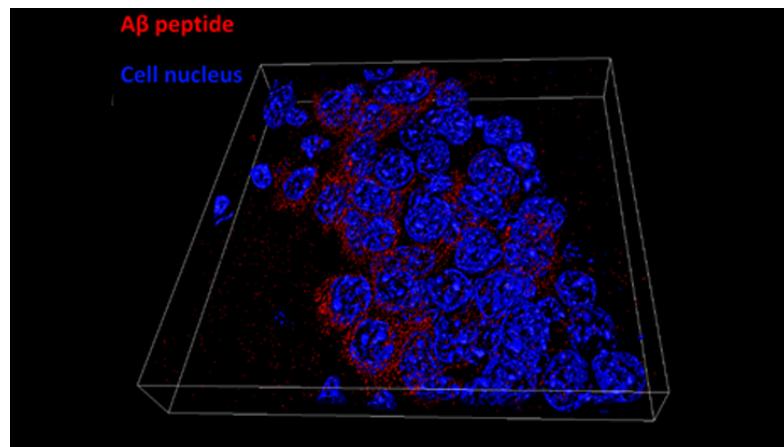


08/01/2018

La muerte neuronal en Alzheimer ocurre por la acumulación intraneuronal del péptido beta-amiloide



Investigadores del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, dirigidos por la Dra. Sandra Villegas, han determinado el tipo de neuronas afectadas en el cerebro de ratones modelo de la enfermedad de Alzheimer, y han encontrado una relación directa entre la acumulación intraneuronal del péptido beta-amiloide (A_β) y la supervivencia celular. Este estudio demuestra que el efecto deletéreo del péptido ocurre dentro de las neuronas, y no en el espacio extracelular como se pensaba hasta ahora.

A principios del siglo XX, el médico alemán Alois Alzheimer describió por primera vez el caso de una mujer de 50 años con pérdida de memoria, desorientación, alucinaciones y demencia. Cinco años más tarde, la autopsia reveló que la corteza cerebral estaba muy atrofiada y contenía unos depósitos extracelulares denominados posteriormente placas amiloides.

En los últimos años se ha podido determinar que la muerte neuronal característica de la enfermedad de Alzheimer (EA, AD en inglés) se debe a la toxicidad del principal componente de las placas amiloides, el péptido beta-amiloide (A_β), cuando se encuentra en forma soluble, y no a las placas amiloides per se. Por tanto, está bastante bien establecido el papel que juega el

péptido A β extracelular. No obstante, algunos autores hace ya tiempo que señalan que, dado que la enfermedad comienza mucho antes que la acumulación extracelular del péptido, y que el péptido ya se detecta en el interior de las neuronas en estadios tempranos, este A β intracelular debe ser el causante de la muerte neuronal.

El grupo de Investigación Consolidado de la Unidad de Biociencias del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UAB dirigido por la Dra. Sandra Villegas acaba de publicar un artículo en la revista *Journal of Alzheimer's Disease* en el que se caracterizan las poblaciones neuronales afectadas por el péptido A β , tanto en cuanto a la proporción de células que lo contienen como a la intensidad de la señal detectada por inmunofluorescencia, y se cuantifica su densidad celular.

El principal descubrimiento del trabajo es la existencia de una relación directa entre la cantidad de péptido A β intracelular y la muerte celular en las poblaciones neuronales afectadas. El estudio, realizado con el modelo de ratón 3xTg-AD en una etapa temprana de la enfermedad, muestra que las neuronas que contienen más péptido A β son las macroneuronas piramidales del núcleo de la amígdala basolateral; seguidas de las macroneuronas del núcleo fastigial del cerebelo, macroneuronas piramidales de las capas profundas de la corteza cerebral, macroneuronas del núcleo interpuesto del cerebelo, y, finalmente, la capa de células piramidales del Cornus Ammonis en el hipocampo. Así, la muerte celular comprende desde el 45% de las células de la amígdala hasta el 13% en el Cornus Ammonis del hipocampo.

Cabe destacar que todas estas poblaciones neuronales son glutamatérgicas, es decir, responden al neurotransmisor glutamato, que se encuentra desequilibrado en pacientes con Alzheimer. En el trabajo también se demuestra como este deterioro celular induce la presencia de los astrocitos, las células que dan soporte a las neuronas, y conlleva una conducta ansiosa y una pérdida de las funciones cognitivas en los animales. Esta descripción detallada del modelo 3xTg-AD facilita la comprensión de la enfermedad del Alzheimer y permite el estudio racional del efecto terapéutico de posibles fármacos en desarrollo.

Sandra Villegas

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Universidad Autónoma de Barcelona

sandra.villegas@uab.cat

Referencias

Gisela Esquerda-Canals, Joaquim Martí -Clua, Alejandro R. Roda and Sandra Villegas **An Intracellular Amyloid- β /A β PP Epitope Correlates with Neurodegeneration in those Neuronal Populations Early Involved in Alzheimer's Disease.** *Journal of Alzheimer's Disease*, 59 (2017) 1079–1096 DOI 10.3233/JAD-170218

[View low-bandwidth version](#)