

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



La enfermedad de Alzheimer

Jesús Ávila

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC-UAM

Biografía Resumen

Jesús Avila es Profesor del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa en Madrid, España. Ha realizado diferentes trabajos en los campos de las Neurociencias y de la Biología Celular. Más concretamente ha investigado en procesos de degeneración neuronal, fundamentalmente relacionados con la enfermedad de Alzheimer y, paralelamente, en aspectos relacionados con la reparación de axones dañados. Algunos de sus resultados más relevantes guardan relación con la descripción de mecanismos para la interacción de las proteínas asociadas a los microtúbulos, procesos que puede favorecer la estabilización de los microtúbulos de una neurona; la caracterización de la proteína asp, una proteína involucrada en la regulación del tamaño de la corteza cerebral y que puede determinar el mayor volumen de dicha corteza en los seres humanos; la descripción de que solamente la proteína tau es suficiente para la formación de los filamentos apareados helicoidales que forman los ovillos neurofibrilares que se encuentran en los cerebros de los enfermos de Alzheimer; o la descripción de la función de la proteína GSK3 en procesos neurodegenerativos.

La enfermedad de Alzheimer afecta al 1,5% de toda la población en países desarrollados y sigue avanzando exponencialmente. Es pues un importante reto el análisis de cómo podemos prevenir este proceso neurodegenerativo. Este artículo trata de cómo intentar asumir el reto.

Summary

Alzheimer's disease affects 1.5% of the population in developed countries and continues to advance exponentially. The analysis of how we can prevent this neurodegenerative disease is a major challenge. This article discusses on how to attempt this challenge.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (WHO), alrededor de 35 millones de personas en el mundo sufren hoy en día algún tipo de demencia, calculándose que cerca del 70% de los pacientes con demencia corresponden a pacientes que sufren la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer se ha dividido en dos tipos, en base a su origen. La enfermedad de origen familiar y la enfermedad de tipo esporádico. La primera tiene una baja prevalencia, menor del 1% del total de los casos, y su origen se basa en la mutación, en determinadas regiones, de uno de los tres genes conocidos como app, ps-1 o ps-2, existiendo una clara relación causa-efecto entre la presencia de la mutación y la aparición de la enfermedad. En el caso de la enfermedad de Alzheimer de tipo esporádico existen una serie de factores de riesgo que predisponen a la aparición de la enfermedad, pero que no implican, forzosamente, el inicio del proceso degenerativo. El principal factor de riesgo es el envejecimiento. Otro factor de riesgo importante es tener una forma determinada (la 4) de un transportador del colesterol que se expresa en cerebro, la apolipoproteína ApoE.

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer no es fácil, pues puede confundirse con otras demencias y, en varios casos, cursa como enfermedad mixta con otros procesos neurodegenerativos. De hecho, la certeza del diagnóstico se tiene en la autopsia del paciente tras observar en su cerebro la presencia de una gran muerte neuronal y de dos estructuras aberrantes, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Las placas seniles están compuestas de un péptido (el péptido beta amiloide) que es un fragmento de la proteína APP que se codifica por el gen app. Mutaciones en este gen que facilitan la expresión y posterior ruptura de la proteína APP para dar lugar a la aparición del péptido beta amiloide, son, como se ha indicado, causa de la aparición de la enfermedad de Alzheimer de tipo familiar. Este hecho, y el que las mutaciones en los genes ps-1 y ps-2 puedan también facilitar la aparición del péptido beta amiloide, sugirieron que dicha aparición podría ser el primer paso para empezar el proceso que da lugar a la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, no todas las mutaciones en el gen ps-1 promueven un incremento en la presencia del péptido beta amiloide y sin embargo dan lugar también a la aparición de demencia. Por ello, se empezó a analizar si el componente de los ovillos neurofibrilares podría estar igualmente implicado en el desarrollo de la enfermedad.

Hace ya mucho tiempo que se conoce que el componente fundamental de los ovillos es la proteína del citoesqueleto conocida como proteína tau, generalmente fosforilada en los

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

agregados que forman los ovillos. También se conoció que mutaciones en el gen de tau pueden dar lugar a la aparición de demencia en el ser humano. Así pues se está estudiando la implicación de ambos tau y péptido amiloide en la enfermedad de Alzheimer. En el caso de la proteína tau se está estudiando como sus modificaciones pueden afectar a otras demencias, sin placas, conocidas como tauopatías.

La enfermedad de Alzheimer empieza con la pérdida de memoria y posteriormente aparece la demencia. Basados en la pérdida de memoria se han desarrollado varios tipos de ratones transgénicos que intentan relacionar la presencia de un aumento de agregados de péptido amiloide o de tau fosforilado o de ambos, con una pérdida de memoria en ratones.

Algunos modelos han dado frutos y se ha podido establecer una relación entre pérdida de memoria y sobreexpresión de péptido beta amiloide, o de tau hiperfosforilado, o de la proteína quinasa que más modifica a tau, la proteína GSK3. En varios de estos modelos se ha estudiado si es posible prevenir o revertir el déficit de memoria, con algunos resultados positivos. Sin embargo, estos resultados no se han podido establecer para pacientes humanos.

Actualmente, se achaca el fracaso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en seres humanos al hecho de que cuando se diagnostica inicialmente la enfermedad es demasiado tarde para empezar el tratamiento, pues existe ya una gran degeneración. Sin embargo, en los resultados positivos obtenidos en ratones, el tratamiento comienza antes de la gran degeneración. Por ello, actualmente se está planteando el tratamiento en fase presintomática, antes de que empiece a existir una gran degeneración. Para ello, se pretende empezar a hacer estos tratamientos en aquellos pacientes de tipo familiar en donde se conoce, con certeza, que a partir de una determinada edad empiezan los síntomas de la enfermedad, en estadios presintomáticos.

Referencias

1. Avila, J., Lucas, J. J., Perez, M. and Hernandez, F. (2004) Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol Rev*, 84, 361-384.
2. Lucas, J. J., Hernandez, F., Gomez-Ramos, P., Moran, M. A., Hen, R. and Avila, J. (2001) Decreased nuclear beta-catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3beta conditional transgenic mice. *Embo J*, 20, 27-39.
3. Engel, T., Hernandez, F., Avila, J. and Lucas, J. J. (2006) Full reversal of Alzheimer's disease-like phenotype in a mouse model with conditional overexpression of glycogen synthase kinase-3. *J Neurosci*, 26, 5083-5090.
4. Miller, G. (2012) Alzheimer's research. Stopping Alzheimer's before it starts. *Science*, 337, 790-792.

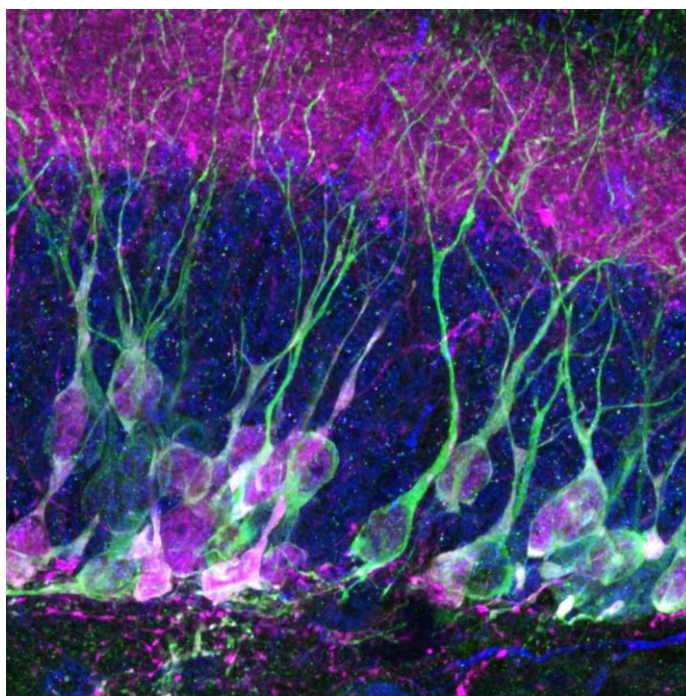


Figura. Bosque de información, por Almudena Fuster Matanzo. En el hipocampo, estructura cerebral encargada de la memoria y el aprendizaje, tiene lugar la formación de nuevas neuronas en el adulto (marcadas en verde). Éstas conviven con las neuronas más antiguas (en azul), y su formación es estimulada ante diferentes señales como el ejercicio constituyendo, además, uno de los principales mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos. El proceso de formación implica la progresión a través de distintos pasos y la expresión de diferentes marcadores como por ejemplo, la calretinina, marcador de neurona inmadura (células de color rosa). La integración de las nuevas neuronas permite la codificación de nuevas memorias. El conjunto de neuronas antiguas con neuronas nuevas da una imagen como la que observamos, como si de un bosque de información se tratase.