

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

MARCAS NEUROPATHOLÓGICAS, PROCESAMIENTO Y ELIMINACIÓN APP

Luisa Álvarez Fondevila- (luisa.alvarez@e-campus.uab.cat)

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

INTRODUCCIÓN

Es un trastorno neurodegenerativo, caracterizado por un inicio insidioso y curso lentamente progresivo. Se manifiesta a través de problemas de memoria y a medida que avanza implica otras funciones cognitivas y otros aspectos de la persona como la conducta o la personalidad.

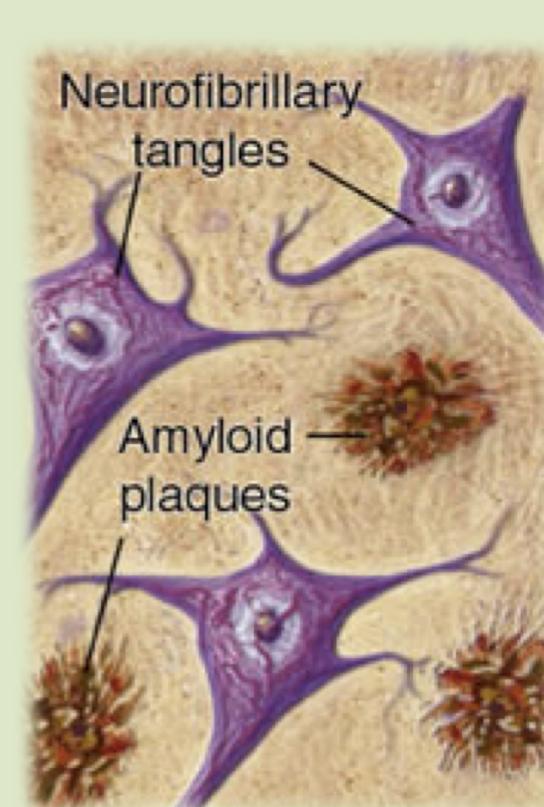
CLASIFICACIÓN

- Según la edad de comienzo
 - Presenil o de inicio precoz (antes de los 65 años)
 - Senil o de inicio tardío (después de los 65 años)
- Según antecedentes familiares
 - Familiar (presencia de antecedentes)
 - Esporádico (ausencia de antecedentes)

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico definitivo solo puede hacerse tras observar síntomas clínicos de demencia. Postmortem se pueden identificar principalmente dos marcas neuropatológicas en cerebros de pacientes afectados:

- Placas seniles (SPs)
- Ovillos neurofibrilares (NFTs)



GENES IMPLICADOS EN ALZHEIMER

APOE

Alelo E4 de la apolipoproteína E (cromosoma 19). No se trata de un gen causal de la enfermedad, pero si de un factor de riesgo genético importante.

PROTEINA PRECURSORA AMILOIDE

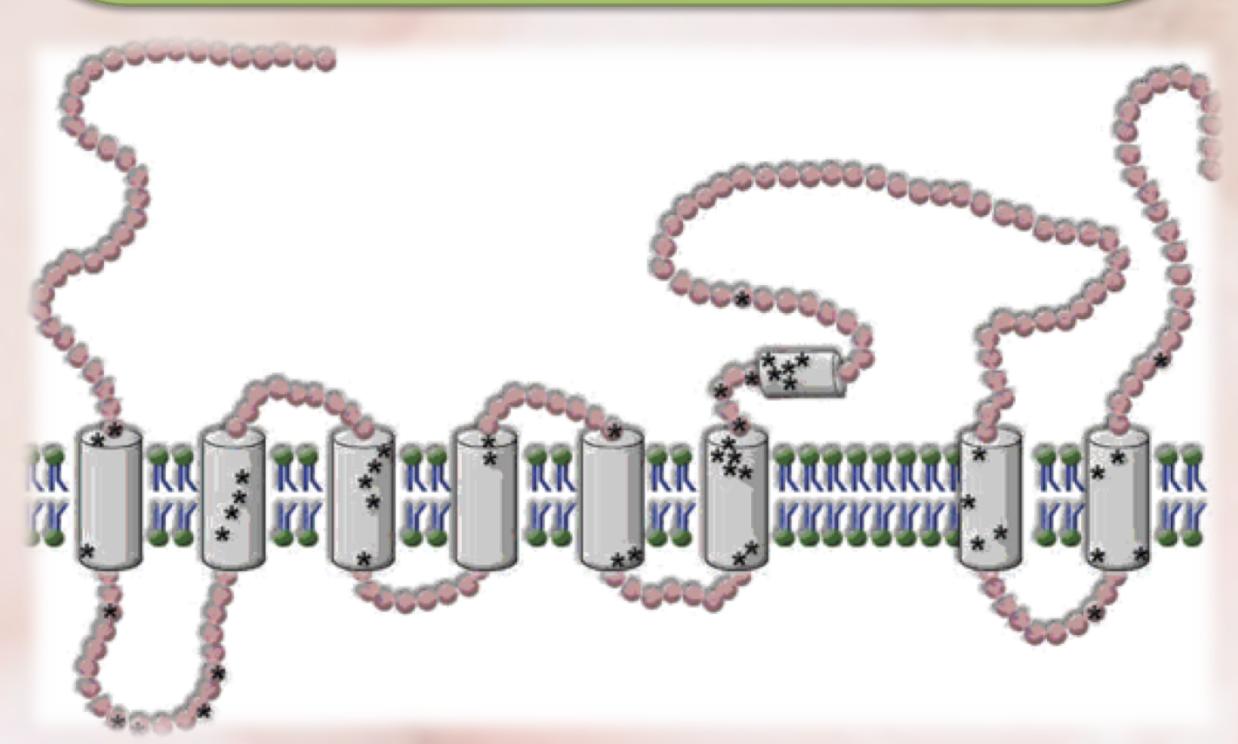
Precursora del péptido β -amiloide, situada en el cromosoma 21. Es una glicoproteína que atraviesa una sola vez la membrana.

PRESENILINAS 1 Y 2

Proteínas de membrana con actividad aspartil-proteasa, codificadas por dos cromosomas diferentes (14 y 1, respectivamente). Se localizan en el cuerpo de las neuronas y las dendritas, excluyendo los axones.

PRESENILINA 1

Codificada por el cromosoma 14. Consta de 8 segmentos transmembrana y otra región asociada a ella pero sin atravesarla. Forma parte del complejo γ -secretasa, implicado en el procesamiento de APP.



MARCAS NEUROPATHOLÓGICAS

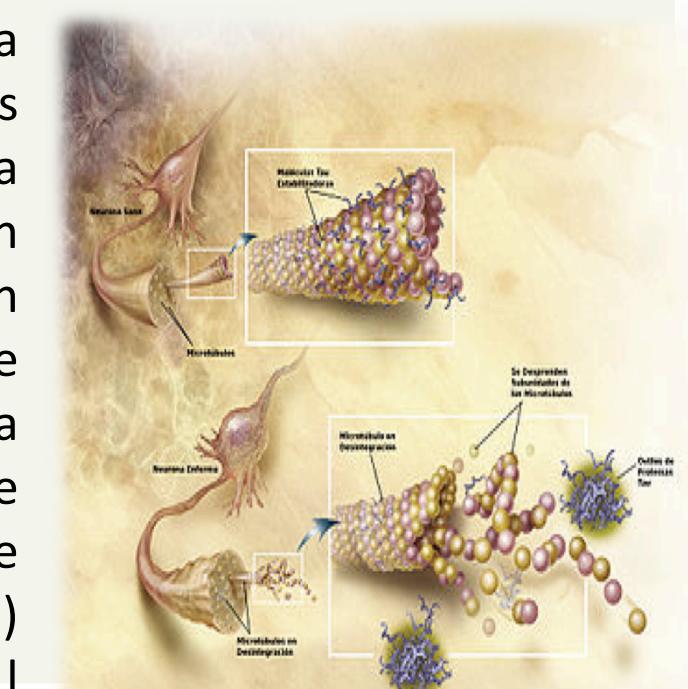
PLACAS SENILES (SPs)

CICLO DE APP

PROCESAMIENTO DE APP

OVILLOS NEUROFIBRILARES (NFTs)

La llamada proteína TAU facilita la polimerización de la tubulina permitiendo la formación de los microtúbulos. La agregación de esta proteína en fibrillas por fosforilación irreversible impide su función normal. Como consecuencia se produce una alteración en la estructura de los microtúbulos que junto con el empaquetamiento de TAU (ovillos neurofibrilares) provocan afectaciones en el mecanismo de transporte neuronal.



PROCESO NO AMILOIDOGÉNICO

La α -secretasa proteoliza a APP liberando un fragmento soluble al espacio extracelular llamado α -APP. A continuación, la γ -secretasa corta el fragmento que queda en la membrana liberando un fragmento citoplasmático (AICD) y otro extracelular (p3).

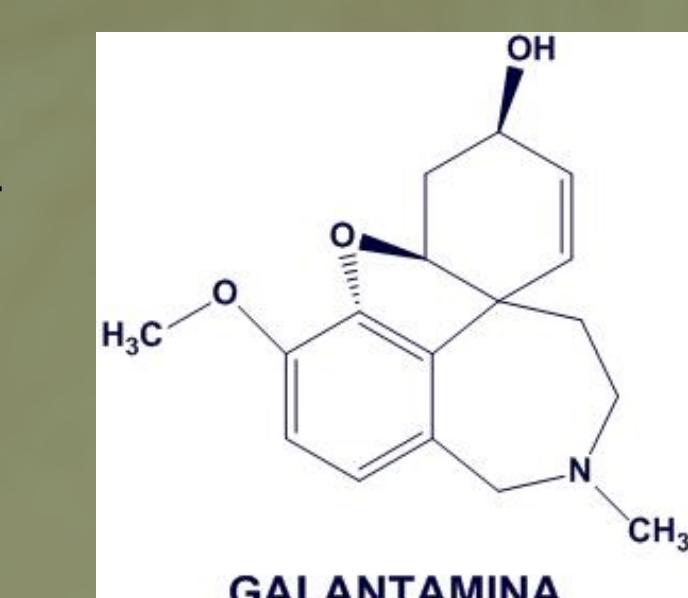
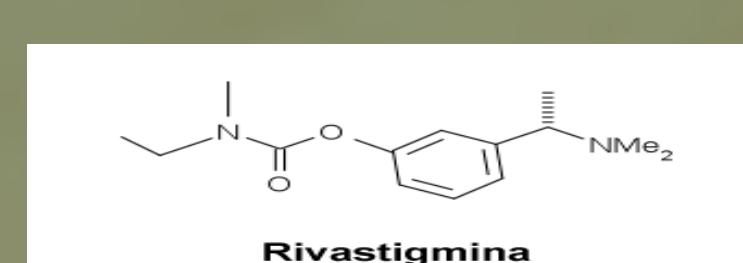
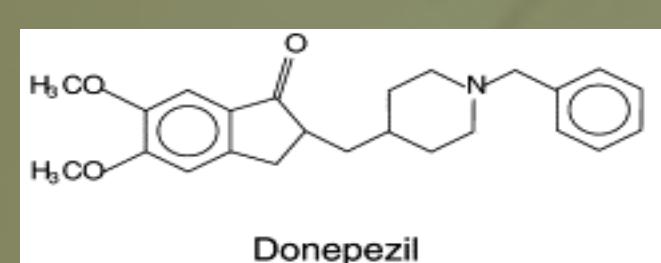
PROCESO AMILOIDOGÉNICO

La β -secretasa (BACE1) corta a APP liberando el fragmento extracelular β -APP (soluble), más corto que en el proceso no amiloidogénico. El extremo C-terminal es proteolizado ahora por el complejo γ -secretasa generando el péptido tóxico $\text{A}\beta$ 42 y un fragmento citoplasmático (AICD) idéntico al del otro proceso. Tras este proceso amiloidogénico, la acumulación del péptido $\text{A}\beta$ 42 de solubilidad limitada formará autoagregados, que constituyen las fibrillas de las placas seniles (SPs).

DEGRADACIÓN DEL PÉPTIDO $\text{A}\beta$

- El péptido β -amiloide ($\text{A}\beta$) está sujeto a degradación proteolítica por diversas peptidasas y proteinasas, conocidas colectivamente como proteasas degradantes de $\text{A}\beta$ ($\text{A}\beta$ DPs). Existe una gran cantidad de estas entre las cuales están la neprilisina (NEP), la cathepsina D o BACE1 que además de ser la principal proteasa implicada en la actividad β -secretasa es también capaz de degradar el péptido $\text{A}\beta$.
- La clusterina o apolipoproteína J, es una glicoproteína multifuncional encargada de la eliminación de $\text{A}\beta$. Esta molécula es capaz de unir al péptido y así prevenir la formación de las fibrillas, además para prevenir una inflamación excesiva, la clusterina es capaz de reducir la apoptosis y el estrés oxidativo.

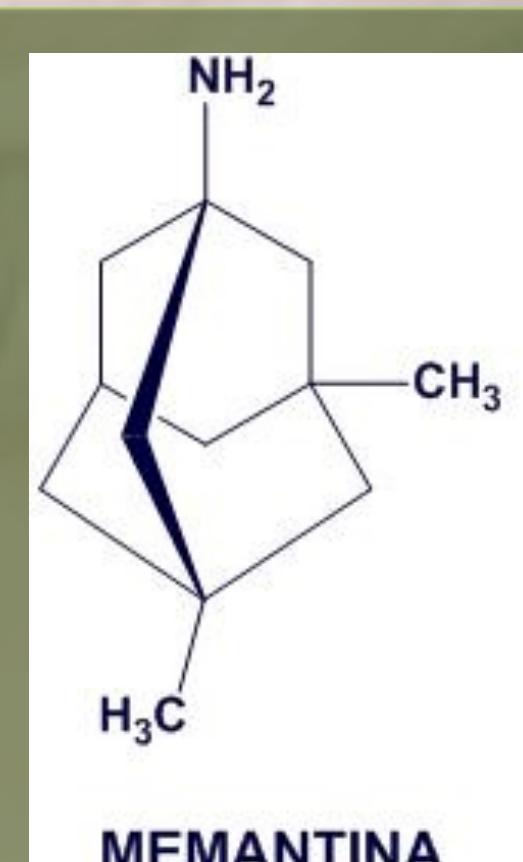
Uno de los tratamientos actuales contra el Alzheimer son los **anticolinesterásicos** (AChEi) como el donepezilo, la rivastigmina o la galantamina. Esta clase de medicamentos inhiben la degradación de la acetilcolina a nivel del espacio sináptico permitiendo una mayor disponibilidad de esta.



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL

La memantina pertenece al grupo de los tratamientos **glutamatérgicos**. Son antagonistas de los receptores NMDA involucrados en mecanismos de aprendizaje y memoria.

Todos estos tratamientos no son una cura ni detienen la progresión de la enfermedad



CONCLUSIONES

- El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa y una de las principales causas de muerte entre las personas mayores.
- La importancia de la APP en Alzheimer se debe a la toxicidad del péptido $\text{A}\beta$. Aunque este aspecto también es explicado por otros aspectos patológicos como los ovillos neurofibrilares, la inflamación o el daño oxidativo.
- Actualmente no existe cura para esta enfermedad aunque una práctica habitual de deporte y una alimentación sana pueden ayudar a prevenirla.

REFERENCIAS

1. Michael S. Wolfe; (2010) Structure, Mechanism and Inhibition of γ -Secretase and Presenilin-Like Proteases.
2. Colin L.Masters, Denis J.Selkoe; (2012) Biochemistry of amyloid beta protein and amyloid deposits in Alzheimer disease.
3. Saido T, Leisring MA. (2012) Proteolytic degradation of amyloid Beta-protein.
4. Williamson J, Goldman J, Marder K. (2009) Genetic aspects of Alzheimer disease. Neurologist.
5. O'Brien RJ, Wong PC. (2011) Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. Annu Rev Neurosci.