

## NEUROBIOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DEL ALZHEIMER.

G. POUSADA FERNÁNDEZ

gupousada@alumnos.uvigo.es

Alumno 4º Bioloxía, Materia: Neurofisioloxía (2008-2009), Universidade de Vigo

Profesor: José Antonio Lamas

**Resumen:** El Alzheimer es el resultado de la acumulación progresiva de un material proteico específico en el parénquima cerebral, en forma de depósitos amiloides. Los depósitos amiloides en el Alzheimer son el resultado de factores genéticos y ambientales que alteran el metabolismo de la proteína precursora del amiloide beta. La acumulación de este material en el tejido cerebral desencadena procesos tóxicos que se traducen en pérdida sináptica y muerte neuronal.

**Palabras clave:** *Alzheimer, Neuropatología,  $\beta$ -amiloide, Placas neuríticas, Ovillos neurofibrilares, Proteína TAU, Presenilina, Apolipoproteína.*

**Resumo:** O Alzheimer é o resultado da acumulación progresiva dun material proteico específico no parénquima cerebral, en forma de depósitos amiloides. Os depósitos amiloides no Alzheimer son o resultado de factores xenéticos e ambientais que alteran o metabolismo da proteína precursora do amiloide beta. A acumulación deste material no tecido cerebral desencadea procesos tóxicos que se traducen na perda sináptica e morte neuronal.

**Palabras chave:** *Alzheimer, Neuropatoloxía,  $\beta$ -amiloide, Placas neuríticas, Ovillos neurofibrilares, Proteína TAU, Presenilina, Apolipoproteína.*

## INTRODUCCIÓN

El Alzheimer es la causa más común de los trastornos amnésicos en adultos. Esta enfermedad puede afectar hasta a un 10% de la población mayor de 65 años.

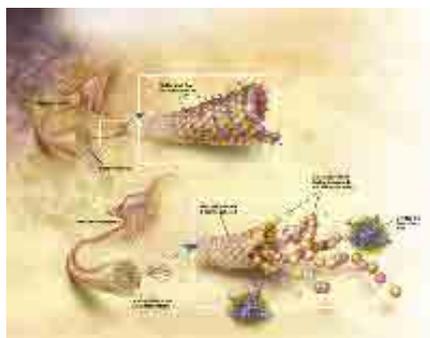
Existe una variedad de factores genéticos y ambientales que pueden producir las manifestaciones neuropatológicas características del Alzheimer. Dichos factores estimularían una cascada de cambios patológicos en el cerebro que, eventualmente, llevaría al desarrollo del Alzheimer.

Los cambios neuropatológicos y bioquímicos que ocurren en el Alzheimer se refieren a cambios estructurales y alteraciones de los neurotransmisores, respectivamente. Los primeros se caracterizan por la presencia de ovillos neurofibrilares, placas seniles, alteraciones en el metabolismo amiloideo, pérdida de sinapsis y muerte neuronal. Los segundos están estrechamente asociadas a los cambios patológicos y estructurales que ocurren en el Alzheimer. Estos cambios están relacionados con la muerte neuronal.

## CAMBIOS ESTRUCTURALES

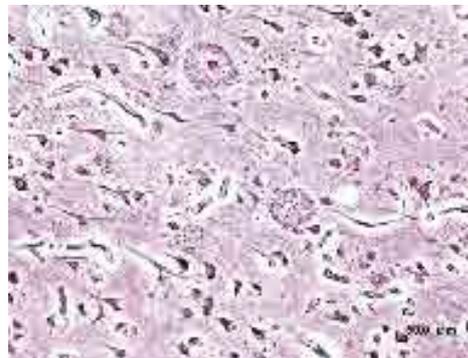
### Degeneración Neurofibrilar.

Los microtúbulos están estabilizados por la proteína Tau, que interacciona con las subunidades de tubulina y promueve su ensamblaje (Fig. 1).



**Fig. 1.** En la enfermedad de Alzheimer los cambios en la proteína Tau producen la desintegración de los microtúbulos en las células cerebrales.

En el cerebro de los enfermos con Alzheimer, la proteína Tau aparece en un estado hiperfosforilado que favorece su deposición en forma de ovillos neurofibrilares (Fig. 2). A pesar de la gran variedad de procesos que contribuyen a la muerte neuronal, la deposición intracelular insoluble de esta proteína y su correspondiente efecto debilitante sobre la arquitectura citoesquelética normal es uno de los factores clave en la patofisiología del Alzheimer. Debido al alto grado de insolubilidad de los ovillos neurofibrilares, es poco probable que su proceso de formación pueda revertirse con medicamentos.



**Fig. 2.** Imagen histopatológica de los ovillos neurofibrilares y de las placas seniles apreciables en la corteza cerebral de un paciente con la enfermedad de Alzheimer. Impregnación con plata.

### Placas Seniles: Proteína Precursora del Amiloide y el Metabolismo $\beta$ -amiloideo.

El péptido denominado  $\beta$ -amiloide se acumula en el parénquima cerebral en forma de depósitos conocidos como placas seniles (Fig. 2), así como en la pared de los vasos cerebrales.

Este péptido proviene de una proteína llamada proteína precursora del amiloide (Amyloid Precursor Protein, APP). Formando parte del metabolismo normal de la APP humana, una proteasa celular corta la porción extracelular de la molécula en un sitio cercano a la superficie de la membrana, pro-

duciendo un producto soluble que abarca prácticamente toda la porción extracelular de la molécula. Este péptido recibe el nombre de porción  $\alpha$  soluble de la proteína precursora del amiloide, el cual tiene efectos positivos en cultivos. La enzima que realiza esta acción se conoce como  $\alpha$ -secretasa debido a que produce la secreción de la porción  $\alpha$  soluble.

El metabolismo anormal del amiloide, conducente a su deposición en forma de placas seniles, requiere un procesamiento enzimático diferente que se realiza en pasos: primero, una secretasa ( $\beta$ -secretasa) realiza un corte distal dentro de la molécula de la proteína precursora del amiloide y, en segundo lugar, otra enzima ( $\gamma$ -secretasa) efectúa el corte en la porción intramembranosa, del que resulta la formación del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) (Fig. 3). En el Alzheimer se produce un aumento de la producción de fragmentos  $A\beta$  y una disminución de la producción de la porción  $\alpha$  soluble. En este sentido, todas las mutaciones genéticas conocidas hasta ahora en pacientes con Alzheimer familiar aumentan la producción de  $A\beta$ .

### Reacción Inflamatoria y Transformación del Amiloide Difuso a la Placa Senil.

En los cerebros de pacientes con Alzheimer sobreviene un proceso inflamatorio, asociado a la activación de la microglía, que ocurre especialmente en la región que rodea

la placa senil. La inflamación parece estar asociada a diversos procesos metabólicos como la formación de radicales libres, el estrés oxidativo y los trastornos de la homeostasis del calcio, así como a trastornos en la membrana mitocondrial, que pueden influir en el depósito de amiloide.

### Pérdida de Neuronas.

El Alzheimer es una enfermedad sistémica que afecta sobre todo a las áreas de asociación y a parte del sistema límbico. La corteza cerebral sufre una gran pérdida de neuronas piramidales grandes con una relativa pérdida de neuronas pequeñas (Fig. 4).

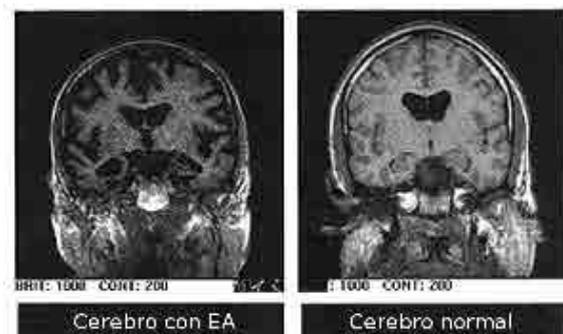


Fig. 4. Cerebro de enfermo de Alzheimer comparado con uno normal en imágenes capturadas por RMN.

No todas las regiones cerebrales responden de la misma manera a los cambios patológicos del Alzheimer ya que, por ejemplo, el péptido  $\beta$ -amiloide se deposita en todo el parénquima cerebral, pero solamente en las áreas de asociación y regiones límbicas causa una respuesta inflamatoria que conduce a la destrucción del neuropilo y a la formación de placas neuríticas. El Alzheimer

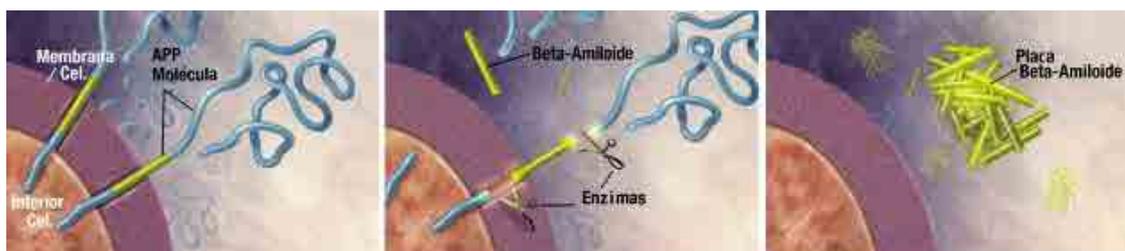


Fig. 3. Procesamiento enzimático de la proteína precursora del amiloide (APP). El péptido beta-amiloide resultante es indispensable para la formación de las placas seniles características del Alzheimer.

comienza con la afectación de la zona media del lóbulo temporal en la corteza entorrinal, lugar en el que ocurren los primeros cambios neuropatológicos.

### **Pérdida de las Sinapsis.**

Esta pérdida es significativa en las regiones del cerebro afectadas por el Alzheimer. El número de sinapsis que se pierde es el correlato estructural más importante de la gravedad y de la progresión del síndrome demencial. La pérdida sináptica es el último paso del proceso fisiopatológico del Alzheimer y está estrechamente relacionada con la muerte neuronal, la pérdida de axones secundaria a las aberraciones citoesqueléticas que interrumpen el flujo axonal, la toxicidad directa de las anomalías mitocondriales en el botón sináptico y, posiblemente, el metabolismo anormal de la acetilcolina en los terminales colinérgicos del nervio.

## **ETIOLOGÍA GENÉTICA**

### **Genética Implicada en el Alzheimer de Tipo Familiar**

El descubrimiento de las mutaciones génicas que causan Alzheimer siguiendo un patrón autosómico dominante ha sido un paso muy importante. El primer descubrimiento fue una mutación en el propio gen de la APP. Las mutaciones de la APP sólo se encontraron en unos pocos casos de Alzheimer familiar. Posteriormente se encontraron mutaciones adicionales en el cromosoma 14 y en el cromosoma 1. Los productos proteicos de los genes de los cromosomas 1 y 14 eran similares, aproximadamente un 60% de homología, y se denominaron presenilinas (PS), porque estaban asociados con el Alzheimer presenil (de aparición temprana).

La producción del péptido A $\beta$  en cantidades mayores de las normales se relaciona

con el origen de la enfermedad. Los ovillos neurofibrilares aparecerían como consecuencia del daño infligido a la neurona por el péptido A $\beta$ . Otra corriente sugiere que es la hiperfosforilación de la proteína Tau y su posterior deposición la responsable última de la enfermedad. No obstante, se tiende a aceptar un papel central para la producción de cantidades excesivas del péptido amiloide entre las causas primarias de la enfermedad.

La estructura de la presenilina 1 (PS1, cromosoma 14) se dedujo mediante el uso de programas de modelado, que determinaron las probabilidades de que diferentes sectores de la proteína estuvieran integrados en membranas o fueran solubles. Su homología con proteínas de la familia Notch/lin-12 indica que desempeña un papel importante en la transducción de señales. Interviene también en procesos de apoptosis. La producción de ratones nulos puso en evidencia que se trataba de un gen fundamental durante el desarrollo.

En el gen de la PS1 se han descrito mutaciones en todos los dominios de la proteína (más de 50 diferentes en diversas familias). La mayor parte de ellas provocan un cambio en la estructura primaria de la proteína. Hay dos excepciones a esta regla; por un lado, la mutación conocida como  $\Delta 9$  y, por otro lado, la mutación que provoca la aparición de un codón de parada prematura. Una característica notable de la variante  $\Delta 9$  es la aparición de paraparesis espástica, un fenómeno que no se da con ninguna otra mutación. Otra particularidad de esta mutación es la aparición de depósitos de amiloide diferentes de los clásicos.

La presenilina 2 (PS2) fue descubierta po-

co después que la PS1. Provoca el Alzheimer a través del mismo mecanismo que lo hace la proteína precursora del amiloide y la PS1, mediante el aumento de la concentración de A $\beta$ . El número de mutaciones descrito en este gen es mucho menor que en el de la PS1.

Todas las mutaciones de PS1 y PS2 que causan Alzheimer afectan a residuos conservados entre las dos proteínas y que también se conservan entre diferentes especies animales. Las presenilinas no parecen tener una relación directa con la proteína precursora de amiloide; aunque, sin embargo, es posible que intervengan en el destino de las vesículas que transportan la proteína precursora de amiloide recientemente sintetizada en el retículo endoplasmático.

#### **Genética de los Casos Esporádicos de Alzheimer: Genes de Riesgo**

La apolipoproteína E es el primer gen asociado a las formas tardías de la enfermedad. Su principal función es el transporte de colesterol entre órganos y dentro de un mismo órgano. Se sintetiza principalmente en el hígado, aunque el cerebro es el segundo centro de síntesis. En éste se sintetiza en las células gliales. El alelo de la apolipoproteína E  $\epsilon$ 4 se asocia con el comienzo temprano del Alzheimer, pero no con una progresión más rápida del deterioro de la consciencia. Por el contrario,  $\epsilon$ 2 no es frecuente en individuos con Alzheimer y se cree, por ello, que puede tener un efecto protector.

Existen varias hipótesis sobre cómo el alelo  $\epsilon$ 4 influye en la enfermedad. Se piensa que la variante  $\epsilon$ 4 puede actuar como un chaperón patológico que facilita la deposición amiloidea. Dicha variante podría llevar a la conversión de un A $\beta$  difuso a una con-

formación plisada del A $\beta$  por adherencia directa de la apolipoproteína. La variante  $\epsilon$ 4 parece adherirse de forma diferente al A $\beta$  y podría, por tanto, conducir al fragmento amiloide en una dirección diferente a la que ocurre en el metabolismo cerebral normal.

Se han identificado otros genes de riesgo como resultado de la aplicación de las técnicas de genética molecular al Alzheimer, aunque no se ha conseguido comprender aún cómo se vinculan con la enfermedad.

### **NEUROTRANSMISORES**

#### **Sistema Colinérgico.**

El sistema cerebrobasal anterior está constituido por los núcleos del prosoencéfalo basal, núcleos de rafe, *locus coeruleus* y sustancia negra, y la llamada sustancia innominada, situada caudalmente al globo pálido. Estos núcleos reciben proyecciones dopaminérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas de otras estructuras cerebrales. Las neuronas encargadas de la transmisión colinérgica proyectan sus axones para dar inervación al hipocampo, a la amígdala y al córtex frontal, parietal, temporal y occipital (Fig. 5). Estas neuronas contienen colina acetiltransferasa y acetilcolinesterasa, enzimas encargadas de la síntesis e hidrólisis de la acetilcolina.

El sistema cerebrobasal es el encargado de mantener operativa la corteza cerebral y desempeña un papel decisivo en los procesos de memoria y de atención selectiva. El bucle corticoestriatal controla los procesos de percepción, aprendizaje, conocimiento, afectividad, juicio y sueño REM. Los axones colinérgicos ejercen sus efectos a través de dos tipos de receptores colinérgicos: los receptores muscarínicos (M) y los receptores nicotínicos (N).

La acetilcolina es un neurotransmisor modulador muy importante del cerebro. La neurona presináptica colinérgica se encarga de sintetizar la acetilcolina a partir de colina por acción de la colina acetiltransferasa. Tras ser liberada en la hendidura sináptica se liga a los receptores M y N presinápticos y postsinápticos. La enzima encargada del metabolismo de la acetilcolina es la butiril colinesterasa, que se sintetiza en la glía y participa en la degradación de la acetilcolina en colina y acetato.

Desde el punto de vista cuantitativo se ha comprobado que el número de receptores postsinápticos de acetilcolina está moderadamente disminuido y que existe una reducción selectiva de receptores presinápticos en los pacientes con Alzheimer. Se ha apreciado una marcada reducción de la actividad de la colina acetiltransferasa en la amígdala, el hipocampo y el córtex de forma equivalente a la reducción de la acetilcolinesterasa. Diferentes trabajos han mostrado que la butirilcolinesterasa está aumentada.

#### **Sistema Serotoninérgico.**

Sólo un 1-2% de la serotonina se encuentra en el cerebro. El resto se sitúa en las plaquetas, los mastocitos y las células cromafines. La serotonina cerebral se sintetiza por hidroxilación del triptófano y posterior descarboxilación de éste. Las neuronas que contienen este neurotransmisor se disponen cerca de la línea media del tronco cerebral, fundamentalmente en la protuberancia (Fig. 5). Los mapas serotoninérgicos corticales tienen patrones poco definidos, y el principal efecto de la serotonina es la inhibición. Se ha observado la reducción de la actividad serotoninérgica en el Alzheimer.

#### **Sistema Noradrenérgico.**

La 2,3-norepinefrina se sintetiza en el cerebro, en las células cromafines y en los ganglios y nervios simpáticos a partir de un precursor llamado tirosina, por la acción de la enzima tirosina hidroxilasa, formando la 3,4-dihidroxifenilalanina. Los cuerpos neuronales noradrenérgicos se localizan en el locus coeruleus y en el tegmento lateral. Desde aquí se forman tres tractos que inervan la corteza cerebral y que tienen como principal efecto el inhibidor. Las neuronas noradrenérgicas del sistema tegmental lateral inervan sobre todo el septo y la amígdala (Fig. 5). Se sabe que existe una alteración del sistema noradrenérgico en el Alzheimer. Existe una pérdida neuronal tanto en el locus coeruleus como en los núcleos del rafe, en los cuales se observan alteraciones anatomopatológicas como los ovillos neurofibrilares. Se piensa que la alteración noradrenérgica podría ser un cambio tardío en el Alzheimer.

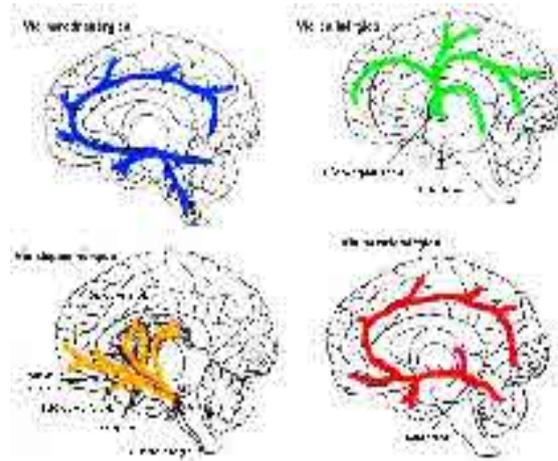
#### **Sistema Dopaminérgico**

La dopamina interviene en la actividad motora, en la emoción y en la motivación. Participa en las vías largas, además de en las intermedias o cortas y en las ultracortas. Las alteraciones dopaminérgicas no son tan constantes ni consistentes como en los otros sistemas monoaminérgicos (Fig. 5). Las modificaciones descritas en el Alzheimer resultan escasas y aparecen en pacientes con sintomatología extrapiramidal asociada y no claramente relacionados con la sintomatología cognitiva.

#### **Neuropéptidos.**

La neurona somatostatinérgica recibe aferencias directas de la neurona colinérgica, que hace sinapsis sobre ésta en la corteza

cerebral. El sistema colinérgico actúa en la liberación de la hormona de crecimiento. Entre los neurotransmisores que influyen en la liberación de esta hormona, se conoce que la dopamina favorece su liberación. Por otro lado, el estímulo de los receptores adrenérgicos disminuye sus niveles, la acetilcolina inhibe su secreción y la serotonina la aumenta.



**Fig. 5.** Vías características del sistema noradrenérgico (azul), colinérgico (verde), dopaminérgico (amarillo) y serotoninérgico (rojo).

## TRATAMIENTOS

### Terapia Farmacológica para la Mejora de la Cognición.

Se han sugerido compuestos que pueden modular el procesamiento de la proteína  $\beta$ -amiloide por medio de la inhibición de la actividad de las secretasas o la prevención de la agregación del amiloide, o que pueden inhibir las quinasas/fosfatasa que participan en la hiperfosforilación de las proteínas Tau. Un enfoque nuevo de interés son los anticuerpos administrados periféricamente contra la proteína  $\beta$ -amiloide en el sistema nervioso central.

– **Inflamación:** El empleo de esteroides y de fármacos antiinflamatorios no esteroideos reduce el riesgo de Alzheimer. Las citocinas inflamatorias, las proteínas

que forman parte de la cascada del complemento, la  $\alpha$ -1-antiquimotripsina, así como las células gliales activadas, se asocian a la presencia de las presenilinas y el proceso inflamatorio necesario para el metabolismo de la placa amiloide.

– **Estrógenos:** Los esteroides ováricos desempeñan un papel crítico en los procesos de la memoria de los individuos sanos. En el Alzheimer se ha demostrado que los estrógenos y las progestinas estimulan la sinaptogénesis en el hipocampo de los modelos animales y modulan el sistema colinérgico, que la ovariectomía y los niveles de  $17\text{-}\beta$ -estradiol modulan los niveles de  $\beta$ -amiloide en el cerebro humano y que los estrógenos aumentan la activación de los lóbulos parietales inferiores y del lóbulo frontal derecho durante el almacenamiento de material no oral en los estudios de exploración por neuroimágenes funcionales.

– **Factores de crecimiento neuronal:** En el Alzheimer estas moléculas están disminuidas en las neuronas del núcleo basal de Meynert, lo que sugiere una falta de sustento trófico para esta población neuronal específica. En este sentido, se ha comprobado que se puede reducir el daño en el hipocampo de los modelos animales mediante la administración de factores de crecimiento neuronal.

– **Compuestos que modulan el estrés oxidativo:** Hay una gran cantidad de mecanismos que protegen el cuerpo humano del daño causado por los radicales libres, como la superóxido dismutasa,

las catalasas y el glutatión reducido. Cuando se pierde el equilibrio entre estos mecanismos se producen daños en los tejidos. El daño por radicales libres aumenta con la edad. Existe alguna evidencia del aumento de la peroxidación de los lípidos en los casos de Alzheimer.

#### **Medicina alternativa basada en hierbas.**

Hay un aumento considerable del uso en la neuropsiquiatría de medicinas basadas en hierbas. La que se utiliza en mayor medida para este propósito es *Ginkgo biloba*, cuyos componentes principales son los flavonoides y los terpenoides. Estudios experimentales en animales de laboratorio han mostrado que estos compuestos actúan como scavengers, son antagonistas del factor de activación de plaquetas, proporcionan protección a las membranas, aumentan los niveles de ácido  $\gamma$ -aminobutírico y de descarboxilasa glutámica, y aumentan la población de receptores muscarínicos.

#### **Otros Tratamientos.**

Prácticamente todos los mecanismos sospechosos de desencadenar la cascada patológica del Alzheimer han sido explorados con tratamientos específicos e inespecíficos. Los primeros enfoques del tratamiento de la demencia, por ejemplo, se basaron en la premisa de que ésta era una forma de enfermedad vascular, por lo que se propusieron varios vasodilatadores cerebrales para su tratamiento.

Debido a que los neuropéptidos y las enzimas dependientes de tiamina se ven reducidos en los cerebros de los pacientes con Alzheimer, se propuso, asimismo, el empleo de estos compuestos en su tratamiento. También se ha probado la naloxona, un antagonista opioide que tiene el efecto de faci-

litar las tareas de la memoria. Todos estos enfoques han cosechado resultados negativos y han fracasado como alternativas terapéuticas para el Alzheimer.

Si bien se han sucedido avances significativos en el tratamiento de la enfermedad a lo largo de los últimos 20 años, en la actualidad sólo se dispone de tratamientos farmacológicos capaces de frenar el proceso durante un periodo de tiempo indeterminado. No obstante, la comunidad médica y la industria farmacéutica realizan un esfuerzo significativo por desarrollar antiinflamatorios, agentes antioxidantes y fármacos que, limitando la producción de placas neuríticas y de ovillos neurofibrilares, abran nuevas vías para el tratamiento de la enfermedad.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

CABRERA GOMEZ, J. A. 2000. Interferón alfa y enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 30: 54-60.

CORIA BALANZAT, F. 2006. Avances en la patología molecular de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 42: 306-309.

DEKOSKY, S. T., LÓPEZ, O. L. 2008. Neurobiología y biología molecular de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 27: 16-24.

GAZULLA, J., CAVERO-NAGORE, M. 2006. Glutamato y enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 42: 427-432.

GRAU VECIANA, J. M. 2006. Tratamiento de los síntomas no cognitivos de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 42: 482-488.

HOENICKA, J. 2006. Genes de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 42: 302-305.

JIMENEZ JIMENEZ, F. J., ALONSO NAVARRO, H. 2006. Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 42: 419-427.

KAUFER, D. I. 2003. Demencia y cuerpos de Lewy. *Rev. Neurol.* 37: 127-130.

LÓPEZ POUSA, S., GARRE OLMO, J. 2007. Galantamina frente a donepecilo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 44: 677-684.

LÓPEZ, O. L., BECKER, J. T. 2002. Tratamiento de la enfermedad Alzheimer. *Rev. Neurol.* 35: 850-859.

LÓPEZ, O. L., DEKOSKY, S. T. 2003. Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer y del deterioro cognitivo leve. *Rev. Neurol.* 37: 155-163.

MANZANO PALOMO. S., DE LA MORENA VICENTE. M. A., BARQUERO, M. S. 2006. Neurotransmisores en la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 42: 350-353.

MASDEU, J. 2004. La neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer: perspectiva actual. *Rev. Neurol.* 38: 1156-1165.

ORTEGA AZNAR, A., DE LA TORRE, J., CASTELLVI, J. 2000. Amiloide en el sistema nervioso central. *Rev. Neurol.* 30: 1175-1180.

PÉREZ TUR, J. 2000. La genética y la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 30: 161-169.

PÉREZ TUR, J. 2001. Presenilinas en la génesis de la enfermedad Alzheimer. *Rev. Neurol.* 33: 967-972.

ZARRANZ, J. 2004. Del empirismo a la neurociencia en el Alzheimer. *Rev. Neurol.* 39: 576-582.