

Claudia Lisseth Aguilar Salinas, Emiliano González Vilchis y Laura Virginia Adalid Peralta

El Alzheimer y la agregación de proteínas tóxicas en las neuronas

El Alzheimer es una enfermedad muy común causada por el desgaste neuronal debido a los depósitos de proteínas en el cerebro, principalmente la proteína β -amiloide y la proteína tau, las cuales son el principal blanco de los tratamientos actuales.

La dificultad de recordar y memorizar es parte del proceso de envejecimiento. Todos hemos olvidado algo, no acordarse de algún suceso es común; pero la falta de memoria puede llegar a ser un problema mayor y causar dificultades en las actividades cotidianas.

La enfermedad de Alzheimer es una forma común de demencia, relacionada con fallos de memoria, retrasos en el pensamiento y cambios en el comportamiento. Estos síntomas son causados por el envejecimiento neuronal excesivo, el cual es un proceso común cuando nos hacemos mayores. La enfermedad de Alzheimer no sólo está vinculada al proceso natural de envejecimiento, sino también a la acumulación de depósitos de proteínas que afectan el cerebro. Es importante reconocer las diferencias entre la pérdida normal de memoria y la enfermedad de Alzheimer.

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa, caracterizada por la degradación y muerte de las neuronas, en la cual el cerebro reduce su masa y su volumen; por consecuencia, pierde funciones de forma permanente. Esta enfermedad aparece con mayor frecuencia en personas mayores de 65 años, afectando a cerca de un 10 a 12% de la población. Se asocia a un deterioro progresivo de funciones cognitivas, como la memoria, la atención y orientación; además de que pueden presentarse cambios de personalidad, deterioro en el movimiento, entre otras funciones.

Como sucede con otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad Creutzfeldt-Jakob, Parkinson y Huntington, la causa puede estar asociada a una proteinopatía. Las proteinopatías son un grupo de enfermedades en las cuales algunas proteínas se vuelven estructuralmente anormales, provocando la formación de agregados de proteínas. Esto afecta la capacidad de las proteínas para funcionar, por lo que es importante conocer los mecanismos de agregación anormal proteica.



■ **¿Cómo se forman los agregados proteicos?**

■ Todos los pensamientos, sensaciones y memorias son el resultado de señales que pasan por células nerviosas del cerebro llamadas neuronas, las cuales se comunican constantemente entre sí, mediante la transmisión de impulsos nerviosos. Los impulsos nerviosos viajan por prolongaciones ramificadas de las neuronas llamadas axones y producen la liberación de sustancias químicas que cruzan pequeños espacios de las neuronas vecinas; a esto se le llama *sinapsis neuronal*.

La enfermedad de Alzheimer es una patología que afecta el cerebro, en la cual la corteza cerebral se encoge, especialmente en el hipocampo, área vital para la formación de nueva memoria. Además, se produce un agrandamiento de los ventrículos cerebrales, a través de los cuales fluye el líquido cefalorraquídeo. Este fenómeno resulta en una disminución del volumen cerebral y su consiguiente inflamación.

Sabemos que las proteínas son moléculas que el cuerpo necesita para funcionar de forma adecuada, debido a que tienen la habilidad de plegarse en sí mismas formando estructuras por todo el cuerpo y el cerebro. En la enfermedad de Alzheimer se presentan mutaciones que provocan un cambio en la estructura de las proteínas, afectando su plegamiento e interacción con otras proteínas, lo que conduce a

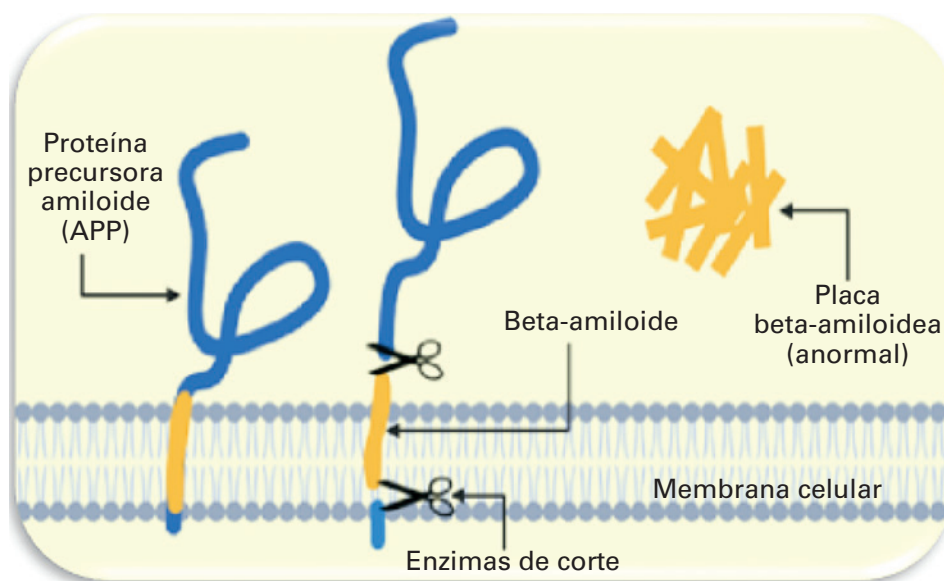
la formación de placas; estas placas son patológicas, ya que alteran su funcionamiento normal y causan enfermedades.

Aunque aún no se conoce por completo la causa de la enfermedad de Alzheimer, se ha observado la presencia de depósitos anormales de proteínas en diferentes áreas del cerebro de los pacientes. En primera instancia, estas placas se desarrollan en la corteza orbitofrontal y en el lóbulo temporal. Sin embargo, en etapas avanzadas de la enfermedad, también se forman en el hipocampo, la amígdala, el diencéfalo y los ganglios basales. Las principales proteínas involucradas son la proteína β -amiloide y la proteína tau, ambas presentes en el sistema nervioso.

■ **Proteína precursora β -amiloide**

■ La proteína precursora β -amiloide (APP) es una proteína presente principalmente en la sinapsis neuronal. Aunque su función no se ha determinado, se cree que participa en la regulación de la comunicación neuronal. La APP es conocida también por su papel en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Normalmente, en la membrana de las neuronas existen enzimas que crean un corte en la APP y porciones β -amiloide. En la enfermedad de Alzheimer, un cambio altera el procesamiento de la APP, lo que



■ **Figura 1.** Formación de la placa beta-amiloide a partir de la proteína precursora amiloide.

induce una producción excesiva del péptido β -amiloide, cuyas cadenas se pliegan de forma inadecuada, formando redes irregulares de fibras llamadas placas beta-amiloides fuera de las células nerviosas.

Estas placas de proteínas son insolubles e interfieren en el espacio sináptico, donde se produce la comunicación neuronal, impidiendo la transmisión de información; asimismo, las placas provocan una respuesta inflamatoria dañina para el cerebro, conduciendo a la muerte neuronal.

Además, estudios recientes señalan que las placas β -amiloides activan una cascada de señales que resultan en la hiperfosforilación de la proteína tau. En la hiperfosforilación existe un desequilibrio entre dos enzimas, las fosfatasas, que ayudan a eliminar los grupos fosfato (PO_4^{3-}) de las moléculas, y las quinasas que, por el contrario, adicionan un grupo fosfato (PO_4^{3-}) y fosforilan a la molécula. Este desequilibrio provoca que la molécula se fosforee en múltiples sitios y pierda sus propiedades.

Para explicarlo mediante una analogía, piensa en las placas β -amiloides como un puente que mantiene unidos los pilares de una estructura. En condiciones normales, las enzimas fosfatasas son como los obreros que reparan el puente, eliminando el exceso de peso (fosfato) y manteniendo su integridad. Sin embargo, cuando las placas β -amiloides activan las quinasas,

éstas se comportan como vándalos que arrojan más y más peso (fosfato) al puente. Este desequilibrio hace que el puente se sobrecargue con fosfatos, debilitándolo y perdiendo su capacidad de soportar la carga, lo que, eventualmente, lleva al colapso.

■ Proteína tau

■ La proteína tau se encuentra en abundancia en el sistema nervioso, específicamente en los axones de las neuronas. Todas las células, incluyendo las neuronas, tienen una estructura de soporte llamado citoesqueleto, el cual es una red de filamentos que da forma a la célula, soporta su membrana plasmática, organiza sus estructuras internas e interviene en el transporte, movilidad y división celular. El citoesqueleto está formado por tres tipos de proteínas: microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios. La proteína tau es la encargada de unir los microtúbulos de las neuronas; además, se asocia a otra proteína que conforma a los microtúbulos, llamada tubulina; la unión de la proteína tau y la tubulina estabiliza el citoesqueleto de las neuronas.

Normalmente, la proteína tau experimenta diferentes modificaciones para regular su actividad; uno de estos procesos es la fosforilación. A la proteína tau se adiciona un grupo fosfato (PO_4^3) para que los

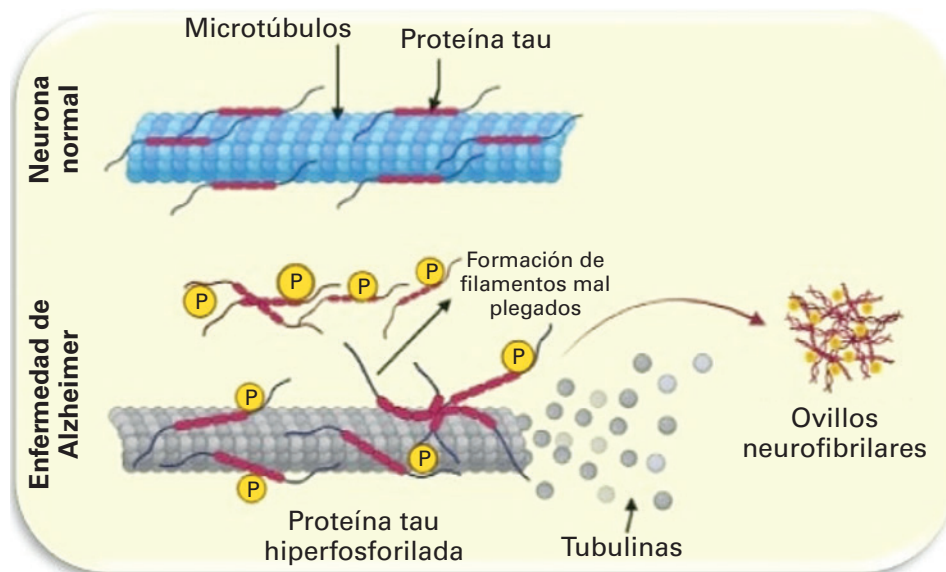


Figura 2. En la enfermedad de Alzheimer la proteína tau anormal forma ovillos neurofibrilares.

microtúbulos se degraden a tubulinas, proceso que se revierte removiendo el grupo fosfato de la molécula, formándose nuevamente los microtúbulos del citoesqueleto.

En los casos de Alzheimer se produce una hiperfosforilación, resultado de un desequilibrio, lo que causa que la proteína tau pierda sus propiedades; la hiperfosforilación impide que la tubulina se vuelva a agrupar en microtúbulos y esto provoca que tau se pliegue formando agregados de proteína, llamados ovillos neurofibrilares. El conjunto de ovillos causa que los axones se encojan, produciendo la desaparición de comunicación neuronal.

También la proteína tau pasa por un proceso llamado ubiquitinación, en el cual la proteína ubiquitina se une a proteínas que deben ser degradadas y las elimina. En esta patología, la ubiquitinación se encuentra alterada y las proteínas dañadas no se eliminan; por lo que, si hay un fallo en la proteína tau, ésta no se degrada y forma ovillos neurofibrilares.

Una analogía que podría ayudar a entender este proceso es la siguiente: imagina que la proteína tau es una encargada del tráfico celular que coloca señales o “banderines” (hiperfosforilaciones) en las autopistas de microtúbulos para regular el flujo. En el Alzheimer, la proteína tau se sale de control, colocando demasiados banderines y causando embotellamientos, conocidos como ovillos neurofibrilares, que interrumpen la comunicación entre las células. Además, la función de eliminar desechos celulares, mediada por una marca que indica que hay basura (ubiquitinación), se ve comprometida, lo que resulta en una acumulación de materiales dañados que agravan la disfunción celu-

lar. En esta desordenada red de tráfico celular, la función cerebral se ve gravemente afectada.

Asimismo, las células de la microglía son un tipo celular del sistema nervioso que participa en la respuesta inmune del cerebro, células que se activan con la proteína tau. Por lo tanto, cuando la proteína tau se encuentra en cantidades elevadas, la microglía libera sustancias proinflamatorias que producen efectos neurotóxicos, matando directamente las neuronas.

Las células de la microglía podrían compararse con los bomberos de la ciudad, listas para responder a cualquier emergencia que amenace la salud neuronal. Cuando la proteína tau, como una señal de alarma, indica un peligro potencial debido a su elevada presencia, las células de la microglía se activan. Sin embargo, en lugar de apagar el fuego de la enfermedad, estas células, como bomberos descontrolados, liberan sustancias proinflamatorias que, en lugar de extinguir el fuego, alimentan las llamas de la neurotoxicidad, provocando la muerte directa de las neuronas. Este desafortunado giro de acontecimientos ilustra cómo, a veces, los esfuerzos por proteger pueden contribuir involuntariamente al daño.

Es importante remarcar que la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad multifactorial, por lo que la alteración de estas proteínas es sólo una pieza para descubrir la causa, ya que existen muchos factores involucrados.

■ ■ ■ ¿Cómo atacan los nuevos fármacos al Alzheimer?

■ En los últimos años, los investigadores han progresado en el diagnóstico y prevención de la enfermedad de Alzheimer. Actualmente, los esfuerzos para prevenir este padecimiento se centran en dos de sus aspectos principales: las placas de proteínas beta-amiloides y los ovillos de las proteínas tau, con el objetivo de desarrollar tratamientos que puedan retrasar o prevenir significativamente la enfermedad.

Las estrategias de los fármacos actuales están dirigidas a:

A) *Bloquear la producción de la proteína beta-amiloi- de.* Su función es reducir la cantidad de β -amiloi- de que se forma en el cerebro y prevenir las placas.



La investigación de estos fármacos se ha centrado en la regulación de las enzimas encargadas de cortar la APP; es decir, en inhibidores de la β -secretasa y la γ -secretasa.

Los inhibidores actúan uniéndose a la enzima y evitando que la APP sea cortada, reduciendo así la producción de amiloide. El problema está en que, al igual que otras enzimas, además de su función con la APP, están implicadas también en la regulación de otras proteínas esenciales para el organismo, por lo que impedir su actividad es perjudicial para el individuo.

Los investigadores han estado evaluando la eficacia de los fármacos usando ratones manipulados de modo que esté ausente el gen β -secretasa. Los ratones, al carecer de β -secretasa, manifiestan problemas para mantener el calor corporal, en las retinas y muerte neuronal. Además, se han probado fármacos como el Semagacestat, un inhibidor de la γ -secretasa, que si bien se había visto que disminuía los niveles de proteína beta-amiloide en la sangre y el líquido cefalorraquídeo en los seres humanos, estudios posteriores mostraron que no disminuía la progresión de la enfermedad. Además, se asoció al empeoramiento de la razón y la capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. Por lo que,

lamentablemente, aún se observan fuertes efectos secundarios. Se espera poder utilizar moduladores enzimáticos seleccionados, que inhiban las enzimas y modifiquen la regulación de la APP, pero que no alteren otros mecanismos de señalización.

B) *Prevenir la toxicidad.* Un medicamento llamado Saracatinib es actualmente un tratamiento potencial para la enfermedad de Alzheimer. Este fármaco ha sido estudiado como tratamiento contra el cáncer debido a que puede bloquear eficazmente la enzima llamada proteína quinasa, que desempeña un papel importante en la invasión y diseminación de los tumores. Dado que no se demostró que sea lo suficientemente eficaz para los pacientes con cáncer, se descartó el fármaco contra esta enfermedad.

El Saracatinib, al ser inhibidor de la quinasa Fyn, puede interferir con la vía que conduce a la formación de placas β -amiloides insolubles; por lo tanto, se continúa estudiando para combatir el Alzheimer. Se han realizado estudios en ratones que presentaban síntomas parecidos a la enfermedad de Alzheimer y se administró Saracatinib como tratamiento; los ratones experimentaron una recuperación parcial de memoria. Actualmente, siguen en curso los ensayos en humanos con Alzheimer con Saracatinib como posible tratamiento.

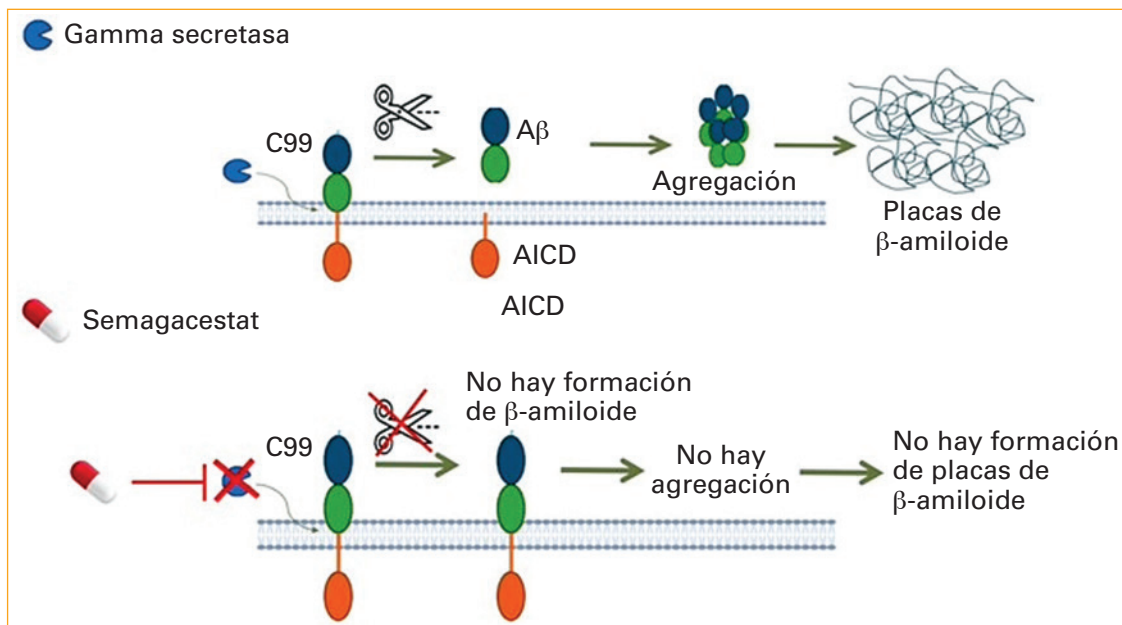


Figura 3. El Semagacestat es un inhibidor de la gamma-secretasa y reduce la formación de placas β -amiloides.

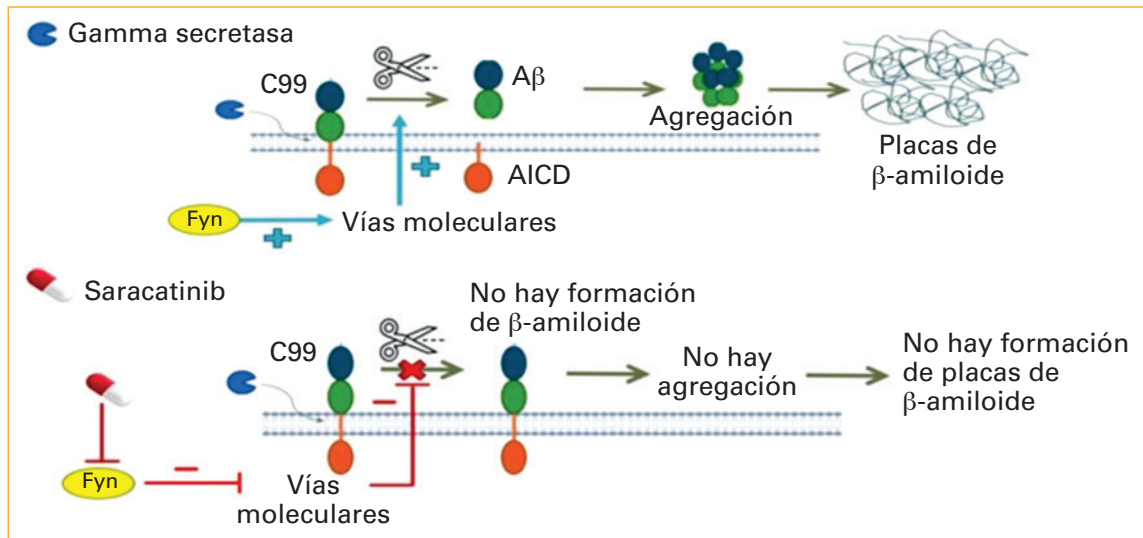


Figura 4. El Saracatinib disminuye la formación de placas beta-amiloides insolubles.

C) *Reclutar al sistema inmune.* Medicamentos como los anticuerpos monoclonales imitan a los anticuerpos que el cuerpo produce naturalmente, como parte de la respuesta a los invasores extraños. El mecanismo de acción de los anticuerpos en la enfermedad es evitar la acumulación de placas beta-amiloides y ayudar a eliminarlas del cerebro. El Aducanumab es el primer fármaco aprobado en Estados Unidos que ataca y elimina los depósitos de placas amiloides en el cerebro, pero su precio ronda los 40 000 euros. Otros fármacos, como el Lecanemab, otro anticuerpo monoclonal, han mostrado altos niveles de agotamiento de la placa beta y una reducción constante del deterioro clínico en varios criterios de valoración.

D) *Reducir la inflamación.* Los investigadores están estudiando formas de tratar el proceso inflamatorio que ocurre en la enfermedad de Alzheimer. El medicamento Leukine está actualmente bajo investigación. El Leukine es un estimulante de colonias de granulocitos de macrófagos derivado de levadura (GM-CSF); ésta es una proteína que se produce en algunos casos de artritis reumatoide. Se ha observado que las personas con artritis reumatoide a menudo no padecen la enfermedad de Alzheimer; por lo tanto, se estudió la versión artificial de Leukine (Sargramostim).

El Sargramostim aumenta el flujo sanguíneo y es un factor estimulante de granulocitos y macrófagos,

que son componentes clave del sistema inmunológico para combatir las infecciones al digerir organismos extraños. Este fármaco estimula las células inmunológicas, las cuales “comen” las proteínas dañadas, y puede retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad. Después de la administración de Sargramostim en ratones, se observó que redujo los depósitos de amiloides en ratones y se revirtieron las fallas de memoria.

Conclusiones

En resumen, los avances científicos en la comprensión de los mecanismos de las proteínas anormales en la enfermedad de Alzheimer ofrecen una promesa esperanzadora para comprender y potencialmente combatir esta enfermedad neurológica. Aunque los tratamientos actuales pueden proporcionar alivio temporal de los síntomas, aún no contamos con medicamentos que alteren significativamente el curso de la enfermedad. La tardía administración de fármacos podría ser un factor limitante, ya que el daño cerebral puede ser irreversible en etapas avanzadas.

La naturaleza multifactorial de la enfermedad de Alzheimer destaca la importancia de abordar los factores de riesgo modificables a través de hábitos de vida saludables.

Factores de riesgo

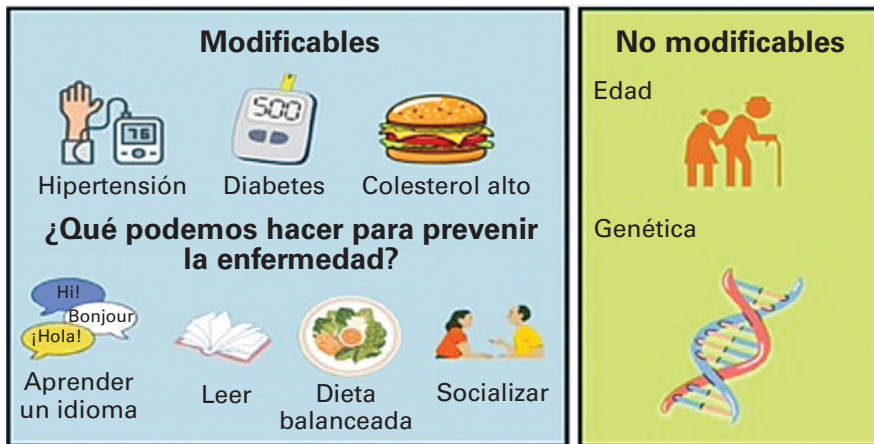


Figura 5. Factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer.

- **Estimular el cerebro:** leer, aprender un idioma, hacer crucigramas o cálculos matemáticos ayuda a mantener la mente activa y evitar el deterioro del cerebro.
- **Realizar actividad física:** mantenerse activo generalmente ayuda a reducir la aparición de demencia.
- **Alimentación balanceada:** una dieta equilibrada tiene un efecto positivo ya que ayuda a combatir el estrés oxidativo, mientras que el consumo excesivo de alcohol y el tabaquismo son perjudiciales para el cerebro.
- **Mantenerse en contacto:** socializar y relacionarse con otras personas mantiene nuestro cerebro activo y despierto.

Porque lo que es bueno para el corazón, es bueno para el cerebro, debemos evitar factores de riesgo

como la diabetes, el tabaquismo y el colesterol. Una dieta equilibrada y el ejercicio son fundamentales para mantenernos mentalmente activos. Y, sobre todo, hay que recordar que todos los cambios comienzan en la mente.

Claudia Lisseth Aguilar Salinas

Química Farmacobiología de la UNAM.
claudialissethaguilar@hotmail.com

Emiliano González Vilchis

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
emiliano.gonzalez@facmed.unam.mx

Laura Virginia Adalid Peralta

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
adalid.laura@yahoo.com

Referencias específicas

- Cox, D., C. Raeburn, X. Sui y D. M. Hatters (2020), "Protein aggregation in cell biology: An aggregomics perspective of health and disease", *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 99:40-54. Disponible en: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29753879/>>, consultado el 25 de mayo de 2024.
- Domínguez, L. (2016), "Proteínas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer" [video], CIMAT. Disponible en: <<https://www.youtube.com/watch?v=rdxSiS-9sq0>>, consultado el 25 de mayo de 2024.

- Folch, J., M. Ettcheto, D. Petrov, S. Abad, I. Pedrós, M. Marin, J. Olloquequi y A. Camins (2018), "Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide", *Neurología*, 33(1):47-58. Disponible en: <<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.012>>, consultado el 25 de mayo de 2024.
- Rodríguez-Leyva, Ildelfonso, Ana Laura Calderón-Garcidueñas y María E. Jiménez-Capdeville (2015), "Plegamiento anormal de proteínas y neurodegeneración", *Revista Mexicana de Neurociencia*, 16(1):51-72.