

SEROTONINA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Por *DANILO SANCHEZ C.**

RESUMEN

La serotonina es una sustancia cerebral implicada en funciones psíquicas, afectivas, emocionales, cognitivas, sueño, ritmo circadiano y otras, todas ellas afectadas en la enfermedad de Alzheimer. Se revisa la neuroanatomía y mecanismos fisiopatológicos posibles en esta enfermedad, así como la interacción con otros sistemas de neurotransmisores.

SUMMARY

Serotonin is a cerebral substance implicated in psychic functions, affection, emotions, cognition, sleep, and many others, all of them implicated in Alzheimer's disease. Serotonin neuroanatomy and physiopathological mechanisms related to Alzheimer's disease are revised, as its interaction with other neurotransmitter's systems.

PALABRAS - CLAVE: Serotonina, enfermedad de Alzheimer, receptores 5-HT.

KEY WORDS: Serotonin, Alzheimer Disease, receptors 5-HT.

La enfermedad de Alzheimer presenta un deterioro en la arquitectura cerebral con pérdida neuronal, degeneración neurofibrilar, placas seniles y depósito de amiloide, por ende

existe un compromiso en la neuroquímica cerebral a nivel de neurotransmisores, en la cual la hipótesis colinérgica y los medicamentos basados en ésta, logran una mejoría

* Médico Neurólogo, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes" Lima, Perú

clínica. También es conocido que no sólo el sistema colinérgico está afectado, sino otros sistemas de neurotransmisores y neuropéptidos entre ellos la 5-Hidroxitriptamina (5-HT), desarrollaremos su participación en la enfermedad de Alzheimer.

Cuando la 5-HT fue encontrada en el SNC de los mamíferos, surgieron varias teorías que postulaban que algunas formas de enfermedad mental, se debían a anomalías en su síntesis; más aún cuando con el uso de reserpina, se observó depleción de 5-HT asociado a una profunda depresión. En la actualidad se conoce que participa en una serie de procesos, no sólo del sistema nervioso, y la encontramos en las plaquetas, mastocitos, células enterocromafines y sólo el 1-2% de la serotonina del organismo se encuentra en el cerebro, no puede atravesar la barrera hematoencefálica, y puede ser sintetizada en las células cerebrales. La serotonina se encuentra presente cerca de la línea media del puente y tronco cerebral superior en la región del rafe. Además de los nueve núcleos de 5-HT, recientemente localizados por técnicas inmunocitoquímicas, también han sido detectados en el área postrema, locus ceruleus caudal, así como dentro y alrededor del núcleo interpeduncular (BONDA-REFF, 1982). El grupo más caudal se proyecta hacia la médula, la zona más anterior (rafe dorsal, rafe medio y central superior hacia el telencéfalo y diencéfalo (COOPER, 1996; FRAZER, 1994).

En la enfermedad de Alzheimer existe una degeneración neuronal, frecuentemente demostrada, en locus ceruleus y el núcleo del rafe dorsal,

por consiguiente una disminución de norepinefrina, dopamina, serotonina y glutamato así como una gran variedad de alteraciones en otros neuropéptidos tales como somatostatina, vasopresina, sustancia P, neuropéptido Y, etc. (Tabla 1) (GOTTFRIES, 1994).

Gran cantidad de datos sugieren que el sistema serotoninérgico, primariamente originado del núcleo rafe medio del tronco cerebral, está afectado en la enfermedad de Alzheimer. El contenido de serotonina cerebral y la densidad de células serotoninérgicas en el rafe están reducidas en la enfermedad de Alzheimer (YAMAMOTO, 1985); además, diversos estudios indican reducción en la cantidad de receptores corticales de serotonina (SPARKS, 1989; MANN, 1983).

GOTTFRIES *et al.* (1983), demostraron en pacientes con enfermedad de Alzheimer, una cercana relación entre las bajas concentraciones de ácido homovanílico en el neocórtex, así como en el líquido cefalorraquídeo, con el compromiso cognitivo.

Las concentraciones de serotonina y el ácido 5-hidroxiindolacético en pacientes con enfermedad de Alzheimer se encontraron reducidas, pero el índice de recambio de serotonina fue de 242% respecto del control (SPARKS, 1992).

RECEPTORES

Los receptores de serotonina son altamente heterogéneos; así, en 1995 se reconocían por lo menos 15 diferentes tipos de receptores de 5-HT con funciones diferentes (LUCAS, 1995), y se relacionan con condiciones clínicas tan variadas como: trastornos afec-

TABLA 1

NEUROTRANSMISORES Y NEUROPEPTIDOS EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

	Corteza cerebral			Áreas subcorticales		LCR
	Frontal	Hipocampo	Temporal	Hipotálamo	Caudado	
CAT	↓	↓	↓	↓		
ChE	↓	↓				↓
5-HT	↓	↓	↓	↓	↓	
5-HIAA	↓	↓	↓	↓		↓
NA	↓	↓	↓	↓	↓	
HMPG		↓			↑	
DA		↓		↓	↓	
HVA	↓		↓		↓	↓
MAO-A					↑	
MAO-B	↑	↑	↑		↑	
GABA			↓			
GABA-T	↓		↓		↓	
Neuro-Somatostatina		↓	↓	↑		
Peptid. Vasopresina		↓		↑	↓	↓
CRF					↑	↓
Sustancia P		↓			↑	
Neuropép. Y		↓		↑		↓
Galanina	↑			↑	↑	↓
VIP						

tivos, envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, migraña, emesis, esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos sexuales, *stress*, dolor, trastornos del desarrollo; así como en la regulación del ritmo circadiano.

Receptores ligados a serotonina tipo 1 y 2 están consistentemente reducidos en la enfermedad de Alzheimer; se ha demostrado que la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético y los receptores presinápticos están reducidos en el núcleo basal de Meynert (SPARKS *et al.*, 1986).

5-HT E INTERACCIONES

La conexión entre glutamato y serotonina, ha sido ampliamente estudiada en animales. Electrofisiológicamente, en ratas, se ha demostrado la función inhibitoria de la serotonina en las neuronas neocorticales, probablemente mediadas por receptores de 5-HT tipo 1A y receptores tipo 2 en interneuronas inhibitorias. Estudios electrofisiológicos en muestras frescas de neuronas humanas, mostraron que 8-OH-DPAT, un prototipo agonista parcial, indujo hiperpolarización e incremento de la conductancia en la membrana de las neuronas corticotemporales, y las piramidales hipocámpales (FRANCIS, 1985).

La 5-HT interviene en la afectación del metabolismo de la proteína precursora de amiloide (APP), favoreciendo la vía no amiloidogénica. La fosforilación, estimulada por la depolarización o sistema de segundo mensajero, puede ser aumentada por

antagonismo de los receptores de serotonina inhibitorios, o por activación de la fosfolipasa C ligada al receptor M_1 colinérgico (BOWEN, 1994).

Las neuronas piramidales en la corteza de asociación, parecen estar selectivamente enriquecidas con receptores de serotonina tipo 1A, y otra región críticamente implicada en la enfermedad de Alzheimer, la corteza entorrinal, tiene muchos receptores tipo 1A. La relativa falta de densidad de receptores M_1 y de glutamato en neuronas del córtex de asociación, sugieren que las drogas dirigidas a esos sitios puedan no ser ideales. Una nueva clase de droga, antagonista selectiva del receptor tipo 1_A de la 5-HT, podría facilitar los efectos del remanente de glutamato en todos sus receptores por la acción inhibitoria hiperpolarizante tónica de la serotonina endógena en las neuronas piramidales, compensando de ese modo, la reducción de la entrada excitatoria (glutamato) causada por el proceso degenerativo del cerebro del paciente con enfermedad de Alzheimer. Este abordaje indica también cómo los receptores tipo 1_A de la 5-HT parecen enriquecidos en las neuronas corticales (BOWEN, 1992). Existen otras evidencias que sustentan que restos de 5-HT en las terminaciones nerviosas parecen tener alta actividad en los pacientes más severamente comprometidos, sugiriendo una gran acción inhibitoria en las neuronas piramidales. Sin embargo, la disminución de la disponibilidad de 5-HT puede mejorar el aprendizaje y memoria, y procedimientos que mejoran la actividad de 5-HT, debilitan la respuesta de evitación y el aprendizaje discriminativo.

CONCLUSIONES

La serotonina es la sustancia cerebral más estudiada dentro de la psicofarmacología por su participación tan variada, tanto en funciones afectivas, emocionales, cognitivas; como en actividades tan importantes como el sueño y la regulación del ritmo circadiano, todas ellas afectadas en la enfermedad de Alzheimer. El empleo de fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina, indicados a veces en esta enfermedad, deberá ser vigilada en la medida de

las diversas interacciones. Por tanto, se requiere mayores conocimientos sobre el comportamiento específico de los diferentes subtipos de receptores y buscar la mayor especificidad de las drogas en sus mecanismos de acción para poder lograr mejores efectos, ya que como hemos revisado en la enfermedad de Alzheimer están implicados varios sistemas de neurotransmisores con gran interacción de mecanismos inhibitorios y excitatorios dependiendo en gran parte de los distintos tipos de receptores.

RESUME

La Sérotonine est une substance cérébrale impliquée dans des fonctions psychiques, l'affection, les émotions, la cognition, le sommeil et des autres. Toutes ces fonctions sont altérées chez les malades ayant un Alzheimer. La neuroanatomie et la physiopathologie de la serotonine dans la maladie d'Alzheimer sont révisées, et aussi les interactions avec des autres systèmes de neurotransmetteurs.

BIBLIOGRAFIA

1. BONDAREFF, W; MOUNTJOY, CQ, ROTH, M. (1982): "Loss of neurons of origin of the adrenergic projection to cerebral cortex (nucleus locus ceruleus) in senile dementia", *Neurology* 32:164-168.- 2. BOWEN, D. M., FRANCIS, P. T., PANGALOS, M. N. *et al.* (1992): "Treatment strategies for Alzheimer's disease". *Lancet* 339: 132-133.- 3. BOWEN, D.M., FRANCIS, P.T., CHESSELL, L.P.(1994): "Neurotransmission the link integrating Alzheimer research?", *TINS*, Vol. 17, No.4:149-150.- 4. COOPER, J. R., BLOOM, R. E. & ROTH, R. H. (1996): "Serotonin (5-Hydroxytryptamine) and Histamine" En *The Biochemical Basis of Neuropsychopharmacology*. New York, Oxford pp. 352-409.- 5. FELDMAN, H. & GRACON, S. (1996): "Alzheimer's disease: symptomatic drugs under development". En: Gauthier S. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. United Kingdom, 233-259.- 6. FRANCIS, PT, PALMER, AM, SIMS, NR, *et al.* (1985): "Neurochemical studies of early onset Alzheimer's disease", *N England J Medicine* 313: 216-223.- 7. FRAZER, A. & HENSLER, J. (1994): "Serotonin" In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*. SIEGEL *et al.* 5th Ed. New York, 283-308. 8. LESKO, L. J., COSTA, J. L., NINOS, M. *et al.* (1985): "Evaluación de Zimeld in Alzheimer's disease: Cognitive and Biochemical Measures" *Archives of Neurology*. 42:744-748. 9. LUCAS, J., & HEN, R. (1995): "New players in the 5-HT receptor field: genes and knockouts". *TIPS* 16:246-252.- 10. MANN D. M. & YATES, P. O.

(1983): "Serotonin nerve cells in Alzheimer's disease". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 46:96-98. 11. SPARKS, D. L., MARKESBERY, W. R., & SLEVIN, J. (1992): "Alzheimer's disease: monoamines and spiperone binding reduced in nucleus basalis". *Annals of Neurology*. 19: 602-604. 12. SPARKS, L. D., HUNSAKER, J. C., SLEVIN, J. T. *et al.* (1992): "Monoaminergic and cholinergic

synaptic markers in the nucleus basalis of Meynert (nbM): Normal age related changes and the effect of heart disease and Alzheimer's disease". *Annals of Neurology* 31: 611-620. 13. YAMAMOTO, T, HIRANO, A. (1988): "Nucleus basalis dorsalis in Alzheimer's disease: Neurofibrillary tangles and loss of large neurons", *Annals of Neurology* 24: 1182-1186.