

Demencia y muerte neuronal



HERMINIA PASANTES

El deterioro de la mente humana es una de las realidades biológicas más patéticas. Mientras que en todas sus otras funciones el ser del hombre no se distingue del de sus congéneres animales, el trabajo de su cerebro lo sitúa a distancias incalculables del primitivo mundo animal. Es por eso que, al perder su función mental, el ser humano pierde su esencia y desciende, en una involución degradante, a su nivel animal. Un trastorno funcional de la mente puede llevar a estados distintos de pensamiento, a mecanismos de procesamiento de la información tergiversados, deformados, pero que muestran todavía al cerebro en acción, aun cuando sea una acción que se desvía de la generalidad, del estereotipo. Sin embargo, cuando el deterioro de la mente se debe a la muerte de las células que la sustentan —las neuronas—, lo que se observa no es una transformación sino una pérdida. La muerte neuronal es una de las grandes tragedias del hombre, sobre todo del hombre de nuestro tiempo, que ha conseguido dominar un número grande de factores y situaciones que otrora lo llevaban a la muerte cuando aún su mente se encontraba en plena actividad. En el pasado, los individuos morían a los veinte años de apendicitis, a los treinta de complicaciones del parto y a los cuarenta de accidentes cardiovasculares o de tifoidea. Los que llegaban a los sesenta eran ya irremediablemente viejos y alcanzar setenta o más era una verdadera hazaña. El deterioro mental de los individuos longevos se interpretaba como el declive lógico de la naturaleza, reflejado en la torpeza en el andar o la fatiga en la visión; la sociedad aceptaba con paciencia a estos ancianos, sus cambios de humor, las frecuentes lagunas en su pensamiento, el terco aferrarse a recuerdos de un remoto pasado. Esta declinación de la mente en los viejos —ahora lo sabemos— se debe a la muerte de las neuronas, muerte progresiva, inexorable, fatal. Sin embargo, se dice que las neuronas del hombre comienzan a morir ya desde la juventud temprana y que cada día que pasa el cerebro pierde más y más células. Cuántas son las neuronas que se pierden en realidad es asunto no muy claro pero la muerte de las neuronas existe. Puede acon-

tecer por muchas razones; algunas conocidas, muchas desconocidas. Las neuronas pueden morir por asfixia o por una hiperactividad violenta e incontrolable. Pueden morir envenenadas por calcio que, si en cantidades pequeñísimas es vital, en exceso asesina. O por el desgajamiento de sus membranas atacadas por un oxígeno activado y letal. Pueden morir de “muerte natural” en respuesta al cumplimiento de un programa determinado o pueden, en fin, suicidarse bajo el gatillo de proteínas mortíferas, las tanatinas, que desconociendo los tiempos del programa aceleran su cumplimiento.

La muerte de las neuronas lleva consigo un deterioro de la función que estas células cumplían en vida. Los millones de procesamientos cerebrales tienen su origen en la compleja disposición y ordenamiento de las neuronas y en las intrincadas redes que las interconectan. Cuando un grupo de neuronas mueren, la función que desempeñaban queda alterada o suprimida y se afecta también la de aquellas neuronas con las que se comunicaban. Aunque hay algunos mecanismos de recuperación, principalmente por la formación de nuevas conexiones entre las neuronas remanentes, si el daño está muy extendido, la pérdida de la función es notoria. Pero, ¿cuándo ocurre la demencia? El término demencia ha sido empleado popularmente, de manera imprecisa, asociado a distintos estados alterados de la conciencia o del razonamiento intelectual. Desde el punto de vista clínico se describe como una perturbación o pérdida generalizada de las funciones corticales superiores incluyendo la memoria, la capacidad de discernimiento, de elaboración de juicios y de pensamiento abstracto.

La muerte natural

La muerte natural de las neuronas ocurre en el cerebro en desarrollo cuando se desechan las células en cierto modo suplementarias, que no encontraron su posición una vez organizada la arquitectura cerebral. Este fenómeno, al que se le dio el nombre de apoptosis (que corresponde a la palabra griega para designar la caída de las hojas), se ha considerado como

una posible causa de la muerte de las neuronas, que ocurre al pasar el tiempo y en particular en la vejez. Un cambio típico en la apariencia del DNA, la macromolécula que contiene la información genética, que aparece cortado como los dientes de un peine, es característico de las células en apoptosis. Las investigaciones actuales están encaminadas a conocer los mecanismos que desencadenan este proceso y aquellos que lo retrasan o lo controlan, con el interés de manipular a voluntad el envejecimiento de las células incluyendo las neuronas. Se ha descubierto así la existencia de los llamados "genes de la muerte", *ced-3* y *ced-4*, que se expresan en el momento de ocurrir la apoptosis, y también un "gene de la vida", el proto-oncogen *bcl-2*, que al ser sobreexpresado incrementa la supervivencia celular. Otras moléculas, como los llamados factores tróficos, y un cierto nivel de calcio intracelular parecen también desempeñar un papel en el control de este proceso de muerte. El interés de los científicos en este tema, además de su fascinación natural, es el investigar si participa en los padecimientos neurodegenerativos que conducen a la demencia.

Los accidentes mortales para las neuronas.

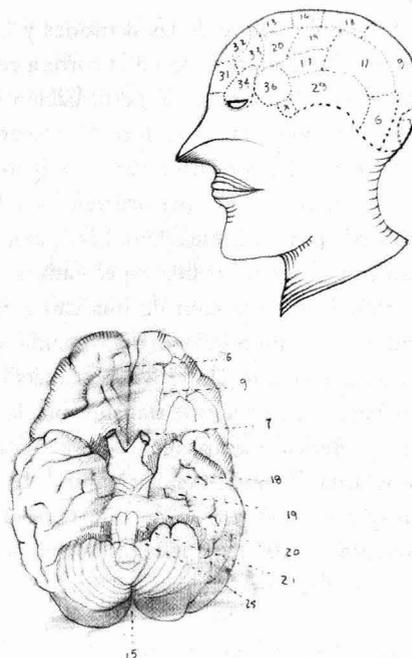
La muerte por asfixia

La muerte por asfixia ocurre siempre que las neuronas se ven privadas de oxígeno, del que son muy dependientes. Es por ello que cuando disminuye el flujo de sangre que transporta el oxígeno, ya sea porque por alguna causa accidental los vasos sanguíneos se rompen o porque los depósitos de colesterol obstruyen la luz del vaso, las neuronas que no reciben suficiente oxígeno mueren. Esto ocurre como parte del proceso de envejecimiento, cuando la pérdida de elasticidad de los vasos hace que se vuelvan frágiles aumentando el riesgo de ruptura. Un accidente vascular de este tipo puede ocurrir en cualquier zona del cerebro y según la ubicación de las neuronas que hayan muerto serán las consecuencias. Al ocurrir estos accidentes vasculares cerebrales son comunes los trastornos del lenguaje o la pérdida parcial del movimiento, o alteraciones más o menos severas en la actividad intelectual, llegando hasta la pérdida casi total o total de la conciencia.

La muerte en la enfermedad de Alzheimer

Otro tipo de muerte neuronal, asociado tal vez más que ningún otro con la demencia, es el causante de la enfermedad de Alzheimer. Ésta es un padecimiento que degrada enormemente la calidad de vida en los últimos años del individuo que lo sufre. Las víctimas de esta enfermedad, identificada en 1906 por el doctor Alois Alzheimer, se han detectado cada vez más en las sociedades modernas, en las cuales la expectativa de vida se ha incrementado notablemente. En particular, en las últimas dos décadas comenzaron a presentarse cada vez en mayor número casos de individuos no tan viejos, es decir entre los sesenta y los setenta años, que mostraban una alteración en la memoria, sobre todo la de

hechos recientes, de frecuencia y magnitud claramente superiores a las habituales distracciones que ocurren en cualquier edad. El patrón de evolución de este padecimiento se fue definiendo, caracterizado por una marcada disminución en la capacidad de razonamiento, en el que la memoria desempeña un papel clave y, finalmente, en la aparición de un cuadro claro de demencia. A estos cambios dramáticos en la actividad intelectual a menudo se sumaban perturbaciones severas en la conducta, tales como depresión o ansiedad. El fenómeno se deslindó ya claramente de una asociación con la edad y comenzó a considerarse como una enfermedad que no tardó en identificarse como la descrita por Alzheimer.



El examen de los cerebros de los individuos con enfermedad de Alzheimer mostró, en forma consistente, alteraciones histológicas muy claras, particularmente en dos regiones estrechamente vinculadas con la actividad cognitiva y con la memoria: la corteza cerebral frontal y el hipocampo. En el cerebro de los individuos con enfermedad de Alzheimer, las grandes neuronas piramidales de la corteza cerebral están muertas, como estranguladas por una apretada maraña de filamentos enroscados como un tirabuzón. Las fibras que causan la muerte de las células piramidales se originan por la transformación del citoesqueleto de las neuronas: una especie de armazón formado por túbulos a través de los cuales tiene lugar un intenso tráfico de sustancias que la neurona debe llevar y traer de las distintas y a veces muy alejadas zonas de su compleja estructura celular. En algún momento, por circunstancias que no conocemos, este armazón transforma su estructura en la maraña de fibras característica del padecimiento. Lo que sí sabemos es que este cambio se debe a una modificación bioquímica en una de las proteínas del citoesqueleto conocida como la proteína *tau*. Otra alteración característica de la enfer-

medad de Alzheimer es la presencia de placas de una sustancia extraña, el β -amiloide, que tienen la apariencia de un grano de almidón, rodeado de prolongaciones de células nerviosas alteradas. La abundancia de estas placas es tal vez el marcador más específico para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Las placas de β -amiloide rompen la compleja red de comunicación interneuronal en la corteza y son muy probablemente una de las principales causas de la demencia en este padecimiento. Los dos tipos de alteraciones morfológicas descritos para la enfermedad de Alzheimer se presentan también en los individuos de edad avanzada pero siempre en menor cantidad y muchos años después de la edad en la que aparecen en la enfermedad de Alzheimer, así como en individuos jóvenes con síndrome de Down.

Es indudable que la muerte de las neuronas y la alteración de su proceso de comunicación en la corteza cerebral y en el hipocampo son la causa de la perturbación en las funciones intelectuales que caracteriza al padecimiento. Sin embargo, hasta la fecha, desafortunadamente, se ignora por qué se forma el β -amiloide o por qué ocurren los cambios químicos que distorsionan el citoesqueleto. Las opciones que se han analizado son en gran medida especulativas y consideran, entre otras, la intervención de una causa externa —como un cambio en las proporciones del consumo de calcio y magnesio, o un exceso de aluminio en la dieta o en el agua—, la participación de un agente transmisible, la expresión de un factor genético o simplemente la manifestación acelerada del programa de muerte celular natural. La intensa investigación que se lleva a cabo en este tema permite esperar una respuesta a las muchas incógnitas que persisten en torno a la enfermedad de Alzheimer.

La muerte neuronal en el sida

Dentro del conjunto de perturbaciones causadas por el VIH-1, una de las que fue identificada más recientemente fue la aparición en algunos individuos infectados con el virus de un cuadro de demencia asociado a veces con alteraciones en la conducta emocional. En un principio se pensó que se trataba de una encefalitis causada por ataques infecciosos debidos a la baja generalizada en la eficiencia del sistema de inmunidad que caracteriza al síndrome. Sin embargo, el análisis *post mortem* de los cerebros de los individuos afectados mostró un cuadro muy característico de alteraciones morfológicas junto con una clara disminución en el peso del cerebro y en el número de neuronas. Estas observaciones llevaron a considerar que las alteraciones mentales de muchos pacientes con sida tenían su origen en la muerte de las neuronas. Sin embargo, se ha detectado en forma muy consistente que, si bien el virus efectivamente se encuentra en el cerebro, nunca infecta a las neuronas. La razón es la siguiente: el VIH-1 tiene en la membrana que lo envuelve dos proteínas, la gp 120 y la gp 41. Cuando el virus invade a un individuo, la proteína gp 120 reconoce la presencia de otra proteína en las células de la

persona infectada, la proteína CD4, y, cuando la encuentra en una célula, hace contacto con ella; mediante esta interacción se forma un poro a través del cual el virus penetra a la célula. La proteína gp 41 desempeña también un papel clave en este proceso inicial de infección del virus. No todas las células del hombre tienen la proteína CD4 en su membrana; la tienen esencialmente algunos elementos del sistema inmune como las células dendríticas y una subpoblación de linfocitos, del tipo que se conoce como linfocitos cooperadores o linfocitos T. Aún entre estos linfocitos T, únicamente los de un subtipo tienen en su membrana la proteína CD4 y sólo éstos van a ser infectados por el VIH-1. Sin embargo, la función de estas células, conocidas justamente como LTCD4⁺ (linfocitos TCD4⁺), es clave para el funcionamiento del sistema inmune al producir un grupo de sustancias químicas, las citocinas, sin las cuales los otros componentes del sistema inmune no funcionan. En ausencia de las citocinas formadas por los LTCD4⁺, los linfocitos B no se multiplican a la velocidad debida, casi no forman anticuerpos y los macrófagos, que son células que devoran a los intrusos, están imposibilitados para cumplir su función. Por todo esto, la muerte de los LTCD4⁺ causada por el virus lleva a las consecuencias que todos conocemos. En el cerebro solamente algunas células tienen la proteína CD4 y se ha visto que, efectivamente, se encuentran infectadas por el virus. Pero las neuronas que no tienen CD4 no se infectan nunca. Lo que se observa es que el cerebro de los individuos con sida es invadido por células transformadas del sistema inmune, macrófagos gigantes infectados por el virus, que forzaron la barrera habitualmente infranqueable del cerebro sano y que, junto con otras células nerviosas, las de la microglía, que sí tienen la proteína CD4 y por lo tanto también se infectan, son los sitios en los que el virus se aloja y desde donde, posiblemente, causa la muerte de las neuronas. El VIH-1 en el cerebro afecta además, de manera importante, a la mielina, una cubierta aislante de los nervios que permite la rápida conducción de los mensajes de las neuronas; esta alteración contribuye seguramente al cuadro neuropatológico característico del sida. Apenas muy recientemente han comenzado a examinarse las hipótesis que explicarían la causa de la muerte de las neuronas en los individuos con sida. La investigación en este sentido es muy prematura pero se piensa que la proteína viral gp 120 podría ser, al alterar la homeostasis del calcio o al acelerar la producción de toxinas de las células que sí están infectadas, la causante de la muerte de las neuronas.

Degeneración y muerte neuronal en la corea de Huntington

En 1630 llegaron a establecerse en Salem, Massachusetts, tres hermanos provenientes de Suffolk, en Gran Bretaña. Sus hijos, los hijos de sus hijos y los hijos de éstos se diseminaron por Norteamérica llevando entre sus genes una información equivocada, que espera con paciencia hasta la cuarta década de la vida del individuo para enviar una orden de muerte. Las células condenadas se encuentran en estructuras nervio-

sas situadas debajo de la corteza cerebral, los llamados ganglios basales, que desempeñan un papel muy importante en el control del movimiento y tienen extensa comunicación con la corteza frontal. La muerte de los distintos tipos de neuronas de los ganglios basales es progresiva y a medida que van muriendo se pierde el dominio voluntario del movimiento. Los individuos que padecen esta enfermedad experimentan movimientos violentos e incontrolables, sobre todo en los brazos y en las piernas. Después, cuando el programa fatal de muerte celular alcanza a otras neuronas, a esta falta de control para movimientos que no quieren hacerse, sigue un cuadro de rigidez. Los músculos se endurecen y el individuo queda inmovilizado en posiciones extrañas, como si formara parte de una extravagante coreografía. Estas posturas, como de bailarines imprevistos, dieron el nombre a la enfermedad, "corea", junto con el del hombre que la describió clínicamente por primera vez. La enfermedad evoluciona inexorablemente, alterando no sólo el movimiento sino también la memoria, el razonamiento, el juicio y muchos individuos terminan perdiendo la razón. Más insidiosamente se advierte también en los individuos con corea de Huntington un cambio en el humor que va desde alteraciones emocionales ligeras hasta cuadros profundos de psicosis.

George Huntington era el descendiente de una familia arraigada en Long Island, Nueva York, en la que el ejercicio de la medicina era tradición familiar desde el año 1800. Su padre y su abuelo habían atendido a las generaciones de colonos en el área. Huntington describe su impresión cuando, aún niño, al acompañar a su padre durante una de esas largas jornadas de médico familiar, se halló frente a un grupo de estas figuras inmovilizadas en las posiciones más extrañas o haciendo muecas simiescas. Su padre saludó amablemente a las apariciones y le explicó al pequeño que esas personas padecían una enfermedad común en esa zona, entre ciertas familias que transmitían su mal de padres a hijos con una precisión fatal. Cuando uno de los padres estaba enfermo, la mitad del grupo de los hijos, hombres o mujeres, podía padecerla. Así, crecían con el horror de detectar, al acercarse a la madurez, los insidiosos síntomas del padecimiento. Un parpadeo violento, un movimiento brusco del brazo a la hora de la comida, serían el anuncio fatal de que el gene maligno les había tocado en esta siniestra lotería. La evolución de la terrible enfermedad era bien conocida por los miembros de la familia: los movimientos violentos, las posturas grotescas o la rebeldía de los músculos les impedirían muy pronto llevar una vida normal para terminar perdiendo la razón. Huntington llamó la atención acerca del carácter claramente hereditario de este padecimiento en un documento escrito que elaboró con base en el testimonio de las familias y de su padre y abuelo. Estudios subsiguientes llevaron a detectar que estas familias procedían de aquellos mismos hermanos que desembarcaron en Salem. Se ha llegado a pensar que algunas de las célebres poseídas de Salem podían no ser otra cosa que pobres mujeres víctimas de la corea de Huntington.

Más tarde se descubrió en América otro foco geográfico de la terrible enfermedad. Un marinero inglés se asentó en la cuenca del lago Maracaibo, en Venezuela. Era portador del gene defectuoso y sus descendientes se multiplicaron en las poblaciones de las orillas. Muchos de ellos se casaron entre sí e incrementaron con precisión matemática el número de individuos afectados. En la actualidad existen en esa zona alrededor de trescientos individuos con la enfermedad. En esta región del Maracaibo se hicieron casi todos los estudios gracias a los cuales hoy se conoce la corea de Huntington. Las alteraciones son causadas por la muerte celular en los ganglios basales y en la corteza pero no se sabe por qué se mueren esas células; por qué mueren éstas, precisamente, y no otras, ni por qué esperan para morir cuatro largas décadas. Con base en observaciones experimentales en animales en los que se puede reproducir un cuadro similar a la corea de Huntington, ha surgido la hipótesis de que la causa de la muerte celular en las neuronas de los ganglios basales y de la corteza se debe a que reciben una descarga continua de órdenes de otras neuronas obligándolas a trabajar hasta la muerte.

Los científicos saben también la duración del programa que sigue el proceso de muerte celular y saben también en cuál de los veintidós pares de genes que todos recibimos al ser concebidos (la mitad del padre y la mitad de la madre), se encuentra la información equivocada. Se trata del cromosoma número cuatro y el gene responsable se encuentra muy cerca del extremo terminal del cromosoma. Estos estudios permiten saber con bastante precisión si un individuo es portador de este error genético, en cuyo caso, al menos hasta ahora, la enfermedad evolucionará inexorablemente. El conocimiento de esta información en este momento tal vez no haga sino cambiar la agonía de la espera por la desesperación de la certeza. En el ámbito de la vida diaria este conocimiento puede influir en la decisión del individuo acerca de la forma de organizar sus años de vida activa pero también la información puede ser utilizada en su contra, cerrándole el acceso a la educación superior o al empleo. Puede, dependiendo de la naturaleza de cada uno, convertir su vida en un torbellino de experiencias, de acción y creación, en una vertiginosa carrera contra una muerte inexorable, pero puede también sumirlo en una depresión paralizante. Sin embargo, este conocimiento genético ayudará a saber cuál es la diferencia entre la información que contiene el gene de los que nunca tendrán la enfermedad y el de los que van a tenerla. Puede, en fin, en un futuro posible aunque ciertamente no muy cercano, permitir mediante los procedimientos de ingeniería genética, el reemplazo del gene defectuoso por uno normal.

La investigación científica es como una pirámide en continuo crecimiento. Los descubrimientos de hoy se apoyan, más pronto o más tarde, en las observaciones del pasado. Es por ello que el interés de los que trabajan en los misterios de la muerte neuronal que conduce a la demencia ayudará algún día a conocer el sustrato anatómico, funcional y molecular de la mente perturbada. ♦