

ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Por PILAR MAZZETTI*

RESUMEN

Se revisan las principales hipótesis fisiopatológicas en la Enfermedad de Alzheimer y sus repercusiones para precisar el diagnóstico, el pronóstico y la aproximación terapéutica. Son abordados el amiloide, la patología del citoesqueleto, la apolipoproteína E, la genética, la inflamación, las alteraciones de membrana, la muerte selectiva de neuronas colinérgicas y se intenta establecer un vínculo entre estos aspectos.

SUMMARY

The main physiopathological hypotheses in relation to Alzheimer's disease and their repercussion in relation to diagnosis, prognosis and treatment are reviewed. Amyloid, cytoskeleton, apolipoprotein E, genetics, inflammation, selective cholinergic neuronal death are discussed and a vinculation between these factors is proposed.

PALABRAS-CLAVE: Enfermedad de Alzheimer, demencia, amiloide, citoesqueleto, apolipoproteína E, genética, inflamación, neuronas colinérgicas.

KEY WORDS: Alzheimer's discase, dementia, amyloid, cytoskeleton, apolipoprotein E, genetics, inflammation, cholinergic neurons.

* Neuróloga Asistente, Departamento de Investigaciones, Unidad de Neurogenética, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima, Perú.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un modelo de muerte neuronal precoz que es ampliamente estudiada desde hace una década, a la luz de los progresos en biología molecular. Los hallazgos anátomo-patológicos que caracterizan a esta enfermedad son la pérdida neuronal, las placas seniles, la degeneración neurofibrilar, la angiopatía amiloide y los acúmulos neurofibrilares (ver figura 1). La aproximación a la causa de esta enfermedad tiene que partir de estos hallazgos. Vamos a discutir en especial los dos primeros y tratar de establecer una relación entre las posibles causas de la EA.

AMILOIDE

La proteína amiloide es uno de los constituyentes principales de la placa senil y se deposita además alrededor de los vasos sanguíneos en la EA. Esta proteína es parte de la proteína precursora de amiloide, APP. La APP es codificada por un solo gen localizado en el cromosoma 21 y tiene de 365 a 770 aminoácidos, según su ubicación, pudiendo obtenerse hasta 6 isoformas por seccionamiento alternativo. Es una proteína transmembranaria presente en diferentes tejidos, en la superficie de las células o en los lisosomas, y sólo 4 isoformas más largas se encuentran en el sistema nervioso y por consiguiente están en relación con la EA. Al interior de APP se encuentra la secuencia que corresponde al amiloide, una proteína de 42 aminoácidos, ubicada (ver figura 2) tanto en la porción membranaria como en la extracelular de la molécula de APP. En condiciones normales, el amiloide es cortado por una proteasa, nexina II, dando lugar a un fragmento liberado que no se deposita. Por otro lado, APP lisosomal es aparentemente seccionada de tal manera al interior

de los lisosomas, que la proteína amiloide se libera en forma íntegra, pudiendo dar lugar a depósito y explicando en parte el origen del amiloide propio del envejecimiento. Existiría entonces una ruta transmembranaria y otra lisosomal para la fragmentación de APP, siendo la segunda de ellas la que da origen al depósito de amiloide propio del envejecimiento. El depósito anormal de amiloide en la EA podría explicarse por mutaciones que inhiben a la proteasa (hasta el momento no demostradas), alteraciones en la membrana neuronal con un anclaje anormal del precursor y liberación del amiloide libre, desvío del metabolismo hacia la ruta lisosomal.

Por otro lado, la presencia de la proteína amiloide podría contribuir a la muerte neuronal presente en esta enfermedad, ya que cultivos de tejido neuronal acortan su supervivencia en presencia de amiloide en el medio. Revisiones extensas sobre amiloide en EA se pueden encontrar en Kosik¹ o Sisodia².

PATOLOGIA DEL CITOESQUELETO

El citoesqueleto parece ser especialmente vulnerable en la EA. Las inclusiones neurofibrilares en esta enfermedad están constituidas por acúmulos de filamentos helicoides apareados (FHA), ubicados en el cuerpo neuronal y en las prolongaciones. En esta primera ubicación reciben el nombre de acúmulos neurofibrilares y en las prolongaciones, neuritas distróficas si están relacionados con placas seniles.

Los microtúbulos en el sistema nervioso central contienen una variedad de proteínas asociadas indispensables para promover su ensamblaje y estabilidad. Tau y MAP-2 son las principales proteínas asociadas a los microtúbulos en el

sistema nervioso de los vertebrados³. Se ha demostrado en la EA que los FHA contienen formas modificadas de tau. No se encuentra una sobreproducción de esta proteína ya que los niveles de la misma no están incrementados, sino más bien una fosforilación anormal (ver figura 3). En la actualidad se desconoce si esta fosforilación anormal representa un evento causal en la formación de los FHA o es más bien una consecuencia de la inmovilización de tau en el cuerpo o prolongaciones⁴. Debido a que tau sirve para estabilizar los microtúbulos en las neuronas, la génesis de FHA como resultado de fosforilación anormal puede desestabilizarlos y determinar alteraciones en el transporte axonal, contribuyendo también a la disfunción neuronal y ulterior muerte.

El amiloide se puede relacionar con esta fosforilación anormal de tau y la ulterior formación de FHA, ya que éste tiene afinidad por tau e induce su fosforilación. Por otro lado, se ha encontrado evidencias de presencia de proteinkinasa C, enzima fosforiladora, en las placas seniles difusas, inmaduras y frecuentes al inicio de la enfermedad⁵. Esta enzima también podría ser responsable de la fosforilación anormal de los microtúbulos.

APOLIPOPROTEINA E

La apolipoproteína E es un transportador de colesterol excepcional pues se encuentra presente a nivel hepático y extrahepático, siendo sintetizada en el sistema nervioso central por los astrocitos. En este último su función es movilizar el colesterol para la reparación, génesis o modificación de las membranas neuronales. El gen de esta apolipoproteína se encuentra ubicado en el cromosoma 19 y tiene 3 alelos conocidos: e2, e3 y e4. La prevalen-

cia de este último en la población en general es de 0.14, mientras que en las personas afectadas de la EA es de 0.5, independientemente del origen racial, siendo STRITTMATTER el primero en describir esta asociación en 1993⁶. La presencia del alelo e4 incrementa el riesgo de desarrollar la EA, de iniciar más temprano la enfermedad y de tener mayor cantidad de placas seniles. Este efecto es dosis-dependiente, es decir, mucho mayor para aquellas personas que son homocigotas para e4 y algo menor para las heterocigotas. Por otro lado, e2 parece tener un efecto relativo de protección en el riesgo de inicio de la enfermedad. Apo e4 confiere entonces una susceptibilidad genética para la EA^{6,7}. Hasta el momento, los esfuerzos para demostrar esta asociación en otras formas de demencia como la asociada a alcoholismo, a Parkinson y aun la que se presenta en el síndrome de Down, han sido infructuosos⁸.

FACTORES GENÉTICOS

Uno de los factores de riesgo para la EA es la presencia de uno o más familiares con demencia. Se encuentra entre 10 y 15 % de antecedentes familiares de demencia tipo Alzheimer entre los pacientes con EA. Al analizar estas familias, se ha logrado determinar un patrón de transmisión autosómico dominante, que puede alcanzar penetrancia completa cuando los miembros viven hasta los 90 años. Como la EA es una enfermedad más frecuente en edades avanzadas de la vida, no siempre se logra ver a todos los miembros potencialmente afectados.

Otro antecedente relacionado con la genética es igualmente importante. En el síndrome de Down, la trisomía 21, las personas afectadas pueden presentar un deterioro de las funciones intelectuales

adquiridas a partir de los 25 años, que afecta hasta a un 50 % de los pacientes. En aquellos que llegan a vivir hasta los 50 años, este deterioro alcanza a un 90%. El estudio anatomopatológico del cerebro de estas personas muestra placas seniles y degeneración neurofibrilar semejantes a los de la EA.

Las formas familiares de la EA fueron analizadas a la luz de lo sabido en el síndrome de Down y el cromosoma 21 se transformó en un cromosoma candidato importante como causa de la EA. En un grupo de estas familias, con inicio precoz de la enfermedad (antes de los 65 años), ST. GEORGES-HYSLOP en 1987 demostró ligazón con marcadores del cromosoma 21. Al analizar la región del cromosoma 21 implicada, se encuentra que ésta contiene el gen que codifica para APP (ver figura 4) y hasta el momento se han encontrado en estas familias por lo menos 6 mutaciones al interior del gen. Estas mutaciones curiosamente se encuentran tanto al interior como por fuera de la proteína amiloide.

Otro grupo de familias de inicio temprano (por debajo de 65 años), se encuentra ligado a marcadores en el cromosoma 14 descritos desde 1992 por varios autores. Pese a ser el cromosoma ligado a un número importante de familias, se ha analizado al interior de la región candidata una serie de genes ya conocidos en los que no se ha encontrado patología. En el curso del presente año, SHERRINGTON¹⁰ identifica el gen S182, que codifica para un producto con entre 5 y 9 dominios transmembranarios, pero la estructura y función de esta proteína es aún desconocida (ver figura 5), evidencia preliminar sugiere que las mutaciones en este gen originarían una proteína amiloide más larga.

Un tercer grupo de familias con EA de inicio tardío se encuentra ligado al cromosoma 19 en la región donde se encuentra el gen que codifica para la apolipoproteína E descrita por PERICAK-VANCE, en 1991. Ya se ha discutido en acápite anteriores las implicancias de alelos de este gen como factor de riesgo para EA (ver figura 5). Finalmente, un grupo de familias de origen Volga Alemán se encuentran ligadas al cromosoma 1, que parece contener un isólogo del gen S182¹⁰.

Quedan aún familias no ligadas ni al cromosoma 21, ni al 14, al 19 o al 1, existiendo potencialmente otros loci candidatos. Las formas familiares de la EA son entonces un ejemplo de heterogeneidad genética, con probables mutaciones en diferentes localizaciones que dan el mismo cuadro clínico y anatomopatológico.

INFLAMACION

Desde 1987 se sabe que la microglía se encuentra activada en la EA, expresando en su superficie las citocinas IL-1beta, IL-6 y TNF alfa. La expresión de estas citocinas se encuentra en relación con activación de la microglía y con condición *antemortem*, como se ha demostrado en otras patologías como esclerosis en placas y encefalitis por VIH. Las células microgliales se encuentran en especial alrededor de las placas seniles. Aunque esta glía activa puede encontrarse en respuesta a daño neuronal previo, es tentador especular que puede participar en la formación del amiloide ya que se sabe que las interleukinas mencionadas inducen la precipitación del amiloide libre. Hay una proximidad física entre depósito de amiloide y glía activada, a mayor amiloide, mayor cantidad de células microgliales.

Sin embargo, la degeneración neuronal y la subsecuente activación de la microglía puede activar un mecanismo de retroalimentación positiva que lleva a mayor muerte neuronal y a depósito de amiloide (ver figura 6). Estos aspectos han sido revisados por DICKSON y Mc GEER en 1993.

PERDIDA NEURONAL

Al inicio de la EA hay una pérdida neuronal selectiva, que toca las neuronas colinérgicas que se encuentran ubicadas en el núcleo basal de Meynert y núcleos del septum y que se proyectan a la corteza cerebral e hipocampo¹⁶. Esta pérdida neuronal colinérgica se encuentra precedida de cambios en las prolongaciones que determinan precozmente una disminución de las sinapsis colinérgicas. Hay una correlación estrecha entre el grado de deterioro cognitivo y la pérdida neuronal. Se desconoce por qué la enfermedad afecta al inicio principalmente a las neuronas colinérgicas. RYLETT en 1994 revisa en especial la relación entre neuronas colinérgicas, envejecimiento y EA.

ALTERACIONES DE MEMBRANA

Alteraciones en la transducción de señales, como las que ocurren en el envejecimiento normal, son una hipótesis complementaria en la EA. Con el envejecimiento hay cambios en la afinidad de los receptores neuronales y el metabolismo de moléculas energéticas a nivel de la corteza cerebral. Muchos de estos cambios han sido también encontrados en los cerebros de personas con la EA, específicamente en relación con los receptores de acetilcolina y en las áreas implicadas en esta patología. Parece existir una inca-

pacidad de las proteínas G asociadas al receptor para alterar su estado de afinidad, alterándose así la transducción de señales en estas células. Estos hallazgos también están respaldados por las modificaciones encontradas en las membranas lipídicas provenientes de la corteza cerebral de estos pacientes, que son significativamente más delgadas. Esta modificación en el espesor de la membrana se correlaciona con una disminución del 30% de moléculas de colesterol y fosfolípidos. Las membranas neuronales alteradas implican una inadecuada función de los canales iónicos ubicados en ellas, afectándose las relaciones entre receptores y efectores, y con ello la transducción de señales. Por otro lado, estas membranas más delgadas dejan al descubierto partes habitualmente no expuestas de APP, probablemente exponiendo otros sitios de corte para las enzimas, con la posible liberación del amiloide íntegro. Aunque el amiloide finalmente se deposita en las estructuras ya mencionadas, previamente, al ser lipofílico, tiende a permanecer sobre la membrana, desestabilizándola y contribuyendo a la patología del funcionamiento de los canales unidos a ésta. Una muy reciente revisión sobre este tema ha sido publicada por ROTH el presente año.

CONCLUSION

La EA es una causa de demencia en la que convergen muerte neuronal, depósito del amiloide y degeneración del citoesqueleto. Las evidencias actuales orientan a una serie de factores que relacionados o independientemente pueden dar lugar a estos tres aspectos. Desconocemos aún la causa inicial de esta enfermedad, pero el amiloide se encuentra co-

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Hallazgos Anatomopatológicos

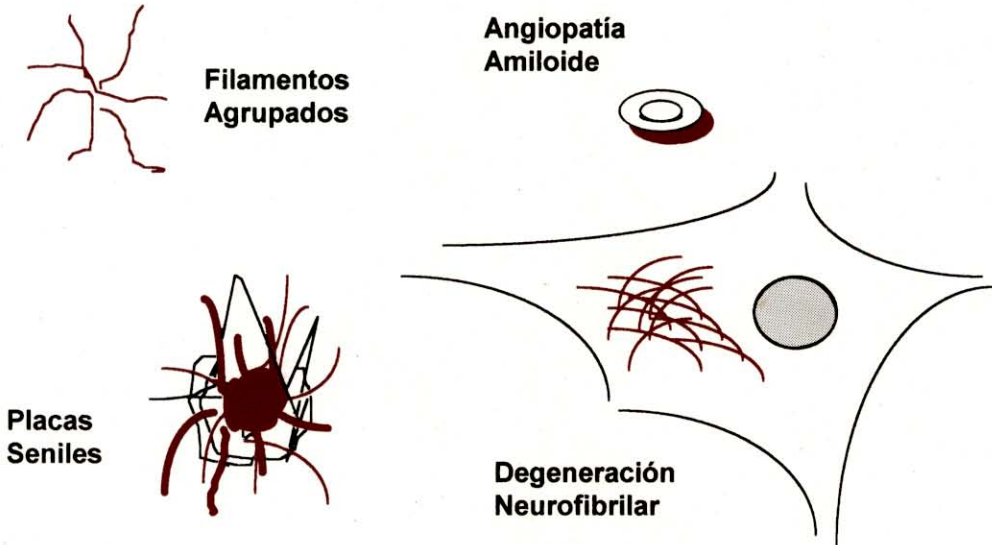


FIGURA 1. Hallazgos anatomopatológicos en la enfermedad de Alzheimer: acúmulos fibrilares, angiopatía amiloide, placas seniles, degeneración neurofibrilar.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Fragmentación de la Proteína Precursora de Amiloide (APP)

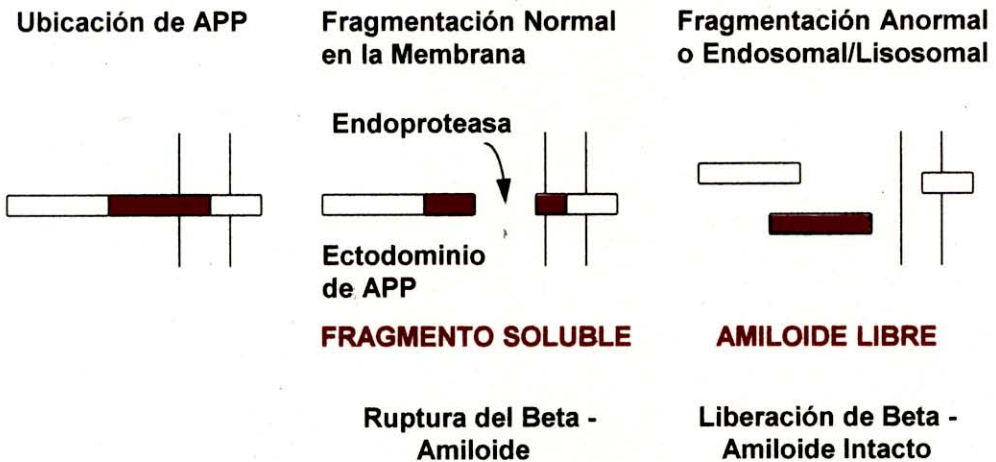


FIGURA 2. Proteína precursora del amiloide (APP) y el amiloide.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Formación de Filamentos Helicoides Apareados

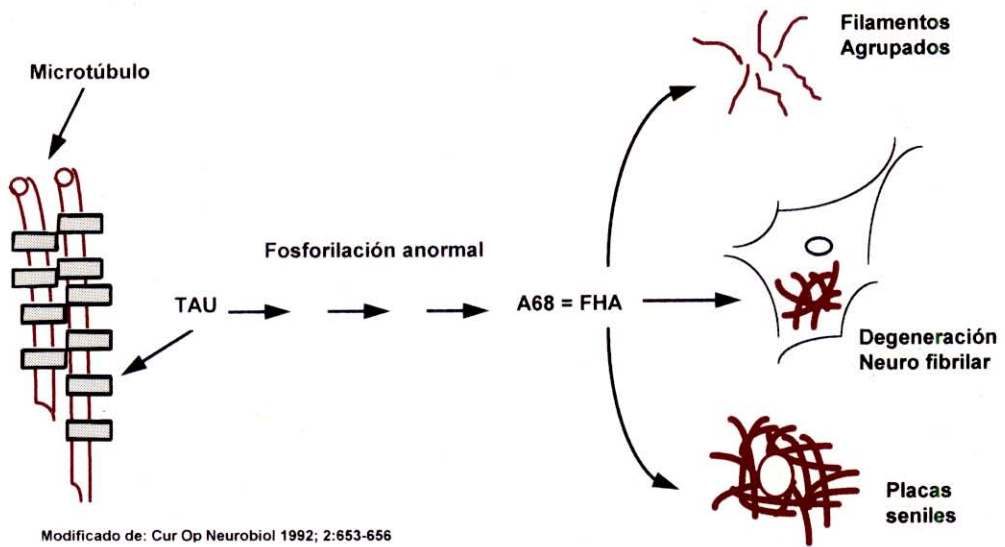


FIGURA 3. Microtúbulos y fosforilación anormal de TAU, producción de filamentos helicoides apareados (FHA) y degeneración neurofibrilar.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Cromosoma 21

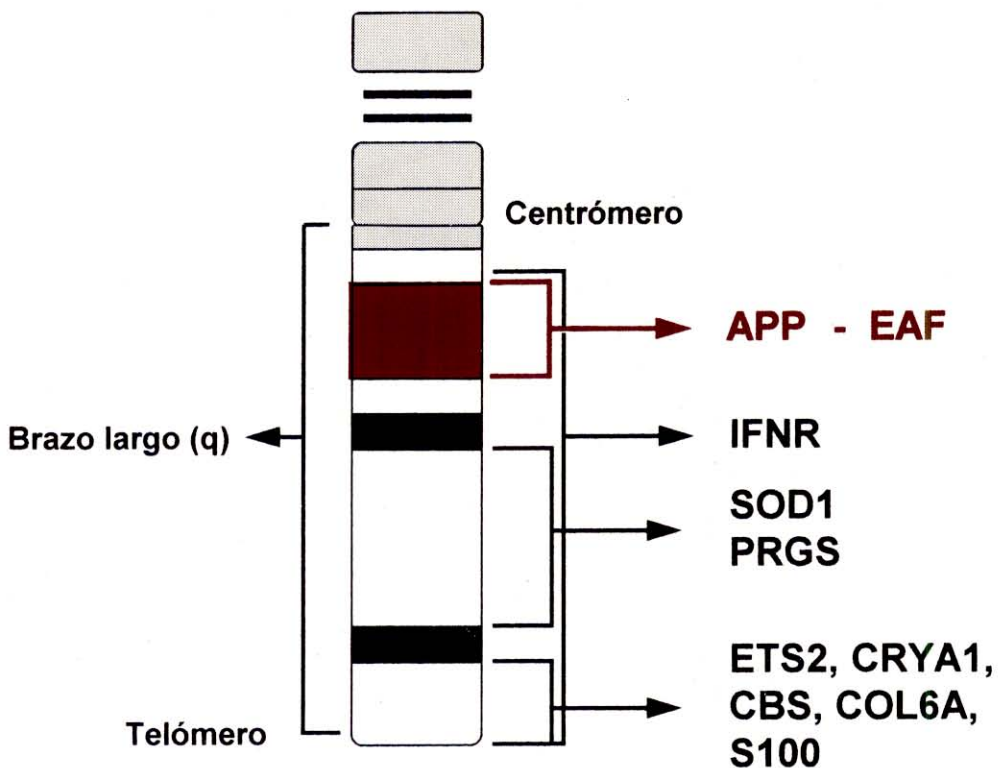


FIGURA 4. Cromosoma 21 y enfermedad de Alzheimer, región que contiene el gen de la proteína precursora del amiloide.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Otros Cromosomas

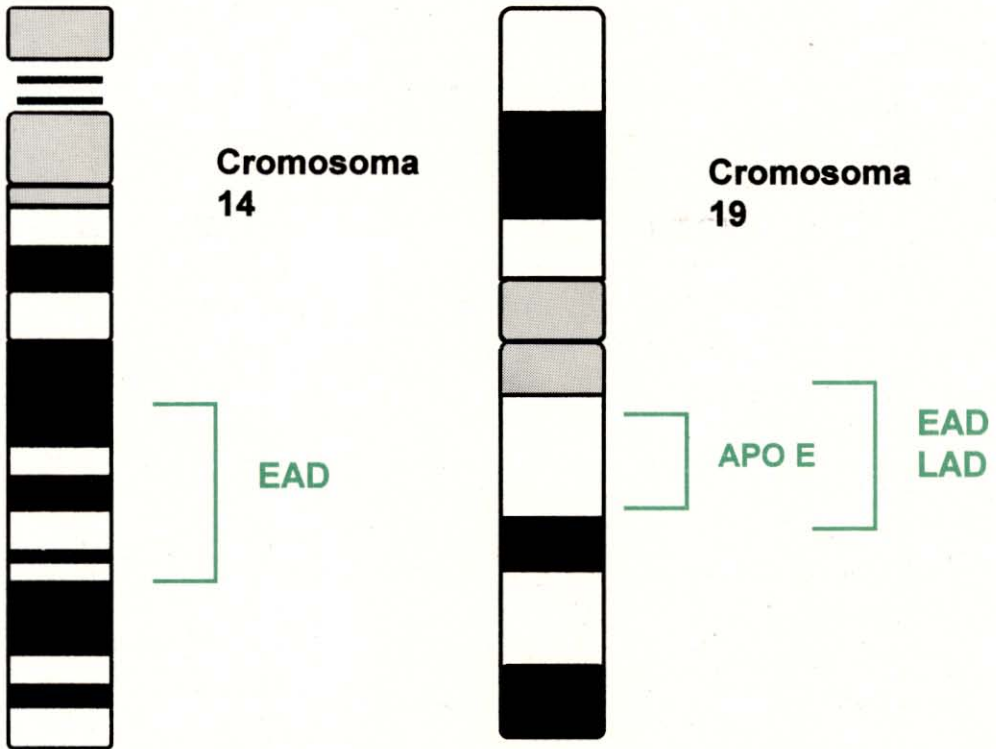
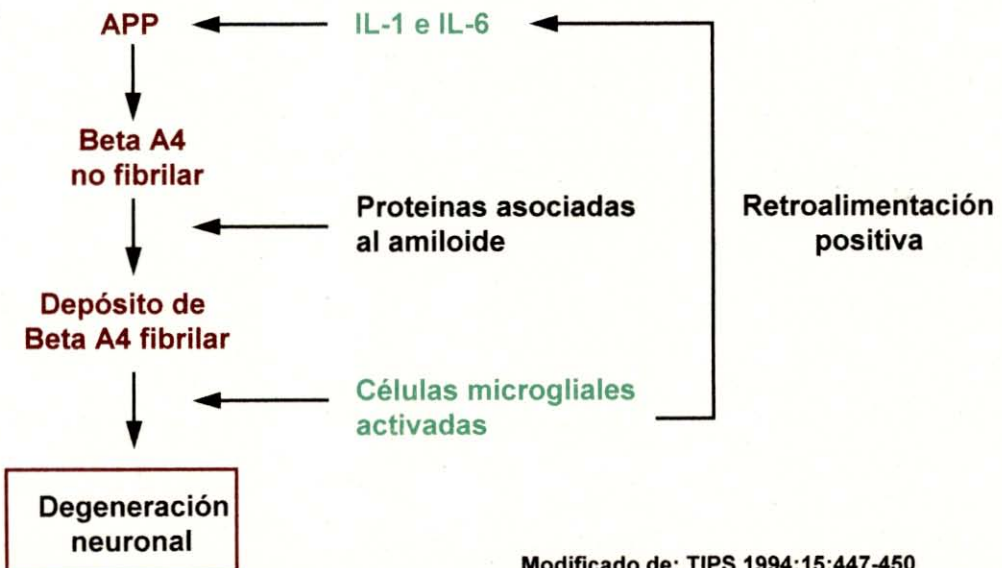


FIGURA 5. Cromosomas 14 y 19 con las regiones que contienen los genes anormales en formas familiares de enfermedad de Alzheimer.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

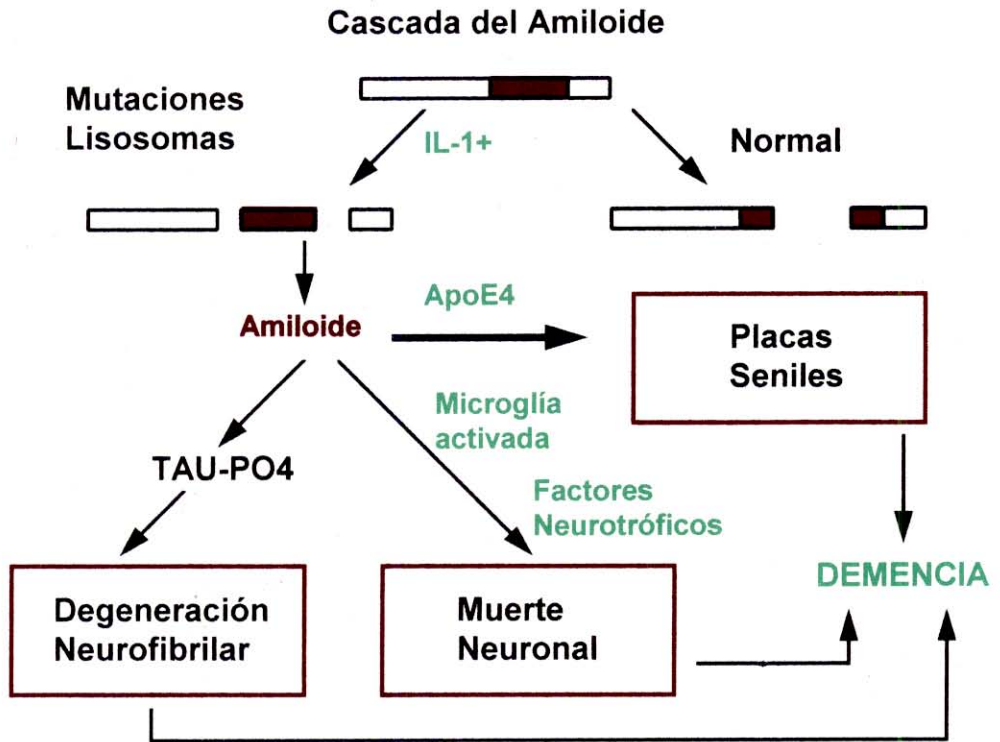
Mecanismos Inflamatorios



Modificado de: TIPS 1994;15:447-450

FIGURA 6. Factores inflamatorios en enfermedad de Alzheimer.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



Modificado de: Science 1992; 256: 184-186

FIGURA 7. La cascada del amiloide.

locado en una posición tal que puede establecer una interrelación entre los múltiples factores implicados y las tres consecuencias finales, sin restarle importancia a cada uno de ellos por separado (ver

figura 7). La EA es un reto para el estudio de la muerte neuronal precoz y el desenrañar sus orígenes será probablemente una culminación trascendental de esta década del cerebro.

RESUME

Les principales hypothèses fisiopathologiques de la maladie d'Alzheimer sont révisés, et ses répercussions pour préciser le diagnostique, le pronostique et l'approche au traitement. Il sont abordés la protéine amyloïde, la pathologie du cytosquelette, l'apolipoprotéine E, la génétique, l'inflammation, la pathologie membranaire, la mort sélective des neurones cholinergiques.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die wichtigen physiopathologischen Hypothesen der Alzheimer Krankheit un deren Nutz für die Diagnose, Prognose und Therapie untersucht. Der Verfasser beschreibt die Entzurlung, den selektiven Tod der cholinergische Neuronen und die Beziehung zwischen beiden.

BIBLIOGRAFIA

1. KOSIK, KS. (1992): "Alzheimer's disease: a cell biological perspective", *Science*; 256: 780-783. -
2. SISODIA, SS. & PRICE, DL. (1992): "Amyloidogenesis in Alzheimer's disease: basic biology and animal models". *Curr Op Neurobiol*; 2: 648-652. -
3. GOEDERT, M., CROWTHER, RA. & GARNER, CC. (1991): "Molecular characterization of microtubule-associated proteins tau and MAP2". *TINS*; 14: 193-199. -
4. LEE, VM-Y. & TROJANOWSKI, QT. (1992): "The disordered neuronal cytoskeleton in Alzheimer's disease". *Curr Op Neurobiol*; 2: 653-656. -
5. LOVESTONE, S., ANDERTON, B. (1992): "Cytoskeletal abnormalities in Alzheimer's disease". *Curr Op Neurol Neurosurg*; 5: 883-888. -
6. STRITTMATTER, WJ., SAUNDERS, AM. & SCHMECHEL, D. *et al.* (1993): "Apolipoprotein E: high avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late onset familial Alzheimer disease". *Proc Natl Acad Sci USA*; 90: 1977-1981. -
7. MARSTRE, G., OTTMAN, R., STERN, Y. *et al.* (1995): "Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: ethnic variation in genotypic risks". *Ann Neurol*; 37: 254-259. -
8. KOLLER, WC., GLATT, SL., HUBBLE, JP. *et al.* (1995): "Apolipoprotein E genotypes in Parkinson's disease with and without dementia". *Ann Neurol*; 37: 242-245. -
9. ST. GEORGE-HYSLOP, PH., TANZI, RE., POLINSKI, RI. *et al.* (1987): "The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21", *Science*; 235: 885-890. -
10. HARDY, J. & HUTTON, M. (1995): "Two new genes for Alzheimer's disease". *TINS* 18 (10): 436. -
11. PERICAK-VANCE, MA., BEBOUT, JL., GASKELL, PC. *et al.* (1991): "Linkage studies in familial Alzheimer's disease: evidence for chromosome 19 linkage", *Am J Hum Genet*; 48: 1034-1050. -
12. DICKINSON, DW., LEE, SC., MATTIACE, LA. *et al.* (1993): "Microglia and cytokines in neurological disease, with special reference to AIDS and Alzheimer's disease". *Glia* 7; 75-83. -
13. MC GEER, PL., KAWAMATA, T., WALKER, DG. *et al.* (1993): "Microglia in degenerative neurological disease". *Glia*; 7: 84-92. -
14. RYLETT, RJ. WILLIAMS, LR. (1994): "Role of neurotrophins in cholinergic-neurone function in the adult and aged CNS". *TINS*; 17: 486-490. -
15. ROTH, GS., JOSEPH, JA. & MASON, RP. (1995): "Membrane alterations as causes of impaired signal transduction in Alzheimer's disease and aging". *TINS*; 18 (5): 203-206. -
16. HOHMANN, C., ANTUONO, P. & COYLE, JT. (1988): "Basal forebrain cholinergic neurons and Alzheimer's disease". *En: Psychopharmacology of the aging nervous system*, Iversen LL, Iversen SD y Snyder SH, (eds.). Plenum Press, New York, NY. pp. 69-106.