

Dianas farmacológicas en las enfermedades neurodegenerativas

T. Segura^a, M.F. Galindo^b, B. Rallo-Gutiérrez^a, V. Ceña^b, J. Jordán^b

PHARMACOLOGICAL TARGETS IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Summary. The frequency, morbidity and complexity of neurodegenerative diseases (NDD) make them the greatest therapeutic challenge to Medicine today. These diseases are characterized by a decreased number of cells in certain neuronal populations, which is clinically reflected in the appearance of specific symptoms. In this study, we will centre our attention on the two fundamental lines of action that, from a pharmacological point of view, are available for the treatment of NDD. The first is aetiopathogenic, and is aimed at stopping cell death and promoting the recovery of cell populations. The second line is physiopathological and seeks to prevent, delay or palliate the appearance of the symptoms indicating an alteration in the levels of neurotransmitters, and its chief objective is to maintain them. Pharmacology has already provided neurologists with a wide range of tried and tested drugs, yet the results obtained in research laboratories in the last few years seem to indicate that the number of therapeutic possibilities are very likely to rise sharply in the future. Progress made in genomics and the better understanding of cellular biochemical cycles allow us to expect that this century will finally be that of the Neurosciences, and that Neurology, without losing its cognitive essence, will start to be considered to be a speciality that is as therapeutic as it is diagnostic. [REV NEUROL 2003; 36: 1047-57]

Key words. Alzheimer. Apoptosis. Glutamate. Mitochondria. Neurodegeneration. Neurotoxicity. Parkinson. Pharmacology. Signal transduction.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas (END) suponen, junto con las enfermedades vasculares y las oncológicas, la principal causa de mortalidad y morbilidad en la población española [1-4]. Estas enfermedades se caracterizan por una disminución en el número de células en determinadas poblaciones neuronales; por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer (EA) se ha observado una depleción de neuronas colinérgicas fundamentalmente en el hipocampo y la amígdala, mientras en la enfermedad de Parkinson (EP) son las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y ganglios basales las afectadas, y en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se reduce la población de motoneuronas. La pérdida neuronal se refleja clínicamente por la aparición de patologías específicas, como alteración en los procesos de memoria y lenguaje en la EA, modificación en el control y la coordinación del movimiento en la EP, o debilidad progresiva en la ELA.

En la actualidad, la farmacología desarrolla dos líneas de actuación fundamentales en las END: una etiopatogénica, que tiene como objetivo detener la muerte celular y fomentar la recuperación de las poblaciones celulares ya afectadas mediante la búsqueda de fármacos que modulen las rutas bioquímicas implicadas en estos procesos; la segunda línea de actuación, mucho más avanzada hasta la fecha, es la fisiopatológica, que busca

prevenir, retardar o paliar la aparición de la sintomatología propia de la alteración en los niveles de neurotransmisores, y presentar como objetivo principal el mantenimiento de los mismos.

MANTENIMIENTO DE LOS NIVELES ADECUADOS DE NEUROTRANSMISORES

La unidad funcional del sistema nervioso es la neurona, célula especializada que se caracteriza por su excitabilidad y conductibilidad. La excitabilidad de la neurona se debe a pequeñas alteraciones del potencial transmembrana. La conductibilidad es la capacidad de transmitir la excitabilidad a otras células distintas. Para ello, las neuronas liberan compuestos químicos, llamados neurotransmisores. Existen tres clases principales de neurotransmisores: las aminas biogénicas, determinados aminoácidos y determinados péptidos. Los neurotransmisores se liberan en la superficie presináptica y se ligan a sus correspondientes receptores de la superficie posináptica, y producen un cambio en el potencial de acción posináptico. Se han descrito, en determinadas END, alteraciones en los niveles de algunos neurotransmisores. Así, se ha observado disminución de acetilcolina en la EA y de dopamina en la EP, mientras que en la ELA se han descrito incrementos en la concentración de glutamato.

El mejor conocimiento de la fisiopatología, en especial en los últimos 10 años, ha dado las bases a la farmacología para el desarrollo de nuevos fármacos que puedan modular los procesos que regulan la concentración de los neurotransmisores, como son: síntesis, almacenamiento, liberación, catabolismo y recaptación en la sinapsis (Fig. 1).

Acetilcolina

La acetilcolina es el neurotransmisor específico de las sinapsis neuromusculares del sistema nervioso somático, así como de las sinapsis ganglionares del sistema nervioso autónomo y los órganos diana de la división parasimpática. Además, es un neurotransmisor ampliamente utilizado en el sistema nervioso central (SNC). La acetilcolina participa en la regulación de los niveles de vigilancia y en el funcionamiento de grandes áreas de asociación. Variaciones de sus niveles provocan alteraciones en la conducta y síndromes

Recibido: 07.05.03. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 16.05.03.

^aServicio de Neurología. Hospital General Universitario de Albacete. ^bCentro Regional de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Castilla-La Mancha. Albacete, España.

Correspondencia: Dr. Joaquín Jordán. Departamento de Ciencias Médicas. Centro Regional de Investigaciones Biomédicas. Edificio Facultad de Medicina. Universidad de Castilla-La Mancha. E-02071 Albacete. Fax: +34 96759 9327. E-mail: joaquin.jordan@uclm.es

La realización de este trabajo se ha llevado a cabo gracias a las ayudas: SAF99-0060, de la CICYT, BF2001-1565, del Ministerio de Ciencia y Tecnología, G03/167, del Ministerio de Sanidad, 01050, de la Consejería de Sanidad JCCM, GC-02-019 y PAI-02-031, de la Consejería de Ciencia y Tecnología, JCCM y de la Fundación Campollano-BSCH otorgadas a V Ceña, y SAF2002-04721, de la CICYT, a J Jordán. MF Galindo disfruta de una beca posdoctoral de la Junta de Comunidades de Castilla La Mancha.

© 2003, REVISTA DE NEUROLOGÍA

característicos como: pérdida de memoria y atención, habla confusa, ataxia o desorientación. La alteración en la neurotransmisión colinérgica se considera muy implicada en la EA (por defecto) y en menor medida en la EP (por exceso). Efectivamente, la acetilcolina aumenta su acción cuando desciende el nivel del neurotransmisor dopamina y, de hecho, el bloqueo de la acción de la acetilcolina resulta eficaz en el control del temblor y la rigidez que acompañan al enfermo parkinsoniano. Los fármacos anticolinérgicos, como el trihexifenidilo, el mesilato de bentrópina y la prociclidina, se utilizaron con frecuencia en el pasado en la EP, aunque en la actualidad apenas se usan por su potencial efecto deletéreo sobre las habilidades cognitivas de los pacientes. Precisamente, ha sido la disminución en los niveles de acetilcolina la principal alteración de la neurotransmisión descrita en los pacientes con demencia tipo EA, por lo que gran parte de los estudios farmacológicos en el tratamiento de esta enfermedad se han dirigido hacia fármacos que incrementen los niveles de dicho neurotransmisor. De forma más concreta, esta línea de investigación presenta tres objetivos:

1. Fármacos que potencian la síntesis de acetilcolina, como la lecitina, alfoscerato [5] y la CDP-colina.
2. Fármacos agonistas de los receptores nicotínicos como el betanecol, la oxotremolina, la xanomelina y la propia nicotina, entre otros.
3. Fármacos inhibidores del catabolismo de la acetilcolina [6], inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la tacrina, el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina.

De todos ellos, los más utilizados son los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa, o anticolinesterásicos [7,8], que son capaces de inhibir el catabolismo del neurotransmisor y aumentar la permanencia de éste en la sinapsis. El primer fármaco utilizado en clínica fue la tacrina, un inhibidor alostérico reversible, que prácticamente ha dejado de emplearse debido a su efecto hepatotóxico [9,10]. En la actualidad disponemos de fármacos más seguros, como el donepezilo, derivado de las piperidinas, que es inhibidor reversible no competitivo mixto, y la rivastigmina, un inhibidor seudoirreversible no competitivo [11]. De reciente introducción es la galantamina [12], un inhibidor reversible competitivo que, a su vez, es un modulador alostérico del receptor nicotínico, lo que hace que aumente la liberación de acetilcolina en la sinapsis [13,14]. La eficacia clínica de estos fármacos, aunque modesta, se ha probado suficientemente y se considera que todos ellos mejoran de forma leve o moderada los trastornos cognitivos y conductuales en pacientes con EA, aunque ninguno de ellos detiene la evolución de la enfermedad [15]. En la actualidad, se investiga su utilidad en otros tipos de demencia, como la enfermedad por cuerpos de Lewy o la demencia vascular [16]. Una segunda línea de investigación se dirige a buscar fármacos que activen los receptores colinérgicos de tipo muscarínico y nicotínico, tanto a nivel pre como posináptico [17,18]. Se han estudiado varios agonistas que actúan sobre los receptores muscarínicos como la pilocarpina, la arecolina y la oxotremolina, entre otros, pero los resultados no han sido favorables. Hoy en día, se investigan otros como la xalomelina y la milamelina, pero todavía están en fase II de investigación. Los estudios sobre los receptores nicotínicos se contradicen y no se puede afirmar, de momento, que los parches de nicotina o la nicotina *per se* puedan producir beneficios en la terapéutica específica en la EA. En algunos estudios de prevalencia de demencia tipo Alzheimer se encontró que en la población de fumadores podría existir un factor protector [19], pero este dato se ha corregido, entre otros aspectos, por el mayor riesgo de poder presentar una demencia vascular.

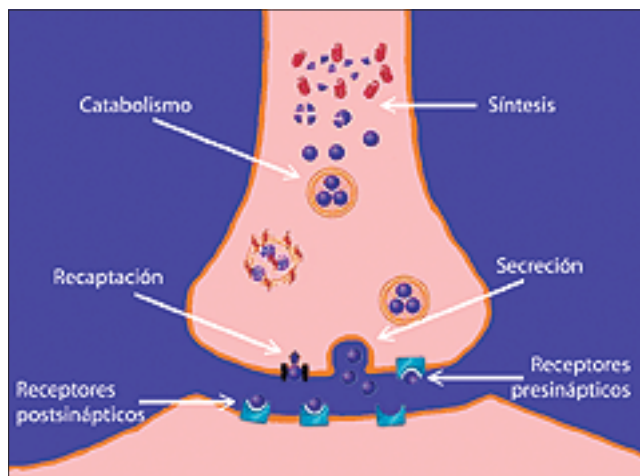


Figura 1. Dianas farmacológicas en el mantenimiento de los niveles de neurotransmisores.

Dopamina

Al presentar una localización encefálica más elevada que la noradrenalina, la dopamina es el neurotransmisor catecolaminérgico más importante y, por tanto, con mayor repercusión comportamental. Disminuciones en los niveles de dopamina se han descrito en cerebros *post mortem* provenientes de pacientes con EP. La farmacología mantiene abiertos cuatro frentes de investigación con un único objetivo, la recuperación de los niveles de dopamina. Así, investiga sobre fármacos:

1. Precursores de la síntesis de dopamina, como la levodopa.
2. Potenciadores de su liberación en los botones sinápticos, como la amantadina.
3. Agonistas de receptores dopaminérgicos, como la bromocriptina, la apomorfina, la lisurida, el ropinirol, el pramipexol, la cabergolina y la pergolida.
4. Inhibidores de las enzimas encargadas de su catabolismo, como la monoamino oxidasa B (MAO B); destacan la selegilina, o la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT); entacapona y tolcapona son dos fármacos de este grupo.

Debido a que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), no se utiliza como fármaco en neurología. Sin embargo, son varias las aproximaciones que se han realizado con el fin de aumentar directamente sus niveles, fundamentalmente mediante transplantes, en las áreas afectadas, de células capaces de secretar dopamina, como son neuronas dopaminérgicas, células cromafines de la glándula suprarrenal y células del cuerpo carotídeo. Recientemente, y en modelos animales, se realizan transplantes de células indiferenciadas, y se logra su crecimiento y diferenciación completa hasta neuronas dopaminérgicas [20].

El uso de precursores de dopamina se utiliza ampliamente, y de ellos destaca la levodopa. La levodopa es capaz de atravesar la BHE, y es el fármaco más eficaz en el tratamiento de la EP. La levodopa se absorbe bien en el intestino delgado, pero se inactiva en una gran proporción (próxima al 95%) por la MAO periférica y da lugar a la aparición de conocidos efectos secundarios. Con el fin de evitar esta transformación periférica, se suele coadministrar junto a fármacos inhibidores de la descarboxilasa, como la carbidopa o la benseracida, incapaces de atravesar la BHE, y, de esta manera, no sólo se evitan los efectos secun-

darios, si no que se reduce, unas diez veces, la dosis de levodopa necesaria.

Una segunda aproximación farmacológica centra sus objetivos en aumentar la liberación del neurotransmisor. Éste es el caso del clorhidrato de amantadina; originariamente utilizado como fármaco antivírico para la profilaxis y el tratamiento de infecciones producidas por la gripe de tipo A, aumenta la liberación y bloquea la recaptación de la dopamina. La amantadina se ha utilizado en estadios iniciales de la EP, tanto en monoterapia como asociada a levodopa, y en la actualidad mantiene su indicación fundamentalmente en aquellos enfermos en estadios iniciales de la enfermedad o con discinesias inducidas por levodopa [21]. La amantadina probablemente ejerza también su efecto beneficioso en la EP como antagonista glutamatérgico [22], por lo que se ha postulado un potencial efecto neuroprotector de este fármaco [22,23].

Los fármacos agonistas de receptores dopaminérgicos, constituyen la tercera aproximación [24]. Apomorfina es un agonista no ergótico de vida media corta y muy potente, que tiene la ventaja en clínica de poder administrarse subcutáneamente. Su rapidez de acción y potencia lo hacen especialmente indicado para superar períodos de congelación motora. Otros agonistas no ergóticos son ropirinol y pramipexol. Bromocriptina, pergolida y lisurida son agonistas ergóticos utilizados tanto en las etapas iniciales de la enfermedad como para prolongar la respuesta a la levodopa en los enfermos que sufren complicaciones motoras. Su uso habitual en clínica es en monoterapia en enfermos de EP en fases iniciales (leves) de la enfermedad o como fármacos adyuvantes de levodopa en pacientes con complicaciones motoras de la enfermedad. De reciente introducción en nuestro país es la cabergolina, un potente agonista de los receptores de dopamina D₂, cuya acción se prolonga más que la de cualquier otro agonista, y proporciona una eficacia en el control de los síntomas de la EP y de las fluctuaciones motoras durante 24 horas mediante una única dosis diaria [25].

Por último, citaremos los fármacos inhibidores del catabolismo de la dopamina, en concreto de dos enzimas, la MAO B y la COMT [26-31]. La selegilina, también conocida como deprenil, es un IMAO. Su administración retrasa, en algunos casos, la implantación del tratamiento con levodopa. Ensayos clínicos han puesto de manifiesto que la combinación de selegilina con levodopa, a largo plazo, resulta más eficaz para controlar los síntomas y aumentar la supervivencia que la administración de levodopa sola, aunque también comporta un mayor riesgo de discinesias relacionadas con levodopa, fenómeno atribuible a la mayor disponibilidad de dopamina negroestriatal [32]. Aunque selegilina se ha propuesto como tratamiento en la EA, ensayos recientes lo desaconsejan [33]. Los fármacos inhibidores de la COMT [34], de segunda generación, presentan la característica de ser más selectivos y activos por vía oral [28,29], y destacan los derivados del dinitrofenol, como la entacapona [35,36] y la tolcapona –este último sólo utilizado en clínica de manera restrictiva, por su riesgo potencial de efectos secundarios graves– [37,38].

Glutamato

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio por excelencia. Media su efecto al activar distintos receptores: ionotrópicos, que forman canales iónicos de localización, principalmente, posináptica, como el receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato), vinculado al flujo de cationes Na⁺, K⁺, Ca²⁺, el receptor de AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol propiónico) y el receptor para kainato, asociado a los iones Na⁺ y K⁺, y otros, presiná-

pticos, conocidos como metabotrópicos, al mediar su efecto mediante la activación de proteínas G [39-44].

Aunque el glutamato desempeña importantes funciones fisiológicas en el SNC –participa en el 70% de las sinapsis excitatorias–, la activación excesiva de sus receptores, bajo ciertas condiciones, es neurotóxica, y se ha relacionado con procesos neurodegenerativos, tanto agudos como crónicos. En la neurotoxicidad aguda (p. ej., la isquemia cerebral), el déficit energético celular conlleva una disminución en la recaptación de glutamato del espacio sináptico, con el consecuente aumento en su concentración y un incremento de la sensibilidad de las neuronas al glutamato. La sobreactivación de los receptores en esta situación tiene como resultado una alteración en los iones Na⁺ y Cl⁻ que genera la entrada masiva de agua, e induce la lisis osmótica de la neurona. Hasta la fecha, el glutamato permanece como marcador bioquímico más potente de deterioro neurológico precoz tras el ictus [45]. Por otro lado, la neurotoxicidad crónica se media por mecanismos dependientes de la entrada de Ca²⁺ y se implica en enfermedades como la ELA, la demencia asociada al sida, la EP, la enfermedad de Huntington (EH) y la EA [46,47].

La ‘farmacología del glutamato’ ha centrado sus estudios en fármacos que, o bien disminuyen los niveles sinápticos del neurotransmisor (riluzol, lubeluzol), o antagonizan los receptores ionotrópicos (selfotel, eliprodil, aptiganel, licostinel, remacemide, dizocilpina, y gavestinel, entre otros).

Aunque el mecanismo exacto de acción del riluzol se desconoce, éste puede mediar su efecto por la inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje [48], y, de esta manera, impedir la entrada masiva de Ca²⁺ en la neurona presináptica, y disminuir la secreción de neurotransmisor. El riluzol se acepta para el tratamiento de la ELA [49] y se encuentran abiertos varios ensayos clínicos en pacientes de EA, EP, EH e ictus. Ensayos clínicos realizados con lubeluzol pusieron de manifiesto la falta de mejoría en la evolución funcional o de reducción en la mortalidad a los tres meses, si el fármaco se administraba dentro de una ventana terapéutica de 6 h y durante cinco días [50,51].

Entre los fármacos antagonistas del receptor de NMDA destacan el selfotel (competitivo reversible), el eliprodil, (un bloqueante del lugar de unión de las poliaminas), la dizocilpina (inhibidor no competitivo), el gavestinel y el licostinel, (antagonistas del cotransmisor glutamatérgico glicina) y la memantina, aptiganel y remacemide (antagonistas no competitivo). La utilización en clínica de este grupo de fármacos es complicada. Ensayos clínicos sobre neuroprotección, en pacientes que habían sufrido isquemia cerebral, tuvieron que detenerse, bien por un resultado desfavorable en la relación riesgo/beneficio, como fue el caso de selfotel o cerestat [52-56], o por una evolución funcional negativa, como la encontrada con el eliprodil y el gavestinel [57]. La memantina presenta una actividad neuroprotectora y es el primero de su grupo cuya utilización se ha aprobado en el tratamiento de la EA. La memantina puede mejorar los síntomas de la demencia (mejoría funcional y reducción de la dependencia) en pacientes con enfermedad moderada a grave [58].

LOS PROCESOS DE MUERTE CELULAR COMO DIANA FARMACOLÓGICA

Los procesos de muerte celular se engloban dentro de dos grandes bloques, necrosis y apoptosis. La necrosis se ha relacionado con estados agudos donde la célula pierde, de una forma brusca, la

integridad de sus organelas, y disipa la capacidad de síntesis de energía y el control de la homeostasis celular [59]. Estos procesos se han relacionado con patologías como el traumatismo o la isquemia. Sin embargo, durante los procesos apoptóticos la célula mantiene la integridad de sus organelas hasta estadios bien tardíos, lo que le permite conservar el estado energético, la homeostasis celular y, en algunos casos, mantener la maquinaria necesaria para sintetizar proteínas implicadas en estas rutas, por lo que también se le ha denominado muerte celular programada. Células con características apoptóticas se han observado en áreas afectadas en neuropatías como EA, ELA, EP, EH, entre otras.

En los procesos apoptóticos se pueden distinguir tres fases: activación, propagación y ejecución, que, en ocasiones, se preceden por un período de latencia, de extensión variable. La fase de activación suele mediarse por señales extracelulares, como la unión de un ligando a su receptor; sirva de ejemplo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o los neurotransmisores excitatorios, antes comentados. La fase de propagación, ya intracelular, se media por segundos mensajeros, como el Ca^{2+} , las especies reactivas del oxígeno (ERO) y factores de transcripción como p53 y AP-1, entre otros. Finalmente, en la etapa de ejecución, la célula activa procesos de degradación en los que participan proteasas y ADNasas. Entre las dos últimas etapas se ha situado a la mitocondria como organela clave en el punto de no retorno (Fig. 2).

Fase de activación

Calcio

El calcio (Ca^{2+}) es el ion fundamental en los procesos intracelulares de las células excitables que incluyen las neuronas. En el SNC, el Ca^{2+} interviene en multitud de procesos, e incluye la producción del potencial de acción, la liberación de neurotransmisores, la plasticidad neuronal y probablemente la formación de memoria. Sin embargo, la entrada masiva de Ca^{2+} o el fallo de los mecanismos que regulan su concentración intracelular desencadena una serie de acontecimientos que conlleva la muerte neuronal [60]. En los últimos 20 años, ha tomado cuerpo una 'teoría unificada' que pretende explicar cómo una serie de distintas patologías, desde la isquemia cerebral hasta las END, confluyen en último término en la muerte neuronal mediada directa o indirectamente por Ca^{2+} [61-63]. El aumento de la concentración de calcio intraneuronal puede conducir a la activación de rutas moleculares, entre las que se incluyen las proteincinasas, las fosfolipasas A2, la óxido nítrico sintetasa y las proteasas [64]. En algunos casos, estas rutas inducen la generación de radicales libres, con el consiguiente daño en organelas como la mitocondria [65,66] (Fig. 3).

La homeostasis del calcio resulta del equilibrio de sistemas que regulan su entrada, como los receptores de glutamato y los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) y sistemas encargados en su extrusión, como las bombas dependientes de ATP, y organelas con capacidad de retenerlo en su interior, como la mitocondria y el retículo endoplasmático [67].

Los fármacos inhibidores de los CCDV, como el nimodipino, el nicardipino y la flunaricina, empezaron a utilizarse en procesos neurodegenerativos tales como la EA y la demencia vascular, quizás debido a los resultados esperanzadores obtenidos en modelos experimentales. Sin embargo, los resultados obtenidos en los ensayos clínicos no fueron los deseados. Así, el nimodipino, administrado por vía endovenosa en pacientes que han padecido una isquemia cerebral focal, presen-

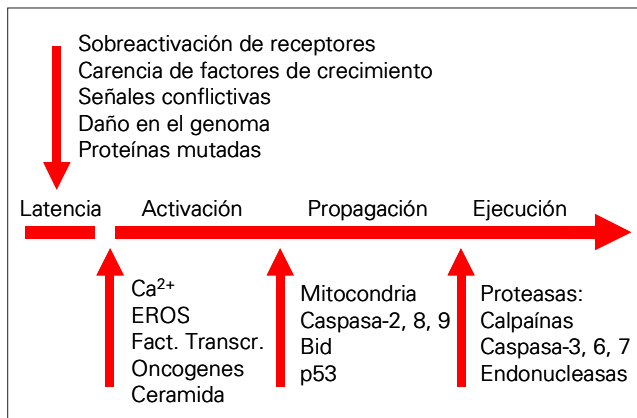


Figura 2. Apoptosis y sus fases.

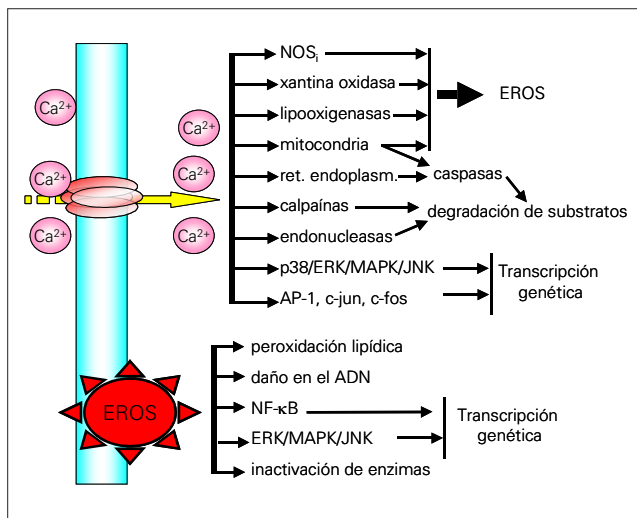


Figura 3. Rutas apoptóticas activadas por el calcio o las especies reactivas del oxígeno en procesos neurodegenerativos.

tó resultados dispares, desde una mejoría en evolución funcional frente a placebo [68], hasta no encontrar diferencias; es más, alguno de estos ensayos tuvo que suspenderse prematuramente por peor evolución del grupo activo [69]. En patología vascular cerebral han fracasado, asimismo, ensayos clínicos con nicardipino [70], isradipino [71], darodipino y flunaricina [72]. En la actualidad, sólo el nimodipino mantiene su indicación en clínica como fármaco neuroprotector en los pacientes que han sufrido vasoespasmio arterial cerebral tras hemorragia subaracnoidea.

Las neuronas, en su citoplasma, contienen proteínas con capacidad de amortiguar Ca^{2+} , como la calbindina o la parvalbúmina. En determinadas patologías, como la EA y la ELA, los grupos neuronales que carecen o expresan en cantidades muy pequeñas estas proteínas resultan más sensibles, mientras que aquellos que expresan grandes cantidades parecen respetarse relativamente. Estudios realizados en nuestro grupo de trabajo con la utilización de vectores adenovirales, con el fin de sobreexpresar la calbindina D28K en cultivos primarios de neuronas de rata, han conseguido proteger a estos cultivos celulares frente a estímulos, como la presencia de péptido amiloideo 25-35 [73] o la adición de estaurosporina [74], un fármaco ampliamente utilizado como modelo inductor de apoptosis.

Tabla. Mecanismos de muerte celular en enfermedades neurodegenerativas.

	Apoptosis	Excitotoxicidad	Estrés oxidativo	Factores vasculares	Proteínas tóxicas	Inflamación
Enfermedad de Alzheimer	+	+	+	+	+	+
Enfermedad de Parkinson	+	+	+		+	+
Enfermedad de Huntington	+	+	+		+	
Esclerosis lateral amiotrófica	+	+	+			
Demencia vascular	+	+	+	+		
Traumatismo	+	+	+	+		
Isquemia cerebral	+	+	+	+		+

Especies reactivas del oxígeno

Aunque el estado de estrés oxidativo no es el causante directo o el factor etiológico responsable de las neuropatologías, existen evidencias de que la presencia de radicales libres produce el daño tisular y degenerativo secundario que acompaña a estas enfermedades (Tabla) [75-79]. El SNC, y en concreto el cerebro, tiene un alto requerimiento metabólico de oxígeno y una alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados, lo que le convierte en un lugar propenso a la peroxidación lipídica [80]. La sobreproducción de radicales libres que pueden atacar y dañar irremediablemente el tejido neuronal, contribuye de manera directa o sinérgica al proceso neurodegenerativo. Para prevenir los aumentos descontrolados de EROS, las células tienen sistemas antioxidantes. Estos sistemas pueden clasificarse en sistemas enzimáticos (superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa), antioxidantes endógenos (trasferrina, la lactoferrina, la ceruloplasmina, la albúmina, la bilirrubina, el ácido úrico) o contenidos en la dieta (las vitaminas C y E, el β -caroteno, los flavonoides, el selenio y el zinc) y, por último, antioxidantes farmacológicos (tirilazad, ebselen, la N-acetilcisteína, las porfirinas), entre otros [81,82].

El mantenimiento y la optimización de los mecanismos de defensa antioxidante en el cerebro constituyen una estrategia importante para prevenir o reducir la progresión de la neurodegeneración [83]. El potencial de los antioxidantes en la dieta –incluidos el β -caroteno, la vitamina C y la vitamina E– para proteger contra la pérdida cognitiva y los trastornos neurodegenerativos, se ha explorado en varios estudios epidemiológicos y clínicos, y muestra una correlación significativa entre los niveles de vitamina E en el suero y la memoria en una población adulta mayor [84]. Específicamente, existen resultados de cómo los niveles de vitamina E se asocian a la pérdida cognitiva relacionada con la edad y la EA [85-88]. Asimismo, ésta ha resultado ser eficaz en modelos experimentales, y retarda la aparición de las alteraciones motoras de la ELA y neuroprotectora en cultivo celulares [89,90].

Pacientes que han sufrido una isquemia cerebral y se han tratado con fármacos antioxidantes como tirilazad y ebselen presentaron una evolución funcional, aunque no una mejoría significativa [91,92]. El uso de antioxidantes, como la coenzima Q10 y el tocoferol, así como de suplementos nutricionales, como la creatina y la nicotinamida, además de la restricción nutricional del hierro y el uso de quelantes del hierro, han merecido atención como estrategias en la prevención de la neurodegeneración en la EH [93-95].

Factores de transcripción

Durante algunos procesos de muerte celular se produce la activación de rutas metabólicas que necesitan de la síntesis *de novo* de determinadas proteínas. Una de las formas más importantes de control de la expresión génica es la regulación transcripcional, y dentro de ésta, los factores de transcripción (FT) se encargan de llevarla a cabo de forma preferente. Los FT son proteínas que se unen a secuencias específicas de ADN y que modulan la expresión de los genes. Los FT se localizan en el citoplasma de forma inactiva y, tras un estímulo determinado, bien Ca^{2+} , EROS o factores tróficos, se activan y se traslocan al núcleo. Entre los factores de transcripción destacan el factor nuclear κB (NF- κB), la familia de la proteína activadora-1 (AP-1), que engloba miembros como *c-fos* y *c-jun*, y el p53, entre otros. El enorme progreso en la comprensión de los mecanismos de transcripción ofrece la posibilidad del desarrollo de una nueva generación de fármacos, que deberán ser capaces de modular la síntesis de factores de transcripción, regular su actividad y las interacciones con proteínas activadoras e inhibidoras o su unión al ADN. Debido a la alta especificidad de esta nueva vía terapéutica, parece claro que estos agentes proporcionarán buenas herramientas para la prevención y el tratamiento de una gran variedad de enfermedades en un futuro no muy lejano.

Uno de los más importantes es el NF- κB , que permanece en el citoplasma celular unido a proteínas inhibitorias conocidas como I κB . Cuando una señal externa, como factores neurotróficos o EROS, afecta a la célula, el complejo I κB cinasa (IKK) se activa y fosforila a las proteínas I κB . Entonces, I κB fosforilada se degrada rápidamente, y libera y activa así al NF- κB [96]. Entre los fármacos inhibidores de la familia NF- κB , se encuentran algunos de los fármacos antiinflamatorios más comúnmente usados, como es el salicilato aspirina y algunos esteroides.

Otra diana farmacológica es la proteína p53. Ésta controla la integridad del ADN y la terminación correcta de las diferentes fases del ciclo, y detiene el crecimiento celular cuando existe daño en el ADN o los sistemas de control se desregulan. Se ha encontrado activada en pacientes de la EP, EA [97], y tras la exposición a radiaciones gamma [98]. Fármacos inhibidores de p53, como la pifithrin- α [99] y el Z-1-117 [100], han sido eficaces en modelos experimentales frente a diversos estímulos neurotóxicos.

Fase de propagación

La mitocondria, que durante muchos años se consideró sólo como centro generador de energía, ocupa hoy un lugar privilegiado en

los procesos de muerte celular, papel que ha sido objeto de revisión por nuestra revista en esta revista [101].

Alteraciones mitocondriales como la pérdida del potencial eléctrico mitocondrial y alteraciones en los complejos de la cadena transportadora de electrones, se han descrito en células de individuos que padecen la EH o EA. El campo de la farmacología mitocondrial se ha centrado en los últimos años en el estudio de los procesos que rodean a la formación y apertura del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (PPTM). El bloqueo de la formación del PPTM resulta en la protección de cultivos celulares frente a estímulos apoptóticos que pueden mediarse por el Ca^{2+} y las EROS [102]. Fármacos bloqueadores de la apertura del PPTM, como la ciclosporina A y el ácido bongkreico, presentan efectos neuroprotectores en modelos neurotóxicos de la corea de Huntington [103-108] o en las zonas del hipocampo afectadas tras procesos isquémicos o tras la exposición a NMDA [109].

Fase de ejecución

Durante la fase de ejecución se lleva a cabo la degradación de proteínas, que se media fundamentalmente por la acción de proteasas, como los miembros de la familias de cisteína (caspasas y calpaínas) y serina proteasas [110]. Estas enzimas hidrolizan sustratos selectivos como elementos del citoesqueleto (actina, fodrina, proteína tau y catenina), enzimas encargadas de reparar (PARP) o degradar (ADNasa) el ADN celular, factores de transcripción (retinoblastoma, MDM2), y proteínas reguladoras cinasas y fosfatasa (proteína cinasa C, fosfatasa 2A, cinasas de adhesión focal, Akt, raf1).

En modelos experimentales, la activación de las caspasas parece implicarse en algunas END como la EA, la ELA, la EP y la corea de Huntington. Hoy en día, disponemos de fármacos inhibidores de caspasas, tanto de origen viral (crmA, p35 y el péptido inhibidor de apoptosis), como de origen sintético (Z-VAD-FMK específico para las caspasas 1, 3, 4 y 7; Z-DEVD-FMK, inhibidor de la caspasa-3). La utilización de estos fármacos protege a los cultivos celulares de la disminución de la viabilidad inducida por neurotoxinas, y se comienza a utilizar, con cierto éxito, en modelos experimentales de EP. Así, el péptido inhibidor Ac-YVAD-CMK favorece la viabilidad de los implantes de neuronas dopaminérgicas y mejora sustancialmente la recuperación funcional de ratas parkinsonianas [111].

Con respecto a las calpaínas, se ha descrito activación de estas proteasas en material histopatológico (neuritas distróficas de placas seniles) de pacientes de EA, y se postula que pueda causar la pérdida sináptica. Fármacos inhibidores de calpaínas, como el MDL28170, promueven la recuperación de las respuestas sinápticas en rodajas de hipocampo sometidas a hipoxia [112] y se muestra eficaz frente a los procesos de muerte neuronal inducidos por el péptido β A(25-35) [113]; o los compuestos ALLnL y ALLnM que protegen líneas celulares frente a estímulos como el NMDA [114] y la glicoproteína del virus del sida gp120 y los derivados del α -mercaptoacrilato, como el PD150606, que confieren protección a cultivos neuronales cerebrocorticales frente al daño inducido por estímulos hipóxicos/hipoglucémicos [115].

OTRAS DIANAS

Estrategia antiinflamatoria

La progresión de algunas END se acompaña de procesos de inflamación en astrocitos y microglia [115-118]. De hecho, en estudios experimentales, determinados agentes anticitocinas capaces de modular IL-1 y TNF- α han mostrado capacidad neuroprotec-

tora [119] y un grupo español ha sido capaz de demostrar la importancia de las citocinas proinflamatorias en el deterioro neurológico precoz tras el ictus isquémico [120]. En la EA existen procesos de inflamación asociados a las placas neuríticas y a la degeneración neurofibrilar [121] y estudios epidemiológicos asocian a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos con retrasos en la aparición, o con una progresión más lenta de esta enfermedad [122,123]. Este efecto neuroprotector puede explicarse por la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), y en concreto de la COX-2 [124,125], cuya expresión se eleva en áreas relacionadas con la memoria y que se correlaciona con el depósito de la proteína β -amiloide [126]. Resultados preliminares muestran la acción de triflusal, un antiagregante plaquetario, en los mecanismos inflamatorios involucrados en la demencia. Su efecto parece mediarse por la inhibición tanto de la activación del factor de transcripción NF- κ B, como de la expresión de la COX-2, y muestra un interés potencial de este salicilato en la prevención del deterioro cognitivo característico de la demencia [127]. También, el ibuprofeno confiere citoprotección a cultivos neuronales dopaminérgicos frente a estímulos excitotóxicos [128].

Otro fármaco que se encuentra en las primeras fases de investigación es la propentofina [129], que interfiere con la neuroinflamación relativa a la activación de las células gliales en la EA [130] y en la demencia vascular [131].

Homeostasis del colesterol

El tratamiento prolongado con hipolipemiantes, como las estatinas, se ha asociado a una menor incidencia de EA [132]. Los científicos han observado que los niveles de colesterol influyen en la formación de las placas amiloideas de la EA [133-135] y se han puesto en marcha ensayos para valorar la acción neuroprotectora de las estatinas [136,137]. Los estudios coordinados por el profesor Hartmann, de la Universidad de Heidelberg, en Alemania, señalan que dos medicamentos utilizados para reducir el colesterol, la simvastatina y la lovastatina, son capaces de disminuir notablemente los niveles del péptido β -amiloide [138]. En ratones de laboratorio, la administración de dosis elevadas de simvastatina es capaz de disminuir considerablemente los niveles de los péptidos β -amiloideos en el líquido cefalorraquídeo y en los tejidos cerebrales [139]. Los investigadores argumentan que la reducción del colesterol es la causa de la disminución en los niveles de péptidos β -amiloideos, y consideran que las estatinas pueden regular los niveles del péptido β -amiloide. Sin embargo, los resultados de otro estudio que utiliza a 2.581 personas, a partir de 800 familias registradas en 15 centros, en el período 1996-2000, no mostraron diferencia en la relación entre el uso de estatinas y el riesgo de aparición de la EA [140].

Recientemente, un fármaco hipolipemiente de la familia de las estatinas, concretamente la atorvastatina, ha sido capaz de mejorar, prevenir recaídas o revertir la parálisis en ratones con una enfermedad similar a la esclerosis múltiple (EM) humana. La investigación se realizó con dos modelos experimentales de encefalitis autoinmune, utilizados para el estudio de la EM en ratones. La atorvastatina se administró al inicio de los síntomas en un modelo que desarrolla parálisis crónica, y demuestra ser capaz de frenar la progresión de la parálisis y la suprime cuando el fármaco se administraba durante el ataque agudo [141].

Factores de crecimiento y hormonas

La falta o escasez de determinados factores de crecimiento (FC) puede ser causa de procesos neurodegenerativos. El factor de cre-

cimiento nervioso (NGF), la neurotrofina 3 (NT-3), o el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), son miembros de la familia genética de las neurotrofinas que inducen supervivencia, diferenciación, mantenimiento y reparación de poblaciones neuronales específicas [142]. Posiblemente la falta de modulación, de los complejos ciclinas-cdk, por parte de determinados FC, sea uno de los motivos que conducen a la apoptosis. Además, la ausencia de inducción de los genes responsables de la síntesis de determinadas enzimas antioxidantes, o de determinadas proteínas amortiguadoras de Ca^{2+} , probablemente también influya en el desarrollo de la muerte neuronal. Así, los niveles de BDNF se reducen significativamente en el hipocampo y la corteza parietal de pacientes con EA [143,144]. En este sentido, el suministro de determinados FC como el NGF, la NT-3, el GDNF o el BDNF, podrían constituir una terapia protectora en muchas END [145-147].

El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) es efectivo en modelos animales de ELA, al igual que el CNTF, el BDNF y la NT-3 [148]. Por otra parte, el NGF ha exhibido un efecto protector sobre neuronas colinérgicas en cultivo, que son las mismas que se comprometen tempranamente en la EA, y en la EP experimental se ha mostrado el beneficio del FGF, del TGF- β y del GDNF [149-154].

Diversas pruebas terapéuticas se han completado. En pacientes con la ELA se han ensayado el CNTF, el IGF-I y el BDNF, sin que hayan logrado modificar el curso natural de la enfermedad [155-157]. Sin embargo, cabe señalar que en todos esos intentos la vía de administración utilizada ha sido la subcutánea, que, aparentemente, no es la más apropiada [155, 158,159]. Muy posiblemente, la modificación de la vía de administración de estos factores conduzca a resultados más alentadores, como apuntan estudios experimentales que utilizan trasplantes de células modificadas genéticamente capaces de sintetizar FT o vectores virales [160].

En la actualidad se desarrollan fármacos capaces de inducir la síntesis de estos FC. El SR577746A aumenta la secreción de neurotrofinas y ha mejorado las alteraciones de la memoria, por lo que podría ser un candidato para la prevención de EA [161]. El xaliproden, fármaco experimental para la ELA, ha mostrado tener un mayor período de respiración independiente y de supervivencia, al aumentar la producción de factores neurotróficos [162]. Por último, una estimulación moderada de los receptores glutamato puede resultar también en un aumento de la síntesis de FC. La ensaculina, una benzopirona que activa los receptores N-metil-D-aspartato, ha mostrado alguna eficacia en animales de experimentación con respecto a parámetros de memoria, así como una tolerancia aceptable en varones humanos [163-165].

La terapia hormonal sustitutiva se utiliza también en pacientes con END. El 17- β -estradiol, además de ejercer sus características acciones hormonales relacionadas con el desarrollo y vida sexual de la mujer, ejerce efectos diversos celulares en el SNC, tanto de la mujer como del varón [166,167]. Los estrógenos poseen acciones de carácter neurotrófico y neuroprotector [164]. Estudios retrospectivos han sugerido que el tratamiento estrogénico en mujeres menopáusicas parece reducir, del 40-50%, el riesgo de padecer la EA y como el 17- β -estradiol fue capaz de reducir los niveles plasmáticos del péptido A β 40 en mujeres posmenopáusicas con EA [168]. No obstante, se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para demostrar la eficacia de la terapia sustitutiva estrogénica en la prevención de la enfermedad. Estudios recientes realizados por investigadores estadounidenses mostraron que una terapia sustitutiva basada en estrógenos administrada durante un año, no redujo la progresión de la enfermedad, ni mejoró la función cognitiva

global de los pacientes con el mal de Alzheimer [169]. Tratamientos con otras hormonas esteroideas, como el colesterol y la corticosterona, no han conseguido estos resultados. En otras patologías, como el infarto, el estradiol no reduce mortalidad o la recurrencia de nuevo en mujeres posmenopáusicas con enfermedad cerebrovascular (ECV), por lo que esta terapia debería no utilizarse para la prevención de ECV [170].

Immunomodulación

En algunos procesos degenerativos se ha observado la existencia de una desregulación del sistema inmune. La farmacología centra sus investigaciones en sustancias capaces de modular estos procesos. El ejemplo más investigado, y conocido, que sirve como modelo de estudio de la inmunomodulación en neurología es la EM. En ella se ha observado la presencia de linfocitos T autorreactivos frente a proteínas específicas de la mielina, que orquestarían una respuesta defensiva aberrante frente a antígenos del SNC. En la actualidad, dos son los frentes abiertos en el tratamiento farmacológico inmunomodulador en la EM. El primero utiliza los interferones (IFN), como el IFN β -1a [171], cuya acción terapéutica parece mediarse por su capacidad para inducir un desplazamiento de la respuesta inmune, al facilitar la diferenciación de las células T hacia poblaciones Th2, que ejercerían un efecto 'antiinflamatorio', y aumentar los niveles de algunas interleucinas (IL) como IL-4, IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta con una disminución de los niveles de IL-2, IFN γ y TNF- α , entre otros. El segundo frente lo lidera el acetato de glatiramer, o copaxona, una mezcla, al azar, de polipéptidos sintéticos que imita a la proteína básica de la mielina (MBP) y da lugar a una reactividad cruzada con la misma y a una inhibición de la activación de células T MBP-específicas. También, ejerce un efecto negativo sobre los niveles de IL-12 e IL-18, sin afectar los de IL-10 [172]. La administración de copaxona a animales de experimentación protege la población de motoneuronas frente a degeneraciones tanto agudas (axotomía del nervio facial) como crónicas (animales que sobreexpresan la mutación G93A en la enzima superóxido dismutasa, relacionada con ELA de tipo familiar). El mecanismo propuesto es la inhibición de la respuesta inmune local necesaria para la autodestrucción y posterior muerte celular [173].

Por último, existen otras líneas abiertas de investigación que intentan actuar tanto en el ámbito de la célula presentadora de antígeno –evitan la unión a la célula T y el inicio de la respuesta patológica–, como al nivel de las moléculas de adhesión (selectinas, integrinas, ICAM-1 etc), y previenen la entrada de la célula T activada al SNC [174,175].

OTRAS APROXIMACIONES

El esclarecimiento de las rutas de síntesis del péptido β -amiloido, componente mayoritario de las placas y depósitos neurofibrilares, ha permitido grandes avances en la terapéutica de la EA. El bloqueo del paso de la proteína precursora del β -amiloido (APP) a β -amiloido, mediante el uso de fármacos inhibidores de las secretasas, proteasas encargadas de metabolizar la APP, constituye una de las grandes apuestas.

Por último, se han realizado aproximaciones para la construcción de vacunas contra las END [176]. Así, en la EA se ha desarrollado una vacuna experimental, la AN-1792, con la utilización de placas amiloideas como agente invasor del cerebro. Aunque en un principio presentó resultados muy esperanzadores, ya que su

administración a un grupo de pacientes indujo la formación y acumulación de anticuerpos dirigidos contra las placas de β -amiloide [177,178], el ensayo clínico ha tenido que detenerse debido a la aparición de repuesta inflamatoria en el SNC [179,180].

CONCLUSIONES

Las END, por su frecuencia, morbilidad y complejidad, suponen actualmente el mayor reto terapéutico de la medicina. La farma-

cología ha dotado ya a los neurólogos de un amplio arsenal de fármacos de probada eficacia. Sin embargo, los resultados obtenidos en los laboratorios de investigación en los últimos años hacen muy probable que las posibilidades terapéuticas aumenten considerablemente en el futuro. Los avances de la genómica y la mejor comprensión de los ciclos bioquímicos celulares hacen esperar que este siglo sea, por fin, el de las neurociencias, y que la neurología, sin perder su esencia cognitiva, empiece a considerarse una especialidad tan terapéutica como diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonet R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342-4.
- Alonso I, Regidor E, Rodríguez C, Gutiérrez-Fisac JL. The main causes of death in Spain. *Med Clin (Barc)* 1996; 12: 441-5.
- Jover-Sáenz A, Porcel-Pérez JM, Vives-Soto M, Rubio-Caballero M. Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular aguda en la provincia de Lérida durante el período 1996-1997. Factores predictivos de mortalidad a corto y medio plazo. *Rev Neurol* 1999; 28: 941-8.
- Pérez-Sempere A. Morbidity due to cerebrovascular disease in Spain: incidence and prevalence. *Rev Neurol* 1999; 29: 879-81.
- De Jesús Moreno-Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003; 25: 178-93.
- Rees TM, Brimjoin S. The role of acetylcholinesterase in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Drugs Today* 2003; 39: 75-83.
- Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 131-45.
- Anand R, Hartman R, Sohn H, Danyluk J, Graham SM. Impact of study design and patient population on outcomes from cholinesterase inhibitor trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 160-8.
- Blackard WG Jr, Sood GK, Crowe DR, Fallon MB. Tacrine. A cause of fatal hepatotoxicity? *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 57-9.
- Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271: 992-8.
- Bilikiewicz A, Opala G, Podemski R, Puzynski S, Lapin J, Soltys K, et al. An open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderate probable Alzheimer's disease in the community setting. *Med Sci Monit* 2002; 8: 9-15.
- Zarotsky V, Sramek JJ, Cutler NR. Galantamine hydrobromide: an agent for Alzheimer's disease. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 446-52.
- Lilienfeld S. Galantamine—a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2002; 8: 159-76.
- Woodruff-Pak DS, Lander C, Geerts H. Nicotinic cholinergic modulation: galantamine as a prototype. *CNS Drug Rev* 2002; 8: 405-26.
- Erkinjuntti T. Treatment options: the latest evidence with galantamine (Reminyl). *J Neurol Sci* 2002; 15: 203-4.
- Small GW. Vascular dementia: galantamine (Reminyl(R)) as an emerging therapeutic option. *Acta Neurol Scand Suppl* 2002; 178: 4-5.
- Geerts H, Finkel L, Carr R, Spiros A. Nicotinic receptor modulation: advantages for successful Alzheimer's disease therapy. *J Neural Transm Suppl* 2002; 62: 203-16.
- Bowler JV. Acetylcholinesterase inhibitors for vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease. *Stroke* 2003; 34: 584-6.
- Ulrich J, Johannson-Locher G, Seiler WO, Stahelin HB. Does smoking protect from Alzheimer's disease? Alzheimer-type changes in 301 unselected brains from patients with known smoking history. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; 94: 450-4.
- Bjorklund LM, Sánchez-Pernaute R, Chung S, Andersson T, Chen IY, McNaught KS, et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2344-9.
- Muller T, Kuhn W, Schulte T, Przuntek H. Intravenous amantadine sulphate application improves the performance of complex but not simple motor tasks in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2003; 339: 25-8.
- Amantadine and other antiglutamate agents: management of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 4): S13-22.
- Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD003468.
- Inzelberg R, Carasso RL, Schechtman E, Nisipeanu P. A comparison of dopamine agonists and catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 262-6.
- Marco AD, Appiah-Kubi LS, Chaudhuri KR. Use of the dopamine agonist cabergoline in the treatment of movement disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1481-7.
- Guldberg HC, Marsden CA. Catechol-O-methyl transferase: pharmacological aspects and physiological role. *Pharmacol Rev* 1975; 27: 135-206.
- Männistö P, Ulmanen I, Lundström K, Taskinen J, Tenhunen J, Tilgmann C, et al. Characteristics of catechol-O-methyltransferase (COMT) and properties of selective COMT inhibitors. In Jusker E, ed. *Progress in drug research*. Basel: Birkhäuser Verlag; 1992. p. 291-350.
- Männistö PT. Clinical potential of catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors as adjuvants in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 1994; 1: 172-9.
- Kaakkola S, Gordin A, Männistö PT. General properties and clinical possibilities of new selective inhibitors of catechol-O-methyltransferase. *Gen Pharmacol* 1994; 5: 813-24.
- Waters C. Catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 692-8.
- Hanson MR, Gálvez-Jiménez N. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in the management of Parkinson's disease. *Semin Neurol* 2001; 21: 15-22.
- Stocchi F, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson's disease: Clinical trials. *Ann Neurol* 2003; 53: 87-99.
- Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD000442.
- Martignoni E, Blandini F, Pacchetti C, Nappi G. COMT inhibition and safety. *Funct Neurol* 2001; 16: 135-40.
- Horga de la Parte JF. Entacapone: a new catechol-O-methyltransferase inhibitor which improves the response to levodopa in patients with Parkinson disease and fluctuating motor function. *Rev Neurol* 1999; 28: 499-504.
- Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Nomecomt Study Group. Neurology* 1998; 51: 1309-14.
- Efficacy and tolerability of tolcapone compared with bromocriptine in levodopa-treated parkinsonian patients. *Tolcapone Study Group. Mov Disord* 1999; 14: 38-44.
- Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek KL, et al. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. *Tolcapone Fluctuator Study Group III. Arch Neurol* 1998; 55: 1089-95.
- Conti P, De Amici M, De Sarro G, Stensbol TB, Brauner-Osborne H, Madsen U, et al. Synthesis and pharmacology of a new AMPA-kainate receptor agonist with potent convulsant activity. *J Med Chem* 1998; 41: 3759-62.
- Breukel AI, Besselsen E, Lopes da Silva FH, Ghijsen WE. A presynaptic N-methyl-D-aspartate autoreceptor in rat hippocampus modulating amino acid release from a cytoplasmic pool. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 106-14.
- Monn JA, Valli MJ, Massey SM, Hansen MM, Kress TJ, Wepsiec JP, et al. Synthesis, pharmacological characterization, and molecular modeling of heterobicyclic amino acids related to (+)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid (LY354740): identification of two new potent, selective, and systemically active agonists for group II metabotropic glutamate receptors. *J Med Chem* 1999; 42: 1027-40.
- Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 205-37.
- Pass Y. The macro- and microarchitectures of the ligand-binding domain of glutamate receptors. *TINS* 1998; 21: 117-25.
- Michaelis EK. Two different families of NMDA receptors in mammalian brain: physiological function and role in neuronal development and degeneration. *Adv Exp Med Biol* 1993; 341: 119-28.
- Castillo J, Davalos A, Noya M. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids. *Lancet* 1997; 349: 79-83.

46. Muir KW, Lees KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke* 1995; 26: 503-13.
47. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994; 330: 613-22.
48. Urbani A, Belluzzi O. Riluzole inhibits the persistent sodium current in mammalian CNS neurons. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 3567-74.
49. Borrás-Blasco J, Plaza-Macías I, Navarro-Ruiz A, Peris-Martí J, Anton-Cano A. Riluzole as a treatment for amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol* 1998; 27: 1021-7.
50. Diener HC. Multinational randomised controlled trial of lubeluzole in acute ischaemic stroke. European and Australian Lubeluzole Ischaemic Stroke Study Group. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 172-81.
51. Grotta J. Lubeluzole treatment of acute ischemic stroke. The US and Canadian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group. *Stroke* 1997; 28: 2338-46.
52. Davis SM, Albers GW, Diener HC, Lees KR, Norris J. Termination of Acute Stroke Studies Involving Selfotel Treatment. ASSIST Steering Committed. *Lancet* 1997; 349: 32.
53. De Keyser J, Sulter G, Luiten PG. Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right thing? *Trends Neurosci* 1999; 22: 535-40.
54. Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener HC, Kaste M, et al. Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. GAIN International Investigators. *Lancet* 2000; 355: 1949-54.
55. Sacco RL, DeRosa JT, Haley EC Jr, Levin B, Ordonneau P, Phillips SJ, et al. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke: GAIN Americas: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1719-28.
56. Davis SM, Lees KR, Albers GW, Diener HC, Markabi S, Karlsson G, et al. Selfotel in acute ischemic stroke: possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke* 2000; 31: 347-54.
57. Giroux C, Scatton B. Ischemic stroke: treatment on the horizon. *Eur Neurol* 1996; 36: 61-4.
58. Kilpatrick GJ, Tilbrook GS. Memantine. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 798-806.
59. Proskuryakov SY, Konoplyannikov AG, Gabai VL. Necrosis: a specific form of programmed cell death? *Exp Cell Res* 2003; 283: 1-16.
60. Yu SP, Canzoniero LM, Choi DW. Ion homeostasis and apoptosis. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 405-11.
61. Orrenius S, Nicotera P. The calcium ion and cell death. *J Neural Transm Suppl* 1994; 43: 1-11.
62. Zipfel GJ, Lee JM, Choi DW. Reducing calcium overload in the ischemic brain. *N Engl J Med* 1999; 341: 1543-4.
63. Zipfel GJ, Babcock DJ, Lee JM, Choi DW. Neuronal apoptosis after CNS injury: the roles of glutamate and calcium. *J Neurotrauma* 2000; 17: 857-69.
64. Annunziato L, Amoroso S, Pannaccione A, Cataldi M, Pignataro G, D'Alessio A, et al. Apoptosis induced in neuronal cells by oxidative stress: role played by caspases and intracellular calcium ions. *Toxicol Lett* 2003; 139: 125-33.
65. Starkov AA, Polster BM, Fiskum G. Regulation of hydrogen peroxide production by brain mitochondria by calcium and Bax. *J Neurochem* 2002; 83: 220-8.
66. Bindokas VP, Jordan J, Lee CC, Miller RJ. Superoxide production in rat hippocampal neurons: selective imaging with hydroethidine. *J Neurosci* 1996; 16: 1324-36.
67. Miller RJ. Regulation of calcium homeostasis in neurons: the role of calcium-binding proteins. *Biochem Soc Trans* 1995; 23: 629-32.
68. Heiss WD, Holthoff V, Pawlik G, Neveling M. Effect of nimodipine on regional cerebral glucose metabolism in patients with acute ischemic stroke as measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 127-32.
69. Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000; 31: 1250-5.
70. Rosenbaum DM, Grotta JC, Yatsu FM, Picone CM, Pettigrew LC, Bratina P, et al. Pilot study of nicardipine for acute ischemic stroke. *Angiology* 1990; 41: 1017-22.
71. Azcona A, Lataste X. Isradipine in patients with acute ischaemic cerebral infarction. An overview of the ASCLEPIOS Programme. *Drugs* 1990; 40: 52-7.
72. Limburg M, Hijdra A. Flunarizine in acute ischemic stroke: a pilot study. *Eur Neurol* 1990; 30: 121-2.
73. Prehn JH, Bindokas VP, Jordan J, Galindo MF, Ghadge GD, Roos RP, et al. Protective effect of transforming growth factor-beta 1 on beta-amyloid neurotoxicity in rat hippocampal neurons. *Mol Pharmacol* 1996; 49: 319-28.
74. Prehn JH, Jordan J, Ghadge GD, Preis E, Galindo MF, Roos RP, et al. Ca²⁺ and reactive oxygen species in staurosporine-induced neuronal apoptosis. *J Neurochem* 1997; 68: 1679-85.
75. Castillo J, Rama R, Davalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 852-7.
76. Hogg N. Free radicals in disease. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 241-8.
77. Imam SZ, el-Yazal J, Newport GD, Itzhak Y, Cadet JL, Slikker W Jr, et al. Methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity: role of peroxynitrite and neuroprotective role of antioxidants and peroxynitrite decomposition catalysts. *Ann NY Acad Sci* 2001; 939: 366-80.
78. Foley P, Riederer P. Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: 82-94.
79. Butterfield DA. Amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. *Free Radic Res* 2002; 36: 1307-13.
80. Butterfield DA, Castegna A, Lauderback CM, Drake J. Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 655-64.
81. Rong Y, Doctrow SR, Tocco G, Baudry M. EUK-134, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, prevents oxidative stress and attenuates kainate-induced neuropathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 9897-902.
82. Pong K, Doctrow SR, Huffman K, Adinolfi CA, Baudry M. Attenuation of staurosporine-induced apoptosis, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction by synthetic superoxide dismutase and catalase mimetics, in cultured cortical neurons. *Exp Neurol* 2001; 171: 84-97.
83. Prasad KN, Hovland AR, Cole WC, Prasad KC, Nahreini P, Edwards-Prasad J, et al. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of Alzheimer disease: analysis of biologic rationale. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 2-13.
84. Perkins AJ, Hendrie HC, Callahan CM, Gao S, Unverzagt FW, Xu Y, et al. Association of antioxidants with memory in a multiethnic elderly sample using the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 37-44.
85. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA* 1997; 277: 813-7.
86. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B₁₂, and serum total homocysteine levels in con-firmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1449-55.
87. Launer LJ, Masaki K, Petrovich H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846-51.
88. Miller JW. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Nutr Rev* 1999; 57: 126-9.
89. Jordan J, Galindo MF, Calvo S, González-García C, Cena V. Veratridine induces apoptotic death in bovine chromaffin cells through superoxide production. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1496-504.
90. Jordan J, Galindo MF, Tornero D, Benavides A, González C, Agapito MT, et al. Superoxide anions mediate veratridine-induced cytochrome c release and caspase activity in bovine chromaffin cells. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 993-1000.
91. Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T, et al. Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Stroke* 1998; 29: 12-7.
92. A randomized trial of tirilazad mesylate in patients with acute stroke (RANTTAS). The RANTTAS Investigators. *Stroke* 1996; 27: 1453-8.
93. Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante RJ, Jenkins BG, Ferrante KL, Thomas M, et al. Creatine increase survival and delays motor symptoms in a transgenic animal model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 479-91.
94. Ferrante RJ, Andreassen OA, Jenkins BG, Dedeoglu A, Kuemmerle S, Kubilus JK, et al. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci* 2000; 20: 4389-97.
95. Ferrante RJ, Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante KL, Jenkins BG, Hersch SM, et al. Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci* 2002; 22: 1592-9.
96. Lezoualc'h F, Behl C. Transcription factor NF-kappaB: friend or foe of neurons? *Mol Psychiatry* 1998; 3: 15-20.
97. Uberti D, Carsana T, Bernardi E, Rodella L, Grigolato P, Lanni C, et al. Selective impairment of p53-mediated cell death in fibroblasts from sporadic Alzheimer's disease patients. *J Cell Sci* 2002; 115: 3131-8.
98. Jordan J, Galindo MF, Prehn JH, Weichselbaum RR, Beckett M, Ghadge GD, et al. p53 expression induces apoptosis in hippocampal pyramidal neuron cultures. *J Neurosci* 1997; 17: 1397-405.
99. Zhu X, Yu QS, Cutler RG, Culmsee CW, Holloway HW, Lahiri DK, et al. Novel p53 inactivators with neuroprotective action: syntheses and pharmacological evaluation of 2-imino-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothi-

- azole and 2-imino-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzoxazole derivatives. *J Med Chem* 2002; 45: 5090-7.
100. Duan W, Zhu X, Ladenheim B, Yu QS, Guo Z, Oyler J, et al. p53 inhibitors preserve dopamine neurons and motor function in experimental parkinsonism. *Ann Neurol* 2002; 52: 597-606.
 101. Tornero D, Ceña V, González-García C, Jordan J. The role of the mitochondrial permeability transition pore in neurodegenerative processes. *Rev Neurol* 2002; 35: 354-61.
 102. Jordán J, Galindo MF, González-García C, Ceña V. Reactive oxygen species induce swelling and cytochrome c release but not transmembrane depolarization in isolated rat brain mitochondria. *British Journal of Pharmacology* 2003 [En prensa].
 103. Schinder AF, Olson EC, Spitzer NC, Montal M. Mitochondrial dysfunction is a primary event in glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 1996; 16: 6125-33.
 104. White RJ, Reynolds IJ. Mitochondrial depolarization in glutamate-stimulated neurons: an early signal specific to excitotoxin exposure. *J Neurosci* 1996; 16: 5688-97.
 105. Camins A, Sureda FX, Gabriel C, Pallàs M, Escubedo E, Camarasa J. Modulation of neuronal mitochondrial membrane potential by the NMDA receptor: role of arachidonic acid. *Brain Res* 1997; 777: 69-74.
 106. Sawa A, Wiegand GW, Cooper J, Margolis RL, Sharp AH, Lawler JF Jr, et al. Increased apoptosis of Huntington disease lymphoblasts associated with repeat length-dependent mitochondrial depolarization. *Nat Med* 1999; 5: 1194-8.
 107. Cassarino DS, Swerdlow RH, Parks JK, Parker WD Jr, Bennett JP Jr. Cyclosporin A increases resting mitochondrial membrane potential in SY5Y cells and reverses the depressed mitochondrial membrane potential of Alzheimer's disease cybrids. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248: 168-73.
 108. Leventhal L, Sortwell CE, Hanbury R, Collier TJ, Kordower JH, Palfi S. Cyclosporin A protects striatal neurons in vitro and in vivo from 3-nitropropionic acid toxicity. *J Comp Neurol* 2000; 425: 471-8.
 109. Budd SL, Tanneti L, Lishnak T, Lipton SA. Mitochondrial and extramitochondrial apoptotic signaling pathways in cerebrocortical neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6161-6.
 110. Jordan J, Galindo MF, Cena V, González-García C. Cysteine proteinase and neurodegeneration. *Rev Neurol* 2000; 31: 333-40.
 111. Schierle GS, Hansson O, Leist M, Nicotera P, Widner H, Brundin P. Caspase inhibition reduces apoptosis and increases survival of nigral transplants. *Nat Med* 1999; 5: 97-100.
 112. Brana C, Benham CD, Sundstrom LE. Calpain activation and inhibition in organotypic rat hippocampal slice cultures deprived of oxygen and glucose. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 2375-84.
 113. Jordan J, Galindo MF, Miller RJ. Role of calpain-and interleukin-1 beta converting enzyme-like proteases in the beta-amyloid-induced death of rat hippocampal neurons in culture. *J Neurochem* 1997; 68: 1612-21.
 114. Corasaniti MT, Navarra M, Catani MV, Melino G, Nistico G, Finazzi-Agro A. NMDA and HIV-1 coat protein, GP120, produce necrotic but not apoptotic cell death in human CHP100 neuroblastoma cultures via a mechanism involving calpain. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 229: 299-304.
 115. Wang KK, Nath R, Posner A, Raser KJ, Buroker-Kilgore M, Hajimohammadreza I, et al. An alpha-mercaptoacrylic acid derivative is a selective nonpeptide cell-permeable calpain inhibitor and is neuroprotective. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6687-92.
 116. Hoozemans JJ, Veerhuis R, Janssen I, van Elk EJ, Rozemuller AJ, Eikelenboom P. The role of cyclo-oxygenase 1 and 2 activity in prostaglandin E(2) secretion by cultured human adult microglia: implications for Alzheimer's disease. *Brain Res* 2002; 951: 218-26.
 117. Gebicke-Haerter PJ. Microglia in neurodegeneration: molecular aspects. *Microsc Res Tech* 2001; 54: 47-58.
 118. Floyd RA. Neuroinflammatory processes are important in neurodegenerative diseases: an hypothesis to explain the increased formation of reactive oxygen and nitrogen species as major factors involved in neurodegenerative disease development. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 1346-55.
 119. Clark WM, Lutsep HL. Potential of anticytokine therapies in central nervous system ischaemia. *Expert Opin Biol Ther* 2001; 1: 227-37.
 120. Vila N, Castillo J, Davalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 2325-9.
 121. Pasinetti GM. From epidemiology to therapeutic trials with anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: the role of NSAIDs and cyclooxygenase in beta-amyloidosis and clinical dementia. *J Alzheimers Dis* 2002; 4: 435-45.
 122. Ferencik M, Novak M, Rovinsky J, Rybar I. Alzheimer's disease, inflammation and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 123-32.
 123. Launer L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk for Alzheimer's disease: dissecting the epidemiological evidence. *Drugs* 2003; 63: 731-9.
 124. Oviedo JA, Wolfe MM. Clinical potential of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *BioDrugs* 2001; 15: 563-72.
 125. McGeer PL. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: rationale and therapeutic potential for Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2000; 17: 1-11.
 126. Aisen PS, Schmeidler J, Pasinetti GM. Randomized pilot study of nimesulide treatment in Alzheimer's disease. *Neurology* 2002; 58: 1050-4.
 127. García-Rafanell J. Triflusal in cerebral vascular disease and in dementia: mode of action. *Rev Neurol* 1998; 27: 39-43.
 128. Casper D, Yaparalvi U, Rempel N, Werner P. Ibuprofen protects dopaminergic neurons against glutamate toxicity in vitro. *Neurosci Lett* 2000; 289: 201-4.
 129. Kittner B. Clinical trials of propentofylline in vascular dementia. *European/Canadian Propentofylline Study Group. Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13: 166-71.
 130. Ringheim GE. Glial modulating and neurotrophic properties of propentofylline and its application to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Ann NY Acad Sci* 2000; 903: 529-34.
 131. Wu YP, McRae A, Rudolph K, Ling EA. Propentofylline attenuates microglial reaction in the rat spinal cord induced by middle cerebral artery occlusion. *Neurosci Lett* 1999; 260: 17-20.
 132. Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD003160.
 133. Puglielli L, Tanzi RE, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nat Neurosci* 2003; 6: 345-51.
 134. Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB. Cholesterol and Alzheimer's disease: is there a link? *Neurology* 2001; 57: 1089-93.
 135. Puglielli L, Tanzi RE, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nat Neurosci* 2003; 6: 345-51.
 136. Cucchiara B, Kasner SE. Use of statins in CNS disorders. *J Neurol Sci* 2001; 187: 81-9.
 137. Crisby M, Carlson LA, Winblad B. Statins in the prevention and treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 131-6.
 138. Simons M, Schwarzler F, Lutjohann D, Von Bergmann K, Beyreuther K, Dichgans J, 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: 346-50.
 139. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5856-61.
 140. Green RC, Relkin N, Whitehouse PJ, Brown T, LaRusse S, Barber M, et al. Among adult offspring of persons with Alzheimer's disease. Who will elect to pursue risk assessment and APOE disclosure? Preliminary results from REVEAL study. 54th Annual Meeting for the American Academy of Neurology. Denver, abril de 2002.
 141. Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002; 420: 78-84.
 142. Dechant G, Neumann H. Neurotrophins. *Adv Exp Med Biol* 2002; 513: 303-34.
 143. Hock C, Heese K, Hulette C, Rosenberg C, Otten U. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas. *Arch Neurol* 2000; 57: 846-51.
 144. Michalski B, Fahnstock M. Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 111: 148-54.
 145. Moris G, Vega J. Neurotrophic factors: basis for their clinical application *Neurologia* 2003; 18: 18-28.
 146. Nutt JG, Burchiel KJ, Comella CL, Jankovic J, Lang AE, Laws ER Jr, et al. Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. *Neurology*. 2003; 60: 69-73.
 147. Siegel GJ, Chauhan NB. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 33: 199-227.
 148. Bilak MM, Corse AM, Kuncel RW. Additivity and potentiation of IGF-I and GDNF in the complete rescue of postnatal motor neurons. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001; 2: 83-91.
 149. McGrath J, Lintz E, Hoffer BJ, Gerhardt GA, Quintero EM, Granholm AC. Adeno-associated viral delivery of GDNF promotes recovery of dopaminergic phenotype following a unilateral 6-hydroxydopamine lesion. *Cell Transplant* 2002; 11: 215-27.
 150. McBride JL, Kordower JH. Neuroprotection for Parkinson's disease using viral vector-mediated delivery of GDNF. *Prog Brain Res* 2002; 138: 421-32.

151. Latchman D, Coffin R. Viral Vectors in the treatment of Parkinson Disease. *Mov Disorders* 2000; 15: 9-17.
152. Frim DM, Uhler TA, Galpern WR, Beal MF, Breakefield XO, Isaacson O. Implanted fibroblasts genetically engineered to produce brain-derived neurotrophic factor prevent 1-methyl-4-phenyl-pyridinium toxicity to dopaminergic neurons in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5104-8.
153. Lars O. Combating Parkinson's Disease. *Science* 2000; 290: 721-4.
154. Lindsay RM, Altar CA, Cedarbaum JM, Hyman C, Wiegand SJ. The therapeutic potential of neurotrophic factors in the treatment of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1993; 124: 103-18.
155. Miller RG, Petajan JH, Bryan WW, Armon C, Barohn RJ, Goodpasture JC, et al. A placebo-controlled trial of recombinant human ciliary neurotrophic (rhCNTF) factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 256-60.
156. Ochs G, Penn RD, York M, Giess R, Beck M, Tonn J, et al. A phase I/II trial of recombinant methionyl human brain derived neurotrophic factor administered by intrathecal infusion to patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 201-6.
157. Couratier P, Vallat JM. Therapeutic effects of neurotrophic factors in ALS. *Rev Neurol* 2000; 156: 1075-7.
158. A double-blind placebo-controlled clinical trial of subcutaneous recombinant human ciliary neurotrophic factor (rhCNTF) in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 1244-9.
159. Kasarskis EJ, Scarlata D, Hill R, Fuller C, Stambler N, Cedarbaum JM. A retrospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients during the BDNF and CNTF trials. *J Neurol Sci* 1999; 169: 118-25.
160. Zurn AD, Henry H, Schlupe M, Aubert V, Winkel L, Eilers B, et al. Evaluation of an intrathecal immune response in amyotrophic lateral sclerosis patients implanted with encapsulated genetically engineered xenogeneic cells. *Cell Transplant* 2000; 9: 471-84.
161. Wolmark Y. Alzheimer's disease-the therapeutic era. *Drug Discovery Today* 1999; 4: 149-51.
162. Hurko O, Walsh FS. Novel drug development for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2000; 180: 21-8.
163. Teismann P, Ferger B. Comparison of the novel drug Ensaculin with MK-801 on the reduction of hydroxyl radical production in rat striatum after local application of glutamate. *Brain Res* 2000; 857: 165-71.
164. Dubal DB, Wise PM. Neuroprotective effects of estradiol in middle-aged female rats. *Endocrinology* 2001; 142: 43-8.
165. Teismann P, Ferger B. In vivo effects of the putative cognitive enhancer KA-672.HCl in comparison with 8-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin and haloperidol on dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in striatal and cortical brain regions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24: 337-48.
166. Wise PM, Dubal DB, Wilson ME, Rau SW, Bottner M, Rosewell KL. Estradiol is a protective factor in the adult and aging brain: understanding of mechanisms derived from in vivo and in vitro studies. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 37: 313-9.
167. Martínez-Lage JM, Oliveros-Cid A, Martínez-Lage P. Estrogens and Alzheimer's disease: rationale, promises, and facts. *Med Clin* 2000; 114: 747-55.
168. Baker LD, Sambamurti K, Craft S, Cherrier M, Raskind MA, Stanczyk FZ, et al. 17beta-estradiol reduces plasma Abeta40 for HRT-naive postmenopausal women with Alzheimer disease: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 239-44.
169. Shaywitz BA, Shaywitz SE. Estrogen and Alzheimer disease: plausible theory, negative clinical trial. *JAMA* 2000; 283: 1055-6.
170. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-9.
171. Patti F, Reggio A. Interferon beta and multiple sclerosis: look at the evidence. *Int J Clin Pract Suppl* 2002; 131: 23-32.
172. Losy J, Michalowska-Wender G, Wender M. Interleukin 12 and interleukin 10 are affected differentially by treatment of multiple sclerosis with glatiramer acetate (Copaxone). *Folia Neuropathol* 2002; 40: 173-5.
173. Angelov DN, Waibel S, Guntinas-Lichius O, Lenzen M, Neiss WF, Tomov TL, et al. Therapeutic vaccine for acute and chronic motor neuron diseases: Implications for amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4790-5.
174. Miller A, Shapiro S, Lahat N. Immunomodulation in Multiple Sclerosis and cytokine response. In *Frontiers in Multiple Sclerosis*. Vol 2. London: Martin Dunitz Ltd; 1999. p. 127-38.
175. García-Merino JA, Blasco-Quítez MR, Ortíz-Benítez P, Puerta C. Terapia combinada en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2003; 36: 545-9.
176. Barinaga M. An immunization against Alzheimer's? *Science* 1999; 285: 175-7.
177. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, Ugen KE, Dickey C, Hardy J, et al. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 982-5.
178. Westaway D. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 979-82.
179. Check E. Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drug. *Nature* 2002; 415: 462.
180. Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003; 9: 448-52.

DIANAS FARMACOLÓGICAS EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Resumen. Las enfermedades neurodegenerativas (END), por su frecuencia, morbilidad y complejidad, suponen actualmente el mayor reto terapéutico de la medicina. Estas enfermedades se caracterizan por una disminución en el número de células en determinadas poblaciones neuronales, lo que se refleja clínicamente por la aparición de sintomatologías específicas. En esta revisión nos centraremos en las dos líneas de actuación fundamentales que desde el punto de vista de la farmacología hay abiertas en el tratamiento de las END: la primera, etiopatogénica, con el objetivo de detener la muerte celular y fomentar la recuperación de las poblaciones celulares; la segunda línea, fisiopatológica, busca prevenir, retardar o paliar la aparición de la sintomatología propia de la alteración en los niveles de neurotransmisores, y que presenta como objetivo principal el mantenimiento de los mismos. La farmacología ha dotado ya a los neurólogos de un amplio arsenal de fármacos de probada eficacia; sin embargo, los resultados obtenidos en los laboratorios de investigación en los últimos años hacen muy probable que las posibilidades terapéuticas aumenten considerablemente en el futuro. Los avances de la genómica y la mejor comprensión de los ciclos bioquímicos celulares hacen esperar que este siglo sea, por fin, el de las neurociencias, y que la neurología, sin perder su esencia cognitiva, empiece a considerarse una especialidad tan terapéutica como diagnóstica. [REV NEUROL 2003; 36: 1047-57]

Palabras clave. Alzheimer. Apoptosis. Farmacología. Glutamato. Mitocondria. Neurodegeneración. Neurotoxicidad. Parkinson. Transducción de señal.

ALVAS FARMACOLÓGICAS NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Resumo. As doenças neurodegenerativas (DND), pela sua frequência, morbilidade e complexidade, constituem actualmente o maior desafio terapéutico da medicina. Estas doenças são caracterizadas por uma diminuição do número de células em determinadas populações neuronais, o que se reflecte clinicamente pelo aparecimento de sintomatologia específica. Nesta revisão centrar-nos-emos nas duas linhas de acção fundamentais que, sob o ponto de vista da farmacologia, estão abertas no tratamento das DND: a primeira, etiopatogénica, com o objectivo de deter a morte neuronal e fomentar a recuperação das populações celulares; a segunda linha, fisiopatológica, procura prevenir, atrasar ou aliviar o aparecimento da sintomatologia própria da alteração dos níveis de neurotransmisores, e apresentar como objectivo principal a manutenção dos mesmos. A farmacologia dotou já os neurologistas de um amplo arsenal de fármacos de comprovada eficácia; contudo, os resultados obtidos nos laboratórios de investigação nos últimos anos tornam muito provável que as possibilidades terapéuticas aumentem consideravelmente no futuro. Os avanços da genómica e a melhor compreensão dos ciclos bioquímicos celulares fazem esperar que este século seja, por fim, o das neurociências, já que a neurologia, sem perder a sua essência cognitiva, comece a ser considerada uma especialidade tanto terapéutica como diagnóstica. [REV NEUROL 2003; 36: 1047-57]

Palavras chave. Alzheimer. Apoptose. Farmacologia. Glutamato. Mitocondria. Neurodegeneração. Neurotoxicidade. Parkinson. Transdução do sinal.