



Alzheimer: diez años de progreso

Alzheimer: Ten Years of Progress

■ José Manuel Martínez Lage

Resumen

Alois Alzheimer definió, en 1907, las características clinicopatológicas de la enfermedad homónima, que durante muchas décadas se consideró como un padecimiento raro y presenil. No fue hasta comienzos de la década de los años 80, cuando se identificaron el amiloide beta de las placas y la proteína tau hiperfosforilada de los ovillos, que la enfermedad adquirió un nuevo e insospechado protagonismo. El autor nos relata en este artículo los avances que han tenido lugar en esta última década sobre el conocimiento de este importante padecimiento.

Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer. Historia de la enfermedad de Alzheimer. Hipótesis amiloide.

Abstract

In 1907, Alois Alzheimer defined the clinical and pathological characteristics of the homonym disease which was considered as a rare and presenile suffering for many decades. It was not until the beginning of the decade of the 80's, when they identified beta amyloid in plaques and the hyperphosphorylated tau protein of the neurofibrillary tangles, that the disease acquired a new and unsuspected importance. In this article, the author speaks about the advances which have occurred in this last decade on the knowledge of this important disease.

Key words

Alzheimer's disease. History of Alzheimer's disease. Amyloid hypothesis.

■ En 1853 el gran patólogo alemán Rudolf Virchow estudió una sustancia misteriosa presente en diversos tejidos en algunas enfermedades y acuñó para ella el nombre de "amiloide". Eligió este término, derivado del latín *amylum*, que significa fécula o almidón, porque estos depósitos amiloideos tienen un aspecto blanquecino ceroso que se torna azulado de manera muy parecida al que toma el almidón vegetal cuando se pone en

El autor es Profesor y Consultor de Neurología, Unidad Clínica de Trastornos de Memoria, Departamento de Neurología y Neurocirugía, Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra. Apartado 4209. 31080 Pamplona. Correo electrónico: jmmarlage@unav.es.

contacto con un compuesto yodado. El amiloide es en realidad un derivado de proteína, pese a lo cual este péptido conserva el equivocado nombre de su origen. Le conviene más el género masculino que el femenino por la cacofonía al decir "la amiloide". Virchow escribió proféticamente: "Solamente cuando hayamos descubierto los medios para aislar la sustancia amiloide seremos capaces de lograr conclusiones definitivas respecto a su naturaleza" (1). Pasados más de cien años, llegaron los hombres que descubrieron tales medios y lograron esas conclusiones en lo que respecta a la enfermedad de Alzheimer, que es una amiloidosis cerebral.

Un poco de historia contemporánea

Desde la descripción clinicopatológica princeps de Alois Alzheimer en 1907 (2) de la enfermedad que lleva su nombre, quedó establecido que las lesiones características y patognomónicas del proceso son las placas seniles o neuríticas, constituidas por un gran núcleo de amiloide, y los ovillos neurofibrilares, formados por filamentos helicoidales emparejados (3). Esta enfermedad se consideró durante más de 50 años como excepcional y propia de edades preseniles (4). La llegada del microscopio electrónico permitió a Robert Terry y Michael Kidd definir con más precisión las placas y los ovillos (5, 6). A partir de ahí, se hacía perentoria la identificación molecular de unas y otros. En la década de 1970 los investigadores estaban muy preocupados por la tremenda insolubilidad que mostraban tanto el amiloide de las placas como la proteína de los filamentos helicoidales puesto que, si no superaban esta insolubilidad, no podían purificar tales proteínas. En 1983 y 1986, respectivamente, se identificaron el amiloide beta de las placas y la proteína tau hiperfosforilada de los ovillos (7, 8).

George Glenner era un experto en amiloidosis. En 1977, durante la primera reunión importante sobre el Alzheimer celebrada en los National Institutes of Health, vio claro que valía la pena dedicar todo su conocimiento y trabajo a la enfermedad de Alzheimer, que a la sazón emergía como problema de salud pública al ser la causa más frecuente de demencia en las personas mayores (9). Glenner y su auxiliar de laboratorio Cai'ne Wong, usando la tinción del rojo Congo, consiguieron aislar amiloide en los vasos meníngeos de enfermos con Alzheimer y de pacientes con síndrome de Down. Era mucho más sencillo utilizar las meninges, asiento de angiopatía amiloide alzheimeriana, que recurrir a la compleja corteza cerebral donde se localizan las placas. Después purificaron el péptido amiloide y obtuvieron su secuencia parcial de aminoácidos (7). Casi 80 años después de que Alzheimer publicara el caso de Auguste D. en cuya corteza cerebral vio esta peculiar sustancia en "focos miliares" adundantísimos, los científicos conocieron su naturaleza amiloide.

Existen muchos tipos diferentes de estas proteínas amiloides. Glenner y Eanes (10) descubrieron, además, que eran amiloide beta. Cada una de tales proteínas se dobla tridimensionalmente de forma no muy distinta a como lo hacen los pliegues de una falda escocesa. La

configuración normal de la proteína amiloide soluble es formando una hélice alfa. Pero cuando el plegamiento se hace en zigzag, la proteína amiloide se configura formando ángulos, en posición beta, y se hace malvadamente insoluble. El ejemplo más conocido de plegamiento beta de una proteína es la seda. Así quedaba explicado por qué el amiloide beta, una vez acumulado, no puede ser catabolizado en el organismo, por lo que no puede ser eliminado.

El crucial descubrimiento de Glenner condujo a la localización del gen para este péptido en el cromosoma 21 y a conocer que se forma a partir de una gran proteína precursora (11). Glenner murió en julio de 1995 a causa de una amiloidosis cardíaca que algunos, como Terry (12), no excluyen que guarde relación con su contacto con amiloide durante tantos años.

Al conocerse que el gen de la proteína precursora de amiloide estaba localizado en la porción distal del brazo largo del cromosoma 21, justo en la región que se triplica en el síndrome de Down (los sujetos con Down tienen placas antes de los 35 años y más tarde ovillos, por lo que sus cerebros son modelo de enfermedad de Alzheimer), se investigó si tal gen tenía un papel en esta enfermedad de tipo familiar e inicio precoz antes de los 60 años. Se encontró ligamiento con el cromosoma 21 y poco después los mismos autores examinaron el gen de la proteína precursora en una gran familia inglesa con Alzheimer confirmado por autopsia. Se descubrió un punto de mutación consistente en la sustitución de valina por isoleucina, próximo al terminal carboxilo del amiloide beta (13). Comenzó así una búsqueda, frenética y reñida en varios momentos, de genes causales de enfermedad de Alzheimer. Rudolf Tanzi y Ann Parson cuentan la historia en un libro de apasionante lectura (v. la nota bibliográfica 12).

Pronto se vio que la enfermedad de Alzheimer es heterogénea y que puede ser clasificada en cuatro tipos según una doble dicotomía: inicio precoz de los síntomas (antes de los 65 años) y comienzo tardío de sus manifestaciones (después de los 65 años) y, a su vez, una y otra forma pueden contar con historia familiar de la misma enfermedad o, por el contrario, carecer de antecedentes familiares, formas esporádicas (14).

En 1993 el grupo de Allen Roses dio a conocer que el amiloide beta se une en las placas a la apolipoproteína E, transportadora de colesterol, y que el alelo E4 del gen de esta apolipoproteína, situado en el cromosoma 19, confiere riesgo genético para padecer Alzheimer de inicio tardío tanto esporádico como familiar (15). Años más tarde, de nuevo los científicos de Duke University encontraron ligamiento de este tipo de Alzheimer con el cromosoma 12 (16). En la actualidad se cree que puede haber cinco o seis genes, además del APOE, que están asociados con esta enfermedad (17).

La mutación del gen de la proteína precursora de amiloide beta sólo se encontraba en un reducidísimo número de familias con Alzheimer de inicio precoz y herencia autosómica dominante. Había que encontrar otras mutaciones patogénicas que explicaran la aparición de la enfermedad en tantas otras familias con el mismo fenotipo y la misma forma de herencia. En 1995 se descubrieron las mutaciones del gen de la presenilina 1 (18), que se localiza en el cromosoma 14 y es responsable de la mayoría de casos de Alzheimer familiar precoz dominante; y del gen de la presenilina 2 en el cromosoma 1 (19) que sólo da cuenta de la

enfermedad en las familias descendientes de aquellos alemanes que vivieron a orillas del río Volga y luego emigraron a las costas del Pacífico americano y, en menor grado, a Italia.

Importa precisar que el Alzheimer precoz dominante sólo representa un 1% de la totalidad de casos de esta enfermedad y que las tres mutaciones descubiertas hasta ahora sólo aparecen en un 50% de familias con tal tipo de Alzheimer. Se descubrirán, sin duda, nuevas mutaciones causales.

Tan temprano como en 1991 surgieron los primeros ratones transgénicos como modelo de enfermedad de Alzheimer (20). Como su nombre indica, eran ratones a los que se transfería el gen humano mutado de la proteína precursora de amiloide beta, lo que cambiaba su genoma y producía en sus cerebros depósitos de amiloide beta. Luego se obtuvieron ratones transgénicos de todo tipo: de presenilina 1 y 2 mutadas, de tau mutada, con o sin APOE, dobles transgénicos, carentes de uno u otro gen, etcétera. La gran ventaja de disponer de ratones transgénicos fue disponer de un tubo de ensayo viviente para estudiar la interacción de un gen con otro, la influencia sobre el depósito de amiloide beta y felizmente para descubrir compuestos, agentes o mecanismos terapéuticos que impidieran a la acumulación de amiloide beta o lo eliminaran del cerebro.

Por último, para finalizar estas sùmulas históricas, hay que referirse a la importancia que fueron tomando los factores de riesgo exógenos, ambientales y de estilo de vida ya desde mediada la década de 1990. A medida que cobraba pujanza la epidemiología genética, la comunidad científica iba dando mucha importancia a la epidemiología analítica que estudia, además de influencias genéticas, los factores predisponentes y también de protección de todo tipo, sociodemográficos, condiciones premórbidas, historia médica anterior, factores de riesgo cardiovascular, estilo de vida y riesgos laborales (21). Existe una avalancha de información al respecto por cuanto el Alzheimer es en el 99% de los casos una enfermedad compleja y multifactorial resultante de interacciones poligénicas y ambientales.

La teoría amiloide

Al conocerse que el amiloide beta era un producto normal del metabolismo de la proteína precursora que tiene unas determinadas funciones fisiológicas a lo largo de la vida, y que su producto amiloide beta podía medirse en cultivos celulares, líquido cefalorraquídeo y plasma, se pudieron establecer pronto las anomalías bioquímicas originadas por las mutaciones del gen de la proteína precursora. Hoy se conocen unas 12 mutaciones de este gen y todas ellas actúan en los puntos donde la proteína precursora es cortada normalmente por la proteasa alfa. El efecto de estas mutaciones es promover la génesis de amiloide beta al potenciar la proteólisis de la proteína precursora no por la alfa sino por las beta y gamma secretasas. Además, estas mutaciones genéticas determinantes de Alzheimer facilitan la autoagregación del amiloide beta formando fibrillas amiloideas.

Con todos estos datos en la mano, Dennis Selkoe (22) y John Hardy (23) emitieron en 1991 y 1992, respectivamente, la "hipótesis amiloide" como intento explicativo etiopatogénico de la enfermedad de Alzheimer. Desde entonces hasta hoy ha sido muy intensa la investigación en torno a esta hipótesis, alimentada sobre todo por el clonaje de las proteínas presenilinas y por la demostración de que las mutaciones de los genes que codifican éstas, refuerzan también el procesamiento de la proteína precursora hacia la vía amiloidogénica por su efecto directo sobre la gamma secretasa. Hardy y Selkoe, espoleados por los tratamientos que, basados en esta teoría amiloide, pueden estar a la vuelta de la esquina y a punto de llegar a la fase de ensayo clínico, han reexaminado críticamente su hipótesis (24). Veamos a continuación lo esencial de su línea argumental a favor y en contra de la misma. No se dan referencias bibliográficas detalladas por ser materia propia de los especialistas en el tema. Si algún lector tiene interés en las mismas, se le remite a la fuente de la citada revisión.

Últimos avances a favor de la hipótesis amiloide

1. Las mutaciones en el gen que codifica la proteína tau originan demencia frontotemporal con parkinsonismo. En los cerebros de estos enfermos hay un intenso depósito de ovillos neurofibrilares sin que se vean depósitos de amiloide. Ello quiere decir que ni la proteína tau mutada ni los ovillos son suficientes para inducir las placas características del Alzheimer. Por tanto, los ovillos típicos de esta enfermedad, formados por tau natural, se depositan probablemente después del dismetabolismo de la amiloide beta y del inicio de las placas.

2. Los ratones transgénicos que sobreexpresan tanto la proteína precursora mutada humana como la tau mutada humana forman más ovillos tau-positivos que los que sobreexpresan solamente tau; en cambio, no muestran alteraciones en la estructura o en el número de las placas. Esto implicaría que la alteración en el procesamiento de la proteína precursora tiene lugar antes de que se produzca la hiperfosforilación de tau. La neurotoxicidad del amiloide beta es tau dependiente, según demuestran los estudios de cultivos neuronales de hipocampo de ratón.

3. Si se cruzan ratones transgénicos de proteína precursora mutada con ratones transgénicos deficientes en apolipoproteína E, su descendencia muestra una notable reducción en el depósito de amiloide beta, lo que es un argumento sólido en favor de que el locus apoE influye sobre el metabolismo del amiloide beta.

4. Se van acumulando datos indicativos de que el riesgo de padecer Alzheimer de inicio tardío puede depender de varios polimorfismos genéticos en los cromosomas 6, 9, 10 y 12 que regulan el catabolismo y el aclaramiento del amiloide beta.

Estos son los datos objetivos que Hardy y Selkoe esgrimen para demostrar que, diez años más tarde, su hipótesis amiloide se ve reforzada con nuevas pruebas de que el hecho patogénico primario en la enfermedad de Alzheimer es la acumulación de amiloide beta en el sistema límbico y neocortex, y que todo lo demás (formación de ovillos, reacción inflamatoria

y muerte neuronal) es consecuencia del desequilibrio entre la producción y el aclaramiento de ese péptido.

Puntos débiles aparentes de la hipótesis amiloide

1. No hay correlación entre la cantidad de placas neuríticas y el grado de deterioro cognitivo que los enfermos presentan. De hecho, se comprueba en autopsias que algunos cerebros de personas mayores contienen muchas placas sin haber presentado síntoma alguno de demencia. Sin embargo, estas placas son de tipo difuso careciendo de la patología neurítica y glial que tienen a su alrededor las placas maduras. Si el estudio de correlación entre los depósitos difusos de amiloide beta e intensidad de deterioro cognitivo se hace mediante técnicas bioquímicas y no con procedimientos histológicos, se comprueba una asociación positiva. La concentración de especies solubles de amiloide, invisibles inmunohistoquímicamente, también se correlacionan con el grado de deterioro cognitivo. Por tanto, esta objeción a la hipótesis amiloide no es consistente.

2. Hay discrepancias fenotípicas en cuanto a edad de aparición y resultados de estudios de cultivos celulares en las formas de Alzheimer causadas por las diversas mutaciones de los genes de la proteína precursora y de las presenilinas. Probablemente estas técnicas de cultivos neuronales "no reflejan adecuadamente la complejidad de la economía del amiloide beta en el cerebro humano".

3. No se ha demostrado todavía *in vivo* la toxicidad específica del amiloide beta ni la naturaleza de sus efectos sobre la función neuronal. Pero ya hay datos de que son los oligómeros solubles de amiloide beta, no los monómeros o fibrillas amiloideas insolubles, los responsables de la sinaptotoxicidad que pone en marcha la cascada amiloidea. Las investigaciones bioquímicas, electrofisiológicas y farmacológicas están demostrando que la disfunción de la plasticidad sináptica se debe específicamente a estos oligómeros solubles.

4. Los ratones transgénicos presentan un progresivo depósito de amiloide beta, pero con frecuencia no muestran ovillos neurofibrilares ni una neta pérdida neuronal. La explicación puede estar en diferencias de especie en cuanto a vulnerabilidad neuronal, ausencia de moléculas tau en estos ratones, carencia de complemento mediador de reacción inflamatoria y en el breve tiempo de exposición al amiloide beta que transcurre en estos animales. Dado que los ratones doblemente transgénicos (que expresan mutadas las proteínas humanas precursoras del amiloide y tau) tienen ovillos neurofibrilares formados de manera acelerada, se infiere que, incluso en el ratón, hay una conexión causal entre la acumulación de amiloide beta y degeneración neurofibrilar.

5. Según los clásicos trabajos del matrimonio formado por Heiko y Eva Braak (25) —ella prematuramente fallecida hace unos meses— la degeneración neurofibrilar del cuerpo neuronal y de sus neuritas aumenta gradualmente con la edad y precede morfológicamente a las placas. La caracterización clínica del más de un millar de enfermos, cuyos cerebros estudiaron elegantemente los Braak, no era demasiado precisa. Entre otros datos, los estu-

dios de cerebros de pacientes con síndrome de Down han revelado de manera muy consistente todo lo contrario; en esta trisomía 21, con tres genes codificadores de la proteína precursora de amiloide y que invariablemente desarrolla patología Alzheimer a partir de los 25-40 años, el depósito de amiloide beta es anterior a la formación de ovillos neurofibrilares.

Es decir, no existe al día de hoy argumento firme alguno que ponga en tela de juicio la validez de la hipótesis amiloide aunque, según sus creadores, los puntos débiles aportados en su artículo de revisión (24) "*certainly point to important gaps in our understanding of Alzheimer's disease*".

La firme esperanza en los tratamientos antiamiloides

Un número importante de prestigiosos investigadores dedicados en exclusiva a la "nueva ciencia Alzheimer" (titular de la portada de *Time Magazine*, julio de 2000) cree firmemente que si se impide la acumulación de amiloide beta, la enfermedad se podrá curar e incluso prevenir (v. nota bibliográfica 12, pág. 207). Para lograr esta utopía alcanzable se está desarrollando desde hace unos cinco años una asombrosa y febril actividad en las industrias farmacéuticas y biotecnológicas. Conseguir un fármaco antiamiloides exige una inversión mínima de 200 millones de dólares y lleva unos diez años de investigación antes de que llegue a las farmacias. De ahí, que los expertos en farmacoeconomía consideren que el desarrollo de nuevos fármacos con el objetivo de llegar a comercializar un agente inhibidor de amiloide beta, sea correr el máximo riesgo. Pero, a la vez, la industria farmacéutica está bajo la presión insostenible que representan los 15 millones de personas que padecen en el mundo esta dramática enfermedad del cerebro, sus familias y la sociedad. Evidentemente, obtener un medicamento eficaz que actúe en la raíz del proceso es todo un hallazgo para estas empresas por las ganancias millonarias que se pueden originar, aunque, al correr el año 2002, la "Enronitis" como el miedo son "libres".

El anuncio del Presidente Ronald Reagan, en carta manuscrita fechada el 5 de noviembre de 1994, de que padecía Alzheimer espoleó a políticos y medios financieros para conquistar esta enfermedad. Ya en 1997 SIBIA Neurosciences y su socio Bristol-Myers Squibb iniciaron la búsqueda de un inhibidor de gamma secretasa. En el mismo año, los investigadores de Athena Neurosciences conjuntamente con Eli Lilly comenzaron a estudiar agentes inhibidores tanto de la gamma como de la beta secretasas. Luego Athena pasó a ser una división de Elan Corporation, la empresa irlandesa que con las americanas American Home Products y Wyeth-Lederle iniciaron en octubre de 2001, tras los magníficos resultados obtenidos en ratones transgénicos, el ensayo clínico frustrado e interrumpido, debido a reacciones encefálicas, con la vacuna anti-Alzheimer AN-1792 (26,27) que pretendía activar el sistema inmunitario para atacar a las placas neuríticas y limpiar el amiloide beta.

Si, como parece apuntado por los datos de experimentación animal (con la reserva de aquel anónimo que dice que "las enfermedades humanas deben ser estudiadas en humanos y no en ratones") y por las comprobaciones en enfermos, el Alzheimer es la consecuencia de un desequilibrio crónico entre la producción y el aclaramiento de amiloide beta, desequilibrio motivado por diversos factores iniciadores (factores de riesgo), su tratamiento más racional y radical, curativo y preventivo, ha de ser corregir dicho desequilibrio (24), combatir los factores de riesgo y promover los factores de protección (21).

Según Hardy y Selkoe (24), las estrategias terapéuticas anti-amiloide propuestas hasta ahora son:

1. Intentar inhibir parcialmente bien la beta, bien la gamma secretasa que originan el amiloide beta a partir de la proteína precursora. Se están buscando pequeñas y potentes moléculas que, atravesando la barrera hematoencefálica, se acoplen al lugar activo de esta proteasa aspártica que es la beta secretasa. Ya se dispone de inhibidores de gamma secretasa vigorosos que atraviesan la membrana. En abril de 2002 (John Morris, comunicación personal) comenzaron tímidos ensayos clínicos con este inhibidor del que preocupa que pueda interferir con la señalización de determinadas proteínas.

2. Tratar de evitar la oligomerización del amiloide beta. Es lo que se quería conseguir con la inmunización activa administrando AN-1792, un amiloide beta sintético en todo semejante al natural humano para producir anticuerpos contra tal amiloide que, provocando una activación microglial, rebajaran la carga cerebral de este péptido pasándolo al torrente circulatorio. Tras la suspensión del ensayo clínico con esta vacuna por los efectos secundarios ya mencionados, hay en cartera preparaciones alternativas para administrar activa o pasivamente anticuerpos anti-amiloide beta, algunas de las cuales es probable que pasen a ensayo clínico en fecha cercana.

3. Poner en marcha un mecanismo antiinflamatorio que reduzca la citopatología del proceso habida cuenta que la progresiva acumulación de amiloide beta desencadena una respuesta inflamatoria en la corteza cerebral. Los fármacos rofecoxib y naproxeno no han tenido eficacia en prevenir el Alzheimer (28); está en marcha otro ensayo con celecoxib y naproxeno. En España se va a comenzar un ensayo con triflusal dadas sus propiedades antiactivadoras microgliales, aparte de las bien conocidas de antiagregación plaquetaria.

4. Modular la homeostasis del colesterol por su acción directa sobre el procesamiento de la proteína precursora de amiloide. Las estatinas, fármacos bien tolerados, reducen la incidencia de Alzheimer (29). El metabolismo del esteroles en el cerebro es un proceso activo que regula y controla la 24-hidroxilasa, enzima que se expresa únicamente en el cerebro (30). Las estatinas pueden ser beneficiosas en la prevención y tratamiento del Alzheimer porque son capaces de reducir la síntesis del colesterol y de modificar la circulación cerebral así como de atenuar la inflamación que rodea a las placas amiloideas. En animales las dietas ricas en colesterol aumentan la patología del amiloide beta. Tras los hallazgos epidemiológicos, están

en marcha ensayos clínicos adecuados con estatinas en la prevención o detención de la progresión de esta enfermedad. En concreto, la sinvastatina administrada a enfermos de Alzheimer de intensidad leve normocolesterolémicos, disminuye la concentración de amiloide beta de 40 aminoácidos en el líquido cefalorraquídeo y reduce la síntesis y el *turnover* del colesterol cerebral (31).

5. Eliminar del cerebro los iones metálicos Cu^{2+} y Zn^{2+} , responsables en parte de la agregación de amiloide beta. El viejo antibiótico clioquinol, conocido quelante de tales iones y retirado hace muchos años del mercado por causar mielopatía-óptica subaguda en pacientes japoneses, ha sido recuperado y ya está empleándose en ensayos clínicos pertinentes.

6. Procurar prevenir la sinaptotoxicidad y la acción neurodegenerativa atribuida a la acumulación de amiloide beta. Bajo esta rúbrica están todos los agentes antioxidantes, neuroprotectores y neurotróficos que se defienden o ensayan para estabilizar el curso progresivo de la enfermedad. Quizá hay que añadir la memantina, antagonista de los receptores glutamatergicos NMDA que reduce el efecto excitotóxico de tal neurotransmisor, ha sido aprobada ya para su uso en el Alzheimer y es eficaz en la demencia vascular (32).

No está de más dejar constancia de que en el momento actual el tratamiento de esta enfermedad descansa en tres pilares: administrar medicamentos anticolinesterásicos (donepecilo, rivastigmina o galantamina), psicofármacos cuando son necesarios para mejorar los síntomas conductuales y psicológicos, y poner en marcha programas de estimulación cognitiva y actividad física que aumentan la neuroplasticidad y la formación de nuevas neuronas también en el cerebro añoso (33, 34).

Conclusiones

En el soberbio, sincero y documentado artículo de revisión publicado en Science, en 19 de julio de 2002, por Hardy y Selkoe comentado ampliamente en este artículo, los padres de la hipótesis amiloide, que parece científicamente la mejor para explicar la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer —y que, además, no tiene alternativa más verosímil— diseñan las estrategias de tratamiento basadas en la biología del amiloide beta. Cualquier nuevo gen que se descubra en adelante causante de enfermedad de Alzheimer, o que marque un riesgo genético para padecerla, ha de seguir el mismo análisis de genotipo-fenotipo realizado hasta ahora con las mutaciones del gen de la proteína precursora del amiloide, de los genes de las presenilinas y del gen de susceptibilidad APOE E4. Siguiendo este proceso y a través de los ensayos clínicos necesarios sabremos si la hipótesis pasa a ser tesis demostrada y si conseguimos que el Alzheimer, la enfermedad que con más frecuencia destroza la inteligencia humana, hincque su rodilla. Tanzi se ha atrevido a dar la fecha de 2010 para comenzar a sabo-

rear este triunfo (v. nota bibliográfica 12, pág. 246), unos 100 años después de que Alzheimer la hubiera descubierto y de que Kraepelin la hubiera consagrado en 1910 como *Morbus Alzheimer*. Es un asunto demasiado grave para el presente y el futuro de la humanidad, que envejece a ritmo trepidante (¡25 millones de personas demenciadas en el mundo según previsiones para 2050!). La cuestión no es si podremos hacer frente al tratamiento del Alzheimer, sino si podremos afrontar las consecuencias de dejar de hacerlo (35). Los gobiernos de los países desarrollados y la industria tienen esta patata caliente en sus manos.

Bibliografía

1. De Witt RM. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology; Twenty lectures. New York, 1858, pág. 415.
2. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der hirnrinde. *Allgem Z Psychiatr-Gerich Med* 1907; 64: 146-148.
3. Martínez Lage JM, Martínez-Lage P, Martínez-Lage M. Alois Alzheimer, los enfermos Auguste D. y Johann F. y la noción de enfermedad de Alzheimer dentro de la neurociencia germana. En *Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad*. JM Martínez Lage, ZS Khachaturian (eds). Masson, Barcelona 2001, págs. 77-86.
4. Martínez Lage JM, Martínez-Lage P, Martínez-Lage M. El fenómeno médico, social y cultural de la enfermedad de Alzheimer en la segunda mitad del siglo XX. En *Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad*. JM Martínez Lage, ZS Khachaturian (eds). Masson, Barcelona 2001, págs. 87-95.
5. Terry RD. Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1963; 22: 629-642.
6. Kidd M. Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature* 1963; 197: 192-193.
7. Glenner G, Wong C. Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Research Commun* 1984; 120: 885-890.
8. Grundke-Iqbal L, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, Wisniewski HM. Microtubule-associated protein tau: a component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem* 1986; 261: 6084-6089.
9. Katzman R, Bick K. Alzheimer disease. The changing view. Academic Press, San Diego 2000, págs. 387.
10. Eanes ED, Glenner G. X-ray diffraction studies of amyloid filaments. *J Histochem Cytochem* 1968; 16: 673-677.
11. Kang J, Lemaire H-G, Unterbeck A, Salbaum MJ, Masters CI et al. The amyloid precursor protein (APP). *Nature* 1987; 325: 733-736.
12. Tanzi RE, Parson AB. Decoding darkness. The search for the genetic causes of Alzheimer's disease. Perseus, Cambridge, MAS, 2000, pág. 281.
13. Goate A, Chartier-Harlin B, Mullan M, Brown J, Crawford F et al. Segmentation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991; 349: 704-706.
14. Martínez Lage JM. Enfermedad de Alzheimer: proteína s y genes. *Real Acad Med Zaragoza*, 1996, pág. 117.
15. Strittmater WJ, Saunders AM, Schmechel D et al. Apolipoprotein E: High α -avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1977-1981
16. Perikac-Vance MA. Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer disease. Evidence of a new locus on chromosome 12. *JAMA* 1997; 278: 1237-1241.
17. Warwick DE. The number of trait loci in late-onset Alzheimer disease. *Am J Human Genetics* 2000; 66: 196-204.
18. Sherrington R, Rogaer EI, Liang Y et al. Cloning of a gene bearing missense mutation in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375: 754-760.

19. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P et al. A candidate gene for chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269: 973-977.
20. Quon D, Wang Y, Catalano R et al. Formation of beta-amyloid protein deposits in brains of transgenic mice. *Nature* 1991; 352: 239-241.
21. Martínez Lage JM, Moya M. Factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer. En *Alzheimer 2001: teoría y práctica*. JM Martínez Lage, A Robles (eds). Aula Médica, Madrid 2001, págs. 33-58.
22. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* 1991 Apr;6(4):487-498.
23. Hardy JA, Giggings GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256: 184-185.
24. Hardy JA, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the roads to therapeutics. *Science*, 2002; 297:353-356.
25. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica* 1991; 82: 239-259.
26. Check E. Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drug. *Nature* 2002; 415: 462.
27. Editorial. Insoluble problem?. *Nature Medicine* 2002; 8: 191.
28. Aisen P, Schafer K, Grundman M, Farlow J, Sano M. Results of a multicenter trial of rofecoxib and naproxen in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2002; 23(15): S429, S469.
29. Yaffe K, Barret-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol* 2002; 59: 378-384.
30. Crisby M, Carlson LA, Winblad B. Statins in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2002; 16: 131-136.
31. Simons M, Schwärzler F, Lütjohann D, von Bergman K, Beyreuther K et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: a 26-week randomized, placebo-controlled, double blind trial. *Ann Neurol* 2002; 52: 346-350.
32. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33: 1834-1839.
33. Kempermann G, Gast D, Gage FH. Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann Neurol* 2002; 52: 135-143.
34. McKhann GM. New neurons for aging brains. Editorial. *Ann Neurol* 2002; 52: 133-134.
35. Lovestone S. Can we afford to develop treatments for dementia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:685.