

Enfermedad de Alzheimer y evolución cerebral: ¿es la enfermedad de Alzheimer un ejemplo de pleiotropía antagónica?

E. Buñill^a, R. Blesa^b

ALZHEIMER'S DISEASE AND BRAIN EVOLUTION: IS ALZHEIMER'S DISEASE AN EXAMPLE OF ANTAGONISTIC PLEIOTROPY?

Summary. Introduction. Alzheimer's disease (AD) appears to be exclusive to our species. This suggests a relationship between the disease and genetic, functional and structural changes that have taken place throughout the evolution of the human brain. Development. The expression of genes linked to neurotransmission, neuroplasticity, axonal transport, aerobic metabolism and neuroprotection seems to have increased within the human cerebral cortex and such phenomena represent adaptations that induce greater neuronal activity throughout a long lifespan. High levels of neuroplasticity increase neuronal vulnerability to factors capable of triggering the lesions that are typically found in AD. Several genes related to increased neuronal activity are extremely vulnerable to factors related to old age, such as oxidative stress. Some kind of dysfunction in such genes can disrupt proper regulation of a number of pathways (neuroplasticity, axonal transport) and promote the abnormal accumulation of peptides that is characteristic of AD. Possessing certain polymorphisms of neuroprotective genes or of the electron transport chain could afford protection against AD. Increased intake of animal fats could alter the balance of polyunsaturated fatty acids in the neuronal membrane and favour a higher susceptibility to oxidative stress. Conclusions. AD could constitute an example of antagonistic pleiotropy: the increased expression of advantageous genes at an early age could turn out to be harmful at an advanced age. [REV NEUROL 2006; 42: 25-33]

Key words. Alzheimer's disease. Antagonistic pleiotropy. Apolipoprotein E. Brain evolution. Electron transport chain. Neuroplasticity.

INTRODUCCIÓN

La biología evolutiva, que explica el origen y diversidad de los seres vivos mediante la mutación genética y la selección natural constituye, junto con la biología molecular, la base de la biología moderna. A pesar de ello, la medicina apenas ha mostrado interés por dicha disciplina y sólo recientemente se han hecho unos pocos intentos de relacionar la patología humana con la evolución biológica [1-4].

En muchos casos la enfermedad es producto de accidentes y errores en el funcionamiento del organismo, por lo que la biología evolutiva poco puede aportar a su conocimiento. Con frecuencia, sin embargo, las enfermedades son multifactoriales, resultado de la interacción entre el genotipo del individuo y diversos factores ambientales. Dado que el genotipo es producto de la historia evolutiva, el conocimiento de ésta podría ayudar a una mejor comprensión de dichas patologías.

Una causa relativamente frecuente de enfermedad en los países desarrollados radica en la incompatibilidad de nuestro genoma –el cual resultó seleccionado para adaptarse al medio ambiente ancestral en el que se desarrolló la especie humana– y el medio ambiente y estilo de vida actuales [2,4]. Genes que fueron adaptativos en el medio ambiente ancestral pueden resultar dañinos en el actual.

Algunas enfermedades multifactoriales parecen ser exclusivas del ser humano. En caso de presentar prevalencias relativamente elevadas, dichas enfermedades podrían ser el precio a pagar por la posesión de genes que confieren ventajas evolutivas a nuestra especie [2]. En ocasiones, los efectos deletéreos de dichos genes sólo se manifiestan a una edad avanzada. Genes ventajosos en edades prerreproductiva y reproductiva pueden llegar a ser dañinos a una edad posreproductiva (pleiotropía antagónica) [5].

El ser humano ha experimentado un importante incremento de su longevidad, por lo que algunas enfermedades asociadas a la vejez podrían constituir ejemplos de pleiotropía antagónica. En el presente artículo se examina la contribución de la biología evolutiva a la comprensión de la enfermedad de Alzheimer (EA), uno de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes en edades avanzadas.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA es la causa más común de demencia. Se caracteriza por la pérdida de sinapsis y el acúmulo de péptidos neurotóxicos que conducen a la destrucción neuronal, como los ovillos neurofibrilares (NF), constituidos por agregados de proteínas tau hiperfosforiladas que forman filamentos dobles helicoidales –los cuales producen la distorsión del citoesqueleto neuronal– y por placas extraneuronales del péptido β -amiloide (A β), constituidas por fragmentos de una proteína de membrana, la proteína precursora de la β -amiloide (APP). Dichas lesiones no son patognomónicas de la EA, sino que se encuentran en un alto porcentaje de sujetos de edad superior a 60 años, en un grado muy variable [6,7].

La EA suele presentarse a partir de los 65 años de edad, y duplica su prevalencia cada cinco años. En la población de edad superior a los 85 años la prevalencia de EA oscila entre un 20 y un 40% en los países desarrollados [8].

Aceptado tras revisión externa: 14.06.05.

^a Unidad de Neurología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Vic. Vic, Barcelona. ^b Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Enric Buñill. Unidad de Neurología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Vic. Francesc Plà, 1. E-08500 Vic (Barcelona). E-mail: ebuñill@eresmas.com

Agradecimientos. A Jaume Bertranpetit, Josep M. Grau y Julio Sanjuán, por su apoyo en la redacción de este artículo, y a Anna Arnau, Aina Yáñez y Pere Roura, de la Unidad de Epidemiología del Hospital General de Vic, por la ayuda prestada durante su realización.

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

La prevalencia de EA parece ser considerablemente inferior en las sociedades agrícolas tradicionales, como la India rural [9]. Su prevalencia entre los yoruba de Nigeria, de edad superior a los 65 años, fue del 1,15%, mientras que entre afroamericanos de la misma edad alcanzó el 6,7%. Ésta aumentaba con la edad en ambos grupos [10].

Posibles causas

En un pequeño porcentaje de casos la EA es el resultado de mutaciones en genes situados en los cromosomas 1, 14 y 21. Estos casos suelen ser de inicio precoz y se transmiten en forma autosómica dominante. En la mayor parte de los casos la EA parece estar causada por la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales, todavía no bien conocidos.

El ser humano presenta un polimorfismo para la apolipoproteína E (ApoE), con tres alelos: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$. Numerosos estudios confirman que la posesión del alelo $\epsilon 4$ de la ApoE es, tras la edad avanzada, el factor de riesgo más importante para la EA senil. Los homocigotos $\epsilon 4$ tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar EA. Dicho riesgo es cuatro veces mayor en los heterocigotos $\epsilon 4$ [11].

Las ApoE influyen en el transporte y recaptación de colesterol, promueven el *clearance* de $A\beta$ e influyen en la estabilización del citoesqueleto neuronal, de manera que contribuyen a preservar la integridad sináptica [12-14]. Recientes estudios demuestran que las ApoE desempeñan un importante papel en la homeostasis de los fosfolípidos de la membrana neuronal e intervienen en la reparación de dichas membranas, de manera que influyen en los procesos de plasticidad sináptica y aprendizaje [15].

La elevada prevalencia de EA en sujetos ancianos podría implicar que dicha enfermedad es una acompañante inevitable de la vejez, la cual se manifestaría a una edad relativamente variable, según la dotación genética y los factores ambientales a los que cada individuo hubiera estado expuesto a lo largo de su vida.

Los estudios anatomopatológicos, sin embargo, muestran que los depósitos de $A\beta$ y los ovillos NF no acompañan necesariamente a la edad avanzada. Una pequeña proporción de ancianos no presentan depósitos de amiloide ni lesiones NF. Por otra parte, la edad avanzada no parece ser un prerrequisito para la aparición de estas lesiones: algunos individuos desarrollan los primeros estadios de las lesiones NF en edades relativamente tempranas de la vida [6,7].

Ello sugiere la existencia de una subpoblación relativamente resistente a desarrollar lesiones NF y de otra pequeña subpoblación relativamente susceptible al desarrollo de dichas lesiones [6,7].

Estos datos favorecen la hipótesis de que la EA es una enfermedad asociada a la edad avanzada y no una acompañante inevitable de la vejez.

DATOS PROCEDENTES DE PRIMATES NO HUMANOS Y OTROS MAMÍFEROS

La ApoE en primates no humanos es fenotípicamente análoga a la ApoE $\epsilon 4$ humana y lo mismo ocurre en la mayor parte de los mamíferos. El alelo ancestral es $\epsilon 4$, y $\epsilon 3$ y $\epsilon 2$ son mutaciones generadas a partir de éste. Todos los animales estudiados presentan una única isoforma de ApoE. El ser humano parece ser la única especie que presenta un polimorfismo para dicha proteína [16-18].

A pesar de ello los primates no humanos no presentan las lesiones propias de la EA o las presentan sólo en forma incompleta. La mayor parte presentan depósitos de $A\beta$ a una edad avanzada, en general en forma difusa. Las placas neuríticas parecen ser escasas. Aunque muestran hiperfosforilación de tau con la edad, no desarrollan las lesiones NF que caracterizan a la EA [16,18-21].

Se han observado ovillos NF que afectaban al hipocampo y a la amígdala en ejemplares aislados de macacos *Rhesus* y babuino *Hamadriada*. Estas lesiones no son idénticas a las observadas en la EA, afectan tanto a neuronas como a células gliales y guardan cierto parecido con las observadas en taupatías humanas [22].

En perros y otros carnívoros se han descrito depósitos de amiloide, pero no lesiones NF. En algunos ejemplares de cabras y ovejas se han detectado lesiones similares –aunque no idénticas– a los ovillos NF, pero no depósitos de amiloide [23].

En un ejemplar de oso pardo se han descrito lesiones NF, pero no estaban constituidas por filamentos dobles helicoidales –como ocurre en la EA–, sino por filamentos rectos parecidos a los que se detectan en la parálisis supranuclear progresiva humana [24].

La EA parece ser una enfermedad exclusivamente humana, que se encuentra sólo en forma incompleta en otros mamíferos, incluidos los grandes simios, los primates evolutivamente más próximos al ser humano (la homología genética entre humanos y chimpancés es de casi el 99%).

Cabe preguntarse por qué sólo nuestra especie desarrolla las lesiones propias de la EA. La respuesta podría encontrarse en los cambios genéticos, funcionales y estructurales que tuvieron lugar durante la evolución cerebral en el género *Homo*.

La elevada prevalencia de la EA sugiere que los genes relacionados con la enfermedad pudieron haber resultado seleccionados por conferir determinadas ventajas a nuestra especie.

El hecho de que la enfermedad se asocie a la edad avanzada iría a favor de que dichos genes podrían resultar ventajosos a edades tempranas y medias de la vida, pero tener efectos indeseables en la vejez. Si ello es así, la EA podría constituir un ejemplo de ‘pleiotropía antagónica’.

El hecho de que la EA sea más prevalente en países desarrollados que en sociedades agrícolas tradicionales sugiere la posibilidad de que ciertas incompatibilidades entre nuestro genoma y el medio ambiente propio de sociedades desarrolladas podrían contribuir al incremento de prevalencia de la enfermedad.

CAMBIOS OCURRIDOS DURANTE LA EVOLUCIÓN DEL CEREBRO HUMANO

El tamaño cerebral en el género *Homo* se ha triplicado en los últimos 2,5 millones de años. Alcanzó su tamaño actual hace 150.000 años y no ha experimentado nuevos aumentos [25,26].

Además de un incremento de tamaño, en el ser humano se han producido cambios en la organización cerebral, entre ellos una expansión no alométrica del neocórtex, un mayor número de circunvoluciones a las esperadas en las áreas de asociación y un aumento de la sustancia blanca en relación con la sustancia gris cerebral, particularmente evidente en la sustancia blanca prefrontal, desproporcionadamente más grande en seres humanos que en primates no humanos, lo que indica un incremento de conexiones neuronales [27,28].

El área 10 del córtex prefrontal humano, relacionada con la planificación de la conducta y la evocación de la memoria episódica, es mayor respecto al resto del cerebro que su homóloga en los grandes simios [29].

Las neuronas piramidales humanas pertenecientes a áreas de asociación presentan una mayor arborización y un mayor número de espinas dendríticas que las de los primates no humanos, especialmente en el córtex prefrontal [30].

Presenta un particular interés la identificación de los genes relacionados con las diferencias cerebrales y cognitivas entre humanos y otros primates. Se han realizado muy pocos estudios sobre este tema, por lo que los resultados obtenidos hasta el momento deben considerarse provisionales. Futuros estudios modificarán y ampliarán considerablemente los datos actuales.

Nielsen et al encuentran poca evidencia de selección positiva en genes con máxima expresión en el cerebro humano, lo que sugiere que las diferencias cognitivas entre humanos y otros primates podrían estar causadas por cambios adaptativos en unos pocos genes, como el incremento en la expresión o número de copias de genes relacionados con la función cognitiva [31].

Las diferencias fenotípicas clave entre el ser humano y chimpancé podrían ser el resultado de divergencias en la regulación genética, más que de diferencias en secuencias. Los cambios de expresión genética en neuronas corticales humanas parecen ocurrir, en su mayor parte, por un incremento de expresión de genes relacionados con mayores niveles de actividad neuronal. El nivel general de actividad neuronal y los procesos metabólicos que a ella subyacen parecen encontrarse inusualmente elevados en el córtex cerebral humano [32].

En éste se ha encontrado un incremento de expresión de genes relacionados con la transmisión sináptica (*SYN47*), con el transporte axonal a lo largo de los microtúbulos (*KIF3A*) y con la plasticidad sináptica, como *CaMK2a*, implicado en procesos de aprendizaje y memoria [32].

También se ha detectado un incremento de expresión de genes relacionados con la neuroprotección, como *CHRM3* y *SHC3*, y con 'proteínas chaperonas', como *ORP150*, *BAG5*, *HSPA2* y *HSP75*, que ofrecen protección contra la agregación y el depósito de péptidos anormales, como el que tiene lugar en enfermedades neurodegenerativas. *ORP150* ofrece también protección contra la isquemia y el estrés oxidativo. Otro gen cuya expresión está aumentada en el córtex humano es *DHCR24*, el cual actúa como neuroprotector ante el estrés oxidativo [32].

Un grupo de genes relacionado con el metabolismo lipídico y la síntesis y *turnover* de la membrana neuronal (*ACADSB*, *CDS2*, *CESI*, *CYB5-M*, *ID11* y otros) presentan también un incremento de expresión en el córtex cerebral humano [32].

Dorus et al encuentran que la tasa promedio de evolución proteica en primates es más pronunciada en genes implicados en el desarrollo cerebral, especialmente en seres humanos. Entre ellos se hallan genes relacionados con el incremento del tamaño cerebral (*ASPM*, *MCPH1*), el aprendizaje (*GDII*, *CSPG3*) y la neuroplasticidad (*SHH*, *NTRK3*) [33].

A pesar de que los cerebros de gran tamaño suelen presentar un metabolismo menor, los seres humanos tienen un incremento del metabolismo energético neuronal en relación con otros primates. Tanto en humanos como en chimpancés, pero en mayor grado en los primeros, se ha producido un aumento de expresión de genes relacionados con el metabolismo aerobio, en particular de genes relacionados con el funcionamiento de la cadena transportadora de electrones (CTE) mitocondrial [34].

Aproximadamente 89 proteínas intervienen en la CTE. Parece que se ha sometido a los genes de la CTE a una selección darwiniana positiva durante la evolución humana, de manera

que han favorecido la disminución de la producción de radicales libres y una mayor rapidez en el transporte de electrones [35].

Entre los genes de la CTE cuya expresión ha aumentado en el linaje humano se encuentran los relacionados con el complejo IV (citocromo C oxidasa) y las proteínas transportadoras de electrones entre los complejos III y IV (CYCS). Ello se manifiesta especialmente en córtex cingulado anterior [34].

La neuropsina es una serinproteasa que se expresa en neuronas del hipocampo y córtex cerebral. Interviene en la plasticidad sináptica neuronal al interactuar con integrinas y otras proteínas de la matriz extracelular modificando la adhesión celular y está relacionada con la codificación y recuperación de la memoria [36-38].

En el cerebro humano se expresan dos tipos de neuropsina: el tipo I, homólogo al de otros mamíferos, y el tipo II, que se expresa únicamente en seres humanos. En adultos la expresión cerebral del tipo I disminuye drásticamente y se expresa preferencialmente el tipo II [36].

El alelo $\epsilon 3$ de la ApoE es el más frecuente en todas las poblaciones humanas, igual o superior al 60%. Le siguen en frecuencia los alelos $\epsilon 4$ y $\epsilon 2$ [39]. La mutación más antigua que distingue $\epsilon 2$ y $\epsilon 3$ de $\epsilon 4$ se produjo entre 220.000 y 150.000 años atrás. El ancestro común más reciente de las tres variantes humanas de ApoE se ha datado en 311.000 años [40].

Diversos datos clínicos, neurorradiológicos y procedentes de cultivos neuronales sugieren que los portadores de los alelos $\epsilon 3$ y $\epsilon 2$ presentan una mejor capacidad de reparación sináptica [41-45]. Es probable que los alelos $\epsilon 3$ y $\epsilon 2$ de la ApoE hayan resultado seleccionados en el ser humano por su capacidad de favorecer la reparación sináptica, que contribuye a la estabilización del citoesqueleto y a la homeostasis de los fosfolípidos de la membrana neuronal, por lo que participarían tanto en la neuroplasticidad como en la neuroprotección [46].

La fijación de la variante humana del gen *FOXP2* se produjo también durante los últimos 200.000 años. Dado que la alteración del gen conduce a dificultades gramaticales y en la articulación del lenguaje, es posible que se seleccionase por inducir mejoras en la habilidad lingüística [47].

PRESIONES SELECTIVAS QUE PUDIERON INFLUIR EN LA EVOLUCIÓN CEREBRAL HUMANA

Los cambios en tamaño y estructura cerebral que tuvieron lugar durante la evolución del género *Homo* se han relacionado con adaptaciones a nuevos nichos ecológicos y a cambios conductuales y dietéticos, como ingesta de carne, fabricación de útiles, emergencia del lenguaje y aumento de la complejidad social [26].

Los incrementos de expresión genética ocurridos en el cerebro humano, que elevaban la transmisión y plasticidad sinápticas, el transporte axonal, el metabolismo aerobio y la neuroprotección, pueden tratarse de adaptaciones para mantener altos niveles de actividad cerebral durante una larga vida. La sobreexpresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico es una probable consecuencia del paso de una alimentación vegetariana a una alimentación omnívora y rica en grasas [32].

La fijación del gen *FOXP2*, relacionado con el lenguaje, y el incremento de frecuencia del alelo $\epsilon 3$ de la ApoE, coinciden con la emergencia de la cultura simbólica en los últimos 250.000 años, que se generalizó en todas las poblaciones hace 50.000 años [46,48].

El lenguaje y la cultura simbólica implican la dependencia de la memoria y el aprendizaje a lo largo de la vida, lo que a su

vez probablemente requirió un incremento de la neuroplasticidad, por lo que pudo producirse una fuerte presión selectiva que favoreció a los genes capaces de mejorar ésta [46].

La longevidad humana creció en más de un 20% en los últimos 30.000 años. Es probable que ello no se deba únicamente a factores culturales, sino que se produjera una selección para el aumento de la supervivencia en adultos, dado su impacto evolutivo. La selección de la longevidad pudo tener relación con la creciente importancia de las relaciones transgeneracionales que supuso la emergencia de la cultura simbólica, la cual requería la transmisión de gran cantidad de información compleja y la necesidad de un período más largo de aprendizaje [49].

El lenguaje y la cultura pudieron constituir presiones selectivas que promovieron la necesidad de altos niveles de actividad cerebral, lo que conllevó cambios genéticos, en principio beneficiosos. El aumento de la longevidad, sin embargo, pudo incrementar la posibilidad de errores en la expresión de dichos genes, e inducir disfunciones y lesiones neuronales.

¿ES LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER UN EJEMPLO DE PLEIOTROPÍA ANTAGÓNICA?

El grado de neuroplasticidad varía en diferentes zonas cerebrales. En algunos sistemas neuronales, la autoorganización dependiente de la experiencia se limita a períodos críticos. En ellos las conexiones neuronales son muy estables una vez formadas [50].

Los sistemas neuronales relacionados con funciones cognitivas complejas requieren en cambio una remodelación estructural durante toda la vida del individuo. Las neuronas pertenecientes a dichas áreas tendrían un alto grado de plasticidad a lo largo de la vida, por lo que en ellas persistirían propiedades que se asocian a las células inmaduras, entre ellas la expresión en la edad adulta de determinados genes relacionados con el desarrollo cerebral [50].

Las áreas relacionadas con funciones cognitivas complejas (córtex transentorrinal y entorrinal, sistema límbico y áreas de asociación temporoparietal y prefrontal) son también las que presentan mayor número de lesiones NF, lo que sugiere que los niveles elevados de plasticidad sináptica aumentan la vulnerabilidad a las lesiones del citoesqueleto [12,50].

Entre los factores que podrían promover la hiperfosforilación de tau y lesiones del citoesqueleto en neuronas con plasticidad elevada, se encuentran la desregulación de vías que intervienen en la neuroplasticidad, como la vía de señalización de la reelina.

La activación de la vía en que intervienen la proteína de la matriz extracelular reelina y la proteína intracelular Cdk5, en asociación con la proteína P35, fue uno de los factores clave en la evolución del cerebro de los mamíferos, al producirse en éstos una amplificación de la síntesis de dichas proteínas, lo que contribuyó a la expansión neocortical, al permitir la migración de las neuronas recién formadas hacia las capas más superficiales durante el desarrollo cerebral. En los primates parece haberse producido un incremento adicional de la síntesis de reelina [51-54].

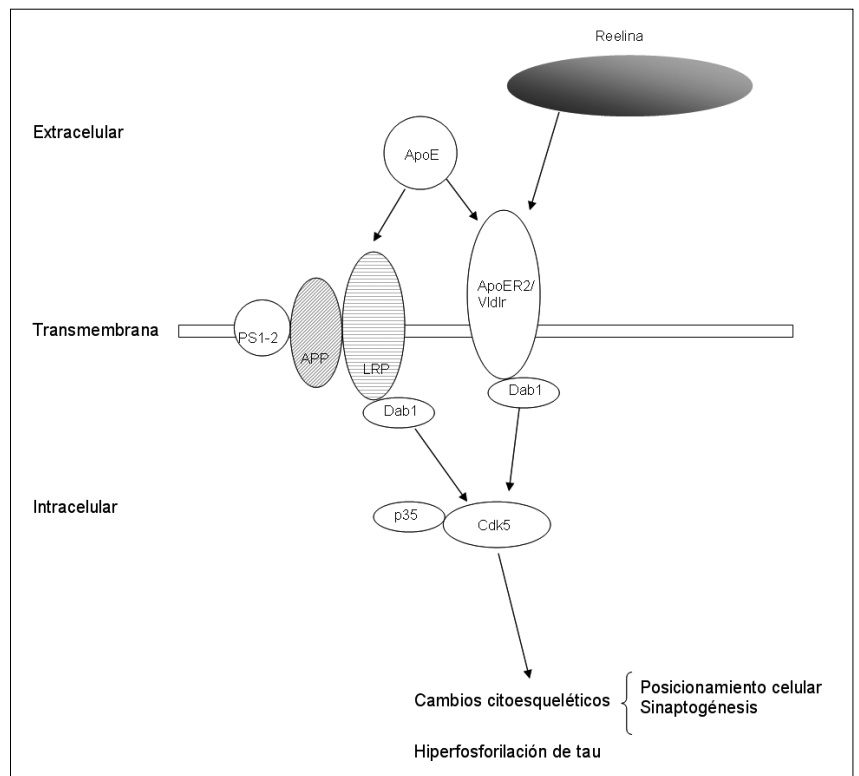


Figura 1. Vía de señalización de la reelina. La activación prolongada de Cdk5, por el estrés oxidativo y otros factores, podría inducir hiperfosforilación de tau y aumento del depósito del péptido β -amiloides (A β).

Los receptores de membrana VLDLR/ApoER2 y otras proteínas de la membrana neuronal forman el complejo receptor de la reelina. Las ApoE se unen también al receptor VLDLR/ApoER2. Estas proteínas interaccionan con las proteínas intracelulares DAB1 y Cdk5/P35, de manera que intervienen en la reorganización del citoesqueleto neuronal [55] (Fig. 1).

Las proteínas que forman parte de la vía de la reelina participan en el desarrollo cerebral y continúan promoviendo el desarrollo dendrítico en el cerebro posnatal; afectan a la conectividad neuronal y a la formación de circuitos funcionales [14,56].

La desregulación de la vía de señalización de la reelina puede inducir hiperfosforilación de tau y alteraciones del citoesqueleto que preceden a la formación de los ovillos NF.

El estrés oxidativo, uno de los factores asociados a la EA, activa la fragmentación de la proteína P35, con lo que da lugar al fragmento P25, el cual –al tener una vida media entre cinco y diez veces más larga que P35– induce la activación prolongada de Cdk5 y promueve la hiperfosforilación de tau, la disrupción del citoesqueleto y la degeneración morfológica neuronal [57].

Los ratones mutantes *reeler*, en los cuales el gen que codifica la reelina es defectuoso, presentan también hiperfosforilación de tau, lo que indica que la pérdida de la señal reelina afecta a la estabilidad y morfología del citoesqueleto [58].

La proteína CaMK2, cuya expresión está aumentada en el ser humano en relación con otros primates, abunda en las sinapsis cerebrales, interviene en la neuroplasticidad, el aprendizaje y la memoria, en la síntesis y liberación de neurotransmisores y en la dinámica del citoesqueleto, interaccionando con proteínas que forman parte de éste, como MAP2 y tau [33,59-61].

CaMK2 interactúa con Cdk5 y dicha interacción está modu-

lada por la actividad sináptica [62]. En ratones transgénicos que no expresan la proteína presenilina, cuyas mutaciones se asocian a algunas formas de EA familiar, se ha observado una reducción de la CaMK2a sinaptodendrítica, un incremento de los niveles de P25, la activación prolongada de Cdk5 e hiperfosforilación de tau. La aparición de dichas alteraciones depende de la edad y son más frecuentes cuanto mayor es ésta [63].

La exposición a determinados neurotóxicos genera P25 y P29, a partir de P35 y P39 respectivamente, lo que origina una activación prolongada de Cdk5, hiperfosforilación de tau y disrupción del citoesqueleto [62].

Cdk5 interviene también en el procesamiento de APP. La unión de Cdk5 a P35 estimula la fosforilación de las formas madura e inmadura de APP, mientras que la unión a P25 activa sobre todo la fosforilación de APP inmadura. El incremento de actividad de Cdk5, ya sea por sobreexpresión de P35 o P25, eleva el procesamiento de APP. Como P35 y P25 muestran distintas preferencias en la fosforilación de APP madura e inmadura, pueden dar lugar a diferentes fracciones de esta proteína [64].

Numerosas proteínas implicadas en la neuroplasticidad, como MAP2, BDNF, etc., interactúan con Cdk5. Ciertas alteraciones en estas proteínas, como mutaciones o cambios en el nivel de expresión, podrían tal vez contribuir a la aparición de lesiones relacionadas con la EA.

Las cinesinas son proteínas motoras dependientes de los microtúbulos, que participan en el transporte de componentes de membranas, del citoesqueleto y de moléculas neuroprotectoras [65,66]. Algunos tipos de cinesinas han incrementado su expresión durante la evolución cerebral humana [32].

La reducción de cinesinas en ratones transgénicos produce una disminución del transporte de los microtúbulos y estimula el procesamiento de APP, que origina el desarrollo de placas seniles [67].

El hecho de que las neuronas con mayores niveles de neuroplasticidad presenten con más frecuencia las lesiones propias de la EA implica que estas neuronas son particularmente vulnerables a factores relacionados con la enfermedad, como la isquemia y el estrés oxidativo. Dichos factores pueden constituir una sobrecarga a la neuroplasticidad.

La conservación de un alto grado de plasticidad neuronal implica el mantenimiento de un estado lábil de diferenciación. Al producirse la desregulación de vías relacionadas con la neuroplasticidad, algunas de estas neuronas podrían llevarse a la condición de desdiferenciación, caracterizada por la expresión anómala de genes relacionados con el desarrollo cerebral, acúmulo de productos de dichos genes y muerte neuronal [50].

De hecho, en neuronas que presentan cambios degenerativos asociados a la EA se han observado características propias de las células mitóticas, que indican una posible reentrada en el ciclo celular [68].

La vejez sigue siendo el principal factor de riesgo para la EA. Con la edad se produce una disminución de la síntesis y *turn-over* proteico [5]. La síntesis de proteínas cuya expresión se incrementó en determinadas áreas del cerebro humano durante su evolución y que condicionan un mayor nivel de actividad neuronal, podría disminuir hasta niveles críticos, de forma que no lograse hacer frente a la elevada demanda que exige el funcionamiento de esas áreas.

Una mayor longevidad aumenta también la probabilidad de mutaciones [5], que podrían inducir desregulación en determinadas vías y el acúmulo de proteínas anormales.

El análisis del ARNm del córtex frontal de un grupo de individuos comprendidos entre 26 y 106 años mostró una importante reducción en la expresión de determinados genes a partir de los 40 años de edad, mientras que otros genes no se encontraban afectados. Los genes más afectados eran aquellos que intervienen en la plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria. Entre ellos se encontraban *CAMK2A*, proteínas que intervienen en la estabilización de microtúbulos y transporte axonal, como MAP1B, MAP2, tau y cinesina 1B, y reguladores de la función sináptica como Cdk5 y P35, todos los cuales parecen mostrar una mayor vulnerabilidad a una edad avanzada.

Otros genes cuya expresión también se incrementó durante la evolución cerebral humana, experimentan, por el contrario, un aumento de expresión a medida que avanza la edad. Entre ellos se encuentran genes que intervienen en la reparación y la respuesta al estrés, incluidos genes relacionados con el plegamiento de proteínas, como el *HSP70*, y con la acción antioxidante [69].

El daño oxidativo al ADN podría contribuir a la reducción de expresión de determinados genes. Los genes cuya expresión disminuía con la edad mostraban una vulnerabilidad incrementada al estrés oxidativo [69].

La fosforilación oxidativa mitocondrial genera la mayor parte de los radicales libres que se producen en la célula. Aunque en el cerebro humano se ha producido una selección para minimizar la producción de radicales libres, en los ancianos se ha observado una disminución de la función mitocondrial, con delecciones en el ADNm y daño oxidativo a proteínas y lípidos [35,70,71].

La disfunción mitocondrial podría contribuir a la disminución de expresión de ciertos genes especialmente vulnerables a medida que aumenta la edad. La reducción de expresión de estos genes difiere sustancialmente entre distintos individuos. Parece haber importantes diferencias individuales en la tasa de envejecimiento cerebral [69].

El incremento de expresión de genes relacionados con funciones cognitivas, como aprendizaje y memoria, se vio favorecido por la selección natural al resultar ventajoso en edades tempranas y medias de la vida. Al crecer la longevidad, algunos de dichos genes pueden resultar dañinos, dado que son especialmente vulnerables a factores relacionados con la edad avanzada, como el estrés oxidativo. La alteración de su expresión puede contribuir al acúmulo cerebral de péptidos neurotóxicos propios de la EA, lo que sugiere que esta enfermedad podría constituir un ejemplo de pleiotropía antagónica.

¿PODRÍA LA INCOMPATIBILIDAD ENTRE NUESTRO GENOMA Y EL MEDIO AMBIENTE ACTUAL CONTRIBUIR AL INCREMENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?

Diversos factores ambientales pueden contribuir a la EA, de forma que se adelante la edad de inicio de la enfermedad o se acelere su progresión. Otros factores, como un alto nivel educativo o la participación en actividades intelectualmente estimulantes, podrían retrasar el inicio de los síntomas de la EA, al promover una mayor eficiencia en el funcionamiento de los circuitos cerebrales implicados en funciones cognitivas complejas, incrementar la activación neuronal, la neuroplasticidad, el aporte sanguíneo a determinadas áreas cerebrales, el metabolismo aerobio, la formación de nuevas sinapsis y la neurogénesis [72].

La isquemia cerebral puede estar relacionada con la EA mediante mecanismos como la génesis de A β o la patología isqué-

mica de la sustancia blanca, que podría acelerar el inicio de una EA incipiente. La presencia de patología cardiovascular parece también incrementar la gravedad de los síntomas de la EA [73].

Los factores vasculares pueden contribuir a la mayor prevalencia de EA que se da en países desarrollados, donde se observan índices de hipertensión, diabetes, obesidad y niveles plasmáticos de colesterol considerablemente superiores a los observados en sociedades tradicionales [10].

El paso de una alimentación vegetariana a una alimentación omnívora, rica en grasas animales, que se dio hace 2,5 millones de años, pudo tener un efecto importante en la evolución cerebral, al permitir el incremento del tamaño encefálico. La ingesta de carne se relaciona probablemente con el crecimiento de expresión cerebral de genes que intervienen en el metabolismo lipídico [32].

También es posible que exista una relación entre la ingesta de carne y la EA.

El 60% del material estructural del cerebro está constituido por lípidos. El gran tamaño cerebral humano y su alto nivel de interconectividad requieren el aporte de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGP-CL), que pueden obtenerse únicamente de la dieta [74].

Existen dos tipos de AGP esenciales: omega-3 y omega-6. Los ácidos α -linolénico (ALN, 18: 3 ω 3) y ácido linoleico (AL, 18: 2 ω 6) son los principales precursores de los AGP de la membrana neuronal. El sistema nervioso central es único en comparación con otros tejidos, pues no utiliza ALN ni AL, sino que éstos se ven sometidos a la acción de desaturasas y elongasas, con lo que dan lugar a los ácidos docosahexaenoico (ADH, 22: 6 ω 3) y araquidónico (AA, 20: 4 ω 6) como productos finales [74].

Dichos AGP-CL son imprescindibles para un correcto funcionamiento de los sistemas de señalización neuronal. El ADH se incorpora selectivamente a los sinaptosomas y su depleción puede llevar a una reducción de la actividad cognitiva. El déficit de AGP ω 3 se ha relacionado con trastornos de atención, hiperactividad, depresión y esquizofrenia. Los AGP ω 3 parecen tener también una función protectora ante enfermedades cardiovasculares [74].

Ciertos cambios en el balance entre ω 3 y ω 6 pueden alterar la fluidez de las membranas celulares. Los AGP de la dieta reducen la unión del colesterol a la membrana, el cual puede causar la rigidez de ésta. El ADH interviene también en la modulación de la expresión genética de varias proteínas enzimáticas involucradas en los procesos de transducción de señales [75].

Un déficit de AGP ω 3 en la dieta produce cambios en la composición de los fosfolípidos de la membrana, con disminuciones del 62% al 77% del contenido de ADH. La comparación de cerebros de ratas tratadas con aceite de pescado, rico en AGP ω 3, con ratas control, demostró que las ratas con dietas ricas en ω 3 presentaban sobreexpresión de genes relacionados con la plasticidad sináptica, transducción de señales, metabolismo energético y metabolismo de proteínas asociadas al citoesqueleto y membranas [75].

El ADH puede estimular el crecimiento de neuritas e incrementar la función sináptica [76].

En ratones transgénicos en los cuales se producen acúmulos cerebrales de A β , una dieta enriquecida en ADH produce una reducción del 40-50% de dichos depósitos en el hipocampo y el córtex parietal [75].

El estrés oxidativo induce una peroxidación lipídica con pérdida de AGP en la membrana neuronal [77].

El ADH tiene también una acción antioxidante, al aumentar la actividad cerebral de catalasa y glutatión peroxidasa, pues modula el estrés oxidativo y la inflamación, en los que el AA y sus

metabolitos participan directamente. El ADH podría proteger contra la EA, contribuyendo a restaurar la integridad de la membrana neuronal [75].

En regiones cerebrales que presentan una elevada tasa de metabolismo energético (hipocampo, córtex de asociación) una disminución de ADH se traduce en una reducción de hasta el 30% en la captación de glucosa y del 20-40% en la actividad de citocromo oxidasa, la cual participa en la CTE mitocondrial [78].

Estudios sobre la ratio Sr/Ca en huesos fósiles indican que los homínidos incluían una considerable proporción de carne en la dieta hace ya 1,8 millones de años. La carne de animales salvajes, sin embargo, es extremadamente magra, con un 1-2% de grasa, gran parte de la cual consiste en lípidos estructurales y, por lo tanto, rica en AGP [79].

Con el advenimiento de la agricultura, hace aproximadamente 10.000 años, se produjeron cambios importantes en la dieta. Éstos se incrementaron todavía más con la industrialización, en los últimos 200 años. Los animales domésticos tienen un mayor contenido en grasa que los animales salvajes y las membranas celulares de sus células musculares son ricas en ácidos grasos monoinsaturados (AGM) [79].

Los niveles de AGP en animales salvajes son superiores al 30% del total de ácidos grasos y a menudo sobrepasan el 50%. En ellos, los AGP ω 3 constituyen entre el 8 y el 9% del total y la ratio ω 6: ω 3 es de 3:1. En la dieta occidental, en cambio, abundan los AGP ω 6 y la ratio ω 6: ω 3 es de 12:1 [79].

Con el paso a la agricultura y especialmente con la revolución industrial, la dieta pasó a contener altos niveles de grasas saturadas y AGP ω 6, y disminuyó la ingesta de AGP ω 3 [79]. Estos cambios dietéticos pueden haber inducido alteraciones en la composición y metabolismo de los lípidos cerebrales, y haberlos vuelto más vulnerables al estrés oxidativo.

El crecimiento de la peroxidación lipídica podría inducir una disminución de expresión de determinados genes y llevar a modificaciones en la homeostasis neuronal, que podrían contribuir al depósito de péptidos anormales que caracteriza a la EA. El aumento del consumo de grasas animales característico de los países desarrollados podría propiciar no sólo el incremento de enfermedades cardiovasculares, sino también de algunas enfermedades neurodegenerativas como la EA. La incompatibilidad entre nuestro genoma y el medio ambiente actual puede haber contribuido al aumento de prevalencia de esta enfermedad.

¿POR QUÉ MUCHOS ANCIANOS NO DESARROLLAN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?

En el cerebro humano se produjo una selección que promovió el incremento de expresión de genes con propiedades neuroprotectoras [32]. Muchos de estos genes parecen aumentar su expresión a partir de los 40 años de edad [69]. Dado que la longevidad máxima en el ser humano fue de 40-45 años hasta hace 50.000-30.000 años, en que se produjo un incremento de la esperanza de vida de más de un 20% [49], no puede descartarse que éste contribuyera a la promoción del aumento de expresión de genes neuroprotectores.

Entre estos genes se encuentra *ORP150*, que codifica proteínas con efectos protectores ante la isquemia e hipoxia cerebral. Éste es un gen esencial para asegurar el transporte y maduración de proteínas en condiciones de hipoxia. La sobreexpresión de *ORP150* en neuronas sometidas a hipoxia promueve la secreción de BDNF, que puede contribuir a inhibir la apoptosis [80,81].

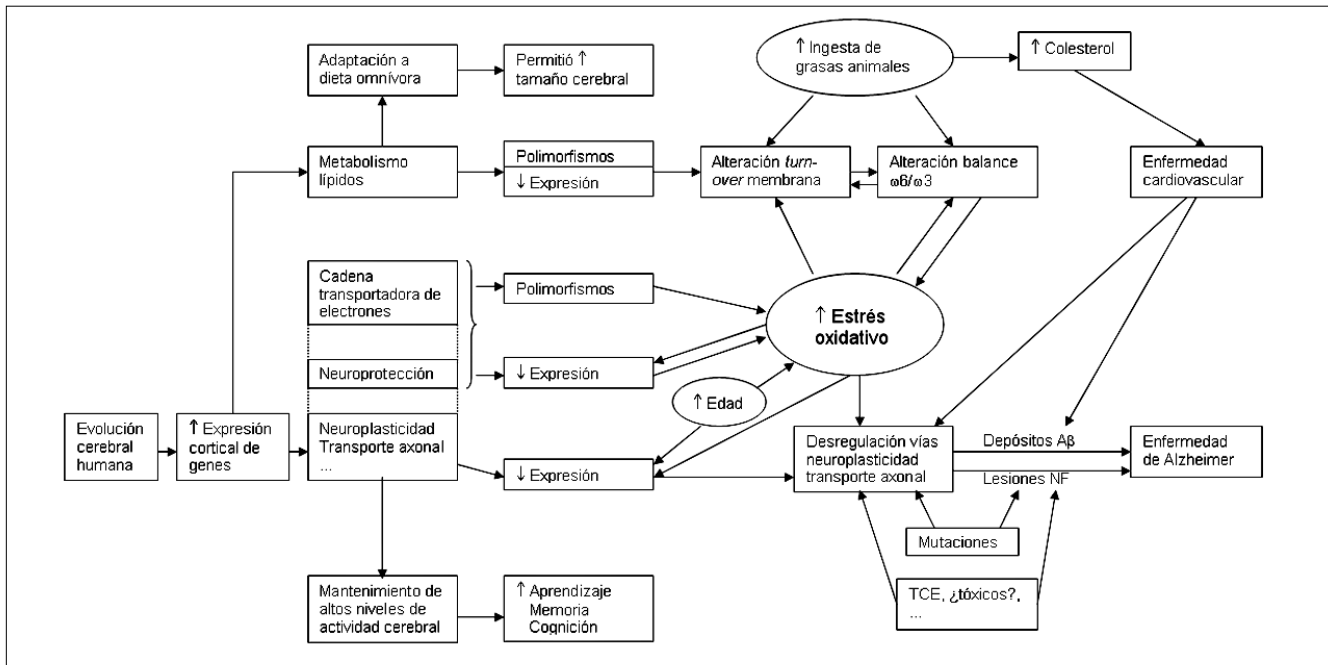


Figura 2. Durante la evolución cerebral humana, el incremento de expresión de genes inductores del mantenimiento de altos niveles de actividad cerebral tuvo un efecto beneficioso en las edades prerreproductiva y reproductiva de la vida. Dichos genes, sin embargo, son extremadamente vulnerables a factores relacionados con la edad avanzada. Su disfunción podría llevar al acúmulo de péptidos anormales propios de la enfermedad de Alzheimer.

Se han encontrado diversas variantes, o polimorfismos, del gen *ORP150*, por lo que determinados individuos podrían estar más protegidos que otros ante factores como la isquemia y la hipoxia cerebral [82].

Otro gen cuya expresión aumentó durante la evolución del cerebro humano fue *DHCR24* o *seladin-1* [32]. En cultivos celulares, la sobreexpresión de *seladin-1* protege contra la apoptosis y el acúmulo de A β , además de conferir a las neuronas protección frente al estrés oxidativo [83].

Se ha detectado una disminución de la transcripción de *seladin-1* en el córtex temporal de pacientes con EA. La reducción de la transcripción de dicho gen está relacionada con la aparición de lesiones NF y filamentos dobles helicoidales, que caracterizan a la EA [83,84].

La selección de los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 3$ de la ApoE parece haberse producido, en parte, por su capacidad de inducir una mayor neuroplasticidad y reparación sináptica, en relación con el alelo ancestral $\epsilon 4$ [46].

Los genes de la CTE parecen haber resultado seleccionados en el ser humano por su capacidad de disminuir la producción de radicales libres y transportar electrones con mayor rapidez. La eficacia de la CTE determina la tasa de producción de radicales libres [35].

Existe una gran variedad polimórfica, tanto en el ADN mitocondrial como en el nuclear, de las subunidades de genes de la CTE, entre distintos individuos [85]. Las variaciones polimórficas de estos genes determinan la eficacia de la CTE, la producción de radicales libres y el grado de estrés oxidativo [85].

Aparte de la exposición a diversos factores ambientales, la posesión de determinados polimorfismos asociados a la CTE mitocondrial, de genes con acción neuroprotectora (por ejemplo, *ORP150*) o con capacidad de reparación de la membrana celular (alelos $\epsilon 3$ y $\epsilon 2$ de la ApoE), o el incremento o disminución de expresión de genes con acción protectora ante el estrés oxidativo (*seladin-1*), podría conferir protección contra la EA o bien facilitar su aparición. La posesión de determinados polimorfismos o el aumento de expresión de ciertos genes haría a algunos individuos más resistentes ante la EA.

Estos polimorfismos e incrementos de expresión se habrían seleccionado inicialmente por su capacidad de disminuir la vulnerabilidad de aquellas neuronas que requerían una mayor actividad. Con el progresivo crecimiento de la longevidad, sin embargo, habrían llegado a desempeñar una función protectora ante la EA.

CONCLUSIONES

El enfoque de la EA desde el punto de vista de la biología evolutiva sugiere que el incremento de expresión de genes beneficiosos a edades prerreproductiva y reproductiva, que se produjo durante la evolución del cerebro humano, podría resultar dañino a medida que avanza la edad (Fig. 2).

Un mayor conocimiento de los cambios genéticos, funcionales y estructurales ocurridos durante la evolución cerebral humana podría abrir nuevas vías de investigación y contribuir a la comprensión de la EA.

BIBLIOGRAFÍA

- Smith E, McKenna J, Trevathan W. Evolutionary medicine. New York: Oxford University Press; 1999.
- Nesse R, Williams G. Why we get sick. New York: Vintage Books-Random House; 1994.
- Stearns S. Evolution in health and disease. New York: Oxford University Press; 1999.
- Eaton S, Strassman B, Nesse R, Neel J, Ewald P, Williams G, et al. Evolutionary health promotion. Prev Med 2002; 34: 109-18.

5. Martin G. The evolutionary substrate of aging. *Arch Neurol* 2002; 59: 1702-5.
6. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 351-7.
7. Ohm T, Müller H, Braak H, Bohl J. Close-meshed prevalence rates of different stages as a tool to uncover the rate of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neuroscience* 1995; 64: 209-17.
8. Mesulam M. Principles of behavioral and cognitive neurology. New York: Oxford University Press; 2000.
9. Chandra V, Ganguli M, Pandav R, Johnston J, Belle S, Dekosky S. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in rural India. The Indo-US study. *Neurology* 1998; 51: 1000-8.
10. Hendrie H, Ogunniyi A, Hall K, Baiyewu O, Unverzagt F, Gureje O, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in two communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and african-americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA* 2001; 285: 739-47.
11. Mayeux R. Gene-environment interaction in late-onset Alzheimer's disease: the role of apolipoprotein E4. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12 (Suppl 3): S510-5.
12. Mesulam M. Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron* 1999; 24: 521-9.
13. Cole G. Amyloid processing in Alzheimer's disease brain. In Gauthier S, Cummings JL, eds. *Alzheimer's disease and related disorders annual*. London: Martin Dunitz; 2001. p. 1-22.
14. Weeber E, Beffert U, Jones C, Christian J, Förster E, Sweatt J, et al. Reelin and ApoE receptors cooperate to enhance hippocampal synaptic plasticity and learning. *J Biol Chem* 2002; 277: 39944-52.
15. Igbavboa U, Hamilton J, Kim H, Sun G, Wood W. A new role for apolipoprotein E: modulating transport of polyunsaturated phospholipid molecular species in synaptic plasma membranes. *J Neurochem* 2002; 80: 255-61.
16. Poduri A, Gearing M, Rebeck G, Mirra S, Tigges J, Hyman B. Apolipoprotein E4 and beta amyloid in senile plaques and cerebral blood vessels of aged *Rhesus* monkeys. *Am J Pathol* 1994; 144: 1183-7.
17. Hanlon C, Rubinsztein D. Arginine residues at codons 112 and 158 in the apolipoprotein E gene correspond to the ancestral state in humans. *Atherosclerosis* 1995; 112: 85-90.
18. Gearing M, Rebeck G, Hyman B, Tigges J, Mirra S. Neuropathology and apolipoprotein E profile of aged chimpanzees: implications for Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 9382-6.
19. Gearing M, Tigges J, Mori H, Mirra S. β -amyloid (A β) deposition in the brains of aged orangutans. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 139-46.
20. Price D. Overview of neuropathology in aged monkeys. *Neurobiol Aging* 1993; 14: 685-6.
21. Walker L. Comparative neuropathology of aged nonhuman primates. *Neurobiol Aging* 1993; 14: 667.
22. Erwin J, Nimchinsky E, Gannon P, Perl D, Hof P. The study of brain aging in great apes. In Hof P, Mobbs C, eds. *Functional neurobiology of aging*. San Diego: Academic Press; 2001. p. 447-55.
23. Head E, Milgram N, Cotman C. Neurobiology models of aging in the dog and other vertebrate species. In Hof P, Mobbs C, eds. *Functional neurobiology of aging*. San Diego: Academic Press. p. 457-68.
24. Cork L, Powers R, Selkoe D, Davies P, Geyer J, Price D. Neurofibrillary tangles and senile plaques in aged bears. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988; 47: 629-41.
25. Holloway R. Evolution of the human brain. In Lock A, Peters C, eds. *Handbook of human symbolic evolution*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 74-125.
26. Ruff C, Trinkaus E, Holliday T. Body mass and encephalization in Pleistocene *Homo*. *Nature* 1997; 387: 173-6.
27. Rilling J, Insel T. The primate neocortex in comparative perspective using magnetic resonance imaging. *J Hum Evol* 1999; 37: 191-223.
28. Schoenemann P, Sheehan M, Glotzer L. Prefrontal white matter volume is disproportionately larger in humans than in other primates. *Nat Neurosci* 2005; 8: 242-52.
29. Semendeferi K, Armstrong E, Schleicher A, Zilles K, Van Hoesen G. Prefrontal cortex in humans and apes: a comparative study of area 10. *Am J Phys Anthropol* 2001; 144: 224-41.
30. Elston G, Benavides R, De Felipe J. The pyramidal cell in cognition: a comparative study in human and monkey. *J Neurosci* 2001; 21: 163.
31. Nielsen R, Bustamante C, Clark A, Glanowski S, Sackton T, Hubisz M, et al. A scan for positively selected genes in the genomes of humans and chimpanzees. *PLoS Biol* 2005; 3: e170.
32. Cáceres M, Lachuer J, Zapala M, Redmond J, Kudo L, Geschwind D, et al. Elevated gene expression levels distinguish human from non-human primate brains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 13030-5.
33. Dorus S, Vallender E, Evans P, Anderson J, Gilbert S, Mahowald M, et al. Accelerated evolution of nervous system genes in the origin of *Homo sapiens*. *Cell* 2004; 119: 1027-40.
34. Udin M, Wildman D, Guozhen L, Xu W, Johnson R, Hof P, et al. Sister grouping of chimpanzees and humans as revealed by genome-wide phylogenetic analysis of brain gene expression profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2957-62.
35. Grossman L, Wildman D, Schmidt T, Goodman M. Accelerated evolution of the electron transport chain in anthropoid primates. *Trends Genet* 2004; 20: 578-85.
36. Li Y, Qian Y, Yu X, Wang Y, Dong D, Sun W, et al. Recent origin of a hominoid-specific splice form of neuropsin, a gene involved in learning and memory. *Mol Biol Evol* 2004; 21: 2111-5.
37. Mitsui S, Tsuruoka N, Yamashiro K, Nakazato H, Yamaguchi N. A novel form of human neuropsin, a brain-related serine protease, is generated by alternative splicing and is expressed preferentially in human adult brain. *Eur J Biochem* 1999; 260: 627-34.
38. Tani N, Matsumoto K, Ota I, Yoshida S, Takada Y, Shiosaka S, et al. Effects of fibronectin cleaved by neuropsin on cell adhesion and migration. *Neurosci Res* 2001; 39: 247-51.
39. Gauthier S. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. 2 ed. London: Martin Dunitz; 2001.
40. Fullerton SM, Clark A, Weiss KM, Nickerson DA, Taylor SL, Stengård JH, et al. Apolipoprotein E variation at the sequence haplotype level: implications for the origin and maintenance of a major human polymorphism. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 881-900.
41. Nathan B, Chang K, Bellosta S, Brish E, Nianfeng G, Mahley R, et al. The inhibitory effect of apolipoprotein E4 on neurite outgrowth is associated with microtubule depolymerization. *J Biol Chem* 1995; 270: 19791-9.
42. Nathan B, Bellosta S, Sanan D, Weisgraber H, Pitas R. Differential effects of apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro. *Science* 1994; 264: 850-2.
43. Mayeux R, Ottman R, Mastro G, Ngai C, Tang M, Ginsberg H, et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein E4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 555-7.
44. Slioter A, Tang MX, Van Duijn C, Stern Y, Ott A, Bell K, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 and the risk of dementia with stroke. A population based investigation. *JAMA* 1997; 277: 818-21.
45. Roses A. Apolipoprotein E, a gene with complex biological interactions in the aging brain. *Neurobiol Dis* 1997; 4: 170-86.
46. Buffill E, Carbonell E. Conducta simbólica y neuroplasticidad: ¿un ejemplo de coevolución gen-cultura? *Rev Neurol* 2004; 39: 48-55.
47. Wolfgang E, Przeworski M, Fisher S, Lai C, Wiebe V, Kitano T, et al. Molecular evolution of *FOXP2*, a gene involved in speech and language. *Nature* 2002; 418: 869-72.
48. Klein R. *The human career: human biological and cultural origins*. 2 ed. Chicago: University of Chicago Press; 1999.
49. Caspari R, Lee S. Older age becomes common late in human evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 10895-900.
50. Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of mechanisms underlying structural brain self-organization. *Neuroscience* 2001; 102: 723-65.
51. Aboitiz F, Montiel J, López J. An hypothesis on the early evolution of the development of the isocortex. *Brain Res Bull* 2002; 57: 481-3.
52. Bar I, Lambert de Rouvroit C, Goffinet A. The evolution of cortical development: an hypothesis based on the role of the reelin signaling pathway. *Trends Neurosci* 2000; 23: 633-8.
53. Aboitiz F, Montiel J, López J. Critical steps in the early evolution of the isocortex. *Insights from developmental biology*. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 1455-72.
54. Martínez-Cedeño V, Clascá F. Reelin immunoreactivity in the adult neocortex: a comparative study in rodents, carnivores and non-human primates. *Brain Res Bull* 2002; 57: 485-8.
55. Rice D, Curran T. Role of the reelin signaling pathway in central nervous system development. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1005-39.
56. Niu S, Renfro A, Quattrocchi C, Sheldon M, D'Arcangelo G. Reelin promotes hippocampal dendrite development through the VLDLR/ApoER2-Dab1 pathway. *Neuron* 2004; 41: 71-84.
57. Gentry P, Zukerberg L, Nikolic M, Montes D, Dikkes P, Tsai L. Conversion of P35 to P25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration. *Nature* 1999; 402: 615-22.
58. Hiesberger T, Trommsdorff M, Howell B, Goffinet A, Mumby M, Cooper J. Direct binding of reelin to VLDL receptor and ApoE receptor 2 induces tyrosine phosphorylation of disabled-1 and modulates tau phosphorylation. *Neuron* 1999; 24: 481-9.
59. Lisman J, Schulman H, Cline H. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 175-90.
60. Yoshimura Y, Ichinose T, Yamauchi T. Phosphorylation of tau protein to sites found in Alzheimer's disease brain is catalyzed by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II as demonstrated tandem mass spectrometry. *Neurosci Lett* 2003; 353: 185-8.
61. Watson J, Khorasani H, Persson A, Huang K, Huang F, O'Dell T. Age-related deficits in long-term potentiation are insensitive to hydrogen

- peroxide: coincidence with enhanced autophosphorylation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Neurosci Res* 2002; 70: 298-308.
62. Dhavan R, Greer P, Morabito M, Orlando L, Tsai L. The cyclin-dependent kinase 5 activators P35 and P39 interact with the α -subunit of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II and α -actinin in a calcium-dependent manner. *J Neurosci* 2002; 22: 7879-91.
 63. Saura C, Choi S, Beglopoulos V, Malkani S, Zhang D, Shankaranarayana R, et al. Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration. *Neuron* 2004; 42: 23-36.
 64. Liu F, Su Y, Li B, Zhou Y, Ryder J, González-DeWhitt P, et al. Regulation of amyloid precursor protein (APP) phosphorylation and processing by P35/Cdk5 and P25/Cdk5. *FEBS Lett* 2003; 547: 193-6.
 65. Morfini G, Szebenyi G, Brown H, Pant HC, Pigino G, De Boer S, et al. A novel CDK5-dependent pathway for regulating GSK3 activity and kinesin-driven motility in neurons. *EMBO J* 2004; 23: 2235-45.
 66. Gunawardena S, Goldstein L. Cargo-carrying motor vehicles on the neuronal highway: transport pathways and neurodegenerative disease. *J Neurobiol* 2004; 58: 258-71.
 67. Stokin GB, Lillo C, Falzone TL, Brusch RG, Rockenstein E, Mount SL, et al. Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Science* 2005; 307: 1282-8.
 68. Zhu X, Raina AK, Perry G, Smith MA. Alzheimer's disease: the two hit hypothesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 219-26.
 69. Lu T, Pan Y, Kao S, Li C, Kohane I, Chan J, et al. Gene regulation and DNA damage in the aging human brain. *Nature* 2004; 429: 883-91.
 70. Bowling A, Mutisya E, Walker L, Price D, Cork L, Beal M. Age dependent impairment of mitochondrial function in primate brain. *J Neurochem* 1993; 60: 1964-7.
 71. Barja G. Free radicals and aging. *Trends Neurosci* 2004; 27: 595-600.
 72. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25: 625-33.
 73. Stewart R. Cardiovascular factors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 143-7.
 74. Broadhurst C, Wang Y, Crawford M, Cunnane S, Parkington J, Schmidt W. Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early african *Homo sapiens*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2002; 131: 653-73.
 75. Horrocks LA, Farooqui AA. Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 361-72.
 76. Kitajka K, Sinclair A, Weisinger R, Weisinger H, Mathai M, Jayasooriya A, et al. Effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 10931-6.
 77. Farooqui A, Horrocks L. Lipid peroxides in the free radical pathophysiology of brain diseases. *Cell Mol Neurobiol* 1998; 18: 599-608.
 78. Ximenes Da Silva A, Lavielle F, Gendrot G, Guesnet P, Alessandri J, Lavielle M. Glucose transport and utilization are altered in the brain of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurochem* 2002; 81: 1328-37.
 79. Mann N. Dietary lean red meat and human evolution. *Eur J Nutr* 2000; 39: 71-9.
 80. Bando Y, Ogawa S, Yamauchi A, Kuwabara K, Ozawa K, Hori O, et al. 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150) functions as a novel molecular chaperone in MDCK cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 278: 1172-82.
 81. Kitano H, Nishimura H, Tachibana H, Yoshikawa H, Matsuyama T. ORP150 ameliorates ischemia/reperfusion injury from middle cerebral artery occlusion in mouse brain. *Brain Res* 2004; 1015: 122-8.
 82. Kovacs P, Yang X, Paska P, Bogardus C, Baier L. Polymorphisms in the oxygen-regulated protein 150 gene (*ORP150*) are associated with insulin resistance in pima Indians. *Diabetes* 2002; 51: 1618-21.
 83. Greeve I, Hermans-Borgmeyer I, Brellinger C, Kasper D, Gómez-Isla T, Behi C, et al. The human diminuto/dwarf1 homolog seladin-1 confers resistance to Alzheimer's disease-associated neurodegeneration and oxidative stress. *J Neurosci* 2000; 20: 7345-52.
 84. Iivonen S, Hiltunen M, Alafuzoff I, Mannermaa A, Kerokoski P, Puoliväli J, et al. Seladin-1 transcription is linked to neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2002; 113: 301-10.
 85. Swerdlow R, Sharharyar M. A 'mitochondrial cascade hypothesis' for sporadic Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 2004; 63: 8-20.

**ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y EVOLUCIÓN CEREBRAL:
¿ES LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER UN EJEMPLO
DE PLEIOTROPÍA ANTAGÓNICA?**

Resumen. Introducción. La enfermedad de Alzheimer (EA) parece ser exclusiva de nuestra especie. Ello sugiere una relación entre la enfermedad y cambios genéticos, funcionales y estructurales ocurridos durante la evolución cerebral humana. Desarrollo. En el córtex cerebral humano parece haberse producido un incremento de expresión de genes relacionados con la neurotransmisión, neuroplasticidad, transporte axonal, metabolismo aerobio y neuroprotección, que constituyen adaptaciones inductoras de una mayor actividad neuronal durante una larga vida. Los niveles elevados de neuroplasticidad aumentan la vulnerabilidad neuronal respecto a factores capaces de provocar las lesiones propias de la EA. Varios genes relacionados con el incremento de actividad neuronal son extremadamente vulnerables a factores que tienen que ver con la edad avanzada, como el estrés oxidativo. La disfunción de dichos genes puede llevar a la desregulación de diversas vías (neuroplasticidad, transporte axonal) y promover el acúmulo de péptidos anormales característico de la EA. La posesión de determinados polimorfismos de genes neuroprotectores o de la cadena transportadora de electrones podría proteger contra la EA. El aumento del consumo de grasas animales podría alterar el balance de ácidos grasos poliinsaturados en la membrana neuronal, y favorecer una mayor susceptibilidad al estrés oxidativo. Conclusiones. La EA podría constituir un ejemplo de pleiotropía antagónica: el incremento de expresión de genes ventajosos a una edad temprana podría resultar dañino a una edad avanzada. [REV NEUROL 2006; 42: 25-33]

Palabras clave. Apolipoproteínas E. Cadena transportadora de electrones. Enfermedad de Alzheimer. Evolución cerebral. Neuroplasticidad. Pleiotropía antagónica.

**DOENÇA DE ALZHEIMER E EVOLUÇÃO CEREBRAL:
SERÁ A DOENÇA DE ALZHEIMER UM EXEMPLO
DE PLEIOTROPIA ANTAGÓNICA?**

Resumo. Introdução. A doença de Alzheimer (DA) parece ser exclusiva da nossa espécie. Isto sugere uma relação entre a doença e modificações genéticas, funcionais e estruturais ocorridas durante a evolução cerebral humana. Desenvolvimento. No córtex cerebral humano parece ter-se produzido um incremento de expressão de genes relacionados com a neurotransmissão, neuroplasticidade, transporte axonal, metabolismo aeróbio e neuroproteção, que constituem adaptações indutoras de uma maior atividade neuronal durante uma longa vida. Os níveis elevados de neuroplasticidade aumentam a vulnerabilidade neuronal no que respeita a factores capazes de provocar as lesões próprias da DA. Vários genes relacionados com o incremento de actividade neuronal são extremamente vulneráveis a factores que têm a ver com a idade avançada, como o stress oxidativo. A disfunção dos ditos genes pode levar à desregulação de diversas vias (neuroplasticidade, transporte axonal) e promover a acumulação de péptidos anormais característica da DA. A posse de determinados polimorfismos de genes neuroprotectores ou da cadeia transportadora de electrões poderia proteger contra a DA. O aumento do consumo de gorduras animais poderia alterar o equilíbrio de ácidos gordos poli-insaturados na membrana neuronal, e favorecer uma maior susceptibilidade ao stress oxidativo. Conclusões. A DA poderia constituir um exemplo de pleiotropia antagónica: o aumento de expressão de genes vantajosos numa idade precoce poderia ser prejudicial numa idade avançada. [REV NEUROL 2006; 42: 25-33]

Palavras chave. Apolipoproteínas E. Cadeia transportadora de electrões. Doença de Alzheimer. Evolução cerebral. Neuroplasticidade. Pleiotropia antagónica.