



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

TRABAJO FINAL DE GRADO

Bases Moleculares de la Enfermedad de Alzheimer

Autor: Juan Carlos Gutiérrez Antoñanzas

Tutor: Consuelo Santa María Pérez

Sevilla, 2018

Índice:

| | |
|---|----|
| RESUMEN | 3 |
| LISTA DE ABREVIATURAS | 4 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 5 |
| 1.1. Definición | 5 |
| 1.2. Epidemiología | 5 |
| 1.3. Manifestaciones Clínicas | 7 |
| 1.4. Alteraciones Morfológicas | 7 |
| 2. JUSTIFICACIÓN | 10 |
| 3. OBJETIVO | 11 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 12 |
| 4.1. Susceptibilidad Genética | 12 |
| 4.2. Procesos Fundamentales: Acumulación de β-Amiloide y Proteína Tau | 13 |
| 4.3. Efecto de la Temperatura en la Formación de los Ovillos Neurofibrilares | 16 |
| 4.4. Alimentación, Actividad Física y Estrés Oxidativo | 20 |
| 4.5. Autofagia, Envejecimiento y Neuroinflamación | 23 |
| 4.6. Fallo en la Resolución de la Inflamación | 25 |
| 4.7. Papel de Microorganismos: La EA vista como una Neuroespiroquetosis | 25 |
| 4.8. Resistencia a la Insulina | 29 |
| 4.9. Efecto Tóxico de Metales | 30 |
| 4.10. Dianas Moleculares y Nuevos Fármacos | 30 |
| 5. CONCLUSIONES | 33 |
| 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 34 |

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es el tipo más frecuente de demencia senil y constituye un grave problema de salud pública desde hace varios años, con una importancia creciente conforme aumenta la edad media y la esperanza de vida de la población. Es una condición que supone un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares y cuidadores, con enormes costes para los sistemas sanitarios a nivel mundial. El presente trabajo consiste en una revisión de actualización bibliográfica acerca de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, a nivel bioquímico y molecular, cuya comprensión profunda es necesaria para atender a las necesidades de la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos orientados al diagnóstico precoz y tratamiento oportuno y eficaz de la Enfermedad de Alzheimer, mejorando las posibilidades del tratamiento actual, que es predominantemente sintomático y no curativo. Se expone el papel de la alteración en el metabolismo de la proteína β -Amiloide y de la hiperfosforilación de Tau, que son los actores principales en la formación de las lesiones neurodegenerativas características a nivel histopatológico. Este proceso fisiopatológico se acompaña de alteraciones en el estrés oxidativos, asociados a la perturbación de la respuesta inmunológica y el fallo de la resolución de la neuroinflamación. Destaca también un particular papel de ciertos microorganismos, principalmente espiroquetas, a través del mecanismo de la translocación bacteriana, las alteraciones de la resistencia a la insulina y los efectos tóxicos de metales en desequilibrio en el tejido encefálico. Estos mecanismos sientan las bases del futuro en la terapéutica de la Enfermedad de Alzheimer y de otros tipos de demencia senil, donde la inmunoterapia se posiciona como la estrategia terapéutica más prometedora.

LISTA DE ABREVIATURAS

ApoE: Apolipoproteína E

CNAP: Componente No Amiloide de las Placas

CLU: Clusterina

CR1: Receptor del Complemento 1

EA: Enfermedad de Alzheimer

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica

FTDP-17: Demencia Frontotemporal con Parkinson Asociada al Cromosoma 17

HSV1: Virus de Herpes Simple Tipo 1

KPI: Dominio Inhibidor de la Proteasa de Kunitz

MAPT: Proteína Asociada a Microtúbulos Tau

MAP2: Proteína Asociada a Microtúbulos 2

NMDA: N-Metil-D-Aspartato

PICALM: Proteína de Ensamblaje de Clatrina de Unión a Fosfatidilinositol

PPA: Proteína Precursora de Amiloide

PS1: Presenilina 1

PS2: Presenilina 2

SIRT1: Sirtuina 1

TREM2: Receptor Activador de las Células Mieloides 2

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa consistente en la atrofia cortical, con predominio en las regiones temporal y parietooccipital. Este patrón de distribución característico de las lesiones lo diferencia del proceso de envejecimiento normal. Clínicamente se manifiesta en forma de demencia de establecimiento progresivo y gradual a lo largo del tiempo de evolución o historia natural de la enfermedad, con mantenimiento relativo de las capacidades motoras (Villar Rodríguez, 2000; Allegri y cols., 2011).

Su etiología se ha mantenido en gran parte desconocida o poco comprendida, denotando un complejo proceso fisiopatológico subyacente. Los aspectos más básicos en este sentido incluyen la identificación de loci genéticos relacionados con la enfermedad, específicamente en el cromosoma 21, relacionado con la expresión del precursor de la proteína amiloide β ; cromosomas 14 y 1, relacionados con la presenilina 1 (PS1) y presenilina 2 (PS2); y el cromosoma 19, relacionado con el genotipo APO-E (Villar Rodríguez, 2000).

1.2. Epidemiología

La EA también es conocida como el tipo más común de demencia senil, aunque en realidad se le considera una enfermedad de aparición presenil, y alcanza su máxima incidencia entre la quinta y sexta décadas de la vida. La edad de aparición es muy variable, pero es más frecuente que se manifieste a partir de los 65 años, aumentando su incidencia y prevalencia con el avance de la edad (Villar Rodríguez, 2000). Es muy poco frecuente la identificación de síntomas antes de los 50 años. En la población general, las tasas de incidencia según los rangos de edades son 3% en individuos de 65 a 74 años de edad, 19% entre 75 a 84 años, y 47% a partir de los 85 años. Clásicamente se describe que la mayoría de los casos son de aparición esporádica, con un 5 a 10% de casos con agrupación familiar (De Girolami y cols., 2000).

La EA corresponde a una proporción aproximada de 50 a 57% de todos los casos de demencia. Esta enfermedad es hoy en día una de las de mayor y más rápido crecimiento a nivel mundial, y se encuentra entre las 50 causas de mortalidad durante los últimos 25 años (Niu y cols., 2017).

Entre los principales factores de riesgo de tipo epidemiológico se encuentran el sexo femenino, la edad avanzada, el bajo nivel educativo, el genotipo APO-E4, el tabaquismo, la obesidad y la diabetes mellitus (Niu y cols., 2017).

En la última década del siglo XX se registró una prevalencia de 4,4% en Europa entre los individuos mayores de 65 años. Sin embargo, la marcada tendencia al crecimiento y el envejecimiento de la población han posicionado a esta enfermedad como uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Así, en 2.006 se contabilizó un total de 26,6 millones de pacientes con EA en todo el mundo, más 35 millones actualmente y, según las predicciones estadísticas internacionales, se prevé que en el año 2.050 serán 106,8 millones, de los cuales 15,5% vivirían en Europa. Recientemente, según un metanálisis publicado en 2.017, se obtuvo una tasa de incidencia de EA de 11,08 por cada 1.000 personas al año, correspondiente a 7,02 por cada 1.000 personas al año en hombres, y 13,5 por 1.000 personas al año en mujeres, manteniendo la misma tendencia creciente en ambos sexos con la progresión de la edad. Específicamente, en Europa se espera un incremento de 87% en la prevalencia de EA en el período comprendido entre los años 2.010 y 2.050. Actualmente, en Estados Unidos de América, existen 5,3 millones de personas con EA (De Girolami y cols., 2000, Niu y cols., 2017). En España, según el estudio EURODEM la prevalencia de EA en personas de entre 70 y 74 años en 2001 fue del 3,2%, con una incidencia de 12.500 personas diagnosticadas de EA en 2001, correspondiendo a una tasa de 0,5% de personas entre los 70 y 74 años de edad (Crespo y cols., 2017).

La EA, en conjunto con otras demencias menos frecuentes, fue la responsable del 0,73% de las muertes a nivel mundial en 2.005, aumentando dicho porcentaje a 81% en 2.015. Lo más alarmante es que se estima que el 0,92% de muertes en el año 2.030 (Crespo y cols., 2017)).

El aumento de la esperanza de vida en la población general implica un envejecimiento inevitable de la población que aumenta la prevalencia de todas las enfermedades crónicas, las cuales tienen como uno de sus principales factores de riesgo la edad avanzada. Esto determina que, si no se establecen cambios importantes en la prevención y terapéutica de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas, pueda descontrolarse la incidencia y con ella el aumento de la prevalencia de la enfermedad. Esto se ve particularmente acusado en los países en vías de desarrollo o con bajo producto interno bruto. Países con mayor tasa de crecimiento poblacional, como Brasil y China podrían registrar cifras epidemiológicas más representativas

en menos tiempo, ya que concentrarán una significativamente mayor cantidad de personas de la tercera edad en hasta un tercio del tiempo que otros países como Francia, Estados Unidos o Reino Unido (Crespo y cols., 2017).

1.3. Manifestaciones Clínicas

Los síntomas y signos suelen aparecer de forma insidiosa y progresiva, y corresponden a un deterioro de las funciones cognitivas, afectando también el humor o estado de ánimo y otros aspectos de la conducta. Lo más característico en las fases de enfermedad completamente establecida es la desorientación en tiempo, espacio y persona, la pérdida de memoria que es reciente al principio, y la pérdida de las habilidades del lenguaje o afasia. Todas estas manifestaciones en el funcionamiento del sistema nervioso se corresponden con alteraciones anatómicas e histopatológicas específicas en la corteza cerebral. Después de una evolución variable, con duración de 5 a 10 años aproximadamente, la enfermedad tiende a progresar hasta que el paciente se encuentra en un estado de incapacidad y dependencia, incapaz de comunicarse verbalmente y de movilizarse efectivamente. En la práctica médica, el diagnóstico es principalmente clínico, aunque puede verse complementado con estudios radiológicos de alta sensibilidad y especificidad (De Girolami y cols., 2000).

1.4. Alteraciones Morfológicas

Macroscópicamente, el cerebro se observa con atrofia de la corteza, lo que puede evidenciarse en el adelgazamiento de las circunvoluciones, que se acompaña de ensanchamiento de los surcos cerebrales, lo que suele ser más pronunciado en los lóbulos frontales, temporales y parietales. Si la atrofia cortical es muy pronunciada, puede verse compensada con la dilatación secundaria de los espacios ventriculares (De Girolami y cols., 2000). En la Figura 1 se observa la comparación entre el aspecto macroscópico de un corte coronal de un cerebro sano y un cerebro con EA.

A nivel microscópico, se observan tres lesiones características de la EA. Éstas son los ovillos de degeneración neurofibrilar, las placas seniles o placas neuríticas, y la angiopatía amiloidea (Ver Figura 2). Dichos cambios o lesiones pueden estar presente, aunque en menor medida, en el encéfalo de personas sanas de edad avanzada (De Girolami y cols., 2000).

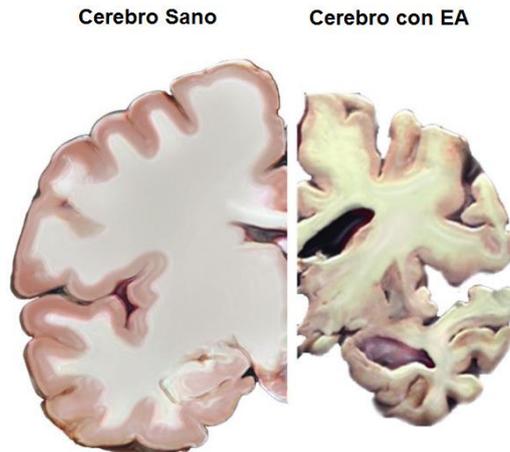


Figura 1: Aspecto macroscópico de un cerebro normal y un cerebro con Enfermedad de Alzheimer (EA).

Los ovillos de degeneración neurofibrilar (Figura 2A y 2B) corresponden a una alteración en la citoarquitectura, específicamente en la organización del citoesqueleto. Son acúmulos de filamentos que se disponen en el citoplasma neuronal, dispuestos alrededor del núcleo o desplazándolo hacia un extremo, adoptando a menudo la forma de llama de fuego o de canasta alrededor del núcleo (ovillos globulares). Con frecuencia se observan en las neuronas de la corteza cerebral y en las células piramidales del hipocampo, las amígdalas, la región basal del prosencéfalo y en los núcleos del rafe medio. Molecularmente, estos ovillos están conformados principalmente por filamentos helicoidales y algunos rectos, y están compuestos principalmente por la proteína Tau, que es un componente estructural de los microtúbulos axonales y que participa en el proceso de ensamblaje de los microtúbulos. Otras proteínas asociadas a los microtúbulos y a los ovillos son la proteína asociada a los microtúbulos 2 (MAP2), la ubiquitina y el péptido β -amiloide. Los ovillos de degeneración neurofibrilar son característicos de EA, pero no son específicos de esta condición, ya que se observan en otros tipos de enfermedades neurodegenerativas como en ciertas formas de la Enfermedad de Parkinson y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). De aquí se entiende que estas lesiones sean el resultado final de diferentes mecanismos fisiopatológicos (De Girolami y cols., 2000).

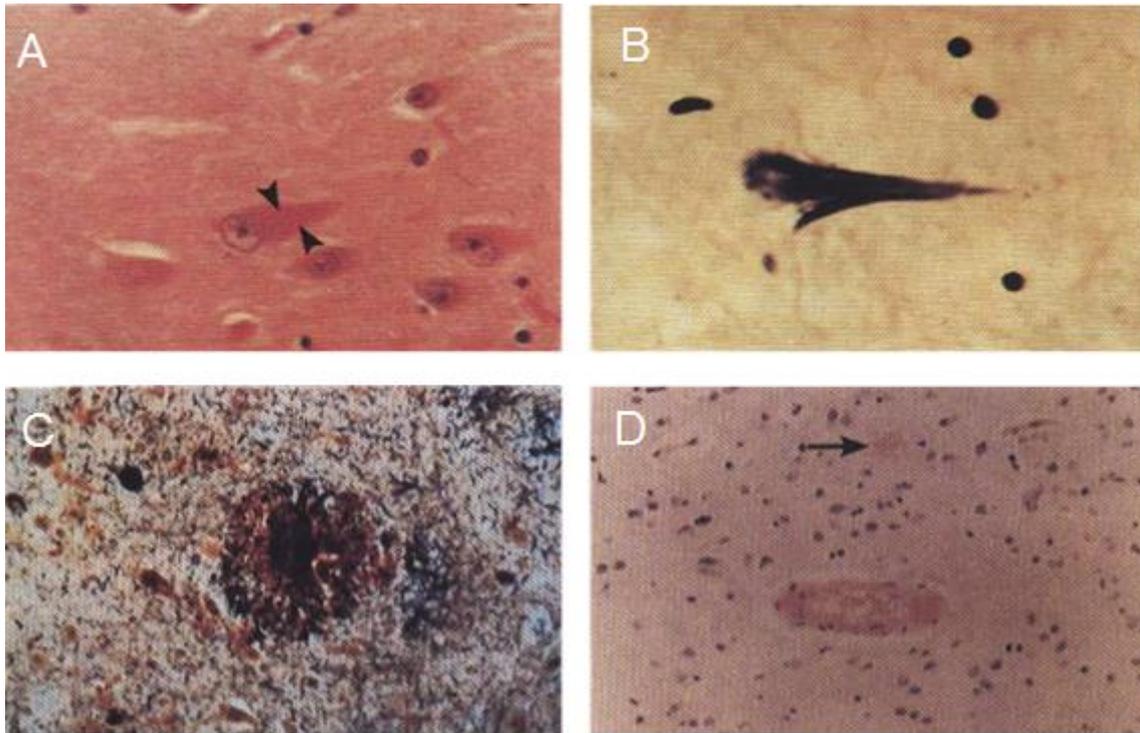


Figura 2: Signos histopatológicos de neurodegeneración en la Enfermedad de Alzheimer (De Girolami y cols., 2000).

Las placas neuríticas (Figura 2C) son acúmulos redondeados, dispersos o focales, conformados por prolongaciones neuríticas dilatadas y tortuosas, correspondientes a neuritis distróficas, y que se disponen alrededor de un núcleo central de amiloide formado por diferentes proteínas anómalas, siendo el péptido β -amiloide el principal componente. Otras proteínas presentes en menor cantidad son la α 1-antiquimotripsina, apolipoproteínas y una proteína denominada Componente No Amiloide de las Placas (CNAP). Estas placas pueden medir entre 20 y 200 μ m de diámetro. Pueden estar rodeadas por una reacción de la microglía y de los astrocitos. Suelen situarse en el hipocampo, en las amígdalas, en el neocórtex y en las cortezas primarias motora y sensitiva. Existen lesiones equivalentes en el cerebro de otros primates envejecidos. Las neuritis distróficas albergan filamentos helicoidales, vesículas sinápticas y mitocondrias anormales. Existen lesiones denominadas placas difusas, las cuales carecen de la reacción neurítica a su alrededor, las cuales se sitúan en planos más superficiales de la corteza cerebral, en los ganglios basales y en el cerebelo. Estas placas difusas podrían corresponder a un estado incipiente de la alteración morfológica y funcional, y pueden estar presentes de forma aislada en personas sanas (De Girolami y cols., 2000).

Finalmente, la angiopatía amiloide es otra de las características casi omnipresentes en la EA. El material amiloide procede del mismo péptido precursor del β -amiloide presente en las placas neuríticas, y tiende a acumularse en la pared de los vasos sanguíneos (De Girolami y cols., 2000)

Es importante destacar que las personas con trisomía del cromosoma 21 (Síndrome de Down), presentan a los 45 años de edad las mismas alteraciones anatomopatológicas de la EA, que muchas veces se corresponde con el la aparición de un deterioro cognitivo equivalente (De Girolami y cols., 2000).

2. JUSTIFICACIÓN

La EA, al igual que el resto de enfermedades neurodegenerativas, se considera un problema de salud pública a nivel mundial, afectando los aspectos humanos, sociales y económicos del paciente, la familia y la sociedad. Los enfermos y sus familiares realmente sufren el impacto físico, psicológico y emocional, condicionando su desenvolvimiento personal, social y profesional, afectando enormemente calidad de vida asociada a la salud, incidiendo también en la mortalidad o esperanza de vida (Mendiola y cols., 2016).

Los costes personales y familiares de esta enfermedad pueden ser por sí mismos factores determinantes del empeoramiento del entorno biopsicosocial del enfermo y su familia, dando origen a la cronificación viciosa del problema de salud (Mendiola y cols., 2016).

Por otra parte, los costes que la EA genera para el conjunto de la sociedad engloban no sólo los gastos directos relacionados con la atención médica, incluyendo productos farmacéuticos y servicios sanitarios asistenciales, sino también pérdidas sociales relacionadas con la disminución de la productividad profesional. Aún con los tratamientos actuales, estos pacientes suelen progresar hacia un estado máximo de dependencia, implicando un aumento del coste asociado a la supervivencia después del diagnóstico, los cuales son administrados de forma gradual bajo la forma de cuidados paliativos o cuidados a largo plazo (Mendiola y cols., 2016).

En términos monetarios, en 2.010 fue atribuido para las Demencias en conjunto un coste total de 105.163.000.000 de Euros, lo que corresponde al 74% de los costes asociados a todas las enfermedades (Mendiola y cols., 2012).

Al considerar todos los aspectos mencionados es inevitable caer en la reflexión de la importancia del conocimiento e investigación de las bases moleculares de la EA para la identificación de nuevas dianas de interés, así como las sustancias activas de tratamientos novedosos actualmente en desarrollo. En la presente revisión bibliográfica sistemática serán abordados los aspectos fisiopatológicos a nivel bioquímico y molecular que determinan el inicio y establecimiento de la alteración estructural y funcional en el cerebro. Todo esto con el fin de hacer una puesta al día en los mecanismos recientemente descritos que permiten obtener nuevas perspectivas de cara a la investigación y desarrollo de las nuevas opciones terapéuticas. La importancia de obtener esta nueva y profunda perspectiva teórica radica en las necesidades actuales de la población afectada por la EA, así como aquellas de los sistemas de salud encaminados a la obtención del balance óptimo entre los riesgos, costes y beneficios. Específicamente, en la actualidad se apunta hacia una posible prevención o tratamiento con intención curativa de la enfermedad que es un grave problema de salud pública en nuestro tiempo (Ritchie y cols., 2016).

De este modo, y por su gran afectación en la calidad de vida de enfermos y familiares y su asociación a múltiples comorbilidades y grandes costes en salud, es necesario encontrar una solución terapéutica más ambiciosa, que permita realmente prevenir, curar, o al menos frenar o atenuar la progresión de la enfermedad (Ritchie y cols., 2016).

3. OBJETIVO

Explicar los mecanismos fisiopatológicos de la neurodegeneración en la Enfermedad de Alzheimer a nivel molecular, identificando la importancia de las distintas dianas terapéuticas para la prevención y el tratamiento de esta demencia.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica sistemática acerca de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la EA en la base científica de datos de PubMed. Los términos de búsqueda fueron “Alzheimer Disease” y “pathogenesis”.

Los criterios de inclusión para la selección de las publicaciones son:

- Fecha de publicación en los últimos 5 años, preferiblemente, alcanzando el 70% de las publicaciones incluidas en la revisión pudiendo alcanzar algunos de ellos una antigüedad de hasta 20 años, sin superar el 30% de las referencias bibliográficas.
- Contenido de información relevante con respecto al objetivo y tema de estudio.
- Se incluyen publicaciones originales o revisiones bibliográficas que recojan los aspectos de interés para el investigador.

Como criterio de exclusión se consideró la no disponibilidad del artículo en versión a texto completo y de forma gratuita en internet.

Se obtuvo un resultado inicial de 54.426 publicaciones en PubMed, 18.144 disponibles a texto completo en el portal PubMed y 7.182 correspondientes a los últimos 5 años, desde el 2013. De estos, 3.122 artículos eran revisiones bibliográficas. Después de la revisión de la información disponible, fueron seleccionados 28 artículos para la inclusión en el apartado de resultados y discusión.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Susceptibilidad Genética

La EA se asocia a la edad avanzada y a los antecedentes familiares de la enfermedad, siendo clasificada como una enfermedad de agregación familiar o esporádica. La forma familiar es de inicio lento y temprano y corresponde al 5% de los casos, mientras que la forma esporádica, de inicio más tardío, muestra una mayor prevalencia. Aunque el ApoE4 es un factor de riesgo muy bien conocido en la EA esporádica, la etiología de la forma familiar de la enfermedad es atribuida principalmente a mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA), en la PS1 y PS2. La isoforma ApoE4 corresponde al 15% del total de ApoE,

e interfiere con el aclaramiento de β -amiloide en el encéfalo. La ApoE4 presenta sustituciones de arginina en las posiciones 112 y 158, a diferencia de la ApoE3 que tiene dos cisteínas, y la ApoE2 que tiene arginina y cisteína en las mismas posiciones. La atribución de EA a ApoE4 es del 50% en homocigotos (Apo E4/E4) y del 20 al 30% en heterocigotos con ApoE3 (Olesen y cols., 2017).

Hasta la fecha existen múltiples evidencias acerca de la acumulación de péptido β -amiloide anormalmente plegado (placas) y en ovillos de proteína tau. En estudios de EA familiar se ha evidenciado una asociación con mutaciones en los genes PPA, PS1 y PS2. Las mutaciones de PPA tienen un papel importante dentro de la multi-causalidad de la demencia. Estas mutaciones favorecen la acumulación de placas, mientras que las mutaciones en PS1 y PS2 ocasionan un procesamiento defectuoso del PPA. En conjunto, estas alteraciones genéticas aceleran la producción de focos de la enfermedad, inhiben el aclaramiento del β -amiloide y aumentan su acumulación (Jan y cols., 2017).

4.2. Procesos Fundamentales: Acumulación de β -Amiloide y Proteína Tau

La EA se asocia con la disminución del metabolismo cerebral, formación de placas de β -amiloide, formación de ovillos neurofibrilares intracelulares de proteína Tau hiperfosforilada, neuroinflamación, estrés oxidativo, pérdida de las conexiones sinápticas, muerte neuronal, atrofia neuronal, esto último que es la base de los síntomas de la enfermedad. La acumulación progresiva de β -amiloide y de Tau fosforilada inicia entre 10 y 15 años antes del inicio de las manifestaciones clínicas (Sen y cols., 2017).

El depósito de β -amiloide se considera el evento primario en el desarrollo de la EA, y la PPA, que es un receptor transmembrana, es central en la patogénesis, aunque su función exacta es desconocida. El de β -amiloide se produce por proteólisis sucesiva de PPA por la de β -secretasa o por la enzima BACE-1 dentro de la membrana, y por la γ -secretasa por fuera de la membrana celular. Los péptidos de β -amiloides son hidrosolubles pero se vuelven insolubles cuando alcanzan un umbral de concentración, agregándose en forma de placas. Estas placas están compuestas por péptidos insolubles, generalmente de 42 aminoácidos de longitud, y estos oligómeros son los que traducen el mayor efecto neurotóxico. Por el contrario, la proteólisis del PPA por la α -secretasa seguida de la acción de la γ -secretasa,

conlleva a la producción de la proteína precursora con función neuroprotectora PPA α (Sen y cols., 2017).

La apolipoproteína E ϵ 4 (Apo E) codifica el transportador de colesterol en el cerebro y es el principal factor de susceptibilidad genética. La EA se asocia con un mayor nivel de colesterol libre en las membranas celulares y mayor carga total de colesterol en el tejido encefálico. Las mutaciones en el gen PPA (cromosoma 21) o trisomías del 21 ocasionan una EA autosómica dominante de inicio temprano. Las mutaciones en la PS1, PS2, Clusterina (CLU), proteína de ensamblaje de clatrina de unión a fosfatidilinositol (PICALM), del receptor del complemento 1 (CR1) o 3b/4b, y el receptor activador de las células mieloides (TREM2) se han encontrado asociados también con la enfermedad (Sen y cols., 2017).

Dentro de la teoría del péptido amiloide, se ha concebido que la acumulación de las placas extracelulares de esta sustancia ocasiona la muerte neuronal como evento fundamental en la fisiopatología de la demencia. En el caso de la EA de inicio temprano, las mutaciones están presentes en el gen de la presenilina, un componente de la γ -secretasa que escinde la PPA, liberando el péptido amiloide al citosol y conduciendo a la formación de las placas. En la Figura 4 se observan las modificaciones del PPA, y se observan las enzimas específicas que participan en cada reacción de la vía amiloidogénica o no amiloidogénica. La acción de la secretasa β conduce a la agregación del péptido para formar las placas (Arbor y cols., 2016).

El PPA puede ser procesado a nivel postraduccional, dando origen a péptidos anormales y dañinos, de modo que constituye una diana puntera en el desarrollo de nuevas sustancias activas con propiedades terapéuticas en EA (Arbor y cols., 2016).

Como puede observarse en la Figura 3, la PPA puede adoptar, en su estructura lineal completa, tres isoformas, PPA695, PPA751 y PPA770, las cuales corresponden a las distintas formas alternativas en las que puede plegarse. Las formas PPA751 y PPA770 poseen un dominio inhibidor de la proteasa de Kunitz (KPI) en su porción intracelular, y se ha encontrado su presencia en altos niveles en EA, acompañado de aumento de péptido amiloide (Arbor y cols., 2016).

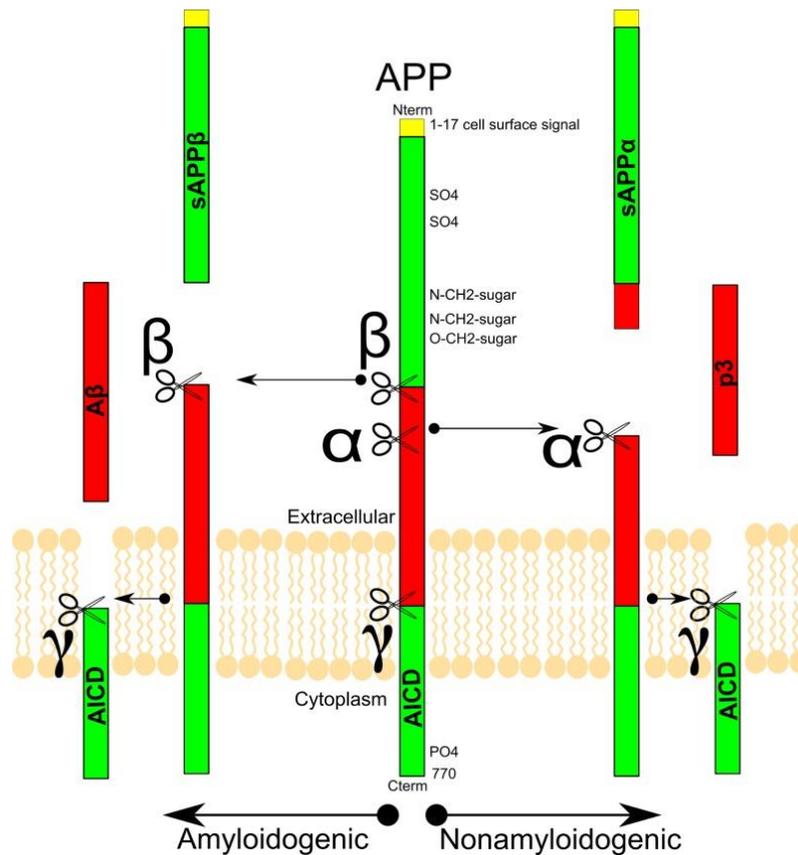


Figura 3: Vía Clásica de modificación del Péptido Precursor de Amiloide (Arbor y cols., 2016).

Si bien la producción aumentada de β -amiloide puede dar origen a EA de inicio precoz, los casos de inicio más tardío podrían deberse a un fallo en el aclaramiento de β -amiloide debido a las interacciones con ApoE4, reducción de la proteólisis, disminución del transporte a través de la barrera hematoencefálica o alteraciones en la circulación del líquido cefalorraquídeo (Sen y cols., 2017).

La proteína Tau se une y estabiliza a los microtúbulos y participa en el transporte axonal. Tau interactúa con la proteína Fyn en el compartimiento postsináptico. Fyn fosforila al receptor NMDA en la subunidad NR2B y facilita su interacción con la proteína PSD95. La interacción NR2B/PSD95 es crucial para mediar la neurotoxicidad inducida por el β -amiloide. Tomando en cuenta que el aumento del colesterol en las membranas es un factor importante para la EA y que también ocasiona un aumento de la expresión del gen Fyn, aquí se identifica una correlación bioquímica entre los niveles de colesterol, el β -amiloide y la proteína tau (Sen y cols., 2017).

También se describen mutaciones en el ADN mitocondrial como desencadenantes importantes en EA. Esto implica a dos proteínas estructurales, NEDD9 y CASS4, y la cinasa PTK2B que, además de sus efectos en la carcinogénesis, también intervienen en la inflamación, la hipoxia, cambios vasculares, estabilidad de los microtúbulos y en la señalización del calcio con relevancia en el desarrollo de la EA (Sen y cols., 2017).

Las alteraciones en el proceso de modificación postraduccion en la forma de autofosforilación de residuos de serina y treonina, bloquea la fosforilación de tirosina en la familia de proteínas sustratos del receptor de insulina 1 y 2, deteriorando la señalización de la insulina y conduciendo a las complicaciones típicas de la diabetes y de la EA. La O-glucosilación de estos residuos de serina y treonina previene la fosforilación de estos sitios, y podría ser una diana terapéutica en el futuro (Sen y cols., 2017).

4.3. Efecto de la Temperatura en la Formación de los Ovillos Neurofibrilares

Además de las alteraciones cognitivas, en la EA se produce una pérdida característica del control normal de la temperatura. La presencia de péptido amiloide- β en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer fue señalada inicialmente como la única o principal causa de la disfunción neurológica, aunque posteriormente se ha sugerido que estas placas podrían más bien corresponderse con una consecuencia de otros eventos patológicos previos, más que la causa o evento inicial desencadenante de la disfunción. Así, han sido propuestos diferentes mecanismos fisiopatológicos que son independientes de la acumulación de amiloide- β . Esto está en relación con el hecho de que estas placas anormales se presentan también en una cantidad importante de personas ancianas sin diagnóstico de demencia. Por este motivo, las terapias desarrolladas durante muchos años que apuntaban aisladamente a la formación de estas placas carecieron de eficacia, ya que estas placas no son un elemento aislado en la fisiopatología de la demencia senil. Incluso se ha llegado a sugerir que estas placas podrían tener un efecto neuroprotector secundario o paralelo al proceso fisiopatológico degenerativo subyacente (Carretiero y cols., 2015).

Por otra parte, la severidad de la demencia se ha correlacionado específicamente con el número de ovillos neurofibrilares, al contrario de lo observado en relación a las placas. La presencia de mutaciones en la proteína Tau que conducen a Demencia Frontotemporal con Parkinson asociada al cromosoma 17 (FTDP-17) sugiere que la disfunción de Tau es

suficiente de forma independiente para causar disfunción neuronal, demencia y muerte neuronal. Además, la toxicidad del amiloide- β depende de la expresión de Tau y el knockout del gen Tau previene la mortalidad prematura en modelos murinos de enfermedad de Alzheimer (Carretiero y cols., 2015).

La proteína asociada a microtúbulos Tau (MAPT) está codificada por el gen MAPT. En condiciones fisiológicas, la proteína Tau se une a los microtúbulos, promoviendo su correcto ensamblado y estabilidad estructural y funcional. Las interacciones entre Tau y los microtúbulos es un proceso dinámico con implicación importante en la remodelación del citoesqueleto durante los eventos de la plasticidad neuronal, que comprende la elongación de las neuritas, formación de sinapsis y espinas neurales y la memoria (Figura 4). La molécula Tau, una proteína asociada a los microtúbulos es una fosfoproteína (p-tau) y su función está directamente asociada con sus niveles de fosforilación. El balance entre la Tau altamente fosforilada o hiperfosforilada (hp-Tau) y la Tau con fosforilación baja o escasa (Tau) permite el modulación de la dinámica de los microtúbulos, conduciendo a una desestabilización o estabilización, respectivamente. El cerebro de los pacientes con demencia senil tipo Alzheimer presenta aproximadamente niveles 4 veces superiores en la fosforilación de Tau en comparación con cerebros de controles. Este incremento en hp-Tau podría ser el resultado de una desregulación del sistema de enzimas fosforilasas/cinasas de Tau o por una fallo en la maquinaria de degradación de esta proteína (Carretiero y cols., 2015).

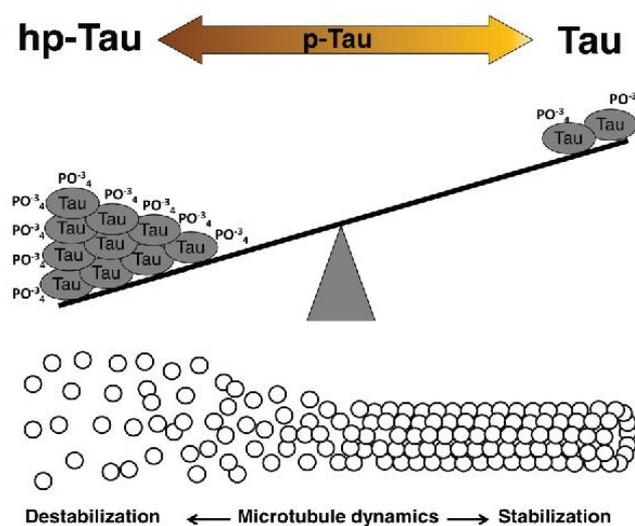


Figura 4: La fosforilación de la proteína Tau altera la dinámica microtubular (Carretiero y cols., 2015).

Recientemente, se ha propuesto una hipótesis metabólica para la etiología de las denominadas Taupatías. Según Whittington y colaboradores, se proponen 5 factores de riesgo: el envejecimiento, la hipotermia, la diabetes mellitus, inanición y anestesia, todas las cuales conducen a la acumulación de Tau hiperfosforilada, lo que disminuye el potencial regenerativo o la plasticidad a nivel neuronal. Diversos estudios han demostrado que la temperatura corporal de personas sanas mayores de 60 años de edad es menor que en adultos jóvenes. El promedio de la temperatura corporal en mayores de 60 años es de 0,4 °C menos en comparación con individuos sanos de entre 20 y 60 años. Es importante destacar que personas mayores presentan mayor riesgo de hipotermia cuando son sometidos a frío ambiental que los adultos jóvenes expuestos a condiciones similares. Estos cambios pueden deberse a una reducción en el control de la vasoconstricción periférica asociada al envejecimiento del sistema neurovegetativo, así como la reducción de la producción metabólica de calor, entre otros factores (Carretiero y cols., 2015).

Además del deterioro cognitivo, los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan otros síntomas no cognitivos o conductuales, que incluyen disfunción autonómica, agitación, hiperactividad, ansiedad, pérdida de peso, depresión y disturbios del ritmo circadiano y del sueño. Estos pacientes también presentan un incremento en la amplitud y en la acrofase de la temperatura, cuyas causas probablemente estén relacionadas con la disfunción neuronal en los centros reguladores de la temperatura en el sistema nervioso central. Empleando un modelo de demencia en ratones se ha podido comprobar los cambios dependientes de la edad en la temperatura y el incremento de la temperatura corporal en el caso de enfermedad de Alzheimer. Las disfunciones en la termorregulación en este modelo animal se han identificado como uno de los cambios más tempranos que aparecen en el proceso fisiopatológico, incluso antes del establecimiento de los signos típicos de la enfermedad, lo que indica de forma contundente que esta alteración podría ser utilizada como un predictor o un evento temprano en el desarrollo de esta enfermedad, en vez de tan sólo una mera consecuencia de la misma. Así, se considera a la temperatura como un indicador de neuroinflamación (Carretiero y cols., 2015).

La hipotermia induce un incremento en los niveles de Tau fosforilada. Por cada grado centígrado por debajo de la temperatura normal, se produce un incremento del 80% en la fosforilación de esta proteína. La inducción de la fosforilación de Tau por el frío también ocurre en animales que hibernan y en los que no. El efecto del frío en la fracción fosforilada de Tau se ha observado con modelos *in vivo* e *in vitro* en diferentes condiciones de

temperatura. Esto sugiere la existencia de una conexión entre los déficits en la homeostasis térmica asociada a la edad y la desregulación de Tau en varios tipos de demencia (Carretiero y cols., 2015).

Si consideramos que la relación entre Tau fosforilada y la temperatura es lineal, una caída relativa de 0,4 °C en la temperatura corporal en una persona sana de edad avanzada en comparación con adultos jóvenes podría representar un incremento aproximado del 30% en la Tau fosforilada en el cerebro anciano en comparación con el de adultos jóvenes. Esta posibilidad hace que el cerebro envejecido sea más vulnerable a desórdenes degenerativos, especialmente aquellos asociados a disfunción de Tau. También es posible asumir que el aumento de la temperatura corporal en los pacientes con enfermedad de Alzheimer podría representar un mecanismo compensatorio para contrarrestar el incremento de la fosforilación de Tau y prevenir el deterioro cognitivo. Se ha señalado también que el depósito de amiloide- β podría estar relacionado con este control térmico (Carretiero y cols., 2015).

La formación y acumulación de la proteína tau hiperfosforilada depende de tres mecanismos reguladores: entrecruzamiento alternativo dando origen a seis isoformas de tau con variabilidad de formas de unión a los microtúbulos; modificaciones postraduccionales dentro y fuera de los dominios de unión a los microtúbulos; y degradación de la proteína Tau, en la que participan la ubiquitina y la proteína BAG2, ayudando a eliminar la tau fosforilada. En la EA se ha observado la pérdida de la asociación normal entre la expresión de BAG2 y la disminución de la Tau hiperfosforilada. Así se describe una asociación entre la disminución de la temperatura a nivel central y la mayor acumulación de tau fosforilada, como se explica con detalle según observaciones *in vitro* (Sen y cols., 2017).

La Figura 5 expone el proceso de regulación de la fosforilación de Tau. El frío induce una disminución en la expresión de BAG2 en células indiferenciadas, mientras que el calor produce el efecto contrario en las células diferenciadas (como las neuronas maduras). Mientras que el descenso en BAG2 en las células indiferenciadas resulta en un incremento en los niveles de Tau fosforilada (p-Tau), el incremento de BAG2 en las células diferenciadas no cambia los niveles de p-Tau. En condiciones de frío, la diferenciación conduce a un descenso en la Tau fosforilada, lo cual coincide con el descenso en la actividad de la Tau fosfatasa (muy baja a baja) y el descenso en la actividad de la cinasa de Tau (muy alto a moderado). La inhibición de la actividad de la cinasa y la fosfatasa conlleva a una mayor razón de la actividad cinasa/fosfatasa en células indiferenciadas a diferenciadas. Las células

indiferenciadas sometidas a frío presentan una fosforilación aumentada de Tau debido a una mayor actividad de la cinasa y a la inhibición de la expresión del gen BAG2. En las células diferenciadas la atenuación por el frío de la actividad cinasa/fosfatasa no ocasiona efectos en los niveles de p-Tau, mientras que BAG, cuando está presente, puede depender de otras cinasas dependientes de la temperatura (Carretiero y cols., 2015).

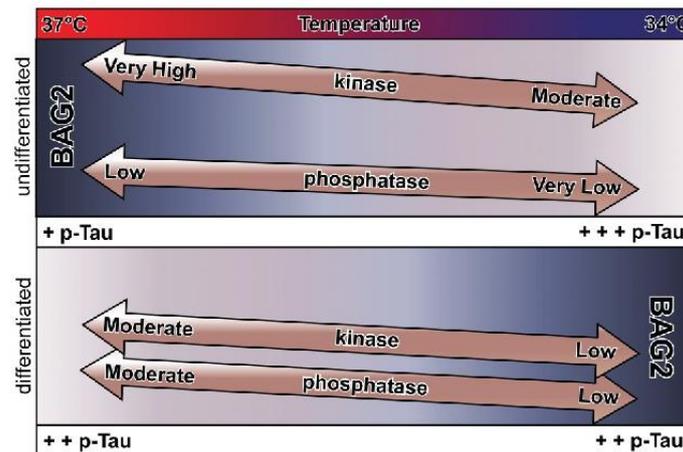


Figura 5: Regulación del nivel de fosforilación de Tau por la temperatura y diferenciación (Carretiero y cols., 2015).

4.4. Alimentación, Actividad Física y Estrés Oxidativo

El estrés oxidativo es una condición propia durante el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Esto ha sido determinado a través del análisis de los marcadores de estrés oxidativo, el cual está asociado de forma espiral a la disfunción mitocondrial, a manera de círculo vicioso en el que mayor estrés oxidativo conlleva a mayor disfunción mitocondrial. Así, el estrés oxidativo supone un agente importante a través de la producción de radicales libres que son críticos en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, así como en otras enfermedades neurodegenerativas. Estudios recientes han encontrado una expresión aumentada de SIRT3 en modelos humanos y murinos de esta enfermedad (Ansari y cols., 2015).

La apolipoproteína E4 es un factor genético principal en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío; y se sabe que este gen está regulado en baja en de la corteza frontal del cerebro humano en portadores de ApoE₄ en comparación con los no portadores. El análisis del nivel de SIRT3 podría ayudar en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Además, el nivel de SIRT3 podría incrementarse en respuesta a la síntesis aumentada de radicales libres

de oxígeno. Esta sobreexpresión del SIRT3 indica la posibilidad de una respuesta mitocondrial orientada por el estrés oxidativo aumentado en la enfermedad de Alzheimer. Así, se concluye que el incremento de SIRT3 podría extender la supervivencia de las neuronas bajo condiciones de estrés oxidativo (Ansari y cols., 2015).

También existen evidencias que apoyan los efectos beneficiosos atribuidos a la dieta mediterránea, rica en antioxidantes, en la función cognitiva en ancianos. Específicamente, Se ha determinado una asociación entre la dieta mediterránea y el deterioro cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer indicando una disminución del riesgo de 33% del desarrollo de ambos tipos de alteraciones cognitivas, y reducción de la progresión de deterioro cognitivo leve a enfermedad de Alzheimer en los casos de mayor adherencia a la dieta mediterránea. Otras evidencias destacan la asociación entre la dieta mediterránea y una serie de condiciones neurológicas y psiquiátricas, como la isquemia cerebral, la depresión, y el deterioro cognitivo, sugiriendo que la mayor adherencia a la dieta mediterránea estuvo significativamente asociada con la reducción del riesgo de deterioro cognitivo leve, demencia y enfermedad de Alzheimer. Los diferentes componentes principales de la dieta mediterránea podrían tener un efecto positivo en la longevidad y en el envejecimiento saludable actuando sobre la vía de señalización de la Sirtuina 1 (SIRT1), que es una vía central en la regulación del envejecimiento. Particularmente, lo efectos beneficiosos del resveratrol, un polifenol contenido en las uvas, nueces y frutos secos, y en el vino tinto, se han visto asociados a la activación de la enzima SIRT1. Específicamente, los suplementos de resveratrol en un modelo murino de enfermedad de Alzheimer comprobaron ser eficaces en el incremento de la esperanza de vida de los animales y en los controles aumentó la actividad de la enzima AMPK y otras vías de supervivencia como la SIRT1. La neuroprotección por resveratrol requiere la actividad de SIRT1, en conjunto con la reducción de la acetilación de los sustratos de SIRT1: PGC-1 α y p53 (Ansari y cols., 2015).

Por su parte, el ejercicio, especialmente el de tipo aeróbico, es beneficioso para personas con EA, no sólo porque disminuye la dependencia física y psíquica de la persona afectada, sino que también permite obtener mejorías en varias características fisiopatológicas propias de este trastorno, incluyendo la regulación del estrés oxidativo, los sistemas de autofagia, la señalización neurotrófica, la biosíntesis de mitocondrias, la angiogénesis, la neurogénesis, y la modulación de las enzimas que degradan el péptido β -amiloide. En la Figura 6 se observa un esquema resumen con las vías presuntamente implicadas en estos beneficios (Ansari y cols., 2015).

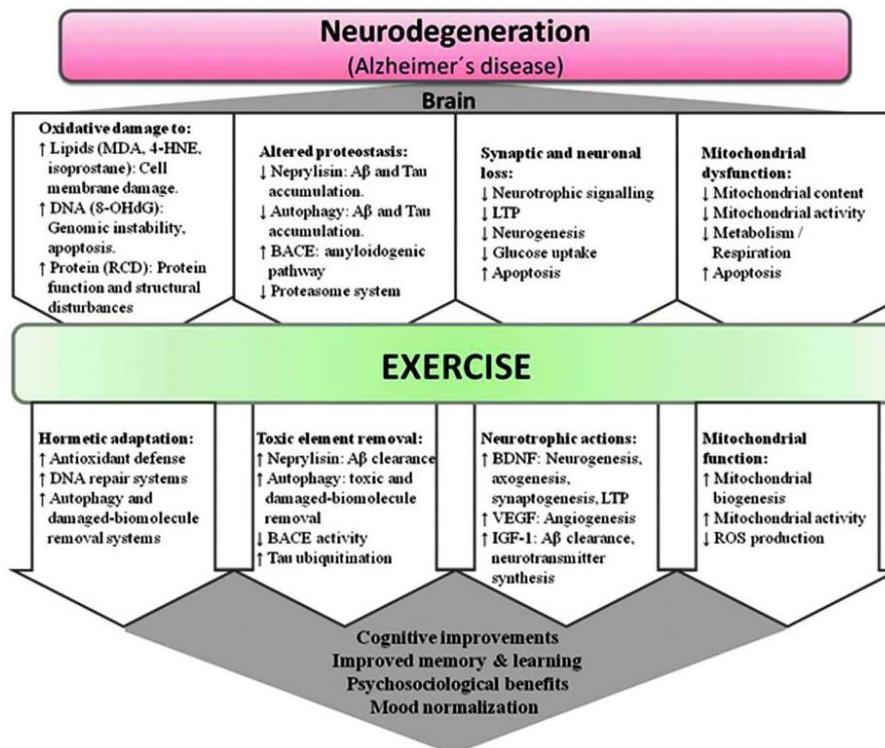


Figura 6: Principales vías de señalización implicadas en los efectos del ejercicio en la neurodegeneración, especialmente en relación a la Demencia Senil o Enfermedad de Alzheimer. 4-HNE, 4-hidroxinonal; 8-OHdG, 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina; A β , péptido amiloide β ; BACE, β -secretasa; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; IGF-1, factor de crecimiento insulinoide 1; LTP. Potenciación a largo plazo; MDA, malondialdehído; RCD, derivado carbonilo reactivo; ROS, especies reactivas de oxígeno; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

El estrés oxidativo juega un papel importante en la etiología de la enfermedad de Alzheimer. El cerebro es más sensible al estrés oxidativo en comparación con otros órganos, esto debido a su alto índice metabólico, es decir, a su alto consumo de oxígeno, junto a su relativamente baja capacidad de defensas antioxidantes y a la presencia de gran cantidad de ácidos grasos y de metales. La elevación del estrés oxidativo en el cerebro es un fenómeno típico durante el envejecimiento, y este fenómeno se ve exacerbado en la enfermedad de Alzheimer debido a la presencia de fuentes adicionales de radicales libres como la acumulación de péptido amiloide β y por la disfunción mitocondrial. Se piensa que el ejercicio aeróbico estimula a los sistemas antioxidantes y limita el daño oxidativo en el cerebro según modelos murinos de la enfermedad. Así, el ejercicio es capaz de incrementar la actividad de las enzimas glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasa en el encéfalo (Ansari y cols., 2015).

El ejercicio aeróbico incrementa la degradación de proteínas por los proteasomas y la neprilisina, una enzima específica de degradación del péptido β -amiloide. La activación de los proteasomas cerebrales es importante en la prevención de la enfermedad de Alzheimer debido a que la inhibición de los proteasomas produce acumulación del péptido amiloide β . Con respecto a la proteína tau, sus residuos de lisina son susceptibles de ubiquitinación, lo que explica las interacciones de la agregación de tau por oligomerización y degradación mediada por ubiquitinación a través del sistema proteasómico. Los proteasomas también podrían estar implicados en el proceso de aprendizaje, debido a que su inhibición en el hipocampo bloquea el establecimiento de la memoria a largo plazo (Ansari y cols., 2015).

4.5. Autofagia, Envejecimiento y Neuroinflamación

La autofagia consiste en el secuestro o captura de porciones del citoplasma por parte de los autofagosomas, organelos citoplasmáticos vesiculares, y la posterior fusión con los lisosomas, los cuales añaden su contenido rico en enzimas que llevan a cabo la degradación de los elementos previamente auto-fagocitados. Este proceso complejo acopla las funciones de depuración o recambio de los componentes intracitoplasmáticos con la obtención de energía y sustratos metabólicos adicionales a partir del reciclaje de los mismos, permitiendo la adaptación a las condiciones de estrés celular (Plaza y cols., 2017).

Hoy en día se sabe que la autofagia tiene un papel importante en las enfermedades neurodegenerativas. La autofagia es esencial para la supervivencia y funcionamiento normal de las neuronas, y en la neurodegeneración se han descrito alteraciones específicas de la autofagia a nivel neuronal. Sin embargo, en el contexto fisiopatológico de la demencia senil también es importante enfocar la atención en las células de la microglía, que son las células estromales del sistema nervioso central, derivadas del mesodermo y no del neuroectodermo, del cual derivan las neuronas. Las células de la microglía tienen la capacidad de desplazarse por medio del movimiento de sus prolongaciones citoplasmáticas, y llevan a cabo los procesos de fagocitosis en el sistema nervioso central, con lo que la autofagia es un proceso muy activo en estas células y la disfunción de este proceso conlleva a la degeneración neuronal y otras alteraciones histopatológicas que acompañan a la demencia senil (Plaza y cols., 2017).

Entre los elementos fagocitados normalmente por la microglía se encuentran las células muertas por apoptosis, el péptido amiloide β , material del espacio sináptico y restos de mielina. La microglía tiene un efecto regulador de la progresión neurodegenerativa asociada a la edad que está íntimamente relacionada con esta función y la implicación de la autofagia para la misma. Al mismo tiempo, ante la exposición a diferentes agentes agresores proinflamatorios inespecíficos se induce un estado proinflamatorio, y en este contexto las células de la microglía adoptan un fenotipo inflamatorio que se encuentra asociado a la disfunción neurológica asociada a la edad (Plaza y cols., 2017).

La Figura 7 resume el papel de la microglía y la autofagia en el envejecimiento y degeneración del sistema nervioso central. La autofagia es un proceso esencial en el funcionamiento normal de la microglía, implicado en la eliminación de diferentes productos de desecho en el sistema nervioso central; el fallo en estos procesos conlleva a la predisposición para el desarrollo de envejecimiento y neurodegeneración, concluyendo que dichas funciones normales tienen un efecto positivo o protector en contra de las enfermedades neurodegenerativas (derecha). Por otra parte, diferentes factores como el estrés, la alimentación poco saludable o deficiencias nutricionales, el sedentarismo, la obesidad, el estrés oxidativo, entre otros se asocian a un estado de inflamación crónica con establecimiento de un fenotipo pro-inflamatorio de la microglía, que son mediadores importantes de la respuesta inmunitaria; un descontrol de esta respuesta o la persistencia de estímulos proinflamatorios se asocia a un efecto negativo en el microentorno encefálico, lo que predispone a la disfunción neurológica asociada a la edad y a las enfermedades neurodegenerativas en general. Aunque en este diagrama se observan estos dos procesos por separado, resulta más probable que ambos fenómenos sean parte de un mismo proceso fisiopatológico (Plaza y cols., 2017).

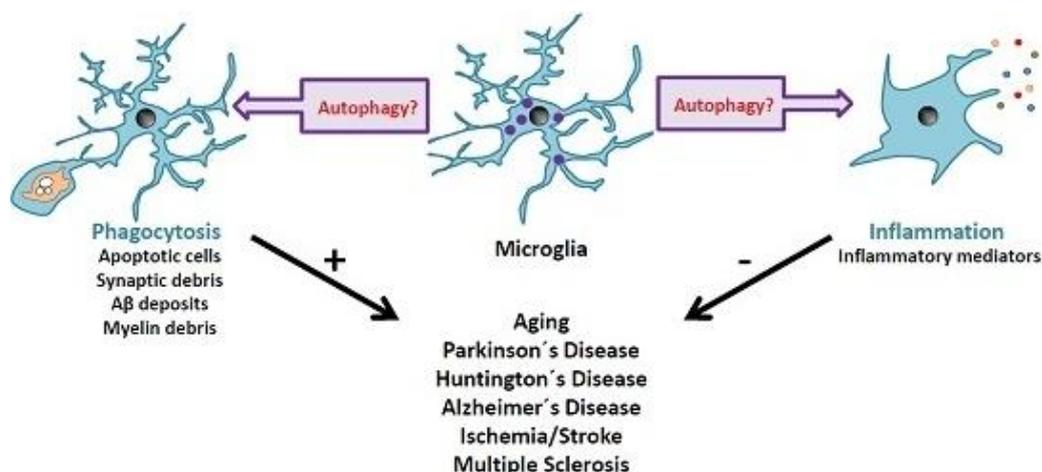


Figura 7: Papel de la microglía y la autofagia en el envejecimiento y degeneración del sistema nervioso central (Plaza y cols., 2017).

Brevemente se describe el papel de la autofagia en las funciones de fagocitosis e inflamación de la microglía, células especializadas para estas funciones en el Sistema Nervioso Central. En la microglía, los procesos de fagocitosis y autofagia confluyen en una vía común en los lisosomas, y ambos procesos están íntimamente regulados, de modo que alteraciones en estos procesos favorecen el desarrollo de envejecimiento y neurodegeneración. Por su parte, la autofagia es un mecanismo de regulación de la neuroinflamación, ya que puede eliminar por fagocitosis a las mitocondrias defectuosas o envejecidas que generan estrés oxidativo, además de impedir la formación del inflamosoma en dos niveles, mediando la degradación de la proteína adaptadora ASC y la pro-IL-1- β , y con ambas funciones inhibe la neuroinflamación implicada en el desarrollo de la neurodegeneración en EA (Plaza y cols., 2017).

4.6. Fallo en la Resolución de la Inflamación

El proceso neurodegenerativo en la EA engloba un proceso de inflamación especial, conocido como neuroinflamación. El conjunto de factores de riesgo de tipo ambiental y genético determina una respuesta inflamatoria asociada a las alteraciones bioquímicas y estructurales en el tejido encefálico. Sin embargo, la activación de este proceso se considera una respuesta normal a las agresiones del medio ambiente. El fallo a este nivel radica en los procesos que regulan la resolución del proceso inflamatorio, de modo que se establece un proceso crónico que tarde o temprano conlleva a la muerte de una cantidad significativa de neuronas, dando paso a las manifestaciones clínicas de la EA (Whittington y cols., 2017)

4.7. Papel de Microorganismos: La EA vista como una Neuroespiroquetosis

Al igual que sucede con el asma y la aterosclerosis, la enfermedad neurodegenerativa más importante en nuestros tiempos, la enfermedad de Alzheimer, ha demostrado estar relacionada con la infección bacteriana por *Chlamydomphila pneumoniae*, la cual posee propiedades de mayor virulencia que otras especies del género *Chlamydia*, entre otras propiedades, codificadas en un genoma considerablemente más grande, lo cual ha

determinado su reclasificación taxonómica. Su mayor virulencia está asociadas no sólo a su característica de parásito intracelular y escape de las respuestas inmunitarias de destrucción, sino también a la capacidad de invasión y migración por vía sanguínea, lo cual le permite alcanzar sitios distantes con capacidad de permanecer en estado de infección latente, pero con implicaciones en la función inflamatoria y regenerativa del tejido cerebral. Según los análisis estadísticos, se ha podido determinar un riesgo cinco veces mayor de padecer EA entre los portadores de esta bacteria (Martínez, 2009; Miklosky, 2011).

Por otra parte, también ha sido señalado un papel importante para las espiroquetas en la Enfermedad de Alzheimer. De hecho, estadísticamente se ha determinado un riesgo superior en comparación con *C. pneumoniae*, de unas diez veces en comparación con los controles. Esto ha llevado a algunos autores a considerar a esta patología como una “neuroborreliosis” o “neuroespiroquetosis”. Esta contundente afirmación no resulta tan sorprendente al tomar en cuenta las similitudes filogenéticas y fisiopatológicas entre las especies del género *Borrelia* y otra espiroqueta muy bien conocida, como lo es *Treponema pallidum*, la cual es un ejemplo clásico de la patología inflamatoria y neurodegenerativa en la neurosífilis, fase avanzada de esta infección caracterizada por demencia lentamente progresiva, atrofia cerebral y depósito de péptido β -amiloide, puntos comunes con la enfermedad de Alzheimer. Estos hallazgos histopatológicos no son exclusivos de la enfermedad de Alzheimer, sino que están presentes en las neuroespiroquetosis, así como también en otras formas específicas de enfermedades neurodegenerativas. Esto concuerda con la idea de que los diferentes estímulos etiológicos que pueden conjugarse para la codificación de la enfermedad confluyen en un mecanismo fisiopatológico común, también con manifestaciones clínicas semejantes (Miklosky, 20011; Miclosky, 2016).

Las espiroquetas han sido detectadas en más del 90% de los casos de enfermedad de Alzheimer, incluyendo a *Borrelia burgdorferi* en un 25%, así como a seis especies de espiroquetas patógenas periodontales anaerobias altamente prevalentes *T. pectinovorum*, *T. amylovorum*, *T. lecithinolyticum*, *T. maltophilum*, *T. medium*, *T. socranskii*. Aunque algunas de estas bacterias estuvieron presentes entre los controles, en los casos de enfermedad de Alzheimer se identificó la presencia de más especies diferentes, lo que enfatiza el papel de estos microorganismos en el desarrollo de esta patología. Esto está en concordancia con estudios epidemiológicos previos que asocian la enfermedad periodontal con la prevalencia de enfermedad de Alzheimer a través de la traslocación bacteriana (Miklossy, 2016).

La exposición de células de mamífero in vitro a este tipo de agentes bacterianos reproduce todas las características del proceso fisiopatológico neurodegenerativo característico de este tipo de demencia senil, y que se corresponden con los procesos fisiopatológicos de la neurosífilis y la neuroborreliosis de Lyme, apoyando experimentalmente esta relación causal. De hecho, según los trabajos de Miklossy, importante investigador especialista en esta área, se ha podido demostrar que los principales componentes de las placas seniles en la demencia senil de tipo Alzheimer son el amiloide y el ADN bacterianos, que forman parte a su vez del biofilm que estas bacterias son capaces de producir para sobrevivir y reproducirse, tanto in vitro como in vivo, en cerebros provenientes de autopsias de casos de Enfermedad de Alzheimer (Miklossy, 2016).

Todas las especies identificadas son capaces de inducir una respuesta inmunológica a través de las vías clásica y alternativa del complemento, liberación de bradisinina con vasodilatación local, lo que permite un aporte suficiente de nutrientes para estos parásitos. Las lipoproteínas de su membrana inducen la secreción de TNF por los macrófagos, promoviendo cambios inflamatorios sistémicos (Miklossy, 2016).

Con respecto a la inmunidad adaptativa o específica, estas bacterias son capaces de evadirla, conduciendo a un estado de infección intracelular latente, inhibiendo la fagocitosis y la fijación del complemento, identificándose a la vez algunas especies más resistentes a estas acciones inmunológicas. *B. burgdorferi* promueve la secreción de IL-12, induciendo el cambio en el tipo de respuesta linfocitaria a Th1, retrasando o disminuyendo la producción de inmunoglobulinas promovida por los linfocitos Th2, lo cual se corresponde con el patrón inflamatorio de la enfermedad de Alzheimer, con presencia de placas seniles y degeneración granulovacuolar (Miklossy, 2016).

La presencia de bacterias o lipopolisacáridos activa a las células del sistema inmunitario innato, como los macrófagos o en la microglía, capaces de reconocer a los antígenos únicos de las espiroquetas (por ejemplo, lipoproteínas tri- o di-aciladas), cuya activación conlleva a la producción aumentada de óxido nítrico una vez que se induce la actividad de la sintetasa de óxido nítrico inducible expresada en este tipo de células. Este radical libre es importante en el desarrollo de enfermedad neurodegenerativa, enlazando la inflamación con el estrés oxidativo (Miklossy, 2016).

En cuanto a otros factores determinantes dentro del modelo multifactorial de la enfermedad son las mutaciones en los genes del péptido amiloide, o polimorfismos en moléculas de adhesión o en citoquinas, que podrían tener implicaciones en la severidad o en la variabilidad del riesgo de padecer la enfermedad. También se ha señalado que la retención de hierro, cobre o zinc podría funcionar como activadores, ya que son cofactores de varias enzimas implicadas en la respuesta inmunológica. Esto podría constituir un factor determinante de un “terreno favorable para la infección” y proliferación patológica de estos y otros microorganismos posiblemente implicados. Del mismo modo, las variaciones genéticas o mutaciones en estos microorganismos pueden también determinar distintos grados de potencial patogénico o virulencia (Miklossy, 2016).

Como se observa en la Figura 8, la interacción entre las espiroquetas y el hospedador conlleva a la activación inmunológica, producción de radicales libres, apoptosis y depósito de amiloide, típicos de la enfermedad de Alzheimer. La infección por espiroquetas produce una hipoperfusión cerebral, lesiones cerebrovasculares y alteraciones severas en la red de capilares corticales, que son también factores importantes en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (Miklossy, 2016).

La armoniosa confluencia de los eventos descritos parece corresponder, como en otros escenarios fisiopatológicos crónicos degenerativos, con una especie de programa, que se corresponde con el patrón de la enfermedad planteado por la fisiopatología, una carrera indetenible ante la presencia de los agentes agresores. Es probable que, según la evidencia científica y epidemiológica, ningún agente agresor descrito sea indispensable por sí mismo, pero todos conducen al depósito de péptido β -amiloide y neuroinflamación crónica, con el estrés oxidativo asociado y la pérdida de la capacidad autorregenerativa, ya que el terreno de la autorregeneración, correspondiente al nicho de la célula madre se encuentra convulsionado en medio de una batalla a muerte durante años a lo largo de la aún enigmática historia natural de la enfermedad de Alzheimer, una enfermedad descrita por primera vez hace ya más de cien años (Miklossy, 2016).

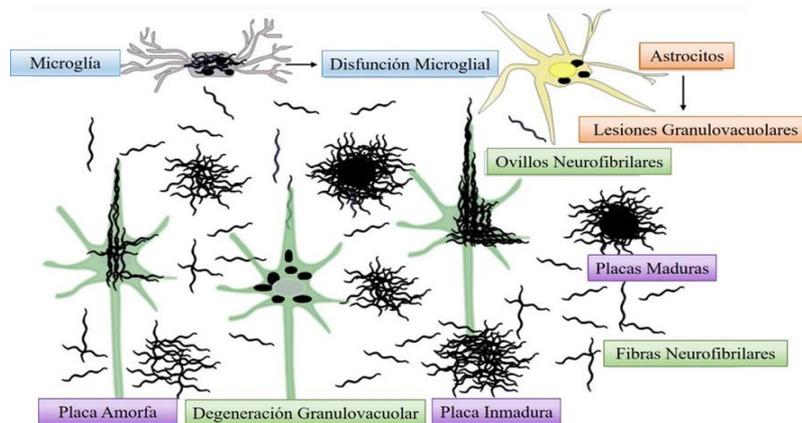


Figura 8: representación esquemática de la invasión por espiroquetas en la corteza cerebral como causa de la lesión característica de la Enfermedad de Alzheimer (Miklossy, 2016).

El virus del herpes simple 1 (HSV1) se ha investigado como una causa potencial, y los antivirales podrían tener utilidad en el futuro (Sen y cols., 2017). Un estudio reciente demostró que una semana de sueño insuficiente en comparación con sueño suficiente conduce a cambios en la expresión genética de más de 700 genes, aumentando la expresión de algunos y disminuyendo la de otros. Muchos de estos genes están implicados en la cronobiología y la homeostasis del sueño, así como también con el estrés oxidativo, la inflamación y la respuesta al estrés. Estos cambios en la expresión genética son capaces de determinar efectos negativos en la salud como resultado de la pérdida de sueño (Miller, 2015). Existen modelos animales en donde puede evaluarse el papel del sueño en la EA en relación con el sueño y el descanso, los cuales son esenciales en el desarrollo de nuevos fármacos (Lucey, 2014).

4.8. Resistencia a la Insulina

La Diabetes Mellitus aumenta el riesgo de padecer EA. Esto se asocia a alteraciones metabólicas con consecuencias en el microentorno bioquímico y bioenergético. Las alteraciones de la sensibilidad a la insulina determinan el desarrollo de dislipidemia, favorecen la acumulación de amiloide y la cronificación de la neuroinflamación a través de mecanismos complejos que giran en torno al estrés oxidativo, que está claramente aumentado en las personas diabéticas (Neth y cols., 2017).

4.9. Efecto Tóxico de Metales

La dishomeostasis de metales también ha sido propuesta como un factor contribuyente de la enfermedad (Sen y cols., 2017). Biometales como el hierro, zinc, cobre, manganeso y calcio se depositan en el tejido cerebral de las personas con EA como resultado de la acumulación de PPA y de la hiperfosforilación de Tau. Por otra parte, el aluminio, el plomo, el cadmio y el mercurio son metales inorgánicos tóxicos, y también pueden estar implicados en mecanismos que favorecen la neurodegeneración propia de la EA, a través de la inducción de estrés oxidativo, neuroinflamación y la modificación de las proteínas implicadas. El magnesio tiene un papel protector en algunos modelos animales. En estos mecanismos participan los transportadores iónicos de la membrana celular, que deben compensar los desequilibrios de dichos iones metálicos (Li y cols., 2017).

4.10. Dianas Moleculares y Nuevos Fármacos

Hasta la fecha, el tratamiento farmacológico de la EA ha estado enfocado en el alivio o control de los síntomas y en el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad. Los fármacos para el tratamiento sintomático de la EA son los inhibidores de la enzima acetil colinesterasa, el antagonista del receptor de N-Metil-D-aspartato (NMDA), agonistas muscarínicos y nicotínicos (Mendiola y cols., 2016).

Por otra parte, el tratamiento etiológico o modificador del curso de la enfermedad, se encuentra en fases incipientes de investigación y desarrollo. Estos incluyen los inhibidores de la secretasa, sustancias de unión al amiloide, compuestos antiagregantes del péptido β -amiloide, terapias dirigidas a la proteína Tau, entre otros. En la Figura 9 se observa un diagrama que resume los fármacos para el tratamiento de EA que se encuentran actualmente en fases de desarrollo farmacéutico (Mendiola y cols., 2016; Cummings y cols., 2016). Estos fármacos incluyen la inmunoterapia, pequeñas moléculas modificadoras de la enfermedad, pequeñas moléculas para el control de los síntomas. Las formas indican el estadio de la enfermedad en los pacientes de los ensayos clínicos; los colores identifican el mecanismo de acción; la ubicación en cada tercio y sector del círculo demuestran la fase de desarrollo farmacéutico y la categoría o mecanismo de acción (Cummings y cols., 2016).

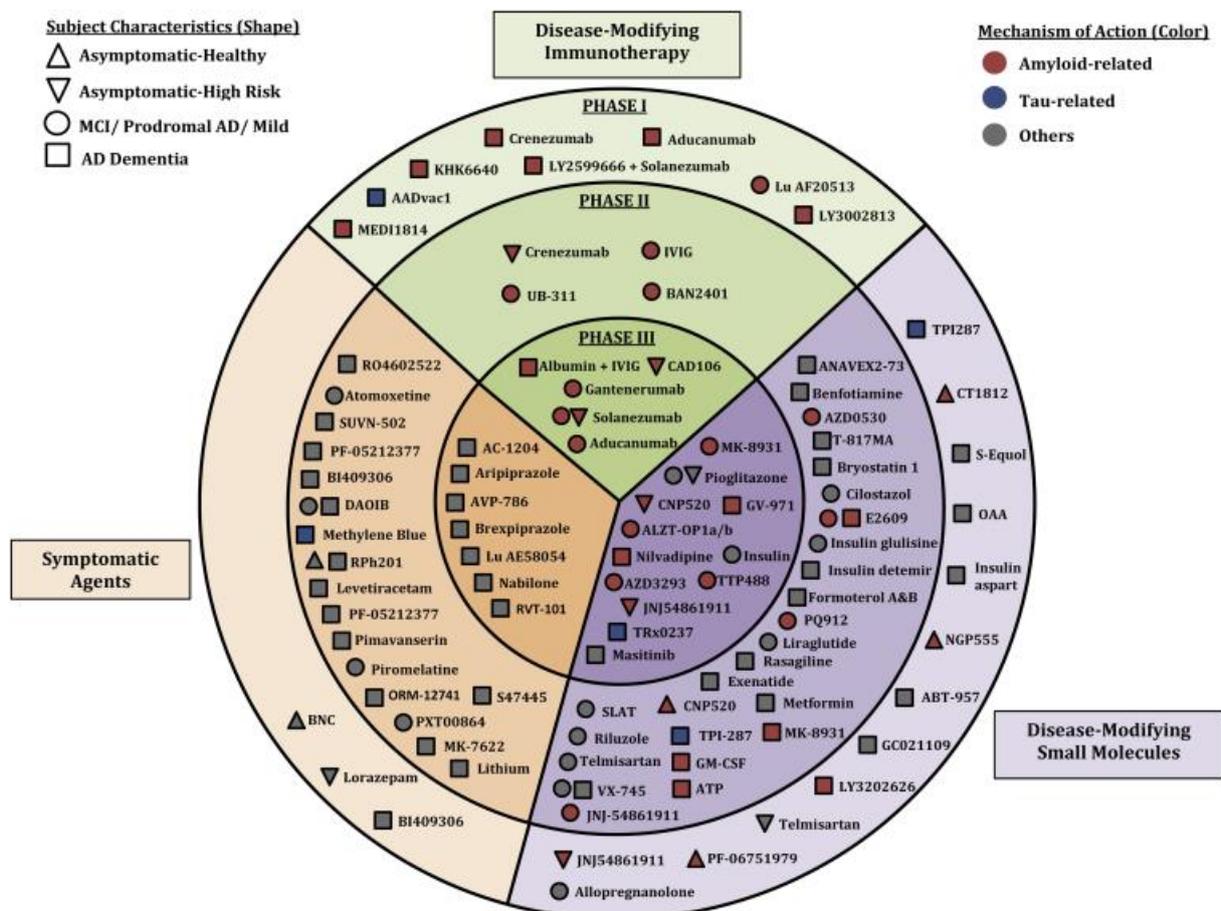


Figura 9: Agentes farmacológicos en fase de investigación y desarrollo para la EA (Cumming y cols., 2016).

Uno de los desarrollos de I+D farmacéutico más importantes es la inmunoterapia. En la Figura 10 se presenta un resumen de las dianas moleculares para la inmunoterapia. Este abordaje terapéutico supone uno de los mecanismos más específicos, especialmente dirigidos a los antígenos implicados en la fisiopatología molecular de la EA. Las dianas propuestas para este tipo de intervención se muestran en la figura 10. Entre ellas destacan la unión a las formas solubles del péptido β -amiloide, lo que permitiría aumentar la tasa de aclaramiento, previniendo la formación de placas. La unión de anticuerpos a las placas de amiloide ya formadas puede facilitar su eliminación a través de la activación de la función fagocítica de la microglía. La unión a los oligómeros o protofibrillas de β -amiloide permite también la eliminación de estas formas de amiloide. Un mecanismo más sofisticado sería la interacción en las hendiduras sinápticas entre las neuronas, interfiriendo con la transmisión de β -amiloide y sus agregados entre las células contiguas (Lannfelt, 2014).

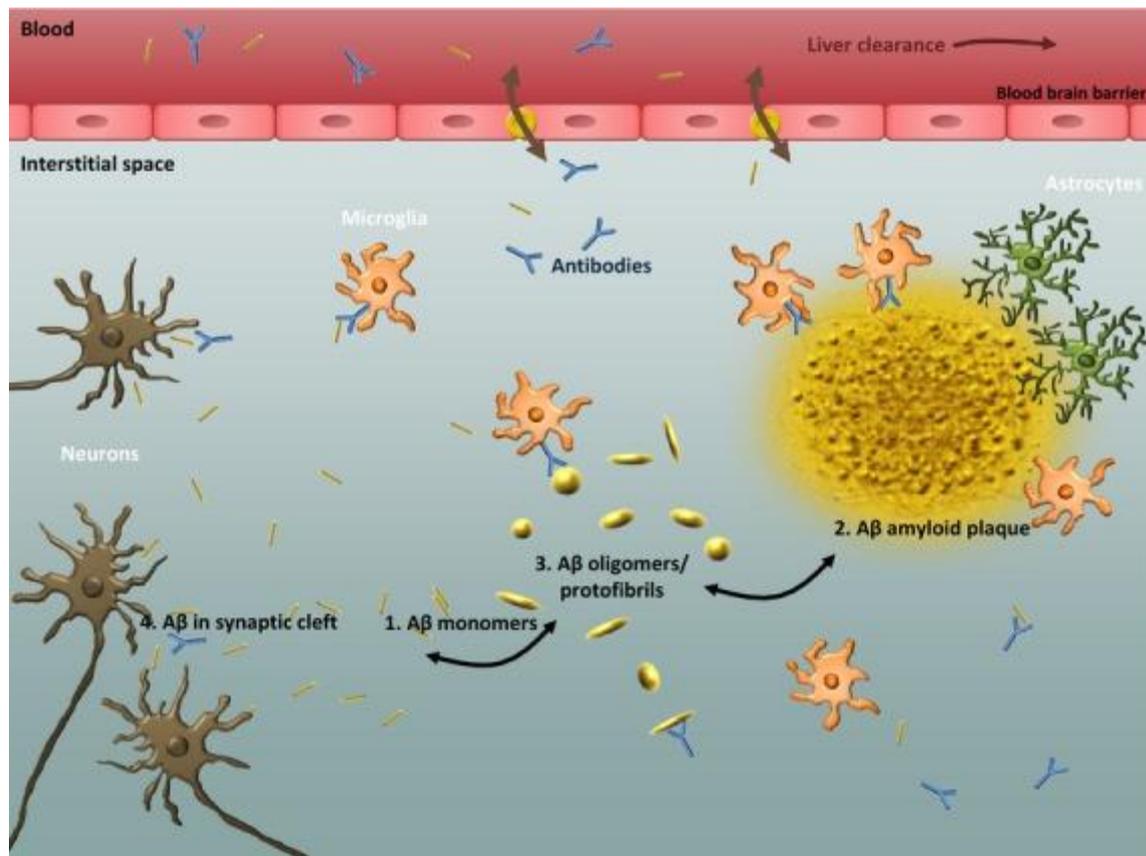


Figura 10: Posibles dianas para la inmunoterapia en EA (Lannfelt, 2014).

La inactivación de la presenilina ha sido un método eficaz para la intervención de la enfermedad en modelos murinos (Arbor, 2016).

Otra importante línea farmacológica gira en torno a la terapia antioxidante, la cual, aunque no es un mecanismo específico de EA, sí que podría suponer un factor adyuvante (Cheng y cols., 2015).

Las terapias quelantes de metales serían otra línea prometedora para AD. Entre los metales diana en esta enfermedad, el hierro se ha posicionado como el mejor conocido. Su equilibrio homeostático se mantiene en el cerebro de forma diferenciada con respecto a su control en los tejidos periféricos. El diseño de mecanismos farmacodinámicos que favorezcan el mantenimiento de este delicado equilibrio podrían aportar beneficios terapéuticos a las personas afectadas por EA, o a la población general bajo riesgo de demencia senil con un abordaje quizás más preventivo (Belaidi y Bush, 2016).

También, además de los fármacos terapéuticos, hoy en día empiezan a cobrar importancia los fármacos para el diagnóstico de EA, tanto a nivel clínico como en el desarrollo preclínico y clínico del producto farmacéutico. Por ejemplo, la cuantificación de la proteína amiloide y tau fosforilada en el líquido cefalorraquídeo es un método altamente sensible y específico para la evaluación del estado fisiopatológico asociado a la demencia, incluso en personas asintomáticas (García Ribas y cols., 2014).

5. CONCLUSIONES

La EA es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central. Esta demencia obedece a un conjunto muy complejo de mecanismos fisiopatológicos a nivel molecular y tisular.

El péptido β -amiloide y la proteína tau hiperfosforilada son los elementos centrales que determinan la lesión histopatológica característica y que traduce la neurodegeneración causante de los síntomas. Sin embargo, son muchos los mecanismos que determinan la formación de las placas de amiloide y ovillos neurofibrilares.

Entre ellos destaca el papel del estrés oxidativo, de microorganismos como las espiroquetas presentes de forma persistente en el intersticio encefálico y las alteraciones bioquímicas y bioenergéticas propias de la insulinoresistencia, como se observa en la Diabetes Mellitus.

Estas dianas bioquímicas, en conjunto con estrés oxidativo, el fallo en la resolución de la inflamación crónica persistente y la alteración de la homeostasis de metales, principalmente el hierro, constituyen factores clave a tomar en cuenta para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento sintomático y curativo de esta enfermedad.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Colslis LP, Demey I, Fernández MC et al. Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. Neurología Argentina; 2011;3(2); 120-137. DOI: DOI: 10.1016/S1853-0028(11)70026-X.
- Ansari A, Rahman S, Saha SK, Saikot FK, Deep A, Kim KH. Function of the SIRT3 mitochondrial deacetylase in cellular physiology, cancer, and neurodegenerative disease. *Aging Cell*. 2016; 16(1): PMC5242307. DOI: 10.1111/accel.12538.
- Arbor SC, LaFontaine M, Cumbay M. Amyloid-beta Alzheimer targets — protein processing, lipid rafts, and amyloid-beta pores. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 2016;89(1):5-21.
- Belaidi AA, Bush AI. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. *J Neurochem*. 2016; 139 Suppl 1:179-197. doi: 10.1111/jnc.13425.
- Carrettiero DC, Santiago FE, Motzko-Soares ACP, Almeida MC. Temperature and toxic Tau in Alzheimer's disease: new insights. *Temperature: Multidisciplinary Biomedical Journal*. 2015;2(4):491-498. doi:10.1080/23328940.2015.1096438.
- Cheng X, Zhang L, Lian Y-J. Molecular Targets in Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Therapeutics. *BioMed Research International*. 2015; 2015:760758. doi:10.1155/2015/760758.
- Crespo Puras C, Finkel L, Arroyo Menéndez M (Coordinadores). *Las Enfermedades neurodegenerativas en España y su Impacto Económico y Social*. Madrid: Universidad Complutense – Neuroalianza.
- Cummings J, Morstorf T, Lee G. Alzheimer's drug-development pipeline: 2016. *Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions*. 2016; 2(4), 222–232. <http://doi.org/10.1016/j.trci.2016.07.001>.
- De Girolami U, Anthony DC, Frosch MP. El Sistema Nervioso Central. En: Cotran RS, Kumar V, Colslins T. Robins: *Patología Estructural y Funcional*. 6ª edición. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2000. Capítulo 30. p.: 1339-1406.

- García Ribas G, López-Sendón Moreno JL, García-Caldentey J. Biomarcadores e la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 2014; 58(7): 308-317.
- Jan AT, Azam M, Rahman S, et al. Perspective Insights into Disease Progression, Diagnostics, and Therapeutic Approaches in Alzheimer's Disease: A Judicious Update. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2017; 9:356. doi:10.3389/fnagi.2017.00356.
- Lannfelt L, Relkin NR, Siemers ER. Amyloid- β -directed immunotherapy for Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine.* 2014;275(3):284-295. doi:10.1111/joim.12168.
- Li Y, Jiao Q, Xu H, Du X, Shi L, Jia F Jiang H. Biometal Dyshomeostasis and Toxic Metal Accumulations in the Development of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2017;10:339. doi:10.3389/fnmol.2017.00339.
- Lucey BP, Bateman RJ. Amyloid- β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging.* 2014; 35 Suppl 2:S29-34. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.035.
- Martínez MA. Chlamydia o Chlamydophila: las razones que apoyan la subdivisión del género Chlamydia. *Rev. chil. infectol.* [online]. 2009, vol.26, n.4 [citado 2016-09-13], pp.382-382.
- Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *BioMed Research International.* 2016; 2016:2589276. doi:10.1155/2016/2589276.
- Miklossy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *Journal of Neuroinflammation.* 2011;8:90. doi:10.1186/1742-2094-8-90.
- Miklossy J. Bacterial Amyloid and DNA are Important Constituents of Senile Plaques: Further Evidence of the Spirochetal and Biofilm Nature of Senile Plaques. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2016; 53(4):1459-1473. DOI: 10.3233/JAD-160451.
- Miller MA. The Role of Sleep and Sleep Disorders in the Development, Diagnosis, and Management of Neurocognitive Disorders. *Frontiers in Neurology.* 2015;6:224. doi:10.3389/fneur.2015.00224.

- Neth BJ, Craft S. Insulin Resistance and Alzheimer's Disease: Bioenergetic Linkages. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017; 9:345. doi:10.3389/fnagi.2017.00345.
- Niu H, Álvarez-Álvarez i, Guien-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e Incidencia de la Enfermedad de Alzheimer en Europa: metanálisis. *Neurología*. 2017; 32: 523-532.
- Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012; 19(1):155-62. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x.
- Plaza Zabala A, Sierra Torre V, Sierra A. Autophagy and Microglia: Novel Partners in Neurodegeneration and Aging. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18(3): 598. DOI: 10.3390/ijms18030598.
- Ritchie CW, Russ TC, Banerjee S, Barber B, Boaden A, Fox NC, Burns, A.. The Edinburgh Consensus: preparing for the advent of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017; 9, 85.
- Sen D, Majumder A, Arora V, Yadu N, Chakrabarti R. Taming Alzheimer's disease: New perspectives, newer horizons. *Iranian Journal of Neurology*. 2017; 16(3):146-155.
- Whittington RA, Planel E, Terrando N. Impaired Resolution of Inflammation in Alzheimer's Disease: A Review. *Frontiers in Immunology*. 2017; 8:1464. doi:10.3389/fimmu.2017.01464.
- U.S. Department of Health & Human Services. Genetics Home Reference. Alzheimer Disease. Bethesda: National Institutes of Health (NIH) - National Library of Medicine; 2017.
- Villar Rodríguez C (Editora). *Diccionario Espasa de medicina*. 13ª edición. Madrid: Espasa-Calpe, Universidad de Navarra; 2000.