

Es realmente difusa la barrera entre la revisión de la investigación de frontera de un tema especializado y una contribución para la actualización docente. Esta sección recoge artículos de revisión adecuados para la enseñanza.

# Enfermedad de Alzheimer y melatonina

María del Refugio Irala-Reyes, Gustavo Lozano-Bernal y Elia Brosla Naranjo-Rodríguez\*

## Abstract (*Melatonin and Alzheimer's Disease*)

Alzheimer's Disease (AD) is an irreversible disease that damaged the brain causing deterioration of the cognitive functions. Therefore, the patient depends on a carer at all times, this deterioration does not comprise of the normal aging, it is not contagious and only 5% of the cases are hereditary. Different options have been proposed for its treatment, such as the use of antioxidants (AOXs), which include melatonin (MEL), an endogenous hormone that plays an important role as AOX in the brain and whose concentrations in patients with AD are diminished. Therefore, the objective of this work is to make a review the current knowledge of AD and update the information from the investigations made with MEL as a possible therapeutic agent.

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) descrita en 1906 por el Dr. Alois Alzheimer, es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida gradual de las neuronas colinérgicas, principalmente las del hipocampo (centro de la memoria y el aprendizaje). Se clasifica en dos tipos: 1) la EA familiar y 2) la EA esporádica, ambas subdivididas en: EA de aparición temprana, antes de los 65 años, y EA de aparición tardía después de los 65 años (Pérez-Trullen, 1996, citado por Guimerá y cols., 2002).

Clínicamente, la EA se caracteriza por la pérdida progresiva e irreversible de las funciones cognitivas y conforme avanza la enfermedad se observan las siguientes fases (DSM-IV, 1997; Morris y cols., 1989):

*Fase I:* Corresponde a los primeros síntomas de la enfermedad que son: trastornos de la memoria reciente y de fijación, empobrecimiento del lenguaje con tendencia a la reiteración, episodios esporádicos de desorientación, tanto temporal como espacial, dificultad para organizar ideas y tomar decisiones. Hay apatía con aparición de cuadros depresivos y en ocasiones aparecen ideas delirantes o paranoicas. Este proceso dura entre uno y tres años.

*Fase II:* Se manifiesta por desorientación espacio-temporal, deterioro notable de la memoria (reciente y remota), alteración del lenguaje, agnosias (olvido de la fisonomía de las personas), apraxias ideomotoras y conductuales (incoordinación al realizar actos a partir de una orden o pensamiento), por lo que empiezan a ser erráticas las actividades cotidianas. La actividad motora disminuye, hay inquietud psicomotora o vagabundeo. Los cuadros depresivos y las ideas delirantes continúan, así como la tendencia a la indiferencia afectiva y al retraimiento, provocando cambios del ciclo vigilia-sueño. Esta fase puede durar de dos a ocho años.

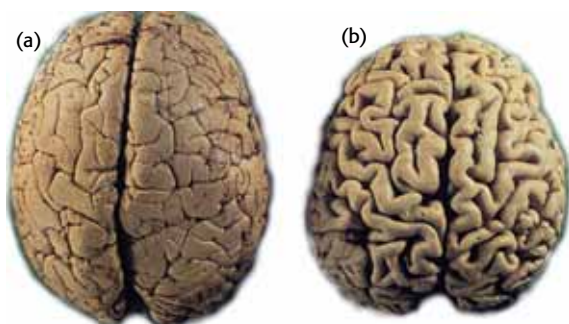
*Fase III:* Se presenta una marcada deficiencia intelectual, grandes dificultades apráxicas, agnósticas, lenguaje alterado, reflejos primitivos y ocasionalmente convulsiones. La pérdida de memoria y la desorientación son prácticamente completas. Hay alteración en la deglución, la dependencia funcional llega a ser absoluta, el paciente tiende a la inmovilidad, con cuerpo flexionado y se presenta relajación de esfínteres. Esta fase dura dos a cuatro años, posteriormente sobreviene la muerte.

Por otro lado, el diagnóstico definitivo de la EA sólo puede realizarse post-mortem y se basa en estudios macro y microscópicos del cerebro, las alteraciones macroscópicas de un cerebro íntegro se tipifican por atrofia generalmente simétrica y difusa en los giros (singular anterior, temporal superior, temporal medio y frontal medio) y se caracteriza por la disminución del espesor de las circunvoluciones, el aumento de la profundidad de los surcos, la dilatación del sistema ventricular, disminución del peso y volumen cerebrales como se observa en las figuras 1(a) y 1(b). En cortes histológicos se revela un adel-

\* Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. Departamento de Farmacia. Laboratorio de Neurofarmacología. Edificio A. Lab. 1/E. Anexo. México, D.F. 04510. México.

Correo electrónico: eliab@servidor.unam.mx; miralar2000@yahoo.com.mx;

Recibido: 2 de agosto de 2006; aceptado: 1 de febrero de 2007.



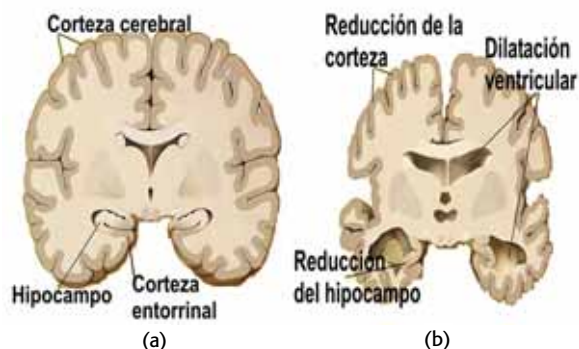
**Figuras 1.** (a) Comparación entre un cerebro normal y (b) un cerebro con atrofia por EA (Beteta, 2004).

gazamiento de la lámina cortical y una dilatación ventricular simétrica (figuras 2(a) y 2(b)) (Guimerá y cols., 2002).

Microscópicamente, las lesiones representativas en la EA son las placas neuríticas (PNs, figura 3) y la degeneración neurofibrilar (DNF). Las PNs predominan en la corteza, hipocampo, tálamo y en todas las capas corticales del cerebelo. La DNF afecta selectivamente hipocampo, núcleo de Meynert, corteza y amígdala; sin embargo, puede afectar otras regiones corticales y subcorticales (núcleos septales, locus Níger, locus coeruleus). La especificidad de la DNF es relativa, esto es debido a que en la senectud es común encontrar DNF en el área CA1 del hipocampo y en el núcleo amigdalino (Guimerá y cols., 2002).

Estas lesiones son consecuencia del depósito anormal de proteínas neurotóxicas en el cerebro y se clasifican en las siguientes categorías:

**Primer categoría:** Lesiones que involucran al péptido  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A), este deriva de la proteína precursora del  $\beta$ A, APP (por sus siglas en inglés), que se encuentra en células normales. El  $\beta$ A encontrado en las PNs de pacientes con EA es el producto del procesamiento anormal de la APP por diversas secretasas. El  $\beta$ A relacionado con la EA, es un péptido de 40-42



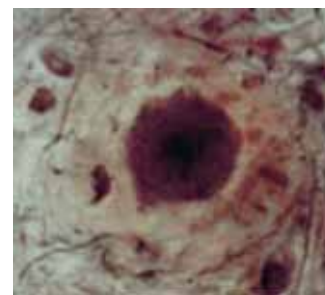
**Figuras 2.** (a): Comparación de un corte histológico de un cerebro normal y (b) de un cerebro con EA (Tomado de "Alzheimer Disease: Unravelling the Mystery". National Institute on Aging Alzheimer's Disease Education and Referral Center (ADEAR). 2003).

aminoácidos (aa) (Van Oijen, 2006), con peso molecular aproximado de 4200 Da, los oligómeros más relacionados a esta enfermedad, son capaces de polimerizarse y adquirir una configuración de hoja  $\beta$ -plegada para dar origen a las fibrillas amiloideas precursoras de las PNs (Walsh y cols., 2002b).

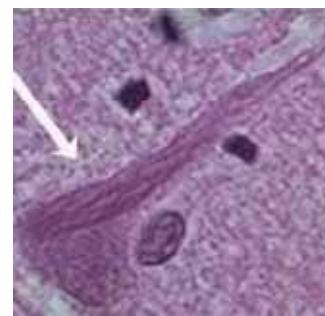
**Segunda categoría:** En esta categoría se encuentran los ovillos de neurofibrillas (figura 4) formados por proteínas tau ( $\tau$ ) asociadas a microtúbulos, MAPTs (por sus siglas en inglés). En el cerebro humano, la proteína  $\tau$  se presenta en seis isoformas de 352 a 441 residuos de aa provenientes de la expresión de un único gen  $\tau$  localizado en el brazo largo del cromosoma 17q21.1. La función de la proteína  $\tau$  es promover y estabilizar la polimerización y el ensamble de la tubulina para la formación de microtúbulos, los cuales son importantes en el transporte de nutrientes a través de las neuronas. La proteína  $\tau$  es un blanco de fosforilación, esto permite la movilidad de la misma dentro de los axones neuronales (Ávila, 2002). En la EA se produce un fenómeno de hiperfosforilación de la proteína  $\tau$  que es el responsable de la formación de los MAPTs (Andorfer y cols., 2003).

Una de las preocupaciones de los científicos al estudiar la EA es conocer su origen, por lo tanto se han planteado diversas teorías para poder explicarlo.

Como mencionamos inicialmente, las neuronas más afectadas en la EA son las colinérgicas, cuyo neurotransmisor (NT) es la acetilcolina (ACh), sintetizada y secretada con la intervención de la enzima colina acetiltransferasa (ChAT).



**Figura 3.** Microfotografía de una placa neurítica redonda (al centro) teñida con rojo congo (Guimerá y cols., 2002).



**Figura 4.** Microfotografía de una neurona dañada (DNF), la flecha señala el ovillo de neurofibrillas (Guimerá y cols., 2002).

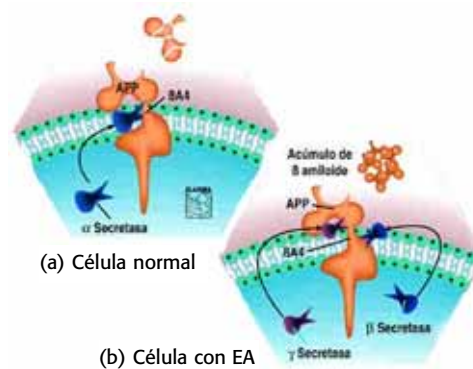
Cuando ésta última disminuye, disminuye la concentración de ACh induciendo trastornos de la memoria y otras funciones cognitivas; esto generó la “Teoría Colinérgica”, considerando que la recuperación de los niveles de ACh y ChAT disminuirían los síntomas de la enfermedad. La mayor fuente de ChAT es el núcleo de Meynert, una de las primeras zonas que se alteran en la EA (Bollery Forette, 1989). En las zonas afectadas se han observado variaciones dependientes del tipo de receptores colinérgicos (Muscarínicos: M1, M2, M3, M4 y Nicotínicos); así, mientras que el M1 no parece presentar alteraciones, el M2 está disminuido (Felder y cols., 2000) al igual que los nicotínicos (Burghaus y cols., 2000).

Otra opción es la “Teoría de las moléculas morforegulatoras” o “Teoría de los mecanismos adaptativos y/o de plasticidad cerebrales” donde se propone que sustancias denominadas *factores de crecimiento* (NTs reguladores, IGF, NGF) que actúan ya sea en procesos de crecimiento, adaptación o recuperación de neuronas están disminuidos mientras que aumentan o aparecen *factores de envejecimiento* que disparan los procesos de muerte celular tanto programados como apoptóticos (interleucinas, interferones) (Roses, 2001; Forero y cols., 2006; Ziv y cols., 2006).

Otra teoría, relacionada con la acumulación de proteínas neurotóxicas, es la “Teoría de la cascada beta-amiloide” donde se establece que el proceso neurodegenerativo se debe al procesamiento anormal de la APP una proteína presente en dendritas, cuerpos celulares y axones neuronales y cuya función aún se desconoce, pero se sabe que se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso, se glicosida en el aparato de Golgi y puede ser metabolizada por dos vías diferentes (Kowalska, 2004):

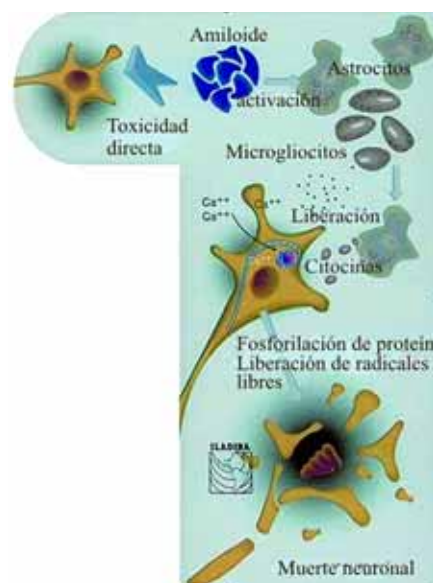
1) la vía no amiloidogénica, donde la enzima peptidasa  $\alpha$ -secretasa junto con la  $\gamma$ -secretasa se encargan del metabolismo normal de la APP por medio del cual, no se produce  $\beta$ A asociada a PNs, sin embargo, algunas alteraciones en el funcionamiento de la  $\alpha$ -secretasa pueden generar fragmentos amiloidogénicos como los que normalmente se encuentran en las placas de pacientes con EA; o bien, por 2) la vía amiloidogénica, en la cual las enzimas  $\beta$ -secretasa (BACE) y  $\gamma$ -secretasa, generan fragmentos amiloidogénicos (figura 5).

El  $\beta$ A, asociado a PNs, es capaz de interactuar directamente con las neuronas a través de moléculas receptoras, por ejemplo RAGE (Receptor a productos finales de glicosidación avanzada, por sus siglas en inglés) y LRP (Receptor a lipoproteínas de baja



**Figura 5.** En (a) se observa la acción de la  $\alpha$ -secretasa que no produce  $\beta$ A 42,43 aa. En (b) se presentan las secretasas  $\beta$  y  $\gamma$  que favorecen la formación de  $\beta$ A 42,43 aa (Tomado de “Hacia una Mejor Comprensión de la Enfermedad de Alzheimer” Art. de fondo, *ILADIBA XI*(3): 48-50, 1997).

densidad, por sus siglas en inglés), induciendo lipo-peroxidación, en particular a nivel de ácidos grasos insaturados, proceso que normalmente es prevenido por sustancias con actividad antioxidante (Deane y cols., 2004); el resultado puede ser la muerte de la neurona o disfunción neuronal. Asimismo, se ha observado que la interacción del  $\beta$ A con el receptor RAGE presente en el tejido de la microglía estimula la activación y/o la transformación a célula macrofágica (Von Bernhardi y Eugeni, 2004); estos macrófagos activados son capaces de liberar tanto exci-



**Figura 6.** Daño neuronal causado por  $\beta$ A. (Tomado de “Hacia una mejor comprensión de la enfermedad de Alzheimer” Art. de fondo, *ILADIBA XI* (5): 48-50, 1997).

totoxinas (ácido glutámico, ácido quinolénico) como radicales libres (iones hidroxilo, iones peroxilo) (figura 6).

Por otro lado, existe evidencia de que varias moléculas de  $\beta$ A forman estructuras tipo “poro”, teniendo actividad como canales iónicos en la membrana celular, lo cual conduce a una sobrecarga de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), que constituye el denominador común de la fisiopatología amiloidogénica celular (Quist y cols., 2005). Asimismo, el  $\beta$ A reduce la transmisión glutamatérgica e inhibe la plasticidad sináptica, aunque los mecanismos subyacentes se desconocen (Snyder y cols., 2005).

Por último, la “Teoría de la degeneración del citoesqueleto”, propone que los cambios sufridos por el citoesqueleto con la edad, son la causa principal de la neurodegeneración. A este respecto se sabe que la proteína  $\tau$  hiperfosforilada tiene una estructura que impide el ensamble correcto de los microtúbulos, lo que conduce a la muerte neuronal (Andorfer y cols., 2003); ambas formas de proteína  $\tau$ , normal y anormal, son fosforiladas prácticamente en los mismos sitios, lo que sugiere que la fosforilación anormal encontrada en los MAPTs es el resultado de una falla en la fosfatasa encargada de la eliminación de los grupos fosfato, y que es indispensable para que la proteína funcione adecuadamente (Ávila, 2004). Esta fosfatasa parece no estar presente en las células de los pacientes con EA dando como resultados que se formen los polímeros filamentosos insolubles encontrados en los MAPTs (Ferrer y cols., 2005).

Otro de los aspectos estudiados se refiere a las alteraciones genéticas que, en pacientes con formas hereditarias de EA (2-5% de casos totales de EA), se

observan mutaciones en cualquiera de los siguientes genes: APP, presenilina-1 (PSEN1) y/o presenilina-2 (PSEN2) (Helisalmi, 1998 citado por Guimerá; Nunan y Small, 2000). Además, se ha asociado al gen que codifica para la Apolipoproteína E (APOE) con un gran porcentaje de casos de EA de aparición tardía por lo que es considerado como factor de riesgo para ésta enfermedad (Irizarry y cols., 2004) (cuadro 1 con datos tomados de [www.gdg.org](http://www.gdg.org) y [www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)).

La APP es precursora de todos los fragmentos amiloides, incluidos los involucrados en la EA, estos últimos a causa de mutaciones localizadas cerca del sitio  $\beta$ A, las cuales alteran su procesamiento proteolítico y conducen a la formación de PNs (cuadro 1) (Nunan y Small, 2000).

Los genes PSEN1 y PSEN2, anteriormente conocidos como S182 y STM2 respectivamente, son la causa más importante de la EA familiar y codifican para proteínas transmembranales que intervienen en el procesamiento de la APP. Recientemente se han detectado mutaciones sin sentido en ambos genes (cuadro 1), las cuales aumentan selectivamente la producción de tipos específicos de  $\beta$ A; algunas de éstas se pueden depositar en PNs en la EA (Forero y cols., 2006) y en el síndrome de Down (Guimerá y cols., 2002).

Por otra parte, el gen APOE, especialmente la variante alélica  $\epsilon 4$  APOE-4 que, en homocigotos, se asoció con la aparición de EA a los 80 años de edad en 42 familias estudiadas, es considerado factor de riesgo (Saunders y cols., 2000).

También, se ha comprobado que el estrés oxidativo se relaciona con la acción neurotóxica del  $\beta$ A y que elementos como el hierro, el aluminio, el cobre y el zinc aumentan el daño neuronal producido por radicales libres, especialmente por el incremento de la peroxidación lipídica. Estudios epidemiológicos sobre el efecto de estos elementos no han mostrado ninguna relación por sí solos con la EA; sin embargo, en conjunto parecen desempeñar un papel en la neuropatogénesis de la EA ya que se relacionan con el  $\beta$ A, acelerando su agregación (House y cols., 2004).

Con base en esta información se ha desarrollado el protocolo de diagnóstico que es de tipo presuntivo y sólo puede ser confirmado post-mortem: 1) Historia clínica, 2) Examen neuropsicológico, 3) Estudios de neuroimagen, 4) Marcadores biológicos y 5) Lesiones histopatológicas post-mortem (Morris y cols., 1989; Mirra y cols., 1991).

Cuanto mayor sea el número de pruebas utiliza-

**Cuadro 1.** Genes asociados a la EA.

| Gen           | Cromosoma | Producto del gen                                    | Mutaciones relacionadas con EA     | Incidencia/edad                          |
|---------------|-----------|---|------------------------------------|--|
| APP           | 21q21.2   | Proteína precursora del $\beta$ A                   | 25 EA familiar                     | 10-15% casos familiares<br>50 años       |
| PSEN-1 (S128) | 14q24.3   | Siete dominios transmembranales                     | 147 EA familiar<br>2 EA esporádica | 20-70% casos familiares<br>40-50 años    |
| PSEN-2 (STM2) | 1q31-q42  | Siete dominios transmembranales $\gamma$ -secretasa | 11 EA familiar<br>1 EA esporádica  | 0.5% casos familiares<br>40-50 años      |
| APO E         | 19q13.2   | Apolipoproteína E                                   | —                                  | 40-50% aparición tardía<br>65 años o más |

das en la detección, mayor será la confiabilidad del diagnóstico. No obstante, no merece la pena utilizar gran número de ellas puesto que el costo es elevado en relación con los beneficios obtenidos. Actualmente, el diagnóstico se produce cuando ya han comenzado las manifestaciones de la enfermedad y, hasta el momento, no hay tratamiento alguno que impida su aparición y desarrollo naturales, sólo es posible retrasarlos. Por ello, es importante contar con el tratamiento adecuado a cada una de las diversas patologías implicadas en cada fase.

Desde 1950, varios trabajos señalaron la existencia de una involución del sistema colinérgico en las alteraciones cognoscitivas, además estudios anatomopatológicos, pusieron de manifiesto una involución de los núcleos colinérgicos del cerebro basal anterior en los cerebros de pacientes con EA. Por ello, se realizó la búsqueda de fármacos colinérgicos para el tratamiento de ésta y otras demencias (Boller y Forette, 1989).

Los fármacos colinérgicos se clasifican de la siguiente manera:

- i. Precursores de la ACh tienen poca utilidad y se prescriben a pacientes con fases avanzadas de EA (Felder y cols., 2000),
- ii. Inhibidores de la AChE útiles para pacientes con EA de aparición tardía (Larner, 2002),
- iii. Agonistas colinérgicos post-sinápticos:
  - a) *Muscarínicos*: los más utilizados son los dirigidos a receptores M1, M3 y M4 (Clader y Wang, 2005),
  - b) *Nicotínicos*: que además, parecen tener un efecto neuroprotector por estimulación de la producción de factores de crecimiento y la disminución de muerte neuronal (Liu y Zhao, 2004).

Asimismo, parece que la nicotina y algunos metabolitos (cotinina) poseen potencial de carácter terapéutico para el tratamiento de la EA. El hecho de que los fumadores, aun con un historial de demencia familiar, desarrollen menos la EA que los testigos no fumadores lo demuestra. Se ha encontrado que la nicotina inhibe la agregación de  $\beta$ A que dan lugar a las estructuras laminares que se presentan en la formación amiloide de la EA (Liu y Zhao, 2004).

Además de los fármacos colinérgicos, el tratamiento de la EA se apoya utilizando otros fármacos, entre ellos: 1) inhibidores de la acetilcolinesterasa (tacrina, donezepil), 2) ampakinas, 3) antagonistas de los receptores tipo NMDA a glutamato, 4) antiinfla-

matorios (predipsona, ibuprofeno), 5) antioxidantes (vitaminas C y E), 6) hormonas (estrógenos conjugados), 7) factores de crecimiento (NGF y IGF), 8) bloqueadores de los canales de calcio y 9) hipocolesterolemiantes (Larner, 2002).

Actualmente se siguen efectuando ensayos clínicos de varios fármacos que pudiesen prevenir o retrasar la aparición de los síntomas de la enfermedad y, aunque, es corto el tiempo para visualizar resultados, parece ser que algunos de ellos pueden retrasar hasta en 10 años la aparición de los síntomas, lo que reduciría de manera importante la incidencia de la forma tardía de la enfermedad (Larner, 2002).

Respecto a los cuidados que requieren los pacientes con EA, la dieta es un punto muy importante, ya que en algunos estudios de población se ha observado una asociación entre una dieta baja en grasas y una menor incidencia de la enfermedad. En general, deben evitarse las grasas saturadas de origen animal y deben favorecerse otras grasas como los ácidos omega-3, que son esenciales para el desarrollo del sistema nervioso y pueden ayudar a prevenir el deterioro mental propio de la edad. También se recomienda la ingesta de alimentos y suplementos ricos en AOXs como las vitaminas C y E selenio entre otros. Otros estudios sugieren que la ingesta de alimentos bajos en calorías evita el deterioro del sistema nervioso propio de la edad. Sin embargo, hay que hacer notar que en la EA la pérdida de peso es un importante indicador de deterioro mental (Saugstad, 2006).

Por otro lado, se ha propuesto un mayor riesgo de padecer la EA en personas de bajo nivel educativo y un riesgo menor de demencia y EA en personas educadas y que se han mantenido intelectualmente activas a lo largo de su vida. Además, se tienen reportes de que las personas que realizan ejercicio regularmente suelen tener tasas más bajas de deterioro mental, EA y demencia de cualquier tipo. Por ello, se recomiendan tratamientos alternativos como son: a) Musicoterapia, b) Terapia del ocio, c) Técnicas memorísticas y d) Entrenamiento sensorial (Ciconeti y cols., 2000; Frances y cols., 2003).

Dentro de los tratamientos alternativos tenemos el uso de AOXs entre los que han ido destacando sustancias como la melatonina (MEL).

### Melatonina

La MEL (figura 7), es una hormona lipofílica secretada principalmente por la glándula pineal (GP), un órgano en forma de cono cuyo peso suele oscilar

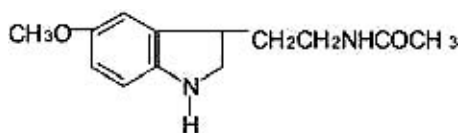


Figura 7. Estructura química de la MEL (Hardeland, 2006).

entre los 100 y los 180 mg que se localiza en la parte media del cerebro, por encima y detrás del tercer ventrículo cerebral humano (Hardeland y cols., 2006). Aún se desconoce si la GP tiene alguna función específica, además de la secreción de MEL, pero su estudio resulta importante por su calcificación, la cual inicia en la segunda infancia (Welsh, 1985).

La MEL se sintetiza a partir del aa triptófano (W) y la velocidad de su síntesis está asociada a ciclos de luz-oscuridad teniendo la máxima actividad biosintética a media noche y los niveles más bajos en el transcurso del día. Los ciclos estacionales también afectan la síntesis de MEL, observándose valores más altos durante los meses de otoño e invierno que durante los meses de primavera y verano. Además de la luz, la síntesis de MEL está controlada también por un “reloj” circadiano endógeno que funciona tanto en caso de ceguera como de oscuridad. La luz constante suprime la síntesis de MEL, pero la oscuridad constante no determina una secreción continua de la hormona, sino que su nivel fluctúa siguiendo el ritmo de 24 h (Küller, 2002).

La MEL posee diversas propiedades fisiológicas ya que actúa como cronobiótico, regulador hormonal, termorregulador, antioxidante y protector celular (Hardeland y cols., 2006). Las propiedades antioxidantes de la MEL se han determinado en estudios *in vitro* donde se ha comparado su efectividad con la de otros AOXs conocidos. La MEL ha demostrado ser más efectiva neutralizando radicales libres y, comparada con el glutatión (GHS), la vitamina E o el ácido ascórbico, parece tener mayor eficacia protegiendo las células frente al estrés oxidativo (Koc y cols., 2003). Diversos estudios reportan que la concentración de MEL requerida para depurar el 50% (IC50) de los ·OHs producidos en una solución de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) expuesta a luz ultravioleta es cinco veces menor que la de GHS y 15 veces menor que la de manitol. Cuando la MEL detoxifica los ·OHs, se transforma en un radical catión de muy baja toxicidad, en el proceso se convierte a N-acetil-N-formil-5-metoxiquinurenamina (Reiter y cols., 2001). Además, se sabe que la MEL actúa también, como un eficaz AOX, depurando los

radicales peroxilo (LOO) generados durante la peroxidación lipídica; en este caso, es dos veces más potente que la vitamina E (Montilla-López y cols., 2002). También, se sabe que la MEL protege macromoléculas como el ADN, proteínas o lípidos, del daño oxidativo en numerosas condiciones experimentales de daño celular; también inhibe la síntesis de ADN (efecto antiproliferativo) en determinadas células tumorales *in vitro* (Karasek y cols., 2003).

La MEL no sólo tiene efecto protector periférico, sino también en SNC; para estudiar el efecto protector a este nivel se han desarrollado varios modelos como el uso de ácido kaínico; este compuesto produce una peroxidación lipídica importante que no aparece cuando la MEL está presente; este efecto protector de la MEL se extiende también a la toxicidad dependiente del receptor tipo NMDA a glutamato (Montilla-López y cols., 2002).

Los estudios realizados *in vivo* han demostrado que la MEL es un excelente inhibidor de la peroxidación lipídica inducida por diferentes fármacos como el paraquat (potente herbicida) y los lipopolisacáridos bacterianos. La administración de paraquat en ratas (20-70 mg/kg de peso) provoca un aumento significativo de la peroxidación lipídica; en hígado y en pulmones este efecto es totalmente bloqueado por la administración de MEL (10 mg/kg de peso) (García-Rubio y cols., 2005). En otro estudio se administró un fármaco carcinógeno (safrol) en la noche y en el día, observándose que el daño al ADN fue mucho menor al administrarlo por la noche, cuando se presenta la concentración más alta de MEL. En animales pinealectomizados, que pierden la principal fuente de MEL, el daño del ADN fue mucho mayor, no se observó protección al safrol. El resultado indica que los niveles fisiológicos de MEL (1 nM) son suficientes para combatir el daño oxidativo causado por carcinógenos como el safrol o similares (estragol, aflatoxinas) (Tan y cols., 1994). En otro estudio se reportó que la MEL es dos veces más potente que el trolox (forma hidrosoluble de la vitamina E) para depurar LOO· radical activamente reducido por dicha vitamina E (Lee y cols., 2005).

Además, la MEL también protege a las proteínas citosólicas del daño oxidativo y suple la falta de GHS, dicha protección puede ser directa al neutralizar los radicales libres o bien indirectamente por la activación de enzimas AOXs (Montilla-López y cols., 2002).

Con base en los datos descritos se han realizado estudios sobre la MEL como posible alternativa para



el tratamiento de EA. Se ha demostrado que la MEL previene la muerte celular y el daño oxidativo en neuronas expuestas a  $\beta$ A; no se encontraron diferencias significativas en los marcadores de daño celular por estrés oxidativo (peroxidación lipídica, aumento en la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  libre intracelular, lesiones al ADN mitocondrial y marcadores de apoptosis) entre las neuronas controles y las neuronas expuestas a  $\beta$ A, previo tratamiento con MEL, también se ha observado que la MEL inhibe la formación espontánea de laminillas  $\beta$  y fibrillas amiloides reduciendo su toxicidad y facilitando su eliminación por aumento de la degradación proteolítica (Pappolla, 2000). Además, en 2002 se demostró que la neuroprotección de la MEL frente a la acción tóxica del  $\beta$ A no es mediada por la interacción con sus receptores MT1a y MT1b (Pappolla y cols., 2002).

Por otra parte, la MEL a través de su unión a receptores membranales posee efectos reguladores sobre la acción de algunas cinasas tales como: la ciclooxigenasa (COX), la GSK-3 y la fosfolipasa A2 (PKA2), estas dos últimas involucradas en el proceso de hiperfosforilación de la proteína  $\tau$  (Zhu y cols., 2005). En este sentido, se ha observado una disminución en la expresión de los receptores a MEL (MT2) en células CA1-4 del hipocampo de pacientes con EA (Savaskan y cols., 2005).

Respecto a su metabolismo, la MEL endógena se libera, por difusión simple, al torrente sanguíneo conforme es sintetizada; aproximadamente el 60-70% se une a la albúmina, cerca del 30-40% se inactiva por conversión hepática a 6-hidroxi melatonina, la cual se excreta en forma de compuestos sulfatados (75%) o glucurónidos (5%) en la orina. Además, aproximadamente el 15% de la MEL circulante en el cerebro es transformada en compuestos derivados de la quinurenamida y únicamente el 0.5% de la MEL libre es eliminada intacta vía renal (Han, 2005). La MEL administrada vía oral tiene una vida media de 30-50 min y la mayor parte de ella es excretada vía renal siguiendo un patrón similar al presentado por la hormona endógena (Aldhous y cols., 1985). Por estas características, se plantea su uso como posible agente terapéutico contra esta enfermedad.

La MEL tiene muchas y muy variadas propiedades farmacológicas, las cuales han sido utilizadas como tratamiento para diversos trastornos del sueño como son: insomnio crónico, *jet-lag*, irregularidades del sueño en pacientes ciegos, etc. (Barrenetxe y cols., 2004). Además, la MEL ha sido utilizada como

tratamiento complementario de: insuficiencia hepática, hiperpigmentación cutánea, depresión, cáncer y enfermedades neurodegenerativas (Srinivasan y cols., 2005). Durante su administración se han observado alguno de los siguientes efectos adversos: mareos, fatiga, cefalea, confusión, disminución de la temperatura corporal y disforia en pacientes deprimidos (Valsecia y Malgor, 2000). ■

## Referencias

- Aldhous, M., Franey, C., Wright, J. & Arendt, J., Plasma concentrations of melatonin in man following oral absorption of different preparations, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19** (4): 517-521, 1985.
- Andorfer, C., Kress, Y., Espinoza, M., de Silva, R., Tucker, K.L., Barde, Y.A., Duff, K. & Davies, P., Hyperphosphorylation and aggregation of tau in mice expressing normal human tau isoforms, *J. Neurochem.*, **86**(3): 582-590, 2003.
- Ávila, J., Tau aggregation into fibrillar polymers: taupathies, *FEBS Lett.*, **476**: 89-92, 2002.
- Ávila, J., Tau function and dysfunction in neurons: its role in neurodegenerative disorders, *J. Physiol. Biochem.*, **60**(1): 61-72, 2004.
- Barrenetxe, J., Delagrangue, P., & Martinez, J.A., Physiological and metabolic functions of melatonin, *J. Physiol. Biochem.*, **60**(1): 61-72, 2004.
- Beteta, E., Neuropatología de las demencias, *Rev. Neuropsi.*, **67** (1-2), 80-105, 2004.
- Boller, F. & Forette, F., Alzheimer's disease and THA: A review of the cholinergic theory and of preliminary results, *Biomed. Pharmacother.*, **43** (7): 487-491, 1989.
- Burghaus, L., Schutz, U., Krempel, U., DeVos, R.A., Jansen-Steur, E.N., Wevers, A., Lindstrom, J. & Schroder, H., Quantitative assessment of nicotinic acetylcholine receptor proteins in the cerebral cortex of Alzheimer patients, *Brain Res. Mol. Brain*, **76**, 385-388, 2000.
- Cicconetti, P., Fionda, A., Zannino, G., Ettorre, E. & Marigliano, V., [Rehabilitation in Alzheimer's Dementia], *Resenti. Prog. Med.*, **91** (9): 450-454, 2000.
- Clader, J.W. & Wang, Y., Muscarinic receptor agonists and antagonists in the treatment of Alzheimer's disease, *Curr. Pharm. Des.*, **11** (26): 3353-3361, 2005.
- Deane, R., Wu, Z. & Zlokovic, B.V., RAGE (Yin) Versus LRP (Yang) Balance Regulates Alzheimer Amyloid  $\beta$ -Peptide Clearance Through Transport Across the Blood-Brain Barrier, *Stroke*, **35** (11 Suppl. 1): 2628-2631, 2004.
- DSM-IV, Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales. 4ª edición. Barcelona, Masson, 1997.
- Felder, C.C., Bymaster, F.P., Ward, J. & DeLapp, N., Therapeutic opportunities for muscarinic receptors in the central nervous system, *J. Med. Chem.*, **43** (23): 4333-4353, 2000.
- Ferrer, I., Gomez-Isla, T., Puig, B., Freixes, M., Ribe, E., Dalfo, E. & Avila, J., Current Advances on Different Kinases Involved in  $\tau$  Phosphorylation, and Implications in Alzheimer's Disease and Tauopathies, *Curr. Alzheimer Res.*, **2**(1): 3-18, 2005.
- Forero, D.A., Casadesus, G. & Arboleda, H., Synaptic dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease: Emerging mechanisms, *J. Cell. Mol. Med.*, **10**(3): 796-805, 2006.

- Frances, I., Barandiaran, M., Marcellan, T. Moreno, L., [Psychocognitive stimulation in dementias], *An. Sist. Sanit. Navar.*, **26**(3): 405-422, 2003.
- García-Rubio, L., Matas, P. & Miguez, M.P., Protective effect of melatonin on paraquat-induced cytotoxicity in isolated rat hepatocytes, *Hum. Exp. Toxicol.*, **24** (9): 475-480, 2005.
- Guimerá, A., Girones, X. & Cruz-Sánchez, F.F., Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer, *Rev. Esp. Patol.*, **35**(1): 21-48, 2002.
- Han, X., Lipid alterations in the earliest clinically recognizable stage of Alzheimer's disease: Implication of the role of lipids in the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Curr. Alzheimer's Res.*, **2**(1): 65-77, 2005.
- Helisalmi, S., Molecular genetics of AD with special emphasis on presenilin, amyloid beta precursor and apolipoprotein E genes, *Neurologian Klinikan julkaisusarja*, No. **44**, 1998.
- House, E., Collingwood, J., Khan, A., Korchazkina, O., Berthon, G. & Exley, C., Aluminium, iron, zinc and copper influence the In Vitro formation of amyloid fibrils of Abeta42 in a manner which may have consequences for metal chelation therapy in Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Dis.*, **6**(3): 291-301, 2004.
- Irizarry, M.C., Deng, A., Lleo, A., Berezovska, O., VonArnim, C.A., Martin-Rehrmann, M., Manelli, A., LaDu, M.J., Hyman, B.T., Rebeck, G.W., Apolipoprotein E modulates gamma-secretase cleavage of the amyloid precursor protein, *J. Neurochem.*, **90** (5): 1132-1143, 2004.
- Karasek, M., Guszka, A., Lawnicka, H., Kurnet-Radek, J. & Pawlikowski, M., Melatonin inhibits growth of diethylstilbestrol-induced prolactin-secreting pituitary tumor In Vitro: possible involvement of nuclear RZR/ROR receptors, *J. Pineal Res.*, **34** (4): 294-296, 2003.
- Koc, M., Taysi, S., Taysi, S., Buyukokurogu, E.M. & Bakan, N., Melatonin Protects Rat Liver against irradiation-induced oxidative injury. *J. Radiation Res. (Tokio)*, **44** (3): 211-215, 2003.
- Kowalska, A., The beta-amyloid cascade hypothesis: a sequence of events leading to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurol. Neurochir. Pol.*, **38**(5): 405-411, 2004.
- Küller, R., The influence of light on circadian rhythms in humans, *J. Physiol. Antropol. Appl. Human Sci.*, **21**(2): 87-91, 2002.
- Larner, A., Alzheimer's Disease: Targets for Drug Development, *J. Mini Rev. Med. Chem.*, **2**(1): 1-9, 2002.
- Lee, H., Jang, Y.H. & Lee, S.R., Protective Effect of Propofol Against Kainic Acid-induced Lipid Peroxidation in Mouse Brain Homogenates: Comparison with Trolox and Melatonin, *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, **17**(3): 144-148, 2005.
- Liu, Q. & Zhao, B., Nicotine attenuates beta-amyloid peptide-induced neurotoxicity, free radical and calcium accumulation in hippocampal neuronal cultures, *Br. J. Pharmacol.*, **141**(4): 745-754, 2004.
- Mirra, S.S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S.M., Crain, B.J., Brownlee, L.M., Vogel, F.S., Hughes, J.P., Van Belle, G. & Berg, L., The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part. II. Standardization of the Neuropathologic Assessment of Alzheimer's Disease, *Neurology*, **41**: 479-86, 1991.
- Montilla-López, P., Muñoz-Agueda, M.C., Feijoo-López, M., Muñoz-Castañeda, J.R., Bujalance-Arenas, I. & Túnnez-Finana, I., Comparison of melatonin versus vitamin C on oxidative stress and antioxidant enzyme activity in Alzheimer's disease induced by okadaic acid in neuroblastoma cells, *Eur. J. Pharmacol.*, **451**(3): 237-243, 2002.
- Morris, M.C., Heyman, J.A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., VanBelle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E.D. & Clark, C., The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part. I. Clinical and Neuropsychological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurology*, **39**: 1159-1165, 1989.
- Nunan, J. & Small, D.H., Regulation of APP cleavage by  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -secretases, *FEBS Lett.*, **483**: 6-10, 2000.
- Pappolla, M.A., "La Neuropatología y la Biología Molecular de la Enfermedad de Alzheimer". En: *Neuropatología. Diagnóstico y Clínica*. Cruz-Sánchez FF. Ed. Edimsa, Barcelona, 2000, pp 543-553.
- Pappolla, M.A., Simovich, M.J., Bryant-Thomas, T., Chyan, Y.J., Poeggeler, B., Dubocovich, M., Bick, R., Perry, G., Cruz-Sanchez, F. & Smith, M.A., The neuroprotective activities of melatonin against the beta-protein are not mediated by melatonin membrane receptors, *J. Pineal Res.*, **32**(3): 135-142, 2002.
- Quist, A., Doudevski, I., Lin, H., Azimova, R., Ng, D., Frangione, B., Kagan, B., Ghiso, J. & Lal, R., Amyloid ion channels: A common structural link for protein-misfolding disease, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **102**(30): 10427-10432, 2005.
- Reiter, R.J., Acuña-Castroviejo, D., Tan, D.X. & Burkhardt, S., Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for protective actions of melatonin in the central nervous system, *Ann. NY Acad. Sci.*, **939**: 200-215, 2001.
- Saugstad, L.F., Are neurodegenerative disorder and psychotic manifestations avoidable brain dysfunction with adequate dietary omega-3?, *Nutr. Health*, **18**(2): 89-101, 2006.
- Saunders, A.M., Trowers, M.K., Shimkets, R.A., Blakemore, S., Crowther, S.J., Mansfield, T. A., Wallace, D.M., Strittmatter, W.J. & Roses, A.D., The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease: Pharmacogenomic Target Selection, *Biochem. Biophys. Acta*, **1502**: 85-94, 2002.
- Savaskan, E., Ayoub, M.A., Ravid, R., Angeloni, D., Fraschini, F., Meier, F., Eckert, A., Muller-Spahn, F. & Jockers, R., Reduced Hippocampal MT2 melatonin receptors expression in Alzheimer's disease, *J. Pineal Res.*, **38**(1): 10-16, 2005.
- Snyder, E.M., Nong, Y., Almeida, C.G., Paul, S., Moran, T., Choi, E.Y., Nairn, A.C., Salter, M.W., Lombroso, P.J., Gouras, G.K. & Greengard, P., Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-b, *Nat. Neurosci.*, **8**(8): 1051-8, 2005.
- Srinivasan, R.J., Pandi-Perumal, S.R., Maestroni, G.J., Esquifino, A.I., Hardeland, R. & Cardinali, D.P., Role of melatonin in neurodegenerative diseases, *Neurotox. Res.*, **7**(4): 293-318, 2005.
- Tan, D., Reiter, R.J., Chen, L.D., Poeggeler, B., Manchester, L.C., Barlow-Walden, L.R., Both physiological and pharmacological levels of melatonin reduce DNA adduct formation induced by the carcinogen safrole, *Carcinogenesis*, **15**(2): 215-218, 1994.
- Van Oijen, M., Hoffman, A., Soares, H.D., Koudstaal, P.J. & Bretelaer, M.M., Plasma Abeta (1-40) and Abeta (1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study, *Lancet Neurol.*, **5**(8): 655-660, 2006.
- Von Bernhardi, R. & Eugenín, J., Microglial reactivity to Ab is modulate by astrocytes y proinflammatory factors, *Brain Res.*, **1025**(1-2): 186-193, 2004.
- Walsh, D.M., Klyubin, I., Fadeeva, J.V., Rowan, M.J. & Selkoe, D.J., Amyloid-beta oligomers: Their production, toxicity and therapeutic inhibition, *Biochem. Soc. Trans.*, **30**: 552-555, 2002b.



- Welsh, M.G., Pineal calcification: Structural and functional aspects, *Pineal Res. Rev.*, **3**: 41-68, 1985.
- Zhu, L.Q., Wang, S.H., Ling, Z.Q., Wang, Q., Hu, M.Q. & Wang, J.Z., Inhibition of melatonin biosynthesis activates protein kinase A and induces Alzheimer-like tau hiperphosphorylation in rats, *Chin. Med. Sci. J.*, **20**(2): 83-87, 2005.
- Ziv, Y., Ron, N., Butivsky, O., Landa, G., Sudai, E., Greenberg, N., Cohen, H., Kipnis, J. & Schwartz, M., Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood, *Nat. Neurosci.*, **9**(2): 268-75, 2006.

**Referencias electrónicas**

- “Alzheimer’s Disease: Unravelling the Mystery”. *National Institute on Aging Alzheimer’s Disease Education and Referral Center (ADEAR)*. 2003.  
<http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Publications/UnravelingTheMystery/UnravelingTheMystery.htm>
- Genome database: <http://www.gdb.org>

- Gene Mutation Database (Universidad de Cardiff):  
<http://www.hgmd.cf.ac.uk>
- Hardeland, R., Pandi-Perumal, S.R., & Cardinali, D.P., Melatonin, [versión electrónica] *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **38**(3): 313-6, MONOGRAFICO “Melatonin”, Elsevier, consultada por última vez en mayo 30, 2006, de la URL  
<http://www.sciencedirect.com/science/journal/13572725>
- “Hacia una mejor comprensión de la enfermedad de Alzheimer” Art. de fondo, *ILADIBA XI* (5):48-50, 1997, en la URL  
<http://www.ILADIBA.com>
- Roses A. Alzheimer’s Disease: The Genetics of Risk. *Duke University*. Consultada por última vez en mayo 25, 2005 en la URL  
<http://www.hosprract.com/issues/2001/cefago.htm>
- Valsecia M. and Malgor L. Capítulo 16. “Farmacología de la Melatonina” consultada por última vez en enero 22, 2007 en la URL [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/vol5/16\\_melatonina.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/vol5/16_melatonina.pdf)

## XX Congreso Nacional de Polímeros SPM 200

30 de octubre al 2 de noviembre de 2007  
 Guanajuato, Guanajuato, México



Organizan  
**Sociedad Polimérica Mexicana y Universidad de Guanajuato**  
<http://www.spmguanajuato.com/>



**Tópicos**

- Síntesis y modificación de polímeros
- Avances en caracterización de polímeros Físicoquímica de Polímeros
- Mezclas y Materiales Compuestos
- Biomateriales y polímeros en medicina
- Sistemas poliméricos complejos y nanomateriales
- Ingeniería de Reacciones de Polimerización
- Propiedades de los Polímeros
- Aplicaciones avanzadas de Polímeros
- Reología y Procesamiento de Polímeros
- Reciclado
- Teoría, modelamiento y simulaciones
- Termodinámica de Polímeros
- Tópicos generales

**Hotel Sede:** *Hotel Real de Minas Guanajuato*  
 Reservaciones: 01-800 713 6  
[reservaciones@hotelesrealdeminas.com.mx](mailto:reservaciones@hotelesrealdeminas.com.mx)

**Registro**

Después de agosto 17 y en sitio \$3,400 pesos  
 Estudiantes \$1,000 pesos / Acompañantes \$300 pesos  
 La cuota incluye la cena baile.

**Pago de la inscripción, depositar a la cuenta Banamex:**

Cuenta: 0038763 / Banco: BANAMEX  
 Sociedad Polimérica de México A.C.  
 Sucursal: 0980 / Clabe Bancaria: 002320098000387633  
 Enviar comprobante de depósito por fax al (33) 3650 3401 en atención al Dr. Sergio Nuño Don Lucas o escaneado por e-mail a: [gigio@cencar.udg.mx](mailto:gigio@cencar.udg.mx)

**Contactos**

Dr. Antonio Martínez Richa ([richa@quijote.ugto.mx](mailto:richa@quijote.ugto.mx))  
 Dr. José Antonio Villegas Gasca ([vigaja@quijote.ugto.mx](mailto:vigaja@quijote.ugto.mx))  
 Dr. Sergio Manuel Nuño Donlucas ([gigo@cencar.udg.mx](mailto:gigo@cencar.udg.mx))

**Conferenciantes internacionales**

*Dr. Angel Marcos Fernández*  
 Institute of Polymers, CSIC, Madrid, España

*Dr. Julio San Román*  
 Institute of Polymers, CSIC, Madrid, España  
*Alexandru D. Asandei, Ph. D.*  
 University of Connecticut, Storrs, EUA

*Dr. Michael Jaffe*  
 New Jersey Institute of Technology Medical Device Concept,  
 Newark, EUA