

Mecanismos etiopatogénicos, fisiopatológicos y moleculares de la Enfermedad de Alzheimer

Vanesa Silvana Bazzocchini

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad degenerativa cerebral primaria que afecta exclusivamente al SNC. Se engloba dentro de las demencias seniles y preseniles con histología típica. Es un síndrome de origen multifactorial y clínica heterogénea.

Se sitúa entre la tercera y cuarta causa de muerte en adultos mayores de 60 años, después del cáncer y los trastornos cardiovasculares. Representa el 50-60% de todas las demencias, afecta al 3% de las personas entre 65 y 75 años, al 18-20% a las comprendidas entre los 75 y 85 años y a casi la mitad de los que sobrepasan los 85 años, con una prevalencia media del 3-15% y una incidencia de 0,3 a 0,7%. La expectativa de vida media es de 4 a 10 años.

Fue descrita por primera vez por el patólogo alemán, Alois Alzheimer, en 1906, quien siguió la evolución de una mujer de 51 años que había comenzado a padecer una demencia. La mujer fallece a los 4 años aproximadamente.

Clínicamente, se caracteriza por un deterioro mental global. Se inicia generalmente de manera insidiosa. Se produce una lenta y progresiva pérdida de memoria (al comienzo, sobre todo la reciente), alteración del lenguaje, y donde la anomia (incapacidad para recordar el nombre de un objeto, lugar o persona) es el síntoma más típico; hay desorientación témporo – espacial e incapacidad para llevar al cabo las actividades de la vida diaria. Hay déficits en la esfera emocional así como en aspectos distintivos de la personalidad como son el juicio y el pensamiento abstracto. El paciente se da cuenta de que ya no puede desempeñarse como lo hacía habitualmente y esto le genera depresión (que bien puede ser endógena) y ansiedad. En estadios más avanzados se produce un agravamiento de lo mencionado, aparecen nuevas apraxias y agnosias, pérdida del cálculo matemático, trastornos emocionales severos, disfunción acineto – rígido,

trastornos en la marcha, entre otros. Al final, la persona cae en un desconocimiento del mundo que lo rodea y de su propia persona que lo lleva a la dependencia y postración total. La muerte suele desencadenarse por alguna patología infecciosa concomitante,

Actualmente, podemos decir que existen dos tipos de EA: una de inicio temprano o familiar (5 – 10%) y otra de inicio tardío o esporádico (90 – 95%). La primera se debe fundamentalmente a la mutación o trastornos de tres genes diferentes (hasta el momento conocidos) y estos se ubican en los cromosomas 1, 14 y 21, respectivamente. La forma esporádica se presenta después de los 65 años y responde a una serie de factores de riesgo de diferente naturaleza como son el envejecimiento, susceptibilidad genética y ambiente, entre otros.

Neuroanatomía e Histopatología

La EA presenta lesiones y sitios específicos donde las mismas se ubican. Se caracteriza por ser un proceso neurodegenerativo, con gran pérdida sináptica y una selectiva y progresiva muerte neuronal en áreas corticales específicas como son la corteza cerebral (neocorteza), en especial la asociativa, el hipocampo y la amígdala. También puede observarse una reducción global del tejido, ensanchamiento de los surcos, agrandamiento de los ventrículos, degeneración granulovacuolar de las neuronas, angiopatía amiloide y cuerpos de Hirano. Un hallazgo usual es la pérdida de neuronas en el núcleo basal de Meynert. En los estadios finales existe atrofia subcortical con pérdida de sustancia blanca.

La característica anatomopatológica que define al síndrome es la acumulación masiva de filamentos insolubles que tienen una conformación β -plegada y definen dos tipos principales de lesiones: las placas neuríticas (PN) (o seniles), formadas por el péptido amiloide β ($A\beta$), y las marañas neurofibrilares (MNFs), compuestas por fibrillas entrelazadas conocidas como filamentos helicoidales apareados (FHA),

Continúa en pag. 8

Usted sabe elegir

Con Immulite®, Immulite® 1000 e Immulite® 2000, Siemens incorpora nuevos integrantes a su familia de productos para Inmunoensayos. Ahora, cuando Usted elija la calidad, confiabilidad y amplitud de menú de los sistemas y reactivos de la línea Immulite®, estará eligiendo a Siemens.

Siemens Medical Solutions Diagnostics
www.siemens.com/diagnostics · (011) 4738 7424

SIEMENS
medical

donde su mayor constituyente es la proteína tau. La PN es una lesión de ubicación extracelular que se encuentra principalmente en el cortex, en cambio las MNF son intracelulares (cuerpo neuronal, región perinuclear) y extracelulares (después de la muerte de la neurona se ubican en el espacio extracelular), y afectan principalmente a grandes neuronas piramidales.

Etiopatogenia y fisiopatología

1) Factores genéticos

Como se mencionó anteriormente, existe una forma de comienzo temprano de la EA, la cual esta íntimamente ligada a anomalías genéticas con un patrón de herencia autosómico dominante no ligado al sexo. Se han encontrado tres genes directamente implicados: el gen que codifica para la proteína precursora de amiloide (PPA) que se ubica en el cromosoma 21; el gen que codifica para la proteína presenilina 1 (PS1) localizado en el cromosoma 14 (locus 14q24.3) (al menos 5 anomalías), y el gen que codifica para presenilina 2 (PS2) en el cromosoma 1.

La PPA juega un papel importante en la etiología de la EA. Está relacionado con la hipótesis de la cascada del A β , donde la acumulación de esta proteína sería el evento primario desencadenante (las otras características patológicas serían generadas secundariamente a esta) (ver más adelante). Las mutaciones presentes en el gen se localizarían cerca de los sitios reconocidos por las α y β secretasas, afectando el procesamiento de la proteína y causando la sobreproducción de fragmentos amiloides largos con respecto a los cortos.

Los pacientes con trisomía 21 (síndrome de Down) expresan con bastante frecuencia a edades medias (los que logran llegar a los 40 años aproximadamente), características clínicas y patológicas de la enfermedad.

Las presenilinas (PSs) son proteínas integrales de membranas y se localizan en el cuerpo de las neuronas y dendritas. Ambas PSs interactúan con otras proteínas formando un complejo macromolecular que contiene la actividad de la γ -secretasa, que es la que regula, entre otras, la proteólisis intramembranal de la PPA, por lo que su mutación termina afectando nuevamente la producción normal de A β .

Además, numerosos estudios sugieren que tanto la PPA y la PS2 regularían mecanismos de muerte celular por apoptosis, por lo que su alteración provocaría un aumento de

la muerte neuronal.

Hay también otros factores de riesgo genéticos que aumentan la susceptibilidad de padecer EA. En el cromosoma 19 se codifica para la apolipoproteína E que no es un gen autosómico dominante sino un factor de riesgo en las formas alélicas. Apo E es una proteína plasmática que juega un papel importante en el transporte de lípidos y colesterol en los tejidos. Existen 3 isoformas: Apo E2, Apo E3 y Apo E4; la presencia de esta última es la que genera el riesgo. Si la persona posee uno o los dos alelos para Apo E4 tiene incrementada la susceptibilidad de desarrollar la EA en un 50 % (predispone a padecerla, tanto la esporádica como la familiar). Diversos estudios han intentado demostrar cuál es la vía por la que este alelo incrementa la susceptibilidad y se ha encontrado que Apo E4 se une al A β en los depósitos cerebrales y que esta unión podría modular la formación de fibras. Además, se cree que Apo E4 sería menos efectiva que Apo E2 y Apo E3 al proteger a la neuronas del daño oxidativo. Se han descrito otros factores de riesgo: el HLA-A2, el receptor de LDL (cromosoma 12) y otros en el cromosoma 17.

Estudios entre gemelos y mellizos demuestran un riesgo para la EA similar, lo que sugiere que el factor ambiental juega un papel muy importante en la génesis de esta patología. En resumen, podemos tener entonces dos o tres tipos de EA: la familiar que es netamente hereditaria, otra en la que se heredan factores de riesgo para padecerla y el ambiente aporta el resto, y una última condicionada hasta el momento sólo por el envejecimiento y el ambiente.

2) Acumulación de proteínas anómalas

a. PNs, PPA y A β

Las PNs están conformadas por un centro compacto de A β y rodeadas por prolongaciones de neuritas distróficas, astrocitos y células de la microglía, que en cierta forma la encapsulan. Los depósitos amiloides sin el componente neurítico se encuentra normalmente en los cerebros de ancianos normales y son las llamadas placas seniles, estas no producen la enfermedad pero sí son un factor de riesgo para padecerla.

El A β no sólo se encuentra formando parte de la PN, sino que también se ha encontrado depositado en las paredes de vasos cerebrales produciendo degeneración y microhemorragias.

El A β es el producto de una proteína mayor, el PPA, el



cual forma parte de las membranas de neuronas y otros tejidos. Normalmente la PPA es sometida a proteólisis mediante tres enzimas al menos y son las α , β y secretasas. La acción conjunta de la β y secretasa producen residuos de la PPA o la proteína A β 42 (42 aminoácidos), que es una forma más larga y menos soluble y es la que se encuentra dentro de la PN. Esta vía es considerada amiloidogénica a diferencia de la que es producida por la α -secretasa que produce residuos más cortos que no forman el A β (vía no amiloidogénica). La incógnita es porque entonces este producto de secreción normal deja su estado soluble para agregarse formando fibras insolubles que se depositan masivamente en los cerebros de estos enfermos. Se cree que algunos de estos factores podrían ser los responsables: longitud del péptido (es más hidrofóbico y forma fibras insolubles más rápidamente que el corto), interacción con los metales (Al y Zn inducen la agregación en forma de fibras en secuencias idénticas al A β), mayor resistencia a la proteólisis, etc. Aún queda mucho por dilucidar.

Ahora el tema es ver por qué este depósito altera la normal fisiología cerebral. Se cree que son varias las formas

por la cual podría dañar a las neuronas: activando la microglía, activando la respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas neurotóxicas, las cuales generarían daño oxidativo (oxidación proteica, peroxidación lipídica, formación de especies reactivas de O₂, estimulación de óxido nítrico sintetasa, alteración mitocondrial y otros), inducen mecanismos de apoptosis y se afectan las sinapsis interneuronales. A su vez, por su depósito en los vasos cerebrales interfieren en la perfusión normal. Por otro lado, inhiben el sistema glutamatérgico modificando la acción de la glutamina sintetasa, enzima que cataliza la conversión del glutamato a glutamina (a su vez el glutamato potencia la toxicidad del A β).

b. Marañas Neurofibrilares (MNFs), Filamentos helicoidales apareados (FHA) y proteína tau

Como se dijo anteriormente, las MNFs están compuestas por los FHA y estos a su vez por la proteína tau. Esta es una proteína de unión a microtúbulos de la familia de las MAPs. Normalmente se une a otra proteína intracelular, la tubulina, participando en la formación y estabilización de los

Dr. STAMBOULIAN 
Laboratorio de Análisis Clínicos
Calidad orientada al resultado.



microtúbulos, los cuales están vinculados con el transporte intracelular y el mantenimiento de la estructura de la célula. Esta función la lleva al cabo mediante ciclos de fosforilación y desfosforilación. También interacciona con otros elementos diferentes como son filamentos de actina, filamentos intermedios y neurofilamentos. Además, ayuda en el transporte de vesículas y organelas.

En el citoplasma la proteína tau está normalmente fosforilada en aminoácidos específicos. Los FHA están compuestos por agregados de tau que, a diferencia de la tau normal que lleva unido tres fosfatos, contiene un número elevado de estos, aproximadamente nueve, por lo que se dice que tau está hiperfosforilada. Además, tau se encuentra truncada y modificada cuando está en los FHA y se cree que todos estos cambios se forman como consecuencia de las alteraciones en el metabolismo intracelular del Ca^{2+} , que producirían modificaciones postraduccionales de la proteína tau que favorecen su agregación y digestión proteolítica.

Los FHA son polímeros organizados como un filamento doble helicoidal enrollado sobre sí mismo y consiste en dos partes: un núcleo altamente insoluble y que corresponde a la región de repetidos del extremo carboxilo de la proteína tau funciona como dominio de unión a los microtúbulos. La otra parte del filamento es una cubierta soluble que contiene moléculas de tau completas, muchas de las cuales se encuentran hiperfosforiladas.

Se ha demostrado que tanto la tau citoplasmática como la de los FHA que está hiperfosforilada, no tiene capacidad de promover la formación de microtúbulos ni estabilizar a aquellos previamente formados. Más aún, esta forma de tau inhibe el ensamblado de la tubulina en los microtúbulos y puede desarmar aquellos formados por la proteína normal. La tau anormalmente fosforilada actúa como semilla para la agregación de tau y la destrucción del citoesqueleto. Todo esto lleva indefectiblemente a la muerte neuronal.

Hasta hace poco los mecanismos por la cual la tau era anormalmente fosforilada no se conocían bien. Hoy se sabe que el $A\beta$ es capaz de activar a quinasas capaces de fosforilar tau, tales como GSK3 y CDK5. Además, la neurotoxicidad inducida por $A\beta$ se asocia a la activación mantenida de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), y es esencial la presencia de tau para esta neurotoxicidad. En conjunto, todo esto indica que tau tiene un papel clave en la generación de neuritas distróficas en respuesta al $A\beta$.

3) Déficit colinérgico y otros neurotransmisores

La disfunción colinérgica se produce por un déficit de la enzima que sintetiza el neurotransmisor acetilcolina (Ac): la colina acetiltransferasa (CAT). Hay una correlación muy estrecha entre la actividad de la CAT y el decremento intelectual de esta enfermedad. El núcleo basal de Meynert y los lóbulos temporales son las regiones de mayor déficit. También la colinesterasa (enzima degradadora de la Ac) y los receptores colinérgicos se encuentran disminuidos. El receptor muscarínico M2 y los receptores nicotínicos están muy alterados, mientras que el receptor M1 de hipocampo se encuentra relativamente preservado.

Otros neurotransmisores como la serotonina, somatostatina, norepinefrina, dopamina, GABA y varios de sus receptores están claramente afectados en la EA.

Clínicamente, la disfunción colinérgica se relaciona con el síndrome hipomnésico; la de las aminas biógenas, con el cuadro conductual y la de los neuropéptidos con la desconexión córtico – cortical y el síndrome afasia – apráxico.

4) Sistema glutamatérgico

El glutamato está abundantemente distribuido por todo el SNC, desde la corteza hasta la médula espinal, así como en algunos sistemas periféricos. De hecho, la inmensa mayoría de las sinapsis excitadoras en el SNC utilizan el glutamato como neurotransmisor. La acción estimuladora del glutamato se traduce en un amplio espectro de acciones neuronales que van desde la activación mínima necesaria para mantener abierto un circuito o vía de transmisión nerviosa hasta la excitación persistente que termina por manifestarse en una actividad patológica.

La liberación en las grandes células piramidales del hipocampo de neurotransmisores excitatorios como el glutamato y el aspartato, a corto plazo, se relaciona con los procesos de aprendizaje y memoria, pero si la liberación es anormalmente prolongada esta causa excitotoxicidad y muerte celular.

Se ha encontrado en los cerebros de personas fallecidas por la EA, en especial en regiones neocorticales e hipocampo, una cantidad muy elevada de estos neurotransmisores en el espacio extracelular así como también una gran reducción de sus receptores, en especial el de NMDA.



Este aumento del glutamato podría responder a una notable disminución de la enzima glutamina sintetasa, que es la encargada de convertir el glutamato en glutamina. Dicha reducción es más notoria en hipocampo y neocorteza.

El glutamato juega un papel neurotóxico mediante la estimulación de NMDA, AMPA, kainato y otros. El NMDA, al ser activado, estimula la producción de A β por la PPA, el cual produce modificaciones oxidativas en la glutamina sintetasa y en GLT-1. Otro efecto que tiene esta hiperactividad glutamatérgica es la acumulación de Ca⁺ intraneuronal que, a su vez, alimenta el exceso de activación de aminoácidos activadores cerrando un círculo vicioso que lleva irremediablemente a la muerte neuronal.

También se ha visto una notable alteración (inhibición) del sistema transportador del glutamato GLT-1 en la EA, lo que contribuiría también a este exceso de glutamato extracelular.

5) Estrés oxidativo

Las células, al respirar, generan radicales libres que

son, en su mayoría, productos de la reducción parcial del oxígeno que utilizan. Los radicales libres son especies químicas altamente reactivas que contienen uno o más electrones desapareados y pueden oxidar a distintas moléculas: proteínas, lípidos, azúcares, ácidos nucleicos, etc. Para protegerse de este daño, los organismos aeróbicos (aquellos que utilizan oxígeno) han desarrollado eficientes sistemas de defensa antioxidante.

El estrés oxidativo es especialmente importante en el SNC debido a que el cerebro tiene un contenido alto de lípidos, incluyendo muchos ácidos grasos poli-insaturados factibles de ser oxidados, y al hecho de ser un órgano con un consumo de oxígeno muy alto.

Las radiaciones ionizantes, los procesos enzimáticos homeostáticos de la cadena respiratoria, y las reacciones no enzimáticas del oxígeno con compuestos orgánicos producen constantemente radicales libres, particularmente del tipo superóxido. La enzima superóxido dismutasa (SOD) convierte los superóxidos en peróxido de hidrógeno, y éste junto con los superóxidos y los radicales hidróxilos, se conocen con el nombre de especies de oxígeno reactivo

Mucho más que resultados



Sede Central Bahía Blanca
San Martín 68 - (B8000BIF)
Teléfono: 0291- 459 9999
laboratorios@iaca.com.ar

Sede Buenos Aires
Tel: 011- 4371 0046
Cel: 011-15 51322214
buenosaires@iaca.com.ar



www.iaca.com.ar

Genética Molecular
Filiación
Estudios Forenses
Citometría de Flujo
Enfermedades Metabólicas
Screening Neonatal
Toxicología Laboral
Enfermedades Infecciosas
Histocompatibilidad

(ROS). El cerebro está entonces, sometido a un estrés oxidativo desordenado por producción excesiva de ROS y aumento de peroxidación de lípidos. Se ha comprobado una actividad exagerada de la enzima SOD, especialmente en el hipocampo, en las neuronas que son selectivamente vulnerables a esta enfermedad. Esta reacción peroxidativa en cadena, iniciada por la formación de radicales libres, se propaga de manera no específica y destruye las membranas celulares neuronales.

El Oxido nítrico (NO), especialmente si está en cantidades grandes, se combina con anión superóxido, formando peroxinitrito (ONOO-), determinando estrés oxidativo y nitrosativo, asociado a daño mitocondrial. La disfunción mitocondrial, con el consiguiente déficit energético (el A β bloquea el complejo respiratorio I, disminuyendo el ATP), podría contribuir a la alteración de la remoción de los agregados de A β y a la disfunción neuronal, afectando la actividad de los canales iónicos y transportadores, la neurotransmisión y el transporte neuronal.

El estrés oxidativo secundario a la disfunción mitocondrial se observa en etapas tempranas de la EA, y podría depender de daño directo o indirecto por el A β . Recientemente se ha descrito la interacción del A β con un ligando mitocondrial, la A β -binding alcohol dehydrogenase (ABAD). ABAD está incrementada en las neuronas en los pacientes con EA y funcionalmente se le ha asociado a muerte celular.

Además, en la EA, existe un aumento de la actividad de la enzima Monoaminooxidasa tipo B (MAO-B). Las células gliales son ricas en esta enzima, y en las PNs de esta enfermedad existe una proliferación glial reactiva. La monoaminooxidasa puede producir peróxido de hidrógeno y formar radicales citotóxicos hidróxilos que conducen a la peroxidación lipídica de la membrana, además de la posible formación de otros metabolitos tóxicos.

Es considerado entonces (el estrés oxidativo en la EA) uno más de los factores patogénicos. Sin embargo, se desconoce si el daño oxidativo observado es una de las causas primarias de la degeneración neuronal o sólo la consecuencia metabólica de la muerte neuronal iniciada por otros factores. Aún cuando la producción elevada de radicales libres sea un evento secundario, su acción es nociva, ya que serían partícipes de la cascada metabólica que conduce a la muerte neuronal.

6) Alteraciones del metabolismo del Ca⁺

La alteración de la homeostasis cálcica neuronal es un factor etiológico y patogénico en la muerte neuronal que se produce en estos enfermos.

El aumento del Ca⁺ intraneuronal actúa como gatillo de la cascada enzimática que desestructura las proteínas citoesqueléticas de la neurona.

El exceso de entrada de Ca⁺ en la neurona es un hecho crítico de la excitotoxicidad provocada por los aminoácidos (glutamato y aspartato).

7) Alteraciones neuroinmunológicas

Estas alteraciones se relacionan con la hipótesis de que en los cerebros de estos enfermos existiría una respuesta inmune específica en la EA. En esta habría una inflamación crónica de bajo grado que provocaría la presencia de linfocitos T, aumento de citocinas, componentes del complemento clásico, inmunoglobulinas y glicoproteínas del complejo mayor de histocompatibilidad. Se han identificado también mediadores de la inflamación como interleuquinas, IL-1 e IL-6, y TNF .

8) Alteraciones sinápticas

DIAGNOS MED S.R.L. 

Conesa 859
(1426) Capital Federal
Tel. 011 4552-2929 (Rot.)
Fax 011 4551-5296
info@diagnosmed.com
www.diagnosmed.com



**Línea de
Productos**

www.rsrltd.com

Autoinmunidad Adrenal
21-OH RIA kit (50 or 100 tubes)

Diabetes . Autoinmunidad
GADAb ELISA Kit (96 wells)
IA-2Ab ELISA Kit (96 wells)
2 Screen ICA ELISA Kit (96 wells)
GADAb RIA Kit (50 or 100 tubes)
IA-2Ab RIA Kit (50 or 100 tubes)
IAA RIA Kit (50 or 100 tubes)

Autoinmunidad Neuromuscular
AChRab RIA Kit (25, 50 or 100 tubes)
LEMS RIA Kit (12 or 25 tube kits)

Autoinmunidad Tiroidea
TRAb Coated Tube RIA Kit (60 or 100 tubes)
TRAb RIA Kit (50 or 100 tubes)
TRAb ELISA Kit (96 wells)
TgAb Coated Tube RIA Kit (50 or 100 tubes)
TgAb Direct RIA Kit (50 or 100 tubes)
TgAb ELISA Kit (96 wells)
TPOAb Coated Tube RIA Kit (50 or 100 tubes)
TPOAb Direct RIA Kit (50 or 100 tubes)
TPOAb ELISA Kit (96 wells)

Cancer Tiroideo
Tg IRMA Kit (50 or 100 tubes)
Tg ELISA Kit (96 wells)



Si bien, el mecanismo del daño sináptico es desconocido, investigaciones recientes sugieren que hay evidencias tempranas de daño dendrítico y sináptico, con disminución del número de sinapsis, y que serían los oligómeros de tamaño pequeño (en contraste a las placas grandes), los que podrían producir disfunción neuronal. Se cree que la pérdida de sinapsis junto con la disfunción colinérgica, ocurriría antes de la formación de las PNs.

9) Alteraciones tóxicas: metales

En los últimos años se ha discutido la posible relevancia del aluminio en la etiología de la enfermedad de Alzheimer, debido al hallazgo de aluminosilicatos en las PNs y dentro de las neuronas que contienen las MNFs típicas de la enfermedad. Los pacientes con EA tienen, respecto de pacientes con otras demencias, niveles elevados de aluminio en plasma. En estudios epidemiológicos, se ha hallado una estrecha relación entre el número de casos de EA y el contenido de aluminio en el agua que se consumía. Como el aluminio es un metal neurotóxico, podría estar involucrado en el mayor daño oxidativo observado en la EA, ya que puede estimular, en presencia de hierro, la oxidación de lípidos y proteínas. Por otro lado, el aluminio también estimula a los fagocitos, los cuales generan grandes cantidades de especies reactivas del oxígeno. También se han hallado elevadas concentraciones de lípidos oxidados en el cerebro de ratones intoxicados crónicamente con aluminio.

Conclusiones

Como hemos podido ver y como se dijo al principio, la EA es un síndrome de origen multifactorial, la cual responde probablemente a un proceso de múltiples etapas que incluyen factores ambientales, epigenéticos y genéticos que se interrelacionan de manera bastante compleja y singular, donde los aportes relativos de cada uno de los mecanismos expuestos es probablemente diferente para distintos

individuos, dando las características propias y heterogéneas al síndrome.

Bibliografía

Farreras – Rozman. Medicina Interna. Decimocuarta edición. 2000. Ed. Harcourt.
 Micheli, Federico. Neurología. Onceava edición. 2003. Ed. Panamericana.
 Flores, Jesús. Farmacología humana. Tercera edición. 1997. Ed. Masson.
 Campos-Peña Victoria, Meraz Rios Marco Antonio. Marcadores Moleculares de la enfermedad de Alzheimer. 2006. Rev. Mex. Neuroci. 7(4): 293-299
 Ferreira, Ricardo. El estrés oxidativo: una hipótesis en la enfermedad de Alzheimer. Antioxidantes y Calida de vida, volumen 5 – número 18 – mayo 1998
 Butterfield D., Pocernich C. El sistema glutamatergico y la enfermedad de Alzheimer. CNS Drugs 17 (9): 641 – 652, 2005
 Perez Martinez, Víctor T. Demencia en la enfermedad de Alzheimer: un enfoque integral. Rev Cubana Med Gen Integr, may.-ago. 2005, vol.21, no.3-4, p.0-0. ISSN 0864-2125.
 Rommy von Bernhardt M. Neurobiological mechanisms of Alzheimer's disease. Rev Chil Neuro – Psiquiat 2005; 43(2): 123-132
 Chris P. Ponting, Mike Hutton, Andrew Nyborg, Matthew Baker, Karen Jansen, Todd E. Golde. Identification of a novel family of presenilin homologues. Human Molecular Genetics, 2002, vol 11, nº9
 Raúl Mena López, José Luna Muñoz, Francisco García Sierra, Mario Hernández Alejandro. Histopatología molecular de la enfermedad de Alzheimer. Revista unam mex. Vol. 4, nº 7, art. 20. Noviembre 2003

Soluciones Integrales para Estudios Moleculares en el Laboratorio Clínico

SACACE

BIOCIENTIFICA presenta a SACACE, compañía italiana de biotecnología, líder en estudios moleculares para enfermedades infecciosas por PCR y Real Time PCR.

- CMV
- HSV
- EBV
- HH-6
- HPV
- Rotavirus
- Enterovirus
- Adenovirus
- SARS
- Gripe Aviar
- RSV
- Influenza A y B
- Chlamydia
- Ureaplasma
- Mycoplasma
- Helicobacter
- Brucella
- Salmonella
- Shigella
- Campylobacter
- Listeria
- Mycobacteria
- Clostridium
- Neisseria
- Borrelia
- Yersinia
- Toxoplasma

Los kits de SACACE le aseguran

- Facilidad de uso
- Reproducibilidad intra e interlaboratorio

Asesoramiento y capacitación por personal especializado.
 Instalación llave en mano de laboratorios para estudios moleculares.

DISTRIBUIDOR EXCLUSIVO

ELABORADOR

 **Biocientifica**
 Calidad en Reactivos. Excelencia en Biotecnología.

Iturri 232 / C1427ADD / Buenos Aires, Argentina
 Tel.: (54 11) 4857 5005 / Fax: (54 11) 4857 1004
 ventas@biocientifica.com.ar
 www.biocientifica.com.ar

 **Sacace**
 BIOTECHNOLOGIES

Sacace S.R.L. Caserta, Italia
 18 San Carlo, str. Caserta 81100
 Tel.: +39 0823 355731 / 357742
 info@sacace.com / www.sacace.com