

Teorías actuales acerca de los procesos neurodegenerativos de la enfermedad de Alzheimer

Fátima Rangel González¹

¹Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, México

Para citar este artículo:

Rangel-González, Fátima. Teorías actuales acerca de los procesos neurodegenerativos de la enfermedad de Alzheimer. Revista Acta de Ciencia en Salud, 2016; 1(1): p. 12-17.

Resumen:

La enfermedad de Alzheimer es un tema de gran relevancia actualmente, por lo tanto es muy importante tener en cuenta las teorías que hasta ahora se conocen acerca de los daños neurológicos de esta enfermedad. Aun no se tiene una causa específica que explique esta enfermedad en su totalidad, sin embargo se tienen datos de investigaciones anteriores de esta enfermedad que tiene como etiología neurodegenerativa diversos factores como la acumulación del péptido β -amiloide, que contribuye a la degeneración de neuronas; los ovillos neurofibrilares favorecen la acumulación y formación de agregados; el estrés oxidativo afecta la actividad de los canales iónicos y transportadores; los factores genéticos también juegan un papel muy importante en esta enfermedad. Se conocen hasta la actualidad tres genes que están asociados a formas preseniles autosómicas dominantes: el gen que codifica para la proteína precursora del péptido beta-amiloide (APP), el gen de las presenilinas (PSEN1 y PSEN2), hay un cuarto gen, el de la apolipoproteína E (APOE), y por último la inflamación, es otro de los factores neurodegenerativos, ésta involucra diversas moléculas como IL-1 β , TGF- β y COX-2 cerebrales que se encuentran elevadas en la EA.

Palabras clave: Neurodegeneración, péptido β -amiloide, ovillos neurofibrilares, estrés oxidativo, factores genéticos, inflamación.

Abstract:

Alzheimer's disease is a topic of great relevance today, therefore it is very important to take into account the theories that are known so far about the neurological damage from this disease. We still don't have a specific cause to explain these processes totally, however there is information from previous investigations of this disease that has various etiological neurodegenerative factors such as the accumulation of the peptide β -amyloid, which contributes to the degeneration of neurons; the neurofibrillar tangles favor the accumulation and formation of aggregates; oxidative stress affects the activity of ion channels and transporters; genetic factors also play a very important role in this disease. It is known up to now three genes that are associated with senescent autosomal dominant forms: the gene that encodes the precursor protein beta-amyloid peptide (APP), the gene of the presenilins (PSEN1 and PSEN2), there is a fourth gene, the apolipoprotein E (APOE), and finally the inflammation, is another of the neurodegenerative factors, this involves various molecules such as IL-1 β , TGF- β and brain COX-2 that are elevated in the EA.

Keywords: Neurodegeneration, peptide β -amyloid, neurofibrillar tangles, oxidative stress, genetic factors, inflammation.

1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer es uno de los trastornos neurológicos de los que se ha tenido mayor curiosidad acerca de su etiología y desarrollo.

El término “Enfermedad de Alzheimer” se origina en el registro del caso de una paciente de 51 años de edad llamada Auguste D. quien había sido ingresada al hospital de Frankfurt el 25 de noviembre de 1901, con signos de demencia. Cuando Auguste D. falleció en abril de 1906, su cerebro le fue enviado al Dr. Alzheimer. Con ocasión del “37° Encuentro de Psiquiatras del Sureste de Alemania” realizado en Tübingen el 3 de noviembre de 1906, Alois Alzheimer reportó en forma oral el caso de su paciente. El título de su presentación fue “Una enfermedad característica del córtex cerebral”, de la cual no se conocía la causa [1].

Gracias al trabajo de Aloisius Alois Alzheimer, se comenzó la investigación acerca de los procesos neurodegenerativos de esta enfermedad, actualmente se ha ido ampliando el panorama y cada vez se conoce más acerca de esta enfermedad. Algunos procesos neurodegenerativos que hasta ahora se conocen y que se abordan son: la acumulación del péptido β - amiloide, los ovillos neurofibrilares, el estrés oxidativo, algunos factores genéticos y procesos inflamatorios.

En este artículo se van a describir y analizar algunas de las teorías que tenemos hasta la actualidad, acerca de los procesos neurodegenerativos que ocurren en la enfermedad de Alzheimer.

2. Desarrollo

2.1 Características neurodegenerativas de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un padecimiento neurodegenerativo del sistema nervioso central que es manifestada por deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Quien le dio el nombre de Enfermedad de Alzheimer a esta nueva entidad clínica y patológica fue Emil Kraepelin, quien asignó

este término a la demencia presenil en la octava edición, de 1910, de su texto “Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte”. Posteriormente se observó que la causa de esta enfermedad eran numerosas placas amiloideas, o “foco miliar” como lo llamó Alzheimer, especialmente visibles en las capas corticales superiores y una importante formación de ovillos neurofibrilares, descritos por primera vez en un cerebro, lo que representaba entonces un caso típico de la enfermedad [1].

Como aspecto general de este daño neuronal, en la EA hay deficiencia de neuronas, lo que provoca atrofia cerebral, esto afecta al lóbulo temporal medial y a la corteza asociativa de los lóbulos temporales, parietales y frontales, en pacientes que han tenido esta enfermedad y se ha estudiado su cerebro [24], se observan dos lesiones que han llegado a ser muy características: los ovillos neurofibrilares que están compuestos de proteína Tau hiperfosforilada, y se encuentran intracelulares, y las placas seniles de amiloide que se encuentran de manera extracelular.

2.2 Teoría del β - amiloide en la enfermedad de Alzheimer

La acumulación del péptido beta amiloide ($A\beta$) en forma de placas es uno de los procesos que contribuyen a que haya una degeneración en las neuronas [3].

En un reciente estudio, se evaluaron los efectos rápidos de la forma soluble del $A\beta$ en neuronas de hipocampo cultivadas. Según este estudio, el $A\beta$ disminuye el “pull” de vesículas sinápticas en terminales nerviosas excitatorias y además disminuye el número de espinas dendríticas de estas células. Estos hallazgos fueron relacionados con una disminución en las corrientes posinápticas excitatorias miniatura (mEPSCs) y por lo tanto con una disminución en la eficacia sináptica [4]. Se ha observado una reducción del 35-50% en el número de neuronas en hipocampo de pacientes con Alzheimer preclínico [5]. Lo que nos indica que el $A\beta$ incluso puede llegar a disminuir de manera significativa la cantidad de neuronas, lo que acentúa la pérdida de memoria.

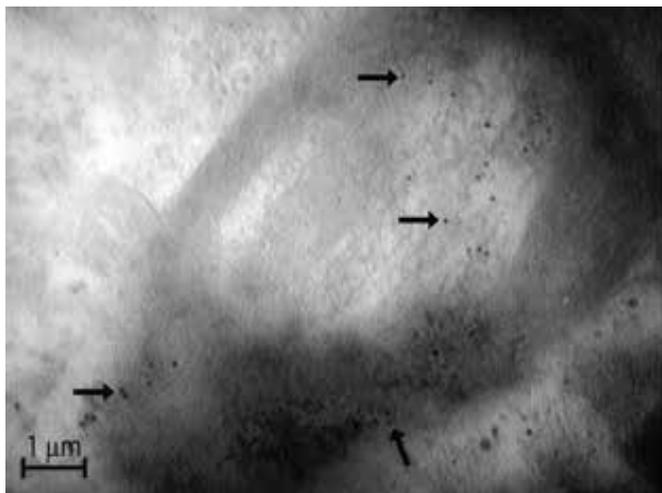


Figura 1: A β mancha por inmunomicroscopía. Los depósitos de A β (flechas negras) penetran en la membrana de los axones y causan desmielinización. Figura tomada de Rosales-Corral Sergio. Hindawi Publishing Corporation/ International Journal of Alzheimer's Disease 2012, Article ID 459806.

2.3 Ovillos fibrilares en la enfermedad de Alzheimer

Los ovillos neurofibrilares están formados por filamentos helicoidales pareados, compuestos principalmente de la proteína asociada a microtúbulos -Tau- hiperfosforilada de manera anormal. La proteína Tau de manera normal se encuentra en los microtúbulos en la célula y ayuda a formar el armazón de esta. En las neuronas, Tau estabiliza los microtúbulos, siendo esencial para el transporte axonal y por lo tanto, para la función neuronal^[6]. La consecuencia funcional probable de estos cambios es que disminuye su capacidad de unión a los microtúbulos, por lo que estos se despolimerizan, alteran el transporte axonal y la neurotransmisión sináptica, lo cual provoca la muerte neuronal. La proteína Tau alterada es insoluble, por lo que no se degrada, al estar unidas a otras proteínas tubulares, y favorece que se acumulen y formen agregados^[23]. Se ha determinado que el número de ovillos neurofibrilares se correlaciona con el grado de demencia^[7]. Se comenzó una investigación en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, en la Universidad Autónoma de Madrid^[8], utilizando ratones transgénicos, a uno de ellos se le incorporó el gen de la proteinquinasa GSK3, una de las proteínas que fosforila a Tau. Hay expresión del gen, y por lo tanto, la aparición de la proteína, este ratón presenta características

similares a la enfermedad de Alzheimer. Esto se hace con el afán de poder tener bajo control al ratón, y poder buscar fenómenos reversibles en la enfermedad. El mismo grupo de investigadores generó otro ratón transgénico, con el gen Tau mutado, la mutación es la responsable de la demencia fronto-temporal asociada al cromosoma 17 y que se caracteriza por no presentar placas seniles. El grupo cruzó los dos ratones, el que tenía la proteinquinasa aumentada y el que poseía la sobreexposición de Tau mutado. Esto beneficia para que el ratón surgido del cruce entre los dos transgénicos, pudiera ser utilizado como un “modelo animal manejable” del Alzheimer, para poder permitir buscar factores reversibles de esta enfermedad mediante fármacos, factores ambientales externos como la dieta o si por el contrario ninguno de los procesos que se observan son reversibles, los fármacos a diseñar deberán ser preventivos en lugar de curativos.

2.4 Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer

La etiología de la EA aun no es comprendida completamente; sin embargo, diversos hallazgos relacionan este proceso con el estrés oxidativo. El estrés oxidativo es la situación en la que existe tanto un aumento en la velocidad de especies oxidantes, especies excitadas y radicales libres [como el superóxido (O₂⁻), hidroxilo (OH), óxido nítrico (NO), tiil (RS) y triclorometil (CCl₃)] [25], así como una menor actividad de los sistemas de defensa, lo que provoca que haya un acumulamiento de especies activas del oxígeno, esto hace que se pueda desencadenar un daño irreversible, y puede llegar a provocar la muerte celular. El cerebro es particularmente vulnerable al estrés oxidativo ya que presenta una elevada tasa metabólica derivada de la glucosa, posee niveles muy bajos de defensas antioxidantes, contiene altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados, que son posible blanco de peroxidación lipídica, y además es rico en actividades enzimáticas relacionadas con metales de transición, los cuales pueden catalizar la formación de radicales libres^[10]. Para que ocurra este proceso, actúa el óxido nítrico, que especialmente si está en cantidades grandes, se combina con anión superóxido (O₂⁻), formando peroxinitrito (ONOO⁻), determinando estrés oxidativo, asociado a daño mitocondrial^[11]. Las mitocondrias son reguladores críticos de la muerte celular, hay evidencias de que las disfunciones mitocondriales

ocurren de forma temprana y actúan causalmente en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas [9]. La disfunción mitocondrial, con el consiguiente déficit energético (el péptido beta amiloide bloquea el complejo respiratorio, disminuyendo el ATP) podría contribuir a la alteración de la remoción de los agregados de A β y a la disfunción neuronal [11], afectando la actividad de los canales iónicos y transportadores, la neurotransmisión, el transporte neuronal, y contribuyendo de esta manera a que sea más favorable la aparición de la enfermedad de Alzheimer.

2.5 Factores genéticos en la enfermedad de Alzheimer

Los factores genéticos, juegan un papel muy importante dentro de las implicaciones etiopatogénicas en la enfermedad de Alzheimer. Se suele atribuir únicamente alrededor del 30-50% del riesgo poblacional de la enfermedad a factores genéticos [2]. Existen hasta la actualidad tres genes que están asociados a formas preseniles autosómicas dominantes en esta enfermedad: el primero es el gen que codifica para la proteína precursora del péptido beta-amiloide (APP), también el gen de las presenilinas (PSEN1 y PSEN2), y hay un cuarto gen, el de la apolipoproteína E (APOE), es el único gen mayor de susceptibilidad para las formas, tanto esporádicas como familiares, tardías de EA [12].

El primer gen que se identificó y que estaba relacionado con la enfermedad de Alzheimer fue el de la proteína precursora del amiloide, ubicada en el brazo largo del cromosoma 21, esta proteína da lugar a la formación del péptido beta amiloide, que se encuentra presente en las placas seniles de cerebros enfermos. Existen como mínimo dos vías para el metabolismo de la PPA, que implican tres cortes en su secuencia debido a la intervención de varias enzimas secretasas, denominadas α , β y γ , lo que da como resultado distintos fragmentos. Una de las vías, es la localizada en el compartimento lisosómico, con la intervención sucesiva de dos enzimas, una β -secretasa y posteriormente una γ -secretasa, que libera un péptido amiloide β de cadena corta, el cual puede estar en tres formas a su vez: A β 40, A β 42 y A β 43. La forma corta A β 40 es la predominante en el metabolismo normal, el A β se encuentra presente en forma soluble en el plasma y en el LCR de sujetos no demenciados, mientras que los péptidos A β 42 y A β 43 tienen una gran capacidad

neurotóxica y fibrilogenética, por lo que precisamente la agregación de cúmulos de estas fracciones es el inicio de la formación de las placas amiloides [13].

Los equipos de St. George-Hyslop y de Schellenberg descubrieron en 1995 las Presenilina 1 (PS-1) ubicada en el cromosoma 14q24.3 y Presenilina 2 (PS-2) en el cromosoma 1q42 [14,15]. La PS-1 en la enfermedad de Alzheimer interviene favoreciendo la síntesis de amiloide β , se postula por lo tanto que las mutaciones que ocurren sobre este gen hacen aumentar su función, de manera que se ha encontrado formando parte del amiloide de las placas seniles, mientras que no aparece en otros depósitos de amiloide de enfermedades ajenas de Alzheimer. Se han descubierto más de 50 mutaciones en el gen de la PS-1, que afectan a la producción de formas tóxicas del amiloide β , y sin conocer el mecanismo exacto potencian la apoptosis celular [16]. En el caso de la PS-2, ésta se expresa sobre todo en músculo cardíaco, musculatura esquelética y en páncreas. Su actividad es similar a la PS-1, ya que también aumenta la producción de A β [17].

La apolipoproteína E es una proteína plasmática implicada en el transporte de colesterol y otros lípidos en los diferentes tejidos. Se sintetiza preferentemente en hígado y cerebro, sobre todo en células gliales, presenta tres isoformas principales, denominadas E2, E3 y E4 (codificadas por los alelos ϵ 2, ϵ 3 y ϵ 4). La relación entre la APOE y la enfermedad de Alzheimer se establece por la representación exagerada de la forma E4 en los sujetos afectados por la enfermedad. Mientras que el alelo ϵ 4 está presente en un 15% de la población normal, en el caso de la enfermedad aparece con una frecuencia mayor, entre un 35 y un 50% [18]. De esta manera, el ser portador de este alelo se convierte en un importante factor de riesgo para esta enfermedad [19].

2.6 Inflamación y enfermedad de Alzheimer

La inflamación también está relacionada con algunos mecanismos patológicos de la enfermedad de Alzheimer. Estudios clínico-patológicos y de neuroimagen muestran que la inflamación y activación microglial preceden al daño neuronal [20], y que el estrés oxidativo ocurre previo a la citopatología de la EA [21]. La Interleucina-1 β (IL-1 β), el Factor de Crecimiento Transformante- β (TGF- β) y la

ciclo-oxigenasa inducible (COX-2) cerebrales están elevadas en la EA [22]. Las placas también contienen reactantes de fase aguda y hay niveles elevados de factor de necrosis tumoral en líquido cefalorraquídeo (LCR) y suero. Probablemente el proceso inflamatorio es una reacción fisiológica para tratar de eliminar los productos en degeneración, aunque, esta respuesta inflamatoria contribuye al proceso degenerativo.

Conclusiones

Hasta ahora se tiene conocimiento de algunos de los procesos neurodegenerativos en la enfermedad de Alzheimer. Las teorías que hasta la actualidad se conocen han sido muy importantes para los avances de la ciencia, con esta información, podemos tener las bases para seguir adelante con el conocimiento acerca de la EA, sin embargo hace falta llevar a cabo más investigaciones que nos lleven al punto clave de esta enfermedad, probablemente si se llegaran a conocer todos los procesos neurodegenerativos y su etiología, se podría saber la manera de afrontarla y sería un gran avance en la medicina, porque esto contribuirá al desarrollo y descubrimiento de tratamientos que nos ayuden a tratar esta enfermedad. El conocimiento de los procesos neurodegenerativos es solo el inicio para prevenir, diagnosticar y tratar esta enfermedad, de manera que no siga afectando a la población.

Agradecimientos

Expreso mi más profundo agradecimiento al Dr. Eddic Willie Morales Sánchez y a Laura Isabel Silva Martínez por el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

Referencias

[1] Nogales Gaete Jorge. Enfermedad de Alzheimer. Revista Chilena de neuro-psiquiatria. Vol. 41. Noviembre 2003. Pág. 9-20

[2] Breitner JC, Silverman JM, Mohhs RC et al. Familial aggregation in Alzheimer's disease: comparison of risk among relatives of early and late

onset cases, and among male and female relatives in successive generations. *Neurology* 1998; Page. 207-212.

[3] Nava Mesa Mauricio Orlando. Efectos del péptido beta-amiloide (25-35) sobre la respuesta glutamatergica en células cultivadas y rodas de hipocampo. Universidad de Salamanca Instituto de neurociencias de Castilla y Leon master en neurociencias. Salamanca. 2009

[4] Calabrese B, Shaked GM, Tabarean IV, Braga J, Koo EH, and Halpain S. Rapid, Concurrent Alterations in Pre- and Postsynaptic Structure Induced by Soluble Natural Amyloid- β Protein. *Mol Cell Neurosci.* 2007 June. Pág. 183-193

[5] Scahill R I, Schott J M, Stevens J M, Rossor M N, Fox N C. Mapping the evolution of regional atrophy in alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Pnas* 2002; 4703-7.

[6] Paglini G, Peris L, Mascotti F, Quiroga S, Cáceres A. Tau protein function in axonal formation. *Neurochem Res* 2000; Page. 37-42

[7] Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. Séptima edición. Elsevier Saunders. 2008. Impreso en España. Pág. 1392

[8] Ávila de Grado Jesús. Grupo de Microtubulos. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid. E- 28040 Cantoblanco (Madrid)

[9] Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006; 443.

[10] Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119:598-620.

[11] Lustbader JW, Cirilli M, Lin C, Xu HW, Takuma K, Wang N, et al. A β directly links A β to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science* 2004; Page. 448-452

[12] Núria Setó-Salvia, Jordi Clarimón. Genética en la enfermedad de Alzheimer. Centro de investi-

gación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas. Revista Neurologica 2010; 50: 360-400.

[13] Carrasco Manuel Martin. La enfermedad de Alzheimer. Un trastorno neuropsiquiátrico. Centro de Investigación en Psiquiatría Médica. Barcelona, España. Reimpresión 2005. Pág. 170- 190

[14] Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. Science 1995; 269: page. 970- 973.

[15] Schelleberg GD, Bird TD, Wijsman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E et al. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. Science 1992; 258: page 668-671.

[16] Fariñas F, Valdivielso F. Genética y patología molecular en la enfermedad de Alzheimer. Rev Esp Geriatr Gerontol 2000; 35: pág. 9-17.

[17] López de Munain A. La enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada. En: Alberca R, López-Pousa S, eds. Enfermedades de Alzheimer y otras demencias. Madrid: Panamericana, 1998.

[18] Ritchie K, Dupuy M. The current status of apo E4 as a risk factor for Alzheimer's disease: an epidemiological perspective. Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14: page. 695-700.

[19] Alvarez V, Alvarez R, Peña J et al. Frequency of the APOE-4 allele in Alzheimer's disease and its variation with age in Asturias (Spain). Med Clin (Barc) 1999; 113: page. 441-443.

[20] Eikelenboom, P., van Gool, W.A. Neuroinflammatory perspectives on the two faces of Alzheimer's disease. J. Neural. Transm. 2004; 111 : 281-294.

[21] Zhu, X., Raina, A.K., Perry, G., Smith, M.A. Alzheimer's disease: the two-hit hypothesis. Lancet Neurol. 2004; 3 : 219-226.

[22] Luterman, J.D., Haroutunian, V., Yemul, S., Ho, L., Purohit, D. et al. Cytokine gene expression as a function of the clinical progression of Al-

zheimer disease dementia. Arch. Neurol 2000; 57 : 1153-1160.

[23] Shank KB, Pauley AM, Bhattacharya K et al. Direct interaction of soluble human recombinant tau protein kinase II. FEBS Lett 2002; 514: 263- 268.

[24] Agüera Ortiz L. Demencia. Una aproximación práctica. Barcelona: Mason, 1998.

[25] Jimenez Jimenez F. J. Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer. REV NEUROL 2006; 42 (7): 419-427