

El Estrés Crónico, ¿Factor de Riesgo para la Enfermedad de Alzheimer?

Mary García-Acero,^{1,5,6} Mauricio Avila-Guerra,^{1,5,6} Cristina Blanco,^{2,6} Jorge Mario Rodríguez-Fernández,^{4,5}
Bryann Avendaño,^{3,6} David Casilimas^{3,6}

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA), es un trastorno neurodegenerativo progresivo, con gran importancia epidemiológica debido a la alta prevalencia de personas afectadas mundialmente. A lo largo del tiempo, se han planteado diversas hipótesis de la fisiopatología y etiología de la enfermedad; actualmente el estudio de esta patología, es abordado desde la perspectiva multi-causal teniendo en cuenta diferentes factores etiológicos, entre los cuales se encuentran: la genética, el estrés oxidativo, la dinámica intracelular de calcio, efectos vasculares, la inflamación y el estrés, entre otros. A continuación se revisará la literatura, mostrando estudios que correlacionan el estrés como factor de riesgo en la EA, reconociendo su efecto en los hallazgos neuropatológicos de la EA dado por el incremento en la producción de glucocorticoides causado por el estrés crónico y la consecuente alteración del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Se exponen los resultados que muestran dichos hallazgos con la visión crítica de la literatura revisada.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, depresión, eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, estrés, glucocorticoides, proteína tau, ovillos neurofibrilares.

Summary

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder, with epidemiological importance due to the high prevalence of people affected worldwide. Over time, various hypotheses have been raised in the pathophysiology and etiology of the disease and now the study of this disorder, is tackled from a multi-causal perspective, taking into account different etiological factors, among which are: genetics, oxidative stress, intracellular calcium dynamics, vascular effects, inflammation and stress, among others. The following literature review, aims to show studies that correlate stress as a risk factor in AD, recognizing the pathophysiological findings of AD, due to augmentation on glucocorticoids by chronic stress and the subsequent alteration of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Critical view of these findings according to the literature.

Keywords: Alzheimer's Disease, depression, glucocorticoids, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neurofibrillary tangles, stress, tau protein.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que afecta aproximadamente a 20 millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia entre el 3% y el 15%. Se caracteriza por el deterioro cognitivo de inicio insidioso y progresivo propio de la edad adulta. La etiología de esta enfermedad es desconocida, sin embargo, se concibe como una enfermedad de causa multifactorial, en donde el envejecimiento es el principal factor de riesgo que coexiste con otros como el estrés.¹ Las características neuropatológicas de la EA

son las sinapsis anómalas, ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) que contienen principalmente proteína tau hiperfosforilada y polimerizada, en asociación con la acumulación de placas de β -amiloide ($A\beta$) extracelulares.²

Los recientes estudios en biología molecular y genética de esta patología se centran en la especie humana y determinan posibles factores genéticos de incidencia significativa en la activación y desarrollo de la misma, implicando genes asociados con presenilinas 1 y 2 (PSEN 1 y 2), proteína precursora de amiloide (APP), apolipoproteína-E (APOE), entre otros. Estos han cobrado importancia en el

¹ Facultad de Medicina

² Facultad de Psicología

³ Facultad de Biología

⁴ Division of Molecular Imaging and Neuropathology, New York State Psychiatric Institute, New York, New York

⁵ Grupo Neurociencia Hospital Universitario San Ignacio

⁶ Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia

Carrera 7°, No. 40-62, 6° piso, Unidad de Neurocirugía, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá – Colombia.

E-mail: jrodrig@nyspi.columbia.edu

tipo de EA de aparición temprana.³ Estos factores se han descrito a manera de isoformas de proteínas dependientes de loci susceptibles a mutaciones o polimorfismos.⁴⁻⁷ Todas estas mutaciones son relevantes en el momento de analizar la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, puesto que las secretasas PS1 y PS2 están involucradas en la aparición del amiloide y por supuesto, algún tipo de mutación en APP, variaría la concentración normal cerebral, indicando una notable relación con la genética de EA.²

Se pueden diferenciar dos tipos de presentación, un tipo de enfermedad de aparición tardía y otra de aparición temprana, esta última transmitida de manera autosómica dominante y con una prevalencia de 0,1%, en la cual los pacientes desarrollan síntomas antes de la edad de 65 años.⁸ En cuanto a la EA de expresión tardía, esta se ha correlacionado con polimorfismos del gen de Apolipoproteína E (ApoE) en el cromosoma 19, involucrado en el metabolismo del colesterol. No se conoce bien el mecanismo molecular directo de ApoE sobre la EA, pero pacientes con ApoE- ϵ 4, muestran un incremento significativo (dosis-dependiente) en la densidad de los depósitos de A β en el hipocampo.⁹ Actualmente existe evidencia que soporta como ésta apolipoproteína cumple un papel vital en la hidrolización y formación del A β . A su vez la ApoE- ϵ 4 es la isoforma menos efectiva en promover la fluidez de la membrana plasmática y en la re-captación de partículas de lipoproteína.

Como se comentó anteriormente existen evidencias neuropatológicas a correlacionarse con la EA, entre estas, la presencia de inclusiones de marañas de neurofibrillas intraneuronales, involucrando la proteína tau (proteína asociada a microtúbulos que es abundante en las neuronas de los mamíferos),¹⁰ cuyas principales funciones son las de aumentar la polimerización de tubulina y estabilizar los microtúbulos contra la despolimerización hiperfosforilada,¹¹ predisponiendo la formación de ovillos neurofibrilares que se correlacionan con el estado cognitivo del paciente. Adicionalmente hay filamentos helicoidales apareados por una forma anormal de tau, la cual normalmente sirve de sostén para el citoesqueleto de las neuronas y si falla, se puede desencadenar una apoptosis neuronal progresiva.² El otro proceso, es la formación de placas neuríticas seniles que contienen formas anormales de A β , derivados de una glicoproteína unida a la membrana precursora del amiloide APP. Dicha formación de depósitos de amiloide lesiona progresivamente las neuronas de la corteza, y conduce a una pérdida secundaria de la inervación colinérgica de la corteza con atrofia, afectando en particular a las neuronas implicadas en funciones cognitivas.¹² La implicación neuroanatómica de estos depósitos de amiloide se aprecia en los cortes cerebrales con la presencia de estos ovillos neurofibrilares (gránulos difusos en la sustancia gris) en la región del hipocampo.¹³

Cabe tener en cuenta que el proceso metabólico mediante el cual se produce el A β empieza con la APP y la liquidación defectuosa de A β , generando una cascada de eventos que incluyen la hiperfosforilación de la proteína tau, alterando los microtúbulos y en consecuencia la sinapsis.¹⁴

Reconocidos los hallazgos neuropatológicos característicos de la enfermedad de EA, cabe precisar sobre el papel del estrés crónico y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) en el envejecimiento y en la EA.

Eje HPA, senescencia y enfermedad de Alzheimer

Para precisar cómo el estrés es un factor influyente en la EA, se deben tener en cuenta ciertos aspectos con respecto a la fisiología y biología molecular frente al evento estresante. Empezando por reconocer que la secreción de glucocorticoides (GC) es regulada por medio de un proceso de retroalimentación negativa,¹⁵ en el que están implicados los receptores de glucocorticoides (GR) ubicados en la glándula pituitaria anterior y en otra serie de lugares tales como el hipotálamo, el hipocampo y la corteza prefrontal, entre otros.^{16,17} Bajo condiciones normales, aquellos GR responden ante cantidades elevadas de GC, inhibiendo su producción, pero al experimentarse un proceso de estrés crónico, las proteínas y los mRNA de estos receptores, sufren el proceso de regulación a la baja,¹⁸ alterando el patrón de respuesta frente a un evento estresante.¹⁹

Investigaciones realizadas por Chatziioannou, Palaialogos y Kolisis,²⁰ en las que se inyectó dexametasona al cerebro de algunas ratas, indican que las concentraciones elevadas de GC, inhiben la captación de glucosa por parte de los astrocitos. Esto conduce a que se produzca suficiente ATP para activar la enzima piruvato carboxilasa, y así mantener activa la liberación de glutamato. Como consecuencia, se presenta un aumento extracelular de la acumulación de este neurotransmisor, que termina generando efectos tóxicos en el cerebro.²¹

Ahora bien, las vías de potenciación a largo plazo entre la corteza prefrontal (mPFC) y el hipocampo son principalmente glutamatérgicas, y están implicadas en el proceso de plasticidad sináptica de la mPFC. Por ende, el incremento de la liberación de glutamato, y la sensibilización neuronal a los efectos tóxicos de dicho neurotransmisor, generan cambios en la neuroplasticidad de la mPFC, y conducen a la atrofia dendrítica y muerte neuronal principalmente en el hipocampo y la mPFC. Esto genera una disminución del volumen de éstas estructuras, altera su funcionalidad y conduce al desarrollo de deficiencias cognitivas a nivel ejecutivo.²²

Con relación al proceso de senescencia, usualmente se ha pensado que involucra la pérdida para mantener un balance homeostático frente al estrés.²³ Dicha afirmación nos lleva a una lectura cuidadosa de la literatura, en donde por ejemplo, se debe tener en cuenta que la

respuesta es especie-específica, dado que en los ratones con alteraciones del eje HPA se observan claras anomalías funcionales²⁴ mientras que en el humano estas pueden llevar a cambios más sutiles que necesariamente no implican anomalía.

La rata envejecida se caracteriza por tener una respuesta normal frente al evento estresante, pero con alteración en la capacidad de regular la secreción de GC, es decir con compromiso de la contra regulación. Esto se evidencia esencialmente por la pérdida de mRNA del GR tipo II especialmente en áreas como el hipocampo del ratón.²⁵ Además, se ha descrito como diversas estructuras, entre estas el hipocampo, participan en la contraregulación del eje HPA²⁵ y se ha descrito también como el efecto acumulativo debido al estrés genera lesiones específicas en el hipocampo de animales mayores.²⁶ Teniendo en cuenta la regulación por medio de diversas estructuras del eje HPA, se puede decir que la alteración de dichas estructuras lleva al aumento del nivel basal de GC, que consecuentemente lleva a una mayor pérdida neuronal, atrofia dendrítica, entre otras.^{21, 27}

Se ha demostrado que las hormonas del estrés no tienen alteraciones significativas hasta los 80 años.²⁴ Después de esta edad se ha demostrado un aumento en el nivel basal de los mismos, así como una retroalimentación alterada, aunque no tanto como en el ratón.²⁴ Cabe también nombrar el hecho de que el uso externo de GC de manera crónica no promovería dicho daño hipocampal.²⁸ Es por esto, que se ha intentado correlacionar la parte clínica de una manera puntual, como lo muestra el trabajo de Heim et al, en el que modulaciones tempranas asociadas a experiencias posteriores pueden terminar alterando la fisiología del HPA.²⁹

En la literatura se sigue discutiendo la relación de los GC en el envejecimiento y la fisiología del eje HPA, mostrando poca evidencia frente a la alteración en la retroalimentación negativa en sujetos ancianos.³⁰ El análisis de dicho estudio nos muestra que los ancianos tienen un nivel mayor de GC comparado con el grupo control, pero se debe tener en cuenta que este grupo presenta un mayor valor de desviación estándar, sugiriendo así una mayor variabilidad para dichos sujetos en los valores de GC.

Ahora bien, con antelación se ha presentado la hipótesis tradicional del efecto de los GC sobre el envejecimiento cerebral, según la cual el exceso en la producción de GC debido a la presencia (presentación) de estados de estrés crónico, conduce a un mayor deterioro en el funcionamiento cerebral causado por la edad. Sin embargo, Landfield, et al,³¹ plantean algunas variaciones a esta hipótesis. De acuerdo con ellos, aunque la producción de GC presenta un incremento en los sujetos ancianos, muchos de los genes regulados por el envejecimiento, no son afectados por la corticosterona. Por ende, algunos genes son regulados en sentido opuesto al envejecimiento, mientras que otros son regulados en la misma dirección del proceso de envejecimiento.³¹

Aunque la actividad aumentada del eje HPA no se ha visto asociada con el envejecimiento en humanos, algunos estudios indican que los GC se encuentran elevados en pacientes con demencia senil tipo EA, mostrando una correlación inversa con los puntajes obtenidos en los test de memoria.³² Independiente del género, se ha observado diferencias marcadas en el control basal de los corticoides en los pacientes con EA.³³ Cabe tener en cuenta que la ritmicidad circadiana del eje HPA se mantiene en adultos mayores, pese a ciertas alteraciones. Así mismo, se ha encontrado que en los pacientes con EA los niveles de CBG (proteína encargada de ligar los GC), se encuentran disminuidos, lo que podría llevar a sobrestimar un valor normal de GC.²⁸

Se ha indicado que no es posible asociar directamente la cascada de GC con la EA, pero sí es posible decir que el estrés juega un rol cada día más grande en la génesis de enfermedades, y no es la excepción reconocerlo como un desencadenante de los episodios depresivos.³⁴ En relación a esto, las alteraciones fisiológicas que causa el estrés, tal como la elevación de los niveles de GC, generan un conjunto común de vías moleculares y celulares que, a su vez, conducen a la iniciación de un proceso continuo de desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la EA.³⁴ Esta opinión está respaldada por los datos clínicos que apuntan a una base común de estas enfermedades.

Un estudio en ratones transgénicos, muestra como el estrés crónico acelera el inicio y la gravedad del deterioro de las funciones cognitivas como la memoria y el aprendizaje, evidenciando una posible correlación con el aumento de depósitos de amiloide extracelular.³⁵ Esto conllevaría a aumentar la neurodegeneración y la fosforilación de tau en el hipocampo y la corteza entorrinal y piriforme.

El estudio anteriormente mencionado puede proporcionar un nuevo marco conceptual para entender la interacción entre el estrés y el envejecimiento en la etiología de los trastornos cerebrales. Frente a esto es pertinente decir que hay procesos iniciales en el desarrollo de la EA que son: (i) el rendimiento cognitivo general disminuye con la edad y (ii) que la capacidad de desencadenar una respuesta adecuada de adaptación a los estímulos estresantes se ve comprometida en algunos individuos de edad avanzada.³⁶

Recientemente Peskind et al,³⁷ reportaron una asociación entre los altos niveles de GC mediados por el estrés previamente mencionados, y la EA en pacientes que portan el alelo épsilon 4 de la APOE, que se sabe confiere un alto riesgo de desarrollar EA.¹⁴ Esto se ha evidenciado en imágenes radiológicas, mostrando que el volumen del hipocampo es más pequeño tanto en pacientes con EA como en sujetos depresivos que son positivos para APOE-ε4.³⁸ Esto último reforzaría la hipótesis, que con una alta probabilidad hay un principio común para estas dos entidades.

Como se ejemplifica, el tema se convierte en un área polémica al encontrar estudios que respaldan la asociación entre el papel de los GC en la fisiopatología de la EA y otros que por el contrario no evidencian dicha interacción.³⁹ Se ha visto que la variabilidad en los resultados de los estudios está en el tiempo de observación de estos,⁴⁰ debido a que aquellos que se realizan durante una observación transversal apoyan que la mayor disfunción del eje HPA se relaciona con mayor grado de severidad de las demencias, pero aquellos que son descritos longitudinalmente lo refutan. Adicionalmente hay variables que conllevan a sesgos de las discusiones, tales como la medición transversal en diferentes estaciones del año (verano, invierno), y adicionalmente en aquellos estudios en que comparan métodos pero en los que no a todos los pacientes se les realizó una medición de los niveles de dexametasona. Por lo que se considera que la cascada de GC, dada la variabilidad en los tiempos de observación, se puede decir sólo es útil en las primeras etapas de la enfermedad.

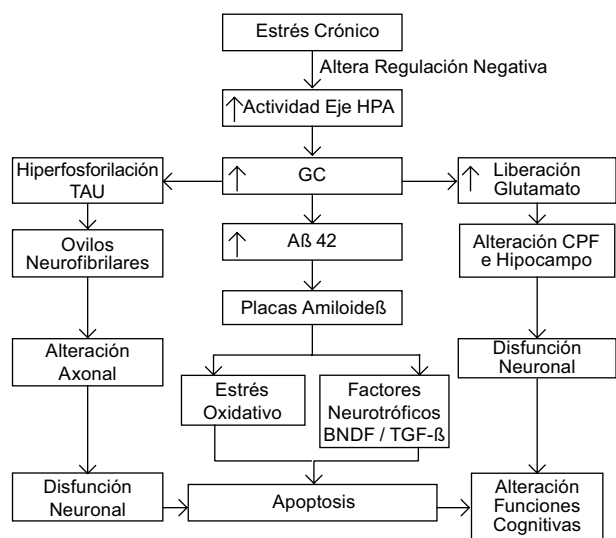


Figura 1. Vías relacionadas con la alteración de funciones cognitivas a partir de estrés crónico.

El aumento en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, da como resultado un aumento en la producción de glucocorticoides circulantes, este aumento causa alteraciones en tres vías en el Sistema nervioso central. Estas tres vías, aunque tienen un proceso diferente, coinciden en el punto de llegar a causar una alteración en funciones cognitivas del ser humano a partir del aumento de glucocorticoides antes mencionado. El aumento de glucocorticoides favorece la fosforilación de proteína tau mediante la activación de cdk35/p35, dicha proteína es el principal componente de los ovillos neurofibrilares, los cuales al acumularse en el sistema nervioso central lleva a una alteración en los axones de las neuronas, esto último no permite el adecuado funcionamiento de dichas neuronas, lo que finalmente causa apoptosis de estas neuronas. La formación de placas de β amiloide a partir del aumento de glucocorticoides se ha relacionado con un aumento del estrés oxidativo neuronal así como en un descenso de factores neurotróficos, y estos dos procesos a su vez conllevan a una apoptosis de las neuronas con acumulación de dichas placas. Finalmente, el aumento de glucocorticoides causa una alteración del sistema glutamatérgico en especial en el hipocampo y corteza prefrontal, posiblemente por la ubicación de receptores de glucocorticoides en estas regiones cerebrales. Este aumento de la excitabilidad de las neuronas de estas regiones y el aumento en la producción de glutamato por el efecto de los glucocorticoides perpetúan el daño neuronal, el cual finalmente causará alteraciones a nivel de memoria y funciones cognitivas.

Los glucocorticoides, la proteína Tau y el Aβ

Se ha descrito como la proteína tau está implicada en la fisiopatología de la EA, señalando los estudios de Hartmann et al,⁴¹ y Behl et al.⁴² En dichos estudios se ha mostrado que los GC potencian la inducción de Aβ en patologías de la proteína tau, y se ha evidenciado una acumulación de tau en el soma neuronal, así como la disminución de los niveles de tubulina acetilada, la cual estabiliza el ensamblaje de los microtúbulos. Como consecuencia de esta alteración aparecen daños citoplasmáticos y modificación en el transporte axonal, que puede conducir a la muerte celular; estas características son indicativas de una alteración de la dinámica microtubular, hallazgo asociado a la EA.⁴³ Las mutaciones en la función y expresión de la isoforma de la proteína tau permiten la hiperfosforilación, lo que es considerado como uno de los primeros signos de la degeneración neuronal, debido a que este proceso ocasiona desestabilización del entramado microtubular, alterando así el transporte axonal ya que se aparean filamentos helicoidales que contribuyen a la formación de ovillos neurofibrilares con posterior muerte celular.³⁴

Es importante señalar que los GC se han asociado a la formación de tau y de Aβ, aunque los hallazgos existentes con relación al Aβ son escasos en la literatura se mostrará un trabajo que correlaciona los GC con dichos hallazgos neuropatológicos de la EA.

Estudios han demostrado que la fosforilación de la proteína tau involucra el complejo cdk5/p35. Este complejo es esencial para la migración neuronal y para la configuración laminar de la corteza cerebral. También se ha encontrado que este complejo se concentra en el cono axonal de crecimiento, junto a su función en la fosforilación de las proteínas asociadas a microtúbulos, soporta el rol de esta quinasa en la regulación del crecimiento y extensión en las neuronas del cerebro en desarrollo.⁴⁴ Así mismo, esta quinasa se ha visto implicada en la fisiopatología de la EA. Los cambios en la regulación de cdk5, cuando se varía el activador neuronal específico p35, se han correlacionado con un aumento en la hiperfosforilación de la proteína tau, in vivo e in vitro.⁴⁵

Dichos hallazgos en conjunto con los trabajos de Sotiropoulos³⁶ et al, y de Liu⁴⁶ et al, muestran como bajo efectos del estrés, las vías de proteína-quinasa activadas por mitógenos (MAPK por sus siglas en inglés) de cdk5 y GSK3b, se activan en áreas de la corteza prefrontal y el hipocampo especialmente.

En correlación con los anteriores hallazgos se ha detallado como la hiperfosforilación de la proteína tau, en ratones con estrés agudo puede ser modulada por la acción de los receptores de corticotropina.⁴³ También se ha evidenciado como grupos neuronales que expresan la proteína tau son más vulnerables al efecto del GC y Aβ, evidenciando mayor hiperfosforilación de la proteína tau por diversas quinasas; esto demuestra como los GC contribuyen hacia el mecanismo neuropatológico de la EA.⁴⁷

Los hallazgos, frente a la fosforilación aberrante de la proteína tau inducida por el GC, se han asociado con limitación en los comportamientos cognitivos dependientes de la corteza prefrontal y el hipocampo. Dicha fosforilación aberrante muy probablemente sea causada por activación del complejo cdk5/p35, que se ha visto potenciado por eventos estresantes como restricción de alimento en trabajos con ratas, en especial en sub-áreas del sistema hipocampal.⁴⁸

Adicionalmente a la fosforilación de la proteína tau asociada probablemente a cdk5, diversas observaciones han mostrado que los GC forman parte esencial en la regulación del eje HPA y también estos como desencadenantes en la formación del APP, en donde posteriores cli-vajes proteolíticos del fragmento peptídico C-terminal 99, resulta en la generación de A β .⁴⁹

Modelos de EA en ratones transgénicos han evidenciado como la exposición a estrés crónico puede llevar a un aumento de placas de A β .⁵⁰ En dichos modelos también se ha realizado estudios a nivel de biología molecular, evaluando la expresión de GR asociadas a un evento estresante; mostrando cómo dichos eventos estresantes llevan al aumento de los GR. Aunque se conocen los mecanismos moleculares que llevan al aumento de la actividad del eje HPA, la asociación con la neuropatología de la EA están aún sin esclarecerse.⁵¹

Así mismo, modelos de déficit cognitivo se han basado en el GR para estudiar dicho fenotipo. La sobreexpresión del GR ha mostrado una regulación a la baja de los receptores de glutamato, que probablemente explicaría el déficit en la regulación negativa del eje;⁵² dado en parte por la dinámica del eje HPA. En estructuras como el hipocampo se ha detallado como el efecto crónico de los GC puede llegar a afectar la transmisión sináptica produciendo así una alteración en la neurogenesis, el árbol dendrítico y una menor inhibición dependiente de serotonina.⁵³⁻⁵⁵

No obstante, el sistema glutamatérgico no sólo presenta un incremento en la liberación de glutamato, sino que en estados avanzados de estrés crónico, presenta un decremento significativo en la producción de dicho neurotransmisor. De acuerdo con Myhrer (1998),⁵⁶ dicho decremento es causado por la creciente interrupción de sus conexiones con la corteza cerebral y el hipocampo.⁵³⁻⁵⁵ El autor también menciona que el funcionamiento deficiente del sistema glutamatérgico, está implicado en el desempeño deficiente de la memoria y los problemas de aprendizaje en los pacientes de EA. Además, ya que el hipocampo está implicado también en procesos de orientación espacial,⁵⁷ se propone que el desempeño en tareas que impliquen esta función cognitiva, se verían comprometidas.

Por otro lado, de acuerdo con autores como Catania, et al,⁴⁹ y Sayer, et al,⁵⁸ las elevadas concentraciones de GC, aumentan la producción de la APP, y de la enzima BACE (enzima convertidora del amiloide β), encargada de seccionar la APP. Green, Billings, Roozendaal, McGaugh, y

LaFerla (2006), explican que dicho incremento se debe a que los genes de APP y BACE contienen lugares de recepción que responden a la presencia de GC.¹⁴ Por ende, se puede suponer que, al haber una sobreproducción de GC, se formaría complejo que actuaría como factor de transcripción, incrementando la producción de las enzimas y proteínas mencionadas anteriormente.

A nivel celular, cabe detallar el papel de las secretasas beta. Las enzimas BACE generan un seccionamiento que divide la APP en dos fragmentos, el C99 y el A β 42. Por ende, es evidente que el incremento de APP y BACE, genera un incremento de la producción de C99 y A β 42.¹⁴ El péptido C99 es soluble, pero el A β 42 es un péptido insoluble, y por lo tanto se agrega, produciendo placas seniles en el área extracelular. Estas placas inducen el estrés oxidativo y se unen a células microgliales, conduciendo así a la formación y liberación de sustancias citotóxicas y radicales libres, que amplifican el daño celular.⁵⁹

Sin embargo, investigadores como Masuda et al,⁶⁰ cuestionan que la alteración del procesamiento de la APP, no sólo es causada por la exposición a estímulos estresores, y por el consecuente incremento de la liberación de GC, sino también por la alteración que se presenta en el proceso de envejecimiento, de ciertos sistemas de neurotransmisión, como el sistema colinérgico. Vaucher et al⁶¹ explican que los péptidos A β producidos por las neuronas normales, durante el desarrollo, actúan sobre las terminales colinérgicas, inhibiendo el flujo de potasio (K⁺), y la liberación de acetilcolina (ACh) en el hipocampo. Las neuronas colinérgicas de las ratas más viejas, son más sensibles al efectos del A β ,⁶² y por ende liberan menores niveles de ACh que las ratas más jóvenes, conduciendo a las mayores a presentar un desempeño cognitivo más deficiente. Además, generando lesiones que afectan la transmisión colinérgica. Diversos investigadores como Lin et al⁶² y Hellstrom-Lindahl,⁶³ demostraron que la disminución de liberación de ACh, facilita la producción de precursores de amiloide, incrementando los niveles de APP producida.

De manera similar, los niveles elevados de GC, aumentan la producción de kinasas, y así favorecen la hiperfosforilación anormal de la proteína tau citoesquelética. Dicha hiperfosforilación reduce la capacidad de la proteína tau para unirse a los microtúbulos del citoplasma, y por ello termina agregándose hasta formar filamentos helicoidales, que conforman los ovillos neurofibrilares en el área intracelular.⁴³ Este proceso genera inhibición y disrupción de los microtúbulos, y como consecuencia altera el transporte axonal, y conduce a una conformación anómala del citoesqueleto neuronal.⁶⁴

Finalmente, los altos niveles de GC aumentan el influjo de calcio (Ca²⁺) al botón sináptico de las neuronas, y generan una desregulación en su homeostasis.⁶⁵ El exceso de calcio, activa las calpaínas, que son cisteínas proteasas implicadas en el proceso de apoptosis

neuronal, y que también tienen como función modular el metabolismo de las APP y de tau. Como consecuencia, del influjo de Ca²⁺ generado por los excesos de GC, activan procesos apoptóticos que conducen a la muerte neuronal, principalmente en el hipocampo y en la corteza cerebral.⁶⁵

De la misma forma en que los GC pueden incrementarse y afectar ciertas células cerebrales, pueden disminuirse y perder eficacia en otras células cerebrales, e incluso pueden ganar o perder eficacia en distintos procesos llevados a cabo por una misma célula. Landfield et al.³¹ explican que este fenómeno sucede porque los diferentes tipos de células cerebrales, regulan los GR de una manera diferencial, dependiendo del estado de envejecimiento del sujeto. Así, mientras la eficacia de los GC en los astrocitos puede decrecer con la edad, debilitando la capacidad de dichas células de generar un proceso antiinflamatorio, su eficacia puede verse incrementada en las neuronas, realizando ciertos procesos catabólicos, que generan también daño neuronal y tisular.

Conclusiones

En este momento es clara la complejidad de la fisiopatología y factores desencadenantes asociados de la EA. El presente trabajo de revisión pretendió abordar la relación de esta enfermedad con el estrés crónico teniendo en cuenta la perspectiva molecular, fisiológica y cognitiva, mostrando hallazgos polémicos que llevan al cuestionamiento de este como factor influyente en la EA. Pero así mismo se mostró evidencia acerca del papel de los GC en la formación del A β y la fosforilación de la proteína tau, que aunque es escasa, puede ser el pie de una nueva área de correlación con la enfermedad.

Por ende, es importante reconocer al estrés como un factor a estudio en la EA, a correlacionarse con la aparición de síntomas depresivos o de patologías asociadas al estrés.¹ Pero así mismo es importante recalcar que dichas patologías del estrés podrían llegar a promover trastornos neurodegenerativos tipo EA, aunque dicha asociación no está clara, hallazgos evidenciados por biología molecular muestran como los GC pueden influenciar los hallazgos neuropatológicos característicos de la enfermedad.

Con esta revisión crítica de la literatura científica se abre un área de estudio fascinante en la fisiopatología de la EA, en la cual falta por definir infinidad de detalles que ayudarán a esclarecer, con investigaciones futuras, los resultados polémicos y los puntos de posible abordajes terapéuticos en la EA.

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses.

Referencias

1. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(5):530-8. Epub 2006/05/03.
2. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368(9533):387-403. Epub 2006/08/01.
3. Bertram L, Tanzi RE. Alzheimer's disease: one disorder, too many genes? *Human molecular genetics*. 2004;13 Spec No 1:R135-41. Epub 2004/02/07.
4. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-6. Epub 1991/02/21.
5. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature*. 1995;376(6543):775-8. Epub 1995/08/31.
6. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995;375(6534):754-60. Epub 1995/06/29.
7. Levy-Lahad E, Tsuang D, Bird TD. Recent advances in the genetics of Alzheimer's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 1998;11(2):42-54. Epub 1999/01/07.
8. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(9):1206-9. Epub 2003/08/23.
9. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, Morris CM, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, temporal lobe atrophy, and white matter lesions in late-life dementias. *Archives of neurology*. 1999;56(8):961-5. Epub 1999/08/17.
10. Paglini G, Peris L, Mascotti F, Quiroga S, Caceres A. Tau protein function in axonal formation. *Neurochemical research*. 2000;25(1):37-42. Epub 2000/02/24.
11. Drubin DG, Kirschner MW. Tau protein function in living cells. *The Journal of cell biology*. 1986;103(6 Pt 2):2739-46. Epub 1986/12/01.
12. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. 2010;362(4):329-44. Epub 2010/01/29.
13. St George-Hyslop PH, Petit A. Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease. *Comptes rendus biologies*. 2005;328(2):119-30. Epub 2005/03/18.

14. Green KN, Billings LM, Roozendaal B, McGaugh JL, LaFerla FM. Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26(35):9047-56. Epub 2006/09/01.
15. Mizoguchi K, Ishige A, Aburada M, Tabira T. Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience*. 2003;119(3):887-97. Epub 2003/06/18.
16. Feldman S, Weidenfeld J. Glucocorticoid receptor antagonists in the hippocampus modify the negative feedback following neural stimuli. *Brain research*. 1999;821(1):33-7. Epub 1999/03/05.
17. Joels M. Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends in pharmacological sciences*. 2006;27(5):244-50. Epub 2006/04/06.
18. Kitraki E, Karandrea D, Kittas C. Long-lasting effects of stress on glucocorticoid receptor gene expression in the rat brain. *Neuroendocrinology*. 1999;69(5):331-8. Epub 1999/05/27.
19. De Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews Neuroscience*. 2005;6(6):463-75. Epub 2005/05/14.
20. Chatziioannou A, Palaiologos G, Kolisis FN. An in-silico model of the biosynthesis of neurotransmitter glutamate, elucidates the complex regulatory role of glucocorticoids in neurotransmitter glutamate release. *Computers in biology and medicine*. 2009;39(6):501-11. Epub 2009/04/21.
21. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine reviews*. 1986;7(3):284-301. Epub 1986/08/01.
22. Cerqueira JJ, Mailliet F, Almeida OF, Jay TM, Sousa N. The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(11):2781-7. Epub 2007/03/16.
23. Rowe JW, Schneider EL. *Handbook of the biology of aging*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 1990. xvii, 489 p. p.
24. Schneider EL, Rowe JW. *Handbook of the biology of aging*. 4th ed. San Diego: Academic Press; 1996. xxi, 507 p. p.
25. Van Eekelen JA, Rots NY, Sutanto W, Oitzl MS, de Kloet ER. Brain corticosteroid receptor gene expression and neuroendocrine dynamics during aging. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1991;40(4-6):679-83. Epub 1991/01/01.
26. Wickelgren I. Is hippocampal cell death a myth? *Science*. 1996;271(5253):1229-30. Epub 1996/03/01.
27. Karst H, Nair S, Velzing E, Rumpff-van Essen L, Slagter E, Shinnick-Gallagher P, et al. Glucocorticoids alter calcium conductances and calcium channel subunit expression in basolateral amygdala neurons. *The European journal of neuroscience*. 2002;16(6):1083-9. Epub 2002/10/18.
28. Timiras PS, Quay WB, Vernadakis A. *Hormones and aging*. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 1995. 438 p. p.
29. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;284(5):592-7. Epub 2000/08/05.
30. Waltman C, Blackman MR, Chrousos GP, Riemann C, Harman SM. Spontaneous and glucocorticoid-inhibited adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion are similar in healthy young and old men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991;73(3):495-502. Epub 1991/09/01.
31. Landfield PW, Blalock EM, Chen KC, Porter NM. A new glucocorticoid hypothesis of brain aging: implications for Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research*. 2007;4(2):205-12. Epub 2007/04/14.
32. Elgh E, Lindqvist Astot A, Fagerlund M, Eriksson S, Olsson T, Nasman B. Cognitive dysfunction, hippocampal atrophy and glucocorticoid feedback in Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*. 2006;59(2):155-61. Epub 2005/08/30.
33. Davis KL, Davis BM, Greenwald BS, Mohs RC, Mathe AA, Johns CA, et al. Cortisol and Alzheimer's disease, I: Basal studies. *The American journal of psychiatry*. 1986;143(3):300-5. Epub 1986/03/01.
34. Mohandas E, Rajmohan V, Raghunath B. *Neurobiology of Alzheimer's disease*. *Indian journal of psychiatry*. 2009;51(1):55-61. Epub 2009/09/11.
35. Jeong YH, Park CH, Yoo J, Shin KY, Ahn SM, Kim HS, et al. Chronic stress accelerates learning and memory impairments and increases amyloid deposition in APPV717I-CT100 transgenic mice, an Alzheimer's disease model. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2006;20(6):729-31. Epub 2006/02/10.
36. Sotiropoulos I, Cerqueira JJ, Catania C, Takashima A, Sousa N, Almeida OF. Stress and glucocorticoid footprints in the brain-the path from depression to Alzheimer's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2008;32(6):1161-73. Epub 2008/06/25.
37. Peskind ER, Wilkinson CW, Petrie EC, Schellenberg GD, Raskind MA. Increased CSF cortisol in AD is a function of APOE genotype. *Neurology*. 2001;56(8):1094-8. Epub 2001/04/26.

38. Kim DH, Payne ME, Levy RM, MacFall JR, Steffens DC. APOE genotype and hippocampal volume change in geriatric depression. *Biological psychiatry*. 2002;51(5):426-9. Epub 2002/03/21.
39. Franceschi M, Airaghi L, Gramigna C, Truci G, Manfredi MG, Canal N, et al. ACTH and cortisol secretion in patients with Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1991;54(9):836-7. Epub 1991/09/01.
40. Swanwick GR, Kirby M, Bruce I, Buggy F, Coen RF, Coakley D, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in Alzheimer's disease: lack of association between longitudinal and cross-sectional findings. *The American journal of psychiatry*. 1998;155(2):286-9. Epub 1998/02/17.
41. Hartmann A, Veldhuis JD, Deuschle M, Standhardt H, Heuser I. Twenty-four hour cortisol release profiles in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease compared to normal controls: ultradian secretory pulsatility and diurnal variation. *Neurobiology of aging*. 1997;18(3):285-9. Epub 1997/05/01.
42. Behl C, Lezoualc'h F, Trapp T, Widmann M, Skutella T, Holsboer F. Glucocorticoids enhance oxidative stress-induced cell death in hippocampal neurons in vitro. *Endocrinology*. 1997;138(1):101-6. Epub 1997/01/01.
43. Rissman RA, Lee KF, Vale W, Sawchenko PE. Corticotropin-releasing factor receptors differentially regulate stress-induced tau phosphorylation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(24):6552-62. Epub 2007/06/15.
44. Maccioni RB, Otth C, Concha, II, Munoz JP. The protein kinase Cdk5. Structural aspects, roles in neurogenesis and involvement in Alzheimer's pathology. *European journal of biochemistry / FEBS*. 2001;268(6):1518-27. Epub 2001/03/15.
45. Rojo LE, Fernandez JA, Maccioni AA, Jimenez JM, Maccioni RB. Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of medical research*. 2008;39(1):1-16. Epub 2007/12/11.
46. Liu YF, Bertram K, Perides G, McEwen BS, Wang D. Stress induces activation of stress-activated kinases in the mouse brain. *Journal of neurochemistry*. 2004;89(4):1034-43. Epub 2004/05/14.
47. Rissman RA. Stress-induced tau phosphorylation: functional neuroplasticity or neuronal vulnerability? *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2009;18(2):453-7. Epub 2009/07/09.
48. Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, de Kloet ER, Lightman SL, et al. Do corticosteroids damage the brain? *Journal of neuroendocrinology*. 2006;18(6):393-411. Epub 2006/05/11.
49. Catania C, Sotiropoulos I, Silva R, Onofri C, Breen KC, Sousa N, et al. The amyloidogenic potential and behavioral correlates of stress. *Molecular psychiatry*. 2009;14(1):95-105. Epub 2007/10/04.
50. Dong H, Goico B, Martin M, Csernansky CA, Bertchume A, Csernansky JG. Modulation of hippocampal cell proliferation, memory, and amyloid plaque deposition in APPsw (Tg2576) mutant mice by isolation stress. *Neuroscience*. 2004;127(3):601-9. Epub 2004/07/31.
51. Dong H, Yuede CM, Yoo HS, Martin MV, Deal C, Mace AG, et al. Corticosterone and related receptor expression are associated with increased beta-amyloid plaques in isolated Tg2576 mice. *Neuroscience*. 2008;155(1):154-63. Epub 2008/06/24.
52. Wei Q, Hebda-Bauer EK, Pletsch A, Luo J, Hoyersten MT, Osetek AJ, et al. Overexpressing the glucocorticoid receptor in forebrain causes an aging-like neuroendocrine phenotype and mild cognitive dysfunction. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(33):8836-44. Epub 2007/08/19.
53. Cook SC, Wellman CL. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *Journal of neurobiology*. 2004;60(2):236-48. Epub 2004/07/22.
54. Lindauer RJ, Olff M, van Meijel EP, Carlier IV, Gersons BP. Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 2006;59(2):171-7. Epub 2005/09/13.
55. Beck SG, Choi KC, List TJ, Okuhara DY, Birnsteil S. Corticosterone alters 5-HT1A receptor-mediated hyperpolarization in area CA1 hippocampal pyramidal neurons. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1996;14(1):27-33. Epub 1996/01/01.
56. Myhrer T. Adverse psychological impact, glutamatergic dysfunction, and risk factors for Alzheimer's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 1998;23(1):131-9. Epub 1998/12/23.
57. Igloi K, Doeller CF, Berthoz A, Rondi-Reig L, Burgess N. Lateralized human hippocampal activity predicts navigation based on sequence or place memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(32):14466-71. Epub 2010/07/28.
58. Sayer R, Robertson D, Balfour DJ, Breen KC, Stewart CA. The effect of stress on the expression of the amyloid precursor protein in rat brain. *Neuroscience letters*. 2008;431(3):197-200. Epub 2008/01/08.
59. Yan SD, Chen X, Fu J, Chen M, Zhu H, Roher A, et al. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature*. 1996;382(6593):685-91. Epub 1996/08/22.

60. Masuda J, Mitsushima D, Kimura F. Female rats living in small cages respond to restraint stress with both adrenocortical corticosterone release and acetylcholine release in the hippocampus. *Neuroscience letters*. 2004;358(3):169-72. Epub 2004/03/25.
61. Vaucher E, Aumont N, Pearson D, Rowe W, Poirier J, Kar S. Amyloid beta peptide levels and its effects on hippocampal acetylcholine release in aged, cognitively-impaired and -unimpaired rats. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2001;21(4):323-9. Epub 2001/06/29.
62. Lin L, Georgievska B, Mattsson A, Isacson O. Cognitive changes and modified processing of amyloid precursor protein in the cortical and hippocampal system after cholinergic synapse loss and muscarinic receptor activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(21):12108-13. Epub 1999/10/16.
63. Hellstrom-Lindahl E. Modulation of beta-amyloid precursor protein processing and tau phosphorylation by acetylcholine receptors. *European journal of pharmacology*. 2000;393(1-3):255-63. Epub 2000/04/20.
64. Rissman RA, Poon WW, Blurton-Jones M, Oddo S, Torp R, Vitek MP, et al. Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114(1):121-30. Epub 2004/07/03.
65. Lebart MC, Benyamin Y. Calpain involvement in the remodeling of cytoskeletal anchorage complexes. *The FEBS journal*. 2006;273(15):3415-26. Epub 2006/08/04.