

Enfermedad de Alzheimer:

Características generales y la cascada amiloide como desencadenante de la patología

Lázaro González, Raquel
4.º curso de Ciencias Biomédicas, Universitat Autònoma de Barcelona

UAB

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa y es la causa de demencia más frecuente en personas de avanzada edad. Además, se estima que la prevalencia aumente de manera significativa durante los próximos años, por lo que es muy importante que se conozca toda la información posible sobre esta enfermedad, como los síntomas, los factores de riesgo, y la causa molecular. De esta manera se favorecerá la investigación de mejores métodos para detectar la EA en personas antes de que empiecen a desarrollarse los síntomas, y la investigación de fármacos capaces de frenar o evitar el desarrollo de la enfermedad.

Objetivos

- Describir las características principales de la EA: prevalencia, edad de aparición, factores de riesgo, y sintomatología.
- Explicar la histopatología de la EA y la hipótesis de la cascada amiloide como posible causa molecular.
- Exponer los diversos tratamientos actuales para atrasar el progreso de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y explicar los tratamientos de la EA que se están estudiando para el futuro.

Metodología

Búsqueda de revisiones y artículos en PubMed y ScienceDirect:

- Términos utilizados para la búsqueda: "alzheimer's disease" combinado con "amyloid plaques", "amyloid cascade hypothesis", "tau", "acetylcholine", "treatment", y otras combinaciones similares.
- Principalmente revisiones publicadas en los últimos 5 años.

Consulta en páginas web de asociaciones de Alzheimer de España y de otros países: Confederación Española de Alzheimer (CEAFA), Asociación AFA Alzheimer, Alzheimer's Association, y otras.

Características generales

44 Millones de personas en todo el mundo

A partir de 65 años

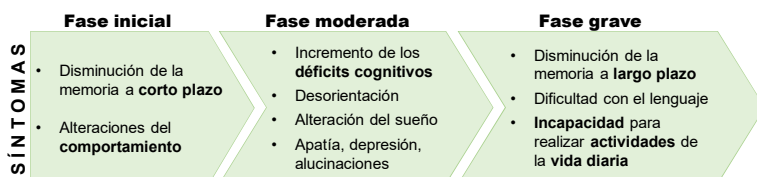
EA esporádica. Favorecida por la suma de varios factores de riesgo.

Antes de 65 años

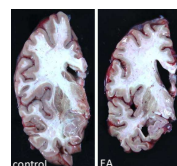
EA familiar.
Mutaciones en genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2*.

5%
95%

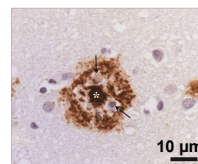
- Edad
- APOE $\epsilon 4$
- Enfermedades cardiovasculares
- Inflamación sistémica
- Daño cerebral por traumatismo
- Depresión



Histopatología



Atrofia cerebral en un cerebro de un paciente de EA, debido a la pérdida de sinapsis y a la degeneración de las neuronas. Imagen extraída de (1).



Tinción inmunohistoquímica de una **placa amiloide** en un cerebro afectado de EA.
Asterisco: centro de la placa amiloide.
Flechas: macrófagos.
Imagen extraída de (2).



Tinción inmunohistoquímica de un **ovillo neurofibrilar** en un cerebro afectado de EA.
Flecha gruesa: cuerpo de la neurona.
Flecha delgada: dendrita apical de la neurona.
Imagen extraída de (2).

Hipótesis de la cascada amiloide

Placas amiloides

- Agregados del péptido **A β 42**, que se forma cuando la proteína APP es escindida por la **β -secretasa** y la **γ -secretasa**.
- Cuando la producción del péptido A β 42 es superior a su eliminación, se agrega desencadenando los demás eventos, y finalmente, la neurodegeneración.

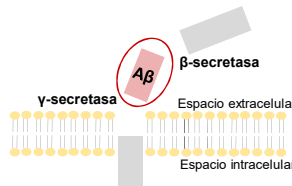
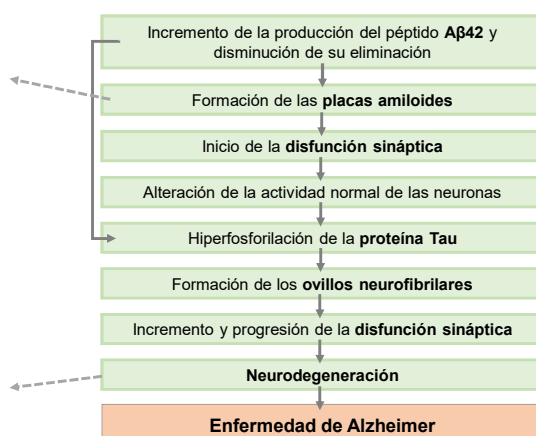


Figura 1. Representación de la acción de la β -secretasa y la γ -secretasa sobre la proteína APP, formando el péptido A β .

Neurodegeneración

- Neuronas **colinérgicas** en primer lugar, aunque más adelante también degeneran otras neuronas.
- Los déficits de la acetilcolina es lo que acabará provocando los síntomas de la EA.



Ovillos neurofibrilares

- Agregados de proteína **Tau hiperfosforilada**, que se desune de los microtúbulos de los axones y dendritas neuronales causando su despolimerización.
- El péptido A β 42 puede provocar la hiperfosforilación de la proteína Tau mediante la proteína quinasa GSK-3.

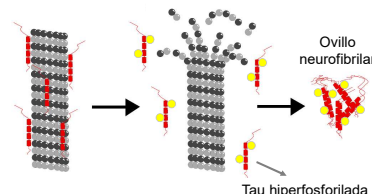


Figura 2. Desestabilización de los microtúbulos a causa de la hiperfosforilación de la proteína Tau, que acaba formando un ovillo neurofibrilar. Figura adaptada de (3).

Tratamiento

Fármacos **actuales**: Únicamente **sintomáticos**, no frenan la progresión de la EA.

Fármacos **en desarrollo**: Intentan **frenar la progresión de la EA**. Para ello, se están estudiando diversas estrategias:

- Inhibición γ -secretasa
- Inhibición β -secretasa
- Anticuerpos contra el péptido A β
- Inhibición hiperfosforilación de la proteína Tau
- Inhibición agregación de la proteína Tau
- Estabilización de los microtúbulos

Ninguno de estos fármacos ha superado la fase 3 en ensayos clínicos.

Conclusiones

- Hay mucha información sobre las características generales de la EA y sobre la posible causa molecular.
- La cascada amiloide está aceptada en cuanto al desencadenante de las lesiones histopatológicas en el cerebro afectado de la EA. Sin embargo, este proceso aun no se conoce con exactitud.
- El conocimiento de esta información en el futuro permitirá el desarrollo de nuevos fármacos eficaces para evitar o frenar el desarrollo de la EA.

Bibliografía

- (1) Spires-Jones, T.L., Hyman, B.T. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2014;82(4):756-771.
- (2) Calderon-Garcidueñas, A.L., Duyckaerts, C. Alzheimer disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:325-337.
- (3) Craddock, T., Tuszynski, J.A., Chopra, D. et al. The Zinc Dyshomeostasis Hypothesis of Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2012;7(3):1-16.