

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRESENTE TERAPÉUTICO Y RETOS FUTUROS (SEGUNDA PARTE)

RAMÓN CACABELOS *

En los últimos 20 años la Enfermedad de Alzheimer pasó de ser el paradigma del envejecimiento normal -aunque prematuro y acelerado-, del cerebro, para convertirse en una enfermedad auténtica, nosológicamente bien definida y con una clara raíz genética. La enfermedad afecta hoy a más de 20 millones de personas, tiene enormes consecuencias sobre la economía de los países y constituye uno de los temas de investigación más activos en el área de salud.

Este artículo revisa el conocimiento actual sobre el tema. En esta primera parte se analizan su epidemiología, patogenia y genética; se enumeran los temas prioritarios de investigación; se revisa su relación con el concepto de muerte celular programada (apoptosis) y se enumeran los elementos indispensables para el diagnóstico.

Palabras Clave: Enfermedad de Alzheimer; Demencia; Genética.

ALZHEIMER'S DISEASE CURRENT THERAPY AND FUTURE CHALLENGES (SECOND PART)

In the last 20 years, Alzheimer's disease is no longer the paradigm of normal brain ageing -even though premature and fast. It became an authentic disease, nosologically well defined, and with a clear genetic root. Nowadays, this disease affects more than 20 million people, with enormous economical consequences in different countries and constitutes one of the more active topics of research in the field of health.

This paper is a review of the current knowledge on the subject. The first part studies its epidemiology, pathogenesis and genetics; priority topics of investigation are here listed; links between Alzheimer and programmed cell death (apoptosis) are discussed, and essential diagnostic elements are presented.

Key Words: Alzheimer's Disease; Dementia; Genetics.

* Centro de Investigación Biomédica EuroEspes (CIBE). Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central. 15166-Bergondo, La Coruña, España.
E-mail: cacabelos@euroespes.com

TRATAMIENTO

Los estudios iniciales de Summers et al (1981) con tetrahidroaminoacridina, que se basaban en la idea de que la EA era un trastorno colinoprico, dieron lugar a la primera generación de fármacos anti-demencia (Cacabelos, 1995b; Cacabelos et al., 1994). Desde 1993 sólo cuatro fármacos de acción anticolinesterásica (tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina) han sido aprobados por la FDA. Sin embargo, desde entonces, nuevos y sugestivos datos sobre su etiopatogenia han ido viendo la luz y han convertido a la EA en la entidad poligénica y multifactorial que hoy conocemos. Para ella se han planteado diversas formas de lucha farmacológica.

El desarrollo de la primera generación de fármacos anti-demencia (Cacabelos et al., 1994; Cacabelos, 1995a) ha servido para:

- Caracterizar perfiles farmacológicos de medicamentos con potencial actividad antidegenerativa y procognitiva a nivel cerebral.
- Definir criterios operativos estandarizados para la puesta a prueba de fármacos neuroprotectores.
- Desarrollar diversos instrumentos de medida para monitorización farmacológica.
- Iniciar nuevas líneas de intervención farmacológica no convencional sobre el sistema nervioso, ajenas al concepto clásico de los psicofármacos.

No puede decirse que los últimos 20 años de investigación farmacológica anti-EA hayan sido exitosos, puesto que los anticolinesterásicos no han probado ser fármacos altamente eficaces ni globalmente seguros. Pero su desarrollo ha servido para asentar las bases de una nueva neurofarmacología orientada a preservar la integridad funcional del sistema nervioso. En el mercado internacional prevalece el poder hegemónico de los anticolinesterásicos, pero la pluralidad etiopatogénica de la EA ha hecho que en muchos países se hayan desarrollado otros productos anti-demencia de uso corriente, que no han alcanzado el ámbito mundial debido más a razones corporativas y económicas que a razones de eficacia y seguridad (Cacabelos et al., 2000).

Desde un punto de vista farmacoeconómico, los anticolinesterásicos apenas están contribuyendo a un ahorro del 1-5%, dependiendo del tipo de estudio, los parámetros analizados, el grado de deterioro y el país en que se realice (Wimo et al., 1998; Cacabelos et al., 1999a). Y esto en una enfermedad en la cual el paciente y su familia suelen costear el 60-80% de los gastos directos e indirectos (Cacabelos et al., 1998a). Según un reciente estudio de Kinosian et al, en el que se analizan los costos a 10 años, la atención global por EA en mujeres costaría un 70% más que en hombres (US 75.000 vs. US 44.000).

La investigación terapéutica de la EA gira en torno a cuatro grandes estrategias: tratamiento de los trastornos

cognitivos, tratamiento de los trastornos no cognitivos, tratamientos no farmacológicos (psicológico, funcional, neuro-rehabilitador), y planes de prevención. En otro orden de prioridades, se contemplan los programas de institucionalización temporal o parcial (centros día, hogares de acogida), la asistencia domiciliaria y la institucionalización crónica (residencias y centros especializados).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Dentro de las estrategias terapéuticas de tipo farmacológico cabe diferenciar las siguientes modalidades: tratamiento paliativo, tratamiento sintomático, tratamiento sustitutivo, tratamiento multifactorial, y tratamiento etiopatogénico (Cacabelos, 1991, 1994, 1995, 1997; Cacabelos et al., 1994, 1999a,b,c, 2000). (Tabla 8).

TRATAMIENTO PALIATIVO

El tratamiento paliativo consiste en la administración de agentes neuroprotectores y vasoactivos que protegen al cerebro de a eventos patogénicos terciarios y cuaternarios (insuficiencia cerebrovascular, alteraciones en la homeostasis del calcio iónico, excitotoxicidad mediada por glutamato, formación de radicales libres, fenómenos neuroinmunes e inflamatorios). Este grupo de fármacos incluye las siguientes categorías farmacológicas:

1) Potenciadores neurometabólicos, representados por los agentes nootropos (p.e., piracetam) (Herrschaff, 1998).

2) Reguladores neurovasculares, como agentes vasoactivos y antagonistas del calcio, para favorecer la perfusión cerebral y optimizar la función cerebrovascular.

3) Fármacos con potencial efecto neuroprotector, como los detectores de radicales libres (idebenona) (Adkins & Noble, 1998), antioxidantes naturales (vitamina E) (Morris et al., 1998), y fosfomonoésteres y/o nucleótidos endógenos (CDP-colina, L-acetilcarnitina, fosfatidilserina) (Alvarez et al., 1998, 1999; Cacabelos et al., 1994, 1995, 1996a).

4) Neuroinmunotrofinas naturales con actividad pleiotrópica (anapsos/calagualina, cerebrolisina) (Alvarez et al., 1997, 2000; Windisch et al., 1998, 1999).

5) Inmunotrofinas sintéticas (propentofilina) (Noble & Wagstaff, 1997)

6) Antagonistas NMDA (memantina), (Cacabelos 1994, 1997; Cacabelos et al., 1999a,c, 2000).

En la población senil deben usarse con prudencia los antagonistas del calcio por el riesgo de procesos cancerosos asociado con estos medicamentos (Pahor et al., 1996) y por los episodios de hipotensión que pueden producir, incluso a dosis convencionales, con la consecuente caída de la perfusión cerebral. Algunos autores del Sys-Eur (Systolic Hypertension in Europe) sostienen que los antagonistas del calcio pueden prevenir la demencia senil (Forette et al., 1998; Leys & Pasquier, 1999), aunque este efecto

Tabla 8

Estrategias terapéuticas potenciales en la enfermedad de Alzheimer

1. Tratamiento paliativo	- Potenciadores neurometabólicos - Agentes nootropos - Reguladores neurovasculares - Antagonistas del calcio - Sustancias vasoactivas - De Síntesis - Naturales - Neuroprotectores - Antioxidantes - Agentes anti-excitotóxicos - Fosfolípidos - Fosfomonoésteres - Nucleótidos endógenos
2. Tratamiento sintomático	- ansiolíticos - Antidepresivos - Neurolépticos - Reguladores del sueño - Hipnóticos - Sincronizadores de ritmos circadianos - Agentes antiparkinsonianos - Farmacos anticonvulsivos
3. Tratamiento sustitutivo	- Potenciadores colinérgicos - Precusores de la síntesis de acetilcolina - Agonistas de receptores colinérgicos - Agonistas nicotínicos - Agonistas muscarínicos - Inhibidores de la acetilcolinesterasa - Potenciadores monoamérgicos - Precusores de monoaminas - Agonistas/antagonistas de receptores monoamérgicos - Inhibidores enzimáticos - Reguladores indolamérgicos - Potenciadores neuropeptidérgicos - Neuropéptidos - Análogos peptidérgicos - Inhibidores enzimáticos - Inhibidores de la prolil-endopeptidasa - Reguladores aminoacidérgicos - Reguladores glutamatérgicos - Moduladores GABAérgicos - Moduladores de receptores ionotrópicos - Antagonistas NMDA - AMPAkinas - Moduladores de receptores metabotrópicos - Reguladores de moléculas transportadoras de glutamato
4. Tratamiento multifactorial	Combinación de fármacos con mecanismos de acción múltiple
5. Tratamiento pleiotrópico	- Neuroinmunotrofinas - Vegetales - Bioproductos - Bioderivados marinos - Agentes sintéticos
6. Agentes anti-inflamatorios	
7. Tratamiento hormonal sustitutivo	- Estrógenos - Progestágenos - GRF/GH
8. Agentes neurotróficos	NGF/BDNF/NT-3/FGF/IGF
9. Tratamiento etiopatogénico	Agentes reguladores de eventos patogénicos primarios y secundarios

preventivo dista mucho de estar probado. Estudios recientes indican que algunos procesos de aprendizaje asociativo se correlacionan con cambios en el voltaje neuronal dependiente de corrientes de potasio, fosforilación mediada por proteína-C-kinasa, síntesis de calexitina (proteína de unión a GPT y calcio), y aumento de la expresión del CARC-II (calcium-releasing ryanodine receptor type II), cuyos eventos moleculares parecen estar alterados en la EA, modificando la excitabilidad dendrítica, la eficacia sináptica y la consolidación y almacenamiento de memoria asociativa (Alkon et al., 1998). Si estos hallazgos se ratifican sería interesante profundizar en los mecanismos neurodegenerativos asociados a EA y buscar nuevas alternativas terapéuticas con otras modalidades de antagonistas del calcio.

En la actualidad, la mayoría de estos fármacos (amlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, verapamilo) comparten la propiedad de bloquear el flujo del calcio iónico a través de los canales L de la membrana. Hay varios otros canales a los cuales los antagonistas del calcio no se unen: los canales N en tejido neuronal, los canales P en las células de Purkinje y los canales T en las estructuras nodales del corazón y del músculo liso vascular (Albernethy & Schwartz, 1999). Aunque en muchas neuronas la entrada de calcio iónico a través de los canales L estimula la transcripción de CREB por activación de una ruta calmodu-

lina-dependiente, la entrada selectiva de calcio a través de los canales P/Q es responsable de la activación de la síntesis y expresión de sintaxina, una proteína presináptica que regula la liberación de varios neurotransmisores (Sutton et al., 1999). Por ello, la búsqueda de nuevos antagonistas que actuasen sobre los canales P/Q podría ser de utilidad en la investigación de los mecanismos del calcio en los procesos neurodegenerativos.

Todos los antagonistas del calcio que se usan para el tratamiento de hipertensión, angina de pecho, arritmias supraventriculares, hemorragia subaracnoidea, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares, se metabolizan en el hígado por acción del citocromo P450 CYP3A. Bepridil y verapamilo disminuyen el aclaramiento de digoxina. Diltiazem y verapamilo interaccionan con carbamazepina, antihistamínicos (astemizol, terfenadina), cisaprida, quinina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, lovastatina, simvastatina), agentes inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus), beta-bloqueantes (metoprolol, propranolol), inhibidores HIV-proteasa (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) y teofilina, disminuyen su aclaramiento metabólico e incrementan la exposición al fármaco activo. Por otra parte, cimetidina, sulfinpirazona, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ketoconazol, itraconazol, determinados trastornos hepáticos y la edad avanzada tienden a alterar el metabolis-

mo de los antagonistas del calcio (Abernethy & Schwartz, 1999).

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

El tratamiento sintomático se dirige a paliar los síntomas no cognitivos de la demencia (trastornos de conducta, agitación, depresión, ansiedad, ideas delirantes, alucinaciones, trastornos del sueño, trastornos psicomotrices) (Cacabelos, 1997; Cacabelos et al., 1996c, 1997). Los trastornos no cognitivos de la EA son la principal causa de institucionalización, incrementan la carga psicológica familiar, deterioran la calidad de vida del enfermo y la familia, requieren la administración de fármacos psicótropos, aumentan los costos directos e indirectos y aceleran el deterioro cognitivo (Cacabelos et al., 1996c, 1997).

Los fármacos para tratamientos sintomáticos más frecuentes en la EA son: antidepresivos, ansiolíticos, neurolépticos, hipnóticos, anticonvulsivantes y antiparkinsonianos. Su administración añade complicaciones a la evolución de la EA y la mayoría de ellos aumenta el deterioro cognitivo. Por ejemplo, la toma de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina), aminos secundarias tricíclicas (nortriptilina, protriptilina, desipramina) o aminos terciarias tricíclicas (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina) se asocia a un notable aumento del riesgo de caídas y fracturas de cadera en ancianos (Liu et al., 1998; Thapa et al., 1998). Muy po-

cos estudios bien controlados han evaluado las ventajas y desventajas de su uso en la EA.

Entre 50 y 60% de los ancianos con depresión pueden beneficiarse del tratamiento antidepresivo, pero un 30% experimentan efecto placebo y sintomatología residual asociada a efectos secundarios (Schneider et al., 1995). Los ancianos deprimidos también muestran una clara actividad anticolinérgica en respuesta a antidepresivos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son menos anticolinérgicos que los antidepresivos tricíclicos (Pollock et al., 1998), aunque ambas modalidades farmacológicas presentan un nivel similar de eficacia en pacientes dementes con depresión (Katona et al., 1998).

Las benzodiacepinas (alprazolam, bromazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam) son los fármacos más empleados en el tratamiento de síntomas de ansiedad. Todas deterioran las funciones cognitivas, reducen los niveles de atención y concentración y alteran la coordinación psicomotriz. Sus reacciones adversas más comunes incluyen: sedación excesiva, ataxia, amnesia anterógrada, ansiedad e insomnio paradójicos, adicción y tolerancia, desinhibición conductual, confusión y delirium (Bond, 1998). Para evitar algunos de estos efectos se han desarrollado otros compuestos ansiolíticos, entre los que cabe destacar los siguientes: Beta-carbolinas (abecarnil), fármacos que actúan sobre recep-

tores serotoninérgicos, como agonistas parciales 5-HT_{1A} (buspirona, gepirona, ipsapirona), bloqueantes 5-HT₂ (carbipramida, nefazodona, ritanserina), bloqueantes 5-HT₃ (ondansetron, tropisetron, zacopride, ricasetron), fármacos que actúan sobre los receptores CCK (colecistokinina), antagonistas NPY (neuropéptido Y) y CRF (corticotrophin-releasing factor) (Millet et al., 1998).

Las interacciones de neurolépticos con estabilizadores del humor (litio, valproato, carbamazepina, haloperidol, clozapina, risperidona, olanzapina, benzodiacepinas, gabapentina, lamotrigina) suelen ser complejas, muy frecuentes y potencialmente peligrosas (Freeman & Stoll, 1998). Algunos autores (Devanand et al., 1998) encuentran una respuesta favorable (50-60%) al haloperidol a dosis de 2-3 mg/día en pacientes dementes en los que provoca claros síntomas de extrapirramidalismo secundario. El riesgo de caídas y fracturas también aumenta con neurolépticos. En pacientes tratados con antipsicóticos convencionales y atípicos es frecuente ver un aumento del deterioro cognitivo. BZDs, antidepresivos, antipsicóticos y anticonvulsivos pueden generar desinhibición conductual, akatisia, hiperactividad paradójica, estados confusionales, y disfunción cognitiva.

En el caso de los neurolépticos debe prestarse atención a la akatisia, diskinesia tardía, sedación, hipotensión, sequedad de boca, visión borrosa, constipación, retención urinaria, ex-

trapirramidalismo, deterioro cognitivo y disminución del umbral epileptogénico (Bond, 1998; Sweet & Pollok, 1998; Stoppe et al., 1999). Los neurolépticos atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina, sertindol, quetiapina, ziprasidona) inducen menos efectos extrapiramidales que los neurolépticos clásicos, con respuestas terapéuticas similares (Sweet & Pollok, 1998; Stoppe et al., 1999). Los antipsicóticos sufren reacciones metabólicas de fase I y II para activar y desactivar metabolitos. Las reacciones oxidativas de fase I dependen de las enzimas del sistema citocromo P450.

Las interacciones farmacológicas más importantes de los antipsicóticos ocurren con: agentes anticolinérgicos (biperiden, piroheptina, trihexiperidilo, prometazina, profenamina), anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico), antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina), antihipertensivos (beta-bloqueantes, verapamilo, clonidina, metildopa, guanetidina, captopril, diltiazem, enalapril, nifedipino, nisoldipino), antituberculosos (isoniazida, rifampicina, etambutol), ansiolíticos (alprazolam, flunitrazepam, etizolam, cloxazolam, diazepam, nitrazepam, buspirona), antagonistas beta-adrenérgicos (propranolol, pindolol), antihistamínicos (cimetidina), litio y tabaco (ZumBrunnen & Jann, 1998). Los antihipertensivos (antagonistas del calcio, diuréticos) y antiepilepticos *per se* pueden deteriorar funciones cognitivas (Bonn, 1997). Los neurolépticos aumentan un 6.4% la atrofia fron-

tal por cada 10 gramos de fármaco adicionales tomados a lo largo de la vida (Madsen et al., 1998).

Una alternativa a los hipnóticos convencionales en la EA podría ser la nueva generación de reguladores del sueño no benzodiacepínicos con actividad agonista sobre los receptores de melatonina (p.e., S-20098). Estos reguladores de ritmos circadianos carecen de actividad BZD y actúan como agonistas melatoninérgicos sobre el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y la glándula pineal (Sack et al., 1996). Las funciones biológicas y los procesos fisiopatológicos en los que parece actuar la melatonina incluyen: sueño, ritmos circadianos, humor, madurez sexual, reproducción, cáncer, respuesta inmune y envejecimiento (Brzezinski, 1997; Grad & Rozenweight, 1993). Lo que se persigue con potenciales agonistas melatoninérgicos en la EA es regular los ritmos circadianos sin alterar funciones cognitivas (Slotten & Krekling, 1996).

La administración de levodopa a pacientes EA con síntomas parkinsonianos o a pacientes con demencia tipo Lewy puede provocar efectos neurotóxicos por incremento de estrés oxidativo en sujetos susceptibles (Fahn, 1997). De igual manera, muchos agentes anticonvulsivantes (fenobarbital, primidona, fenitoína, carbapazepina, ácido valproico, clobazam, clonazepam, etosuximida, vigabatrina, gabapentina, lamotrigina, topiramida, felbamato) pueden inducir efectos

adversos de tipo psiquiátrico, déficit de memoria y encefalopatía (Cacabelos et al., 2000; Wong et al., 1997). Por su parte, muchos medicamentos de uso corriente producen efectos anticolinérgicos notorios en ancianos (Cacabelos et al., 2000; Dalvi & Ford, 1998).

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

Los fármacos incluidos en esta categoría se usan para reponer sistemas de neurotransmisión deficitarios y constituyen la primera generación de fármacos antidemencia. Están representados fundamentalmente por los agentes anticolinesterásicos. El tratamiento sustitutivo se clasifica en cuatro grupos principales:

1) Potenciadores colinérgicos para aumentar la neurotransmisión mediada por acetilcolina: (a) precursores de síntesis (lecitina, CDP-cholina, L-acetil-carnitina); (b) agonistas muscarínicos (xanomelina, sabcomelina, milamelina, SB-202026); (c) agonistas nicotínicos (ABT418); e (d) inhibidores de la acetilcolinesterasa (tacrina, donepezilo, rivastigmina, metrifonato, eptastigmina, galantamina).

2) Potenciadores monoaminérgicos. Son de escasos uso y eficacia en la EA (selegilina, lazabemida).

3) Potenciadores neuropeptidérgicos. Tiene uso limitado por problemas farmacocinéticos y farmacodinámicos (vida media corta, rápida degradación por endopeptidasas, efectos adversos y alto costo).

4) Reguladores aminoacidérgicos: (a) GABAérgicos; (b) glutamatérgicos (antagonistas NMDA, memantina; AMPAkinas)

(Cacabelos, 1989, 1991, 1995; Cacabelos et al., 1988, 1992b, 1994, 1999a,c, 2000).

INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA (IACE)

La primera generación de fármacos antidemencia se inició con los IACE cuando tacrina, tetrahidroaminoacridina, THA, a dosis de 40-160 mg/día, fue aprobada por la FDA en 1993 (Knapp et al., 1994; Gracon et al., 1998). En los años sucesivos se introdujeron otros compuestos IACE, como donepezilo, un derivado benzilpiperidínico, a 5-10 mg/día (Bryson & Benfield, 1997; Ham, 1997; Rogers et al., 1998); rivastigmina, un derivado del carbamato, a 6-12 mg/día (Corey-Bloom et al., 1998; Anand et al., 1996; Sramek et al., 1996); metrifonato, un compuesto organofosforado, a 30-60 mg/día (Morris et al., 1998); eptastigmina, carbamato, 40-60 mg/día (McClellan & Benfield, 1998); galantamina, alcaloide terciario, a 20-45 mg/día (Wilcock & Wilkinson, 1997); y velnacrina, aminoacridina, a 150-225 mg/día (Murphy et al., 1991).

La integración de varios ensayos clínicos multinacionales con tacrina, donepezilo y rivastigmina para evaluar su eficacia como potenciadores cognitivos tras 24-30 semanas de tratamiento arrojó las siguientes conclusiones: deterioro relevante: 5-10% (10-30% en placebo); ausencia de cam-

bios: 50-60% (30-50% en placebo); mejoría clínica modesta: 20-50% (10-30% en placebo); y mejoría notable: 10-20% (1-10% en placebo) (Kurtz, 1998). Globalmente, el porcentaje de mejoría en los pacientes tratados oscila entre el 25% y el 50%, con un 10-70% de abandonos y un 10-50% de efectos secundarios en los grupos que completan tratamiento (Giacobini, 1998, 1999; Sramek & Cutler, 1999; Mayeux & Sano, 1999).

El valor predictivo de los IACEs en la EA se basa en los siguientes parámetros: tratamiento potencialmente efectivo en un 20-40% de los casos de EA leve o moderada, disminución del ritmo de deterioro cognitivo, mantenimiento de la competencia para actividades de la vida diaria durante largos periodos de tiempo, mejoría de la calidad de vida del paciente y su familia, disminución de la sobrecarga familiar, disminución de costos en atención comunitaria y retraso en la admisión en centros para atención crónica (Knapp et al., 1998).

Los predictores de respuesta a IACEs incluyen: concentración plasmática del fármaco, tensión arterial antes del tratamiento, medidas de neuroimagen dinámica (PET/SPECT), bioquímica sanguínea e inhibición de la actividad acetilcolinesterásica en hematíes (Schachter & Davis, 1999). Ninguno de estos predictores es específico para ser utilizado con fines clínicos a las dosis adecuadas siguiendo las instrucciones internacionalmente aceptadas como métodos de optimización terapéutica con IACEs en la

EA (Schachter & Davis, 1999; Mayeux & Sano, 1999).

Otros IACEs en desarrollo son: Huperazina A, un alcaloide extraído de *Lycopodium* presente en la planta china Qian Ceng Ta (*Huperzia serrata*) (Tang et al., 1999; Tang & Han, 1999); Eptastigmina (MF-201; heptilfisostigmina); Quilostigmina (NXX-066), otro análogo de fisostigmina (Sramek et al., 1999) y galantamina, un alcaloide terciario ya aprobado para tratamiento de EA (Wilcock et al., 1997).

Otros potenciadores colinérgicos en desarrollo son los agonistas muscarínicos (AMUS) y nicotínicos (ANIS). Para el desarrollo de AMUS se han elegido los receptores m1-m5 AchR como blanco, pero las experiencias iniciales con la primera generación de AMUS (arecolina, betanecol, oxotremorina, pilocarpina, RS-86) fueron un fracaso por problemas farmacocinéticos y farmacodinámicos. La segunda y tercera generación de AMUS incluyen antagonistas muscarínicos M1AchR altamente selectivos (xanomeline, McN-A-343, AF102B/cevi-

meline, AF150(S), AF151, YM-796, PD-151832, sabcomeline/SB-202026, milameline/CI-979). La activación de los receptores m1 por alguno de estos AMUS aumenta la hidrólisis del fosfatidilinositol, la liberación de ácido araquidónico, el calcio intracelular, el procesamiento no amiloidogénico del APP, la desfosforilación de la proteína tau, la formación de neuritas y la actividad AMPc (Fisher et al., 1998; Fisher, 1999).

Los ANIS en desarrollo son de naturaleza química diversa. El grupo incluye fármacos que actúan sobre las subunidades a3b4 y a4b2 de los receptores nicotínicos, como los compuestos ABT-418 y ABT-089, agonistas a7 selectivos (ARR17779), RJR1734, RJR2403 (metanicotina), RJR2557 y SIB1553A, un agonista b4 en fase I para EA (Wonnacott & Marks, 1999; Siddiqui & Levey, 1999). (Tabla 9).

TRATAMIENTO
MULTIFACTORIAL

El tratamiento multifactorial consiste en la administración conjunta de varios medicamentos para aprove-

Tabla 9

Los inhibidores de acetilcolinesterasa (IACEs) en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer					
Fármaco	Dosis (mg/día)	vida media	Mejoría (%)	abandono (%)	Efectos Adversos (%)
Tacrina	80-160	4 hrs	30-50	50-73	50-58
Eptastigmina	45		30	12	35
Donepezilo	5-10	70 hrs	25	25	13
Rivastigmina	6-12	10 hrs	31	17-27	28
Metrifonato	30-60	60 días	35	2-21	2-12

Adaptado de Cacabelos Et al. 2000

char las propiedades complementarias de cada uno de ellos (Tabla 10). Esta pauta terapéutica es útil tanto para EA como para Demencia Vascular y debe adaptarse a las características individuales de cada paciente, teniendo en cuenta patologías concomitantes (Cacabelos, 1994, 2000b). Una estrategia de amplio uso en España es la asociación de CDP-colina, piracetam y anapsos. En estudios prospectivos de más de 2 años de duración se ha visto que la asociación

Este tratamiento es bastante seguro, sin efectos secundarios relevantes y económicamente razonable. Con él se enlentece el curso de la enfermedad en un 15-30%, con una respuesta terapéutica positiva en el 40-60% de los enfermos. Los resultados son mejores en DV que en EA (Cacabelos, 2000b).

Como en la mayoría de los tratamientos antidemencia, los mejores resultados se obtienen en casos leves o moderados y durante los primeros 18

Tabla 10

Tratamiento multifactorial en la enfermedad de Alzheimer

ESTRATEGIA	FARMACO	MECANISMO	DOSIS
NEUROPROTECCION	Piracetam	Pleitrópico	2.4-4.8 g
	CDP-Colina	Pleiotrópico	0.5-1.0 g
POTENCIACION COLINERGICA	Donepezilo	IACE	5-10 mg
	Rivastigmina	IACE	6-12 mg
	tacrina	IACE	80-120 mg
PROTECCION CEREBROVASCULAR	Nimodipino	Antagonista calcio	30-60 mg
	Nicardipino	Antagonista calcio	20-40 mg
	Nicergolina	Pleitrópico	10-15 mg
REGULACION NEUROINMUNOTROFICA	Anapsos	Pleiotrópico	360-720 mg
	Carebrolisina	Pleiotrópico	30 ml
SUPLEMENTACION VITAMINICA	Vitamina B1	Metabólico	100-300 mg
	Vitamina B6	Metabólico	100-300 mg
	Vitamina B12	Metabólico	1-5 mg
	Vitamina A	Metabólico	50-150.000 UI
	Vitamina E	Antioxidante	100-500 UI
ANTIOXIDANTE	Vitamina E	Antioxidante	300-600 UI
	Idebenona	Scavenger RL	270-360 mg
HEMOPROTECCION	Acido Fólico	Metabolic	1000-3000 ug
	Acetilsalicilato	Antiagregante	75-250 mg

Adaptado de Cacabelos et al., 2000

de CDP-colina (500 mg/día), piracetam (2-4-4.8 g/día) y anapsos/calagualina (360-720 mg/día) es útil en pacientes EA y DV (Cacabelos, 1994).

meses de tratamiento. Luego, para el efecto de la intervención farmacológica multifactorial, van declinando. Este fenómeno también suele obser-

varse con otros fármacos, lo cual parece indicar que las neuronas en proceso de degeneración tienden a responder a estímulos farmacológicos durante un tiempo limitado y disminuyen su capacidad de respuesta terapéutica de forma progresiva con el paso del tiempo.

ESTUDIOS SELECTIVOS CON COMPUESTOS NO-COLINÉRGICOS

Basados en la etiopatogenia de la EA y en el potencial neuroprotector de una serie de productos, se están realizando estudios con nucleótidos endógenos y fosfomonoésteres (CDP-colina), antagonistas NMDA (memantina) y AMPAkinas, neuroinmunotrofinas (anapsos/calagualina, cerebrolisina, propentofilina, celastrol), agentes anti-inflamatorios (AINES, inhibidores de COX-2, agentes bloqueantes de IL-1), factores neurotróficos (NGF, BDNF, NT-3, IGF, FGF), neuropéptidos naturales y sintéticos, somatotropinas, inhibidores de prolilendopeptidasa, compuestos pleiotrópicos de naturaleza diversa, productos naturales (ginkgo biloba) y terapia hormonal con estrógenos y progestágenos (Mulnard et al., 2000; Alvarez et al., 1997, 1998, 1999, 2000; Cacabelos et al., 1992a,b, 1993a,b, 1995, 1999a,c, 2000).

ESTRATEGIAS ETIOPATOGENICAS

Las estrategias terapéuticas etiopatogénicas se orientan al desarrollo de fármacos capaces de neutralizar los eventos patogénicos primarios y se-

cundarios subyacentes al proceso neurodegenerativo de la EA (Cacabelos et al., 2000). En esta categoría se incluyen las siguientes modalidades de nuevos productos farmacéuticos:

Inhibidores de secretasas y scavengers de PBA. Entre los inhibidores de la proteasa aspártica memapsina-2 (beta-secretasa), se encuentran dos productos desarrollados en la Oklahoma Medical Research Foundation, conocidos como OM991 y OM992 (Dorrell, 2000). De candente actualidad es el procedimiento de inmunización frente a PBA desarrollado por el grupo de Dale Schenk en animales transgénicos PDAPP que sobreexpresan APP humano mutado (P717V), con lo que se pretende prevenir la formación de depósitos amiloides en cerebros con EA (Schenk et al., 1999, 2000). Teóricamente, la neurotoxicidad PBA puede inhibirse en parte con tachikininas, factores neurotróficos, antagonistas NMDA, antioxidantes, hormonas esteroideas y la nueva generación de beta-breakers (iAb11/LPFFD) (Soto et al., 1998; Soto, 1999).

Reguladores del sistema proteasa-ubiquitina. La ruta de la ubiquitina es la principal ruta proteolítica energía-dependiente para la desintegración de las proteínas en el proteasoma 26S, donde se autocompartimentalizan las proteasas (Lupas et al., 1997). Las subunidades de la ATPasa (unfoldasas, chaperonas inversas, chaperoninas) participan en la disociación y desestructuración de las proteínas. Igual que las chaperoninas,

varias ATPasas (C1pA, C1pX, Yta10/12) presentan propiedades similares a las de las chaperonas. El proteasoma 20S actúa como la central proteolítica del proteasoma 26S, una proteasa ATP-dependiente esencial para la degradación intracelular de las proteínas a través del sistema ubiquitina. El proteasoma 26S participa en el recambio de proteínas regulatorias y en la degradación de proteínas en fases de diferenciación celular y apoptosis (Lupas et al., 1997).

Las rutas proteolíticas dependientes de ubiquitina desempeñan funciones esenciales en muchos procesos biológicos (diferenciación celular, ciclo celular, embriogénesis, apoptosis, transducción de señales, reparación del DNA, transporte vesicular y transmembrana, respuestas de stress, funciones cerebrales) (Varshavsky, 1997). La búsqueda de inhibidores proteásicos capaces de destruir la acumulación de proteínas anómalas en el citoplasma neuronal, podría ser de gran utilidad en la prevención de procesos neurodegenerativos tipo EA (Alves-Rodrigues et al., 1998; Cabelos et al., 2000; Wolozin & Behl, 2000a,b). Un ejemplo de esta naturaleza podría ser los inhibidores de calpaína postulados por Bartus (1997).

Agentes antifosforilantes y estabilizadores del citoesqueleto neuronal.

Hace mucho tiempo se sabe que los ovillos neurofibrilares presentes en las neuronas EA y en otros procesos degenerativos son el resultado de la hiperfosforilación que sufren las proteínas tau, integrantes de microtúbu-

los y neurofilamentos en el citoesqueleto neuronal (Braak et al., 1994). De igual manera se sabe que mutaciones en el gen de la proteína tau causan neurodegeneración (Vogel, 1998; Spillantini & Goedert, 1998). Las enfermedades con abundantes filamentos positivos para tau, conocidas como tauopatías incluyen a EA, degeneración córtico-basal, demencia pugilística, demencia con tangles, demencia con tangles y calcificación, síndrome de Down, demencia frontotemporal, parkinsonismo asociado a mutaciones 17q21, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, complejo demencia-Parkinson de Guam, enfermedad de Pick, parkinsonismo postencefálico, enfermedades priónicas con tangles, parálisis supranuclear progresiva y panencefalitis esclerosante subaguda (Spillantini & Goedert, 1998).

Existen seis isoformas de tau en cerebro, que se forman por traducción alternativa de un RNAm cuyo gen se codifica en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21-22). Sus mutaciones dan lugar a la demencia frontotemporal y a la gliosis subcortical progresiva familiar (Goedert et al., 1998,1999). Se han identificado más de 10 mutaciones exónicas e intrónicas del gen tau en unas 20 familias con demencia frontotemporal. Estas mutaciones parecen responsables de la incapacidad de tau para unirse a microtúbulos y promover el ensamblaje microtubular (Hong et al., 1998). En la EA, la hiperfosforilación de tau se asocia a degeneración neurofibrilar. Se postula, entonces, que la

administración de agentes antifosforilantes contribuiría a neutralizar el proceso degenerativo y estabilizar el citoesqueleto neuronal (Iqbal et al., 1997).

Tratamiento regulador de presenilinas (PS). Las mutaciones en los genes PS1 y PS2, así como polimorfismos intrónicos y asociaciones alélicas de riesgo, son responsables de un creciente número de casos de EA (Cacabelos et al., 1999a,b,c, 2000; Prihar et al., 1999). Se han identificado más de 50 mutaciones PS1, de las cuales al menos en 30 alteran el normal procesamiento de las PSs (Murayama et al., 1999). La PS1 (463 aminoácidos) y PS2 (448 aminoácidos) son proteínas de 46-49 kD, que comparten una homología del 67%. Las PSs son proteínas integrales de membrana, de forma serpentina, con 8 dominios transmembranales localizados en los compartimentos subcelulares del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi de neuronas y otras células del reino animal. Las PSs se clivan rápidamente por proteólisis para dar lugar a fragmentos N-terminales de 30 kD y C-terminales de 20 kD que se acumulan en el agrosoma, una estructura citoplasmática que refleja estrés celular y sobrecarga del proteasoma (Haas & De Strooper, 1999). La localización subcelular de las PSs en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi se superpone con los depósitos amiloidogénicos de PBA, con la cual coprecipita.

Las principales funciones biológicas de las presenilinas son: procesamien-

to del APP, regulación del tráfico proteico intracelular, control de señales Notch y acción antiapoptosis (Lamb, 1997; Mattson & Guo, 1999; Scheper et al., 1999; Annaert & De Strooper, 1999; Wolozin & Behl, 2000a,b). Las PSs interactúan con APP, beta-catenina, laminina, calsenilina, filamina y Sel-10 (Scheper et al., 1999). Las mutaciones PS no parecen afectar sus funciones intrínsecas ni causan efectos letales en la célula, pero incrementan efectos tóxicos, alteran el procesamiento del APP conduciendo a la deposición de PBA por alteración funcional de las secretasas, incrementan la sensibilidad neuronal a apoptosis, alteran la homeostasis del calcio iónico, producen disfunción mitocondrial, y generan disrupción funcional del sistema colinérgico y de la actividad neurotrófica del NGF (Mattson & Guo, 1999).

Las PSs se podrían comportar como secretasas en el procesamiento del APP. Su alteración conduciría a la formación de depósitos amiloides (Annaert & De Strooper, 1999). Las PSs también regulan las rutas de señales Notch, relacionadas con la vehiculización axónica, el crecimiento neurítico, la diferenciación de células neuronales pluripotenciales, y la maduración cerebral (Chenn & Walsh, 1999). Mutaciones en el gen Notch3 causan el CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). El clivaje de Notch se parece al del APP mediado por la g-secretasa, y está facilitado por PSs (Annaert & De Strooper, 1999; Haass & De Stro-

oper, 1999). Los fragmentos de PS se ensamblan en complejos bioactivos en el seno de los proteasomas, y los fragmentos PS libres son degradados por caspasas proteasómicas y enzimas calpaínicas. Las mutaciones PS1 aumentan la producción de fragmentos C-terminales de APP, que son los sustratos naturales de las g-secretasas (Wolfe et al., 1999). Cuando se producen las mutaciones PS, los residuos aspartato son sustituidos por otros aminoácidos, la variante PS no sufre proteolisis, y la proteína defectuosa se acumula en lugar de la PS endógena, desencadenando los efectos deletéreos característicos de mutaciones PS (Haass, 1999).

Por ello, la búsqueda de nuevos productos capaces de neutralizar el efecto biológico de las mutaciones PS o la inhibición de las b-secretasas y g-secretasas asociadas a PS y APP podría ser de gran utilidad para frenar la cascada de eventos patogénicos que se desencadenan en las neuronas portadoras de mutaciones PS (Cacabelos et al., 2000).

Inhibición de la formación de radicales libres y peroxidación lipídica. El estrés oxidativo contribuye a la neurodegeneración a través de varios mecanismos (Wolozin & Behl, 2000a). En los cerebros con EA se encuentra elevada la tasa de radicales libres y los procesos de peroxidación que lesionan las membranas neuronales (Harkany et al., 1999). Como evento patogénico cuaternario, el estrés oxidativo se asocia a deposición PBA, excitotoxicidad mediada por gluta-

mato, insultos isquémicos, fenómenos neurotóxicos, disregulación genética, alteraciones proteolíticas y apoptosis (Cacabelos et al., 1999; Markesbery, 1997). La exposición de cultivos neuronales a un producto alkeno, letal por peroxidación lipídica, como es el E-4-hidroxi-2-nonenal, conduce a la formación de enlaces covalentes de proteínas tau con agregación ubiquitin-proteosómica. La sobreexpresión del gen poliubiquitina confiere resistencia al peróxido de hidrógeno y el insulto oxidativo estimula la expresión de genes ubiquitina-proteasoma (Alves-Rodrigues et al., 1998). A su vez, la deposición amiloidea induce estrés oxidativo en neuronas (Behl, 1997; Wolozin & Behl, 2000a).

Para prevenir el daño neuronal asociado al estrés oxidativo se han propuesto varias estrategias antioxidativas con dudoso éxito (Behl, 1997; Harkany et al., 1999; Markesbery, 1997). Tampoco en la EA los ensayos realizados con vitamina E asociada a otros fármacos (p.e., donepezilo, selegilina) ha mejorado las condiciones cognitivas de los pacientes (Sano et al., 1997; Sobow et al., 1999). Quizá una intervención farmacológica a nivel de las enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión-peroxidasa) rinda en el futuro resultados esperanzadores con efectos antidegenerativos.

Inhibición de productos AGE (Advanced Glycation End Products). Los productos AGE se generan mediante una reacción no enzimática entre un azúcar cetónico o un grupo aldehído

y grupos amino libres de proteínas o aminoácidos. Una base lábil de Schiff se forma y redispone en un producto Amadori para acabar formando un producto AGE, como una mezcla de proteínas unidas a oxígeno y nitrógeno con compuestos heterocíclicos de alto peso molecular que se ensamblan a través de reacciones de deshidratación, condensación, fragmentación, oxidación, y ciclaje (Thome et al., 1999; Harrington et al., 1994). La formación de AGEs ocurre en ácidos nucleicos, proteínas y aminoácidos, especialmente en el SNC. Estos productos reactivos son irreversibles, altamente resistentes a procesos proteolíticos y agregables y contribuyen a la formación de fibrillogénesis amiloidea y a la formación de NTFs (Thome et al., 1999; Vlassara et al., 1985, 1994; Smith et al., 1994; Vitek et al., 1994).

Los receptores AGE (RAGE) son proteínas integrales de membrana y polipéptidos lactoferrínicos que se encuentran elevados en la EA y contribuyen a la formación de placas seniles, hiperfosforilación tau y aumento del estrés oxidativo (Thome et al., 1999). El catabolismo de los AGE en el hígado se relaciona con la ApoE (Harrington et al., 1994). Según Li y Dickinson (1997), la avidez de los AGE por el ApoE-4 es un mecanismo prevalente en la formación de placas seniles, donde PBA y ApoE coexisten. Algunas moléculas AGE (pirralina, pentosidina) se acumulan en las placas seniles y NFTs de forma dependiente de la edad, en neuronas neocorticales (Li et al., 1995). La po-

sibilidad de inhibir los productos AGE ha conducido al desarrollo de terapias anti-glucatónicas con diversos productos: aspirina, diclofenaco, ibuprofeno, aminoguanidina, tenilsetam, piracetam, carnosina (Thome et al., 1999; Liggins et al., 1997). Ninguna de ellas ha alcanzado la fase de ensayo clínico formal.

Tratamiento anti-apoptosis. Un creciente número de estudios avala la posibilidad de que, en la base del fenómeno de envejecimiento celular programado y de la degeneración neuronal, se encuentre un proceso de apoptosis como una forma de preservar a las especies de perpetuar elementos deficientes en fases post-reproductivas. En fases de desarrollo la apoptosis es especialmente eficaz para eliminar a las células que ya han cumplido con su misión diferencial; en procesos oncogénicos, para destruir a células que se escapan del control genómico; en inmunología, para regular la respuesta inmune y la memoria linfocitaria; y en el envejecimiento, para evitar que células defectuosas entren en nuevos ciclos replicativos (Cacabelos, 1999).

La apoptosis celular participa en muchas patologías: trastornos cardiovasculares, SIDA, enfermedades inmunes, inflamación, lesiones isquémicas, síndromes mielodisplásicos, procesos hepatotóxicos, enfermedades intestinales, nefropatías, síndromes progeroides, trastornos del SNC (Barr & Tomei, 1994; Bredesen, 1996a,b). La muerte celular programada, asociada a apoptosis, se halla

bajo control genético (White et al., 1994; Schwartz & Osborne, 1993; Steller, 1995) y puede inducirse por estímulos exógenos y endógenos. Ella se desarrolla en tres fases conocidas como de inducción, efectora y de degradación (Steller, 1995; Bredesen 1996a,b). La maquinaria de la apoptosis celular ha sido bien caracterizada en el nematodo *Caenorhabditis elegans* (Ashkenazi & Dixit, 1998). En él, los genes CED-3 y CED-4 promueven la apoptosis, mientras que el gen CED-9 la inhibe (Hengartner et al., 1992). La CED-3 es una caspasa que existe como zimógeno. CED-4 se une a CED-3 para activarla, y CED-9 se une a CED-4 para evitar la activación de CED-3 (Ashkenazi & Dixit, 1998; Cacabelos et al., 2000).

Eventos claves en la apoptosis están regulados por mecanismos mitocondriales relacionados con la liberación de los activadores de caspasas y el citocromo c, cambios en la cadena de transporte electrónico, pérdida del potencial mitocondrial transmembrana, alteración en los mecanismos de óxido-reducción, y participación de familias de proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas (Green & Reed, 1998; Davies, 1995; Reed, 1997; Kroemer et al., 1997). La proteína mitocondrial Smac/DIABLO desempeña una función crítica en la apoptosis al eliminar el efecto inhibitorio de IAPs (inhibitor of apoptosis proteins) sobre caspasas (Chai et al., 2000). El componente central de la maquinaria de apoptosis es el sistema de proteasas, llamadas caspasas, que participan en la activación de la cascada

de eventos celulares que responden a estímulos preapoptóticos y culminan en el clivaje proteico y en la desintegración celular (Thornberry & Lazebnik, 1998; Nicholson & Thornberry, 1997; Villa et al., 1997; Aravind et al., 1999). La Smac/DIABLO promueve la activación proteolítica de la procaspasa-3 y la actividad enzimática de la caspasa-3 madura (Chai et al., 2000).

Existen al menos 13 tipos diferentes de caspasas en mamíferos que pueden clasificarse en tres clases principales: clase I: caspasa-1 (ICE), caspasa-4 (ICERel-II, TX, ICH-2) y caspasa-5 (ICERel-III, TY), que participan en la maduración de múltiples citokinas proinflamatorias. Clase II: CED-3 de *Caenorhabditis elegans*, caspasa-3 (CPP32, apopain, Yama), caspasa-7 (Mch3, ICE-LAP3, CMH-1); y clase III: caspasa-6 (Mch2), caspasa-8 (MACH, FLICE, Mch5), y caspasa-9 (ICE-LAP6, Mch6), cuya función es la activación de caspasas de clase II, activación de otras caspasas de clase III, y clivaje de estructuras apoptóticas no-DxxD (Nicholson & Thornberry, 1997).

La familia Bcl-2 y otras proteínas citoplásmicas son claves en la regulación de la apoptosis. La Bcl-2 es una proteína oncogénica que actúa inhibiendo la apoptosis a través de mecanismos extremadamente complejos, interactuando con otras proteínas para inhibir la activación de caspasas y regulando la liberación del apoptogénico citocromo c por el canal porínico mitocondrial (Reed, 1997; Ada-

ms & Cory, 1998; Cacabelos et al., 2000). Por el contrario, Bax es una proteína proapoptótica que induce apoptosis al unirse al poro de permeabilidad mitocondrial, un canal proteináceo que participa en la regulación de la permeabilidad de la membrana mitocondrial (Marzo et al., 1998).

La apoptosis se define por sus características únicas, diferentes de la necrosis, en las que hay condensación cromatínica y fragmentación nuclear, activados por caspasas, en respuesta a estímulos proapoptóticos endógenos y exógenos. La apoptosis neuronal es un destino común en muchas enfermedades del SNC (ACVs, trauma encefálico, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Lou Gehrig, AD)(Link, 1995; Bredesen, 1996a,b; Cacabelos et al., 2000; Wolozin & Behl, 2000a,b). También se ha propuesto que los cambios apoptóticos que siguen a insultos necróticos en el cerebro son mecánicamente similares a los de una apoptosis clásica ((Roy & Sapolsky, 1999).

En la EA, la activación de caspasas aumenta la producción de PBA que, a su vez, estimula la apoptosis y a las caspasas (Haass, 1999). Las caspasas pueden ser reguladas por fosforilación proteica, un mecanismo alterado en la EA que conduce a la formación de NFTs. La ceramida, activada por una reacción tipo fosfolipasa-C a partir de su precursor esfingomieliina, puede actuar como un mediador de muerte celular en respuesta a una

serie variada de estímulos proapoptóticos (Hofman & Dixit, 1998; Hanun & Obei, 1995; Cacabelos et al., 2000).

En estudios recientes realizados en el Centro de Investigación Biomédica EuroEspes (CIBE), hemos podido comprobar que los linfocitos en la EA sufren un proceso acelerado de apoptosis que es genotipo-dependiente, en el cual la acumulación de defectos genéticos incrementa la tasa de procesos apoptóticos. Por otra parte, la inserción de mutaciones PS1 a células en cultivo induce una rápida activación de apoptosis en las células mutadas. Puesto que las proteasas de la familia CED-3/ICE regulan los programas residentes de muchas células en el SNC (Schwartz & Milligan, 1996), se han convertido en potenciales blancos terapéuticos (Nicholson, 1996).

Inhibidores farmacológicos y víricos de caspasas son fármacos candidatos para regular procesos de apoptosis (Thornberry & Lazebnik, 1998; Villa et al., 1997). Algunos inhibidores de caspasas ya han sido identificados y examinados *in vitro*. Entre ellos se incluyen inhibidores sintéticos (YVAD, DEVD, Ac-YVAD-aldehído, Ac-DEVD-CHO, Z-VAD-DCB) e inhibidores (víricos) naturales (CrmA, serpinas, p35)(Villa et al., 1997).

Los antagonistas de péptidos sintéticos RGD, utilizados como inhibidores de unión a integrinas (Buckley et al., 1999), podrían bloquear los potentes efectos proapoptóticos de péptidos RGD en angiogénesis, inflama-

ción y oncogénesis. El compuesto benziloxycarbonil-Asp-CH-diclorobenzeno (zD), un inhibidor irreversible de caspasas, es capaz de salvar a neuronas hipocámpicas de la apoptosis inducida por daño isquémico (Himi et al., 1998). Algunos productos sintéticos Bcl-2 resistentes al clivaje por caspasa-3 pueden proteger frente a la conversión de Bcl-2 a Bax por inducción caspásica (Cheng et al., 1997). Inhibidores de proteasas relacionadas con ICE (interleukin-1 converting enzyme) pueden bloquear la apoptosis inducida por REAPER (Pronk et al., 1996). Diversas chaperonas moleculares (hsp100, hsp90, hsp70, hsp40, shsp) protegen a las proteínas frente a situaciones de estrés que inducen amiloidogénesis (Morimoto et al., 1998) y el clivaje del APP por caspasas puede iniciar un circuito de retroalimentación negativa que genere depósitos de PBA (Tanzi, 1999).

La inhibición de caspasas con Ac-YVAD-cmk reduce la apoptosis y aumenta la supervivencia de trasplantes de células nigrales (Schierle et al., 1999). La inhibición de la expresión neointimal de Bcl-x con oligonucleótidos antisentido induce apoptosis y regresión de la enfermedad vascular (Pollman et al., 1998). La inducción endógena de Bcl-xS a través del control de Bcl-x con oligonucleótidos antisentido permite a las células sensibilizarse para entrar en apoptosis como respuesta a estímulos nocivos. Ello sugiere la posibilidad de regular farmacológicamente la expresión genética (Taylor et al.,

1999). Todos estos ejemplos demuestran la posibilidad técnica de emplear procedimientos farmacológicos para controlar procesos de apoptosis relacionados con la muerte neuronal. De hecho, algunos tratamientos novedosos que se emplean actualmente en la EA poseen cierto efecto antiapoptótico (Cacabelos et al., 2000).

FARMACOGENÓMICA

Puesto que la EA es una enfermedad poligénica multifactorial, es altamente improbable que una monoterapia sea eficaz para detener el proceso de muerte neuronal prematura. En la EA convergen diversos efectos genómicos en el fenómeno amiloidogénico y otros genes diferentes en procesos tauopáticos. Por ello, es de suponer que la heterogeneidad fenotípica y genotípica de la EA requiera un planteamiento farmacogenómico para desarrollar estrategias terapéuticas eficaces (Roses, 2000; Cacabelos, 2000; Evans & Relling, 1999).

El fracaso terapéutico aparente con muchos fármacos convencionales procede tanto de las propiedades deficientes de las moléculas en estudio como de la heterogeneidad de la muestra de pacientes seleccionados con genotipo diverso. En estudios preliminares, que utilizaron como marcador genotípico de base al APOE, se vio que la respuesta terapéutica variaba en función del genotipo APOE-4 (Lucotte et al., 1996; Alvarez et al., 1999; Oddo et al., 1998). En un estudio prospectivo con más de 200 pacientes durante al menos 2 años hemos podido comprobar, uti-

lizando como marcadores genómicos los genes APOE, PS1 y PS2 con sus variantes alélicas, que la respuesta terapéutica en la EA a una estrategia multifactorial es genotipo-específica: los pacientes APOE-4/4 son los peores respondedores y los APOE-3/4 los que mejor responden al tratamiento multifactorial. Entre los genotipos PS1 no existen diferencias significativas, mientras que en los genotipos PS2, aquellos pacientes portadores de un defecto genético en el exon 5 del gen PS2 (PS2+), se comportan terapéuticamente peor que los PS2.

Estos hallazgos demuestran claramente que hay pacientes con EA que se pueden beneficiar de determinados fármacos con resultados altamente positivos tras 2 años de tratamiento, como es el caso de los APOE-3/4 ($r=+0.013$). Por ello, la recomendación es que la carrera farmacológica del futuro para el tratamiento del Alzheimer pase por la farmacogenómica (Cacabelos, 2000; Cacabelos et al., 2000; Roses, 2000; Evans & Relling, 1999), con las consideraciones éticas pertinentes (Issa, 2000).

TERAPIA GÉNICA Y OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO

Los eventos patogénicos primarios y secundarios de la EA son teóricamente susceptibles de intervención con terapia génica y oligonucleótidos antisentido. La terapia génica se refiere a los procedimientos moleculares para modificar la expresión genética, tanto por aumento de la expresión de genes terapéuticos como por inhibi-

ción de la expresión de genes deletéreos (Tuszynski, 1998). En los procesos neurodegenerativos la terapia génica podría usarse para expresar genes deficientes, compensar funciones perdidas o inhibir la expresión de genes responsables de fallos metabólicos o acumulación de sustancias tóxicas. Hasta la fecha se han empleado dos técnicas de terapia génica: terapia génica *in vivo*, exponiendo células a vectores virales portadores de genes novedales y terapia génica *ex vivo*, en la cual son expuestos cultivos celulares de tejidos biopsiados a vectores en cultivo para manipulación genética (Tuszynski, 1998).

La terapia génica ya se ha utilizado para revertir la diabetes insípida de las ratas Brattleboro (Geddes et al., 1999). En la EA, esta terapia sería potencialmente útil para: liberar factores neurotróficos en el cerebro, reponer neurotransmisores deficitarios, corregir mutaciones genéticas puntuales, activar genes deficientes, regular factores de transcripción e inducir la activación de neuronas embrionarias pluripotenciales para que sustituyan a neuronas muertas (Weijer et al., 1999; Cacabelos et al., 2000).

También se están realizando estudios preclínicos con oligonucleótidos antisentido para neutralizar procesos neurodegenerativos. Aunque se perciben múltiples problemas técnicos en el uso de este procedimiento terapéutico, los eventos patogénicos primarios y secundarios de la EA cumplen criterios para ensayar experimentalmente este tipo de interven-

ción (Branch, 1998; Russell et al., 1996; Agrawal, 1996; Taylor et al., 1999; Cacabelos et al., 2000).

TRASPLANTES NEURONALES

El trasplante de células fetales, aunque técnicamente posible, no parece una estrategia razonable en la EA porque el proceso neurodegenerativo subyacente no es selectivo y está genéticamente determinado en diferentes poblaciones neuronales (Kopyov et al., 1998; Cacabelos et al., 2000).

Sin embargo, el trasplante selectivo de neuronas pluripotentes, genéticamente manipuladas, podría asumirse bajo determinadas circunstancias. Por ejemplo, la producción de células granulares del hipocampo continúa a lo largo de la vida y disminuye dramáticamente en la vejez. Este proceso, declinante con la edad, puede detenerse y revertirse disminuyendo los niveles de corticosteroides (Cameron & McKay, 1999), lo cual indica que los precursores neuronales del giro dentado permanecen estables en la vejez, por lo que podrían ser estimulados por neurogénesis para sustituir a las neuronas degeneradas (Grenough et al., 1999).

La identificación fenotípica de células pluripotenciales activas en el cerebro adulto para transformar su estado trófico latente en un estado regenerativo bioactivo con oligonucleótidos y/o factores de transcripción genéticamente dirigidos, no debe excluirse en el futuro (Brüstle et al., 1998). Ya se ha podido demostrar que

células pluripotenciales humanas de origen neural, trasplantadas, responden a estímulos de desarrollo, sustituyen a otras neuronas y expresan genes ajenos (Flax et al., 1998). Por ello, es altamente probable que en el futuro no se excluya esta posibilidad para combatir procesos neurodegenerativos (Snyder, 1998).

PREVENCIÓN

Existen crecientes evidencias de que el proceso degenerativo neuronal que aflige a los pacientes con EA se instaura muchos años antes de que la enfermedad manifieste sus síntomas (Cacabelos et al., 1999a,c, 2000; Bookheimer et al., 2000). Es probable que el cerebro empiece a experimentar cambios degenerativos una vez que deja de madurar a los 25-30 años (Braak et al., 1994), con lo que se produce un intervalo de 30-40 años entre el inicio de la degeneración neuronal y el de la sintomatología clínica. Este importante lapso de tiempo debe emplearse para caracterizar a la población en riesgo e implementar programas preventivos (Thal et al., 1997; Cacabelos et al., 1999a,c, 2000; Vane et al., 1998).

Tales programas preventivos pueden ser de dos clases: programas globales, para proteger a todo el colectivo senil y programas selectivos, para proteger a la población con riesgo genético de demencia. Algunos países están optando por la implementación de programas globales. Estos programas son caros y de imposible ejecución en países con economías sanitarias limitadas. Por el contrario,

los programas selectivos, circunscritos a la población con riesgo genético de EA o a los colectivos con historia familiar de demencia, parecen más razonables en el entorno europeo y latinoamericano. Para ellos ya

se han definido algunas recomendaciones operativas basadas en principios éticos (Issa, 2000), en la confidencialidad de los datos genéticos y en el respeto a los derechos constitucionales de la población en riesgo (Cacabelos et al., 2000).

REFERENCIAS

- Abernethy, D.R., Schwartz, J.B. Calcium-antagonist drugs. *New Engl. J. Med.* 1999; 341:1447-1457.
- Adams, J.M., Cory, S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281:1322-131326.
- Adkins, J.C., Noble, S. Idebenone. A review of its use in mild to moderate Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1998; 9:403-419.
- Agrawal, S. Antisense oligonucleotides: Toward clinical trials. *Trends Biotech.*, 1996; 14:376-387.
- Alkon, D.L., Nelson, T.J., Zhao, W., Cavallaro, S. Time domains of neuronal Ca^{2+} signalling and associative memory: Steps through a calyxitin, ryanodine receptor, K^+ channel cascade. *Trends Neurosci.*, 1998; 21:529-537.
- Alvarez, X.A., Laredo, M., Corzo, L. et al. Memory-enhancing effects of citicoline in elderly nondemented people. *Neurobiol. Aging* 1998; 19/45:S184.
- Alvarez, X.A., Lombardi, V., Corzo, L. et al. Oral cerebrolysin enhances brain alpha activity and improves cognitive performance in elderly control subjects. *J. Neural Transm.*, 2000 (Suppl.)59:315-320.
- Alvarez, X.A., Miguel-Hidalgo, J.J., Fernández-Novoa, L., Díaz, J., Sempere, J.M., Cacabelos, R. Anapso: Neuroimmunotropic treatment in Alzheimer disease and neurodegenerative disorders. *CNS Drug Rev.*, 1997;3:181-206.
- Alvarez, X.A., Mouzo, R., Pichel, V. Et al. Effects of citicholine on cognitive performance, brain bioelectrical activity and brain hemodynamics in Alzheimer's disease patients: A double-blind placebo controlled study. *Ann. Psychiatry* 1999; 7:331-352.
- Alves-Rodrigues, A., Gregori, L., Figueiredo-Pereira, E. Ubiquitin, cellular inclusions and their role in neurodegeneration. *Trends Neurosci.*, 1998; 21:516-520.
- Anand, R., Gharabawi, G., Enz, A. Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon (ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview. *J. Drug Dev. Clin. Pract.*, 1996; 8:109-116.
- Annaert, W., De Strooper, B. Presenilins: molecular switches between proteolysis and signal transduction. *Trend Neurosci.*, 1999; 22:439-443.
- Aravind, L., Dixit, V.M., Koonin, E.V. The domains of death: evolution of the apoptosis machinery. *Trends Biochem. Sci.*, 1999; 24:47-53.
- Ashkenazi, A., Dixit, V.M. Death receptors: signaling and modulation. *Science* 1998; 281:1305-1308.
- Bachman, D.L., Wolf, P.A., Linn, R., et al. Prevalence of dementia and probable senile dementia of Alzheimer type in the Framingham study. *Neurology* 1992; 42:115-119.
- Barr, P.J., Tomei, L.D. Apoptosis and its role in human disease. *Biotechnology* 1994; 12:487-493.
- Bartus, R.T. The calpain hypothesis of neurodegeneration: evidence for a common cytotoxic pathway. *Neuroscientist* 1997; 3:314-327.
- Beal, M.F. Oxidative damage in neurodegenerative disorders. *Neuroscientist* 1997; 3:21-27.
- Behl, C. Amyloid β -protein toxicity and oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Tiss. Res.*, 1997; 290:471-480.
- Behl, C., Trapp, T., Skutella, T., Holsboer, F. Protection against oxidative stress-induced neuronal cell death-A novel role for RU486. *Eur. J. Neurosci.*, 1997; 9:912-920.
- Benzi, G., Moretti, A. Are reactive oxygen species involved in Alzheimer's disease? *Neurobiol. Aging* 1995; 16:661-674.
- Bond, A.J. Drug-induced behavioural disinhibition. *CNS Drugs* 1998; 9:41-57.
- Bonn, D. Antihypertensive drugs can affect intellectual function. *Lancet* 1997; 350:1753.
- Bookheimer, S.Y., Strojwas, M.H., Cohen, M.S. et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N.Engl.J.Med.*, 2000; 343:450-456.
- Braak, H., Braak, E., Bohl, J. Neuropathology of the cerebral cortex in Alzheimer's disease. *Ann. Psychiatry* 1994; 4:39-56.
- Branch, A.D. A good antisense molecule is hard to find. *Trends Biochem. Sci.*, 1998; 23:45-50.
- Bredesen, D.E. Keeping neurons alive: The molecular control of apoptosis (Part I). *Neuroscientist* 1996; 2:181-190.

- Bradesen, D.E. Keeping neurons alive: The molecular control of apoptosis (Part II). *Neuroscientist* 1996; 2:211-216.
- Brüstle, O., Choudhary, K., Karram, K. Et al. Chimeric brains generated by intraventricular transplantation of fetal human brain cells into embryonic rats. *Nature Biotech.*, 1998; 16:1040-1044.
- Bryson, H.M., Benfield, P. Donepezil. *Drugs Aging* 1997; 10:234-239.
- Brzezinski, A. Melatonin in humans. *New Engl. J. Med.*, 1997; 336:186-195.
- Buckley, C.D., Pilling, D., Henriquez, N.V. et al. RGD peptides induce apoptosis by direct caspase-3 activation. *Nature* 1999; 397:534-539.
- Cacabelos, R. Growth hormone-releasing factor in mental disorders: A diagnostic marker and therapeutic alternative. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1989; 11:421-436.
- Cacabelos, R. *Enfermedad de Alzheimer*. J.R. Prous Editores, Barcelona, 1991.
- Cacabelos, R. New strategies for Alzheimer's disease treatment: pleiotropic drugs and multifactorial intervention. In: *Alzheimer disease: Therapeutic strategies*. E. Giacobini, R. Becker, Eds. Birkhäuser, Boston, 1994;493-498.
- Cacabelos, R. Demencia Senil. En: *Enciclopedia Iberoamericana de Psiquiatría. Macropedia II*. Vidal, G., Alarcón, R., Skepke, F.L., Eds., Panamericana, Buenos Aires, 1995a;359-381.
- Cacabelos, R. Tacrina: Primera generación de fármacos antidemencia. *Med. Clin.*, 1995b; 105:105-115.
- Cacabelos, R. Diagnosis of Alzheimer's disease: defining genetic profiles (genotype vs phenotype). *Acta Neurol. Scand.*, 1996; Suppl. 165:72-84.
- Cacabelos, R. Dementia. In: *Clinical Neuropsychiatry*. T.H. Jobe, M. Gaviria, A. Kovilparambil, Eds. Blackwell Science, Massachusetts, 1997;73-122.
- Cacabelos, R. *Tratado de Neurogeriatría. Enfermedad de Alzheimer y Otras Demencias. Epidemiología y Genética*. Masson, Barcelona, 1999.
- Cacabelos, R. Pharmacogenomics in Alzheimer's Disease. *Drug News Perspect.*, 2000a; 13:252-254.
- Cacabelos, R. Multifactorial treatment in dementia and prevention in subjects at risk. En: *Research and Practice in Alzheimer's Disease and Other Dementias*. B. Vellas, J.L. Fitten, Eds, 2000b (en prensa).
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A. Estudio Sociodemográfico Castilla-León. Comunidad Autónoma de Castilla-León, 1999.
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A., Fernández-Novoa, L. Lombardi, V. A pharmacogenomic approach to Alzheimer disease. *Acta Neurol. Scand.* 2000 (in press)
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A., Franco, A., Fernández-Novoa, L., Caamaño, J., Valle-Inclán, F. Therapeutic effects of CDP-choline in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia: psychometric assessment and immune function. *Ann. Psychiat.*, 1992a; 3:233-245.
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A., Franco-Maside, A., Fernández-Novoa, L., Caamaño, J. Effect of CDP-choline on cognition and immune function in Alzheimer's disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1993a; 695:321-323.
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A., Franco-Maside, A., Fernández-Novoa, L., Caamaño, J. Influence of CDP-choline on cognition and interleukin-1b in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia: In: *Alzheimer's Disease and Related Disorders*. M. Nicolini, P.F. Zatta, B. Corain, Eds. *Advances in Biosciences Vol. 87*. Pergamon Press, great Britain, 1993b;347-348.
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A., Lombardi, V.M.R. Alzheimer's disease: Pharmacoeconomics, glutamate-induced neurodegeneration and preventive strategies. *Ann. Psychiatry* 1999a; 7:195-239.
- Cacabelos, R., Alvarez, X.A., Lombardi, V. et al. Pharmacological treatment of Alzheimer disease. From psychotropic drugs and cholinesterase inhibitors to pharmacogenomics. *Drugs Today*, 2000; 36:415-499.
- Cacabelos, R., Beyer, K., Lao, J.I., Mesa, M.D., Fernández-Novoa, L. Association of genetic risk factors and a novel mutation in the predicted TM2 domain of the presenilin 2 gene in late-onset AD. In: *Alzheimer's Disease and Related Disorders*. K. Iqbal, D.F. Swaab, B. Winblad, H.M. Wisniewski, Eds., Wiley, Chichester, 1999b;93-102..
- Cacabelos, R., Caamaño, J., Gómez, M.J., Fernández-Novoa, L., Franco-Maside, A., Alvarez, X.A. Therapeutic effects of CDP-choline in Alzheimer's disease. Cognition, brain mapping, cerebrovascular hemodynamics, and immune factors. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1996a; 777:399-403.
- Cacabelos, R., Caamaño, J., Gómez, M.J. et al. Treatment of Alzheimer's disease with CDP-choline: Effects on mental performance, brain electrical activity, cerebrovascular parameters, and cytokine production. *Ann. Psychiat.*, 1995; 5:295-315.
- Cacabelos, R., Franco-Maside, A., Alvarez, X.A. Influence of the somatotropinergic system on mental function and psychomotor activity: environmental factors, development, cognition, and neuropsychiatric disorders. In: *Human growth: Basic and clinical aspects*. M. Hernández, J. Argente, Eds. Elsevier, Holland 1992b;161-172.
- Cacabelos, R., Lao, J.I., Beyer, K., Alvarez, X.A., Franco-Maside, A. Genetic testing in Alzheimer's disease: APOE genotyping and etiopathogenic factors. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1996b; 18(Suppl. A):161-179.
- Cacabelos, R., Niigawa, H., Rodríguez-Armao, M.D., Gómez-Pan, A., Nishimura, T. Influence of somatostatin and growth hormone releasing factor on behavior. Clinical and therapeutic implications in neuropsychiatric disorders. *Horm. Res.*, 1988; 29:129-132.
- Cacabelos, R., Nordberg, A., Caamaño, J. Molecular strategies for the first generations of anti-dementia drugs (I). Tacrine and related disorders. *Drugs Today* 1994; 30:295-337.
- Cacabelos, R., Pérez del Tío, L., Sellers, A. Caregivers perception on dementia-associated social, economic and health problems: Socioeconomic study in the

- Spanish population. *Jap. J. Geriatr. Psychiat.*, 1998a; 9:133-139.
- Cacabelos, R., Rodríguez, B., Carrera, C., Beyer, K., Lao, J.I., Sellers, M.A. Behavioral changes associated with different apolipoprotein E genotypes in dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Dis.*, 1997; 11(Suppl. 4):S27-S34.
- Cacabelos, R., Rodríguez, B., Carrera, C., Caamaño, J., Beyer, K., Lao, J.I., Sellers, M.A. APOE-Related frequency of cognitive and noncognitive symptoms in dementia. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1996c; 18:693-706.
- Cacabelos, R., Takeda, M., Winblad, B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: Preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiat.*, 1999c; 14:3-47.
- Cacabelos, R., Winblad, B., Eikelenboom, P. Eds. Inflammation and neuroimmunotrophic activity in Alzheimer's disease. *Neurogerontology & Neurogeriatrics Vol. 2*, Prous Science, Barcelona, 1998b.
- Cameron, H.A., McKay, R.D.G. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nature Neurosci.*, 1999; 2:894-897.
- Chai, J., Du, C., Wu, J., Wang, X., Shi, Y. Structural and biochemical basis of apoptotic activation by Smac/DIABLO. *Nature* 2000; 406:855-862.
- Cheng, E.H.Y., Kirsch, D.G., Clem, R.J. et al. Conversion of Bcl-2 to a Bax-like death effector by caspases. *Science* 1997; 278:1966-1968.
- Chenn, A., Walsh, C.A. Cranking it up a Notch. *Science* 1999; 286:689-690.
- Corey-Bloom, J., Anand, R., Veach, J. A randomised trial evaluating the efficacy and safety of ENA-713, a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychopharmacol.*, 1998; 1:55-65.
- Dalvi, A., Ford, B. Antiparkinsonian agents. Clinically significant drug interactions and adverse effects, and their management. *CNS Drugs* 1998; 9:291-310.
- Davies, A.M. The Bcl-2 family of proteins, and the regulation of neuronal survival. *Trends Neurosci.*, 1995; 18:355-358.
- De la Torre, J.C., Hachinski, V. Eds. *Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease*. Ann. NY Acad. Sci., Vol. 826, 1997.
- Devanand, D.P., Marder, K., Michaels, K.S. et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiat.*, 1998; 155:1512-1520.
- Dorrell, S. Untangling Alzheimer's disease with beta-secretase inhibitors. *Drug Discovery Today* 2000; 5:316-317.
- Elias, M.F., Beiser, A., Wolf, P.A., Au, R., White, R.F., D'Agostino, R.B. The preclinical phase of Alzheimer disease. A 22-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch. Neurol.*, 2000; 57:808-813.
- Evans, W.E., Relling, M.V. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286:487-491.
- Fahn, S. Levodopa-induced neurotoxicity. Does it represent a problem for the treatment of Parkinson's disease? *CNS Drugs* 1997; 8:376-393.
- Fisher, A., Haring, R., Pittel, Z. et al. M1 muscarinic agonists: from treatment toward delaying progression of Alzheimer's disease. In: *Progress in Alzheimer's and Parkinson's diseases*. A. Fisher, I. Hanin, M. Yoshida, Eds. Plenum Press, New York, 1998;515-522.
- Fisher, A. Muscarinic receptor agonists in Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1999; 12:197-214.
- Flax, J.D., Aurora, S., Yang, C. Et al. Engraftable human neural stem cells respond to developmental cues, replace neurons, and express foreign genes. *Nature Biotech.*, 1998; 10:33-1039.
- Forette, F., Seux, M.L., Staesen, J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Sys-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352:1347-1351.
- Freeman, M.P., Stoll, A.L. Mood stabilizer combinations: A review of safety and efficacy. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155:12-21.
- Geddes, B.J., Harding, T.C., Lightman, S.L., Uney, J.B. Long-term gene therapy in the CNS: Reversal of hypothalamic diabetes insipidus in the Brattleboro rat by using an adenovirus expressing arginine vasopressin. *Nature Medicine* 1997; 3:1402-1404.
- Giacobini, E. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease therapy. Do they work? In: *Progress in Alzheimer's and Parkinson's diseases*. A. Fisher, I. Hanin, M. Yoshida, Eds. Plenum Press, New York, 1998;571-577.
- Giacobini, E. Alzheimer's disease: From the cholinergic hypothesis to cholinergic treatment. *Ann. Psychiatry* 1999; 7:187-193.
- Goedert, M., Crowther, R.A., Spillantini, M.G. Tau mutations cause frontotemporal dementias. *Neuron* 1998; 21:955-958.
- Goedert, M., Spillantini, M.G., Crowther, R.A. et al. Tau gene mutation in familial progressive subcortical gliosis. *Nature Medicine* 1999; 5:454-457.
- Gracon, S.I., Knapp, M.J., Berghoff, W.G. et al. Safety of tacrine: clinical trials. Treatment IND, and postmarketing experience. *Alzheimer Dis. Assoc. Dis.*, 1998; 12:93-101.
- Grad, B.R., Rozenzweig, R. The role of melatonin and serotonin in aging: update. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18:283-295.
- Green, D.R., Reed, J.C. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281:1309-1312.
- Greenough, W.T., Cohen, N.J., Juraska, J.M. New neurons in old brains: learning to survive. *Nature Neurosci.*, 1999; 2:203-205.
- Haass, C. Dead end for neurodegeneration? *Nature* 1999; 399:204-205.
- Haass, C., De Strooper, B. The presenilins in Alzheimer's disease-Proteolysis holds the key. *Science* 1999; 286:916-919.
- Ham, R.J. Clinical efficacy of donepezil hydrochloride in patients with Alzheimer's

- disease: Case studies. *Advances in Therapy*, 1997; 14:223-233.
- Hannun, Y.A. Obeid, L.M. Ceramide: an intracellular signal for apoptosis. *Trends Biochem. Sci.*, 1995; 20:73-77.
- Hardy, J., Gwinn-Hardy, K. Genetic classification of primary degenerative disease. *Science* 1998; 282:1075-1079.
- Harkany, T., Hortobagyi, T., Sasvari, M. et al. Neuroprotective approaches in experimental models of b-amyloid neurotoxicity: relevance to Alzheimer's disease. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 1999; 23:963-1008.
- Harrington, C.H., Colaco, C.A.L.S. Alzheimer's disease. A glycation connection. *Nature* 1994; 370:247-248
- Hengartner, M.O. Programme cell death in invertebrates. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 1996; 6:34-38.
- Hengartner, M.O., Ellis, R.E., Horvitz, H.R. *Caenorhabditis elegans* gene *ced-9* protects cells from programmed cell death. *Nature* 1992; 356:494-499.
- Herrschaft, H. Advances in the management of stroke. The role of piracetam. *CNS Drugs* 1998; 9(Suppl. 1):1-59.
- Himi, T., Ishizaki, Y., Murota, S. A caspase inhibitor blocks ischaemia-induced delayed neuronal death in the gerbil. *Eur. J. Neurosci.*, 1998; 10:777-781.
- Hofmann, K., Dixit, V.M. Ceramide in apoptosis- does it really matter? *Trends Biochem. Sci.*, 1998; 23:374-377.
- Hong, M., Zhukareva, V., Vogelsberg-Ragaglia, V. Et al. Mutation-specific functional impairments in distinct tau isoforms of hereditary FTDP-17.
- Horvitz, H.R. Genetic control of programme cell death in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Cancer Res.*, 1999; 59:1701-1706.
- Iqbal, K., Alonso, A., Gong, C.X. et al. Alzheimer neurofibrillary degeneration: a feasible and key target for therapeutics. In: *Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy*. Becker, R., Giacobini, E. Eds. Birkhäuser, Boston, 1996;31-36.
- Issa, A.M. Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research. *Trend Pharmacol. Sci.*, 2000; 21:247-252.
- Jacobson, M.D., Weil, M., Raff, M.C. Programme cell death in animal development. *Cell* 1997; 88:347-354.
- Jenner, P. Oxidative damage in neurodegenerative diseases. *Lancet* 1994; 344:796-798.
- Kalaria, R.N., Ince, P. Vascular factors in Alzheimer's disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, Vol. 903, 2000.
- Katona, C.L.E., Hunter, B.N., Bray, J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1998; 13:100-108.
- Kinosian, B.P., Stallard, E., Lee, J.H. et al. Predicting 10-year care requirements for older people with suspected Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2000; 48:631-638.
- Knapp, M.J., Knopman, D.S., Solomon, P.R. et al. A 30-week, randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271:985-991
- Knapp, M., Wilkinson, D., Wigglesworth, R. The economic consequences of Alzheimer's disease in the context of new drug developments. *Int. J. Geriatr. Psychiat.*, 1998; 13:531-534.
- Kopyov, O.V., Jaques, S., Eagle, K.S. Fetal transplantation for the treatment of neurodegenerative diseases. Current status and future potential. *CNS Drugs* 1998; 9:77-83.
- Kroemer, G., Zamzami, N., Susin, S.A. Mitochondrial control of apoptosis. *Immunol. Today* 1997; 18:44-51.
- Kurz, A. Managing treatment expectation in Alzheimer's disease. *Alzheimer Insights* 1998; 4:1-3.
- Lamb, B.T. Presenilins, amyloid-beta and Alzheimer's disease. *Nature Medicine* 1997; 3:28-29.
- Leys, D., Pasquier, F. Prevention of dementia: Sys-Eur trial. *Lancet* 1999; 353:236.
- Li, Y.M., Dickson, D.W. Enhanced binding of advanced glycation end products (AGE) by ApoE4 isoform links the mechanism of plaque deposition in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 1997; 226:155-158.
- Li, J.J., Surini, M., Catsicas, S., Kawashima, E., Bouras, C. Age-dependent accumulation of advanced glycosylation end products in human neurons. *Neurobiol. Aging* 1995; 16:69-76.
- Liggins, J., Furth, A.J. Role of protein-bound carbonyl groups in the formation of advanced glycation end products. *Biochem. Biophys. Acta* 1997; 1361:123-130.
- Linnik, M.D. Programmed cell death in cerebral ischemia. Therapeutic implications. *CNS Drugs* 1995; 3:239-244.
- Liu, B., Anderson, G., Mittmann, N., To, T., Axcell, T., Shear, N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998; 351:1303-1307.
- Lopez, A.D., Murray, C.C.J.L. The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Med.*, 1998; 4:1241-1243.
- Lucotte, G., Oddoze, C., Michel, B-F. Apolipoprotein E genotype allele e4 and response to tacrine in Alzheimer's disease. *Alzheimer Res.*, 1996; 2:101-102.
- Lupas, A., Flanagan, J.M., Tamura, T., Baumeister, W. Self-compartmentalizing proteases. *Trends Biochem. Sci.*, 1997; 22:399-404.
- Madsen, A.L., Keiding, N., Karle, A., Esbjerg, S., Hemmingsen, R. Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness. *Lancet* 1998; 352:784-785.
- Markesbery, W.R. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic. Biol. Med.*, 1997; 23:134-147.

- Martin, J.B. Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *New Engl. J. Med.*, 1999; 340:1970-1980.
- Marzo, I., Brenner, C., Zamzani, N. Et al. Bax and adenine nucleotide translocator cooperate in the mitochondrial control of apoptosis. *Science* 1998; 281:2027-2031.
- Mattson, M.P. Modification of ion homeostasis by lipid peroxidation: roles in neuronal degeneration and adaptive plasticity. *Trends Neurosci.*, 1998; 21:53-57.
- Mattson, M.P., Guo, Q. The presenilins. *Neuroscientist* 1999; 5:112-124.
- Mayeux, R., Sano, M. Treatment of Alzheimer's disease. *N.Engl.J.Med.*, 1999; 341:1670-1679.
- McClellan, K.J., Benfield, P. Eptastigmine. *CNS Drugs* 1998; 9:69-75.
- McKee, M., Jacobson, B. Public health in Europe. *Lancet* 2000; 356:665-670.
- Millet, B., Bayle, F.-J., Olié, J-P. Prospects for anxiolytic therapy: a reflection from different viewpoints. *Drug Discov. Today* 1998; 3:471-479.
- Morimoto, R.I., Santoro, M.G. Stress-inducible responses and heat-shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nature Biotech.*, 1998; 16: 833-838.
- Morris, M.C., Beckett, L.A., Scherr, P.A. et al. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Dis.*, 1998; 12:121-126.
- Morris, J.C., Cyrus, P.A., Orazem, J. et al. Mefenitrate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:1222-1230.
- Mulnar, R.A., Cotman, C.W., Kawas, C. et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:1007-1015.
- Murayama, O., Murayama, M., Honda, T., Sun, X., Nihonmatsu, N., Takashima, A. Twenty-nine missense mutations linked with familial Alzheimer's disease alter the processing of presenilin 1. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 1999; 23:905-913.
- Murphy, M.F., Hardiman, S.T., Nash, R.J. et al. Evaluation of HP-029 (velnacrine maleate) in Alzheimer's disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1991; 640:253-262.
- Nicholson, D.W. ICE/CED3-like proteases as therapeutic targets for the control of inappropriate apoptosis. *Nature Biotech.*, 1996; 14:297-301.
- Nicholson, D.W., Thornberry, N.A. Caspases: killer proteins. *Trends Biochem. Sci.*, 1997; 22:299-306.
- Noble, S., Wagstaff, A.J. Propentofylline. *CNS Drugs* 1997; 8:257-264.
- Oddoze, C., Michel, B.F., Berthene, P., Clavel, C., Lucotte, G. Apolipoprotein E-4 allele predicts a positive response to tacrine in Alzheimer's disease. *Alzheimer Report* 1998; 1:13-16.
- Pahor, M., Guralnik, J.M., Ferrucci, L. et al. Calcium channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* 1996; 348:493-497.
- Pollen, D.A. Hanna's Heirs. The quest for the genetic origin of Alzheimer's disease. Oxford University Press, New York, 1993.
- Pollman, M.J., Hall, J.L., Mann, M.J., Zhang, L., Gibbons, G.H. Inhibition of neointimal cell bcl-x expression induces apoptosis and regression of vascular disease. *Nature Medicine* 1998; 4:222-227.
- Pollock, B.G., Mulsant, B.H., Nebes, R. Et al. Serum anticholinergic activity in elderly depressed patients treated with paroxetine or nortriptyline. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155:1110-1112.
- Price, D.L., Sisodia, S.S., Borchelt, D.R. Genetic neurodegenerative diseases: The human illness and transgenic models. *Science* 1998; 282:1079-1083.
- Prihar, G., Verkniemi, A., Pérez-Tur, J., Crook, R. Et al. Alzheimer disease PS-1 exon 9 deletion defined. *Nature Medicine* 1999; 5:1090.
- Pronk, G.J., Pamer, K., Amiri, P., Williams, L.T. Requirement of an ICE-like protease for induction of apoptosis and ceramide generation by REAPER. *Science* 1996; 271:808-810.
- Reed, J.C. Double identity for proteins of the Bcl-2 family. *Nature* 1997; 387:773-776.
- Rocca, W.A., Amaducci, L. Epidemiology of Alzheimer's disease. En: *Neuroepidemiology: A Tribute to Bruce Schoenberg*. CRC, Boca Raton, 1991;55-96.
- Rogers, S.L., Farlow, M.R., Doody, R.S., Mohs, R., Friedhoff, L.T. and the Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:136-145.
- Roses, A.D. Alzheimer diseases: A model of gene mutations and susceptibility polymorphisms for complex psychiatric diseases. *Am. J. Med. Genet.*, 1998; 81:49-57.
- Roses, A.D. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 2000; 355:1358-1361.
- Roy, M., Sapolsky, R. Neuronal apoptosis in acute necrotic insults: why is this subject such a mess? *Trends Neurosci.*, 1999; 22:419-422.
- Russell, D.S., Widnell, K.L., Nestler, E.J. Antisense oligonucleotides: new tools for the study of brain function. *Neuroscientist* 1996; 2:79-82.
- Sack, R.L., Lewy, A.J., Hughes, R.J., McArthur, A.J., Blood, M.L. Melatonin as a chronobiotic drug. *Drug News Perspectives* 1996; 9:325-332.
- Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R., et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *New Engl. J. Med.*, 1997; 336:1216-1222.
- Schachter, A.S., Davis, K.L. Guidelines for the appropriate use of cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1999; 11:281-288.
- Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W. et al. Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400:173-177.
- Schenk, D.B., Seubert, P., Lieberburg, I., Wallace, J. Beta-peptide immunization. A possible

- new treatment for Alzheimer disease. Arch. Neurol., 2000; 57:934-936.
- Scheper, W., Annaert, W., Cupers, P., Saftig, P., De Strooper, B. Function and dysfunction of the presenilins. Alzheimer Report 1999; 2:73-81.
- Schierle, G.S., Hansson, O., Leist, M., Nicotera, P., Widner, H., Brundin, P. Caspase inhibition reduces apoptosis and increases survival of nigral transplants. Nature Medicine 1999; 5:97-100.
- Schneider, L., Olin, J.T. Efficacy of acute treatment for geriatric depression. Intern. Psychogeriatr., 1995; 7(Suppl.):7-25.
- Schwartz, L.M., Milligan, C.E. Cold thoughts of death: the role of ICE proteases in neuronal cell death. Trends Neurosci., 1996; 19:555-562.
- Schwartz, L.M., Osborne, B.A. Programmed cell death, apoptosis and killer genes. Immunol. Today 1993; 14:582-590.
- Siddiqui, M.F., Levey, A.I. Cholinergic therapies in Alzheimer's disease. Drugs Future 1999; 24:417-424.
- Slotten, H.A., Krekling, S. Does melatonin have an effect on cognitive performance? Psychoneuroendocrinology 1996; 21:673-680.
- Snyder, E.Y. Neural stem-like cells: developmental lessons with therapeutic potential. Neuroscientist 1998; 4:408-425.
- Sobow, T.M., Kloszewska, I., Karlinska, I. Addition of vitamin E to donepezil as a treatment for Alzheimer's disease. Alzheimer Report 1999; 2:143-146.
- Soto, C. Amyloid disrupting drugs. Potential in the treatment of Alzheimer's disease. CNS Drugs 1999; 12:347-356.
- Soto, C., Sigurdsson, E.M., Morelli, L., Kumar, B.A., Castaño, E.M., Grangioni, B. b-Sheet breaker peptides inhibit fibrillogenesis in a rat brain model of amyloidosis: Implications for Alzheimer's therapy. Nature Medicine 1998; 4:822-826.
- Spillantini, M.G., Goedert, M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. Trends Neurosci., 1998; 21:428-433.
- Steller, H. Mechanisms and genes of cellular suicide. Science 1995; 267:1445-1449.
- Sramek, J.J., Anand, R., Wardle, T.S. et al. Safety/ tolerability trial of SDZ-ENA-713 in patients with probable Alzheimer's disease. Life Sci., 1996; 58:1201-1207.
- Sramek, J.J., Cutler, N.R. Recent developments in the drug treatment of Alzheimer's disease. Drugs Aging 1999; 14:359-373.
- Sramek, J.J., Hourani, J., Jhee, S.S. et al. NXX-066 in patients with Alzheimer's disease: a bridging study. Life Sci., 1999; 64:1215-1221.
- Stoppe, G., Brandt, C.A., Staedt, J.H. Behavioural problems associated with dementia. The role of newer antipsychotics. Drugs Aging 1999; 14:41-54.
- Sweet, R.A., Pollock, B.G. Newer Atypical antipsychotics. Drugs Aging 1998; 12:115-128.
- Summers, W.K., Viesselman, J.O., Marsh, G.M., Candelora, K. Use of THA in treatment of Alzheimer-like dementia: Pilot study in twelve patients. Biol. Psychiatry 1981; 16:145-153.
- Sutton, K.G., McRoy, J.E., Guthrie, H., Murphy, T.H., Snutch, T.P. P/Q-type calcium channels mediate the activity-dependent feedback of syntaxin-1a. Nature 1999; 401:800-804.
- Tang, X.C., Han, Y.F. Pharmacological profile of Huperzine A, a novel acetylcholinesterase inhibitor from Chinese herb. CNS Drug Rev., 1999; 5:281-300.
- Tang, X.C., He, X.C., Bai, D.L. Huperzine A: A novel acetylcholinesterase inhibitor. Drugs Future 1999; 24:647-663.
- Taylor, M.F., Wiederholt, K., Sverdrup, F. Antisense oligonucleotides: a systematic high-throughput approach to target validation and gene function determination. Drug Discovery Today 1999; 4:562-567.
- Taylor, J.K., Zhang, Q.Q., Wyatt, J.R., Dean, N.M. Induction of endogenous Bcl-xS through the control of Bcl-x pre-mRNA splicing by antisense oligonucleotides. Nature Biotech., 1999; 17:1097-1104.
- Tanzi, R.E. Caspases land on APP: One small step for apoptosis, one giant leap for amyloidosis? Nature Neurosci., 1999; 2:585-586.
- Thal, L.J., Carta, A., Doody, R. et al. Prevention protocols for Alzheimer disease. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. Alzheimer Dis. Assoc. Dis., 1997; 11(Suppl. 3):46-49.
- Thapa, P.B., Gideon, P., Cost, T.W., Milam, A.B., Ray, W.A. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. N. Engl. J. Med., 1998; 339:875-882.
- Thome, J., Rösler, M., Johr, M., Sakai, N., Riederer, P., Münch, G. Advanced glycation end product (AGE) inhibition as a possible pharmacotherapeutic strategy in the treatment of Alzheimer's disease. Drugs Future 1999; 24:411-416.
- Thompson, C.B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 1995; 267:1456-1462.
- Thornberry, N.A., Lazebnik, Y. Caspases: Enemies within. Science 1998; 281:1312-1316.
- Tuszynski, M.H. Gene therapy: Applications to the neurosciences and to neurological diseases. Neuroscientist 1998; 4:398-407.
- Vane, J.R., Bakhle, Y.S., Botting, R.M. Cyclooxygenase 1 and 2. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1998; 38:97-120.
- Varshavsky, A. The ubiquitin system. Trends Biochem. Sci., 1997; 22:383-387.
- Villa, P., Kaufmann, S.H., Earnshaw, W.C. Caspases and caspase inhibitors. Trends Biochem. Sci., 1997; 22:388-393.
- Vitek, M.P., Bhattacharya, K., Glendening, J. Et al. Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer's disease. Proc. Natl. Acad. Sci., USA 1994; 91:4766-4770.
- Vlassara, H., Brownlee, M., Cerami, A. High-affinity receptor-mediated uptake and degradation of glucose-modified proteins: A potential mechanism for the removal of senescent macromolecules. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985; 82:5588-5592.
- Vlassara, H., Bucala, R., Striker, L. Pathogenic effects of advanced glycosylation: Biochemical, biologic, and clinical

- implications for diabetes and aging. *Lab. Invest.*, 1994; 70:138-151.
- Vogel, G. Tau protein mutations confirmed as neuron killers. *Science* 1998; 280:1524-1525.
- Weijer, C., Goldsand, G., Emanuel, E.J. Protecting communities in research: current guidelines and limits of extrapolation. *Nature Genetics* 1999; 23:275-280.
- White, K., Grether, M.E., Abrams, J.M., Young, L., Farrell, K., Steller, H. Genetic control of programmed cell death in *Drosophila*. *Science* 1994; 264:677-683.
- Wilcock, G., Wilkinson, D. Galanthamine hydrobromide: interim results of a group of comparative, placebo-controlled study of efficacy and safety in patients with a diagnosis of senile dementia of the Alzheimer type. In: *Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics*. K. Iqbal, B. Winblad, Nishimura, T., Takeda, M., Wisniewski, H.M. Eds., Wiley, Chichester, 1997;661-664.
- Wimo, A., Jönsson, B., Karlsson, G., Winblad, B. Eds. *Health economics of dementia*. Wiley, Chichester, 1998.
- Windisch, M., Gschanes, A., Hutter-Paier, B. Neurotrophic activities and therapeutic experience with a brain derived peptide preparation. *J. Neural Transm.*, 1998; Supp. 53:289-298.
- Windisch, M., Hutter-Paier, B., Gschanes, A. The usefulness of neurotrophic factors for treatment of Alzheimer's disease. *Ann. Psychiat.*, 1999; 7:171-186.
- Wolfe, M.S., Xia, W., Ostaszewski, B.L., Diehl, T.S., Kimberly, W.T., Selkoe, D.J. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and γ -secretase activity. *Nature* 1999; 398:513-517.
- Wolozin, B., Behl, C. Mechanisms of neurodegenerative disorders. Part 1: Protein aggregates. *Arch. Neurol.*, 2000a; 57:793-796.
- Wolozin, B., Behl, C. Mechanisms of neurodegenerative disorders. Part 2: Control of Cell Death. *Arch. Neurol.*, 2000b;57:801-804.
- Wonnacott, S., Marks, M.J. Nicotine: not just for cigarettes anymore. *Drug Discovery Today* 1999; 4:490-492.
- Wong, I.C.K., Tavernor, S.J., Tavernor, R.M.E. Psychiatric adverse effects of anticonvulsant drugs. Incidence and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1997; 8:492-509.
- Yan, S.D., Chen, X., Fu, J. et al. RAGE and amyloid- β peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996; 382:685-691.
- Zhang, Z., Hartmann, H., Do, V.M. et al. Destabilization of β -catenin by mutations in presenilin-1 potentiates neuronal apoptosis. *Nature* 1998; 395:698-702.
- ZumBrunnen, T.L., Jann, M.W. Drug interactions with antipsychotic agents. Incidence and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1998; 9:381-401.