

# Inflamación y enfermedad de Alzheimer

M. de Toledo

## INFLAMMATION AND ALZHEIMER'S DISEASE

**Summary.** Introduction. Although Alzheimer's disease (AD) has not been traditionally regarded as an inflammatory process, there is an innate chronic inflammatory reaction in the affected tissues. The most important elements of this reaction are the activation of the phagocytic cells (microglia) with the production of cytokines and toxic substances, and the activation of the complement system. Development. Inflammation is considered an important, although secondary, element in the pathogenesis of AD. It has been observed in epidemiological studies and in laboratory that treatment with anti-inflammatory drugs delays the appearance of AD. There are still no studies in humans that recommend the use of these drugs on a generalized way. Conclusions. The therapeutic targets given by the study of the inflammatory system in the brain are under investigation to obtain new drugs with less adverse effects. Those drugs could be used as primary and secondary prevention of AD. [REV NEUROL 2006; 42: 433-8]

**Key words.** Alzheimer's disease. Complement. Inflammation. Microglia. Neurodegenerative diseases.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un síndrome clínico que refleja una disfunción y una posterior pérdida neuronal que sigue una topografía y un ritmo de progresión concretos en el cerebro. Los datos anatomopatológicos más relevantes de esta enfermedad son las placas seniles, formadas por el metabolismo anormal de la proteína amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ) y los ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada. Pero en el camino hacia la muerte neuronal participan múltiples vías patogénicas, como la oxidación y la inflamación, todas ellas susceptibles de ser modificadas mediante diferentes tratamientos.

Aunque la EA no se ha considerado clásicamente una enfermedad mediada por la inflamación o el sistema inmune, la inflamación es una de sus características histológicas, junto con la presencia de gran cantidad de sustancias tóxicas en cuya aparición está implicado el sistema inmune [1].

Desde la década de los ochenta se conoce por estudios epidemiológicos observacionales que en los sujetos afectados de enfermedades inflamatorias se reduce el riesgo de padecer EA [2]; en algunos estudios, dicha reducción ha llegado a ser hasta del 50% asociada al consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de forma prolongada (más de dos años) [3,4]. Se ha calculado que el uso de AINE puede retrasar el inicio de la EA de cinco a siete años. Este retraso, si se pudiera aplicar a la población, reduciría la prevalencia de la EA en aproximadamente el 50%, ya que dicha prevalencia se dobla cada cinco años a partir de los 65 años de edad [5].

Todo esto, junto con experimentos realizados en modelos animales, evidencia que la inflamación desempeña una función importante en la fisiopatología de la EA [6], aunque no se conoce con certeza si constituye un eslabón en la cadena de daño neuronal o simplemente acompaña a éste (Tabla I).

Aceptado tras revisión externa: 21.07.05.

Sección de Neurología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Severo Ochoa. Madrid, España.

Correspondencia: Dra. María de Toledo. Sección de Neurología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Severo Ochoa. Avda. de Orellana, s/n, E-28911 Leganés (Madrid). E-mail: mtoledo@hsvso.es

Estudio presentado en la Reunión Extraordinaria de los grupos de Neuroquímica, Neurofarmacología y Neurogeriatria de la SEN, celebrada en Soria.

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

## INFLAMACIÓN CEREBRAL

Aunque en el pasado se pensó que el sistema nervioso era un lugar inmunológicamente privilegiado y que no presentaba inflamación a no ser que se rompiera la barrera hematoencefálica, actualmente se sabe que el cerebro es capaz de desarrollar su propia reacción inflamatoria endógena, que puede dañar a las células del huésped. En el caso del sistema nervioso, el daño es mayor que en otros órganos dada la escasa capacidad de regeneración de las neuronas, que son células posmitóticas [7,8].

En el cerebro de los enfermos de la EA se ha encontrado una llamativa reacción inflamatoria crónica local en la que no interviene el sistema antígeno-anticuerpo, al contrario de lo que ocurre en otras enfermedades inflamatorias cerebrales que cursan con inflamación sistémica, como las encefalitis o la esclerosis múltiple. En esta inflamación local participan más de 40 sustancias inflamatorias producidas por las neuronas, los astrocitos y las células de la microglía locales, y se activa el sistema de complemento (Tabla II). Es probable que esta reacción inflamatoria se ponga en marcha como respuesta a alguna agresión, como la alteración en el equilibrio entre la producción y la degradación de  $A\beta$  y el depósito de sustancias que la microglía trata de digerir, activándose y activando a su vez el sistema de complemento [9]. La reacción inflamatoria se autoperpetúa, lo que da lugar a un círculo vicioso: se generan sustancias tóxicas y lesiones en el tejido subyacente, lo que a su vez activa la inflamación (Fig. 1).

## MICROGLÍA

La manifestación estructural más obvia de la inflamación en los tejidos afectados por la EA es la activación de abundantes células de la microglía. Éstas fueron descritas por primera vez por Del Río-Hortega [10] como células fagocíticas endógenas cerebrales, que comparten características con el resto de las células fagocíticas del linaje monocítico que aparecen en otros tejidos del organismo (macrófagos, células de Langerhans, etc.). En el individuo sano adulto, aparecen en su forma en reposo.

La activación de la microglía se manifiesta por un cambio en su morfología y por la expresión de ciertos receptores y moléculas implicados en la inflamación y en la fagocitosis, como el antígeno humano leucocitario tipo DR (HLA-DR), que pueden ponerse en evidencia histológicamente (Fig. 2).

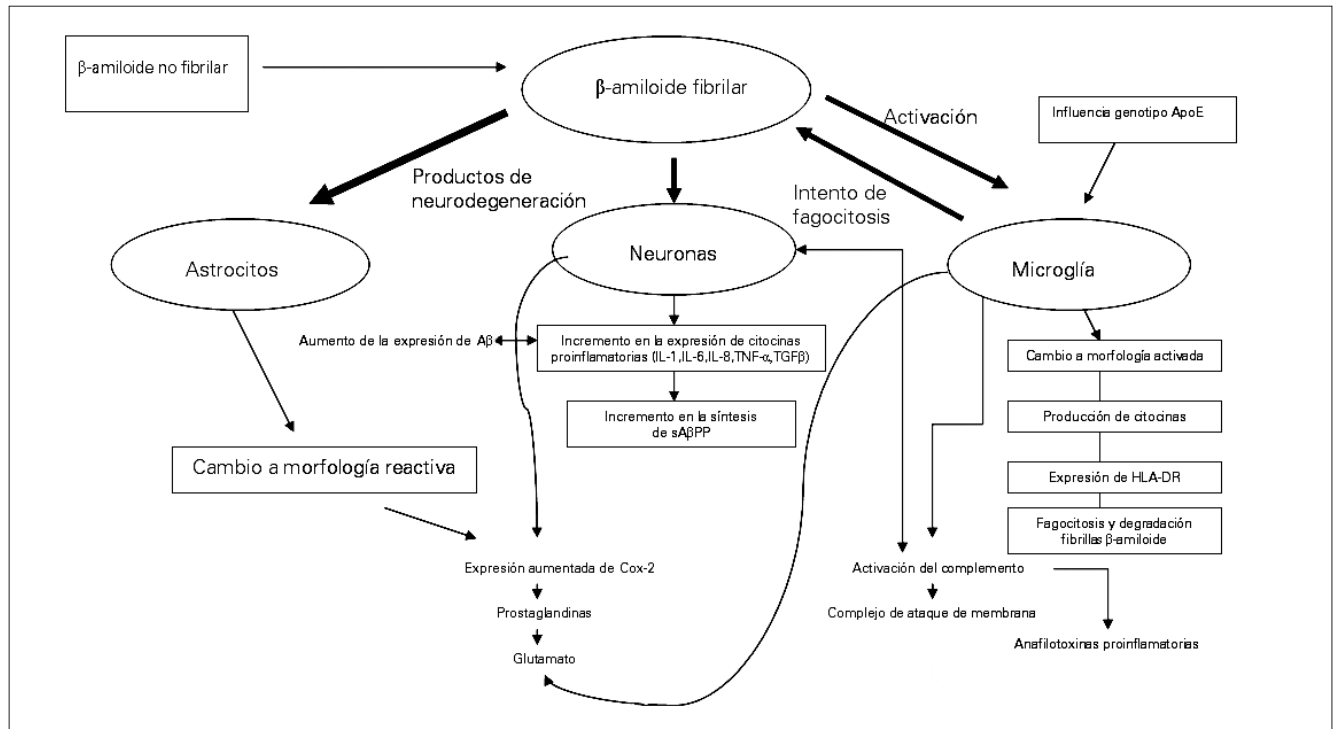


Figura 1. Esquema de los procesos implicados en la inflamación en la enfermedad de Alzheimer.

Tabla I. Evidencias del proceso inflamatorio en la enfermedad de Alzheimer.

Patológica	Microglía
	Activación del complemento
	Liberación de citoquinas
	Reactantes de fase aguda
Epidemiológica	Preventiva (estudios poblacionales)
	Terapéutica
Genética	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6
	HLA alelo A2
Experimentación animal	Modelos transgénicos
	Efecto de la inmunización activa o pasiva

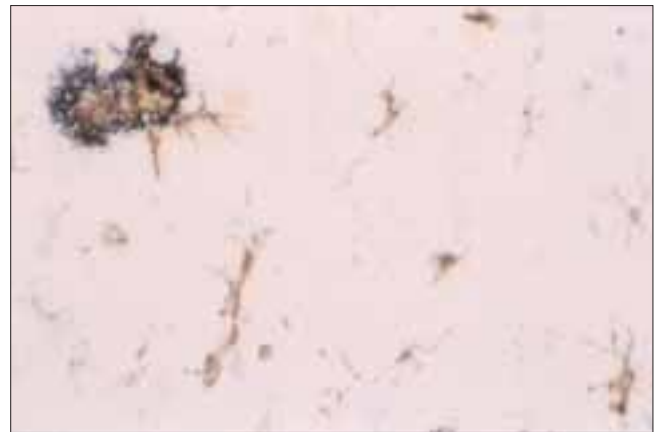


Figura 2. Células de la microglía activada en el cerebro de un paciente con enfermedad de Alzheimer.

La relación entre las células neuroinflamatorias –principalmente las células de microglía– y la proteína A $\beta$  es objeto de muchas investigaciones. Las células de microglía rodean los depósitos de amiloide de la placa senil y esta interacción estimula su activación, tras la cual la microglía fagocita y degrada los depósitos de A $\beta$  [6]. Se piensa que, de este modo, la microglía puede tener una cierta función en la formación de las fibrillas de amiloide. La microglía también puede ser activada por otras moléculas que aparecen en las placas seniles, como la cromogranina A [11-13], y por citoquinas inflamatorias y la cascada del complemento, que están aumentados en la EA.

No se ha encontrado microglía activada en relación con los depósitos difusos de A $\beta$  que aparecen en sujetos sanos y en etapas iniciales de la EA. Por el contrario, se cree que las células de microglía aparecen en la transición de placa de amiloide di-

fusa a placa neurítica cuando aumenta el grado de degeneración neuronal [14], por lo que se sospecha que puedan tener alguna función en la agregación y en el depósito de la proteína amiloide y en la formación de las neuritas distróficas. También aparecen grupos de células de microglía activadas en las placas seniles consolidadas y en relación con los ovillos neurofibrilares, y su densidad aumenta en los cerebros que cumplen los criterios anatomopatológicos de la EA. La cantidad de células de microglía activada es mayor en los estadios más avanzados de la enfermedad y la densidad sináptica en la corteza cerebral se correlaciona mejor con la activación de la microglía que con el recuento de placas seniles u ovillos neurofibrilares. En las regiones del hipocampo, su cantidad se correlaciona con la cantidad de ovillos neurofibrilares.

**Tabla II.** Sustancias relacionadas con la inflamación cerebral que aparecen en los depósitos de amiloide en la enfermedad de Alzheimer (modificado de [8]).

Proteínas del sistema de complemento C1 a C9	Citocinas y factores de crecimiento IL-1, IL-6, MCP-1, HB-GAM, TGF- $\beta$ <sub>1</sub> , cistatinas, bFGF
Inhibidores del complemento: vitronectina, clusterina, protectina, inhibidor de C1, proteína ligadora de C4	Sistemas de la trombina y la plasmina: trombina, factor tisular, factor de Hageman, activador tisular del plasminógeno, activador del plasminógeno urocinasa
Reactantes de fase aguda: proteína C reactiva, componente P de amiloide, $\alpha_1$ -antiquimiotripsina, $\alpha_1$ -antitripsina, $\alpha_2$ -macroglobulina, pentaxina neuronal	Sustratos para receptores de lipoproteínas: lipoproteinlipasa, apolipoproteína E, LRP, lactoferrina
Otros	
Proteínas de choque de calor	Proteoglicanos
Comogranina A, ICAM-1, kaliceína	Catepsinas y cistatinas

MCP-1: proteína quemoatrayente de monocitos-1; HB-GAM: molécula asociada al crecimiento ligadora de heparina; TGF: factor de crecimiento transformador; bFGF: factor de crecimiento básico de fibroblastos; LPR: receptor de lipoproteína de baja densidad.

Se ha visto que el A $\beta$  es tóxico para cultivos de neuronas, y que esta toxicidad depende de la presencia en el cultivo de microglía [11]; esto ocurre tanto con las isoformas 40 y 42 del A $\beta$  como con la proteína precursora de amiloide  $\alpha$  (APP $\alpha$ ). Esta activación de la microglía por el A $\beta$  parece estar mediada por un receptor, aunque el mecanismo exacto es aún desconocido.

Es posible que exista una relación entre ser portador de apo-proteína E4 (ApoE4), el mayor factor de riesgo conocido hasta ahora para la EA esporádica, y presentar una mayor densidad de microglía activada [15]. La neurotoxicidad del A $\beta$  aumenta en presencia de ApoE4 y disminuye en presencia de ApoE3.

Una vez activadas, las células de microglía producen varias citocinas que activan la inflamación y ciertas sustancias tóxicas que persiguen acabar con organismos invasores y células tumorales. No está claro cuáles son los productos de la microglía con efectos tóxicos, aunque es probable que sean principalmente los radicales libres producidos por el estrés oxidativo. Se ha visto también que las células de microglía producen un exceso de glutamato, que puede ser neurotóxico, y de óxido nítrico.

En las regiones cerebrales más afectadas de pacientes con EA se ha encontrado abundante microglía activada [16]. Esto apoya la idea de que las sustancias neurotóxicas generadas por la microglía tienen alguna función en la muerte neuronal progresiva encontrada en la EA.

En los modelos animales para EA también se ha encontrado una reacción masiva de la microglía en asociación con las placas.

El mecanismo que conduce a la muerte neuronal en la EA es desconocido, pero se ha sugerido que se debe a la apoptosis, en la cual están implicados, entre otros, los productos proinflamatorios producidos por la microglía.

### OTRAS CÉLULAS DEL CEREBRO IMPLICADAS EN LA INFLAMACIÓN

Probablemente los astrocitos contribuyan con importantes moléculas al proceso inflamatorio que ocurre en la EA, aunque no existen muchos estudios recientes al respecto. En los astrocitos reactivos existe fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA A<sub>2</sub>), que está claramente regulada al alza en la EA. La PLA A<sub>2</sub> constituye la enzima clave que inicia la cascada del ácido araquidónico y las prostaglandinas, las cuales desempeñan una función importante en la inflamación. En la placa senil, junto con los astrocitos, aparece un escaso número de células T, la mayoría adherida a vénulas poscapilares.

Las neuronas piramidales, que están gravemente afectadas en la EA, parecen tomar un papel activo en la inflamación, hasta el punto de que el origen de las proteínas del complemento en la corteza cerebral parece estar en su mayor parte en ellas [17], aunque también existe producción por parte de la microglía y los astrocitos [11]. En estudios en neuronas piramidales de ratas se ha demostrado que estas células expresan también ARN de ciclooxigenasa 2 (COX-2), una enzima básica para la síntesis de prostaglandinas, que puede tener implicaciones terapéuticas en el uso de AINE [18].

### EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Mientras que en los cerebros de controles sanos no existen componentes del complemento, en la EA se activa esta cascada. Las proteínas del complemento en la EA no se derivan del hígado como las séricas, sino que son producidas localmente por neuronas y glía.

De las dos vías existentes del sistema del complemento, la clásica y la alternativa, parece ser que únicamente la clásica, que puede activarse sin la presencia de anticuerpos, se activa en el sistema nervioso. La activación de esta vía del complemento está dirigida a destruir células y virus invasores, pero puede dañar a las células huésped. Los componentes tempranos de la vía del complemento (moléculas C3b, C4b y C2a) están implicados en la opsonización de los organismos invasores. A partir de las moléculas C9, componente tardío de la vía del complemento, se forma el complejo de ataque a membranas (CAM), que se inserta en la membrana de las células y causa la lisis de éstas. Por otro lado, los pequeños fragmentos difusibles que se producen por la activación del complemento, conocidos como anafilotoxinas (C3a, C4a y C5a), tienen propiedades proinflamatorias sobre el sistema inmune.

Se han encontrado componentes tempranos de la cascada del complemento y del CAM asociados a neuritas distróficas y ovillos neurofibrilares [11,17], y componentes tempranos en placas seniles consolidadas de pacientes con la EA.

La vía clásica del complemento, además de funcionar como un amplificador de la respuesta humoral inmune sistémica, puede ser estimulada por activadores independientes de los anticuerpos en los tejidos. En la EA, esta activación parece depender principalmente del A $\beta$  agregado y de otras proteínas presentes en las placas seniles, como el amiloide P, la proteína C reactiva (PCR) y el factor de Hageman [11]. A su vez, los compo-

nentes del complemento promueven la agregación de A $\beta$ , de manera que se genera un círculo vicioso.

Se han realizado múltiples estudios sobre la activación del complemento por el A $\beta$  y sus derivados, y se ha encontrado que *in vitro* esta activación se potencia por la ApoE4, pero no por la ApoE3 ni la ApoE2 [19]. La diferencia es pequeña, pero puede relacionarse con el hecho de que la ApoE4 constituye un factor de riesgo para la EA.

El sistema del complemento está regulado endógenamente; existen inhibidores endógenos del CAM, como la vitronectina (proteína S), la clusterina y la protectina. Parece ser que estos inhibidores están regulados al alza en el cerebro con EA, tal vez con la intención de bloquear la cascada del complemento [11]. Los inhibidores endógenos son péptidos metabolizados demasiado rápido como para utilizarse con fines terapéuticos, pero existen moléculas que podrían tener esta función y que son capaces de penetrar en el sistema nervioso central (SNC), como la heparina y la FUT-175 (nafamostato) [20]. De cara al desarrollo de fármacos que pudieran inhibir la activación del complemento por ciertas moléculas sin bloquear el resto de la función inmune del complemento mediada por anticuerpos, se ha descubierto que ciertos activadores, como el A $\beta$ , la PCR y el amiloide P se unen a la molécula C1q del complemento en un lugar distinto al utilizado por los anticuerpos [21]; de este modo, sería posible identificar moléculas que bloquearan la activación del complemento sin afectar a su activación por los anticuerpos. También se ha investigado el uso de anticuerpos monoclonales contra algunas proteínas del complemento (C5).

## CITOCINAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO

Las citocinas son proteínas que regulan la función del sistema inmune y, además, tienen otras funciones, como el efecto neurotrófico. Son producidas por diversas células, entre ellas las neuronas y las células de glía.

Las citocinas inflamatorias amplifican y mantienen las respuestas inmunes e inflamatorias y, en órganos diferentes al cerebro, parecen ser las responsables de muchas de las manifestaciones clínicas y patológicas de múltiples enfermedades inflamatorias.

Los grupos más importantes de citocinas son los interferones (IFN), las interleucinas (IL), los factores de necrosis tumoral (TNF) y los factores estimuladores de colonias (CSF). Algunas de ellas son proinflamatorias y otras inhiben el sistema inmune, pero los datos científicos que tenemos hasta la actualidad sobre ellas en ocasiones son equívocos, probablemente porque en los diferentes estudios se utilizan dosis y condiciones del medio diferentes.

Numerosos trabajos apuntan a que los niveles de ciertas citocinas se ven modificados en el tejido cerebral y el líquido cefalorraquídeo (LCR) de sujetos con EA [22,23]. Se ha encontrado un aumento en los cerebros de pacientes con la EA principalmente de IL1- $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , aunque también existe un aumento de IFN- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , GM-CSF y de los receptores para el CSF-1 y el IL-8RB (receptor para IL-8 del tipo B). También se ha encontrado una elevación de algunos de ellos (IL1- $\beta$ , IL-6) en el LCR de pacientes con EA, aunque esto es equívoco.

Desde el punto de vista de la genética, se ha observado un aumento del riesgo de padecer EA y una asociación entre ciertos fenotipos de esta enfermedad (EA de inicio temprano) con ciertos polimorfismos de los genes relacionados con las citoci-

nas proinflamatorias IL-1 $\alpha$  e IL1- $\beta$  [24] y con ciertos HLA. Esto apoya la hipótesis de que la inflamación desempeña una labor activa en el desarrollo de la EA.

Se han publicado estudios acerca de múltiples interacciones entre citocinas y componentes de las placas seniles en la EA; probablemente se produzca un círculo vicioso en el que las citocinas estimulan la secreción de muchas de las proteínas encontradas en las placas seniles, entre ellas el A $\beta$ .

En sujetos con deterioro cognitivo leve se ha visto que la progresión a la EA se relaciona con una producción aumentada de ciertas citocinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , y con la disminución de otras citocinas antiinflamatorias, como el TNF- $\beta$ . Esto sugiere que los pacientes con riesgo de desarrollar EA tienen una propensión a la inflamación ya en las fases tempranas de la EA.

## TERAPIAS INMUNES Y ANTIINFLAMATORIOS

El conocimiento actual de la implicación del sistema inmune y la inflamación en la patogenia de la EA abre nuevas vías de investigación terapéutica [24]. Los nuevos fármacos deberán dirigirse a las etapas iniciales de la EA con la intención de detener o enlentecer los procesos patológicos celulares antes o en los primeros momentos de aparición de los síntomas, y actuar como prevención primaria (sujetos con riesgo genético de desarrollar la EA) y secundaria (síntomas de la EA leves o moderados).

En un estudio anatomopatológico de cerebros procedentes de autopsias se observó que la utilización de AINE, aunque no de esteroides, se correlacionaba con una menor densidad de microglía activada. No se observó que la utilización de AINE ni de esteroides modificara la prevalencia de placas seniles ni de cambios patológicos propios de la EA [25].

Recientemente, en relación con las terapias antiamiloides (anti-A $\beta$ ) desarrolladas para tratar la EA, se han aplicado estrategias dirigidas a inducir una respuesta inmune humoral para que el sistema inmune del propio huésped elimine el agregado de A $\beta$  fibrilar. En modelos murinos, tanto la inmunización con péptidos de A $\beta$  como la administración periférica de anticuerpos específicos anti-A $\beta$  reducen la carga de placas seniles y mejoran la función cognitiva. Los ensayos en humanos se han suspendido por sus efectos adversos de tipo inflamatorio [26].

En modelos animales se ha observado que la inmunoterapia destinada a inducir inmunidad celular puede mejorar las lesiones de la EA, aunque, según el tipo de célula T que se active, el efecto puede ser beneficioso o perjudicial.

Las vías de activación de la microglía y el sistema de complemento son también un área de estudio importante para el desarrollo de terapias.

Los antiinflamatorios más ampliamente usados son los AINE, inhibidores inespecíficos de la COX y, por tanto, de las prostaglandinas que participan en la respuesta inmune cerebral. Probablemente la COX-1 esté implicada en la toxicidad digestiva y renal de estos fármacos, y la COX-2 sea un objetivo terapéutico más adecuado. Se están desarrollando fármacos inhibidores selectivos de la COX-2, que parecen tolerarse bien y tienen buena penetración cerebral. Serán necesarios ensayos clínicos aleatorizados para establecer la utilidad de estos fármacos.

En estudios realizados *in vitro* y con animales, el tratamiento con AINE reduce el riesgo de desarrollar la EA y disminuye la progresión de la enfermedad, la carga de placa amiloide, la producción de A $\beta$  y la activación de la microglía. De todos mo-

dos, la base de estos efectos se desconoce [27], y en los estudios realizados en humanos, hasta ahora no se ha podido demostrar un claro beneficio del tratamiento con antiinflamatorios. Esto podría deberse a que no todos los componentes de la inflamación en la EA son perjudiciales, a que la intervención deba realizarse en estadios más tempranos de la enfermedad y a que algunos efectos beneficiosos de los AINE no estén mediados por la vía de la inflamación [28]. Se ha observado en el laboratorio que ciertos AINE, además de reducir la inflamación, pueden disminuir la producción de A $\beta$  [1,28,29].

En estudios en ratones transgénicos se ha observado que únicamente ciertos AINE, como el flurbiprofeno y el sulindac sulfide, disminuyen específicamente los niveles de A $\beta$ -42 en cultivos de células, con independencia de la actividad de la COX, mientras que otros AINE aumentan la secreción del mencionado amiloide. Esta observación indica que sólo algunos AINE tienen propiedades reductoras de A $\beta$  y, por tanto, podrían utilizarse en el tratamiento de la EA.

La observación epidemiológica de que el uso prolongado (más de dos años en algunos estudios) de antiinflamatorios es compatible con un efecto protector sobre el desarrollo de la EA animó a la realización de ensayos clínicos para valorar la utilidad de ciertos AINE en esta enfermedad. Existen múltiples estudios de cohortes y de casos y controles [30] de los que se infiere que ciertos AINE pueden proteger de la aparición de la EA, pero con los estudios realizados hasta la actualidad no se puede concretar el tipo de AINE, la dosis, la duración recomendable del tratamiento ni la reducción relativa del riesgo que ofrecen [30,31] debido a sus limitaciones metodológicas (dificultad en el conocimiento del tiempo, el tipo y la dosis de los AINE utilizados por los sujetos). En un estudio epidemiológico longitudinal con dos cortes [32], en el que se recogían los antiinflamatorios utilizados por una población durante un período de cinco años, se observó que la reducción del riesgo de padecer EA asociada al uso de antiinflamatorios era máxima cuando el uso de AINE se producía más de dos años antes del inicio de los síntomas.

En algunos estudios epidemiológicos se observó que los sujetos que tomaban aspirina de forma crónica presentaban menor incidencia de EA y de demencia vascular. Se realizó un ensayo longitudinal [30] para confirmar si la aspirina confería protección y a qué dosis, y se concluyó que la aspirina puede proteger de la EA, pero no se pudieron establecer las dosis óptimas y existieron efectos adversos que hacen necesarios nuevos estudios antes de recomendar el uso de aspirina con esa indicación.

Se realizó un pequeño ensayo clínico de doble ciego, aleatorizado y controlado con un grupo placebo, de tratamiento con indometacina en dosis de 100 a 150 mg/día durante seis meses, en pacientes con EA de leve a moderada. En este ensayo se detectaron diferencias en la evolución del estado cognitivo (estabilización en el grupo tratado frente a un deterioro del 10-12% en el grupo placebo) [31]. De todos modos, este estudio no tiene suficiente potencia como para recomendar este tratamiento de forma generalizada, que además puede presentar importantes efectos adversos.

Se han realizado estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, sobre la eficacia del ibuprofeno, el naproxeno, el diclofenaco y el rofecoxib (inhibidor selectivo de la COX-2) en el tratamiento de pacientes con EA, en los que no se

ha encontrado evidencia de su eficacia, además de identificarse múltiples efectos adversos.

Los estudios realizados hasta la actualidad con glucocorticoides e hidrocloroquina para el tratamiento de la EA tampoco han sido concluyentes.

Existen datos clínicos que sugieren que las estatinas benefician a los pacientes afectados de EA, ictus y esclerosis múltiple, con independencia de sus efectos sobre los factores de riesgo vascular [33]. Se piensa que las estatinas ejercen su acción no sólo por su mecanismo hipolipemiante, sino que además presentan una acción inmunomoduladora: disminuyen la migración de los leucocitos hacia el SNC, inhiben las señales estimuladoras necesarias para la activación de las células T proinflamatorias y disminuyen los mediadores de inflamación en el SNC, incluidos el óxido nítrico y el TNF- $\alpha$ . En animales de experimentación, las estatinas disminuyeron significativamente la secreción de A $\beta$  al LCR.

Se ha encontrado, en sujetos con EA, una elevación de los valores de la  $\alpha_1$ -antiquimiotripsina (ACT), la proteína quemotrayente de monocitos-1 (MCP-1) y la lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL) en el LCR y el plasma, por lo que se sugiere que podrían utilizarse como biomarcadores para monitorizar el proceso inflamatorio que tiene lugar en la EA [34].

## CONCLUSIÓN

Actualmente hay una evidencia considerable de que existe una reacción inflamatoria crónica en los cerebros afectados por la EA, y un buen número de trabajos apoya la hipótesis de que la inflamación contribuye sustancialmente a la patogénesis de esta y otras enfermedades neurodegenerativas. De todos modos, se piensa que la inflamación no es la causa principal de la enfermedad, sino un fenómeno importante pero secundario.

El factor más relevante relacionado con la implicación de la inflamación en la patogenia de la EA radica en que el tratamiento con antiinflamatorios puede retrasar la progresión o evitar la enfermedad, aunque una vez instaurada la clínica, las lesiones cerebrales que ya se hubiesen producido no podrán ser revertidas por este medio y estos fármacos serían de utilidad únicamente en pacientes con síntomas leves o moderados y en sujetos con riesgo genético de desarrollar la enfermedad.

Existe una evidencia epidemiológica de que el desarrollo de la EA se ve entorpecido por el uso de fármacos antiinflamatorios, pero estos resultados no se han reproducido hasta la actualidad en los ensayos clínicos realizados, probablemente porque el beneficio del tratamiento antiinflamatorio es máximo si éste se administra durante un período prolongado previo a la aparición clínica de la enfermedad. Los fármacos antiinflamatorios de los que disponemos tienen abundantes efectos secundarios, que, aunque probablemente sean preferibles a los efectos de la EA, suponen un problema a la hora de recomendar su uso de manera generalizada. Sería deseable contar con nuevos fármacos antiinflamatorios con menos efectos secundarios.

El sistema inmune es tan complejo que se pueden localizar en él múltiples objetivos terapéuticos. La inhibición de la cascada del complemento y otros puntos de reacción inflamatoria se están contemplando como metas de futuros fármacos antiinflamatorios que sean más seguros y específicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- McGeer EG, McGeer PL. The role of the immune system in neurodegenerative disorders. *Mov Disord* 1997; 12: 855-8.
- Jenkinson ML, Bliss MR, Brain AT, Scott DL. Rheumatoid arthritis and senile dementia of the Alzheimer's type. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 86-8.
- Andersen K, Launer LJ, Ott A, Hoes AW, Breteler MMB, Hofman A. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs decrease the risk of Alzheimer's disease? *Neurology* 1995; 45: 1441-5.
- Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48: 626-32.
- Breitner JC, Gau BA, Welsh KA, Plassman BL, Mc Donald WH, Helms MJ, et al. Inverse association of antiinflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a co-twin control study. *Neurology* 1994; 44: 227-32.
- McGeer EG, McGeer PL. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 741-9.
- Blasko I, Grubeck-Loebenstein B. Role of the immune system in the pathogenesis, prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20: 101-13.
- McGeer EG, McGeer P. Role of inflammatory processes and microglial activation in Alzheimer disease. In Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS, eds. *Alzheimer disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 389-99.
- Blasko I, Stampfer-Kountchev M, Robatscher P, Veerhuis R, Eikelenboom P, Grubeck-Loebenstein B. How chronic inflammation affects the brain and supports the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. *Aging Cell* 2004; 3: 169-76.
- Del Río-Hortega P. Art and artifice in the science of histology. *Histopathology* 1993; 22: 515-25.
- McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative disorders. *Brain Res Rev* 1995; 21: 195-218.
- Taupenot L, Ciesielski-Trsaka J, Ulrich G, Chasserot-Golaz S, Aunis D, Bader MF. Chromogranin A triggers a phenotypic transformation and the generation of nitric oxide in brain microglial cells. *Neuroscience* 1996; 72: 377-89.
- Muñoz DG. Chromogranin A-like immunoreactive neurites are major constituents of senile plaques. *Lab Invest* 1991; 64: 826-32.
- Mackenzie IRA, Hao C, Muñoz DG. The role of microglia in senile plaque formation. *Neurobiol Aging* 1995; 16: 797-804.
- Saitoh T, Kang D, Mallory M, DeTeresa A, Masliah E. Glial cells in Alzheimer's disease: preferential effect of APOE risk on scattered microglia. *Gerontology* 1997; 43: 109-18.
- Sasaki A, Yamaguchi H, Ogawa A, Sugihara S, Nakazato Y. Microglial activation in early stages of amyloid beta protein deposition. *Acta Neuropathol* 1997; 94: 316-22.
- Terai K, McGeer EG, McGeer PL. Neurons express proteins of the classical complement pathway in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1997; 769: 385-90.
- Minghetti L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in inflammatory and degenerative brain diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63: 901-10.
- McGeer PL, Walker DG, Pitas RE, Mahley RW, McGeer EG. Apolipoprotein E4 (ApoE4) but not ApoE3 or ApoE2 potentiates beta-amyloid protein activation of complement in vitro. *Brain Res* 1997; 749: 135-8.
- McGeer EG, McGeer PL. The future use of complement inhibitors for the treatment of neurological diseases. *Drugs* 1998; 55: 739-46.
- Chen S, Federickson RC, Brunden KR. Neurological-mediated immunoinflammatory responses in Alzheimer's disease: complement activation and therapeutic approaches. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 781-7.
- McGeer EG, McGeer PL. Inflammatory cytokines in the CNS. *CNS Drugs* 1997; 7: 214-28.
- Cacquevel M, Lebeurrier N, Cheenne S, Vivien D. Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets* 2004; 5: 529-34.
- Tariot PN, Federoff HJ. Current treatment for Alzheimer disease and future prospects. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17 (Suppl 4): S105-13.
- Mackenzie IR, Muñoz DG. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer-type pathology in aging. *Neurology* 1998; 50: 986-90.
- Weiner HL, Selkoe DJ. Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases. *Nature* 2002; 420: 879-84.
- Yan Q, Zhang J, Liu H, Babu-Khan S, Vassar R, Biere AL, et al. Anti-inflammatory drug therapy alters beta-amyloid processing and deposition in an animal model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003; 23: 7504-9.
- Van Gool WA, Aisen PS, Eikelenboom P. Anti-inflammatory therapy in Alzheimer's disease: is hope still alive? *J Neurol* 2003; 250: 788-92.
- Etiminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003; 327: 128.
- Nilsson SE, Johansson B, Takkinen S, Berg S, Zarit S, McClearn G, et al. Does aspirin protect against Alzheimer's dementia? A study in a Swedish population-based sample aged  $\geq 80$  years. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 313-9.
- Rogers J, Kirby LC, Hempelman S, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1609-11.
- Zandi PP, Anthony JC, Hayden KM, Metha K, Mayer L, Breitner JCS. Reduced incidence of AD with NSAID but not H<sub>2</sub> receptor antagonists. The Cache County Study. *Neurology* 2002; 59: 880-6.
- Crisby M, Carlson LA, Winblad B. Statins in the prevention and treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 131-6.
- Sun YX, Minthon L, Wallmark A, Warkentin S, Blennow K, Janciauskiene S. Inflammatory markers in matched plasma and cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16: 136-44.

## INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

**Resumen.** Introducción. Aunque la enfermedad de Alzheimer (EA) no se considera clásicamente una enfermedad inflamatoria, en los tejidos afectados existe una reacción inflamatoria endógena crónica. Sus elementos más llamativos son la activación de las células fagocíticas (microglía), que producen citocinas y sustancias tóxicas, y la activación del complemento. Desarrollo. La inflamación se considera un fenómeno secundario pero importante en la patogenia de la EA. Se ha observado en estudios epidemiológicos y en laboratorio que el tratamiento antiinflamatorio puede retrasar la aparición de la EA. Todavía no se dispone de estudios en humanos que aconsejen el uso de estos fármacos de manera generalizada. Conclusiones. Se están investigando los múltiples objetivos terapéuticos que proporciona el estudio de la inflamación cerebral, con el fin de encontrar fármacos eficaces con menores efectos secundarios que los que tenemos en la actualidad. Estos fármacos podrán utilizarse como prevención primaria y secundaria en la EA. [REV NEUROL 2006; 42: 433-8]

**Palabras clave.** Complemento. Enfermedad de Alzheimer. Enfermedades neurodegenerativas. Inflamación. Microglía.

## INFLAMAÇÃO E DOENÇA DE ALZHEIMER

**Resumo.** Introdução. Ainda que a doença de Alzheimer (DA) não se considere classicamente uma doença inflamatória, existe nos tecidos afectados uma reacção inflamatória endógena crónica. Os seus elementos mais relevantes são a activação das células fagocíticas (microglia), que produzem citocinas e substâncias tóxicas, e a activação do complemento. Desenvolvimento. A inflamação considera-se um fenómeno secundário, mas importante na patogenia da DA. Observou-se, em estudos epidemiológicos e laboratoriais, que o tratamento anti-inflamatório pode atrasar o aparecimento da DA. Todavía não se dispõe de estudos em humanos que aconselhem o uso destes fármacos de maneira generalizada. Conclusões. O estudo da inflamação cerebral proporciona um número de alvos terapêuticos que estão a ser investigados com a finalidade de encontrar fármacos eficazes com menores efeitos secundários do que os actuais. Estes fármacos poderão utilizar-se como prevenção primária e secundária na DA. [REV NEUROL 2006; 42: 433-8]

**Palavras chave.** Complemento. Doença de Alzheimer. Doenças neurodegenerativas. Inflamação. Microglia.