Capítulo 5
Genética y mecanismos moleculares en la enfermedad de Alzheimer

F. VALDIVIESO

La de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa causante de demencia. Las características neuropatológicas principales de la enfermedad de Alzheimer son: acumulación de depósitos extracelulares denominados placas amiloides o seniles, cuyo principal componente es el amiloide β (A β), péptido de 40-42 aminoácidos que se genera por la ruptura de un conjunto de proteínas conocidas como proteínas precursoras del amiloide (APP); presencia de degeneraciones neurofibrilares en el interior de las neuronas, constituidas por la proteína del citosqueleto *tau* hiperfosforilada, y pérdida de neuronas, principalmente en hipocampo y neocórtex [1].

Las mutaciones en tres genes, APP [2] y presenilinas 1 y 2 (PS-1 y PS-2) [3-5] son responsables de algunos casos de enfermedad de Alzheimer hereditaria, que se suele presentar antes de los 60 años de edad, de manera autosómica dominante. La gran mayoría de los casos, sin embargo, son esporádicos o presentan limitada agregación familiar, y suelen ser de aparición tardía. El alelo ε4 del gen de la apolipoproteína E (apoE) está asociado con un incremento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer esporádica [6, 7]. Aunque parece que no sólo la forma, sino la concentración de la proteína apoE, es importante en la patogénesis de la enfermedad [8-11].

El mecanismo por el que las proteínas APP, PS-1, PS-2 y apoE están implicadas en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer no está claro. Sin embargo, la hipótesis dominante –amiloidocéntrica– establece que la formación y depósito del amiloide es el acontecimiento central y responsable último de la degeneración neuronal en la enfermedad de Alzheimer [12, 13]. Esta hipótesis se fundamenta en varias observaciones:

Primero, en algunas formas hereditarias de Alzheimer, hay mutaciones en el APP o en las presenilinas que dan lugar a la sobreproducción de A β. Segundo, el A β resulta neurotóxico cuando se aplica en el cerebro de mamíferos o se administra en cultivos de neuronas. Finalmente, el depósito de amiloide es el cambio neuropatológico detectado más precozmente en personas con mutaciones en la PS-1, pero que no han presentado aún síntomas de enfermedad de

Alzheimer. Los que se oponen a esta hipótesis arguyen que, aunque el depósito de A β es un hecho casi invariable en la patogénesis de Alzheimer, no es necesariamente la causa de la demencia. Éstos argumentan que existe una pobre correlación entre las concentraciones y distribución de las placas amiloides en el cerebro y varios parámetros de la enfermedad de Alzheimer, tales como grado de demencia, anomalías en el citoesqueleto y pérdida de neuronas [14].

Existen pruebas de que en los cerebros de enfermos con Alzheimer se produce pérdida de neuronas por muerte apoptótica [15-18]. También se ha observado que los cultivos de neuronas humanas tratadas con péptidos amiloides mueren por apoptosis [19, 20]. Pero, por otra parte, la inducción de apoptosis mediante diferentes estímulos en células neuronales produce A β [21-24] e hiperfosforilación de la proteína tau [25-27]. Mehmet [28] ha propuesto un modelo en el que la caspasa-3 corta el APP, produciendo A β, el cual, a su vez, activa caspasas para amplificar los efectos. La acumulación gradual de A β podría alcanzar niveles críticos, induciendo la muerte neuronal a través de un círculo vicioso de corte de APP, producción de A β y apoptosis dependiente de caspasa-12. Sin embargo, este modelo no explica cómo se iniciaría el proceso.

El retículo endoplásmico (RE), las presenilinas, el APP y la apoptosis han sido implicados en la enfermedad de Alzheimer [29]. El RE juega un papel crítico en diversos procesos, como el mantenimiento de la homeostasis del Ca2+, la síntesis, modificación postraduccional y plegamiento de proteínas de membrana o secretadas [30]. Cuando se produce un mal plegamiento de proteínas, éstas se acumulan y se agregan en el RE originando una señal que activa selectivamente la transcripción de una serie de genes que expresan proteínas como grp78 (BiP) y grp94, que actúan como chaperonas. Esta respuesta, llamada UPR (*unfolded protein response*), trata de garantizar que sólo las proteínas adecuadamente plegadas y ensambladas salgan del RE. Además de esta respuesta, el RE también genera otra señal en respuesta a la acumulación de proteínas, la EOR (*endoplasmic reticulum-overload response*), mediante la cual se produce la activación de NF-κB. Finalmente, bajo condiciones de estrés intenso y/o prolongado las células activan el proceso apoptótico [31].

Nosotros proponemos un modelo en el que el estrés de RE inducido por la acumulación de proteínas APP y PS mutantes, unido a otros estímulos, principalmente el estrés oxidativo consecuencia del envejecimiento, produciría respuestas UPR y EOR y, finalmente, apoptosis. La hiperfosforilación de tau y la generación de A β serían consecuencias de este proceso. En este sentido, se ha observado que mutaciones en PS-1 incrementan la vulnerabilidad al estrés del RE, alterando la respuesta UPR [32]. Los estudios preliminares en nuestro laboratorio indican que la inducción de muerte por apoptosis en neuroblastomas humanos produce hiperfosforilación de la proteína tau, proteólisis de APP y formación de A β, todo ello característico de la enfermedad de Alzheimer.

Bibliografía

1. Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS: *Alzheimer Disease*, 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.
2. Goate A, y cols.: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991; 349:704-706.
3. Sherrington R, y cols.: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375:754-760.
4. Levy-Lahad E, y cols.: Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995; 269:973-977.
5. Rogaev EI, y cols.: Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 1995; 376:775-778.
6. Strittmatter WJ, y cols.: Apolipoprotein E: High-avidity binding to -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1977-1981.
7. Corder EH, y cols.: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261:921-923.
8. Bullido MJ, y cols.: A polymorphism in the regulatory region of APOE associated with risk for Alzheimer's dementia. *Nature Genet* 1998; 18:69-71.
9. Artiga MJ, y cols.: Risk for Alzheimer's disease correlates with transcriptional activity of the APOE gene. *Hum Mol Genet* 1998; 7:1887-1892.
10. Laws SM, y cols.: The 491AA polymorphism in the APOE gene is associated with increased plasma apoE levels in Alzheimer's disease. *Neuro Report* 1998; 10:879-882.
11. Bullido MJ, Valdivieso F: Apolipoprotein E gene promoter polymorphisms in Alzheimer's disease. *Micros Res Tech* 2000; 50:261-267.
12. Hardy J, Allsop D: Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12:383-388.
13. Selkoe DJ: Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 1999; 399 (supp):A23-A31.
14. Neve RL, Robakis NK: Alzheimer's disease: a re-examination of the amyloid hypothesis. *Trends Neurosci* 1998; 21:15-19.
15. Su JH, y cols.: Immunohistochemical evidence for apoptosis in Alzheimer's disease. *Neuro Report* 1994; 5:2529-2533.
16. Smale G, y cols.: Evidence for apoptotic cell death in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1995; 133:225-230.
17. Cotman CW, Su JH: Mechanisms of neuronal death in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 1996; 6:493-506.
18. Li WP, y cols.: Terminal dUTP nick end labeling (TUNEL) positive cells in different regions of the brain in normal aging and Alzheimer patients. *J Mol Neurosci* 1997; 8:75-82.
19. Loo DT, y cols.: Apoptosis is induced by beta-amyloid in cultured central nervous system neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:7951-7955.
20. Nakagawa T, y cols.: Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-β. *Nature* 2000; 403:98-103.

21. LeBlanc A: Increased production of 4 kDa amyloid β peptide in serum deprived human prymary neuron cultures: possible involvement of apoptosis. *J Neurosci* 1995; 15:7837-7846.

22. Gervais FG, y cols.: Involvement of caspases in proteolitic cleavage of Alzheimer's amyloid-β precursor protein and amyloidogenic A β peptide formation. *Cell* 1999; 97:395-406.

23. Ohyagi Y, y cols.: Selective increase in cellular A β is related to apoptosis but not necrosis. *Neuro Report* 2000; 11:167-171.

24. Misonou H, y cols.: Oxidative stress induces intracellular accumulation of amyloid β-protein (A β) in human neuroblastoma cells. *Biochemistry* 2000; 39:6951-6959.

25. Lee M, y cols.: Neurotoxicity induces cleavage of p35 to p25 by calpain. *Nature* 2000; 405:360-364.

26. Zhang J, Johnson GV: Tau protein is hyperphosphorylated in site-specific manner in apoptotic neuronal PC12 cells. *J Neurochem* 2000; 75:2346-2357.

27. Guise S, y cols.: Hyperphosphorylation of tau is mediated by ERK activation during anticancer drug-induced apoptosis in neuroblastoma cells. *J Neurosci Res* 2001; 63:257-267.

28. Mehmet H: Caspases find a new place to hide. *Nature* 2000; 403:29-30.

29. Mattson MP, y cols.: Presenilins, the endoplasmic reticulum, and neuronal apoptosis in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1998; 70:1-14.

30. Kaufman RJ: Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes & Develop* 1999; 13:1211-1233.

31. Welihinda AA, y cols.: The cellular response to protein misfolding in the endoplasmic reticulum. *Gene Expr* 1999; 7:293-300.

32. Katayama T, y cols.: Presenilin-1 mutations downregulate the signalling pathway of the unfolded-protein response. *Nature Cell Biol* 1999; 1:479-485.