

Es realmente difusa la barrera entre la revisión de la investigación reciente sobre un tema y una contribución para la actualización docente. Esta sección recoge artículos de revisión apropiados para la enseñanza de temas de frontera.

Modificaciones celulares relacionadas con la enfermedad de Alzheimer*

Andrea Reyna-Neyra,¹ Gabriela González-Agüero,¹ Alisha González-Arenas,¹ Olga Villamar-Cruz,¹ Christian Guerra-Araiza,¹ Clorinda Arias² e Ignacio Camacho-Arroyo¹

Abstract (Cellular modifications related with Alzheimer disease)

Alzheimer disease is one of the most common causes of dementia. Several modifications in the structure and function of neurons in this illness cause loss of memory and learning. In this paper we present the main biochemical alterations in Alzheimer's disease as well as the therapies used for its treatment.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las principales causas de pérdida de la memoria y de capacidad intelectual en la vida adulta. Este padecimiento fue descrito en 1907 por Alois Alzheimer y se conoce que aproximadamente un 15% de individuos mayores de 65 años están afectados por esta enfermedad. Aunque un número considerable de pacientes presentan la EA de manera esporádica, aproximadamente del 5-10% de los pacientes tienen antecedentes familiares y el padecimiento en estos casos se considera EA familiar.

Los estudios histopatológicos de pacientes con EA han demostrado importantes modificaciones celulares en regiones involucradas con los procesos de memoria y aprendizaje como la corteza cerebral, el hipocampo y la amígdala (figura 1). Las principales alteraciones neuronales de la EA son la pérdida sináptica y neuronal, la presencia de placas neuríticas conocidas también como placas seniles formadas por depósitos extra neuronales del péptido β -amiloide (β A), así como agregados intraneuronales denominados marañas neurofibrilares, formadas por filamentos de la proteína de citoesqueleto tau (Buée *et al.*, 2000).

En este trabajo se presenta un panorama general de las alteraciones bioquímicas más conspicuas que caracterizan a la EA, los fármacos empleados en su tratamiento así como los que se han utilizado para retardar el inicio de la enfermedad.

La formación de placas seniles

Un considerable número de estudios clínicos realizados en personas con EA han mostrado la presencia de placas amiloideas o seniles en la corteza cerebral y el hipocampo generadas por agregación del péptido β A en el exterior de las neuronas (figura 1). Este péptido se deriva de la proteína precursora del amiloide (PPA), la cual es una glicoproteína de la membrana plasmática de prácticamente todas las células de un organismo y, particularmente, de las neuronas y células gliales (Georgopoulou *et al.*, 2001).

El péptido β A se produce por rupturas secuenciales de la PPA, en las que participan enzimas proteolíticas como la α , β y γ -secretasas. La ruptura de la PPA por la β -secretasa y β secretasa, genera dos fragmentos del péptido β A, uno de 40 residuos de aminoácidos que es más soluble y no se agrega, formando sólo un depósito inmaduro o difuso, y otro de 42 ó 43 aminoácidos que se agrega más y constituye propiamente las placas seniles. Por otra parte, la α -secretasa rompe a la PPA en un sitio que no genera fragmentos insolubles (Coughlan *et al.*, 2000). Los eventos que promueven la activación de una u otra secretasa se desconocen, aunque recientemente se ha propuesto el papel de una proteína, la presenilina 1 como reguladora de este proceso (Yu *et al.*, 2001).

La agregación del péptido β A puede aumentar los niveles de moléculas oxidantes así como la concentración de aminoácidos que participan como neurotransmisores excitadores como el glutamato y promover así la muerte neuronal (Arias *et al.*, 1995; Maccioni *et al.*, 2001).

La presencia de placas seniles por sí solas parece ser insuficiente para producir neurodegeneración y posteriormente la EA; sin embargo, otros factores relacionados con el proceso de envejecimiento (como el incremento de moléculas oxidantes) pueden estar disminuyendo la resistencia de las neuronas al daño provocado por el péptido β A (Funato

¹ Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM

² Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Correspondencia: Dr. Ignacio Camacho-Arroyo. Facultad de Química, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, DF, México.

Teléfono: +52 (55) 5622 3098; Fax: +52 (55) 5616 2010

Correo electrónico: igcamacho55@hotmail.com

Recibido: 29 de abril de 2002; aceptado: 12 de julio de 2002.

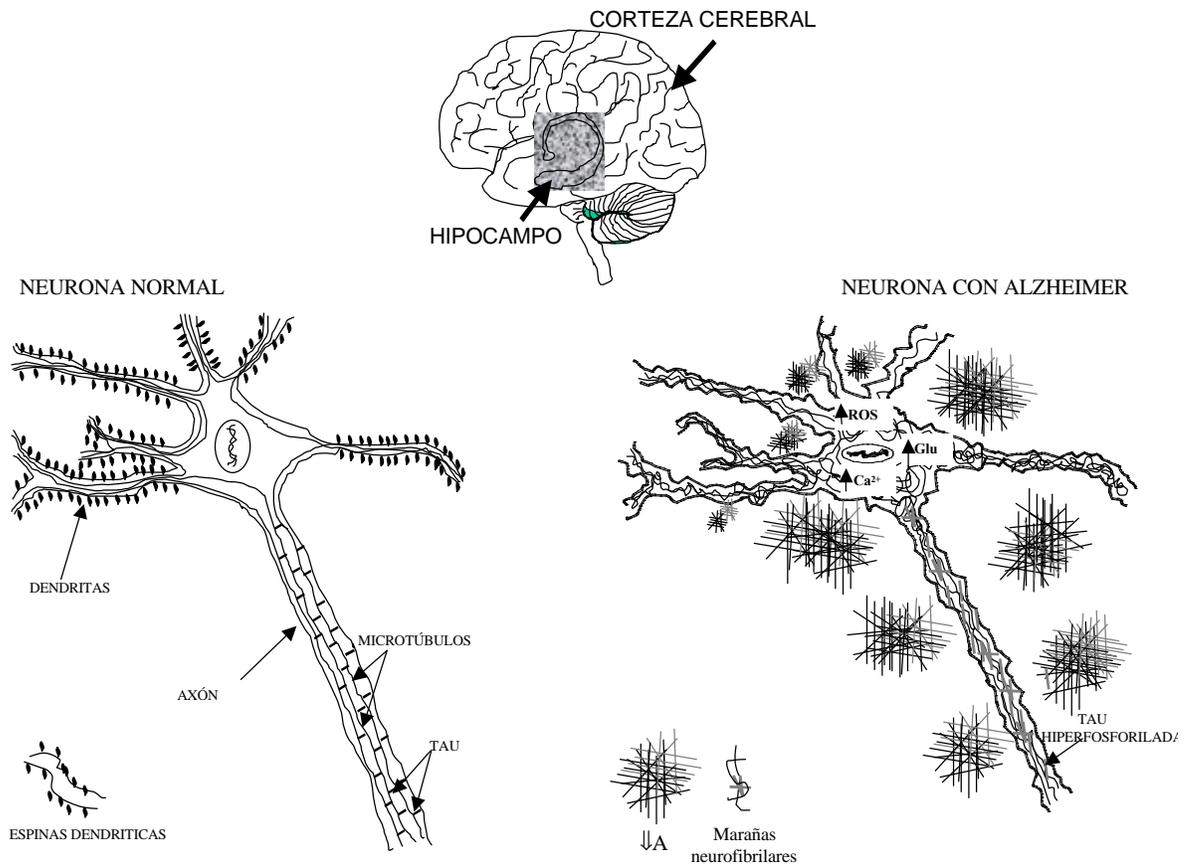


Figura 1. Modificaciones celulares presentes en la EA. En la parte superior se muestran algunas de las principales regiones cerebrales afectadas en la EA. En la parte inferior se muestra una neurona normal (izquierda) y una neurona con la EA (derecha). Es evidente la modificación en la forma de la neurona debido a la presencia de tau hiperfosforilada intracelular y a la agregación del β A extracelular. Este último aumenta el contenido de radicales libres de oxígeno (ROS), de aminoácidos excitadores como el glutamato (glu) y de Ca^{2+} intracelular, los que en conjunto promueven la muerte neuronal.

et al., 1998). Probablemente eventos previos al depósito del péptido β A en agregados insolubles, esto es formas tempranas oligoméricas, sean responsables del daño crónico neural y sináptico (Walsh *et al.*, 2002; Mungarro *et al.*, 2002).

En los casos familiares de EA, los cuales inician a edad más temprana en los individuos afectados (40 años), se han caracterizado mutaciones en los genes de las proteínas denominadas presenilinas 1 y 2. Estas proteínas se encuentran distribuidas en todo el sistema nervioso y se localizan en el retículo endoplásmico liso. Las presenilinas pueden aumentar la concentración del péptido β A al regular el metabolismo de la PPA, además de alterar la concentración intracelular de iones como el Ca^{2+} y activar programas de muerte celular (Mattson y Guo, 1997).

La agregación del péptido β A puede también estar modulada por la presencia de la apolipoproteína E4 (apoE4) involucrada en el metabolismo del colesterol, la cual es

considerada como un factor de riesgo, además de que aumenta la severidad de la EA (Holtzman *et al.*, 2000).

Cambios en el citoesqueleto neuronal

Las neuronas presentan extensiones fundamentales para su funcionamiento como el axón y una o varias dendritas que definen su forma característica y que están constituidas por un conjunto de proteínas que forman el citoesqueleto neuronal. Los microtúbulos son algunos de los elementos del citoesqueleto neuronal que se encuentran tanto en el axón como en las dendritas. La formación y estabilización de los microtúbulos están reguladas por proteínas que se encuentran asociadas a ellos denominadas MAPs, por sus siglas en inglés, *Microtubule Associated Proteins* (Sánchez *et al.*, 2000).

Entre las MAPs, la proteína tau se encuentra localizada en los microtúbulos axonales y en su forma hiperfosforilada (hasta con nueve grupos fosfato unidos), induce la formación

de los filamentos apareados helicoidales considerados como uno de los principales marcadores histopatológicos de la EA que promueven lo que se conoce como degeneración neurofibrilar. En este estado, las neuronas muestran considerables modificaciones estructurales hasta perder incluso su forma característica (figura 1) (Ruben *et al.*, 1997).

La hiperfosforilación de tau se debe a la acción de varias proteínas cinasas, que agregan fosfato, lo que lleva a un autoensamblaje de la proteína y a la formación posterior de haces fibrilares dentro de la neurona que en conjunto forman las marañas neurofibrilares (figura 1) (Brandt *et al.*, 2001).

Pérdida de la memoria y neurotransmisión

Las neuronas se comunican entre sí a través de conexiones intercelulares denominadas sinapsis que pueden ser eléctricas o químicas (González-Arenas *et al.*, 2001). En la EA, las sinapsis químicas mediadas por neurotransmisores como la acetilcolina y el glutamato en el hipocampo y en la corteza cerebral están alteradas de manera importante (García-Segura *et al.*, 2001).

Los estudios realizados por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América (NIH, USA) han mostrado que en personas con la EA, los niveles de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo se encuentran disminuidos hasta en un 90% respecto a sujetos normales (McNeil, 1995).

Entre las terapias utilizadas para disminuir los síntomas de la EA se han utilizado inhibidores de la acetilcolinesterasa (enzima que degrada a la acetilcolina) tales como la tetrahidroaminoacridina. La administración de este fármaco disminuye parcialmente y por tiempo limitado la pérdida de la capacidad cognitiva característica de la EA (McNeil, 1995).

Varios estudios han demostrado que las neuronas expuestas al péptido β A son más vulnerables a la excitotoxicidad por neurotransmisores excitadores como el glutamato, lo cual induce estrés oxidativo, incremento en los niveles de calcio intracelular y probablemente desencadena mecanismos de muerte celular programada (figura 1) (Arias *et al.*, 1998; Maccioni *et al.*, 2001).

Radicales libres y estrés oxidativo

Una molécula de oxígeno puede generar radicales libres en procesos normales del metabolismo, desencadenando procesos de oxidación de diversas moléculas. Los radicales libres son moléculas que presentan un electrón desapareado en su orbital externo (Lenaz, 1998).

Cuando la producción de oxidantes sobrepasa la capacidad antioxidante endógena de una célula se produce el fenómeno conocido como estrés oxidativo. Particularmente, cuando se eleva la concentración de los radicales libres de oxígeno como el superóxido y el peróxido de hidrógeno, y

de radicales libres de nitrógeno como el óxido nítrico y el peroxinitrito que son altamente reactivos, se pueden dañar elementos celulares como los fosfolípidos de la membrana plasmática y el DNA, entre otros (Butterfield, 1999). La agregación del péptido β A puede aumentar la concentración de una variedad de agentes neurotóxicos como los aminoácidos excitadores y el calcio intracelular, entre otros, los cuales contribuyen al aumento de radicales libres en neuronas y células gliales de pacientes con la EA (Mattson y Chan, 2001).

Algunas moléculas antioxidantes como la vitamina E, la vitamina C, el glutatión y los estrógenos, han sido utilizadas para disminuir la concentración de oxidantes elevada por el péptido β A y por aminoácidos excitadores en cultivos de neuronas de hipocampo (Mayeux y Sano, 1999; Mossman y Behl, 1999).

Estrógenos y protección neuronal

Un número considerable de evidencias ha mostrado que los estrógenos pueden disminuir algunos de los síntomas de la EA y/o retrasar su aparición. Los estrógenos son hormonas esteroides derivadas del colesterol, que ejercen funciones importantes en el SNC al regular la actividad celular de regiones involucradas en la conducta sexual; sin embargo, también pueden tener efectos sobre regiones involucradas en la memoria y el aprendizaje, como el hipocampo, uno de los sitios más afectados por la EA (McEwen, 2001).

La EA presenta un número de casos ligeramente mayor de mujeres que de hombres, ya que las primeras presentan una considerable disminución en los niveles de estrógenos durante la menopausia. Varios estudios han mostrado que los estrógenos retrasan el inicio de la enfermedad y mantienen, asimismo, la función cognitiva en mujeres que ya presentan la EA (Millner *et al.*, 2001; Schneider *et al.*, 1997).

Entre los mecanismos por los cuales los estrógenos pudieran ejercer los efectos antes mencionados destacan: la unión a su receptor nuclear y la inducción de la expresión de genes específicos tales como el de la colina acetiltransferasa (enzima que sintetiza la acetilcolina), lo que aumenta la síntesis de acetilcolina, necesaria para los eventos de memoria (García-Segura *et al.*, 2001).

Otros efectos pueden ocurrir de manera independiente del receptor; por ejemplo, la activación de receptores para glutamato, como el receptor a N-metil-D-aspartato, puede ser modulada por estrógenos y así disminuir los efectos excitotóxicos por inhibición directa de este receptor (Weaver *et al.*, 1997). Se conoce también que los estrógenos pueden regular el metabolismo de la apoE disminuyendo la agregación del péptido β A (Xu *et al.*, 1998).

Por otro lado, se sabe también que los estrógenos por mecanismos independientes de su receptor poseen propiedades antioxidantes, las cuales están relacionadas principal-

mente con la presencia de un anillo fenólico en su estructura química (Mossman y Behl, 1999).

Perspectivas

Si bien es amplio el conocimiento de algunas de las proteínas que participan en la formación de placas seniles y marañas neurofibrilares, no debe descartarse el estudio de modificaciones sobre la expresión de moléculas que también están involucradas en la remodelación neuronal como la proteína asociada a microtúbulos (MAP2) que se encuentra en dendritas, ya que ésta podría participar en el mantenimiento de las sinapsis y de conexiones dendríticas. Otro evento importante que se estudia actualmente es el de los mecanismos relacionados con la muerte celular programada, ya que este proceso puede asociarse con eventos aberrantes de plasticidad neuronal y ser la causa que inicie las alteraciones de las proteínas en la EA.

Por otro lado, la información aportada por el Proyecto del Genoma Humano y el posible desarrollo de la terapia génica que involucre la regulación de genes afectados en este padecimiento, permitirá la detección temprana de la EA, así como la utilización de nuevas terapias para mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad, o incluso, llegar a prevenirla. Las aportaciones sobre los mecanismos bioquímicos involucrados en la aparición y desarrollo de la EA serán fundamentales para el tratamiento de la misma, al identificar sitios blanco para el diseño de nuevos fármacos.

Bibliografía

- Arias, C. Arrieta, I. Tapia, R., \downarrow -Amiloid peptide fragment 25-35 potentiates the calcium-dependent release of excitatory aminoacids from depolarized hippocampal slices, *J. Neurosci. Res.*, **41**, 561-566, 1995.
- Arias, C. Becerra-García, F. Tapia, R., Glutamic acid and Alzheimers disease, *Neurobiology*, **6**, 33-43, 1998.
- Brandt, R., Cytoskeletal mechanisms of neuronal degeneration, *Cell Tissue Res.*, **305**, 255-265, 2001.
- Buée, L. Bussiére, T. Buée-Scherrer, V. Delacourte, A. y Hof, P., Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders, *Brain Res. Rev.*, **33**, 95-130, 2000.
- Butterfield, D., *Alzheimers disease and related disorders. Etiology, pathogenesis and therapeutics. Amyloid \downarrow -Peptide-associated Free Radical Oxidative Stress and Alzheimers Disease.*, John Wiley & Sons, Inc. New York, USA, 1999, p. 405-410.
- Coughlan, C. y Breen, K., Factors influencing the processing and function of the amyloid beta precursor protein-a potencial therapeutic target in Alzheimers disease?, *Pharmacol. Ther.*, **86**, 111-145, 2000.
- Funato, H. Yoshimura, M. Kusoi, K. Tamaoka, A. Ishikawa, K. Ohkoshi, N. Namekata, K. Okeda, R y Ihara, Y., Quantitation of amyloid beta-protein (A-beta) in the cortex during aging and in Alzheimer's disease, *Am. J. Pathol.*, **152**, 1633-1640, 1998.
- García-Segura, L. Azcoitia, I y DonCarlos, L., Neuroprotection by estradiol, *Prog. Neurobiol.*, **63**, 29-60, 2001.
- Georgopoulou, N. McLaughlin, M. McFarlane, I. y Breen, K., The role of post-translational modification in beta-amyloid precursor protein processing, *Biochem. Soc. Sym.*, **67**, 23-36, 2001.
- González-Arenas, A. Reyna-Neyra, A. Gómez, M. J. Méndez, I. Larrieta-Carrasco, M. E. Haces, M. L. Jiménez, B. y Camacho-Arroyo, I., Los mensajeros químicos del sistema neuroinmunoendócrino, *Educ. quim.*, **12**, 158-162, 2001.
- Holtzman, D. Fagan, A. MacKey, B. Tenkova, T. Sartorius, L. Paul, S. Bales, K. Ashe, K. Irizarry, M. y Hyman, B., Apolipoprotein E facilitates neuritic and cerebrovascular plaque formation in an Alzheimer's disease model, *Ann. Neurol.*, **47**, 739-747, 2000.
- Lenaz, G., Role of mitochondria in oxidative stress and ageing, *Biochem. Biophys. Acta.*, **1366**, 53-67, 1998.
- Maccioni, R. Muñoz, P y Barbeito, L., The molecular bases of Alzheimers disease and other neurodegenerative disorders, *Arch. Med. Res.*, **32**, 367-381, 2001.
- Mattson, M. y Guo, Q., Cell and Molecular neurobiology of presenilins: a role for endoplasmatic reticulum in the pathogenesis of Alzheimer disease?, *J. Neurosci. Res.*, **50**, 505-513, 1997.
- Mattson, M. y Chan, S., Dysregulation of cellular calcium homeostasis in Alzheimer's disease: bad genes and bad habits, *J. Mol. Neurosci.*, **17**, 205-224, 2001.
- Mayeux, R. y Sano, M., Treatment of Alzheimer's disease, *N. Engl. J. Med.*, **341**, 1670-1679, 1999.
- McEwen, B., Estrogens effects on the brain: multiples sites and molecular mechanisms, *J. Appl. Physiol.*, **91**, 2785-2801, 2001.
- McNeil, C., *Alzheimer's Disease. Unraveling the mystery.* National Institute on Aging. National Institutes of Health, USA, 1995, p. 10.
- Millner, M. Monjan, A. y Buckholtz, N., Estrogen replacement therapy for the potential treatment or prevention of Alzheimer's disease, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **949**, 223-234, 2001.
- Mossman, B. y Behl C., The antioxidant neuroprotective effects of estrogens and phenolic compounds are independent from their estrogenic properties, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **96**, 8867-8872, 1999.
- Mungarro-Menchaca, X. Ferrera, P. Morán, J. y Arias, C., \downarrow -Amyloid peptide induces ultrastructural changes in synaptosomes and potentiates mitochondrial dysfunction in the presence of ryanodine, *J. Neurosci. Res.* **68**, 89-96, 2002.
- Ruben, G. C. Ciardelli, T. L. Grundke-Iqbal, y Iqbal, K., Alzheimer disease hyperphosphorylated tau aggregates hydrophobic, *Synapse*, **27**, 208-229, 1997.
- Sánchez, C., Díaz-Nido, J y Avila, J., Phosphorylation of microtubule-associated protein 2 (MAP2) and its relevance for the regulation of the neuronal cytoskeleton function, *Prog. Neurobiol.*, **61**, 133-168, 2000.
- Schneider, L. Farlow, M. y Pogoda, J., Potential role for estrogen replacement in the treatment of Alzheimer's dementia, *Am. J. Med.*, **103**, 46S-50S, 1997.
- Walsh, D. Klyubin, I. Fadeeva, J. Cullen, W. Anwyl, R. Wolfe, M. Rowan, M. Selkoe, D. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo, *Nature*, **416**, 535-539, 2002.
- Weaver, C. Park-Chung M. Gibbs, T. y Farb, D. \downarrow -estradiol protects against NMDA-induced excitotoxicity by direct inhibition of NMDA receptors, *Brain Res.*, **761**, 338-341, 1997.
- Xu, H. Gouras, G. Greenfield, J. Vicent, B. Naslund, J. Mazzarelli, L. Fried, G. Jovanovic, J. Seeger, M. Relkin, N. Liao, F. Checler, F. Buxbaum, J. Chait, B. Thinakaran, G. Sisodia, S. Wang, R. Greengard, P. y Gandy, S., Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer \downarrow -amyloid peptide, *Nat. Med.*, **4**, 447-451, 1998.
- Yu, C. Kim, S. Ikeuchi, T. Xu, H. Gasparini, L. Wang, R. Sisodia, S., Characterization of a presenilin-mediated amyloid precursor protein in carboxyl-terminal fragment gamma. Evidence for distinct mechanisms involved in gamma-secretase processing of the APP and Notch 1 transmembrane domains, *J. Biol. Chem.*, **276**, 43756-43760, 2001.