

Etiología proteica de la enfermedad de Alzheimer

Miriam García Hernández. Clara Ortegón Salas.

Licenciatura en Bioquímica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense de Madrid
miriamghm@hotmail.com

María Jesús Oset Gasque

Facultad de Farmacia
mjoset@farm.ucm.es

Resumen: En la Enfermedad de Alzheimer (EA), determinadas mutaciones alteran el procesamiento de la proteína precursora del amiloide (APP) conduciendo a una producción excesiva del β -amiloide ($A\beta$), que se agrega en fibrillas insolubles. Se desencadena así una respuesta local inflamatoria que, con el tiempo, los subsiguientes cambios bioquímicos y el estrés oxidativo conducen a la muerte neuronal y al desarrollo de placas neuríticas. La hiperfosforilación de la proteína tau constituye el paso clave para la formación de los ovillos neurofibrilares responsables de la demencia por interrupción de la transducción sináptica. Este trabajo se centra en las consecuencias de estas dos alteraciones y su relevancia en el mecanismo global de la Enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: β -amiloide. Proteína tau. Secretasas. Presenilinas. Priones.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se considera que la prevalencia de la Enfermedad del Alzheimer (EA) es del 8% en personas mayores de 65 años y que llega al 30 % en las mayores de 90 ⁽¹⁾. Se trata de un trastorno neurodegenerativo progresivo que ocasiona pérdida neuronal irreversible y demencia. Existen dos variedades, la EA esporádica o de aparición tardía y la familiar o de aparición temprana.

La etiología de la EA se desconoce, si bien se considera una enfermedad de causa multifactorial y compleja. La característica anatomopatológica que describe el síndrome es la acumulación masiva de filamentos insolubles que tienen una conformación β plegada y definen dos tipos principales de lesiones: las placas neuríticas o seniles y los ovillos neurofibrilares.

La importancia del dominio intracelular de la proteína precursora del amiloide (AICD) había sido subestimada hasta hace unos años, pero recientemente está siendo objeto de intensa investigación dada su función como factor de transcripción.

MATERIAL Y MÉTODOS

En base a tesis y artículos de investigación de actualidad se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre las mutaciones responsables de las alteraciones proteicas en la Enfermedad de Alzheimer, analizando su interrelación y su papel desencadenante de la patología.

Si bien muchos estudios dan por cierta la teoría de la cascada del A β , que le considera responsable del resto de alteraciones, investigaciones recientes inciden en el papel de factores que se consideraban secundarios hasta el momento.

RESULTADOS

Placas neuríticas o seniles

Para funcionar, la proteína precursora del A β (APP) tiene que ser procesada después de ser sintetizada⁽²⁾.

La APP se procesa normalmente de forma secuencial por distintas proteasas, denominadas α , β y γ secretasas. Estas tres actividades enzimáticas distinguen las dos vías principales para su procesamiento: la “vía α o no amiloidogénica” y la “vía β o amiloidogénica”.

- **Vía no amiloidogénica o vía α**

Se denomina así porque no conduce a la formación de depósitos de A β . Al ser una proteína transmembrana, el procesamiento proteolítico de la APP tiene lugar principalmente en la membrana plasmática. Esta vía comienza con la acción de la α -secretasa, la cual realiza un corte en la parte extracelular de la APP a nivel del aminoácido 687. Este corte libera casi todo ese extremo extracelular de la APP, el cual es soluble y se denomina sAPP α (la s es de soluble).

El segundo evento proteolítico es común a ambas vías y es llevado a cabo por la enzima γ -secretasa, la cual procesa el fragmento que queda anclado en la membrana a la altura de los aminoácidos 712, 714 o 715, liberando el péptido p83, el cual es soluble y no parece tener una función importante.

Los fragmentos liberados por la actividad α -secretasa no son patogénicos. Pero hay otra vía de procesamiento de la APP menos común, aunque también fisiológica, en la que es la β -secretasa la encargada de realizar el primer corte.

- **B. Vía amiloidogénica o vía β**

La β -secretasa realiza el corte en la APP en una secuencia de aminoácidos anterior a la que corta la α -secretasa, concretamente a nivel del aminoácido 671, liberando de esta forma una porción extracelular 16 aminoácidos más corta que la sAPP α , llamada sAPP β (también soluble).

La γ -secretasa procesa el fragmento que queda anclado en la membrana a la altura de los aminoácidos 712, 714 o 715, liberando un péptido de 40, 42 o 43 aminoácidos. Ese péptido es el β -amiloide (A β), el cual es insoluble y forma agregados, siendo el componente mayoritario de las placas neuríticas.

Respecto al dominio intracelular de la APP (AICD), sigue siendo una incógnita si corresponde a un producto alternativo biológicamente inerte del procesamiento de la proteína o si esconde su propia función. Numerosos estudios indican que AICD podría translocarse al núcleo y controlar, a nivel transcripcional, la expresión de una serie de proteínas que participan en varias funciones, incluyendo el control de la muerte celular y la degradación del A β ⁽³⁾.

Mutaciones

Las mutaciones afectan al procesamiento de la APP y causan la sobreproducción de fragmentos amiloides largos con respecto a los cortos.

- Existen al menos 7 mutaciones en el gen de la APP, en el cromosoma 21, que se localizan cerca de los sitios reconocidos por las α , β y γ secretasas, alterando sus puntos de corte.
- Mutaciones en presenilina 1 (cromosoma 14q) y presenilina 2 (cromosoma 1), las proteínas transmembrana que constituyen el principal componente catalítico del complejo enzimático de la γ -secretasa.

Según estudios recientes, la sustitución de Ala por Thr en 673 (A673T) proporciona protección frente a la Enfermedad de Alzheimer. Debido a su situación en la posición 2 del A β , muy próxima al sitio de corte por la β -secretasa, actuaría impidiendo la escisión ⁽⁴⁾.

Ovillos neurofibrilares

Los ovillos neurofibrilares (ONFs) están compuestos por los filamentos helicoidales apareados (FHA) y estos a su vez por la proteína tau. Tau normalmente se

une a otra proteína intracelular, la tubulina, participando en la formación y estabilización de los microtúbulos, los cuales están vinculados con el transporte intracelular y el mantenimiento de la estructura de la célula.

Tau es una proteína altamente soluble, organizada en varias regiones. Posee una región aminoacídica, la cual se proyecta hacia el espacio extracelular permitiendo su interacción con otros elementos del citoesqueleto diferentes a tubulina. La región central rica en prolinas, contiene una gran cantidad de residuos susceptibles a la acción de quinasas. El extremo carboxilo terminal es altamente básico y es donde se localizan los dominios repetidos a través de los cuales se lleva a cabo la interacción con los microtúbulos.

Los FHA están compuestos por agregados de tau que, a diferencia de la tau normal, está hiperfosforilada. Esta fosforilación anormal se da esencialmente en residuos Ser/Thr seguidos de Pro. Tales fosforilaciones son catalizadas por dos proteínas quinasas: el sistema CDK5/p35 y la GSK3 β (glucógeno sintasa quinasa 3). Se ha demostrado que la forma hiperfosforilada no tiene capacidad de promover la formación de microtúbulos, ni de estabilizar aquellos previamente formados. Es más, la tau anormalmente fosforilada actúa como semilla para la agregación de tau y la destrucción del citoesqueleto. Todo esto lleva irrefutablemente a la muerte neuronal. Una vez que tau se ha hiperfosforilado y se acumula en las neuronas es sustrato de reacciones de glicosilación y forma agregados que constituirán los centros de nucleación para la formación de los FHA.

A diferencia de la β -APP y presenilinas, no parece haber una relación genética entre tau y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Las mutaciones encontradas en el gen de tau causan otro tipo de demencias conocidas como "tauopatías". En los cerebros de estos pacientes se desarrollan ovillos similares a las observadas en pacientes con Alzheimer, pero no presentan depósitos de amiloide. Este hecho evidencia que la proteína tau por sí misma es capaz de causar demencia y neurodegeneración.

DISCUSIÓN

Todas las enfermedades neurodegenerativas amiloides están asociadas con diferentes proteínas que, al igual que el $A\beta$ y la proteína tau en la EA, adquieren una conformación fibrilar.

Aunque esas distintas proteínas difieren en la secuencia y en la estructura tridimensional, sus fibrillas comparten propiedades comunes. Están constituidas por distintas clases de dominios en cremallera estérica. Dicha organización proteica es también común a las proteínas priónicas, lo que llevó a pensar que el β -amiloide tuviera propiedades parecidas a los priones, es decir, que las placas neuríticas

indujeran más agregados de proteínas. Investigaciones recientes han demostrado este hecho, si bien queda por esclarecer que el Alzheimer pueda transmitirse de manera infecciosa al igual que enfermedades priónicas como el síndrome de Creutzfeldt-Jakob.

CONCLUSIÓN

La complejidad de la enfermedad de Alzheimer y su naturaleza multifactorial impiden aceptar un mecanismo único que englobe todos los factores implicados en su etiología y sintomatología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nussbaum J.M., Seward M.E., Bloom G.S., Alzheimer disease: a tale of two prions. *Landes Bioscience* 2012 Dec; 6:5, 1–6.
2. Masters C.L., Selkoe D.J., Biochemistry of Amyloid β -Protein and Amyloid Deposits in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2012 Feb; 2:a006262.
3. Pardossi-Piquard R., Checler F., The physiology of the β -amyloid precursor protein intracellular domain AICD. *Journal of Neurochemistry* 2012; 120: 109-124.
4. Jonsson T., Atwal J. K., Steinberg S., Snaedal J., Jonsson P. V., Bjornsson S. et al, A mutation in *APP* protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 2012 Aug; 488: 96-99.

BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

Young E., Corrupted Proteins Spread Disease. *The Scientist Magazine*, 2012 Jun; 6 (26).

Bazzocchini, V.S., Mecanismos etiopatogénicos, fisiopatológicos y moleculares de la Enfermedad de Alzheimer. *Revista Bioanálisis* 2008 Dic; 24. Disponible en: http://www.revistabioanálisis.com/ejemplares/ejemplar/notas/index.php?id_edicion=24&id_nota=291. Acceso 20 de febrero de 2013.

Recibido: 7 noviembre 2013.

Aceptado: 24 febrero 2014.