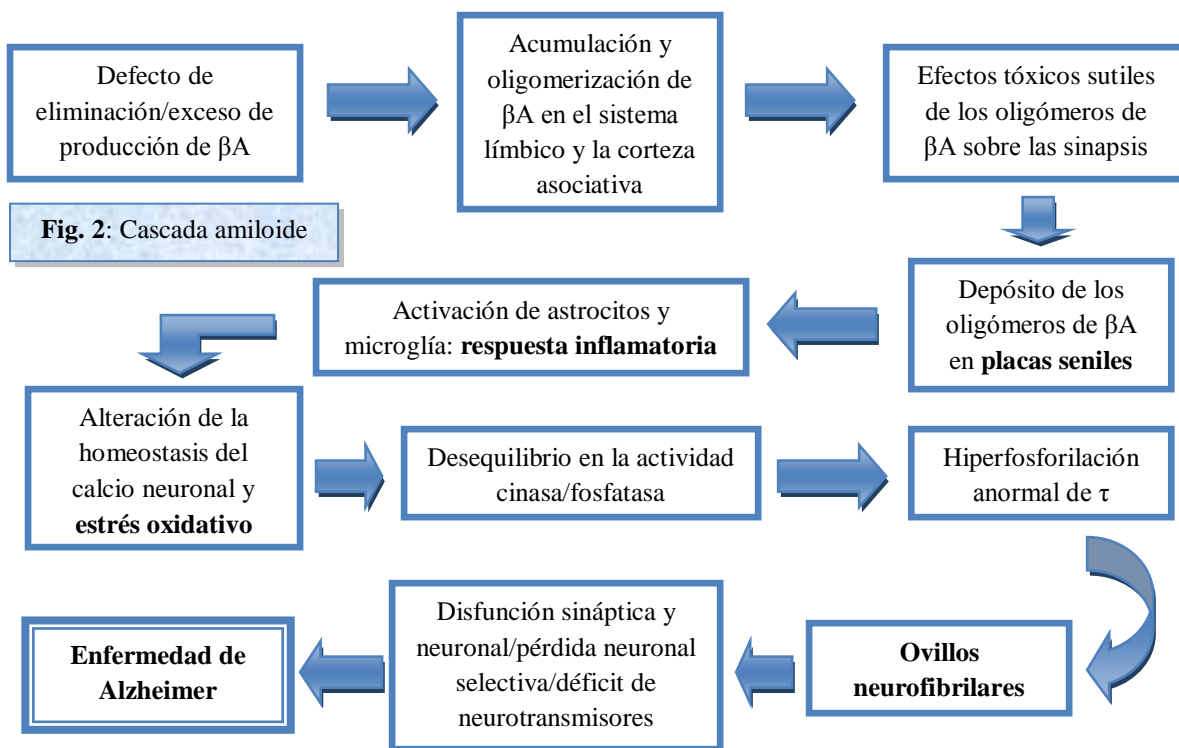
Se distinguen tres tipos principales, las **placas difusas** (*se trata de depósitos de amiloide no fibrilar que no alteran el neuropilo<sup>3</sup> ni inducen una respuesta glial por lo que no suelen acarrear un deterioro cognitivo*), las **placas amiloideas**, con un centro más o menos denso y las **placas compactas o neuríticas** (*de naturaleza tóxica y específica de la EA, contienen placas neuríticas, astrocitos y microglía activada*).

No fue hasta mediados de los años 80 cuando se descubrió la naturaleza química de estas placas, constituidas fundamentalmente por un péptido de 40 a 42 aminoácidos el cual se denominó inicialmente A4 y posteriormente péptido  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A).

<sup>3</sup> En neuroanatomía el neuropilo constituye la región comprendida entre los somas neuronales tanto a nivel de la sustancia gris del encéfalo como de la médula. Se compone de terminales axónicos, dendritas y células gliales. Las placas neuríticas, a su vez, está formadas por proteínas sinápticas, ubiquitina y proteínas  $\sigma$  fosforilada [1].

El **amiloide β** es un péptido de un peso molecular de 4 kDa y una secuencia proteica primaria de 42-43 aminoácidos que sigue la ruta secretora en su formación (retículo endoplasmático, aparato de Golgi y endosomas), o que se puede introducir en las células a través de la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad<sup>4</sup>. Existen dos especies diferentes de este péptido, el βA<sub>40</sub> y el βA<sub>42</sub>, los cuales se originan como producto resultante del catabolismo de la APP a cargo de las enzimas β y γ-secretasas. De las dos formas de βA, el βA<sub>42</sub> es más tóxico y forma agregados y placas con mayor facilidad que el βA<sub>40</sub> [26] [39].

En condiciones normales se producen niveles muy bajos del péptido βA tanto de 40 como de 42 aminoácidos. A pesar de solo diferenciarse en dos aminoácidos, ambos péptidos tienen propiedades fisicoquímicas diferentes. βA<sub>42</sub> tiene una mayor tendencia a polimerizar, formando oligómeros solubles que a su vez se agregan en protofibrillas, aun solubles, pero ya con la conformación terciaria de hoja β plegada característica de todos los péptidos amiloides<sup>5</sup>. De forma fisiológica su concentración está estrechamente regulada, existiendo un equilibrio entre su generación y su eliminación por parte de enzimas degradadoras como la neprilisina<sup>6</sup>, la enzima degradadora de insulina (EDI) y la enzima convertidora de la angiotensina I (ECA1).



<sup>4</sup> La apolipoproteína E (ApoE) y la α2-macroglobulina son chaperonas que influyen en este proceso y son importantes en la génesis de las placas extracelulares ya que el genotipo ApoE4 disminuye el aclaramiento.

<sup>5</sup> El amiloide también se encuentra en los vasos de pequeño calibre (angiopatía congófila). La degeneración amiloide debilita la pared de las arteriolas y ocasiona frecuentes hemorragias lobares.

<sup>6</sup> Se trata de una endopeptidasa dependiente de Zn anclada a la membrana que es capaz de degradar los monómeros y oligómeros de βA por lo que una reducción de la misma favorece la aparición de mecanismos patológicos.

Así, esta teoría postula que el **desequilibrio entre la formación y la eliminación de  $\beta$ A** y su posterior acumulación es el desencadenante de una serie de eventos negativos (disfunción sináptica, inflamación glial, hiperfosforilación, agregación de  $\tau$  en ovillos), lo que desemboca en la muerte neuronal. La principal novedad de esta hipótesis radicó en conferir al  $\beta$ A un papel causal sobre la vía de la proteína  $\tau$ , que sería un evento de naturaleza secundaria.

Sin embargo, y pese a la base genética subyacente, en la *EA familiar autosómica dominante* el efecto de las mutaciones en los genes APP, presenilina 1 y presenilina 2 no es un aumento en la producción total de  $\beta$ A sino un aumento del ratio  $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ . Este incremento relativo de los niveles de  $\beta A_{42}$  sería suficiente para desencadenar la agregación y acumulación de  $\beta$ A y toda la cascada patogénica consiguiente. En la *EA esporádica* existe un aumento de  $\beta$ A y del ratio  $\beta A_{42}/\beta A_{40}$  debido tanto a factores genéticos como adquiridos (traumatismos e hipoxia), planteándose a su vez que una hiperactividad neuronal crónica podría ser la causa de la EA al inducir un exceso de producción de  $\beta$ A.

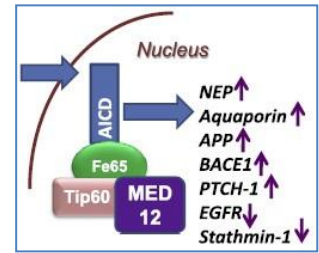
Estudios experimentales sugieren que el  $\beta$ A soluble producido por las células del cerebro, difunde a través de los espacios extracelulares para drenar con el líquido intersticial a través de las vías de drenaje linfático en las paredes de los capilares y las arterias en los ganglios linfáticos cervicales. A lo largo de esta vía hay numerosas enzimas (neprilisina, enzima degradadora de insulina, plasmina, enzimas convertidoras de angiotensina, catepsina) y vías (transporte transmural del  $\beta$ A mediado por LRP-1) para la eliminación del  $\beta$ A que fallan en la EA.

El patrón de acumulación sugiere que el  $\beta$ A se deposita en las vías linfáticas por las cuales los solutos drenan desde el cerebro. Las concentraciones de neprilisina y LRP-1 en las paredes vasculares están reducidas en la EA ya que el envejecimiento, el endurecimiento de las arterias cerebrales y los cambios en las membranas basales vasculares se asocian con el desarrollo de angiopatía amiloide cerebral dificultando el drenaje del  $\beta$ A proveniente del cerebro.

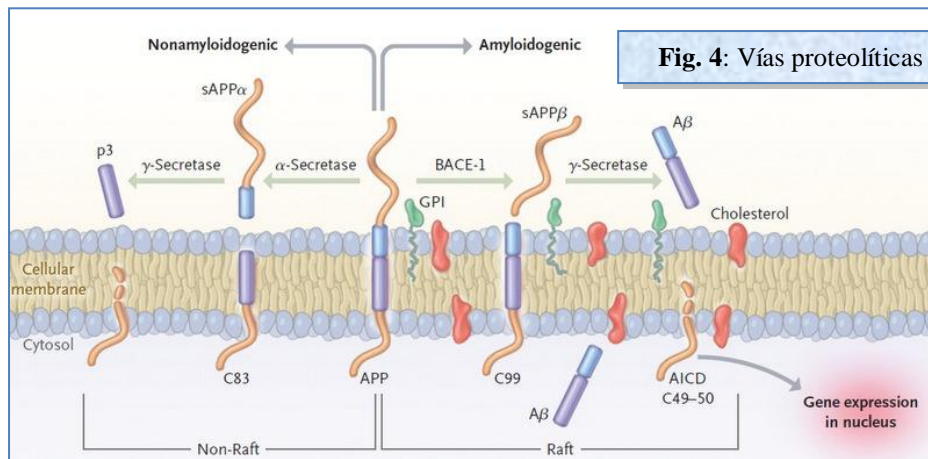
Cuando la eliminación del  $\beta$ A soluble proveniente del cerebro fracasa, el principal efecto visible es la acumulación de  $\beta$ A insoluble como placas en el parénquima cerebral y en las paredes de los vasos sanguíneos como angiopatía amiloide cerebral.

Se han descrito dos procesos de proteólisis del APP, uno amiloidogénico y otro no amiloidogénico. En la **vía no amiloidogénica**, la enzima  $\alpha$ -secretasa escinde la proteína liberando un fragmento soluble, el  $\alpha$ -APPs y otro fragmento C83 sobre el cual actúa la  $\gamma$ -secretasa dando lugar a p3 y al dominio intracelular de la APP (AICD).

En la **vía amiloidogénica**, la enzima  $\beta$ -secretasa libera un fragmento soluble, el  $\beta$ -APPs y el fragmento carboxiterminal C99. Este último fragmento es roto por la  $\gamma$ -secretasa, formándose AICD y el péptido  $\beta$ A ( $\beta$ A<sub>40</sub>/ $\beta$ A<sub>42</sub>) a partir del cual se formarán oligómeros, agregados y placas seniles. La escisión a cargo de la  $\gamma$ -secretasa se produce dentro de la membrana celular, en los endosomas y el aparato de Golgi en un proceso único conocido como *proteólisis regulada intramembranosa*<sup>7</sup>. El fragmento AICD se dirige al núcleo, mediando la transcripción de determinados genes.



**Fig. 3:** Genes activados por AICD [25]



**Fig. 4:** Vías proteolíticas del APP [34]

La  **$\gamma$ -secretasa** [46] es en realidad un complejo de alto peso molecular (240 kDa) formado por cuatro proteínas. Además de la APP, esta proteína es capaz de escindir también otros sustratos diferentes como son diversos complejos proteicos tipo I transmembrana, constituyendo una diana terapéutica esencial para combatir la EA.

Las *presenilinas* (PS1 y PS2) son aspartil-proteasas que constituyen la subunidad reguladora de la secretasa e intervienen en el procesamiento de la APP, sobretodo PS1.



**Fig. 5:** Componentes de la  $\gamma$ -secretasa

La *nicastrina* fue la primera proteína identificada del complejo de la  $\gamma$ -secretasa y su misión es la de regular junto con PS1 el procesamiento de la APP. No es catalíticamente activa sino que favorece la maduración y el procesamiento de otras proteínas del complejo regulando a su vez la actividad de la neprilisina, una enzima implicada en la degradación del fragmento  $\beta$ -amiloide.

<sup>7</sup> La actividad sináptica induciría la endocitosis de APP desde la membrana plasmática y favorecería así su procesamiento amiloidogénico en los endosomas véase Cirrito JR, Kang JE, Lee J, et al. Endocytosis is required for synaptic activity-dependent release of amyloid- $\beta$  in vivo. Neuron. 2008; 58:42-51.

Finalmente tenemos la *APH-1* y *PEN-2*, las cuales se encargan de estabilizar el complejo activo que forman la PS1 y la nicastrina.

Parece que la escisión  $\gamma$  que libera el carboxilo terminal del  $\beta A$  en la posición 42 se produce en las membranas más delgadas con escaso contenido en colesterol (como el retículo endoplasmático), mientras que en las membranas más gruesas (como la membrana citoplasmática), la escisión libera el extremo  $\beta A$  en la posición 40. Estos procesos rodean la biogénesis de  $\beta A_{42}$  y  $\beta A_{40}$  y son fundamentales para la teoría amiloidogénica de la EA [29] [30].

Además de la  $\gamma$ -secretasa, en el procesamiento de la APP participa otra proteína que goza de cierta importancia como es la  **$\beta$ -secretasa o BACE-1**<sup>8</sup>[43]. Se trata de una proteasa aspártico-transmembrana relacionada con la familia de la pepsina de 501 aminoácidos que compite con la  $\alpha$ -secretasa tanto a nivel del aparato de Golgi como de la superficie celular, no obstante, existen ciertos factores que pueden compensar este hecho hacia un lado o hacia el otro.

Entre estos tenemos a la proteína quinasa C, la cual estimula la actividad  $\alpha$  en detrimento de la  $\beta$  aunque es importante destacar que BACE-1 se localiza predominantemente en el aparato de Golgi y los endosomas, los cuales tienen un pH ácido que favorece su actividad. Esto nos lleva a deducir que la mayoría de APP de la superficie celular se procesa a través de la vía no amiloidogénica mientras que el procesamiento intracelular implica sobretodo la otra vía. Así, se dedujo que la APP madura a través de la vía secretora constitutiva del RE a la membrana plasmática, internalizándose y liberándose mediante los endosomas.

Desde un **punto de vista fisiológico** tanto el péptido  $\beta$ -amiloide como la APP tienen sus funciones caracterizadas. Por un lado, el  $\beta A$  en unos niveles adecuados es capaz de amortiguar la transmisión excitatoria y prevenir la hiperactividad celular, regulando la actividad sináptica<sup>9</sup>.

---

<sup>8</sup> Existe también una proteína homóloga a BACE-1, BACE-2. No obstante, esta tiene una baja expresión neuronal y no se encuentra relacionada con la EA aunque por su homología con BACE-1 puede causar reacciones adversas ante la administración de inhibidores de la misma [37] [44] [45].

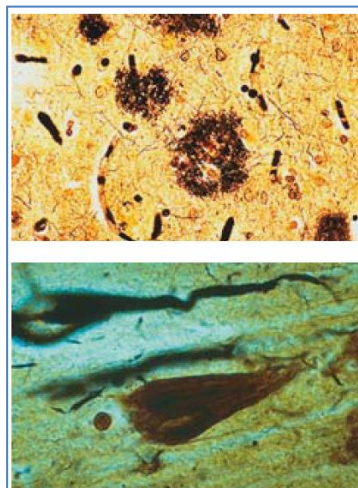
<sup>9</sup> Otra interesante posibilidad que se ha sugerido es que los monómeros de  $\beta A$  tengan una función neuroprotectora, de tal manera que el efecto neurotóxico de oligómeros y fibras presentes en la EA se debería, al menos en parte, a una pérdida de esta función. Se ha planteado también que este péptido puede tener funciones antimicrobianas pertenecientes al sistema inmunitario innato del cerebro. **Fuentes:** Abramov E, Dolev I, Fogel H, et al. Amyloid- $\beta$  as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses. *Nat Neurosci.* 2009; 12:1567-76. Giuffrida ML, Caraci F, Pignataro B, et al.  $\beta$ -amyloid monomers are neuroprotective. *J Neurosci.* 2009; 29: 10582-7. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, et al. The Alzheimer's disease-associated amyloid- $\beta$  protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One.* 2010; 5:e9505.

Por su parte, la APP es una proteína transmembrana de tipo 1 a la que se ha atribuido un papel crítico durante el desarrollo embrionario del SNC y periférico, actuando como molécula de adhesión intercelular en la formación de sinapsis en el SNC, en la unión neuromuscular y en la migración de los precursores neuronales hacia la corteza cerebral. Posee un dominio extra citoplasmático que interactúa con varios ligandos para después translocarse al núcleo e intervenir en la señalización de rutas que intervienen en la adhesión celular y la plasticidad sináptica [11] [15] [23] [24] [31] [38] [41] [47] [48].

### Hipótesis de la proteína $\tau$

Los **ovillos neurofibrilares** se diferencian de las placas seniles en que se trata de depósitos intracelulares compuestos de la proteína asociada a microtúbulos  $\tau$  anormalmente plegada e hiperfosforilada. En la EA esta proteína  $\tau$  se agrega formando filamentos helicoidales pareados y adoptando una conformación de lámina  $\beta$ .

**Fig. 6:** Las placas y los ovillos son dos características neuropatológicas de la Enfermedad de Alzheimer. Las placas (objetos oscuros e irregulares, *arriba*) se encuentran en el espacio extracelular y se componen de agregados de proteína amiloide beta. Los ovillos (*abajo*) se producen dentro de la célula a medida que la enfermedad favorece el depósito de largos filamentos de la proteína tau [52]

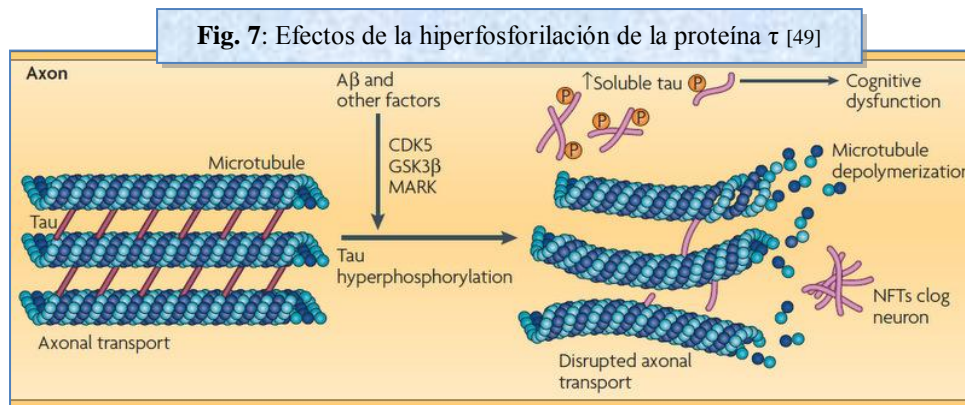


Los ovillos neurofibrilares se localizan preferentemente en aquellas zonas donde se produce una disfunción neuronal mientras que la localización de las placas seniles es mucho más general e inespecífica dentro del cerebro de los pacientes.

La **proteína  $\tau$**  es una proteína asociada a microtúbulos (MAP) que se expresa en las neuronas del sistema nervioso central. Localizada normalmente en el axón, favorece el ensamblaje y la estabilización de los microtúbulos, lo que permite el transporte axonal de proteínas, vesículas y otras sustancias. En el cerebro adulto humano se expresan seis isoformas de la proteína debido al corte y empalme alternativo del ARN<sub>m</sub>, más concretamente de los exones 2, 3 y 10 del gen que codifica la proteína tau o MAPT (cromosoma 17). El hallazgo de mutaciones en el gen MAPT reduce su capacidad para interactuar con los microtúbulos promoviendo la aparición de neurodegeneración [17] [18] [27].

## Mecanismos de hiperfosforilación de la proteína $\tau$

La correcta actividad de la proteína tau viene determinada por su grado de fosforilación. Este, a su vez, está mediado por la existencia de un equilibrio entre la acción de las quinasas y fosfatasas sobre dicha proteína. La alteración de este equilibrio se reconoce como el origen de la fosforilación anormal de la proteína tau, lo que contribuye a su agregación y a la aparición de EA, por lo que es vital su conocimiento con el fin de encontrar posibles dianas terapéuticas que frenen esta desregulación [19] [20] [51].



Una característica de la EA es la acumulación intraneuronal de proteínas tau hiperfosforilada, lo que se denomina como PHF o filamentos helicoidales apareados. Se trata de un acontecimiento temprano que parece preceder al ensamblaje de los filamentos. Las proteínas  $\tau$  fosforiladas interactúan con los neurofilamentos y microtúbulos, perturbando la estabilidad del citoesqueleto neuronal al unirse en filamentos. Tras la muerte de las células con ovillos, el material patológico permanece en el espacio extracelular constituyendo los *ovillos fantasmas*.

### Fosfatasas implicadas en la bioquímica de la proteína $\tau$

En lo que refiere a estas enzimas, es generalmente su regulación a la baja la que está implicada en la fosforilación anormal de la proteína tau. Las **fosfatasas** se clasifican de acuerdo a su secuencia de aminoácidos, la estructura de su sitio catalítico y su sensibilidad a los inhibidores, perteneciendo las que actúan sobre la proteína  $\tau$  al grupo de las **PPP** (fosfoproteínas fosfatasas como PP1, PP2A, PP2B y PP5) o de las **PTP** (proteínas tirosina fosfatasas como PTEN).

### Quinasas implicadas en la bioquímica de la proteína $\tau$

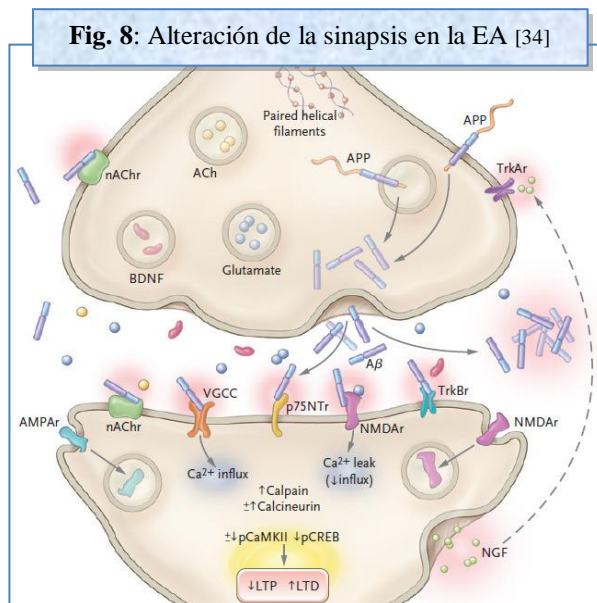
Las **quinasas** son una serie de enzimas que pertenecen a la categoría de las transferasas ya que transfieren un grupo fosfato a partir de moléculas como el ATP o el GTP. Las que actúan sobre la proteína  $\tau$  se engloban dentro de las **PDPK** (proteínas quinasas dirigidas a prolina), dentro de las cuales destaca la GSK3, la CDK5 y las MAPK [21].

## Acciones tóxicas del péptido $\beta$ -amiloide y la proteína $\tau$

Los mecanismos a través de los cuales se producen los daños neurológicos en los pacientes afectados de EA son los siguientes.

### Transporte axonal y disfunción sináptica

La pérdida de sinapsis es la mejor correlación neuropatológica del deterioro cognitivo en la EA. Esta pérdida ocurre desde la fase de deterioro cognitivo leve en áreas de la corteza asociativa temporal y frontal, así como en regiones del hipocampo como la capa molecular del giro dentado aunque paralelamente se da un crecimiento compensatorio del resto de sinapsis. En la EA leve existe una reducción de hasta un 25% de la proteína *sinaptofisina* en las vesículas presinápticas. Así, los oligómeros de  $\beta$ A son sinaptotóxicos ya que estos pueden inhibir la potenciación a largo plazo en el hipocampo (LTP), así como facilitar la depresión a largo plazo (LTD)<sup>11</sup>.



El resultado neto de este desequilibrio sería un deterioro de la plasticidad sináptica y debilitamiento de las sinapsis que morfológicamente se traduciría en una pérdida de espinas dendríticas y funcionalmente en una pérdida de la memoria. Las vías moleculares de esta disfunción sináptica incluirían efectos sobre receptores ionotrópicos (NMDAR, AMPAR) y metabotrópicos de glutamato (mGluR) facilitando su endocitosis, sobre la recaptación de glutamato a nivel postsináptico y

sobre receptores colinérgicos (en la EA existe una reducción de los niveles de la CAT en neocórtex e hipocampo, de la enzima sintetizadora de acetilcolina, de la tasa de acetilcolina, de acetilcolinesterasa y del número de receptores nicotínicos). Se inhiben así moléculas de señalización importantes para la memoria y la liberación de neurotransmisores.

El péptido  $\beta$ A se une también a los receptores de neurotrofina p75 (p75NTR) y de la tirosina quinasa B (trkB o BDNF), exacerbando una situación en la cual los niveles de factor trófico derivado del cerebro o BDNF y de factor de crecimiento nervioso o NGF están suprimidos. Este péptido afecta al receptor nicotínico de acetilcolina y a su liberación en el terminal presináptico.

<sup>11</sup> La long-term potentiation (*potenciación a largo plazo o LTP*) es un proceso complejo considerado como el mecanismo que lleva al almacenamiento de algunos tipos de memorias.

Las *neurofinas* son sustancias que promueven la proliferación, diferenciación y supervivencia de las neuronas y glía que median el aprendizaje, la memoria y el comportamiento. Los receptores de neurofinas que se encuentran elevados en cerebros sanos están drásticamente reducidos en casos de EA. Asimismo, en el Alzheimer y los niveles de BDNF están deprimidos<sup>12</sup>.

La deficiencia de proyecciones colinérgicas en la Enfermedad de Alzheimer se ha relacionado con la acumulación de  $\beta A$  y proteína  $\tau$ . Los receptores nicotínicos de acetilcolina presinápticos ( $\alpha 7$ ) son esenciales para el procesamiento cognitivo y sus niveles aumentan en la EA temprana antes de disminuir posteriormente, siendo el sustrato al que se une  $\beta A$ .

La estimulación farmacológica de los receptores muscarínicos y nicotínicos de acetilcolina post-sinápticos activa la PKC, favoreciendo el procesamiento de la APP y limitando la fosforilación de tau. La acumulación de la proteína  $\tau$  provoca, a su vez, la pérdida de su función y alteraría el transporte axonal de proteínas, lo que tendría consecuencias negativas para las neuronas<sup>13</sup>. Se cree que la apoptosis es el mecanismo de muerte neuronal predominante en la EA.

La agregación e hiperfosforilación de  $\tau$  en ovillos neurofibrilares activaría las caspasas que iniciarían la cascada apoptótica causando la muerte de las neuronas portadoras de dichos ovillos. En relación con el sistema catecolaminérgico, en los pacientes con EA se encuentran parcialmente alterados las catecolaminas y sus metabolitos en algunas áreas cerebrales. Estas alteraciones son más graves en los casos de EA temprana. Igualmente, se encuentra alterado parcialmente el sistema serotoninérgico, en especial en el lóbulo temporal, lo cual podría ser responsable de trastornos conductuales con reacciones agresivas y de irritabilidad.

Por otra parte, la alteración funcional del sistema somatotropinérgico parece tener relación con la disfunción cognitiva de estos pacientes. Suele ser habitual una pérdida selectiva de somatostatina en el neocórtex, hipocampo y LCR, lo cual es causa de una hiperrespuesta de la hormona de crecimiento. La disfunción del sistema corticotropinérgico parece ser global en los pacientes con EA porque los niveles de ACTH en el LCR se encuentran disminuidos [32] [33] [35] [36].

<sup>12</sup> El tratamiento con BDNF en roedores y primates apoya la supervivencia neuronal, la función sináptica y la memoria. Esto sugiere que la sustitución de esta sustancia es otra opción para el tratamiento de la EA.

<sup>13</sup> Otras lesiones que aparecen son los cuerpos de Hirano (estructuras de forma alargada, muy eosinófilas, generalmente localizadas en el hipocampo) y la degeneración granulovacuolar (presencia de vacuolas en el cuerpo celular de una neurona de gran tamaño; cada una con un gránulo oscuro. Este fenómeno ocurre en las células piramidales del hipocampo y excepcionalmente en la amígdala, pero nunca en el neocórtex). Esta última se cree que se trata de vacuolas autofágicas destinadas a remover proteínas anormales.

## Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo

El péptido  $\beta$ A es un potente tóxico mitocondrial capaz de inhibir una gran cantidad de enzimas mitocondriales entre las que es particularmente importante la *citocromo c oxidasa*. En consecuencia, el transporte de electrones (directamente el complejo IV e indirectamente el complejo I), la producción de ATP, el consumo de oxígeno y el potencial de membrana mitocondrial (PMM) se ven altamente deteriorados. Otros sustratos a los que se une el  $\beta$ A son la *alcohol deshidrogenasa* (la cual está incrementada en la EA y se le atribuyen funciones relacionadas con la muerte celular) y la  *$\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa* (implicada en el ciclo de Krebs), evidenciándose también altos niveles de daño oxidativo en el ADN mitocondrial que permite la acumulación gradual de mutaciones en el ADN<sub>mt</sub>.

Por otro lado, el aumento en la formación de radicales superóxido mitocondrial y su conversión en peróxido de hidrógeno causa estrés oxidativo, la fragmentación de las mitocondrias y apoptosis celular, lo que conlleva la pérdida de sinapsis. El peróxido de hidrógeno mitocondrial difunde fácilmente en el citosol para participar en la formación de radicales hidroxilo, la cual está catalizada por iones hierro, cobre y zinc<sup>14</sup>. Estas especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS) dañan varias dianas celulares.

Un ejemplo de esto es la peroxidación de los lípidos de la membrana, lo que produce 4-hidroxinonal (HNE), nitrotirosina y aldehídos tóxicos (malondialdehído) que dañan las enzimas mitocondriales; se produce además un aumento de la permeabilidad de la membrana al calcio y otros iones, agravando el desequilibrio energético. Progresivamente se ven afectadas diferentes ATPasas, estimulándose la entrada de calcio gracias a mecanismos mediados por NMDA, NMDAR, MAC y la formación de poros iónicos, causando una sobrecarga celular de calcio y la activación de la ruta de las caspasas, JNK y p53.

Otra alteración metabólica de importancia emergente en la EA implica las rutas de la señalización de la insulina en el cerebro<sup>15</sup>. Por otro lado, la hemoxygenasa es una enzima que se comporta como un factor defensivo contra los procesos oxidativos. Dicha enzima aumenta en los cerebros de los pacientes con EA aunque la APP se une a la misma e inhibe su actividad enzimática lo que aumenta la toxicidad celular.

---

<sup>14</sup> Estos iones también promueven de manera paralela la agregación de la proteína  $\tau$  y su hiperfosforilación.

<sup>15</sup> Messier C, Teutenberg K. The role of insulin, insulin growth factor and insulin degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease. *Neural Plast* 2005;12:311-28.

Se han observado productos terminales de glicación avanzada (AGE) en neuronas con degeneración neurofibrilar y en las placas difusas y neuríticas. Además, se ha encontrado aumento de la expresión de un receptor de AGE (RAGE) en las neuronas, células microgliales y vasos sanguíneos en la EA. También se sobreexpresan diferentes enzimas antioxidantes: se ha demostrado un aumento de la superóxido dismutasa en un subgrupo de neuronas con degeneración neurofibrilar y en placas seniles.

Un efecto del estrés oxidativo es la activación de quinasas de estrés con capacidad de fosforilar la proteína  $\tau$ . El estrés oxidativo es causante de daño en ADN, ARN, lípidos y proteínas; hechos relevantes ya que implican pérdida de función de importantes vías metabólicas y de señalización de diferentes procesos incluyendo glucólisis, ciclo de Krebs, metabolismo lipídico, citoesqueleto, degradación de proteínas y neuroinflamación [50] [40].

### Inflamación

El papel de la inflamación glial en la EA es controvertido porque sus efectos se consideran duales, beneficiosos en sus etapas iniciales, pero perniciosos en última instancia. En la EA los astrocitos reactivos y la microglía activada tienden a agruparse alrededor de las placas amiloides compactas fagocitando y degradando el péptido  $\beta$ A.

No obstante, y pese a que la carga amiloide permanece relativamente estable desde el inicio, el número de estas células continúa incrementándose según progresa la enfermedad. Este hecho sugiere que en algún momento la inflamación glial se torna independiente de las placas y ejercería sus efectos neurotóxicos también lejos de ellas. Así, acontece la liberación ininterrumpida de quimioquinas (IL-1, IL-6, proteína C reactiva, TNF- $\alpha$ ), expresando la microglía receptores afines al  $\beta$ A que promueven la amplificación de la generación de citoquinas, glutamato y óxido nítrico. Las fibras de  $\beta$ A y la permanente activación glial ocasiona también la estimulación de la vía clásica del complemento a través de factores como el C1q y el C5b-9, lo que indica que la opsonización y la autólisis están en marcha.

En cuanto al **aclaramiento del péptido  $\beta$ -amiloide**, tanto la microglía como los astrocitos participan mediante la internalización a través de determinados receptores RAGE, mediando la afluencia de  $\beta$ A vascular. El medio inflamatorio provoca a su vez cambios neuríticos y la ruptura de la barrera vascular sangre-cerebro. Además, la degradación de  $\beta$ A se produce a través de la proteólisis enzimática mediante la neprilisina y la enzima degradadora de insulina (IDE). Los oligómeros de  $\beta$ A bloquean la función del proteosoma facilitando la acumulación de tau intracelular y  $\beta$ A.

## Alteración de la homeostasis del calcio neuronal

La desregulación de la homeostasis del calcio es un factor común a varios trastornos neurodegenerativos. En la Enfermedad de Alzheimer las neuronas localizadas en la proximidad de las placas amiloides presentan unos niveles de calcio citosólico elevado, lo que **estimula la agregación de  $\beta$ A y la amiloidogénesis**.

Estos hallazgos podrían indicar la existencia de un círculo vicioso a nivel neuronal en el que un aumento inicial del calcio inducido por  $\beta$ A provocaría una hiperactividad neuronal y esta a su vez agravaría la sobrecarga de calcio. Además, es posible que exista otro círculo vicioso más amplio en el que el exceso de  $\beta$ A induciría esta hiperactividad neuronal que, a su vez, favorecería la generación de  $\beta$ A.

Las *presenilinas* modulan el equilibrio del calcio a nivel del retículo endoplasmático siendo sus variedades mutadas la causa de la mitad de los casos de EA familiar. El efecto principal de estas mutaciones consiste en el aumento de los niveles de  $\beta$ A<sub>42</sub> y con ello las reservas de calcio en el RE y su liberación al citoplasma. En estos procesos actúa activamente también el glutamato, cuya liberación se encuentra aumentada, incrementando la concentración de calcio citosólico lo que a su vez estimula los canales de calcio en el RE.

Entre otros efectos adversos, esta sobrecarga de calcio citosólico determinaría una sobreactivación de **calcineurina**, una enzima fosfatasa dependiente de calcio y calmodulina. Una vez activada, defosforilaría el factor de transcripción NFAT (factor nuclear activador de células T) y formaría un complejo que se translocaría al núcleo y activaría ciertos genes responsables de la distrofia de las neuritas que rodean las placas y de la pérdida de sus espinas dendríticas.

Debido a la hiperactividad de las neuronas se ha planteado que el calcio proceda del espacio extracelular y penetre en las neuronas a través de canales de calcio voltaje-dependientes, pero dados los efectos de  $\beta$ A a nivel sináptico es muy posible que el calcio extracelular también penetre en la célula a través de receptores nicotínicos, NMDA o AMPA.

Por otro lado, en la EA es también corriente la existencia de lesiones vasculares e inflamación parenquimatosa, hechos que perpetúan la agregación de las proteínas y los fenómenos oxidativos en el cerebro. El  $\beta$ A aumenta la vasoconstricción, teniendo ciertas propiedades citotóxicas para el endotelio vascular y favoreciendo la aparición de hemorragias<sup>16</sup>.

---

<sup>16</sup> Los pacientes con hipertensión que están recibiendo medicamentos gozan de una neuropatología menos severa en la EA, véase Hoffman LB, Schemidler J, Lesser GT et al. Less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than non hypertensive persons. *Neurology* 2009; 72: 1720-6.

## Unión de la hipótesis de la cascada amiloide y los efectos de la proteína $\tau$

Varias líneas de ratones transgénicos demostraron que la sobreexpresión de APP humana mutada da lugar al desarrollo de una  $\beta$ -amiloidosis cerebral con placas amiloides similares a las de la EA si bien es insuficiente para el desarrollo de ovillos neurofibrilares y muerte neuronal. Del mismo modo, ratones que sobreexpresan tau humana presentan abundantes agregados intraneuronales, ovillos neurofibrilares y una extensa pérdida neuronal pero carecen de depósitos de  $\beta$ -amiloide.

Aunque estos modelos son útiles para estudiar las vías moleculares de las patologías amiloide y tau por separado, una nueva generación de modelos animales dobles y triples transgénicos ha permitido unificar todos los hallazgos neuropatológicos de la EA.

Estos modelos sobreexpresan mutaciones en APP y tau permitiendo estudiar los vínculos entre ambas proteínas. *Gracias a estos estudios se ha confirmado que la agregación e hiperfosforilación de tau es temporalmente secundaria a la agregación de  $\beta$ A*. A pesar de la abrumadora evidencia procedente de la genética y de los modelos animales, el vínculo molecular entre  $\beta$ A y tau no está aún claro. Una de las candidatas más firmes a ocupar este eslabón vinculante es la enzima glucógeno sintasa quinasa 3 o **GSK3 $\beta$** .

La GSK3 $\beta$  es una serina/treonina quinasa dirigida a prolina que se identificó debido a su papel en la regulación del metabolismo de glucógeno, siendo abundante en el SNC y actuando fisiológicamente al modular la apoptosis, la proliferación celular y fenómenos autoinmunes. De acuerdo con esta hipótesis, la hiperreactividad de GSK3 $\beta$  sería responsable del **deterioro cognitivo** (disminuye la LTP en el hipocampo), la **hiperfosforilación de tau**, un **aumento de la producción de  $\beta$ A** (esta proteína puede hiperfosforilar APP y presenilina 1), la **muerte neuronal** (es capaz de inducir la apoptosis) y la **inflamación glial**.

¿Pero cuál es la etiología que predispone a la aparición de un desequilibrio en GSK3? Se ha visto que determinadas mutaciones en APP, PS1 y PS2 muy corrientes en la EA o la presencia de diferentes isoformas de ApoE conllevan a su vez la activación de esta quinasa. Asimismo, la presencia crónica de oligómeros de A $\beta$  es suficiente para inducir la hiperactivación de GSK3 $\beta$  y la hiperfosforilación de tau.

Por otro lado, la calcineurina es capaz de defosforilar GSK3 $\beta$  y de este modo activarla. A continuación se translocaría del citosol al núcleo de la neurona, donde podría fosforilar a NFAT y provocar su salida del núcleo al citosol, evitando así la transcripción de sus genes diana. Estos hechos sugieren la posibilidad de que, al menos inicialmente, la hiperactividad de GSK3 $\beta$  sea un

mecanismo de control beneficioso para frenar la hiperactividad de la calcineurina, la cual posee efectos neurotóxicos a través del factor de transcripción NFAT.

Todas estas conexiones convierten a GSK3 $\beta$  en uno de los principales sospechosos de la interacción entre las patologías amiloide y tau y a la inhibición de esta enzima en una potencial diana terapéutica para retrasar la progresión de la enfermedad [3] [9] [10] [13] [14] [16].

## CONCLUSIONES

La Enfermedad de Alzheimer es, como el resto de las demencias, una enfermedad propia de las edades avanzadas de la vida, apareciendo generalmente entre los 50 y los 60 años aunque existen variedades que acontecen incluso antes. Así, paralelamente al incremento en la esperanza de vida de la sociedad actual se ha dado un aumento significativo en la prevalencia de esta patología lo que ha hecho que, a lo largo de los últimos años, se hayan multiplicado los esfuerzos para encontrar una cura eficaz que frene su desarrollo.

Para ello es de vital importancia la comprensión de su etiología y de los mecanismos bioquímicos que están implicados en su aparición. De esta manera y como se ha evidenciado a lo largo de este trabajo, está ampliamente reconocido como causal el péptido  $\beta$ -amiloide, el cual genera las llamadas placas neuríticas, y la proteína  $\tau$ , clave en la generación de los ovillos neurofibrilares.

No obstante, dicha multicausalidad hace difícil encontrar un tratamiento óptimo para la EA. Es por esto por lo que, una vez esclarecidas en gran medida estas dos vías, los esfuerzos se centran ahora en la búsqueda de elementos comunes a ambas rutas (como puede ser la proteína GSK3) que gozan de un gran interés como dianas terapéuticas futuras.

## BIBLIOGRAFÍA

[1.] Alberca Serrano, Román, López – Pousa, Secundino. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 4ª ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2011.

[2.] W. Dickson, Dennis, O. Weller, Roy. Neurodegeneración: patología molecular de la demencia y los trastornos del movimiento. 2ª ed. Madrid, España: Ed. Médica Panamericana; 2012.

[3.] García, G., Antonio, Gandía, Luis. Fronteras en la Enfermedad de Alzheimer. Madrid, España: Editorial Farmaindustria; 2002.

[4.] J. J. Zarranz. Neurología. 5ª ed. España: Editorial Elsevier; 2013.

[5.] Allan H. Ropper, Martin A. Samuels. Adams y Víctor. Principios de neurología. 9ª ed. España: Editorial Mc Graw Hill Interamericana; 2011.

- [6.] Cacabelos, Ramón. Enfermedad de Alzheimer. Barcelona, España: J. R. Prous Editores; 1999.
- [7.] González Más, Rafael. Enfermedad de Alzheimer: Clínica, Tratamiento y Rehabilitación. Barcelona, España: Editorial Masson; 2000.
- [8.] Shenk, David. El Alzheimer. España: Editorial Espasa Calpe; 2002.
- [9.] Hernández F, Gómez de Barreda E, Fuster Matanzo A, Lucas J, Ávila J. GSK3: A possible link between beta amyloid peptide and tau protein. *Exp Neurol*. 2010;223(2): 322-25. [[PubMed](#)]
- [10.] Hernandez F, Avila J. The role of glycogen synthase kinase 3 in the early stages of Alzheimers' disease. *FEBS Lett*. 2008;(582): 3848-3854.
- [11.] Sorrentino P, Iuliano A, Polverino A, Jacini F, Sorrentino G. The dark sides of amyloid in Alzheimer's disease pathogenesis. *FEBS Lett*. 2014;(588): 641-652. [[ScienceDirect](#)]
- [12.] Anand R, Kiran Dip G, Abbas Ali M. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology*. 2014;(76): 27-50.
- [13.] Hernandez F, Gomez de Barreda E, Fuster-Matanzo A, Goñi-Oliver P, J. Lucas J, Avila J. The role of GSK3 in Alzheimer disease. *Brain Research Bulletin*. 2009;(80): 248-250.
- [14.] Hu S, N. Begum A, R. Jones M, S. Oh M, K. Beech W, Hudspeth Beech B et al. GSK3 inhibitors show benefits in an Alzheimer's disease (AD) model of neurodegeneration but adverse effects in control animals. *Neurobiology of Disease*. 2009;(33): 198-206.
- [15.] Martínez LJM, Pascual LF. Alzheimer 2003: ¿qué hay de nuevo? Madrid, España. Ediciones Aula Médica. 2003.
- [16.] Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. 2008;(104): 1433-1439.
- [17.] Medina M, Avila J. New perspectives on the role of tau in Alzheimer's disease. Implications for therapy. *Biochemical Pharmacology*. 2014;(88): 540-547. [[ScienceDirect](#)]
- [18.] Cardenas MA, O. Ardiles A, Barraza N, Baéz-Matus X, Caviades P. Role of Tau Protein in Neuronal Damage in Alzheimer's Disease and Down Syndrome. *Medical Research*. 2012;43: 645-654.
- [19.] Martin L, Latypova X, Terro F. Post-translational modifications of tau protein: Implications for Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*. 2011;58: 458-471.
- [20.] Frost B, Gotz J, Feany BM. Connecting the dots between tau dysfunction and neurodegeneration. *Cell Biology*. 2015;25(1): 46-53.
- [21.] Martin L, Latypova X, Terro F, Yardin C, Magnaudeix A, M. Wilson C et al. Tau protein kinases: Involvement in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*. 2013;12: 289-309. [[ScienceDirect](#)]
- [23.] Muresan V, Ladescu Muresan Z. Amyloid- $\beta$  precursor protein: Multiple fragments, numerous transport routes and mechanisms. *Experimental Cell Research*. 2015;973: 1-9.
- [24.] Schonrock M, Matamales ML, Ittner LM et al. MicroRNA networks surrounding APP and amyloid- $\beta$  metabolism. Implications for Alzheimer's disease. *Experimental Neurology*. 2012;235(2): 447-454.
- [25.] Nalivaeva N, Turner A. The amyloid precursor protein: A biochemical enigma in brain development, function and disease. *FEBS Letters*. 2013;587(13): 2046-2054.
- [26.] Findeis M. The role of amyloid- $\beta$  peptide 42 in Alzheimer's disease. *Pharmacology and Therapeutics*. 2007;116(2): 266-286.
- [27.] Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*. 2012;148(6): 1204-1222.
- [28.] Blennow K, de León M, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368(9533): 387-403.
- [29.] Cataldo A, Petanceska S, Terio N et al. A $\beta$  localization in abnormal endosomes: Association with earliest A $\beta$  elevations in AD and Down syndrome. *Neurobiology of Aging*. 2004;25(10): 1263-1272.
- [30.] Nixon R. Endosome function and dysfunction in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Aging*. 2005;26(3): 373-382.

- [31.] Pimplikar S. Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2009;41(6): 1261-1268.
- [32.] LaFerla F, Oddo S. Alzheimer's disease: A $\beta$ , tau and synaptic dysfunction. *Trends in Molecular Medicine*. 2005;11(4): 170-176.
- [33.] Kumar A, Singh A. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports*. 2015;67(2): 195-203.
- [34.] Querfurth H, Laferla F. Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2010 Jan 28;4(362): 329-344.
- [35.] Shankar G, Walsh D. Alzheimer's disease: synaptic dysfunction and A $\beta$ . *Molecular neurodegeneration*. 2009;4: 48.
- [36.] Klyubin I, Cullen W, Hu N et al. Alzheimer's disease A $\beta$  assemblies mediating rapid disruption of synaptic plasticity and memory. *Molecular Brain*. 2012;5(1): 25.
- [37.] Vassar R, Kovacs R, Yan et al. The beta-secretase enzyme BACE in health and Alzheimer's disease: regulation, cell biology, function and therapeutic potential. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(41): 12787-12794.
- [38.] Pimplikar S, Nixon R, Robakis N et al. Amyloid-independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(45): 14946-14954.
- [39.] Armstrong RA. A critical analysis of the amyloid cascade hypothesis. *Folia Neuropathologica*. 2014;3(3): 211-225.
- [40.] Jiménez Jiménez F, Alonso Navarro H, Ayuso Peralta L et al. Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*. 2006;42(7): 419-427.
- [41.] Simón A, Frechilla D, Del Río J. Perspectivas sobre la hipótesis de la cascada del amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*. 2010;50(11): 667-675.
- [42.] Herrera-Rivero M, Hernández Aguilar M, Manzo J et al. Enfermedad de Alzheimer: inmunidad y diagnóstico. *Revista de Neurología*. 2010;51(3): 153-164.
- [43.] Zhang X, Song W. The role of APP and BACE1 trafficking in APP processing and amyloid- $\beta$  generation. *Alzheimer's research and therapy*. 2013;5(5): 46.
- [44.] Yan R, Vassar R. Targeting the  $\beta$  secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *Lancet Neurol*. 2014 March;13(3): 319-329.
- [45.] Menting K, Claassen J.  $\beta$ -secretase inhibitor, a promising novel therapeutic drug in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2014;6:1-9.
- [46.] Zhang X, Li Y, Xu H et al. The  $\gamma$ -secretase complex: from structure to function. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014 Dec 11;8: 1-10.
- [47.] Masters C, Cappai R, Barnham K et al. Molecular mechanisms for Alzheimer's disease: implications for neuroimaging and therapeutics. *Journal of Neurochemistry*. 2006;97: 1700-1725.
- [48.] Pastorino L, Lu K. Pathogenic mechanisms in Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology*. 2006;545: 29-38.
- [49.] Frank M, Laferla. Amyloid- $\beta$  and tau in Alzheimer's disease. [Póster]. USA: Nature, 2006.
- [50.] Cervantes A, Corona T. Papel de la función mitocondrial en las enfermedades neurodegenerativas. *Neuroscience*. 2010;15(1): 39-46.
- [51.] Santamaría Pérez I. Estudios sobre la fosforilación y agregación de la proteína tau y su posible relación con la Enfermedad de Alzheimer [Tesis doctoral]. Madrid: 2008.
- [52.] Dahm R, Klunemann H, Fronhofer W, Fuchs E, Wurster HW, Ingram MV et al. Alzheimer. *Investigación y Ciencia*. 2010; Supl. 62.