



MISCELÁNEA

INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. EVITANDO LA EPIDEMIA “SILENCIOSA” DEL SIGLO XXI.

RESEARCH IN DISEASES NEURODEGENERATIVES.

***Herrero Ezquerro, María-Trinidad**

*Catedrática de Anatomía Humana. Neurociencia Clínica y Experimental (NiCE). CIBERNED (Área 5). Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

Palabras clave: enfermedades neurodegenerativas, alzheimer, parkinson, avances científicos

Key words: diseases neurodegeneratives, Alzheimer, Parkinson, Scientific advances

A principios del siglo XX la esperanza de vida en los denominados países desarrollados no superaba los 50 años. A finales del siglo XX alcanzó los 75 años, y en la actualidad, principio del siglo XXI, en los países industrializados como España supera los 80 años (87 años en mujeres y 83 años en varones) (Fernández-Mayoralas y cols., 2003). Es un proceso *in crescendo* calculándose que en el año 2050 habrán más de 380 millones de personas octogenarias en el mundo. En un solo siglo se ha conseguido un cambio radical en la esperanza de vida de la población humana, mayor que el alcanzado en 10.000 años. Es una revolución demográfica sin precedentes, sobre todo en los países más industrializados donde al incremento del número y proporción de personas añosas se añade la baja tasa de nacimientos. Esta revolución implica que problemas de salud asociados al envejecimiento que estaban “controlados” irán cobrando mayor protagonismo: en España aproximadamente 1,1 millones de personas entre 75 y 80 años comienzan a sufrir alguna discapacidad e incluso dependencia, lo cual ya supone costes sociales adicionales (Manton y cols., 2007).

El siglo XXI será el “siglo de la geriatría”. Pero, cuanto más vivimos, más expuestos estamos a los factores ambientales y aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a la edad (Troen, 2003): con la edad disminuye la capacidad de respuesta a los estímulos ambientales que pueden ser nocivos para la salud, y esta respuesta está relacionada con el estado de nuestro sistema inmunológico (Bulati y cols., 2008). Así, no se trata de dar sólo más años a la vida, sino más vida a los años que vivimos, y si no modificamos nuestros hábitos e higiene de vida, formando y concienciando a las nuevas generaciones desde la infancia, el siglo XXI será el siglo de la geriatría, pero podría, además, caracterizarse por la pandemia de la demencia (Branca y cols., 2008).

Existen ya una serie de enfermedades que han adquirido creciente protagonismo en el siglo XX: las enfermedades neurodegenerativas. Al igual que otras enfermedades mentales, las enfermedades neurodegenerativas pueden convertirse en una verdadera epidemia debido a dos circunstancias primordiales ya comentadas: el aumento de la esperanza de vida, y la mejora de los métodos diagnósticos y de los nuevos tratamientos. Ambos aspectos conducen a los pacientes a largos periodos de dependencia física y psíquica, más prolongados que los de otras enfermedades cardiovasculares, ictus o trastornos musculoesqueléticos. En la actualidad, las dos enfermedades neurodegenerativas más prevalentes son la enfermedad de Alzheimer (y otras demencias) (que afecta a 600.000 pacientes en España) y la enfermedad de Parkinson (que en España afecta a 80.000 pacientes); ambas están asociadas al envejecimiento. Existen otras enfermedades (con menor prevalencia) que afectan a individuos en edades más tempranas como la Esclerosis Múltiple o la Esclerosis Lateral Amiotrófica; son también muy invalidantes e igualmente dramáticas para los pacientes y sus familias. La prevalencia mundial de la enfermedad de Alzheimer es de unos 20 millones de pacientes (unos 6.5 millones en la Unión Europea). Pero los datos de la incidencia son los más preocupantes: 0,5 nuevos casos por 100.000 habitantes al año en la población menor de 65 años, y hasta una media de 6 nuevos casos por 100.000 habitantes al año en mayores de 65 años. Las estimaciones de prevalencia futura indican que por el aumento de la esperanza de vida (incluso en los países en vías de desarrollo) estas cifras se van a doblar en cada década del siglo XXI: en 2020 los afectados serán 40 millones de pacientes, y en 2040 se podría alcanzar la cifra de 80 millones de pacientes. Por ello, constituyen no solo un problema médico-sanitario, sino también uno de los principales problemas socio-sanitarios del inicio del siglo XXI ya que acarrear diferentes costos económicos y psicológicos: directos (sanitarios y sociosanitarios), e indirectos (relacionados con la situación de dependencia, y que recaen sobre familiares y cuidadores, alterando toda la dinámica familiar).

En la actualidad, solo se dispone de tratamientos paliativos que tratan síntomas pero no curan la enfermedad. De hecho, padecer demencia es predictor directo de mortalidad, independiente de otros factores (Börjesson-Hanson y cols., 2007). El principal problema es que desconocemos la causa de estas enfermedades. Asimismo, desconocemos gran parte de su proceso fisiopatológico inicial lo que nos lleva a poder tratar únicamente signos y síntomas aislados que solo en algunas de estas enfermedades consigue mejorar sustancialmente la calidad de vida de los pacientes y aumentar su esperanza de vida. La enfermedad de la que mejor se conoce su fisiopatología, y cuyo tratamiento es más eficaz (nunca curativo) es la enfermedad de Parkinson, donde gracias a la investigación básica y clínica en los últimos 40 años se ha conseguido que cambie radicalmente no solo la esperanza de vida de los pacientes, sino sobre todo la calidad de vida de los enfermos parkinsonianos (Chaudhuri y cols., 2008).

Diagnóstico precoz. Es sabido que desde los primeros síntomas que conducen al paciente o a su familia a consultar al médico de atención primaria hasta el diagnóstico clínico probable pueden pasar de 1.5 a tres años. La mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas tienen un comienzo clínico insidioso: la enfermedad se va desarrollando lentamente durante décadas, de forma silente, hasta que comienzan los signos y síntomas clínicos. Esto es debido a la capacidad de plasticidad cerebral por la que las neuronas remanentes son capaces de suplir la función de las que van desapareciendo (efecto vicariante) y que puede compensar durante años la pérdida de ciertas poblaciones neuronales resultando silente el proceso neurodegenerativo. Asimismo, los incipientes primeros signos clínicos pueden pasar desapercibidos para el paciente y su entorno. E incluso también para el facultativo tanto si no se sabe evaluar correctamente, o no se tienen en cuenta (los primeros signos clínicos pueden ser muy leves, pero se ha de pensar en ellos para poder actuar precozmente). Es

necesario contar con sistemas de fácil manejo que ayuden al diagnóstico precoz en aquellas personas de riesgo, y por ello, gran parte de la investigación actual se centra en conocer los marcadores biológicos de estas enfermedades, y definir y mejorar las técnicas de diagnóstico precoz (Lönneborg, 2008; Zhang y cols., 2008). Se necesitan diagnósticos más estrictos por métodos aceptados en la literatura, para poder establecer intervenciones terapéuticas más precoces (Matthews y cols., 2008). El fin último es establecer pautas terapéuticas (farmacológicas y no farmacológicas) desde el inicio de la enfermedad que ayuden a ralentizar la progresión de la enfermedad y permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes, y de sus familias, durante más tiempo. En concreto, en la enfermedad de Alzheimer los pacientes antes de desarrollar la enfermedad comienzan con síntomas de pérdida de memoria semántica y deterioro cognitivo leve. En Estados Unidos un 22.5% de los mayores de 75 años tienen deterioro cognitivo leve, prevalencia mucho mayor que la enfermedad de Alzheimer (Plassman y cols., 2008). Pero, el riesgo que un paciente con deterioro cognitivo leve desarrolle demencia al cabo de 30 meses es de casi el 47.8% (Fischer y cols., 2007), y es independiente del tipo de deterioro cognitivo leve, ya sea amnésico o no amnésico (Busse y cols., 2006). Entre las causas relacionadas directamente en la conversión de deterioro cognitivo leve a demencia están los accidentes cerebrovasculares previos (DiCarlo y cols., 2007), y los niveles elevados de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y los bajos niveles de folato (Maioli y cols., 2007). Todos estos factores pueden ser controlados de forma preventiva en la población añosa, por tanto, actuar terapéuticamente de forma precoz sobre pacientes con deterioro cognitivo leve (con tratamientos médicos y de estimulación precoz) puede retrasar el avance de la enfermedad y cambiar estas cifras tan alarmantes. En este empeño deben integrarse de forma colaborativa diferentes disciplinas científicas como neurobiología estructural, dinámica y comportamental, neurología, psiquiatría, neuropatología, psicología, neuroradiología, genética, ingeniería y biotecnología, pero también las empresas farmacéuticas.

Diagnóstico *postmortem*. El diagnóstico de certeza de una enfermedad neurodegenerativa se realiza siempre tras el análisis *postmortem*. Los diagnósticos clínicos *in vivo* son diagnósticos de “probabilidad”, pero cada vez se obtienen diagnósticos de probabilidad mayor. Las imágenes patognomónicas de la enfermedad de Alzheimer son las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Ambos están también presentes en cerebros de individuos añosos que no exhiben sintomatología clínica, pero cuantitativamente en menor cantidad y sin la distribución topográfica tan determinada, ni con el patrón evolutivo característico definido por los esposos Braak para la enfermedad de Alzheimer (1995), que se corresponde con la clínica y con las imágenes anatómicas de Resonancia Magnética (Whitwell y cols., 2008). En la actualidad se está afinando muchísimo más intentando hacer correlaciones clínicas entre los estadios clínicos y la afectación cerebral. Se creía que la relación de deterioro era proporcional al número de ovillos neurofibrilares (que contienen depósitos de proteína Tau fosforilada) y no al de placas seniles, pero recientemente se ha descrito que los estadios precoces están en relación a las placas seniles (y los depósitos β -amiloides), y los finales más avanzados con los ovillos neurofibrilares (Schneider Berli y cols., 2008). Esto aumenta el interés por las estrategias terapéuticas que intentan eliminar los depósitos amiloides y que se utilizaron en forma de vacuna por inmunización (pero falló por desarrollo de graves problemas de autoinmunidad en algunos pacientes) (Gilman y cols., 2005). El proceso racional de la vacuna y de la inmunoterapia se basa en que en la enfermedad de Alzheimer el péptido β -amiloides se convierte de sus formas fisiológicas monoméricas a formas poliméricas (que son citotóxicas) por el mal funcionamiento de dos enzimas (la γ -secretasa y la α -secretasa). Así, se han ensayado estrategias terapéuticas con inmunoterapia pasiva para, primero transformar las formas poliméricas a dimericas estables (que son menos, o no, tóxicas) y que después puedan ser eliminadas fisiológicamente (Petrushina y cols., 2007). Estos nuevos estudios, exitosos en roedores, abren nuevas vías

para tratamientos en humanos. Los inconvenientes son que: i) deben ser aplicados en estadios muy precoces de la enfermedad y para ello necesitamos biomarcadores tempranos de la enfermedad; y ii) que deben ser seguros para evitar efectos secundarios tóxicos e indeseables como la inducción de reacciones autoinmunes en los pacientes (Wisniewski y Konietzko, 2008). Los estudios clínicos siguen en marcha y en un futuro no demasiado lejano se publicarán los resultados de varios estudios que se están realizando a escala mundial tanto de inmunización activa y pasiva contra los acúmulos de amiloide tanto en forma de vacuna, como de anticuerpos anti-amiloide o con inmunoglobulinas, o incluso inhibiendo la γ -secretasa o regulando la α -secretasa (Holtzman, 2008; Lannfelt y cols., 2008). Sin embargo, sigue la polémica de que es mejor: tratar los depósitos de β -amiloide o la agregación de Tau fosforilada en los ovillos neurofibrilares (Martin-Jones y Lasagna-Reeves, 2008). En los próximos años veremos desarrollarse la inmunoterapia dirigida a fracciones concretas y bien seleccionadas de proteínas para muchas enfermedades, no sólo degenerativas, pero mientras tanto se ha de seguir investigando para diseccionar de forma más fina cuales son las dianas específicas que hay que “atacar” con el fin de evitar los efectos secundarios indeseables (Viloslada y cols, 2008).

Genes. Las enfermedades neurodegenerativas se diferencian claramente del envejecimiento fisiológico. Sin que conozcamos su causa, sabemos que afectan a diferentes y concretas poblaciones del sistema nervioso y siguen un proceso evolutivo con un patrón determinado. Aunque existen varios genes expresados en varias familias, no toda la población que padece la enfermedad presenta esas anomalías. A diferencia de la enfermedad de Huntington, que sí tiene un patrón genético hereditario (Truant y cols., 2008), menos del 10% de las personas que padecen enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson tienen componente genético (Bertram y Tranzi, 2008; Tan y Skipper, 2007). Sin embargo, la identificación de esos genes en pocas familias, ha permitido avanzar en el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad y están dando esperanzas en resultados futuros pudiendo utilizar animales transgénicos específicamente para esos genes como modelos experimentales. Así, el modelo de la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) es un modelo *in vivo* excepcional para probar nuevas estrategias terapéuticas (Lu y Vogel, 2008).

Proteínas. Durante las décadas de los años 50 a los años 80 después del descubrimiento del DNA, los científicos se centraron en el código genético y en la transcripción a RNA y su translación a proteínas, no ocupándose de la degradación de las proteínas. Se sabe que la degradación intracelular de proteínas no ocurre solo en los lisosomas sino también a través del sistema ubiquitin-proteasoma, y que este sistema está involucrado además en la regulación del ciclo celular, la división celular y en la regulación de factores de transcripción (Ciechanover, 2007). De hecho, este complejo sistema se ha postulado como esencial en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas secundarias al acúmulo de proteínas fosforiladas y mal plegadas, patognomónico de estas enfermedades neurodegenerativas. Varias moléculas de ubiquitina (proteína muy conservada en la escala filogenética en eucariotas) se unen en una cadena, y median la proteólisis ligándose de forma covalente a la proteína que se ha de degradar, y así la exhiben al proteasoma 26S, que puede entonces actuar de forma proteolítica (Reinstein y Chienavoer, 2006). La ubiquitización de las proteínas requiere la acción de tres enzimas (E1, enzima que activa la ubiquitina; E2, enzima que conjuga ubiquitina; y E3, la que liga la ubiquitina). Cualquier factor que altere el curso de una de estas tres enzimas estará impidiendo el proceso correcto de degradación proteica (Tsukamoto y Yokosawa, 2006). Una alteración del sistema ubiquitin-proteasoma da lugar a diferentes enfermedades neurodegenerativas, pero su conocimiento puede dar lugar a dianas terapéuticas futuras para estos pacientes (Schwartz y Ciechanover, 2008). Asimismo, para otras enfermedades se ha postulado la importancia de poder inhibir el complejo ubiquitin-proteasoma (Shanmugham y Oyaa, 2008) y el desarrollo y aplicación a la clínica o

a la dieta general de productos naturales marinos que espontáneamente lo inhiben (Tsukamoto y Yokosawa, 2006). Sin embargo, algunas proteínas son degradadas por el proteasoma independientemente del sistema ubiquitina (Orlowski y Wilk, 2003), por ello nuevos estudios son necesarios explorando esta vía que está relacionada directamente con la neurodegeneración de varias enfermedades que acumulan diferentes proteínas en diferentes estructuras pero que en su base fisiopatológica pueden ser comunes (Cook y cols., 2008; Jellinger, 2008).

Inflamación e Inmunología. Aunque el sistema nervioso se consideró durante años como “órgano privilegiado” por estar protegido del sistema inmune, en la actualidad se sabe que este axioma ha caído y el sistema nervioso está a expensas del sistema inmunológico. Entre las proteínas más importantes se encuentran las del complemento que pueden ser sintetizadas no solo por la glía (microglía y astrogía) sino también por neuronas (Bonifati y Kishore, 2007). Asimismo, las células de la glía y esencialmente la microglía son componentes fagocíticos del sistema nervioso central y derivan no solo de la microglía residente en el sistema nervioso sino que proceden también de macrófagos de la circulación sistémica que atraviesan la barrera hematoencefálica cuando el cerebro es afectado por una noxa, y son esenciales en el proceso inflamatorio. Los procesos inflamatorios son básicos en la neurodegeneración por que son parcialmente responsables del carácter progresivo de estas enfermedades ya que perpetúan la muerte neuronal de forma incontrolada (Piehl y Olsson, 2008). Se ha definido su papel primordial en varias entidades neurodegenerativas y pudiendo tener un componente genético de susceptibilidad (Rogers y cols., 2007). En otro orden, la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas están asociadas al envejecimiento y cada vez más se implica al sistema inmunológico en su patogenia ya que este también se afecta funcionalmente con la edad (Gruber y cols., 2007). En este sentido, las líneas de evidencia convergen hacia la relación entre el plegamiento anormal de proteínas y su fosforilación en diferentes enfermedades neurodegenerativas (lo que puede ser un nexo común para muchos procesos patológicos) y la alteración del sistema inmunológico y la reacción inflamatoria con producción de citoquinas que afecten a poblaciones neuronales concretas y más susceptibles de neurodegeneración en un proceso progresivo con un patrón determinado (Fiala y cols., 2007). Estas nuevas líneas de conocimiento de la enfermedad pueden ser de gran valor terapéutico en el futuro ya que no solo se tratarían de terapias antiinflamatorias sino que deberían ser específicas para receptores concretos que permitieran disecar cada sistema afectado evitando efectos secundarios indeseables por interactuar con otras dianas no relacionadas. Así, estas terapias no solo se dirigirían a enfermedades neurodegenerativas sino que podrían utilizarse en el envejecimiento fisiológico ya que las células T y las células B también se afectan en el proceso de envejecimiento (Dejaco y cols., 2006).

Nuevas tecnologías. Las nuevas tecnologías, los novedosos modelos de experimentación en animales o con sistemas de simulación, y el uso de la bioinformática han hecho desarrollar de forma rápida la investigación proteómica, utilizando material de necropsias humanas, en *postmortem*, de personas que padecían la enfermedad (*versus* controles), así como con muestras de líquido cefalorraquídeo o de DNA de plasma (*in vivo*). No solo se está consiguiendo conocer o vislumbrar la causa de las enfermedades sino también el desarrollo de biomarcadores que permitan detectarlas de forma precoz con el fin de ensayar las estrategias terapéuticas en el menor tiempo posible cuando todavía no han comenzado a actuar sus devastadores efectos (Zhang y cols., 2008).

Estos estudios están permitiendo conocer el estado de ciertas proteínas (candidatas en la patogenia o fisiopatología de la neurodegeneración) tanto en individuos normales, como en enfermos que padecen la enfermedad, pero también en posibles/probables pacientes futuros. Así, en la actualidad ya es posible analizar diferentes proteínas como β -amiloide (1-

42), Tau total y Tau fosforilada, donde, por ejemplo, la combinación en el líquido cefalorraquídeo de bajos niveles de β -amiloide (1-42) y niveles altos de Tau total y Tau fosforilada, son predictores de diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (Zhang y cols, 2005).

Nuevos hallazgos están siendo desarrollados gracias a estas nuevas tecnologías. Entre las nuevas líneas de investigación, muy relacionadas con el envejecimiento saludable, comparando personas y familias que envejecen de forma saludable y otras relacionadas con neurodegeneración, que desarrollan diferentes tipos de enfermedades neurodegenerativas, se ha descubierto que existen ciertos genes (de forma polimórfica) que pueden preservar de las enfermedades neurodegenerativas al eliminar las proteínas mal plegadas (que tienen carácter tóxico), o que evitan su plegamiento o su acumulación (o facilitan su aclaramiento). Estas enfermedades surgen clínicamente en la quinta década a séptima década de la vida. Esto supone que las proteínas tóxicas se han ido acumulando progresivamente y solo en un momento determinado su depósito alcanza importancia para sobrepasar el umbral de la sintomatología clínica. Entre estas teorías se encuentra la que relaciona al factor de crecimiento insulínico (IGF-1) tanto con el proceso de envejecimiento como con el proceso neurodegenerativo (Cohen y Dillin, 2008), por la que una disminución de este factor, aunque pueda provocar diabetes, también aumenta la longevidad (Barbieri y cols., 2003), y disminuye la agregación de proteínas tóxicas en el cerebro, por lo que de forma paradójica podría convertirse en un agente terapéutico futuro.

Vida sana, equilibrada y cardiosaludable. Aunque no parecen ser la causa directa de la enfermedad, existen factores que predisponen a padecer algún tipo de demencia (con el mismo o similar cuadro clínico que la enfermedad de Alzheimer: con diferencias pero mismas consecuencias sociales). El factor más relacionado directamente con la demencia es el ser portador del gen ApoE4 (Waring y Rosenberg, 2008), y este gen puede modificar la susceptibilidad de personas que padecen otras enfermedades crónicas como diabetes mellitus tipo II (Irie y cols., 2008a) o depresión en varones (Irie y cols, 2008b). Los otros factores son esencialmente factores que afectan al riesgo cardiovascular: hipercolesterinemia, hipertensión arterial mantenida, diabetes, obesidad, hábitos fumadores, consumo de alcohol y vida sedentaria, que aunque no son determinantes en toda la población (Purnell y cols., 2008), sí en individuos con predisposición genética, e influyen esencialmente en la progresión de la enfermedad (Mielke y cols., 2007). De hecho, la prevención de la hipertensión arterial puede reducir la incidencia de demencia vascular (Bergman y Sanon, 2006), pero puede estar en relación a otros factores predisponentes y se desconoce el mecanismo exacto (Peters y cols., 2008). Asimismo, la restricción calórica está siendo postulada cada vez más por soporte de investigación básica tanto para el envejecimiento saludable como para prevenir la neurodegeneración (Gillette-Guvonnet y Vellas, 2008). A pesar de las controversias, es generalmente reconocido que desde el punto de vista clínico es saludable seguir las recomendaciones para controlar los riesgos cardiovasculares durante toda la vida, pero esencialmente en las personas mayores como prevención del riesgo de neurodegeneración (Fillit y cols., 2008).

Estrategias terapéuticas e investigación. Nuevos tratamientos están siendo evaluados tanto para prevenir la enfermedad como para frenar su progresión (Sano y cols., 2008), pero cada estrategia terapéutica está basada en lo que ocurre en el cerebro humano, en la enfermedad humana (Forette y Hauw, 2008). Estas enfermedades son progresivas y van expandiendo su patología hacia diferentes partes del cerebro en un proceso bien establecido y característico en cada una de ellas (Halliday y cols., 2008). No obstante, después de aplicar en modelos experimentales lo conocido en humanos, los estudios de nuevas terapias deberán pasar todos los requisitos de sensibilidad, especificidad, y rendimiento así como de seguridad

terapéutica en humanos. Este proceso exige mucha investigación básica y clínica, pero siempre coordinada y subvencionada (Barten y Albright, 2008). Es un desafío científico trabajar para conocer más datos sobre estas enfermedades. La sociedad en general, y las asociaciones de pacientes y sus familiares reclaman respuestas. Sin embargo, sólo se podrán contestar si se invierte más en investigación básica, en investigación clínica, y en mayor interacción en red entre los diferentes grupos de investigación que se ocupan de los mismos temas. Igualmente, se necesitan más recursos tanto humanos como materiales: i) recursos humanos que en los últimos tiempos han decaído porque los jóvenes no ven seguro adentrarse en una "aventura" científica donde la administración no les apoya para desarrollar una carrera profesional digna que les permita formar una familia y un futuro de vida; y ii) recursos materiales, ya que son necesarios mayores aportes económicos de tecnología, de infraestructuras y básicos para poder planificar experimentos a largo plazo con objetivos concretos y etapas de desarrollo que puedan llegar a conclusiones válidas para ser trasladadas a la clínica humana después de los pasos necesarios (investigación pre-clínica en cultivos y animales de investigación, e investigación clínica en fases 1, 2 y 3).

En momentos de crisis económica sería crucial apostar por el avance científico y tecnológico como salida más eficaz al estancamiento y a la desaceleración para poder ser competitivos. Y sólo así, invirtiendo en investigación, tanto la industria privada como con el apoyo de la administración, se podrá luchar y defenderse de la epidemia del siglo XXI, que vemos venir pero que no se está haciendo todo lo suficiente para combatirla. Esperamos que la crisis económica mundial no afecte a la inversión en investigación porque sería deletéreo.

REFERENCIAS.

- Barbieri M, Bonafé M, Franceschi C, Paolisso G. Insulin/IGF-I-signaling pathway: an evolutionarily conserved mechanism of longevity from yeast to humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003 Nov;285(5):E1064-71.
- Barten DM, Albright CE. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2008 Apr-Jun;37(2-3):171-86.
- Bergmann C, Sano M. Cardiac risk factors and potential treatments in Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006 Sep;28(6):595-604.
- Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci* 2008 Oct;9(10):768-78.
- Bonifati DM, Kishore U. Role of complement in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mol Immunol.* 2007 Feb;44(5):999-1010.
- Börjesson-Hanson A, Gustafsson D, Skoog I. Five-year mortality in relation to dementia and cognitive function in 95-year-olds. *Neurology* 2007 Nov 27;69(22):2069-75.
- Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 1995 May-Jun;16(3):271-8; discussion 278-84.
- Bulati M, Pellicanò M, Vasto S, Colonna-Romano G. Understanding ageing: Biomedical and bioengineering approaches, the immunologic view. *Immun Ageing* 2008 Sep 3;5:9.
- Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006 Dec 26;67(12):2176-85.
- Branca S, Bennati E, Ferlito L, Spallina G, Cardillo E, Malaguarnera M, Motta M, The IMUSCE. The health-care in the extreme longevity. *Arc Gerontol Geriatr* 2008 Sep 22. [Epub ahead of print].
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet neurology* 2006 Mar;5(3):235-45.

- Ciechanover A. Intracellular protein degradation from a vague idea through the lysosome and the ubiquitin-proteasome system and on to human diseases and drug targeting: Nobel Lecture, December 8, 2004. *Ann NY Acad Sci* 2007 Nov;1116:1-28.
- Cohen E, Dillin A. The insulin paradox: aging, proteotoxicity and neurodegeneration. *Nature Rev Neurosci* 2008; 9: 759-767.
- Cook C, Zhang YJ, Xu YF, Dickson DW, Petrucelli L. TDP-43 in neurodegenerative disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2008 Jul;8(7):969-78.
- Dejaco C, Duftner C, Schirmer M. Are regulatory T cells linked with aging? *Exp Gerontol* 2006;41(4):339-345.
- Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Inzitari M, Scafato E, Farchi G, Inzitari D. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology* 2007 May 29;68(22):1909-16.
- Fernández-Mayoralas G, Rojo F, Abellán A, Rodríguez V. Envejecimiento y Salud. Diez años de investigación en el CSIC. *Revista Multidisciplinar de Gerontología* 2003 13(1): 43-46.
- Fiala M, Cribbs DH, Rosenthal M, Bernard G. Phagocytosis of amyloid-beta and inflammation: two faces of innate immunity in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2007 Jul;11(4):457-63.
- Fillit H, Nash DT, Rundek T, Zuckerman A. Cardiovascular risk factors and dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008 Jun;6(2):100-18.
- Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, Gelpi E, Krampla W, Tragl KH. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology* 2007 Jan 23;68(4):288-91.
- Forette F, Hauw JJ. Alzheimer's disease: from brain lesions to new drugs. *Bull Acad Natl Med* 2008 Feb;192(2):363-78; discussion 378-80
- Gillette-Guonnet S, Vellas B. Caloric restriction and brain function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Nov;11(6):686-92.
- Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, Eisner L, Kirby L, Rovira MB, Forette F, Orgogozo JM; AN1792(QS-21)-201 Study Team. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology.* 2005 May 10;64(9):1553-62.
- Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of agein. *J Pathol.* 2007 January; 211(2): 144-156.
- Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008 Apr;115(4):409-15.
- Holtzman DM. Alzheimer's disease: Moving towards a vaccine. *Nature.* 2008 Jul 24;454(7203):418-20.
- Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB, Launer LJ. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arc Neurol* 2008a;65(1):89-93.
- Irie F, Masaki KH, Petrovitch H, Abbott RD, Ross GW, Taaffe DR, Launer LJ, White LR. Apolipoprotein E epsilon4 allele genotype and the effect of depressive symptoms on the risk of dementia in men: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch gen Psychiatry* 2008 Aug;65(8):906-12.
- Jellinger KA. Neuropathological aspects of Alzheimer disease, Parkinson disease and frontotemporal dementia. *Neurodegener Dis.* 2008b;5(3-4):118-21.
- Lannfelt L, Blennow L, Zetterberg H, Batsman S, Ames D, Harrison J, Masters C, Targum S, Bush A, Murdoch R. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting A β as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2008;7(9):779-86.
- Lönneborg A. Biomarkers for Alzheimer disease in cerebrospinal fluid, urine, and blood. *Mol Diagn Ther.* 2008;12(5):307-20.

- Lu B, Vogel H. *Drosophila* models of neurodegenerative diseases. *Annu Rev Pathol* 2008 Oct 8. [Epub ahead of print].
- Maioli F, Coveri M, Pagni P, Chiandetti C, Marchetti C, Ciarrocchi R, Ruggero C, Nativio V, Onesti A, D'Anastasio C, Pedone V. Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: a preliminary study in a memory and cognitive disorder unit. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44 Suppl 1:233-41.
- Manton KG, Lamb VL, Gu X. Medicare cost effects of recent U.S. disability trends in the elderly: future implications. *J Aging Health* 2007 Jun;19(3):359-81
- Martin-Jones Z, Lasagna-Reeves C. Which is a better target for AD immunotherapy, A beta or tau?. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008 Apr-Jun;22(2):111-2.
- Matthews FE, Stephan BC, McKeith IG, Bond J, Brayne C, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree?. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(8):1424-33.
- Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J, Cook L, Corcoran C, Hayden KM, Norton M, Rabins PV, Green RC, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC, Munger R, Lyketsos CG. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2007 Nov 6;69(19):1850-8.
- Orlowski M, Wilk S. Ubiquitin-dependent proteolytic functions of the proteasome. *Arch Biochem Biophys* 2003 Jul 1;415(1):1-5.
- Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, Ma S, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C and for the HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurology* 2008; 7(8):664-665
- Petrushina I, Ghochikyan A, Mktrichyan M, Mamikonyan G, Movsesyan N, Davtyan H, Patel A, Head E, Cribbs DH, Agadjanyan MG. Alzheimer's disease peptide epitope vaccine reduces insoluble but not soluble/oligomeric Abeta species in amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci*. 2007 Nov 14;27(46):12721-31.
- Piehl F, Olsson T. Inflammation and susceptibility to neurodegeneration: The use of unbiased genetics to decipher critical regulatory pathways. *Neuroscience*. 2008 Aug 27. [Epub ahead of print].
- Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, McArdle JJ, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008 Mar 18;148(6):427-34.
- Reinstein E, Chiechanover A. Narrative review: protein degradation and human diseases: the ubiquitin connection. *Ann Intern Med* 2006 Nov 7;145(9):676-84.
- Rogers J, Mastroeni D, Leonard B, Joyce J, Grover A. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: are microglia pathogenic in either disorder? *Int Rev Neurobiol*. 2007;82:235-46.
- Sano M, Grossman H, Van Dyk K. Preventing Alzheimer's disease : separating fact from fiction. *CNS Drugs* 2008;22(11):887-902.
- Schnaider Beerli M, Silverman JM, Schmeidler J, Wysocki M, Grossman HZ, Purohit DP, Perl DP, Haroutunian V. Clinical dementia rating performed several years prior to death predicts regional Alzheimer's neuropathology. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(5):392-8.
- Schwartz AI, Ciechanover A. Targeting Proteins for Destruction by the Ubiquitin System: Implications for Human Pathobiology. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2008 Oct 3. [Epub ahead of print].
- Shanmugham A, Ova H. DUBs and disease: activity assays for inhibitor development. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2008 Sep;11(5):688-96.
- Tan EK, Skipper LM. Pathogenic mutations in Parkinson disease. *Hum Mutat* 2007 Jul;28(7):641-53
- Tsukamoto S, Yokosawa H. Natural products inhibiting the ubiquitin-

- proteasome proteolytic pathway, a target for drug development. *Curr Med Chem* 2006;13(7):745-54.
- Troen BR: The biology of ageing. *Mt Sinai J Med* 2003, 70:3-22.
- Truant R, Atwal RS, Desmond C, Munsie L, Tran T. Huntington's disease: revisiting the aggregation hypothesis in polyglutamine neurodegenerative diseases. *FEBS J.* 2008 Sep;275(17):4252-62. Epub 2008 Jul 15.
- Villoslada P, Moreno B, Melero I, Pablos JL, Martino G, Uccelli A, Montalban X, Avila J, Rivest S, Acarin L, Appel S, Khoury SJ, McGeer P, Ferrer I, Delgado M, Obeso J, Schwartz M. Immunotherapy for neurological diseases. *Clin Immunol.* 2008 Sep;128(3):294-305.
- Waring SC, Rosenberg RN. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008 Mar;65(3):329-34.
- Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, Kantarci K, Przybelski SA, Weigand SD, Vemuri P, Senjem ML, Parisi JE, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Dickson DW, Jack CR Jr. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology.* 2008 Sep 2;71(10):743-9.
- Wisniewski T, Konietzko U. Amyloid-beta immunisation for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2008 Sep;7(9):805-11.
- Zhang J, Goodlett DR, Montine TJ. Proteomic biomarker discovery in cerebrospinal fluid for neurodegenerative diseases. *J Alzheimer Dis* 2005;8(4):377-86.
- Zhang J, Keene CD, Pan C, Montine KS, Montine TJ. Proteomics of human neurodegenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008 Oct;67(10):923-32.

ISSN 1695-6141

© [COPYRIGHT](#) Servicio de Publicaciones - Universidad de Murcia