



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y

Neurocirugía de Chile

Chile

von Bernhardi M., Rommy

Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 43, núm. 2, abril-junio, 2005, pp. 123-132

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527696005>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer

Neurobiological mechanisms of Alzheimer's disease

Rommy von Bernhardi M.

As our understanding of the complexity of Alzheimer's disease improves, the biological bases underlying its pathogenesis are gradually being disclosed, and we can expect that new therapeutic targets will emerge. Many agents under investigation at this moment target the early stages of the disease process. Their aim is to prevent or at least slow down the progression towards clinical impairment. However, one of the problems research face is the distinction between primary and secondary events. The pathological mechanisms involved include the actions of beta-amyloid, the accumulation of aggregates, the inflammatory cascade, oxidative neuronal damage, tau protein alterations and the formation of neurofibrillary tangles, synaptic failure and neurotransmitter depletion. Several of these events are common to many slowly progressive neurodegenerative disorder. The familial forms of Alzheimer's, secondary to inherited mutations have provide an insight into the molecular mechanisms implicated in disease pathogenesis. Using as an starting point familial Alzheimer's disease, we will work our way up to understand the other biological mechanisms involved in the neurodegeneration of the disease.

Key words: Amyloid precursor protein; cell death, neurodegeneration; neurofibrillary tangle; oxidative damage; neuritic plaque; senile plaque.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(2): 123-132

Introducción

La evidencia disponible sugiere que enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer son producidas por una combinación de eventos que impiden o dificultan las funciones neuronales normales⁽¹⁾. En ese sentido, más que considerarla una enfermedad, el Alzheimer corresponde a un síndrome. Alteraciones diversas en múltiples ni-

veles determinarían los elementos clínicos que en conjunto identificamos como “Enfermedad de Alzheimer” (EA). Este primer punto no es trivial para entender la enfermedad, ni para plantear aproximaciones terapéuticas. Muchos de quienes estudiamos los mecanismos de esta enfermedad, ya no esperamos encontrar un mecanismo biológico único que nos explique la enfermedad en su totalidad, sino que indagamos sobre una conste-

Recibido: marzo 2005

Aceptado: abril 2005

Departamento de Neurología y Laboratorio de Neurociencias del Centro de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

Apoyo Financiero: Se agradece el apoyo del proyecto FONDECYT 1040831.

La autora no refiere posibles conflictos de interés

lación de defectos diversos, que involucran factores genéticos, ambientales, fisiológicos y patológicos que pueden resultar en ella.

Características patológicas de la Enfermedad de Alzheimer

En la EA se observa una pérdida selectiva de neuronas en el hipocampo y la corteza. Los cerebros de los pacientes con EA muestran dos lesiones características: las placas seniles, o de amiloide, que son extracelulares, y los ovollos neurofibrilares, formados por proteína Tau hiperfosforilada, intracelulares. La pregunta clave es si las placas y ovollos efectivamente causan la EA o corresponden al resultado de eventos patológicos más tempranos. De hecho, en los individuos con EA, la correlación entre la densidad de placas de amiloide y la severidad de la enfermedad es pobre⁽²⁾. Por otro lado, si bien la aparición de los ovollos neurofibrilares muestra una correlación buena con el deterioro cognitivo, parece ser un evento más tardío⁽³⁾.

Mutaciones en 3 genes, los que presentan una herencia autonómica dominante, han sido asociadas a la EA familiar (las cuales representan menos del 5% de los casos y que en general se inicia a edades más tempranas que la forma no-familiar, denominada EA esporádica). Los genes afectados son los que codifican para el APP, la presenilina 1 (PS1) y la presenilina 2 (PS2)⁽²⁾. Además, el genotipo apoE4 (apolipoproteína E4) es un factor de riesgo que muestra una correlación alta con el desarrollo de EA. ApoE4 aparentemente influye tanto en la formación de depósito de amiloide-beta (A β), como en la formación de ovollos neurofibrilares. Un elemento común para la EA familiar y EA esporádica es la acumulación de A β . Debido a esto se propuso la hipótesis de la cascada del amiloide, la cual establece que la producción excesiva de A β es la causa primaria de la enfermedad⁽⁴⁾.

Hipótesis del beta-amiloide y Enfermedad de Alzheimer

Las placas de amiloide contienen productos del procesamiento de la proteína precursora del

amiloide (APP del inglés “amyloid precursor protein”), que tienden a agregarse formando sábanas beta-plegada, que son tóxicas. El APP es una proteína de membrana con una región extracelular de gran tamaño, un dominio transmembrana único y una región citoplasmática pequeña (Figura 1A). Aunque se desconoce su función con certeza, se piensa que podría tener función como un factor de crecimiento. La isoforma que se encuentra en el sistema nervioso contiene sitios de unión a heparina y a cobre. Este último podría regular la dimerización o el procesamiento proteolítico del APP, o bien podría funcionar como un transportador de metales.

El péptido A β se origina de la proteólisis regulada del APP por un sistema de proteasas denominadas “secretasas”. El primer corte es realizado por la secretasa- α o - β (asociado a la generación de péptido no amiloidogénico o amiloidogénico respectivamente), liberándose un APP soluble de grana tamaño, que contiene la mayoría de la porción extracelular, y dejando en la membrana la región C-terminal unida a la membrana. Esta parte es cortada por la γ -secretasa (Figura 1B). Varias mutaciones del APP se concentran en las regiones de corte de las secretasas, favoreciendo la generación de péptido A β y su agregación posterior (Figura 1C). Si bien la identidad de la γ -secretasa no está totalmente definida, con alta probabilidad parece corresponder a la presenilina (cuya mutación se asocia a la EA familiar como se vio anteriormente). De hecho, se ha determinado experimentalmente que con estas mutaciones aumenta la producción de A β , y que animales que carecen de presenilina tienen una producción disminuida de A β .

Todavía no está claro el mecanismo mediante el cual el A β produce daño celular. Se plantea la existencia de diversas maneras mediante las cuales podría dañar a las neuronas: activando la microglia (células del sistema inmune innato del sistema nervioso central - SNC), activando la respuesta inflamatoria y liberación de citoquinas neurotóxicas y produciendo daño oxidativo en células vecinas, induciendo mecanismos de apoptosis, dificultando la perfusión⁽⁵⁾ por la

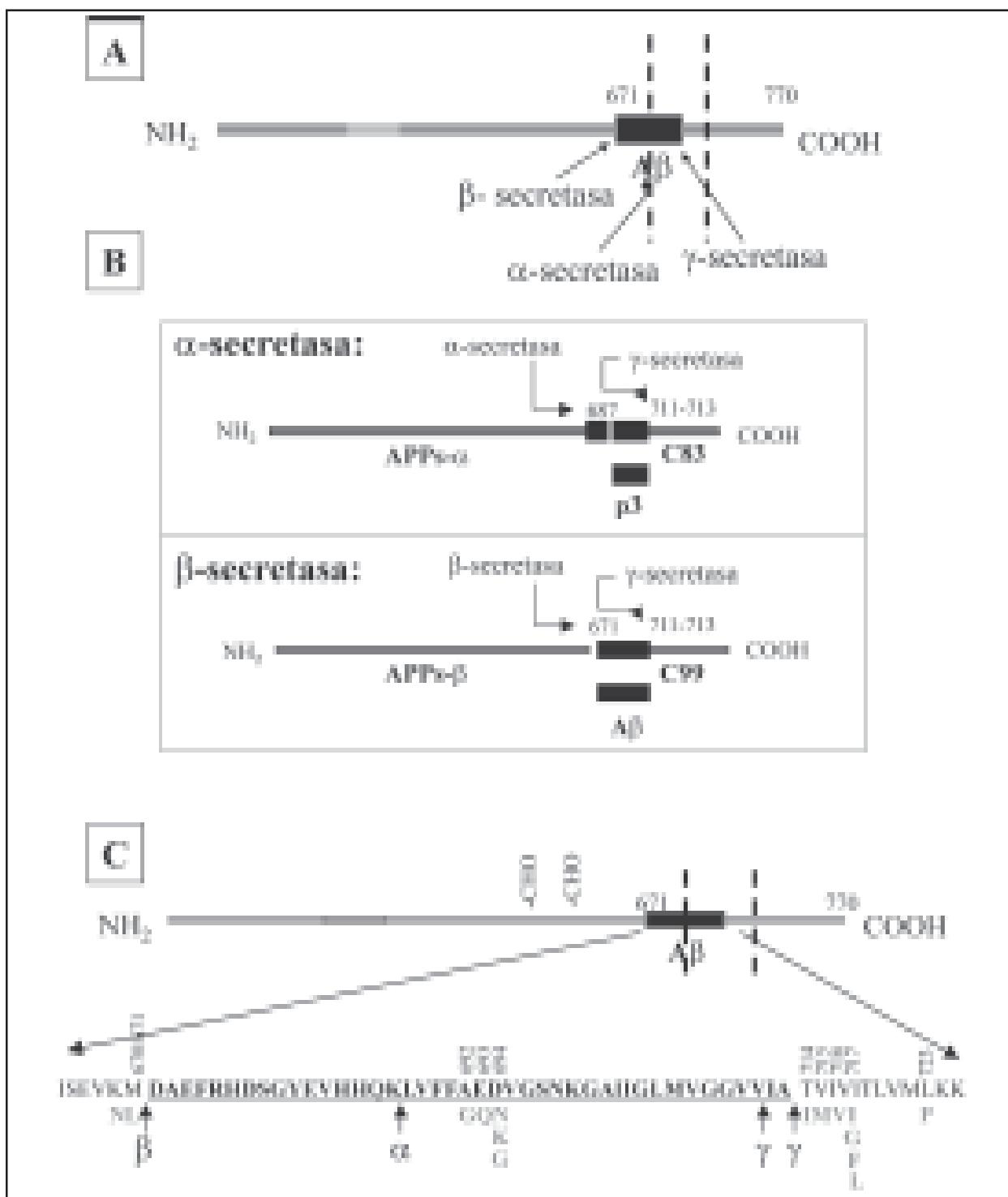


Figura 1. La Proteína Precursora del Amiloide. A. Estructura de la Proteína Precursora del Amiloide (APP). B. Sitios de corte de las secreasas α , β y γ y su relación al dominio transmembrana. Se muestran los fragmentos obtenidos por el procesamiento proteolítico. C. Mutaciones en APP asociadas a la Enfermedad de Alzheimer. Los cambios de los aminoácidos en la cadena polipeptídica se indican con letras grises bajo la secuencia normal. Se indica en forma numérica su posición en la cadena. La secuencia correspondiente al A β 1-42 está subrayada.

acumulación de amiloide en capilares y arteriolas y afectando los contactos sinápticos interneuronales. El péptido A β también puede unir metales, lo cual induciría el cambio conformacional hacia sábana β -plegada, lo que resultaría en un aumento de su agregación.

Inflamación y daño oxidativo en la Enfermedad de Alzheimer

La generación de radicales de oxígeno es un proceso normal que se asocia a la respiración mitocondrial o como parte de la respuesta inmune⁽⁶⁾. Hay situaciones en las que los mecanismos de defensa pierden su eficiencia, como en el envejecimiento⁽⁷⁾ o la generación de radicales aumenta, como en procesos inflamatorios⁽⁸⁾ o en alteraciones vasculares⁽⁹⁾. El estrés oxidativo es especialmente importante en el SNC debido a que el cerebro tiene un contenido alto de lípidos, incluyendo muchos ácidos grasos poli-insaturados fáciles de ser oxidados, y al hecho de ser un órgano con un consumo de oxígeno muy alto. El estrés oxidativo parece jugar un papel importante en la EA aunque aún se discute si es un mecanismo causal o sólo estaría envuelto en la propagación del daño^(7,10,11). El Oxido nítrico (NO), especialmente si está en cantidades grandes, se combina con anión superóxido (O₂⁻), formando peroxinitrito (ONOO⁻), determinando estrés oxidativo y nitrosativo, asociado a daño mitocondrial. La disfunción mitocondrial, con el consiguiente déficit energético (el A β bloquea el complejo respiratorio I, disminuyendo el ATP) podría contribuir a la alteración de la remoción de los agregados de A β y a la disfunción neuronal, afectando la actividad de los canales iónicos y transportadores, la neurotransmisión, y el transporte neuronal.

El estrés oxidativo secundario a la disfunción mitocondrial se observa en etapas tempranas de la EA, y podría depender de daño directo o indirecto por el A β ^(12,13). Recientemente se ha descrito la interacción del A β con un ligando mitocondrial, la A β -binding alcohol dehydrogenase (ABAD). ABAD está incrementada en las neuronas en los pacientes con EA y funcionalmente se le ha asociado a muerte celular⁽¹⁴⁾.

La asociación de la inflamación con la EA se planteó a fines de los años 80 y desde entonces se han identificado mediadores de inflamación como interleuquinas, IL-1 β e IL-6, y TNF α (Factor de necrosis tumoral). Por otro lado, estudios epidemiológicos mostraron que el tratamiento crónico con anti-inflamatorios no esteroidales disminuía la incidencia de EA⁽¹⁵⁾, aunque esto no se ha confirmado en protocolos clínicos realizados con distintos anti-inflamatorios⁽¹⁶⁾.

La microglía activada y los astrocitos son los generadores principales de factores pro-inflamatorios, aunque también las neuronas secretan citoquinas en forma constitutiva⁽¹⁷⁾. El A β activaría a la microglía, ya sea activando la fagocitosis e induciendo daño sobre neuronas vecinas en forma directa, o agrediéndolas indirectamente, al liberar citoquinas inflamatorias, óxido nítrico y otras neurotoxinas capaces de dañar neuronas cercanas. Esto podría autopropagar el proceso inflamatorio en caso que fallen los mecanismos de regulación normales ejercidos por los astrocitos y las neuronas⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Ovillos neurofibrilares: proteína Tau y Enfermedad de Alzheimer

Los ovillos neurofibrilares están formados por filamentos helicoidales pareados, compuestos principalmente de la proteína asociada a microtúbulos -Tau- hiperfosforilada de manera anormal. En las neuronas, Tau normalmente estabiliza los microtúbulos, siendo esencial para el transporte axonal y por ende, para la función neuronal⁽²¹⁾. La agregación de Tau reduce su habilidad para estabilizar los microtúbulos, y llevaría eventualmente a la muerte neuronal⁽²²⁾. Su aparición es un evento relativamente temprano en la EA⁽²³⁾.

La asociación mecanicista entre las placas seniles y los ovillos neurofibrilares se ha mantenido como una incógnita por muchos años, aunque existía evidencia que el depósito de A β fibrilar inducía la fosforilación de Tau seguida de la neurodegeneración progresiva de los procesos neuronales. Hoy se conoce que A β es capaz de activar a quinasas capaces de fosforilar Tau, tales como GSK3 β y CDK5^(24,25). Se describe además,

una actividad de CDK5 aumentada en varias enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA, y también que la inhibición farmacológica de CDK5 atenúa la neurotoxicidad de A β ⁽²⁴⁾. Además, la neurotoxicidad inducida por A β se asocia a la activación mantenida de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). En conjunto, estos resultados indican que Tau tiene un papel clave en la generación de neuritas distróficas en respuesta al A β . Recientemente, además se mostró que la presencia de Tau es esencial para la neurotoxicidad inducida por A β , de tal manera que, en animales transgénicos sin Tau, las neuronas hipocampales no degeneraban cuando eran tratadas con A β , mientras la neurotoxicidad era restaurada al re-expresar Tau⁽²⁶⁾.

Envejecimiento y Enfermedad de Alzheimer

La edad es lejos, el factor de riesgo más importante para la EA. La prevalencia de esta demencia aumenta en forma exponencial en la población de individuos mayores de 75 años (Figura 2). Este

dato no es menor, y deberíamos tenerlo permanentemente en cuenta si queremos entender los procesos biológicos subyacentes a la EA, ya que existe una similitud importante entre la EA y algunas alteraciones asociadas al envejecimiento. Se ha descrito que citoquinas pro inflamatorias como IL-6- y TNF α o sus receptores, aumentan con la edad. Por otro lado, el Estrés Oxidativo es un mecanismo central para el envejecimiento, el que también se evidencia en la EA, por la presencia de productos de oxidación de lípidos, proteínas y ADN^(27,28). La demencia tipo EA, podría ser entonces, el resultado terminal de una interacción compleja de riesgo genético, cambios atribuibles a múltiples patologías subyacentes, trauma, injurias ambientales, y cambios hormonales entre muchos otros.

Inmunoterapia: su implicancia para la Enfermedad de Alzheimer

Nuestra comprensión del déficit cognitivo ha sufrido cambios importantes gracias a las observaciones realizadas en los experimentos de inmu-

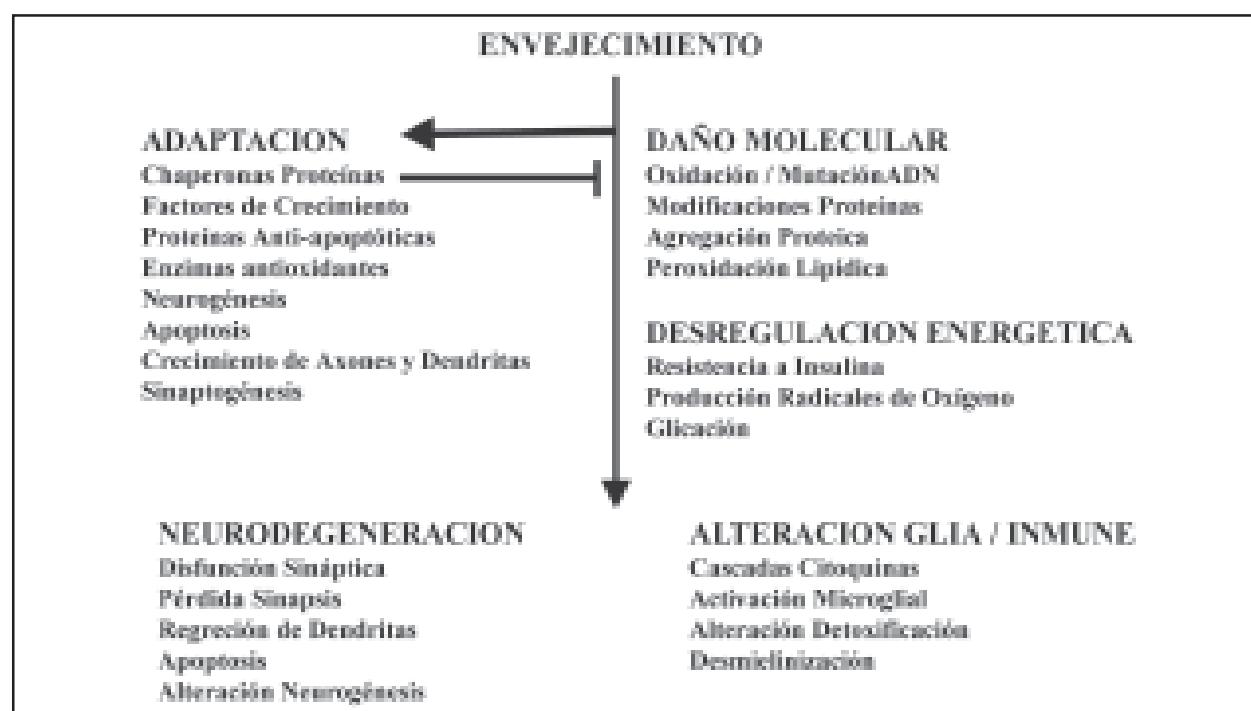


Figura 2. Cambios del SNC en el Envejecimiento.

noneutralización para A β . Ratones transgénicos que sobre-expresaban APP, sometidos a inmunización pasiva (administración de anticuerpos contra A β) o activa (inducción de respuesta inmune contra A β) disminuyeron la formación de placas de amiloide⁽²⁹⁾. Pero lo más interesante fue que la función cognitiva mejoró en estos animales^(30,31). Estos resultados tienen enormes proyecciones, tanto terapéuticas como para el entendimiento de la patogénesis de la EA. En consideración al éxito alcanzado en el modelo animal, en el año 2001 se inició un protocolo de inmunización para pacientes con EA leve a moderada. Desgraciadamente, alrededor del 5% de los 375 pacientes inmunizados presentaron signos de inflamación del SNC (encefalitis) y empeoraron respecto a su condición cognitiva basal, razones por las cuales se suspendió el protocolo a comienzos del 2002^(32,33). En abril del 2003, se publicó el estudio anatomo-patológico de una de las pacientes inmunizadas que presentó una encefalitis, muerta 1 año después por una embolia pulmonar⁽³⁴⁾. Su cerebro reveló que las placas de amiloide disminuyeron en regiones extensas de la corteza, en comparación con 7 pacientes clínicamente similares no inmunizados. Muchas de las regiones sin placas contenían gran cantidad de microglías que co-localizaban con la inmunodetección para A β , sugiriendo que la inmunización contra A β promovió la fagocitosis de la microglía.

La mejoría cognitiva experimentada por los ratones transgénicos inmunizados con A β ^(30,31) sugiere que las alteraciones cognitivas no son producto exclusivo de la muerte neuronal, sino que también dependen de procesos potencialmente posibles de revertir, que alterarían la función neuronal, ya sea a nivel de la sinapsis, de la transducción de señales o de la conducción neural. De hecho, la disfunción neuronal y la alteración cognitiva resultante se presenta en grados variables y podrían formar parte de un continuo de disfunciones asociadas a la edad.

Alteraciones sinápticas en la Enfermedad de Alzheimer

La característica cognitiva de la EA es la inca-

pacidad de aprender información nueva. Por muchos años, la demencia se atribuyó a la muerte celular. Concordante con ello, la transmisión y densidad sináptica en sinapsis colinérgicas están muy disminuidas en estos pacientes. Parte importante de esta disminución corresponde a un déficit colinérgico presináptico, reflejo de la pérdida (muerte) de neuronas colinérgicas⁽³⁵⁾. Sin embargo, la pérdida temprana de la memoria también podría deberse a una falla sináptica causada por oligómeros de A β ⁽³⁶⁾. Se observan alteraciones en el fenómeno de potenciación de larga duración (Long Term Potentiation o LTP en inglés), un paradigma experimental de plasticidad sináptica. Este tipo de alteraciones funcionales en las neuronas, es potencialmente manejable toda vez que las neuronas no han muerto.

Si bien, el mecanismo del daño sináptico es desconocido, investigaciones recientes sugieren que hay evidencias tempranas de daño dendrítico y sináptico, con disminución del número de sinapsis, y que serían los oligómeros de tamaño pequeño (en contraste a las placas grandes), los que podrían producir disfunción neuronal. A pesar que se producen alteraciones en numerosos neurotransmisores al progresar la enfermedad, los síntomas tempranos parecen correlacionarse con la disfunción de sinapsis colinérgicas y glutamatérgicas. Esta disfunción y pérdida de sinapsis ocurriría antes de la formación de placas de amiloide⁽³⁷⁾. De hecho, en animales transgénicos con una expresión aumentada de APP, existe evidencia bioquímica y electrofisiológica de alteraciones sinápticas, incluyendo una disminución del LTP antes de observar agregados de A β , y con efectos dependientes del envejecimiento de los animales⁽³⁸⁾. La inyección de péptidos A β también es capaz de alterar la transmisión sináptica y la memoria de corta duración⁽³⁹⁾. El A β también podría gatillar una liberación excesiva de aminoácidos excitatorios como el glutamato desde las células gliales, los que dañarían a las neuronas cercanas por excitotoxicidad. La activación exagerada de receptores glutamatérgicos del tipo de N-methyl-D-aspartato (NMDA) produce un incremento del calcio intracelular, y resulta en la

activación de la Oxido Nítrico Sintasa neuronal (nNOS), favoreciendo el daño oxidativo.

Recapitulación

En esta revisión hemos comentado varios mecanismos de daño que están presentes en la EA, varios de ellos además serían comunes a diversas patologías neurodegenerativas. Así, la EA probablemente corresponde a un proceso de múltiples etapas que incluye eventos ambientales, epigenéticos y genéticos (Figura 3), lo que concuerda con las evidencias clínico-epidemiológicas

y experimentales⁽⁴⁰⁾. La contribución relativa en la EA de cada uno de los mecanismos expuestos es probablemente diferente para distintos individuos. La EA parece asociarse a un fenotipo proinflamatorio, con aumento de la reactividad glial y de la actividad citotóxica en el SNC. La disminución de la agregación proteica, del estrés oxidativo, el daño mitocondrial, la respuesta inflamatoria y la acumulación de metales pesados, como también el re-establecimiento de la neurotransmisión y bloquear la excitotoxicidad son aproximaciones terapéuticas experimentales hoy día, pero que pueden demostrar ser beneficiosas como tratamiento el día de mañana.

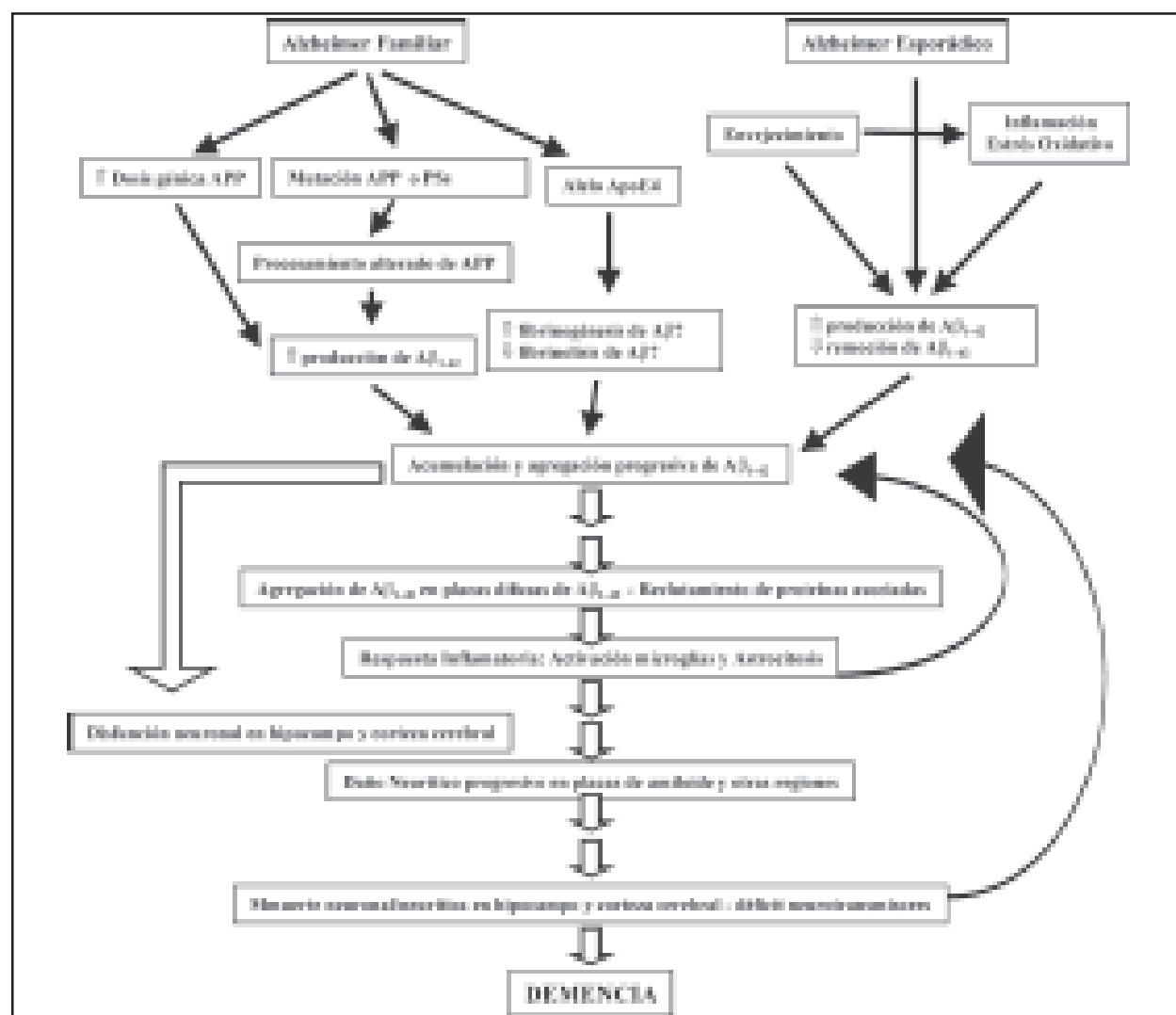


Figura 3. Mecanismos Neurobiológicos de la Enfermedad de Alzheimer.

En la medida que entendemos mejor la complejidad de la Enfermedad de Alzheimer, se revelan las bases biológicas subyacentes de su patogénesis, apareciendo nuevos blancos terapéuticos. Muchos agentes que son investigados en estos momentos apuntan a las etapas tempranas de la enfermedad. Su objetivo es prevenir o al menos retardar la progresión hacia la aparición del déficit clínico. Sin embargo, uno de los problemas que enfrenta la investigación en el área, es lograr distinguir entre los eventos primarios y secundarios. Los mecanismos patológicos involucrados consideran las diversas acciones del beta-amiloide, incluyendo la acumulación de agregados, la cascada inflamatoria, el daño oxidativo neuronal, alteraciones de la proteína tau y la formación de ovillos neurofibrilares, defectos sinápticos y depleción de neurotransmisores. Muchos de estos eventos son comunes para numerosos desórdenes neurodegenerativos de progresión lenta. Las formas familiares del Alzheimer, secundarias a mutaciones hereditarias, han ofrecido una aproximación para el análisis de los mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de la enfermedad. Usando la Enfermedad de Alzheimer familiar como punto de partida, intentaremos avanzar en nuestra comprensión de los otros mecanismos biológicos envueltos en la neurodegeneración de la enfermedad.

Palabras claves: Daño oxidativo, muerte celular, neurodegeneración, ovillo neurofibrilar; placa neurítica, placa senil; proteína precursora del amiloide.

Referencias

1. Bossy-Wetzel E, Schwarzenbacher R, Lipton SA. Molecular pathways to neurodegeneration. *Nature Med* 2004; 10: S2-S9
2. Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1997; 20: 154-159
3. Delacourte A, Buee L. Tau pathology: a marker of neurodegenerative disorders. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 371-376
4. Selkoe DJ. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 1999; 399: A23-A31
5. De la Torre JC. Cerebral hypoperfusion, capillary degeneration, and development of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14: S72-81
6. Halliwell B. Antioxidant defense mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Rad Res* 1999; 31: 261-272
7. Beal MF. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1995; 38: 357-366
8. Eikelenboom P, Rozemuller AJ, Hoozemans JJ, Veerhuis R, van Gool WA. Neuroinflammation and Alzheimer's disease: clinical and therapeutic implications. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14: S54-61
9. Skoog I, Kalaria RN, Breteler MM. Vascular factors and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13: S106-114
10. Markesberry WR. The role of oxidative stress in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1449-1452
11. Smith MA, Rickey Harris PL, Sayre LM, Beckman JS, Perry G. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1997; 17: 2653-57
12. Hirai K, Aliev G, Nunomura A, Fujioka H, Russell RL, Atwood CS, et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2001; 21: 3017-3023

13. Anandatheerthavarada HK, Biswas G, Robin MA, Avadhani NG. Mitochondrial targeting and a novel transmembrane arrest of Alzheimer's amyloid precursor protein impairs mitochondrial function in neuronal cells. *J Cell Biol* 2003; 161: 41-54
14. Lustbader JW, Cirilli M, Lin C, Xu HW, Takuma K, Wang N, *et al.* ABAD directly links A β to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science* 2004; 304: 448-452
15. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48: 626-632
16. Aisen PS. Anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease: implications of the prednisone trial. *Acta Neurol Scand Suppl* 2000; 176: 85-89
17. Zhao B, Schwartz JP. Involvement of cytokines in normal CNS development and neurological diseases: recent progress and perspectives. *J Neurosci Res* 1998; 52: 7-16
18. von Bernhardi R, Ramírez G. Microglia-astrocyte interaction in Alzheimer's disease: friends or foes for the nervous system? *Biol Res* 2001; 34: 123-128
19. von Bernhardi R, Eugenín J. 2004, Microglial reactivity to Ab is modulated by astrocytes and proinflammatory factors. *Brain Res* 2004; 1025: 186-193
20. Herrera-Molina R y von Bernhardi R. Transforming growth factor- β 1 produced by hippocampal cells modulates microglial reactivity in culture. *Neurobiol Disease* 2005; 19: 229-236
21. Paglini G, Peris L, Mascotti F, Quiroga S, Cáceres A. Tau protein function in axonal formation. *Neurochem Res* 2000; 25: 37-42
22. Billingsley ML, Kincaid RL. Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration. *Biochem J* 1997; 323: 577-591
23. Lovestone S, Reynolds CH. The phosphorylation of tau: a critical stage in neurodevelopmental and neurodegenerative processes. *Neuroscience* 1997; 78: 309-324
24. Lee MS, Kwon YT, Li M, Peng J, Friedlander RM, Tsai LH. Neurotoxicity induces cleavage of p35 to p25 by calpain. *Nature* 2000; 405: 360-364
25. Williamson R, Scales T, Clarck BR, Gibb G, Reynolds CH, Kellie S, *et al.* Rapid tyrosine phosphorylation of neuronal proteins including Tau and Focal adhesion kinase in response to amyloid- β peptide exposure: involvement of Src Family Protein Kinases. *J Neurosci* 2002; 22: 10-20
26. Rapoport M, Dawson HN, Binder L, Vitek MP, Ferreira A. Tau is essential to β -amyloid-induced neurotoxicity. *PNAS USA* early edition 2002; doi 10.1073/pnas.091236199
27. Hensley K, Hall N, Subramaniam R, Cole P, Harris M, Aksenova M, *et al.* Brain Regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. *J Neurochem* 1995; 65: 2146-2156
28. Lovell MA, Gabbita SP, Markesberry WR. Increased DNA oxidation, and decreased levels of repair products in Alzheimer's disease ventricular CSF. *J Neurochem* 1999; 72: 771-776
29. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, *et al.* Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer's-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-177
30. Janus C, Pearson J, McLaurin J, Mathews PM, Jiang Y, Schmidt SD, *et al.* A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 979-982
31. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE. A beta peptide vaccination prevents memory loss in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 982-985
32. Birmingham K, Frantz S. Set back to Alzheimer vaccine studies. *Nat Med* 2002; 8: 199-200
33. Check E. Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drug. *Nature* 2002; 415: 462
34. Nicoll JAR, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid- β peptide: a case report. *Nature Med* 2003; 9: 448-452
35. Kar S, Slowikowski SPM, Westaway D, Mount HTJ. Interactions between β -amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 427-440

36. Lacor PN, Buniel MC, Chang L, Fernandez SJ, Gong Y, Viola KL, *et al.* Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid β oligomers. *J Neurosci* 2004; 24: 10191-10200
37. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 298; 2002: 789-791
38. Fitzjohn SM, Morton RA, Kuenzi F, Rosahl TW, Shearman M, Lewis H, *et al.* Age-related impairment of synaptic transmission but normal long-term potentiation in transgenic mice that over express the human APP695SWE mutant form of amyloid precursor protein. *J Neurosci* 2001; 21: 4691-4698
39. Stephan A, Laroche S, Davis S. Generation of aggregated β -amyloid in the rat hippocampus impairs synaptic transmission and plasticity and causes memory deficits. *J Neurosci* 2001; 21: 5703-5714
40. DeKosky ST. Pathology and pathways of Alzheimer's disease with an update on new developments in treatment. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: S314-S320

Correspondencia:

Rommy von Bernhardi M.
Marcoleta 391, Santiago, Chile.
Fono: 354 6936 - Fax: 632 1924.
E-mail: rvonb@med.puc.cl