

## Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

### *Neuroplasticity changes in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob's Diseases. Relationships to involutive phenomena*

Toledano A.

Álvarez M. I.

Rodríguez-Muela N.

Instituto Cajal, CSIC. Madrid

#### RESUMEN

Se ha postulado que en las enfermedades neurodegenerativas, las alteraciones en los fenómenos de neuroplasticidad y adaptación tienen una función muy importante, como desencadenante o motor del curso patológico de las enfermedades. Para aclarar este extremo se ha llevado a cabo un estudio morfohistoquímico comparativo en la corteza cerebral prefrontal y en la corteza cerebelosa (neocerebelo) de cerebros de enfermos de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob (EA y ECJ). Se han analizado las variaciones en marcadores supuestamente relacionados con fenómenos de neuroplasticidad sináptica (Drebrina, SNAP-25), factor de activación nuclear (NF kappa Beta -NFkB) e isoforma neuronal de la óxido nítrico sintasa (nNOS) junto a marcadores de neuropatología (acumulación de proteínas beta -amiloides en EA y PrPsc en ECJ-, reacción microglial e inducción de enzimas pro-inflamatorias iNOS y ciclo-oxigenasa 2 (COX-2). Los resultados han mostrado grandes variaciones de los marcadores entre ambos procesos patológicos, entre las cortezas cerebral y cerebelosa, entre diferentes áreas de esas regiones y entre diferentes estirpes neuronales y gliales. El significado de algunos de los marcadores (NFkB, nNOS, proteínas sinápticas)

#### ABSTRACT

Changes in neuroplasticity and neuronal adaptive mechanisms have been postulated as origin and/or main pathophysiological factor in neurodegenerative diseases. To analyze these theories, a comparative morphohistochemical study on the cerebral (prefrontal) and cerebellar (neocerebellar) cortex from Alzheimer's (AD) and Creutzfeldt-Jakob (CJD) post-mortem brains has been carried out. Variations in putative markers of neuroplasticity and neuronal adaptation (synaptic proteins such as drebrin and SNAP-25; nuclear factor NF kappa Beta -NFkB-; neuronal isoform of nitric synthase -nNOS) have been studied in close association with neuropathological markers (beta-protein deposition - amyloid in AD and PrPsc in CJD-; microglial activation, induction of iNOS and cyclooxygenase 2 -COX-2). Results have shown sharp variations in these markers when compared AD and CJD; cerebral and cerebellar cortex; different areas of these anatomical regions; and different sets of neurons and glial cells. The meaning of some of these markers (NFkB; nNOS; synaptic proteins) could be variable (plastic/adaptive or involutive), depending on different factors (disease, anatomical region, general or local factors, etc.). Neuroplasticity



#### Correspondencia

A. Toledano  
Instituto Cajal, CSIC  
Avd. Dr. Arce 37  
28002 Madrid  
atoledano@cajal.csic.es

Toledano A.,  
 Álvarez M. I.,  
 Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

→ puede ser variable (plástico o involutivo) según los casos (enfermedad, región, factores). La neuroplasticidad disminuye de manera diversa según las áreas cerebrales y sus relaciones con las manifestaciones neuropatológicas también son variables, aunque son manifiestos fenómenos de neuroplasticidad/adaptación en muchas áreas y neuronas.

Se concluye que la activación de los supuestos marcadores de neuroplasticidad en fases avanzadas de la enfermedad, con una idea terapéutica, puede activar fenómenos involutivos en algunas regiones o neuronas del cerebro.

**Palabras clave:**

Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; neuroplasticidad; drebrina; SNAP-25; NFkB; isoformas de NOS; COX-2; microglía; amiloide; depósitos priónicos.

→ is evident in several brain regions or neurons, but this neuronal feature decreases in different form depending also on the disease and the anatomical region. Their relationships to the neuropathological findings were also variable. In conclusion, the activation of these putative markers of neuroplasticity, considering as therapeutical targets, in advanced steps of the diseases, could activate neuronal involutive phenomena in several regions or neurons.

**Key words:**

Alzheimer's Disease; Creutzfeldt-Jakob's Disease; neuroplasticity; drebrin; SNAP-25; NFkB; NOS isoforms; COX-2; microglia; amyloid; prionic deposits.

MAPFRE MEDICINA, 2006; 17 (4): 236-249

## INTRODUCCIÓN

Los estudios sobre la etiología y la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas (EN), y en especial sobre la enfermedad de Alzheimer (EA), desde hace décadas, y la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), desde hace unos pocos años, pueden cifrarse en decenas de miles. Comprenden tanto el estudio del cerebro humano patológico como modelos animales o celulares, y abarcan la investigación de las alteraciones encontradas y los mecanismos y procesos neuronales y gliales que supuestamente las propician. Todos estos trabajos han mostrado infinidad de cambios morfológicos y bioquímicos, celulares y moleculares. La complejidad de estas alteraciones es tal que hasta la fecha no se ha podido todavía llegar a un consenso sobre la posible teórica «cascada de acontecimientos patológicos» que lleva desde el cerebro normal al neurodegenerativo específico de cada patología. En la gran mayoría de los casos se ha prestado especial atención al análisis de los aspectos involutivos como causa y motor de la evolución de la enfermedad, con especial atención a la implicación de las proteínas anómalas más características de cada proceso degenerativo (amiloide - 1,2-; neurofilamentos de los ovillos neurofibrilares -3-; acumulaciones priónicas en patologías de esta etiología - 4, 5-; etc.), a los déficits neurotransmisores (6, 7) y a los fenómenos de involución celular (reacción glial - 8-11; estrés oxidativo - 12-14-; reacciones pro-infla-

matorias -15-; apoptosis -16-18-; etc). En muchas de las monografías más modernas sobre los distintos procesos que subyacen en las distintas entidades que se pueden englobar como EN (especialmente EA y EJC), se muestra una aparente identidad de las vías neurodegenerativas, interviniendo la reacción de la microglía, el estrés oxidativo, la apoptosis, etc, como mecanismos comunes de destrucción del SNC aunque la clínica muestre grandes diferencias entre los procesos patológicos (8, 11, 12, 16).

En un segundo término han quedado los estudios sobre la adaptación (12) y la plasticidad fisiológica (20-24), que ciertamente se encuentran alteradas en mayor o menor grado, y a las que se achaca gran parte de los déficits mentales, pero que se consideran fenómenos secundarios a la degeneración neuronal que es la que más aparentemente se manifiesta. Sin embargo, en los últimos años, autores de gran prestigio en este terreno de las EN han venido cuestionando este posicionamiento teórico hasta llegar a concluir que las alteraciones tanto en los fenómenos de plasticidad fisiológica (que son continuamente puestos en marcha para cumplir las funciones superiores), como en las respuestas adaptativas o de recuperación neuronal (que se disparan para mantener estas funciones en condiciones óptimas cuando son inducidos cambios neuronales por modificaciones del medio interno o externo), también pueden ser desencadenantes para desarrollar la enfermedad neurodegenerativa o determinantes de su curso patogénico (20-24).

Toledano A.,  
 Álvarez M. I.,  
 Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

Se puede considerar, por tanto, de manera teórica que junto a nuevos mecanismos y procesos de degeneración que se presentan en las EN, coexisten cambios en otros fenómenos de plasticidad fisiológica y de adaptación/recuperación siendo el resultado de la evolución patogénica el conjunto resultante de las actuaciones conjuntas normales y patológicas de estos tres mecanismos. De los fenómenos plásticos y adaptativos se conoce bastante poco, son muy difíciles de definir y estudiar separadamente, existen pocos marcadores fiables de los procesos y los trabajos que los han analizado en condiciones patológicas son muy escasos, especulativos y poco concluyentes. Que las alteraciones de los fenómenos de plasticidad y de adaptación/recuperación pueden ser la causa inicial o indispensable que conduzca a la involución del tejido nervioso, y no una mera manifestación secundaria de los fenómenos estrictamente involutivos, puede ser un hecho relevante para entender las EN y, especialmente, podría ser la base de tratamientos preventivos o curativos eficaces para estos procesos patológicos que todavía carecen de terapias específicas. Pero antes de aplicar terapias que favorezcan supuestamente estos procesos adaptativos y de plasticidad, deben conocerse con exactitud hasta donde llega cada uno de los procesos en su implicación con la enfermedad, como se imbrican y se influyen, y finalmente cuales son los mecanismos que selectivamente deberían ser favorecidos en este nuevo contexto para frenar las «cascadas» de acontecimientos involutivos y no acelerarlas aun cuando teóricamente se benefician las funciones neuronales.

En este trabajo se pretende analizar en dos regiones del SNC (corteza cerebral y corteza cerebelosa) de cerebros de enfermos de dos patologías neurodegenerativas, Enfermedad de Alzheimer (neurodegeneración no priónica) y Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (enfermedad priónica), si algunos de los marcadores clásicos de la plasticidad cerebral en situación de funcionamiento normal (no patológico) se alteran o cambian su sentido funcional. Atención especial se presta a marcadores de plasticidad sináptica (SNAP, drebrina) (25) y factores de expresión génica (nuclear factor kappa beta ó NFkB) (26-27) frente a los cambios neuropatológicos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Material biológico

Se han empleado los siguientes grupos de cerebros: Controles adultos (CJ) (5 casos de 45 a 55 años de edad); Controles seniles (CS) (12 casos de a 68-78 años de edad); Enfermos de Alzheimer esporádico (EA) (17 casos de 68-78 años de edad); Enfermos de Creutzfeldt-Jakob esporádico (ECJ) (12 casos, con tipificación y genotipado priónico homogéneo y patrón de afectación neuropatológico similar y representativo del grupo mayoritario español – estudios no publicados llevados a cabo en el Centro Nacional de Referencia para el antiguo Territorio INSALUD, Alcorcón, Madrid). Las áreas de estudio de los cerebros fueron corteza prefrontal (área de asociación) y cerebelo (lóbulo VI, neocerebelo, lateral)

El tejido de control y el correspondiente a los casos de Enfermedad de Alzheimer (EA) fue proporcionado por el Banco de Tejidos para Investigaciones Neurológicas (Facultad de Medicina, UCM; Unidad Asociada al Instituto Cajal, CSIC), estando debidamente diagnosticado por los responsables neuropatólogos (Drs. A. Rábano, A. Martínez y D. Martín). El material que corresponde a la patología priónica humana, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), es adecuadamente diagnosticado, conservado y manipulado por el Centro Nacional de Referencia para el antiguo Territorio IMSALUD, (A. Rábano, Fundación Hospital Alcorcón). Este material fue obtenido dentro del proceso habitual de estudio neuropatológico de los pacientes fallecidos con sospecha de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (EETH). Todos los cerebros fueron obtenidos en autopsias llevadas a cabo entre las 8 y las 12 horas del fallecimiento, cumpliendo todos los requisitos legales. Se obtuvieron los permisos para la realización del estudio cumpliendo toda la normativa vigente, garantizada por los Comités de Investigación y Ética correspondientes. Todos los casos vienen informados y se posee un banco de datos clínico-farmacológico, neuropatológico y genético, para correlacionar los resultados.

Las muestras fijadas de los cerebros fueron obtenidas por inmersión durante unos 15 días en 4%-p-formaldehído/PBS. Posteriormente fueron procesadas para disponer de bloques de parafina y secciones

Toledano A.,  
 Álvarez M. I.,  
 Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

seriadas de 5 y 25 micras de espesor. El material incluido en parafina, correspondiente a casos ECJ, fue descontaminado, previamente al proceso de inclusión, mediante inmersión en ácido fórmico al 98% durante 1 hora.

### Tinciones e inmunotinciones

Las técnicas histológicas (H/E, Bielschowsky) e histoquímicas se llevaron a cabo en la forma habitual (28-30). Se usaron los siguientes anticuerpos primarios (a la concentración que se indica) contra: SNAP-25 (Chemicon; 1:50), drebrina (Abcam; 1:250), NF-KapaB (Chemicon; 1:100), isoformas enzimáticas de la óxido nítrico sintasa (NOS) (nNOS -Chemicon; 1-500-, iNOS -Chemicon; 1:500), ciclooxigenasa 2 (COX-2 - Chemicon; 1:100), beta-amiloide 1-42 (Dako, 1:50, tras 2min en ácido fórmico y 2,5 min de tratamiento con calor y presión), proteína priónica PrP (3F4/monoclonal de Dako; 1:50, tras 2 min de tratamiento con proteinasa K -Dako- y 10 min de tratamiento en autoclave a 121°C y 1 atmósfera de presión) (29) y la proteína marcadora de células de estirpe mesodérmica (microglía) CD-68 (Dako; 1:3000) Las incubaciones se llevaron a cabo con cortes de 5 micras sobre portas en cámara húmeda. Las incubaciones se realizaron de manera tal que los cortes se secuenciaron para que se tuviera una visión de contigüidad entre las distintas inmunotinciones y comparar las zonas inmunopositivas y las manifestaciones neuropatológicas. Los tiempos de incubación oscilaron entre 1 de 1h (CD-68) y 24 h (PrP) a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de incubación, se lavaron dos veces en PBS, y se incubaron con el anticuerpo secundario biotinilado (IgG anti-ratón o anti-conejo según corresponda) de Vectastain, dilución 1:100, durante 1 hora y a temperatura ambiente. Posteriormente se incubaron con el complejo ABC (Vectastain) durante 1 hora, y se revelaron con diamino-bencidina (DAB) durante 2-3 min. En algún caso se utilizó el revelado con níquel para intensificar la reacción. Parte de los portas fueron contrastados con Hematoxilina de Carazzi durante 2 min.. Finalmente las preparaciones se deshidrataron según la técnica habitual, montándose en Entellan.

Las preparaciones fueron fotografiadas con un microscopio NIKON Eclipse 2200, para su posterior estudio.

### RESULTADOS

Todos los anticuerpos empleados dieron positividades en algunos tipos neuronales o gliales, o en el neuropilo, de las muestras estudiadas con suficiente intensidad, repetitividad y constancia de las variaciones entre los grupos de estudio como para obtener resultados valorables. En las tablas I (en corteza cerebral) y II (en corteza cerebelosa) se recogen de manera resumida las características más sobresalientes de las distintas técnicas llevadas a cabo y los cambios más notables entre los grupos de estudio (Adulto -CJ-; Senil -CS-; Alzheimer -EA-; Creutzfeldt-Jakob -ECJ-).

Los marcadores neuropatológicos (acumulación de beta-proteínas -beta-amiloide en Alzheimer y proteína priónica, PrPsc, en ECJ- y microglía -CD68-) mostraron una diferencia clara entre las patologías así como entre las regiones. Las placas beta-amiloideas son una característica de la corteza cerebral en la EA. Aparecen distribuidas al azar entre todas las capas. Son de diversos tipos (Figura 1), pudiendo clasificarse de manera sencilla en amiloideas (solo con depósitos de amiloide) o amiloideo-neuríticas (con neuríticas muy tangibles encerradas en los depósitos y gran número de células gliales). En cerebelo prácticamente no existen placas, y el amiloide difuso se demuestra con dificultad (Figuras 2-4). Mediante la técnica de Bielschowsky se demuestran depósitos impregnados metálicamente en zonas más o menos extensas (desde unas micras cuadradas a folias enteras) de la capa molecular y algunos puntos de la capa de Purkinje o la capa granular. No parece existir mayor acumulación de microglía en las zonas con abundante amiloide difuso. Las acumulaciones de PrPsc en los casos de ECJ (Figuras 5-7) se encuentran ampliamente difundidas y dispersas por todas las capas de la corteza cerebral y cerebelosa. Los depósitos son muy polimorfos. En general aparecen de forma difusa en casi todas las zonas, siendo esta la única manifestación en algunas capas de muchas áreas de la corteza cerebral y en la capa molecular de la corteza cerebelosa. Sobre este fondo difuso, más o menos intenso, aparecen granulaciones gruesas de distinto tamaño (2-25 micras) que confluyen formando placas de intensidad diversa por todo el neuropilo. La relación con células de microglía o con neuronas alteradas es variable en todas las zonas.

MAPFRE MEDICINA, 2006 · VOL.17 · Nº 4 · 236-249

Toledano A.,  
 Álvarez M. I.,  
 Rodríguez-Muela N. | Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

TABLA I. Resumen del estudio inmunohistoquímico en corteza cerebral

Anticuerpo	Control joven	Control senil	Alzheimer	Creutzfeldt-Jakob
<b>Beta-Amiloide</b>	Negativo	Negativo (algún caso con placas muy dispersas)	Placas amiloideas y amiloideas/neuríticas	Negativo (algún caso con placas muy dispersas)
<b>PrPsc</b>	Negativo	Negativo	Negativo	Placas dispersas, de diferente tamaño, forma e intensidad, en todas las capas. Zonas con fondo difuso, bastante homogéneo y con variable número de placas
<b>Microglía</b> Tipos celulares: R= sin prolongaciones Ep= con cortas prolongaciones Eg= con largas y ramificadas prolongaciones	Células muy dispersas. Tipo Ep predominante	↑Células muy dispersas (tipos: Ep predominante con ↑R y ↑Eg)	↑↑↑Células dispersas abundantes en todas las capas, y agrupadas cerca de placas amiloideas. Tipos celulares: Ep, Eg y R (predominante)	↑↑↑Células muy abundantes en todas las capas con agrupaciones en algunos casos. Tipos Ep, Eg y R intermezclados
<b>Drebrina</b> I2, I4= neuronas no piramidales (interneuronas) de las capas II y IV	Reacción difusa pero homogénea por todas las capas. Reacción débil en algunos citoplasmas de células piramidales	=/↓ Reacción similar al joven o muy débil. Disminuye mucho en algunas zonas	↓/↓↓↓ Disminución o negatividad en neuropilo. No relación con placas. Aparición en grupos de I4 y algunas I2	↓↓↓ Disminución muy marcada. Negatividad en neuropilo
<b>SNAP-25</b>	Reacción media en neuropilo y algunas neuronas piramidales	=/↓ casi igual	↓/↓↓↓ Pérdida de intensidad variable y difusa	↓↓↓ Intensidad muy reducida
<b>NFκB</b> Neuronas piramidales, capas III y V	En neuronas dispersas especialmente P5 y P3 (formaciones granulares)	=/↓ similar al control joven	=/↑↑ aumento en grupos de P3 y P5. Depósitos granulares y/o difusos	=/↑↑/↓ Enormes P3-P5 variaciones con zonas de aumento y disminución. Aparición en todos los tipos neuronales
<b>COX-2</b>	Reacción débil en piramidales dispersas	=/↑↑ Reacción más fuerte y/o más número de piramidales	↑↑↑ Piramidales más fuertes en mayor número. Células no piramidales y gliales positivas	Igual que Alzheimer
<b>nNOS</b>	Neuronas piramidales en escaso número y dispersas. Granulaciones en Piramidales	↑ Aproximadamente similar pero reacción más fuerte	↑/↑↑ Similar a los casos seniles pero reacción más fuerte	↓/↑↑ Reacción variable, más fuerte que Alzheimer o más débil
<b>iNOS</b>	Prácticamente negativo en todas las neuronas, piramidales, no piramidales y gliales	=/↑ Aumento en algunas neuronas piramidales en forma granular	↑↑↑ Fuerte aumento en neuronas piramidales y no piramidales de forma dispersa. Glía positiva cerca de placas	↑↑↑/↑↑↑↑↑ Mayor reactividad que en Alzheimer

Toledano A.,  
 Álvarez M. I.,  
 Rodríguez-Muela N. | Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

TABLA II. Resumen del estudio inmunohistoquímico en corteza cerebral

Anticuerpo	Control joven	Control senil	Alzheimer	Creutzfeldt-Jakob
<b>Beta-Amiloide</b>	Negativo	Negativo	Amiloide difuso en capa molecular y Purkinje en especial. Formaciones muy diversas y folias libres de amiloide	Negativo
<b>PrPsc</b>	Negativo	Negativo	Negativo	Acumulación difusa en capa molecular, placas diversas en tamaño y forma en capa de Purkinje y granular
<b>Microglía</b> Tipos celulares: R= sin prolongaciones Ep= con cortas prolongaciones Eg= con largas y ramificadas prolongaciones	Células muy escasas (Casi solo en substancia blanca). Tipo Ep predominante	=/↑ Tipo Ep predominante	↑ Muy parecido al senil. Ep y R predominantes	↑↑↑/↑↑↑↑↑ Tipos Ep, Eg y R. Ep, predomina en la capa molecular y R, en la substancia blanca y granular
<b>Drebrina</b>	Reacción difusa en molecular. Homogénea en células de Purkinje y Golgi que es fuerte.	=/↓ Células de Purkinje y Golgi (en algunas muy fuerte y otras más débiles y zonas variables)	↓ en la capa molecular, más débil que control joven. =/↓/↑↑ en células de Purkinje y Golgi (algunas fuerte reacción)	↓↓↓ Reacción débil o negativa en la molecular. ↓/↓↓↓ Muy pocas células de Purkinje y Golgi positivas
<b>SNAP-25</b>	Moderada en capa molecular generalmente homogénea. Algunas células de Purkinje y Golgi fuertes.	=/↓ Baja en la molecular. Algunas células de Purkinje y Golgi moderadas	↓↓↓ No hay reacción en la capa molecular. Las células de Purkinje y Golgi, reciben fibras muy positivas (cestos, etc.)	↓↓↓↓ No hay reacción en molecular. Alguna célula de Purkinje, muy dispersa positiva
<b>NFκB</b>	Reacción muy débil, solo visible en células de Purkinje. Capa molecular negativa	=/↓ Prácticamente igual, las células de Purkinje y Golgi las de mayor aumento. Similar al control joven	=/↑↑ Aumento en algunas células de Purkinje y Golgi en algunas folias. Otras folias son negativas. Aumento mayor en células Golgi	=/↑↑/↓ Variaciones muy marcadas folia a folia pero muy débil reacción en general. Algunas células de Purkinje y Golgi muy positivas.
<b>COX-2</b>	Reacción muy escasa	↑ en algunas células de Purkinje de manera dispersa	↑↑ Similar al senil en patrón general. Mayor aumento en células de Purkinje y Golgi. Algunas fibras (cestos) muy positivas. Glía positiva	↑↑ Igual que Alzheimer
<b>nNOS</b>	Reacción muy ligera en neuronas muy dispersas	=/↑ similar al control joven	↑/↑↑ Aumento fuerte difuso en la capa molecular y en algunas células estrelladas y cesto	↑↑↑/↑↑↑↑↑ Aumenta en algunas neuronas de Purkinje, de la molecular (estrelladas) y granular (Golgi). Muchas folias presentan reacción difusa homogénea en la molecular
<b>iNOS</b>	Negativo	=/↑/↑↑↑ Algunas células de Purkinje positivas	↑/↑↑ Aumento en células de Purkinje, Golgi, Lugaro, estrelladas y cestos. En algunas folias involucionadas se ven fibras positivas en la granular y molecular. Solo algunas folias tienen ligero aumento difuso y homogéneo en la molecular	↑↑↑/↑↑↑↑↑ Aumento fuerte en células de Purkinje, Golgi, Lugaro, estrelladas y cestos, e intensa reacción en la molecular

Toledano A.,  
 Álvarez M. I.,  
 Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

La reacción microglial se encontró ya en forma difusa en corteza cerebral senil y bastante generalizada en EA, mientras que era inapreciable en cerebelo de CS, o de EA (Figuras 8 y 9). En caso de ECJ, la reacción microglial (expresada tanto en número de células, como hipertrofia del cuerpo y prolongaciones -mayor tamaño en espesor y/longitud- o presencia de formas redondeadas) es enormemente superior a la EA, tanto en corteza como en cerebelo (Figuras 10-12). En el cerebelo de ECJ existe una clara diferenciación de formas entre capa granular (redondeadas principalmente) (Figura 13) y capa molecular (formas ramificadas) (Figura 14). En la EA parece existir un cierto grado de relación entre las placas amiloideas y la existencia de agrupaciones microgliales. Esto no es evidente en ECJ.

El factor de activación nuclear NF kappa Beta (KfKB) aparece positivo como finas granulaciones en las grandes neuronas (piramidales en corteza y Purkinje en cerebelo) de los cerebros adultos. En los seniles, la reacción y disposición parecer ser similar aunque existen áreas con una menor reactividad. En la EA parece que existe un ligero o mediano incremento de los depósitos en corteza (que parecen cambiar también de tipo, siendo más difusos) de manera bastante homogénea (Figura 15), mientras que en el cerebelo existen claramente folias con aumento y con disminución de la reacción (Figuras 16-17). En los casos de ECJ se observan variaciones muy marcadas folia a folia pero muy débil reacción en general. Algunas células de Purkinje y Golgi muy positivas (Figura 18).

Los marcadores de neuroplasticidad sináptica drebrina (Figuras 19-22) y SNAP-25 (Figuras 23-26) parecen seguir un patrón bastante similar en corteza cerebral y en corteza cerebelosa. En la senilidad parecen disminuir de manera muy ligera, mientras que en la EA y en los ECJ la disminución de la reactividad es fuerte. Hay que señalar que en la corteza cerebral de la EA la reacción del neuropilo disminuye mucho menos que en la ECJ (donde casi se negativiza) y que en algunas células piramidales la reacción es más fuerte. En cerebelo de EA también se muestran células de Purkinje (Figura 25) y de Golgi más reactivas, y algunas fibras de la capa molecular dan reacción positiva, especialmente las fibras de los cestos.

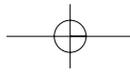
La ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) presenta una reacción muy débil en los adultos (Figura 27), prácticamente solo apreciable como finas granulaciones en algunas

neuronas piramidales o de Purkinje localizadas muy dispersamente. Mayor número de estas neuronas positivas se observa en los controles seniles. En la EA, en la corteza existen mayor número de piramidales positivas, generalmente con reacción más intensa, y al mismo tiempo es posible observar células no piramidales y células gliales con inmunoplasticidad. Existen áreas (que comprenden 1 o varias capas) con mayor número de neuronas piramidales o no piramidales positivas que no se corresponden con el número de placas. En el cerebelo se observa aumento de células inmunopositivas de Purkinje y de Golgi, incluso algunas células grano y gliales dispersas en los cerebelos de EA (Figuras 28, 30) y ECJ (aquí con más intensidad en algunas folias). También existen algunas fibras con reactividad fuerte (fibras de los cestos especialmente) (Figura 29). Las variaciones folia a folia en la EA son mayores que en seniles, siendo más homogéneas en el caso de los ECJ.

Las isoformas de la óxido nítrico sintasa (NOS) también presentan variaciones (Figuras 31-35). En la corteza cerebral la forma neuronal (nNOS) es escasa, generalmente en el soma de las células piramidales, aumentando en la senilidad y la EA, y siendo variable en ECJ. La forma inducible (iNOS) es muy escasa en las neuronas piramidales y no piramidales de los controles adultos, con un incremento muy ligero en la senilidad y aumento fuerte en la EA, incluso apareciendo en células gliales. Parece más fuerte en zonas con mayor densidad de placas. Es muy fuerte en los casos de ECJ en el cerebelo, la nNOS hay una reacción muy ligera en células dispersas en los casos control adulto y senil. Esta reacción aumenta mucho en la capa molecular y en algunas células estrelladas y cestos, mientras que las células de Purkinje son negativas en los casos de EA (Figura 31). Por su parte, en los casos de ECJ el aumento es mayor, así como el número de células estrelladas y cesto de la capa molecular (Figura 32). La forma inducible (iNOS) presenta una inmunorreacción ligera en las células de Purkinje en los casos control senil (Figura 33), que aumenta en los casos de EA (Figura 34) con algunas fibras de la capa molecular y granular positivas, y aún más en los casos de ECJ (Figura 35).

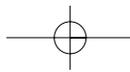
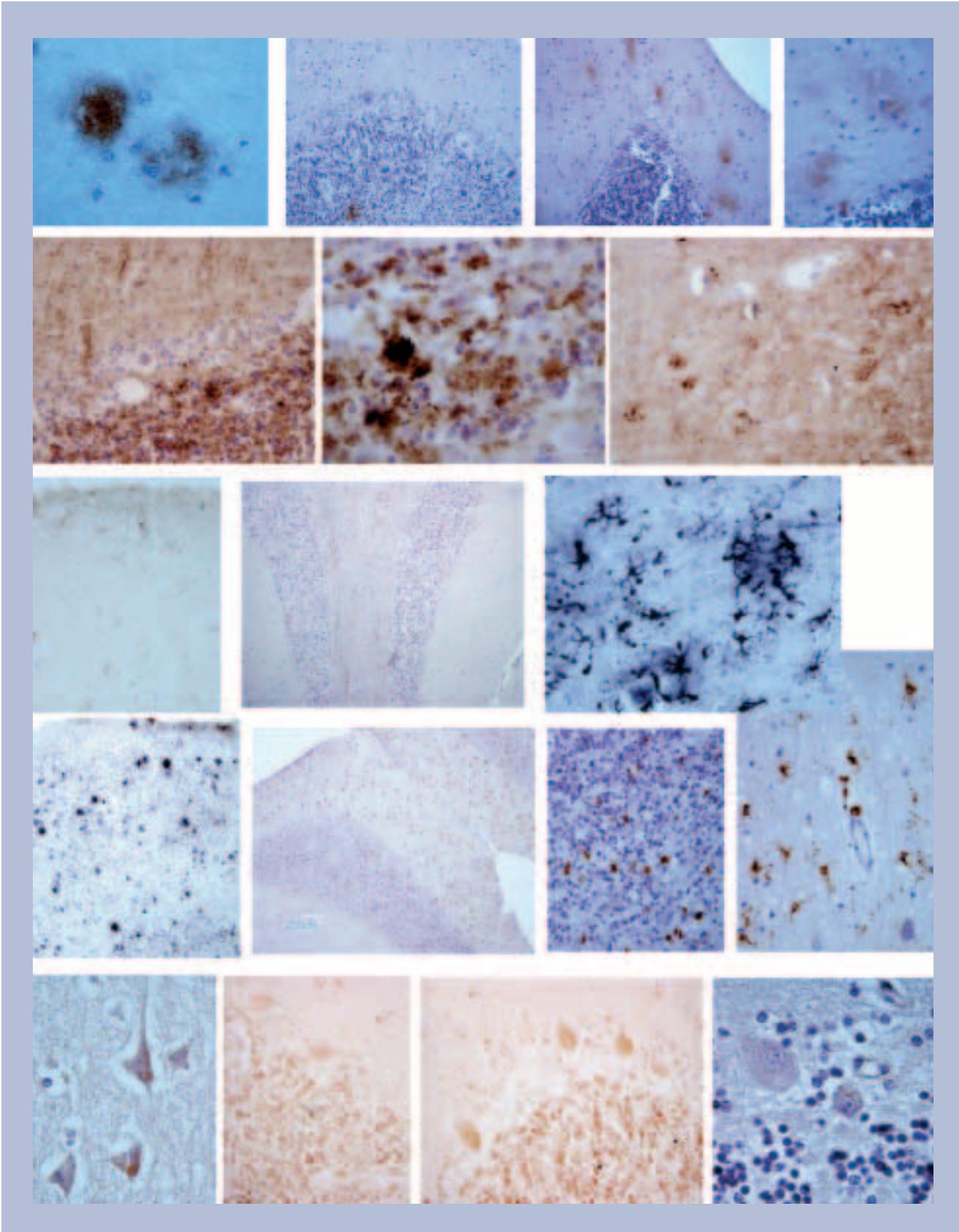
## DISCUSIÓN

El conjunto de los resultados ha mostrado grandes diferencias de cambios entre las dos patologías estudiadas, EA y ECJ, así como entre las dos



MAPFRE MEDICINA, 2006 · VOL.17 · Nº 4 · 236-249

Toledano A.,  
Álvarez M. I.,  
Rodríguez-Muela N. | Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en  
las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob.  
Interrelaciones con fenómenos involutivos



Toledano A.,  
 Álvarez M. I.,  
 Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

**Figuras 1-4.** Acumulaciones de proteína beta-amiloide en casos de EA. 1- Placas amiloides en corteza cerebral (250x). 2.- Folia cerebelosa con práctica negatividad amiloidea (50x). 3.- Folia cerebelosa con depósitos de amiloide difuso en capa molecular (50x). 4.- Detalle de área de la capa molecular con amiloide difuso (250x).

**Figuras 5-7.** Acumulaciones de proteína priónica patológica PrPsc en casos de ECJ (120x). 5.- Acumulaciones polimorfas, en placas, granulaciones gruesas y granulaciones difusas, muy densamente empaquetadas en cerebelo (150x). 6.- Detalle de las granulaciones PrPsc en la capa granular. 7.- Detalle de las acumulaciones de PrPsc en la capa molecular (150x).

**Figuras 8-14.** Microglía marcada con anticuerpo contra la proteína CD-68. 8-9.- Células microgliales en corteza cerebral (reacción en todas las capas con baja densidad pero homogéneamente distribuidas, generalmente con prolongaciones) y en corteza cerebelosa de un caso de EA (sin reacción microglial, solo en sustancia blanca). 10-14.- Gran reacción microglial en corteza cerebral (10, 12) y cerebelo (11, 13, 14). Se observan distintos tipos aislados y agrupados en corteza cerebral (pequeños con prolongaciones, hipertróficos con prolongaciones, normales o hipertróficos y formaciones redondeadas) (12). En cerebelo existen formas redondeadas fagocíticas predominantes en la capa granular (13) y formas con prolongaciones en la capa molecular (14). 8,10 (60x); 9,11 (50x); 12,14 (150x); 13 (100x).

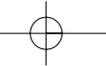
**Figuras 15-18.** Inmunotinción con anti-NF kappa Beta. 15.- Reacción en neuronas piramidales de un caso de EA, con intensidad similar o superior a las neuronas de los casos control senil. 16 y 17.- Reacción en neuronas de Purkinje débil (16) y más fuerte (17) en un caso de EA. Esta situación de variabilidad es similar al control senil (preparaciones sin contrastar con hematoxilina). 18.- Reacción positiva en neuronas de Purkinje y de Golgi de un caso de ECJ. 15-17 (100x); 18 (250x).

áreas del SNC analizadas, corteza cerebral y corteza cerebelosa. Ya que los marcadores estudiados representan eslabones de distintos procesos fisiológicos neuronales. Ello sugiere que existen cambios diversos de distintos procesos degenerativos y de la neuroplasticidad o la adaptación fisiológicas. De manera resumida se van a analizar los puntos más sobresalientes de los resultados: a) diferencias neurodegenerativas entre EA y ECJ; b) diferencias neurodegenerativas entre las distintas regiones del SNC en EA y ECJ; c) Significado de los cambios en los marcadores (involución, adaptación) e implicación de la neuroplasticidad en el censo patológico.

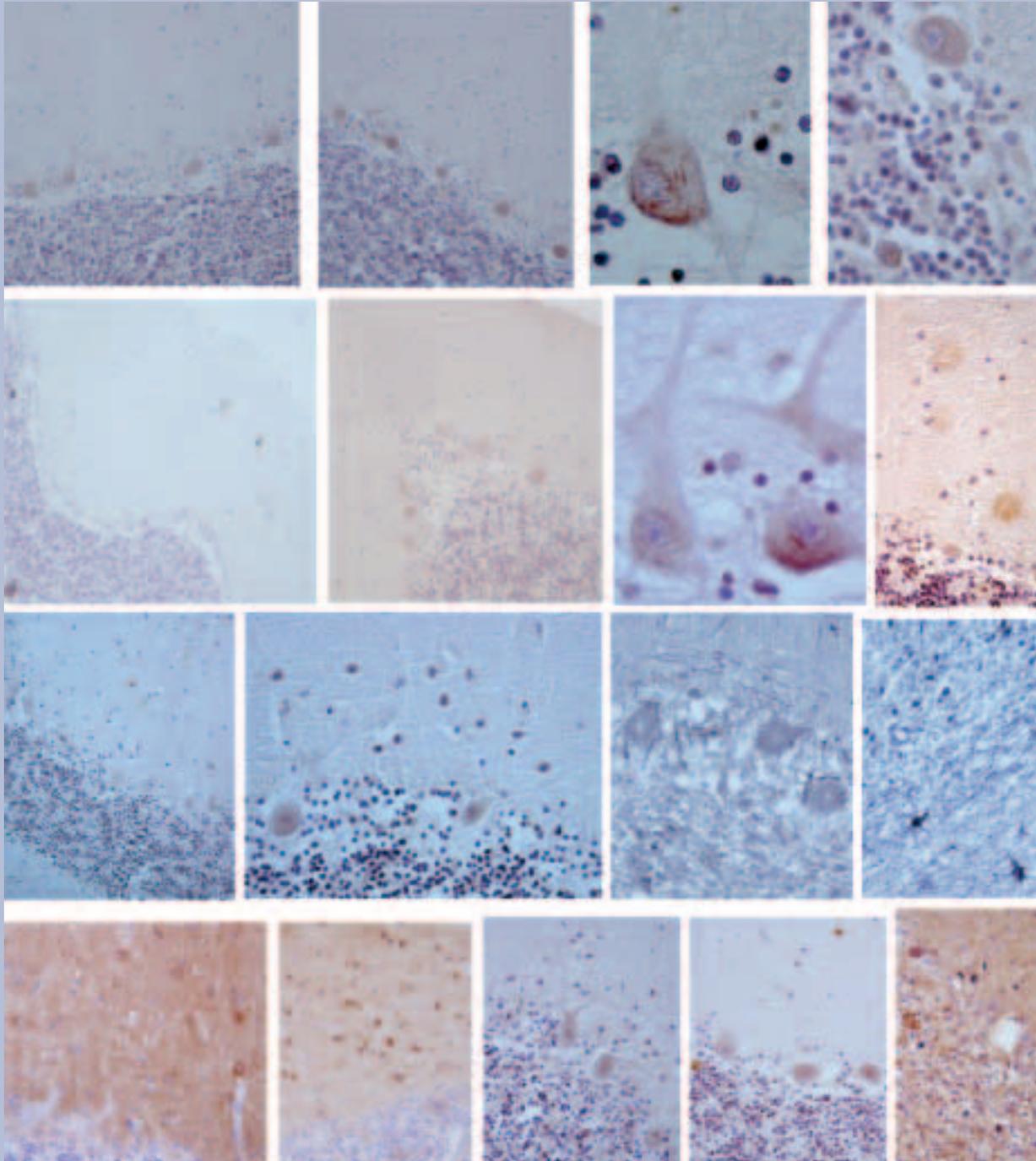
a) **Diferencias neurodegenerativas entre la EA y ECJ.** Tanto la acumulación de proteínas neurotóxicas de configuración beta, como la reacción microglial, con su correlato de producción de citoquinas generación de estrés oxidativo e inducción de involución sináptica y apoptosis neuronal se consideran fundamentales en las «cascadas patogéneas» de involución del SNC en la EA y ECJ. Sin embargo, los patrones observados no se corresponden en absoluto. La reacción microglial en la EA es variable en corteza cerebral, relacionándose con los acúmulos proteicos en una gran parte, y es negativa en cerebelo. Sin embargo es muy fuerte y homogénea la reacción en ECJ sin casi relación con zonas de mayor o menor acúmulo de PrPsc. De alguna manera parece que la reacción microglial a la presencia de PrPsc es generaliza y masiva en ECJ aún antes de que los acú-

mulos de PrPsc ocupen el neuropilo de las distintas capas corticales, mientras que la reacción en EA parece más secundaria a la formación del amiloide. Esta microgliosis tan intensa en ECJ ya ha sido apreciada en muchos estudios neuropatológicos (4-5). El cuadro de involución de los marcadores sinápticos drebrina y SNAP-25, claramente no se correlacionan con la reacción microglial y acumulación de las proteínas beta ya que en el cerebelo la disminución de estos marcadores en la EA no se acompaña de microgliosis y si en el caso de ECJ. En algunos casos (COX-2) las imágenes entre EA y ECJ pueden ser similares pero en la mayoría de los casos se muestran patrones diferentes por su intensidad o por las variaciones entre las inmunorreacciones neuronales (nNOS, iNOS, drebrina)

b) **Diferencias neurodegenerativas entre las distintas regiones y zonas del SNC.** Aunque se describen de una manera genérica las alteraciones neuropatológicas y las «cascadas neurodegenerativas» en la EA y ECJ, existen diversos trabajos que han puesto de manifiesto que las diferentes zonas del SNC y sus capas o regiones responden de manera muy distinta (16, 24, 28, 31). El cerebelo en la EA muestra una resistencia muy acusada y una respuesta diferente (28, 31). Nosotros ya habíamos descrito un subgrupo de afectados sin acumulación de amiloide (28), y se conoce desde hace mucho tiempo que las acumulaciones amiloideas son totalmente diferentes a las de la corteza cerebral (amiloide difuso). Esta resistencia en la EA a la formación de acumulaciones ami-



Toledano A.,  
 Álvarez M. I.,  
 Rodríguez-Muela N. | Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en  
 las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob.  
 Interrelaciones con fenómenos involutivos



**Figuras 19-22.** Inmunotinción con anti-Drebrina. 19.- Reacción positiva en cerebelo (neuronas de Purkinje) y en algunas neuronas de los cestos en la capa molecular en un caso de control senil. 20.- Reacción positiva en neuronas de Purkinje de un caso de EA y en neuronas de la capa molecular. 21 y 22.- Reacción en neuronas de Purkinje y algunas fibras de caso control (21) y en una neurona de Purkinje y una célula de Golgi de un caso de EA (22). 19 y 20 (100x); 21 (400x) y 22 (250x).  
**Figuras 23-26.** Inmunotinción con anti-SNAP-25. 23-24.- Reacción variable en las folias de dos casos de EA (negativo -23- y positivo -24-, similar al control senil) (100x). 25.- Detalle de la reacción en la zona de neuronas de Purkinje que alcanza a las dendritas y en folias finas del neuropilo (400x). 26.- Detalle de la capa molecular con pequeñas áreas que muestran fibras con mayor positividad frente al fondo del neuropilo con disminución de la reactividad (300x).

Toledano A.,  
 Álvarez M. I.,  
 Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

**Figuras 27-30.** Inmunotinción con anti-COX-2. 27.- Reacción prácticamente negativa en neuronas y fibras de un caso control (100x). 28.- Reacción positiva en neuronas de Purkinje y fibras de un caso de EA (100x). 29 y 30.- Reacción fuertemente positiva en fibras de los cestos (29) (400x) y astrocitos de la sustancia blanca y células de microglía de la capa de los granos (30) (150x) en un caso de EA.

**Figuras 31-32.** Inmunotinción con anti-nNOS. 31.- Reacción positiva en la capa molecular (fibras y células estrelladas, células de Purkinje negativas como el control senil) de un caso de EA (120x). 32.- Reacción fuertemente positiva en células estrelladas y cesto de la capa molecular (negativa en fibras y neuronas de Purkinje) de un caso de ECJ (100x).

**Figuras 33-35.** Inmunotinción con anti-iNOS. 33.- Reacción ligeramente positiva en algunas células de Purkinje de un caso control senil. 34.- Positividad (algo superior en neuronas de Purkinje de un caso de EA y en algunas fibras de la capas molecular y granular. 35.- Intensa reacción en neuronas y fibras de todas las capas cerebelosas de un casos de ECJ. (120x)

loideas y la reacción glial no es, sin embargo, indicio de no afectación, sino una respuesta diferente. Tenemos una disminución de marcadores sinápticos (drebrina, SNAP-25) y aun aumento de COX-2, nNOS e iNOS (muy superior frente al senil normal) que no se corresponden con la aparente falta de respuesta microglial y amiloide. En trabajos anteriores ya se observó que la acumulación de proteína precursora de amiloide (APP) es neuronas era similar en todas las capas de EA, con o sin acumulación de amiloide (28). Esto avala el hecho de que la EA es una enfermedad sistémica pero que afecta de diferente manera a las diversas neuronas (14, 16, 28). En su conjunto, sobre una posible susceptibilidad genética (14), diversos factores generales y locales deben producir modificaciones concretas en cada neurona de cada tipo neuronal pues en caso contrario no podría explicarse la diferente inmunorreactividad de los distintos marcadores utilizados en las distintas zonas anatómicas, las diferentes neuronas y las variaciones regionales folia a folia en la corteza cerebelosa o entre distintas áreas de una zona de la corteza cerebral o cerebelosa (28).

En el caso de ECJ también se encuentran variaciones más pequeñas en las zonas de acumulación de PrPsc (algunas capas, de áreas cerebrales, algunas folias cerebelosas) y de acumulación de microglía reactiva. Es muy significativo el hecho de que en cerebelo exista una diferencia de células microgliales reactivas en la capa molecular (con prolongaciones mayoritariamente) y en la capa de los granos redondeadas, fagocíticas sin prolongaciones). Ello indica de manera clara que los desencadenantes gliotóxicos deben ser diferentes y, por consiguiente, la involución debe ser distinta. Las diferencias en la acumulación de proteína fibrilar y la respuesta

microglial tiene que condicionar de manera muy acusada la «cascada neurodegenerativa» que las consecuencias (p.e., la producción de citoquinas y radicales libres de oxígeno y nitrógeno) que producen apoptosis neuronal tiene que ser muy distintas. Es el caso del cerebelo en la EA se ha propuesto que existe una detención de la neuroinflamación (31), pero muchos de nuestros resultados (COX-2, iNOS) muestran una mayor similitud EA/ECJ que EA/control senil.

c) Significado de los cambios en los marcadores e implicación de la neuroplasticidad en el curso patológico. La involución de las conexiones sinápticas en la EA y en la ECJ está siendo considerada como un hecho (22, 24, 30). Para algunos autores es la primera consecuencia tóxica del error metabólico que lleva a la formación del inicial péptido beta-amiloide o prión patógeno y/o primera consecuencia tóxica de este elemento (12, 30). Para otros autores esta caída de las conexiones sinápticas o alteración de neuroplasticidad, es el origen de ello (20-24). Algunos otros autores piensan que la pérdida sináptica solo ocurre al final de la enfermedad (32). Fisiológicamente estas conexiones están continuamente remodelándose, y una caída en la síntesis de proteínas sinápticas (como las presinápticas drebrina y SNAP-25), o en el factor nuclear NFkappa B que estimula la síntesis de las mismas por el funcionamiento sináptico (base, p.e., del aprendizaje y la memoria -34) podrían dar lugar a una disfuncionalidad que alterara los sistemas neuronales y los precipitara por la vía neurodegenerativa. La disminución de los marcadores sinápticos nombrados en el neuropilo indican que existe una gran disminución de la función sináptica (35-36) pero debe ser analizada con detalle en cada región. Por ejemplo, en la EA no hay una

Toledano A.,  
 Álvarez M. I.,  
 Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

gran pérdida de neuronas de Purkinje (4,5 a 16,8%, datos sin publicar), ni de Golgi y ni existe pérdida de inmunorreactividad por lo que parece existir una disminución de sinapsis.

Estudios en material impregnado por el método de Golgi muestran una pérdida del 40-60 % en espinas de Purkinje (datos sin publicar), lo que parece indicar una pérdida en la síntesis de estos marcadores superior a la pérdida sináptica. Esto confirmaría la teoría de pérdida de plasticidad (22, 24). En corteza, la pérdida en sinapsis es mucho mayor, y podría estar mejor correlacionada con la disminución de estos marcadores, como ocurre en el hipocampo (35-36). Por otra parte se muestra que algunas células en cerebro y cerebelo pueden presentar mayor inmunorreactividad lo que indicaría una respuesta plástica sobre otros circuitos, es decir, sobre los circuitos eferentes de las cortezas afectadas ya que las neuronas piramidales y las células de Purkinje son las vías de respuesta de estas áreas del SNC. Las respuestas adaptativas en circuitos locales se encontrarían especialmente en las células de Golgi y fibras de los cestos del cerebelo, todas ellas inhibitorias. En los ECJ, la neuroplasticidad parece que se encuentra mucho más deprimida, pues tal como se ha descrito por algunos autores (30) la caída de las proteínas sinápticas parece muy superior a la desaparición de sinapsis.

Respecto al NFkB nuestros resultados han mostrado variaciones muy heterogéneas, lo que nos lleva a concluir que gran parte de la reacción NFkB demostrada en neuronas podría ser una expresión de la inducción de dicha neurona hacia la vía apoptótica. La utilización de los factores nucleares como eslabón en la vía de la producción de caspasas y proteínas pro-apoptóticas ha sido descrita por algunos autores (26-27). Por ello, la posible utilización de estimuladores de NFkB debe quedar todavía en suspenso hasta averiguar que otros factores hacen que esta posible estimulación produzca síntesis de proteínas neuroplásticas o proteínas que significan la muerte celular. Algunas experiencias han señalado que factores como la deprivación de NGF (37), acumulación de amiloide (16), estrés oxidativo (12, 14, 38, 39) y APOE (14) inducen apoptosis. Queda totalmente abierta la posibilidad de que la NFkB actúe en ambas vías simultáneamente en distintas neuronas o en las mismas, dependiendo su resultado final en cada caso

de otros factores intrínsecos o extrínsecos a la neurona (generales o locales en este último caso).

Aunque los resultados sobre la COX-2 parecen indicar que aumenta con la reacción patológica tal como se ha propuesto (41), no cabe descartar que pueda también tener algún papel en fenómenos adaptativos (42). Hay que señalar que la reactividad en cerebelo, especialmente en la EA, contradice la teoría sobre la detención de la neuroinflamación en cerebelo (31). La reactividad mostrada por la iNOS parece estar de acuerdo con el hecho de que participa en fenómenos involutivos (38-40). Sin embargo, la nNOS descrita como participante en mecanismos de adaptación y respuesta neuronal en estas patologías parecen ser más indicadores del daño celular que de fenómenos reparativos. En este sentido estamos de acuerdo con recientes estudios que parecen indicar que esto ocurre en la EA (39-40).

## CONCLUSIONES

Tras analizar con distintos marcadores neuropatológicos y de procesos de neuroplasticidad la corteza cerebral frontal y la corteza cerebelosa de casos seniles normales, Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob se ha llegado a las siguientes conclusiones:

a) Las «cascadas» de acontecimientos neurodegenerativos que ocurren en estas dos enfermedades neurodegenerativas aún pudiendo contar con elementos, mecanismos o procesos involutivos idénticos (reactividad microglial y acumulación de beta proteínas neurotóxicas) no siguen patrones de involución comunes pues los marcadores dan cuadros muy diferentes entre algunos de ellos y especialmente cuando se analizan conjuntamente,

b) Existen claras diferencias neurodegenerativas entre distintas regiones del SNC en cada una de las patologías estudiadas. En el cerebelo se encuentran las mayores diferencias (p.e., en la EA se acumula amiloide difuso, no en placas y no existe reacción microglial aunque hay disminución de marcadores de neuroplasticidad; en la ECJ existen diferencias entre las formaciones microgliales que aparecen en las distintas capas), aunque también existen en corteza cerebral. Las diferencias de inmunorreacción en las áreas del SNC, diversas regiones anatómicas de las mismas y áreas de la misma región, así como entre neuronas de la misma o de distinta estirpe, sugieren la existencia de factores generales y focales, especí-

Toledano A.,  
 Álvarez M. I.,  
 Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

ficas e inespecíficas, que condicionan las variaciones en las respuestas de cada neurona con independencia de la patología general y la regional.

c) La disminución de «marcadores sinápticos» (drebrina, SNAP-25) tienen diferente expresión en las distintas áreas consideradas dependiendo de la pérdida de sinapsis. En las regiones con mantenimiento de la estructura de los circuitos parece indicar una clara caída de la neuroplasticidad. Su relación con la neuropatología depende la zona del SNC, siendo más marcada en cerebelo y en la EA donde la patología es menor.

d) El factor NFkB en las enfermedades neurodegenerativas puede estar más relacionado con la involución y apoptosis de algunas neuronas que con la neuroplasticidad de otras. Lo mismo ocurre con la isoforma nNOS que parece aumentar en neuronas muy relacionadas con áreas en involución.

e) Aunque existen indicios de que hay fenómenos adaptativos dentro del marco general involutivo deben aclararse todavía el papel de todos los eslabones en las posibles vías adaptativas antes de facilitar la neurodegeneración en algunas neuronas que utilizan estos eslabones en su proceso destructivo.

## Bibliografía/References

1. Spires T L, Hyman B T. Neuronal structure is altered by amyloid plaques. *Rev Neurosci.* 2004; 15: 267-78.
2. Wirthus O, Multhaup G, Bayer T A. A modified beta-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta-amyloid peptide—the first step of a fatal cascade. *J Neurochem.* 2004; 91: 513-20.
3. Avila J, Lucas J J, Pérez M, Hernández F. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol Rev.* 2004; 84: 361-84.
4. Prusiner S B. Neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1516-1526.
5. Dearmond S J, Prusiner S B. Prion diseases. En: *Neuropathology of dementing disorders.* Ed.: WR Markesberry, Arnold, London 1998; pp 97-118.
6. Coyle J T, Price D L, Delong M R. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science.* 1983; 219: 1184-90.
7. Toledano A, Álvarez M I. Lesions/dysfunctions of the nucleus basalis as Alzheimer's Disease models: general and critical overview and analysis of model development. *Current Alzheimer Res.* 2004; 1: 189-215.
8. Gebicke-Haerter P J. Microglia in neurodegeneration: molecular aspects. *Microsc Res Tech.* 2001; 54: 47-58.
9. Lafarga M, Berciano M T, Saurez I, Andrés M A, Berciano J. Reactive astroglia-neuron relationships in the human cerebellar cortex: a quantitative morphological and immunocytochemical study in Creutzfeldt-Jakob disease. *Int. J. Dev. Neurosci.* 1993; 2: 199-213.
10. Malchiodi-Albedi F, Domenici M R, Paradisi S, Bernardo A, Ajmone-Cat M A, Minghetto L. Astrocytes contribute to neuronal impairment in beta A toxicity increasing apoptosis in rat hippocampal neurons. *Glia.* 2001; 34: 68-72.
11. Wood P L. Microglia. Roles of Microglia in chronic neurodegenerative diseases. En: *Neuroinflammation. Mechanisms and management.* Ed: PL WoodHumana Press, Towota. 2003. pp3-27.
12. Mattson M P, Liu D. Energetics and oxidative stress in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. *Neuromol. Med.* 2002; 2: 215-231.
13. Calabrese V, Bates TE, Stella A M. NO synthase and NO-dependent signal pathways in brain aging and neurodegenerative disorders: the role of oxidant/antioxidant balance. *Neurochem Res.* 2000; 25: 1315-1341.
14. Colton C A, Brown C M, Cook D, Needham L K, Xu Q, Czapiga M, Saunders A M, Schmechel D E, Rasheed K, Vitek M P. APOE and the regulation of microglial nitric oxide production: a link between genetic risk and oxidative stress. *Neurobiol Aging.* 2002; 23: 777.
15. McGeer P L, McGeer E G. Local neuroinflammation and the progression of Alzheimer's disease. *J Neurovirol.* 2002; 8: 529-38.
16. Allen J W, Eldadah B A, Huang X, Knoblach S M, Faden A I. Multiple caspases are involved in beta-amyloid-induced neuronal apoptosis. *J Neurosci Res.* 2001; 65: 45-53.
17. Cotman C W, Anderson A. A potential role for apoptosis in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 1995; 10: 19-45.
18. Roth K A. Caspases, apoptosis, and Alzheimer disease: causation, correlation, and confusion. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001; 60: 829-838.
19. Mori N, Mori H. SCG10-related neuronal growth-associated proteins in neural development, plasticity, degeneration, and aging. *J Neurosci Res.* 2002; 70: 264-273.
20. Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of mechanisms underlying structural brain self-organization. *Neuroscience.* 2001;102: 723-765.
21. Arendt T. Alzheimer's disease as a loss of differentiation control in a subset of neurons that retain immature features in the adult brain. *Neurobiol Aging.* 2000; 21: 783-796.
22. Mesulam M M. A plasticity-based theory of the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 924: 42-52.
23. Teter B, Ashford J W. Neuroplasticity in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2002; 70: 402-437.
24. Arendt T. Disturbance of neuronal plasticity is a critical pathogenetic event in Alzheimer's disease. *Int J Dev Neurosci.* 2001; 19: 231-245.

Toledano A.,  
 Álvarez M. I.,  
 Rodríguez-Muela N.

Alteraciones de los fenómenos de neuroplasticidad en las enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt-Jakob. Interrelaciones con fenómenos involutivos

25. Shim K S, Lubec G. Drebrin, a dendritic spine protein, is manifold decreased in brains of patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Neurosci Lett.* 2002; 324: 209-212.
26. Kaltschmidt B, Uhrek M, Wellmann H, Volk B, Kaltschmidt C. Inhibition of NF-kB potentiates amyloid  $\beta$ -mediated neuronal apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 9409-9414.
27. Kim Jim J I, Ju W K, Choi J H, Choi E, Carpri Wisniewski H M, Kim Y S. Expression of cytokine genes and increased nuclear factor-kappa B activity in the brains of scrapie-infected mice. *Mol Brain Res* 1999; 73: 17-27.
28. Toledano A, Álvarez M I, Rivas L, Lacruz C, Martínez-Rodríguez R. Amyloid precursor protein in the cerebellar cortex of Alzheimer's disease patients devoid of cerebellar  $\beta$ -amyloid deposits. Immunocytochemical study of five cases. *J. Neural. Trans.* 1999; 106: 1151-1169.
29. Ironside J W, Head M W, Bell J E, Mccardle L, Will R G. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology.* 2000; 37: 1-9.
30. Ferrer I, Puig B, Blanco R, Marti E. Prion protein deposition and abnormal synaptic protein expression in the cerebellum in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci.* 2000; 97: 715-726.
31. Wood P L. The cerebellum in AD. A case for arrested neuroinflammation?. En: *Neuroinflammation. Mechanisms and management.* Ed: PL Wood. Humana Press, Towota. 2003. pp 295-301.
32. Minger S L, Honer W G, Esiri M M, Mcdonald B, Keene J, Nicoll J A, Carter J, Hope T, Francis P T. Synaptic pathology in prefrontal cortex is present only with severe dementia in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001; 60: 929-936.
33. Greber S, Lubec G, Cairns N, Fountoulakis M. Decreased levels of synaptosomal associated protein 25 in the brain of patients with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Electrophoresis.* 1999; 20: 928-34.
34. Mattson M P, Culmsee C, Yu Z, Camandola S. Roles of nuclear factor kappaB in neuronal survival and plasticity. *J Neurochem.* 2000; 74: 443-56.
35. Mikkonen M, Soininen H, Alafuzofi I, Miettinen R. Hippocampal plasticity in Alzheimer's disease. *Rev Neurosci.* 2001; 12: 311-325.
36. Hatanpaa K, Isaacs K R, Shirao T, Brady D R, Rapoport S I. Loss of proteins regulating synaptic plasticity in normal aging of the human brain and in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999; 58: 637-643.
37. Troy C M, Rabacchi S A, Hohl J B, Angelastro J M, Greene L A, Shelanski M L. Death in the balance: alternative participation of the caspase-2 and -9 pathways in neuronal death induced by nerve growth factor deprivation. *J Neurosci.* 2001; 21: 5007-5016.
38. Gross S S, Wolin M S. Nitric oxide pathophysiological mechanisms. *Annu Rev Physiol.* 1995; 57: 737-769.
39. Rodrigo J, Alonso D, Bentura M L, Castro-Blanco S, Encinas J M, Fernández A P, Fernández-Vizarra P, Richart A, Santacana M, Serrano J, Martínez A. Physiology and pathophysiology of nitric oxide in the nervous system, with special mention of the islands of Calleja and the circumventricular organs. *Histol Histopathol.* 2002; 17(3): 973-1003.
40. Fernández-Vizarra P, Fernández A P, Castro-Blanco S, Encinas J M, Serrano J, Bentura M L, Muñoz P, Martínez-Murillo R, Rodrigo J. Expression of nitric oxide system in clinically evaluated cases of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2004; 15: 287-305.
41. Ho L, Purohit D, Haroutunian V, Luteran J D, Willis F, Naslund J, Buxbaum J D, Mohs R C, Aisen P S, Pasinetti G M. Neuronal cyclooxygenase 2 expression in the hippocampal formation as a function of the clinical progression of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001; 58: 487-492.
42. Chen C, Magee J C, Bazán N G. Cyclooxygenase-2 regulates prostaglandin E2 signaling in hippocampal long-term synaptic plasticity. *J Neurophysiol.* 2002; 87: 2851-7.