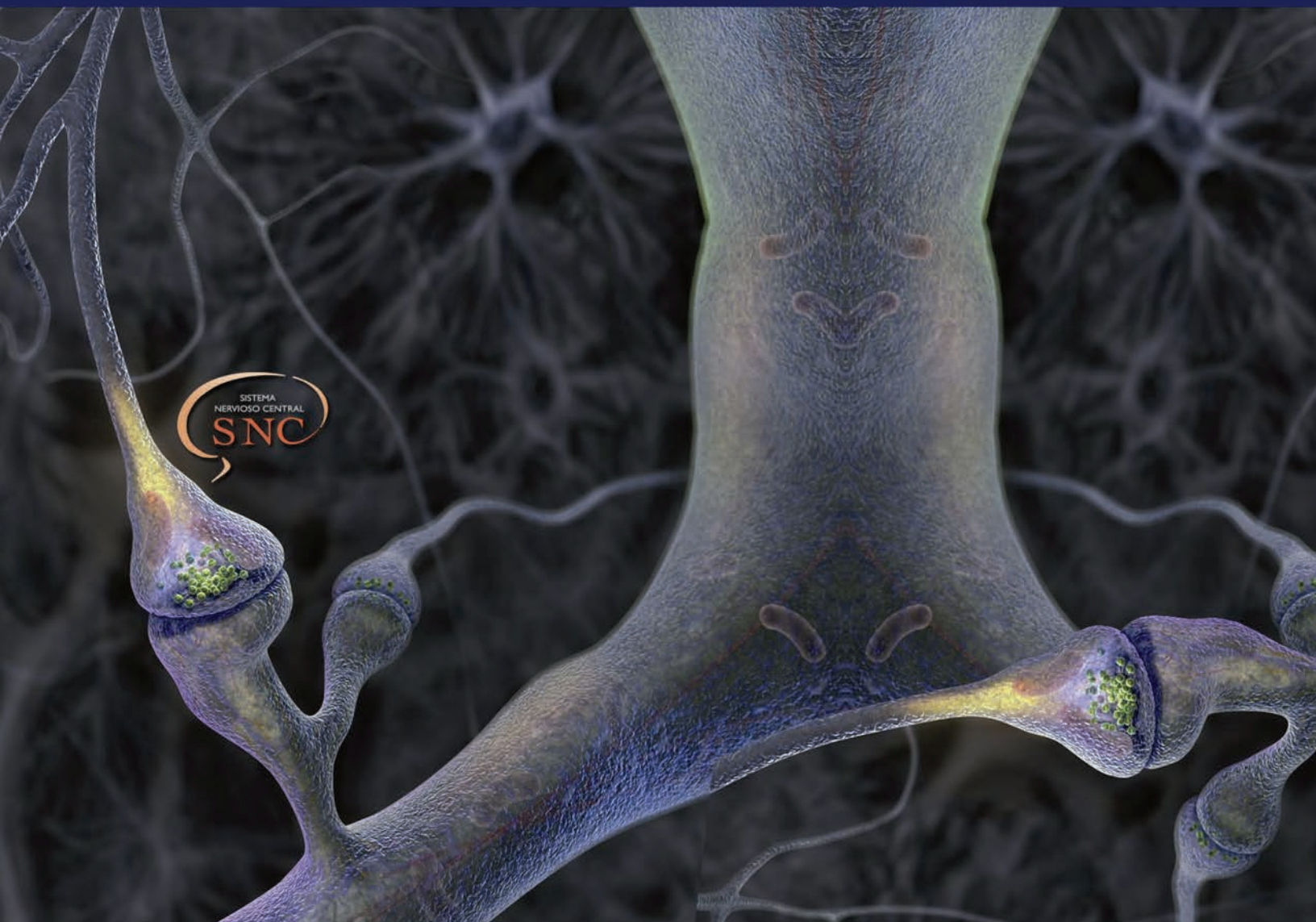


Efectos Neuroprotectores de la L-acetilcarnitina en la Enfermedad de Alzheimer



Referencia Bibliográfica:

Mancuso et al. Natural substances and Alzheimer's disease: From preclinical studies to evidence based medicine. Biochim Biophys Acta. 2012 May;1822(5):616-24.

Efectos neuroprotectores de L-acetilcarnitina en la enfermedad de Alzheimer¹

Durante los últimos 10 años, se han propuesto potenciales efectos terapéuticos de formulaciones nutracéuticas para prevenir o retrasar la enfermedad de Alzheimer. La razón de esta alternativa terapéutica se basa en varios estudios que sugieren los efectos neuroprotectores de la L-acetilcarnitina debido a su actividad en la eliminación de radicales libres, inhibición de las vías pro-inflamatorias o potenciación de la respuesta de las células al estrés.

Introducción

Según el estudio Delphi, alrededor de 24 millones de personas padecieron demencia en todo el mundo en el año 2001, y esta cifra se estima que se duplique en el 2020 y cuadruplique en el 2040².

Desde el punto de vista epidemiológico, la incidencia de la EA está demostrado que aumenta con la edad y se duplica cada 5 años después de los 65 años de edad, con 1.275 nuevos casos/100.000 personas/año³.

La prevalencia de la EA se calcula en 1% entre 60-64 años

de edad, pero aumenta a 33% en personas de 85 años o más, en el hemisferio occidental. Los rangos de incidencia mundial anual son de 1% a 7% entre 70 a 85 años, respectivamente⁴. La EA esporádica (no se hereda genéticamente aunque algunos genes pueden actuar como factores de riesgo) es la forma más común, lo que representa el 90% de todos los casos, sólo un 1% tiene la forma familiar³ (se hereda en forma genética, autosómica dominante).

Un creciente interés se centra en la dieta de muchos alimentos que contienen antioxidantes, debido a su origen natural y a su excelente perfil de seguridad.

Fundamentos para el uso de antioxidantes en la EA

Un papel principal en la patogénesis de la EA lo ejerce el péptido β -amiloide (A β) y la proteína *tau* hiperfosforilada. Los agregados del péptido- β -amiloide, una vez formados como oligómeros y fibrillas, forman el núcleo central de las placas seniles (SP). Los oligómeros de A β son más tóxicos que los agregados. **Figura 1.**

El péptido β -amiloide ejerce sus efectos neurotóxicos a través de varios mecanismos: (a) La generación de anión superóxido y óxido nítrico a través de la activación de la NADPH oxidasa y óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS)^{4,7,8}, respectivamente, que reaccionan entre sí y forman peroxinitrito (ONOO⁻); (b) El deterioro mitocondrial secundario a la inhibición de las enzimas claves implicadas en la cadena respiratoria y ciclo de Krebs;^{4,7,8} (c) La estimulación de los receptores ionotrópicos de glutamato NMDA y aumento de sobrecarga de Ca²⁺ lo que conduce a la muerte celular excitotóxica⁴.

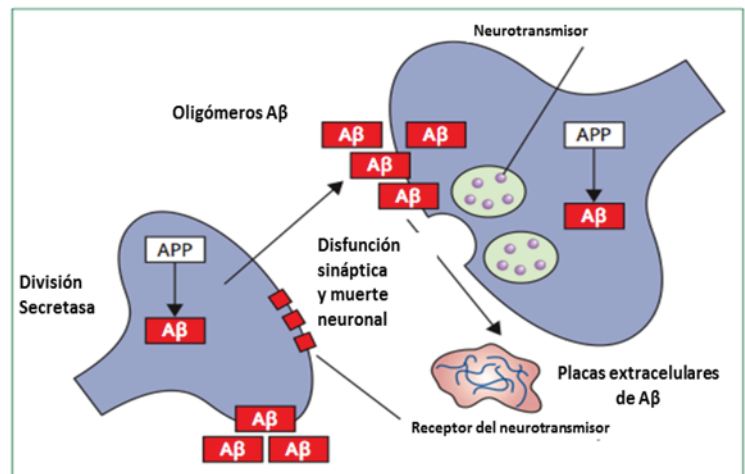


Figura 1. Adaptado de: Cummings JL. Alzheimer's disease. N Engl J Med 2004; 351:56-67. APP = Proteína precursora del péptido β -amiloide; A β = Péptido β -amiloide.

L-acetilcarnitina protege a la neurona de los radicales libres

En este marco, el uso de polifenoles, carnitina y sus derivados como L-acetil carnitina (LAC) pueden ser útiles ya que mejoran tanto la respuesta al estrés celular y la respiración mitocondrial permitiendo así proteger a la neurona del daño

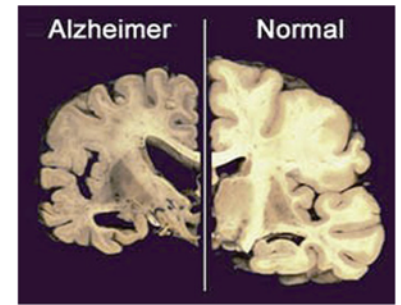
producido por los radicales libres así como también proveer el ATP necesario para mantener el potencial de membrana normal^{9,10}.

L-carnitina y sus derivados

La L-carnitina (LC) es un compuesto natural y juega un rol importante en la función biológica mitocondrial, ya que facilita el transporte de ácidos grasos a este organelo. La LC proviene de la ingesta de carnes rojas y de los aminoácidos lisina y metionina. La ingesta dietética de LC en los seres humanos está en el intervalo 1-15 μ mol/kg de peso corporal/día, mientras que la tasa de biosíntesis es de aproximadamente 1-2 μ mol/kg de peso corporal/día.^{11,12} La LC es bien absorbida por el tracto gastrointestinal por difusión simple o transporte activo y su biodisponibilidad es de 54-86%. Por el contrario, la biodisponibilidad de LC exógena es mucho menor, en el intervalo de 5-18%. Este efecto paradójico puede explicarse considerando que la absorción de la LC disminuye a medida que aumenta su ingesta, esto es para mantener la concentración de

LC constante. Cuando se administra a dosis 30-100 mg/kg por vía oral a seres humanos, la C_{max} de la LC es 27-91 μM con una T_{max} a las 3 horas.^{12,13} LC experimenta un extenso metabolismo en roedores y en el intestino humano formando así compuestos esterificados tales como L-acetilcarnitina (LAC) y propionil-L-carnitina (PLC) que están dotados de actividad biológica per se.^{12,14}

La L-acetilcarnitina difunde a través de las membranas mucho mejor que LC y su flujo de salida a la circulación sistémica ha sido calculado 4 veces mayor que la de LC. Un aspecto interesante es que LC, L-acetilcarnitina y PLC son capaces de cruzar la barrera hemato-encefálica.¹⁵



L-acetilcarnitina ha demostrado que ejerce efectos beneficiosos en la prevención de la pérdida de la función cerebral, la que normalmente se produce durante el envejecimiento y en enfermedades neurodegenerativas.

Los estudios preclínicos y clínicos muestran que el principal mecanismo de acción de la L-acetilcarnitina es la mejora de la respiración mitocondrial lo que permite que la neurona produzca el ATP necesario para mantener el potencial normal de membrana.^{16,17}

L-acetilcarnitina ha demostrado ser neuroprotector mediante la regulación de otras vías intracelulares, tales como PKC (proteína quinasa C).^{17,18}

L-acetilcarnitina contrarresta la pérdida de receptores de NMDA en la membrana neuronal de rata y aumenta la producción de neurotrofinas, dos efectos estrictamente relacionados con la plasticidad sináptica.^{17,19} A medida que aumenta la producción de neurotrofinas y aumenta la pérdida NMDA disminuye la plasticidad sináptica lo que dificulta el flujo de impulsos nerviosos desde y hacia las neuronas sensitivas y motoras.

Con respecto a la patogénesis de la EA, la L-acetilcarnitina reduce la toxicidad $A\beta$ en cultivos neuronales corticales primarios en ratas mediante el aumento de la respuesta al estrés celular a través de la activación de las proteínas de choque térmico HO-1 y la expresión de Hsp70.^{17,19} A través de la modulación de la familia de proteínas de choque térmico, L-acetilcarnitina impide los cambios en la respiración mitocondrial relacionados con la edad y disminuye los biomarcadores de estrés oxidativo en el cerebro de ratas senescentes.²⁰

En consecuencia, el tratamiento con L-acetilcarnitina aumenta la vida útil, mejora el comportamiento cognitivo en ratas de edad avanzada y garantiza a largo plazo el rendimiento de la memoria.

En su conjunto, estos estudios pre-clínicos sugieren que el tratamiento con L-acetilcarnitina podría ser beneficioso para **el tratamiento de enfermedades relacionadas con la edad**. Los pacientes afectados por EA y tratados con L-acetilcarnitina en dosis que van de 1 a 2 g/día por 6 - 12 meses, tuvieron un mejor desempeño en varias pruebas cognitivas como el reconocimiento de palabras, aprendizaje y recuerdo en la lista mundial de nombres respecto a los tratados con placebo. En dos estudios clínicos, L-acetilcarnitina 3 g/día durante 1 año redujo significativamente el deterioro cognitivo en los pacientes con EA de inicio temprano.^{21,22}

Conclusiones

El desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos que mejoran la biodisponibilidad sistémica y penetración cerebral, permiten la administración de sustancias naturales en dosis bajas, lo que es considerado como una estrategia prometedora para el uso de estas.

Un número creciente de estudios demuestran la eficacia de antioxidantes primarios, como los polifenoles, o antioxidantes secundarios, tales como L-acetilcarnitina, para reducir o bloquear la muerte neuronal que ocurre en la fisiopatología de la enfermedad.



SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL

SNC

Actigeron[®]

Bagomigral[®]

Diapresan[®]

Diapresan[®] LP

Lindex[®]

Movigil[®]

Neopresol[®]

Nervix[®] SR

Neuryl[®]



REFERENCIA BLIOGRÁFICA:

1. Cesare Mancuso, Raffaella Siciliano, Eugenio Barone, Paolo Preziosi. Natural substances and Alzheimer's disease: From preclinical studies to evidence based medicine. *Biochim Biophys Acta*. 2012 May;1822(5):616-24.
2. C.P. Ferri, M. Prince, C. Brayne, H. Brodaty, L. Fratiglioni, M. Ganguli, K. Hall, K. Hasegawa, H. Hendrie, Y. Huang, A. Jorm, C. Mathers, P.R. Menezes, E. Rimmer, M. Scazufca, Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study, *Lancet* 366 (2005) 2112–2117.
3. L.M. Bekris, C.E. Yu, T.D. Bird, D.W. Tsuang, Genetics of Alzheimer disease, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 23 (2010) 213–227.
4. H.W. Querfurth, F.M. La Ferla, Alzheimer's disease, *N. Engl. J. Med.* 362 (2010) 329–344.
5. P.B. Shelat, M. Chalimoniuk, J.H. Wang, J.B. Strosznajder, J.C. Lee, A.Y. Sun, A. Simonyi, G.Y. Sun, Amyloid beta peptide and NMDA induce ROS from NADPH oxidase and AA release from cytosolic phospholipase A2 in cortical neurons, *J. Neurochem.* 106 (2008) 45–55.
6. H.W. Querfurth, F.M. LaFerla, Alzheimer's disease, *N. Engl. J. Med.* 362 (2010) 329–344.
7. D.A. Butterfield, T. Reed, S.F. Newman, R. Sultana, Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Free Radic. Biol. Med.* 43 (2007) 658–677.
8. R. Medeiros, R.D. Prediger, G.F. Passos, P. Pandolfo, F.S. Duarte, J.L. Franco, A.L. Dafre, G. Di Giunta, C.P. Figueiredo, R.N. Takahashi, M.M. Campos, J.B. Calixto, Connecting TNF-alpha signaling pathways to iNOS expression in a mouse model of Alzheimer's disease: relevance for the behavioral and synaptic deficits induced by amyloid beta protein, *J. Neurosci.* 27 (2007) 5394–5404.
9. C. Mancuso, T.E. Bates, D.A. Butterfield, S. Calafato, C. Corneliu, A. De Lorenzo, A.T. Dinkova Kostova, V. Calabrese, Natural antioxidants in Alzheimer's disease, *Expert. Opin. Invest. Drugs* 16 (2007) 1921–1931
10. E. Barone, V. Calabrese, C. Mancuso, Ferulic acid and its therapeutic potential as a hormetin for age-related diseases, *Biogerontology* 10 (2009) 97–108.
11. A.M. Evans, G. Fornasini, Pharmacokinetics of L-carnitine, *Clin. Pharmacokinet.* 42 (2003) 941–967.
12. C.J. Rebouche, Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1033 (2004) 30–41.
13. E.P. Brass, C.L. Hoppel, W.R. Hiatt, Effect of intravenous L-carnitine on carnitine homeostasis and fuel metabolism during exercise in humans, *Clin. Pharmacol. Ther.* 55 (1994) 681–692.
14. C.J. Gross, D.A. Savaiano, Effect of development and nutritional state on the uptake, metabolism and release of free and acetyl-L-carnitine by the rodent small intestine, *Biochim. Biophys. Acta* 1170 (1993) 265–274
15. A. Friedrich, P.D. Prasad, D. Freyer, V. Ganapathy, P. Brust, Molecular cloning and functional characterization of the OCTN2 transporter at the RBE4 cells, an in vitro model of the blood-brain barrier, *Brain Res.* 968 (2003) 69–79.
16. G. Paradies, F.M. Ruggiero, G. Petrosillo, M.N. Gadaleta, E. Quagliariello, Effect of aging and acetyl-L-carnitine on the activity of cytochrome oxidase and adenine nucleotide translocase in rat heart mitochondria, *FEBS Lett.* 350 (1994) 213–215.
17. M.A. McDaniel, S.F. Maier, G.O. Einstein, "Brain-specific" nutrients: a memory cure? *Nutrition* 19 (2003) 957–975.
18. A. Pascale, S. Milano, N. Corsico, L. Lucchi, F. Battaini, E.A. Martelli, M. Trabucchi, S. Govoni, Protein kinase C activation and anti-amnesic effect of acetyl-L-carnitine: in vitro and in vivo studies, *Eur. J. Pharmacol.* 265 (1994) 1–7.
19. M. Castorina, A.M. Ambrosini, L. Pacific, M.T. Ramacci, L. Angelucci, Age-dependent loss of NMDA receptors in hippocampus, striatum, and frontal cortex of the rat: prevention by acetyl-L-carnitine, *Neurochem. Res.* 19 (1994) 795–798.
20. A. Spagnoli, U. Lucca, G. Menasce, L. Bandera, G. Cizza, G. Forloni, M. Tettamanti, L. Frattura, P. Tiraboschi, M. Comelli, et al., Long-term acetyl-L-carnitine treatment in Alzheimer's disease, *Neurology* 41 (1991) 1726–1732.
21. L.J. Thal, A. Carta, W.R. Clarke, S.H. Ferris, R.P. Friedland, R.C. Petersen, J.W. Pettegrew, E. Pfeiffer, M.A. Raskind, M. Sano, M.H. Tuszynski, R.F. Woolson, A 1-year multicenter placebo-controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease, *Neurology* 47 (1996) 705–711.
22. L.J. Thal, M. Calvani, A. Amato, A. Carta, A 1-year controlled trial of acetyl-L-carnitine in early-onset AD, *neurology* 55 (2000) 805–810.

Bagó