

## **Receptor nicotínico, neuroprotección y demencia**

Mercedes Villarroja

Dpto. de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina (UAM)

La forma mas frecuente de demencia degenerativa es la enfermedad de Alzheimer (EA). Los pacientes de esta enfermedad sufren pérdida gradual de memoria y atención, acompañada de afasia, apraxia, agnosia y alteraciones emocionales y de la personalidad.

Este síndrome de la EA se correlaciona con la pérdida de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert (Selkoe, 1999). Así, aunque en fases avanzadas de la enfermedad se dan alteraciones en otras sinápsis, es la colinérgica, que usa acetilcolina (ACh) como neurotransmisor, la mas afectada. Por esta razón, la estrategia farmacoterapéutica que hasta el momento ha sido mas eficaz para retrasar el progreso de la enfermedad es la que se basa en la denominada “hipótesis colinérgica”. Dicha estrategia consiste en contrarrestar el déficit de acetilcolina cerebral mediante el uso de inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), evitando así la degradación de la ACh, lo que favorece la elevación del nivel de este neurotransmisor en la hendidura sináptica y mejora el déficit cognitivo del enfermo (Standaert y Young, 1996).

El importante papel desempeñado por los receptores nicotínicos neuronales (nAChRs) en la demencia se basa, entre otros, en los hechos que mencionamos a continuación:

- La gravedad de la enfermedad está directamente relacionada con la pérdida de nAChRs (Perry y col., 1995).
- En situaciones de pérdida de la función cognitiva, el número de neuronas colinérgicas está disminuido (Selkoe, 1999)
- La pérdida de la función cognitiva puede causarse por un bloqueo de los nAChRs. (Summers y Giacobini, 1995).
- La función cognitiva se puede mejorar por estimulación de los nAChRs. Se ha comprobado que la estimulación de los nAChRs tiene valor terapéutico (Newhouse y col., 1988; Shahakian y col., 1989).

La tendencia actual en la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de la EA es la síntesis de compuestos que, además de ser inhibidores de AChE, presenten alguna propiedad adicional. Este es, por ejemplo, el caso de la galantamina, un inhibidor de AChE que además es un potenciador alostérico del nAChR (Maelicke y col, 2000) y presenta efecto neuroprotector (Arias y col., 2004) , lo que es de gran importancia si consideramos que en la EA está aumentado el número de neuronas que sufren apoptosis (Su, J.H. y col.,1994; 5: 2529–33).

### **Bibliografía**

- Arias, E. y col. *Neuropharmacology*. 2004; 46: 103-114  
Maelicke, A. y Albuquerque, E. X. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 393: 165-170  
Newhouse P.A. y col. *Psychopharmacology*. 1988; 95: 171-175  
Perry, E. K. y col. *Neuroscience* 1995; 64: 385–395  
Selkoe, D. J. *Nature* 1999; 399: A23-A31.  
Su, J.H. y col. *Neuroreport* 1994; 5: 2529–33  
Summers K.L. y Giacobini E. *Neurochem. Res.* 1995; 20: 753-759  
Shahakian B. y col. *Br. J. Psychiatr.* 1989; 154: 797-800