



Presente y futuro de los procesos demenciales: Una revisión

Alma Dzib-Goodin¹, Araceli Elizabeth Martínez-Medina², Linda Sanders³

Resumen

Se reconoce a nivel mundial que los procesos demenciales representan uno de los mayores problemas de salud para los adultos mayores. Si bien muchas veces se presentan en personas retiradas, los cuidadores son personas más jóvenes, en edad productiva que deben ocupar largas horas al cuidado de sus familiares, esto lo convierte en un problema de salud pública a gran escala. Si bien se han reconocido los mecanismos que conllevan a la neurodegeneración, aún no se cuenta con una cura, o la posibilidad de prevención temprana. Siendo un grupo de enfermedades con etiologías multivariadas, se han reconocido solo algunos fenotipos, factores de riesgo y procesos moleculares que llevan a manifestar los signos y síntomas, lo que ha generado un puñado de teorías que, al momento, solo explican los mecanismos subyacentes, pero los medicamentos aún no logran disminuir la velocidad del deterioro. El objetivo de este artículo es hacer una revisión teórica superficial de algunos de los factores a nivel fisiológico, genético y epigenético que se entraman muchas veces para dar paso a la muerte neuronal masiva y a los deterioros de la memoria, la habilidad lingüística o motora que son tan característicos en los procesos demenciales y que dan paso a la pérdida de las funciones superiores a velocidades diferentes en cada caso.

Palabras clave: Procesos demenciales, neurodegeneración, factores genéticos, memoria, lenguaje, epigenética.

Abstract

It is recognized worldwide that dementia processes represent one of the biggest health problems for older adults. Although many times they occur in people who are retired, caregivers are usually younger people at productive age, who must spend long hours taking caring of their relatives, this makes it a public health problem at a large scale. Although the mechanisms that lead to neurodegeneration have been recognized, there is still no cure, or a possibility of early prevention. Being a group of diseases with multivariate etiologies, they have only recognized some phenotypes, risk factors and

molecular processes that lead to manifest the signs and symptoms, which has generated a handful of theories that, at the moment, only explain the underlying mechanisms, but the medications can only manage or decrease the speed of deterioration. The objective of this article is introducing a superficial theoretical revision of some of the factors at a physiological, genetic and epigenetic level that are often inserted to produce to a massive neuronal death and memory, linguistic or motor skills impairments that are so characteristic in dementia processes and that lead to the loss of superior functions at different speeds in each case.

ISSUE N°1
JUNIO
2018

Recibido:
16/05/2018

Aceptado:
23/05/2018

Presente y futuro de los procesos demenciales: Una revisión

Keywords: Dementia processes, neurodegeneration, genetic factors, memory, language, epigenetic.

produce un deterioro neurológico en el paciente, que le impide tener una sana convivencia social o laboral (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2012).

Introducción

La demencia es uno de los trastornos más frecuentes en los ancianos, con tasas de incidencia estables en todo el mundo, principalmente en los países desarrollados o en vías de desarrollo, lo que convierte a este síndrome en un fenómeno global de salud pública (Russ, Gatz, Pedersen, Hannah, Wyper, Batty, Deary, Starr, 2015).

Las estimaciones internacionales mencionan que existen alrededor de 24.3 millones de pacientes diagnosticados con algún tipo de demencia, y debido al aumento de la esperanza de vida, se calcula que se reporta un caso nuevo cada 7 segundo (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2012), aunque en América Latina se piensa que tal cifra puede ser mayor, pues enfrentan una falta de atención debido al cambio en las tasas de mortandad, por lo que un análisis realizado por Custodio, Wheelock, Thumala, y Slachevsky (2017), reporta que la cifra en esta región del mundo, alcanzó los 7.8 millones de pacientes diagnosticados y estiman que para 2050, la cifra alcanzará los 27 millones de pacientes.

Otras cifras son un poco más elevadas, por ejemplo, las reportadas por Grimm, Mett, Stahlmann, Haupenthal, Zimmer y Hartmann, (2013) quien en este año reportaban que 35 millones de personas a nivel mundial estaban afectadas por algún síndrome demencial y que dicha cifra alcanzará el doble en 20 años, estimando que para 2050 se contarán alrededor de 115 millones de personas. La disparidad en los datos depende del diagnóstico oportuno y de que los médicos y familiares permitan que los pacientes reciban la atención adecuada (Cohn-Hokke, Elting, Pijnenburg y van Swieten, 2012).

En general se relaciona a la demencia con la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, existen más de 75 enfermedades distintas que pueden causar signos y síntomas de la demencia (Morris, 1996), de ahí la importancia de un diagnóstico diferencial. Una forma simple de clasificar los signos y síntomas es con base en 3 categorías: reversible, no progresiva o progresiva; aunque en general se define como un trastorno neurológico con modalidades neuropsicológicas o psiquiátricas que producen en mayor o menor medida deterior de las funciones cognitivas relacionados estrechamente con cambios comportamentales, lo que

De ahí la urgencia por lograr mejores diagnósticos y tratamientos se debe a que los trastornos demenciales son enfermedades altamente incapacitantes con un alto impacto en el presupuesto de salud para los países, a ello se agrega, que esto se multiplica si se considera el impacto emocional de los cuidadores, quienes han de faltar a sus empleos y tienen mayor incidencia a enfermedades debido a lo difícil que resulta el trato diario con los pacientes, y al considerarse que por cada paciente hay por lo menos un cuidador. Ante esto, un reporte del Instituto Mexicano del Seguro Social (2012) alude a cifras del costo que un solo paciente llega a totalizar en Los Estados Unidos, calculado entre 35 mil y 47 mil, hasta 140 mil millones de dólares anuales.

Caracterización de los trastornos demenciales

Se dice que los trastornos demenciales se definen como neurodegenerativos, porque describen un proceso observable y progresivo de pérdida neuronal y capacidad motora, lo que lleva a un deterioro del Sistema Nervioso Central (SNC) que resulta en la inevitable muerte del paciente (Kukucka, Wyllie, Read, Mohaney y Suphioglu, 2012). Afecta a lo largo del tiempo a múltiples áreas, principalmente las áreas corticales y subcorticales, así como al hipocampo lo que produce la pérdida de funciones cognitivas, cambios conductuales y fisiológicos (Grimm, Mett, Stahlmann, Haupenthal, Zimmer y Hartmann, 2013). Sin embargo, a pesar de la incidencia y los múltiples síndromes demenciales, aún no son bien comprendidos los mecanismos con los cuales se llega a tal degeneración neuronal (Qazi, Quan, Mir y Qing, 2018).

Si bien la gran mayoría de los pacientes serán diagnosticados correcta o incorrectamente con la enfermedad de Alzheimer, el síndrome demencial puede tener otras características y orígenes que llevan a otros diagnósticos que se agrupan como demencia. Entre ellos se encuentran la demencia vascular y la de los cuerpos de Lewy, (que se caracteriza por la pérdida celular de la sustancia negra y el locus cerúleo (Salmon, Heindel, Hamilton, Filoteo, Cidambi, Hansen, Masliah, Galasko, 2015), mismas que presentan características similares al Alzheimer, aunque existen otros trastornos con características propias como

Dzib-Goodin, Martínez-Medina, Sanders

pueden ser las demencias fronto-temporales que son un grupo específico que agrupa a la enfermedad de Pick, la demencia del lóbulo frontal, la esclerosis lateral amiotrófica y la de generación cortico basal, que se caracterizan por una acumulación de la proteína tau (Karageorgiou y Miller, 2014). Mientras que existe, por otra parte, un grupo de síndromes demenciales que ven afectada mayoritariamente la corteza motora, entre las que se encuentran la parálisis supra nuclear progresiva, la cual incluye al Síndrome de Parkinson y que puede o no manifestar las disfunciones sensoriales características de otro tipo de demencia. Finalmente se pueden clasificar a los trastornos producidos por enfermedades priónicas como el caso de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica o la encefalopatía espongiiforme (Hamilton, 2003).

La clasificación de las demencias requiere de la diferenciación de los síntomas y de un diagnóstico diferencial, que muchas veces se realiza a partir de los reportes que las personas que se encuentran cerca de los pacientes proporcionan, por lo que se ha de insistir mucho en que dichos reportes sean claros y precisos, ya que a veces las dificultades cognitivas son leves, pero se exacerban ante los ojos de los cuidadores, quienes buscan un diagnóstico temprano. Ciertamente la enfermedad de Alzheimer cuenta con los criterios más precisos y con una tasa más alta de diagnósticos correctos, el resto de las demencias pueden tener traslapes clínicos o patológicos que vuelven complejo el diagnóstico. Después de la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular es la más común, debido a la alta incidencia de pacientes con presión arterial alta no controlada, y luego se encuentran los síntomas demenciales en pacientes con Parkinson, mientras que las menos comunes son las parálisis supra nuclear progresiva, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, los trastornos metabólicos hereditarios (Tarawmeh y Holtzman, 2012).

La enfermedad de Alzheimer es la más estudiada hasta ahora, la que más fondos para investigación adquiere y la que el público en general relaciona con la demencia. Sin embargo, la gran mayoría de casos de pacientes con Alzheimer no presentan genes específicos, por lo que no son consideradas alteraciones debidas a factores genéticos (Sanchez-Mut y Gräff, 2015), y por ende que no se transmite de manera Mendeliana, los síntomas conductuales y psicológicos producen un gran estrés en los cuidadores, quienes potencialmente pueden verse impactados por ello en su salud física o mental (Kazui, Yoshiyama, Kanemoto, Suzuki,

Sato, Hashimoto, Ikeda, Tanaka, Hatada, Matsushita, Nishio, Mori, Tanimukai, Komori, Yoshida, Shimizu, Matsumoto, Mori, Kashibayashi, Yokoyama, Shimomura, Kabeshita, Adachi, Tanaka, 2016).

Por otra parte, el grupo de demencias frontotemporal es la segunda causa común de trastornos neurodegenerativos con un inicio temprano (antes de los 65 años de edad), las cuales se caracterizan por un deterioro progresivo de la conducta, los procesos ejecutivos y las habilidades lingüísticas, debido a la muerte de neuronas (proceso llamado apoptosis) en los lóbulos frontales y temporales del cerebro que son áreas importantes para el control conductual, la toma de decisiones, el reconocimiento emocional y la producción y comprensión del lenguaje. Sin embargo, existen dos trastornos motores que pueden presentarse al mismo tiempo que la demencia frontotemporal, que son la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (Che, Song, Gao, Ren, Wang, 2018).

La apoptosis es una forma de muerte celular programada que se produce en las neuronas durante el desarrollo del sistema nervioso y también puede ser responsable de las muertes neuronales que ocurren en trastornos neurológicos como el accidente cerebrovascular y las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Al respecto, se ha reconocido que la producción de p53, la cual es una proteína tumoral que es un gen que codifica una proteína, regula el ciclo celular y ha sido denominada el guardián del genoma. Sin embargo, si se sobre expresa puede aumentar rápidamente en las neuronas en respuesta a una variedad de situaciones que incluyen daño en el ADN, estrés oxidativo, compromiso metabólico y sobrecarga de calcio celular. Además de tal control transcripcional de la maquinaria de muerte celular, la p53 puede desencadenar más directamente la apoptosis al actuar a nivel de mitocondrias, un proceso que puede ocurrir en las sinapsis (Culmsee, Mattson, 2005).

No hay duda de que una detección temprana de las enfermedades neurodegenerativas es vital para reconocer la patología de las enfermedades y con ello desarrollar mejores diagnósticos, por lo que actualmente hay una gran cantidad de inversión en los estudios neurocientíficos a nivel molecular que potencialmente permitirán un avance más lento de los deterioros (Dekovsky, Marek, 2003), sin embargo, todo inicia con el reconocimiento de los primeros síntomas, que muchas veces se confunden. En este sentido, si bien las primeras manifestaciones son reconocidas como deterioros cognitivos, estas son fácilmente confundidas con demencia leve, debido a que los pacientes, como

Presente y futuro de los procesos demenciales: Una revisión

parte normal de su desarrollo van a olvidar palabras, lugares o personas, lo cual levanta banderas de ayuda entre los familiares. Aun cuando esto puede ser un síntoma temprano de la demencia, también puede ser solo una fase transitoria, por lo que el diagnóstico debe hacerse en varias fases (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2012).

Si bien se relaciona el proceso normal de la edad que se manifiesta a través de una serie de pérdidas graduales en distintas habilidades, que son más notorias en los procesos de memoria, misma que declina poco a poco, aún así, es por excelencia, uno de los síntomas que marcan el inicio de la enfermedad de Alzheimer hasta 10 años antes de que se manifiesten el resto de los síntomas (Degerman, Josefsson, Adolfsson, Wennstedt, Landfors, Haider, Pudas, Hultdin, Nyberg, 2017).

Después de los problemas cognitivos, el siguiente grupo de síntomas que se han de observar son los conductuales, que en las primeras etapas de la enfermedad van a ir de la mano de los problemas de memoria, y lingüísticos. Los trastornos conductuales van a ir desde cosas simples como dejar de lavarse los dientes, evitar tomar duchas o guardar objetos en lugares extraños, lo que eventualmente afectará las emociones de los pacientes (Che, Song, Gao, Ren, Wang, 2018). Aunque los diferentes síndromes pueden tener diferentes progresiones y presentar antes o después cualquiera de estas tres características (Karageorgiou y Miller, 2014). De ahí que sea fácil relacionar las enfermedades neurodegenerativas de la infancia como el autismo (Kiryk, Sowodniok, Kreiner, Rodriguez-Parkitna, Sönmez, Górkiewicz, Bierhoff, Wawrzyniak, Janusz, Liss, Konopka, Schütz, Kaczmarek y Parlato, 2013) con los síndromes neurodegenerativos de la edad adulta, pues algunos fenotipos se entrecruzan, por ejemplo, la falta de habla, la ansiedad, las dificultades severas de la memoria a corto plazo, los problemas discursivos, la comprensión del lenguaje y la pasividad son comunes en ambos lados de la curva de vida; también se encuentran las dificultades en las relaciones sociales, que en el caso de las demencias se pierden totalmente (Dzib-Goodin, 2010), aun cuando se deban ambos procesos a genes y desarrollos moleculares distintos.

Factores de riesgo

Desde el punto de vista evolutivo, la memoria es un proceso que fue desarrollado por las especies, con fines de pervivencia, y por supuesto; los humanos

han desarrollado mecanismos fisiológicos específicos para adaptarse al medio. En este sentido, la memoria permite la capacidad de incorporar elementos de aprendizaje para que en el futuro sean usados, pues el sistema permite ir hacia adelante o hacia atrás, lo que permite resolver problemas cotidianos (Pena Centeno, Shomroni, Hennion, Halder, Vidal, Rahman y Bonn, 2016).

Usualmente en el caso de los trastornos demenciales, la memoria puede verse afectada en diferentes etapas y bajo distintas condiciones, pero la que causa mayor ansiedad para los pacientes y cuidadores es la memoria de trabajo, la cual tiene una naturaleza dinámica para representar y manipular la información, la cual ha de ser enviada a un proceso más complejo, que es la memoria a largo plazo (Dzib-Goodin, Sanders, Yelizarov, 2017). La dificultad de los pacientes con la memoria de trabajo es lo que les impide desarrollar tareas simples, como comer, pues olvidan que es lo que están haciendo.

Años de investigación apoyan la idea de que esto se debe a que los síndromes demenciales eventualmente pueden afectar el área de los lóbulos temporales medios, específicamente el área del hipocampo, que afecta la memoria de trabajo; lo cual evita que se promueva una codificación efectiva de la información, lo que produce que ésta no pueda ser almacenada, afectando también la memoria semántica lo que lleva a un caos que impacta no solo en la codificación, sino en la fortaleza con la cual se dirige la búsqueda de información. Esta dificultad de la memoria de trabajo, por supuesto afecta el proceso de la memoria a largo plazo, pues se encuentra en el circuito del lóbulo temporal diencefálico-medial, que se nutre de la información proveniente de las regiones frontales y parietales (Wolk, Dickerson y the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2011; Irish, Tu, Kamminga, Hodges, Hornberger y Piguet, 2016).

También se ha reconocido que aberraciones en el hipocampo producen dificultades de la memoria verbal, específicamente en estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson (Geevarghese, Lumsden, Costello, Hulse, Ayis, Samuel, Ashkan, 2016).

Un área que cuenta con especial atención en los procesos demenciales es la corteza posterior cingulada, la cual es un tramo del haz del cíngulo que facilita la comunicación entre el hipocampo y la corteza cingulada, lo cual afecta a numerosos procesos cognitivos cuando se ve atrofiada, en parte porque el

Dzib-Goodin, Martínez-Medina, Sanders

giro dentado es la puerta de entrada del hipocampo, que es reconocido por desempeñar un papel importante en la separación de patrones sensoriales a partir de la información entrante y la información de la memoria. El giro dentado recibe información sensorial de la corteza entorrinal y la envía a las neuronas piramidales en el área CA3 del hipocampo, donde la información es integrada y procesada, para posteriormente ser transmitida a la zona CA1, que es la principal región de salida del hipocampo (Dzib-Goodin, Jiménez, Estevez, Sanders, 2016).

Debido a todas estas conexiones de entrada y salida del hipocampo, existe evidencia contradictoria respecto al mantenimiento de la memoria de trabajo en la variante conductual de la demencia frontotemporal, pues algunos casos muestran compromiso de ésta a tasas de deterioro similares a las que se presentan en la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, pueden o no mantener características propias, lo que vuelve complicado el diagnóstico (Irish, Piguet, Hodges, Hornberger, 2014), lo cual permite deducir que puede estar afectada solo una pequeña parte y no el circuito completo.

A nivel molecular, diversos factores de transcripción se ven afectados con el avance de los distintos síndromes, estarán más caracterizados por los déficits de la memoria de trabajo, otros por la memoria a largo plazo, y otros por la memoria semántica, por lo que los distintos grados en cada una deben ser analizados de manera específica, debido a cada una de las memorias puede tener diferentes formas de transcribir las proteínas asociadas. Por ejemplo, en la memoria a largo plazo se sabe que es necesaria la transcripción y síntesis de proteínas, así como procesos epigenéticos que regulan la expresión genética, lo cual permite reconocer cuando un olvido o la falta de reconocimiento de una persona o un lugar, se debe solamente a un problema normal debido a la edad, o bien puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de alguno de los síndromes demenciales (Peixoto, Wimmer, Poplawski, Tudor, Kenworthy, Liu, Mizuno, García, Zhang, Giese y Abel, 2015; Jahn, 2013).

El proceso de envejecimiento se define como una declinación progresiva a nivel celular, molecular y fisiológica en las funciones de un organismo, como parte natural del ciclo de vida, por lo que; tanto el cerebro como el sistema nervioso en el ser humano muestra signos de envejecimiento que se manifiestan como muerte neuronal o cambios en la fuerza de las sinapsis que dan como resultado, procesos de pérdida de memoria, funciones cognitivas y motrices. Si

bien la degeneración del sistema nervioso central se presenta en diversas enfermedades como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y los procesos demenciales, las manifestaciones pueden ser diferentes dependiendo de las características de cada paciente. Es por ello tan importante considerar no solo las manifestaciones de las funciones cognitivas, sino los cambios a nivel genético y epigenéticos que llevan a éstas (Delgado-Morales, Agís-Balboa, Esteller, y Berdasco, 2017).

Esto porque la síntesis de proteínas es esencial en la consolidación de la memoria a largo plazo mediante cambios duraderos de las sinapsis, lo cual es especialmente aprendizaje y la memoria, la transcripción del ácido ribonucleico ribosómico (rARN) el cual se regula negativamente durante el envejecimiento en las áreas del hipocampo del CA1 y del giro dentado (DG) aunque en CA3 se incrementa para compensar la pérdida funcional en DG y CA1. Curiosamente, CA1 y el giro dentado son especialmente vulnerables a la lesión cerebral y la enfermedad de Alzheimer, lo que apoya la idea de una conexión entre la actividad neuronal, el metabolismo y los déficits funcionales en las neuronas hipocámpales que se ven alteradas durante el proceso de envejecimiento (Kiryk, Sowodniok, Kreiner, Rodriguez-Parkitna, Sönmez, Górkiewicz, Bierhoff, Wawrzyniak, Janusz, Liss, Konopka, Schütz, Kaczmarek y Parlato, 2013; Akhter, Sanphui, Das, Sasha, Biswass, 2015).

Otro factor atribuido a la edad es el decremento de la síntesis del ácido ribonucleico ribosómico (rARN) que se refleja en cambios producidos en el núcleo de las células, a lo que se denomina stress nuclear, lo cual está relacionado con cambios epigenéticos y que está estrechamente relacionado con las enfermedades neurodegenerativas, (Kiryk, Sowodniok, Kreiner, Rodriguez-Parkitna, Sönmez, Górkiewicz, Bierhoff, Wawrzyniak, Janusz, Liss, Konopka, Schütz, Kaczmarek y Parlato, 2013).

También ha de revisarse la memoria olfativa como característica de riesgo, pues se ha demostrado que el sentido del olfato se ve alterado en los primeros estadios de los síndromes demenciales, pues la degeneración celular, al menos en la enfermedad de Alzheimer comienza en la corteza entorrinal (Dzib-Goodin, Sanders y Yelizarov, 2017), encargada del procesamiento olfativo que tiene un papel importante en la formación de recuerdos, esto afecta otros procesos cognitivos, debido a que la formación evolutiva de la memoria está ampliamente relacionada con los recuerdos olfativos, que permiten seleccionar entre

Presente y futuro de los procesos demenciales: Una revisión

los alimentos que son comestibles y los venenosos, lo cual nos permite seguir vivos (Jahn, 2013). De ahí la importancia de realizar pruebas olfativas como detección temprana.

Otro factor de riesgo que ha comenzado a ser caracterizado en los últimos años es el traumatismo craneoencefálico, pues el nivel de lesión debido a los golpes puede desembocar en algún trastorno demencial (Sayed, Culver, Dams-O'Connor, Hammond y Díaz-Arrastia, 2013), no necesariamente como causa efecto, sino debido a los posibles efectos colaterales, en otros procesos a nivel cerebral.

Uno de esos procesos puede ser la falta de sueño, que se ha demostrado tanto en pacientes que han sufrido traumatismo craneoencefálico como en pacientes que eventualmente desarrollaron algún síndrome demencial, pues el proceso de sueño, posterior al aprendizaje, aumenta la actividad de la corteza ventromedial y la conectividad entre el hipocampo y el núcleo lateral de la amígdala, que produce una actividad masiva de procesos fisiológicos como neurotransmisores y mensajeros intracelulares, que da como resultado un fortalecimiento sináptico, así como el paso a la transcripción genética, y como ya se ha mencionado, las regiones entre el hipocampo y la corteza entorrinal trabajan estrechamente para la recuperación y consolidación de la memoria (Dzib-Goodin, Sanders y Yelizarov, 2017). Además, existe evidencia de que la consolidación de la memoria requiere del equilibrio de ciclos circadianos (Peixoto, Wimmer, Poplawski, Tudor, Kenworthy, Liu, Mizuno, García, Zhang, Giese, Abel, 2015).

A ello se agrega el papel de la hormona melanina (MCH), que se concentra primordialmente en el hipotálamo en su área posterolateral de los mamíferos, que envía proyecciones a todas las áreas corticales. Esta hormona activa dicha área, especialmente durante el sueño paradójico; durante el cual, las neuronas bañadas de melanina regulan los procesos del sueño. Se ha encontrado en modelos animales, que la eliminación genética del único receptor de melanina conduce a un deterioro de los procesos de memoria dependientes del hipocampo y a la alteración de la plasticidad sináptica a largo plazo del hipocampo. Con lo que se evidencia que el sueño paradójico puede facilitar la codificación del proceso de memoria, a través de la activación de neuronas ricas en melanina, por lo cual se sugiere que el sueño paradójico podría preparar y modular la plasticidad sináptica a corto plazo en el hipocampo (Barriller, Léger, Luppi, Fort, Malleret, Salin, 2015).

Sin embargo, no pueden ser olvidados los factores genéticos. Tal es el caso de la enfermedad de Huntington que se caracteriza por una disfunción motora que se conjuga con síntomas de depresión y ansiedad, así como trastornos del sueño, que usualmente están relacionados con el estrés y que se reconocen como los síntomas más tempranos de la enfermedad, que se verán seguidos de las perturbaciones a nivel motor (Kerridge, Belyaev, Nalivaeva y Turner, 2014).

Esto debido a que existe una relación entre la percepción del espacio y la acción que el cuerpo ejerce ante ella, porque a nivel evolutivo las vías sensoriales se entrecruzaron con el tálamo y se volvieron jerárquicas a nivel cortical, lo que permite respuestas motoras automatizadas, sin necesidad de pasar por los centros de la memoria (Dzib-Goodin y Yelizarov, 2016); lo cual, se observa alterado en muchos pacientes con demencia, no solo las que presentan fenotipos motores como la enfermedad de Parkinson, sino también entre las que presentan alteraciones más cognitivas como la demencia frontotemporal o la enfermedad de Alzheimer.

¿Qué nos dice la genética, el cerebro y las proteínas?

A nivel genético se estima que 25% de la población mayor a 55 años tendrá historia familiar relacionada con algún tipo de demencia, debido a que aún pequeños cambios a nivel genético pueden desencadenar el riesgo. El riesgo para estas familias de escuchar un diagnóstico relacionado con la demencia será del 20% comparado con la población general, y solo una pequeña fracción de estas familias tiene un gen dominante que desencadenará un inicio mucho más temprano de la enfermedad, lo cual implica una acción de tipo mendeliano, causada por una mutación específica, que aumenta el riesgo hasta un 95% (Loy, Schofield, Turner, Kwok, 2014).

Las aberraciones en la proteína precursora amiloidea o el incremento de esta puede llegar a producir hasta 180 mutaciones, que pueden ir desde borrado, aumento o conjunción, lo cual desestabiliza la acción de esta proteína y lleva a una presentación de los síntomas tempranos (Marr y Hafez, 2014).

Siendo que las neuronas nacen con cada persona, cuentan con la misma edad, por lo que es comprensible que, con el tiempo, éstas vayan alterando la forma en que funcionan e interactúan, lo cual aumenta el riesgo

Dzib-Goodin, Martínez-Medina, Sanders

de presentar una enfermedad neurodegenerativa. A diferencia, no se encuentra relación con la disminución de las células gliales, debido a que éstas células se reproducen (Benito, Urbanke, Ramachandran, Barth, Halder, Awasthi, Jain, Capece, Burkhardt, Navarro-Sala, Nagarajan, Schütz, Johnsen, Bonn, Lührmann, Dean y Fischer, 2015). Modelos animales, muestran que los cambios a nivel neuronal producidos por las experiencias, alteran el sistema de señales de calcio (Ca^{2+}) lo que ha generado una hipótesis que indica que esto puede desencadenar este grupo de enfermedades.

“La hipótesis del calcio como desencadenante establece que los procesos atroficos y degenerativos en las neuronas comunes en la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal y la enfermedad amiotrófica, así como en la enfermedad de Huntington se relaciona por una alteración en la homeostasis de las señales de calcio” (Bezprozvanny, 2010).

Al respecto, no hay duda de que la modificación de las conexiones y la actividad de las neuronas es importante para los procesos de memoria y aprendizaje, los cuales requieren de la depresión a largo plazo y de la potenciación a largo plazo, que son dos procesos opuestos asociados a la plasticidad neuronal y con las vías glutamérgicas que pueden inhibir las vías empleadas por la memoria a largo plazo (Fustiñana, de la Fuente, Federman, Frederman, Freudenthal y Romano, 2014).

Diversos estudios han analizado los cambios a nivel cerebral y las vías que se van alterando al paso de los diferentes síndromes a partir de estudios de neuroimagen. Por supuesto, es complejo distinguir una progresión específica, debido a que los síndromes surgen a partir de múltiples factores. Al respecto Hodges y Piguet (2018) explican que en el caso de la demencia frontotemporal se encuentran inusualmente focalizadas en la ínsula, el área cingulada anterior y la corteza orbito frontal, las cuales muestran un deterioro claro de la materia gris y blanca, que se vuelven aún más aparentes en las regiones posteriores del cerebro.

Sin embargo, el mayor hallazgo hasta el momento y lo que ha generado mayor información son las características histopatológicas a nivel intracelular de los nudos neurofibrilares (Octave, Pierrot, Santos, Nalivaeva y Turner, 2013), que presentan una forma inusualmente hiper-fosforilada de la proteína tau asociada a los microtúbulos y placas β amiloideas en el tejido cerebral, que hasta ahora es la mayor característica más reconocida de la enfermedad de Alzheimer (Roßner, Sastre, Bourne, Lichtenthaler,

2006; Cole y Vassar, 2008; Grimm, Mett, Stahlmann, Hauptenthal, Zimmer y Hartmann, 2013; Kerridge, Belyaev, Nalivaeva, y Turner, 2014; Nalivaeva, Belyaev, Kerridge y Turner, 2014; Akhter, Sanphui, Das, Sasha, Biswass, 2015; White, Yang, Yu, Chibnik, Dawe, Yang, Klein, Felsky, Ramos-Miguel, Arfanakis, Honer, Sperling, Schneider, Bennet, y De Jager, 2017; Hsiao, Chang y Gean, 2018; Che, Song, Gao, Ren y Wang, 2018).

Tau es una proteína intrínsecamente desordenada, con una estructura que se puede subdividir en cuatro regiones: N-terminal, rica en prolina, unión de microtúbulos y C-terminal. La región N-terminal de tau está compuesta de insertos altamente ácidos representados por la expresión en el exón 2 solamente, o los exones 2 y 3, que implican un total de 58 aminoácidos (Che, Song, Gao, Ren y Wang, 2018).

Además cabe mencionar que tau es una proteína altamente fosforilada, que tiene hasta 79 supuestos sitios de fosforilación, y al menos 30 de ellos han demostrado ser extremadamente fosforilados, mientras que los sitios no fosforilados conducen a una unión más fuerte y los sitios fosforilados reducen la fuerza de unión, especialmente en la matriz mitocondrial (Che, Song, Gao, Ren, Wang, 2018).

Una teoría al respecto fue formulada hace 20 años, la cual es conocida como la teoría de la cascada amiloidea (Nalivaeva, Belyaev, Zhuravin y Turner, 2012). Los elementos principales de los depósitos de las proteínas β amiloideas son los péptidos amiloideos- β hidrofóbicos, principalmente $\text{A}\beta_{1-40}$ and $\text{A}\beta_{1-42}$ (Belyaev, Kellett, Beckett, Makova, Revett, Nalivaeva, Hooper y Turner, 2010; Tao, Hsu, Ma, Cheng y Lee, 2017), que son “entre 38 y 43 aminoácidos de fragmentos largos que se derivan del procesamiento proteolítico de la proteína precursora amiloidea, y de acuerdo con la hipótesis de la cascada amiloidea, la excesiva acumulación y agregación del péptido 4 kDaAb se considera central para el desarrollo de las patologías, pues esto comienza a afectar a las neuronas que las empuja a una pérdida sináptica y a múltiples lesiones” (Grimm, Mett, Stahlmann, Hauptenthal, Zimmer y Hartmann, 2013; p.3). Si bien, la acumulación de $\text{A}\beta_{1-42}$ debería prevenir la acumulación de los β amiloideos, el transporte de este está restringida a los plexos coroideos, por ello no es eficiente para la eliminación en el área de la corteza o el hipocampo (Kerridge, Belyaev, Nalivaeva y Turner, 2014).

Presente y futuro de los procesos demenciales: Una revisión

Analizando esta proteína a mayor detalle, resalta la proteína precursora amiloidea es una proteína transmembrana tipo ubiquitina que es parte de un solo ectodominio transmembrana y una cola intracelular corta, la cual es parte de una familia de genes que incluye a proteínas similares como la APP1 y 2 en los mamíferos (Vassar, 2004). Pero solo algunos miembros de esta familia se encuentran en las neuronas. El gen que codifica la proteína precursora amiloidea se localiza en “el cromosoma 21 y contiene 18 exones” (Fournane, Krupina, Kleiss y Sumara, 2013). En un cerebro sano, esta proteína se elimina entre 1 y 2.5 horas a través de la sangre, traspasando la barrera hematoencefálica, gracias al proceso de ubiquitinación que es parte de un sistema de control de tráfico, transducción de señales, así como diferenciación y división celular (Fournane, Krupina, Kleiss y Sumara, 2013); además, cabe mencionar que la eliminación de la proteína puede ser por procesos enzimáticos o no enzimáticos, empleando proteínas de unión o de transporte (Nalivaeva, Belyaev, Kerridge y Turner, 2014).

A mayor detalle, se ha postulado que el sistema de la ubiquitin-proteasa es un mecanismo necesario para la degradación de los inhibidores en el proceso de plasticidad cerebral. En particular, este mecanismo fue relacionado con la degradación de la proteína quinasa (PKA) dependiente de la vía adenilciclase (cAMP) que es una subunidad reguladora en las sinapsis de las neuronas sensoriomotoras. Esta sub unidad es un pseudo-sustrato que inhibe la actividad de la subunidad catalítica (Fustiñana, de la Fuente, Federman, Frederman, Freudenthal y Romano, 2014).

En este sentido, Snowden y colaboradores mencionan que después de un análisis de pacientes con demencia frontotemporal con enfermedad moto neuronal, encontraron una asociación con la disfunción de la proteína de unión transactivante 43, que se distingue por la subtipificación de ubiquitina de los tipos B, C y A (Snowden, Thompson, Stopford, Richardson, Gerhard, Neary, Mann, 2011).

Otro neuro péptido que se ha estudiado es la endopeptidasa neutra o neprilina (NEP) que se encuentra en las neuronas en la vía estriatogral y en el hipocampo cuya función es inhibir la función de la somatostatina en las regiones de la corteza tanto a nivel pre como post sinápticas. También es parte del proceso de elongación de las dendritas, así como la maduración de las espinas dendríticas, lo que implica un rol en

la homeostasis de los sustratos necesarios para la plasticidad cerebral, funciones motrices, locomoción, memoria, ansiedad, dolor, hiperalgesia, ritmos circadianos, sueño, fatiga, integridad de la barrera hematoencefálica y los procesos neuroinflamatorios. Además, se le ha reconocido en pacientes que han sufrido accidentes cerebrovasculares por su acción de inhibición de los baro-receptores, ingesta de alimentos, liberación hormonal, regulación cardiovascular, termorregulación y estrés. Este gen NEP se encuentra en el cromosoma 3 y existe una sola copia que tiene una dimensión de 80 kb, y se compone de 24 exones (Nalivaeva, Belyaev, Zhuravin y Turner 2012).

La relación de NEP con las demencias, es que se ha reconocido como un factor de riesgo genético para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, pues se encuentra que existe mayor riesgo en las personas que presentan ciertos polimorfismos, lo que se manifiesta con deterioro cognitivo en quienes presentan una actividad minimizada de la actividad de NEP (Grimm, Mett, Stahlmann, Hauptenthal, Zimmer y Hartmann, 2013).

Fue en 1998 que se identificó el primer gen con transmisión mendeliana, relacionado con los síndromes de la demencia frontotemporal que fue la proteína tau asociada con micro túbulos (MAPT), la cual tiene 15 exones, pero solo 6 de sus isoformas se expresan a nivel cerebral que son 2N3R, 1N3R, 0 N3R e isoformas tau que son 2N4R, 1N4R, Y 0N4R, mismas que tiene una longitud de 352 a 441 aminoácidos (Che, Song, Gao, Ren y Wang, 2018).

Por otro lado, la secretasa β , reconocida como β amiloides de sitio es un precursor de la enzima 1 BACE1 cuya tarea se ha identificado como iniciadora de la producción de péptidos β amiloides (Devi y Ohno, 2010) que reduce en cierta medida las concentraciones de la placa amiloidea y las patologías causadas por tau, que se ha reconocido, producen pérdida neuronal de colinérgicos, disfunción mitocondrial, falla sináptica del hipocampo y déficits en la memoria en modelos animales (Devi y Ohno, 2015; Vassar, 2004). Como inhibidora de la formación de β amiloidea BACE1 es un santo grial en la producción de medicamentos en contra de las enfermedades neurodegenerativas. Algunas investigaciones apuntan a que la eliminación de BACE1 está asociada con alteraciones conductuales y fisiológicas específicas (Cole y Vassar, 2008).

Dzib-Goodin, Martínez-Medina, Sanders

El proceso de inflamación y su relación con las demencias

Tanto en modelos de envejecimiento como en los basados en la proteína amiloidea se han asociado los procesos inflamatorios con una mayor expresión y desregulación genética vinculada con un subconjunto de factores de transcripción, debido a una disminución epigenética de la presencia de genes que procuran la plasticidad (Benito, Urbanke, Ramachandran, Barth, Halder, Awasthi, Jain, Capece, Burkhardt, Navarro-Sala, Nagarajan, Schütz, Johnsen, Bonn, Lührmann, Dean y Fischer, 2015). Estudios realizados con pacientes con enfermedad de Alzheimer, reportaron que el estrés social activa el sistema nervioso simpático, lo que aumenta la producción de monocitos pro inflamatorios inmaduros en la médula ósea (Hsiao, Chang y Gean, 2018). Lo que indica que una interacción adecuada entre el ambiente y el genoma es un prerrequisito para la presencia de los síntomas demenciales (Stilling y Fischer, 2011).

Uno de los mecanismos que se han analizado es la relación entre las citoquinas y los procesos del neurodesarrollo. Las citoquinas son proteínas cuya tarea es la organización del mecanismo de inflamación y se pueden dividir en dos tipos: proinflamatorias y antiinflamatorias. Debido a esta función, son conocidas como agentes responsables de la comunicación intercelular, que inducen la activación de receptores específicos de membrana, específicamente la regulación de la diferenciación dopaminérgica y GABAérgicas, así como la maduración sináptica, funciones de proliferación y diferenciación celular, favorecen la quimiotaxis, el crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Estudios internacionales han mostrado que miembros específicos de las citoquinas, como la interleucina-1, el factor de crecimiento epidérmico y la neuregulina-1 se inducen después de infecciones y lesiones cerebrales. Modelos animales, especialmente en cerebros de roedores indican que se inducen anomalías conductuales y cognitivas graves y persistentes, con lo que se establece la perturbación del desarrollo cerebral, así como el deterioro de las respuestas psicológicas, conductuales y cognitivas, con lo cual es difícil ignorar el papel de los factores infecciosos e inmunológicos en la patogénesis de los trastornos neurodegenerativos (Dzib-Goodin y Sanders, 2014).

En este sentido se ha reconocido que la inflamación es inicialmente mediada por cambios en la actividad celular, que se extiende a un grupo mayor de células. Estudios previos en tal sentido, reconocieron el papel

de astro y microglia (Hsiao, Chang y Gean, 2018).

En un estudio social a nivel comparativo entre gemelos monocigóticos (Russ, Gatz, Pedersen, Hannah, Wyper, Batty, Deary, Starr, 2015) sugiere una variación geográfica de la demencia y no como resultado de factores genético-ambientales compartidos como la dieta.

Epigenética

Sería imposible tener un análisis completo de los síndromes demenciales sin tocar el tema de la epigenética, ya que la acetilación y la desacetilación de las proteínas histónicas afiliadas con la cromatina tienen un papel fundamental en la regulación epigenética de la transcripción y otras funciones en las células, incluidas de igual forma las neuronas (Stilling y Fischer, 2011).

El término epigenética representa la herencia de cambios en el fenotipo que son independientes de las secuencias de ADN. Diferentes estudios validaron que la metilación de citosina del ADN genómico disminuye con la edad en diferentes tejidos de mamíferos, y por lo tanto, el papel de los factores epigenéticos en el desarrollo de trastornos neurológicos en el envejecimiento ha sido objeto de atención (Qazi, Quan, Mir, Qing, 2018).

En este sentido, se han relacionado las alteraciones de la cromatina con los cambios en la actividad genética relacionados con los procesos de aprendizaje y memoria (Pena Centeno, Shomroni, Hennion, Halder, Vidal, Rahman, Bonn, 2016). La modificación de la cromatina se ha reconocido como un elemento molecular fundamental para la plasticidad sináptica y memoria. La forma mejor estudiada de modificación de la cromatina es la acetilación de histonas, que está regulada por las acetiltransferasas de histonas y las desacetilasas de histonas (HDAC). En este punto, se ha demostrado que los inhibidores de HDAC mejoran los procesos de memoria a largo plazo. Los HDAC se localizan en promotores de genes activos y actúan como un conector que requiere una fuerte señalización dependiente de la actividad para liberar temporalmente estos complejos para activar la expresión génica requerida para la formación de memoria a largo plazo (McQuowin y Wood, 2011; Konsoula, Barile, 2012; Benito, Urbanke, Ramachandran, Barth, Halder, Awasthi, Jain, Capece, Burkhardt, Navarro-Sala, Nagarajan, Schütz, Johnsen, Bonn, Lührmann, Dean y Fischer, 2015).

Presente y futuro de los procesos demenciales: Una revisión

Se ha encontrado que las enzimas HDAC se han conservado evolutivamente entre muchas especies. En los humanos, las enzimas HDAC se pueden dividir en cuatro clases principales con base en su homología. Los HDAC de Clase I incluyen HDAC1, 2, 3 y 8, los HDAC de clase II incluyen HDAC4, 5, 6, 7, 9 y 10, los HDAC de Clase II se dividen además en dos subclases: IIa (HDAC4, 5, 7 y 9) y IIb (HDAC6 y 10), de acuerdo con sus similitudes estructurales. Los HDAC de Clase I y II han sido investigados de forma exhaustiva por su papel en el sistema nervioso central (Chuang, Leng, Marinova, Kim y Chiu 2009; Lu, Deng, Yu, Cao, Wang, Liu, Yu, Zhang, Guo, Yu, 2014). Esto porque se ha observado que la inhibición de HDAC tiene efectos neuroprotectores tanto en modelos in vivo e in vitro de trastornos cerebrales. Un estudio pionero señaló que los niveles de HATs CBP / p300 y la acetilación de proteínas histonas “disminuyeron durante la apoptosis inducida por la privación de potasio en células granulares cerebelosas cultivadas, y durante la activación de la señal de la proteína precursora β -amiloide en las neuronas cerebrales primarias” cultivadas de los roedores (Chuang, Leng, Marinova, Kim y Chiu, 2009).

A lo largo del tiempo, se ha encontrado que la modificación epigenética de la expresión de genes específicos contribuye a la patogénesis de los trastornos demenciales (Neuner, Wilmott, Hoffmann, Mozhui, Kaczorowski, 2017; Lu, Liu, Deng y Qing, 2013), por lo que se ha analizado el factor neurotrófico derivado del cerebro del hipocampo (BDNF) en los pacientes y modelos especialmente de la enfermedad de Alzheimer y en roedores. También se observó una significativa expresión del HDAC2 del hipocampo y su ocupación en la región promotora del exón VI de Bdnf, contribuyendo así a la desacetilación de la histona H3 y la supresión del BDNF en la CA1 del hipocampo en las ratas a las que se inyectaron fibrillas amiloides. La inhibición de la actividad de HDAC2 por tricostatina contribuyó a la recuperación de la acetilación de histona H3 en la región promotora del exón VI de Bdnf y la expresión de BDNF, mitigando así la disfunción sináptica y la deficiencia de memoria inducida por fibrillas amiloides (Wang, Zhong, Zhao y Miao, 2014).

Conclusión

Las enfermedades y procesos demenciales son procesos neurodegenerativos que se producen por la muerte neuronal a distintas velocidades y en distintas áreas del cerebro, que siempre concluyen con la muerte del paciente debido a la pérdida de funciones, primero cognitivas, luego superiores, y finalmente motoras. Estas se presentan primordialmente en adultos mayores, aunque, especialmente en los casos de transmisión mendeliana, puede presentarse antes de la edad promedio.

Las estimaciones a nivel mundial revelan que en las próximas décadas se deberán ampliar los servicios de salud para atender no solo a una gran cantidad de pacientes, sino a sus familias, que sufren de un modo u otro de procesos incapacitantes debido al cuidado que sus pacientes requieren, por lo que es importante reconocer los factores de riesgo y realizar diagnósticos tempranos que permitan alargar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Si bien, no existe una cura, el estudio de los procesos demenciales ha brindado información para reconocer los mecanismos tanto a nivel cognitivo, celular, cerebral, genético y epigenético, dando pie a diversas teorías, las cuales han detectado algunos factores moleculares responsables de la neurodegeneración, entre ellos se mencionan el calcio intracelular, algunos neuropéptidos y proteínas que inhiben funciones neuronales o bien aceleran el proceso de apoptosis.

Cada enfermedad demencial tiene sus características propias, pero todas tarde o temprano van a causar una degeneración a nivel cognitivo, lingüístico, o motor, en mayor o menor medida, con uno u otro antes o después.

Aun cuando existen teorías que se contraponen con otras teorías, debido en parte a que cada modelo emplea diversos mecanismos diana como explicación a los procesos, y a que las enfermedades demenciales presentan distintas tasas de declinación cerebral, debido a distintos factores, desde ambientales, de alimentación, genéticos hasta diferentes estilos de vida, poco a poco se han logrado dilucidar los principales mecanismos que llevan a la apoptosis neuronal. Los modelos más empleados son con ratones o a partir del trabajo clínico de pacientes, tanto in vivo como in vitro, con el fin de generar estrategias clínicas para el tratamiento y cuidado de los pacientes, que pierden la vida todos los días.



Referencias

1. Akhter, R., Sanphui, P., Das, H., Sasha, P., Biswass, SC. (2015) The regulation of p53 up-regulated modulator of apoptosis by JNK/c-Jun pathway in α -amyloid-induced neuron death. *Journal of Neurochemistry*; 134(6): 1091–1103.
2. Barriller, LL., Léger, L., Luppi, PH., Fort, P., Malleret, G., Salin, PA. (2015) Genetic deletion of melanin-concentration hormones neurons impairs hippocampal short-term synaptic plasticity and hippocampal-dependent forms of short memory. *Hippocampus*; 25(11): 1361–1373.
3. Belyaev, ND., Kellett, KAB., Beckett, C., Makova, NZ., Revett, TJ., Nalivaeva, NN., Hooper, NM., and Turner, AJ. (2010) The transcriptional active amyloid precursor protein (APP) intracellular domain is preferentially produced from the 695 isoform of APP in a γ -secretase-dependent pathway. *The Journal of Biological Chemistry*; 285(53): 41443–41454.
4. Benito, E., Urbanke, H., Ramachandran, B., Barth, J., Halder, R., Awasthi, A., Jain, G., Capece, V., Burkhardt, S., Navarro-Sala, M., Nagarajan, S., Schütz, AL., Johnsen, SA., Bonn, S., Lührmann, R., Dean, C., and Fischer, A. (2015) HDAC inhibitor-dependent transcriptome and memory reinstatement in cognitive decline models. *The Journal of Clinical Investigation*; 125(9): 3572–3584.
5. Bezprozvanny, IB. (2010) Calcium signaling and neurodegeneration. *Acta Naturae*; 2(1) 72–80.
6. Che, XQ., Song, N., Gao, Y., Ren, RJ., Wang, G. (2018) Precision medicine of frontotemporal dementia: from genotype to phenotype. *Frontiers in Bioscience, Landmark*; 23: 1144–1165.
7. Chuang, DM., Leng, Y., Marinova, Z., Kim, HJ., and Chiu CT. (2009) Multiple roles of HDAC inhibition in neuro degenerative conditions. *Trends Neuroscience*; 32(11): 591–601.
8. Cohn-Hokke, PE., Elting, MW., Pijnenburg, YA., van Swieten, JC. (2012) Genetic of dementia: update and guideline for the clinician. *American Journal of Medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*; 159B(6): 628–643.
9. Cole, SL., Vassar, R. (2008) BACE1 structure and function in health and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*; 5(2): <https://doi.org/10.2174/156720508783954758>
10. Culmsee, C., Mattson, MP. (2005) p53 in neuronal apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; 331(3): 761–777.
11. Custodio, N., Wheelock, A., Thumala, D., and Slachevsky, A. (2017) Dementia in Latin America: epidemiological evidence and implications for public policy. *Frontiers in Aging Neuroscience*; 9(221); doi: 10.3389/fnagi.2017.00221
12. Degerman, S., Josefsson, M., Adolfsson, AN., Wennstedt, S., Landfors, M., Haider, Z., Pudas, S., Hultdin, M., Nyberg, L. (2017) Maintained memory in aging is associated with young epigenetic age. *Neurobiology of aging*; 55: 167–171.
13. Dekovsky, ST., Marek, K. (2003) Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science*; 302(5646): 830–834.
14. Delgado-Morales, R., Agís-Balboa, RC., Esteller, M., and Berdasco, M. (2017) Epigenetic mechanism during ageing and neurogenesis as novel therapeutic avenues. *Clinical Epigenetics*; 9(67); DOI: 10.1186/s13148-017-0365-z
15. Devi, L., and Ohno, M. (2015) A combination Alzheimer's therapy targeting BACE1 and neprilysin in 5XFAD transgenic mouse. *Molecular Brain*; 8 (19): DOI 10.1186/s13041-015-0110-5
16. Devi, L., and Ohno, M. (2010) Genetic reductions of BACE1 and amyloid- β ameliorate impairment of conditioned taste aversion memory in 5XFAD Alzheimer model mice. *European Journal of Neuroscience*; 31(1): 110–118.
17. Dzib-Goodin, A. (2010) Alteraciones del desarrollo por dificultades perinatales y la confusión con los trastornos del espectro autista. *Revista Mexicana de Neuro psicología*; 5(1): 4–9.
18. Dzib-Goodin, A., Sanders, L. (2014) Relación entre infección viral, citoquinas y trastornos del neurodesarrollo. *Revista Mexicana de Neurociencia*; 15(4): 218–223.
19. Dzib-Goodin, A., Jiménez, EK., Estevez, R., Sanders, L. (2016) Sistemas biológicos involucrados en el trastorno de estrés post traumático. *Revista Mexicana de Neurociencia*; 17(5): 83–97.
20. Dzib-Goodin, A., Sanders, L., Yelizarov, D. (2017) Sistemas moleculares necesarios para el proceso de memoria. *Cuadernos de Neuropsicología, Panamerican Journal of Neuropsychology*; 11(1): 42–62.
21. Dzib-Goodin, A., Yelizarov, D. (2016) Evolución del circuito movimiento-acción y su importancia para el aprendizaje. *Revista Chilena de Neuropsicología*; 11(1): 35–39.
22. Fournane, S., Krupina, K., Kleiss, C., and Sumara, I. (2013) Decoding Ubiquitin for mitosis. *Genes & Cancer*; 3(11–12): 697–711.
23. Fustiñana, MS., de la Fuente, V., Federman, N., Federman, N., Freudenthal, R., and Romano, A. (2014) Protein degradation by ubiquitin-proteasome system in formation and labilization of contextual condition memory. *Learning and Memory*; 21: 478–487.
24. Geevarghese, R., Lumsden, DE., Costello, A., Hulse, N., Ayis, S., Samuel, M., Ashkan, K. (2016) Verbal memory decline following DBS for Parkinson's disease: structural volumetric MRI relationships. *Plos One*; 11(8): e0160583. doi: 10.1371/journal.pone.0160583
25. Grimm, MOW., Mett, J., Stahlmann, CP., Haupenthal, VJ., Zimmer, VC., and Hartmann, T. (2013) Neprilysin and A clearance: impact of the APP intracellular domain in NEP regulation and implications in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. doi: 10.3389/fnagi.2013.00098
26. Hamilton, RL. (2003) Las otras demencias: neuropatología de las demencias distintas a la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*; 37(2): 130–139.
27. Hodges, JR., and Piguet, O. (2018) Progress and challenges in frontotemporal dementia research: a 20-year review. *Journal of Alzheimer's Disease*; 62(3): 1467–1480.
28. Hsiao, YH., Chang, CH., and Gean, PW. (2018) Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies. *Journal of Biomedical Science*; 25(3): DOI 10.1186/s12929-018-0404-x
29. Instituto Mexicano del Seguro Social (2012) Diagnóstico y Tratamiento del deterioro cognoscitivo en el adulto mayor en el primer nivel de atención. Instituto Mexicano del Seguro Social. México.
30. Irish, M., Piguet, O., Hodges, JR., Hornberger, M. (2014) Common and unique gray matter correlates of episodic memory dysfunction in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*; 35(4): 1422–1435.
31. Irish, M., Tu, S., Kamminga, J., Hodges, JR., Hornberger, M., Piguet, O. (2016) Preservation of episodic memory in semantic dementia: the importance of regions beyond the media temporal lobes. *Neuropsychology*; 81: 50–60.
32. Jahn, H. (2013) Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*; 15(4): 445–454.
33. Karageorgiou, E., Miller, BL. (2014) Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. *Seminars in neurology*; 34(2): 189–201.
34. Kazui, H., Yoshiyama, K., Kanemoto, H., Suzuki, Y., Sato, S., Hashimoto, M., Ikeda, M., Tanaka, H., Hatada, Y., Matsushita, M., Nishio, Y., Mori, E., Tanimukai, S., Komori, K., Yoshida, T., Shimizu, H., Matsumoto, T., Mori, T., Kashibayashi,



Presente y futuro de los procesos demenciales: Una revisión

- T., Yokoyama, K., Shimomura, T., Kabeshita, Y., Adachi, H., Tanaka, T. (2016) Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major dementias. *Plos ONE*; 11(8) doi:10.1371/journal.pone.0161092
35. Kerridge, C., Belyaev, ND., Nalivaeva, NN., and Turner, A. (2014) The A β -clearance protein transthyretin, like neprilysin, is epigenetically regulated by the amyloid precursor protein intracellular domain. *Journal of neurochemistry*; 130: 419–431.
36. Kiryk, A., Sowodniok, Kreiner, G., Rodriguez-Parkitna, J., Sönmez, A., Górkiewicz, T., Bierhoff, H., Wawrzyniak, M., Janusz, AK., Liss, B., Konopka, W., Schütz, G., Kaczmarek, L., and Parlato, R. (2013) Impaired rRNA synthesis triggers homeostatic responses in hippocampal neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*; 7(207) doi: 10.3389/fncel.2013.00207
37. Konsoula, Z., Barile FA. (2012) Epigenetic histone acetylation and deacetylation mechanism in experimental models of neurodegenerative disorders. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*; 66(3): 215–220.
38. Kukucka, J., Wyllie, T., Read, J., Mohaney, L., and Suphioglu, C. (2012) Human neuronal cells: epigenetic aspects. *Bio Molecular Concepts*; 4(4): 319–333.
39. Loy, CT., Schofield, PR., Turner, AM., Kwok, JB. (2014) Genetics of Dementia. *Lancet*; 383(9919): 828–840.
40. Lu, X., Deng, Y., Yu, D., Cao, H., Wang, L., Liu, L., Yu, C., Zhang, Y., Guo, X., Yu, G. (2014) Histone acetyltransferase p300 mediates histone acetylation of PS1 and BACE1 in a cellular model of Alzheimer's disease. *Plos One*; 9(7): e103067. doi: 10.1371/journal.pone.0103067
41. Lu, H., Liu, X., Deng, Y., and Qing, H. (2013) DNA methylation, a hand behind neurodegenerative diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*; doi: 10.3389/fnagi.2013.00085.
42. Marr, RA., and Hafez, DM. (2014) Amyloid- β and Alzheimer's disease: the role of neprilysin-2 in amyloid- β clearance. *Frontiers in Aging Neuroscience*; doi: 10.3389/fnagi.2014.00187
43. McQuowin, SC., Wood, MA. (2011) HDAC3 and the molecular brake pad hypothesis. *Neurobiology of Learning and Memory*; 96(1): 27–34.
44. Morris, JC. (1996) Classification of dementia and Alzheimer's disease. *Acta Neurológica Scandinavica. Supplementum*; 165: 41–50.
45. Nalivaeva, NN., Belyaev, ND., Kerridge, C., and Turner, AJ. (2014) Amyloid-clearing proteins and their epigenetic regulations as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*; doi: 10.3389/fnagi.2014.00235
46. Nalivaeva, NN., Belyaev, ND., Zhuravin, IA., and Turner AJ. (2012) The Alzheimer's amyloid-degrading peptidase, neprilysin: can we control it?. *International Journal of Alzheimer's Disease*; doi:10.1155/2012/383796.
47. Neuner, SM., Wilmott, LA., Hoffmann, BR., Mozhui, K., Kaczorowski, CC. (2017) Hippocampal proteomics defines pathways associated with memory decline and resilience in normal aging and Alzheimer's disease in mouse models. *Behavioural Brain Research*; 322: 288–298.
48. Octave, JN., Pierrot, N., Santos, SF., Nalivaeva, NN., and Turner, AJ. (2013) From synaptic spines to nuclear signaling: nuclear and synaptic actions of the amyloid precursor protein. *Journal of Neurochemistry*; 126: 183–190.
49. Peixoto, LL., Wimmer, ME., Poplawski, SG., Tudor, JC., Kenworthy, CA., Liu, S., Mizuno, K., García, BA., Zhang, NR., Giese, KP., Abel, T. (2015) Memory acquisition and retrieval impact different epigenetic processes that regulate gene expression. *BMC Genomics*; 16(S5) www.biomedcentral.com/1471-2164/16/S5/S5
50. Pena Centeno, T., Shomroni, O., Hennion, M., Halder, R., Vidal, R., Rahman, RU., & Bonn, S. (2016) Data descriptor: genome-wide chromatin and gene expression profiling during memory formation and maintenance in adult mice. *Nature Scientific Data*; 3:160090 | DOI: 10.1038/sdata.2016.90
51. Qazi, TJ., Quan, Z., Mir, A., Qing, H. (2018) Epigenetics in Alzheimer's disease: perspectives of DNA methylation. *Molecular Neurobiology*; 55(2): 1026–1044.
52. Roeder, S., Sastre, M., Bourne, K., Lichtenthaler, SF. (2006) Transcriptional and translational regulation of BACE1 expression—implications for Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*; 79(2): 95–111.
53. Russ, TC., Gatz, M., Pedersen, NL., Hannah, J., Wyper, G., Batty, GD., Deary, IJ., Starr, JM. (2015) Geographical variation in dementia: examining the role of environmental factors in Sweden and Scotland. *Epidemiology*; 26(2): 263–270.
54. Salmon, DP., Heindel, WC., Hamilton, JM., Filoteo, JV., Cidambi, V., Hansen LA., Masliah, E., Galasko, D. (2015) Recognition memory span in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*; 75: 548–555.
55. Sanchez-Mut, JV., and Gräff, J. (2015) Epigenetic alterations in Alzheimer's disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*; doi: 10.3389/fnbeh.2015.00347
56. Sayed, N., Culver, C., Dams-O'Connor, K., Hammond, F., and Díaz-Arrastia, R. (2013) Clinical phenotype of dementia after traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*; 30: 1117–1122.
57. Snowden, JS., Thompson, JC., Stopford, CL., Richardson, AM., Gerhard, A., Neary, D., Mann, DM. (2011) The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain*; 134(Pt9): 2478–2492.
58. Stilling, RM., Fischer, A. (2011) The role of histone acetylation in age-associated memory impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Learning and Memory*; 96(1): 19–26.
59. Tao, CC., Hsu, WL., Ma, YL., Cheng, SJ., and Lee, EH. (2017) Epigenetic regulation of HDAC1 SUMOylation as an endogenous neuroprotection against toxicity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Death and Differentiation*; 24: 597–614.
60. Tarawneh, R., and Holtzman, DM. (2012) The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*; 2(5): a006148 doi: 10.1101/cshperspect.a006148
61. Vassar, R. (2004) BACE1: the beta-secretase enzyme in Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*; 23(1–2): 105–114.
62. Wang, BY., Zhong, Y., Zhao, Z., Miao, Y. (2014) Epigenetic suppression of hippocampal BDNF mediates the memory deficiency induced by amyloid fibrils. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*; 126: 83–89.
63. White, CC., Yang, HS., Yu, L., Chibnik, LB., Dawe, RJ., Yang, J., Klein, HU., Felsky, D., Ramos-Miguel, A., Arfanakis, K., Honer, WG., Sperling, RA., Schneider, JA., Bennett, DA., De Jager, PL. (2017) Identification of genes associated with dissociation of cognitive performance and neuropathological burden: multistep analysis of genetic, epigenetic, and transcriptional data. *Plos Medicine*; 14(4) https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002287.
64. Wolk, DA., Dickerson, BC., and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011) Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage*; 54(2): 1530–1539.