

25 DE FEBRERO DE 2005

Embotellamiento neuronal caracteriza la enfermedad de Alzheimer temprana

La enfermedad de Alzheimer temprana podría desencadenarse por un “embotellamiento” de neuronas que causa hinchazón y evita el transporte apropiado de proteínas y la formación adecuada de estructuras en las células, según indican nuevos estudios de investigadores del Instituto Médico Howard Hughes.

En modelos en ratón de la enfermedad de Alzheimer y en muestras de cerebros de personas con la enfermedad, los investigadores observaron una lesión características en las neuronas que parece evitar el movimiento normal de proteínas que son claves para los centros de comunicaciones de las células nerviosas. En un círculo vicioso, el embotellamiento también podría aumentar la producción de una proteína anormal que atasca a las neuronas, lo que hace que fallen y que eventualmente mueran.

"Nuestra hipótesis es que en la enfermedad de Alzheimer familiar o en trastornos tales como el síndrome de Down donde la PPA-beta está sobreexpresada esos defectos causan una falla temprana en el transporte celular."

— **Lawrence S. B. Goldstein**

Los investigadores dijeron que sus resultados podrían proporcionar información que podría ser utilizada para el desarrollo de drogas para preservar el sistema de transporte molecular y, de esta forma, la viabilidad de las células cerebrales que de otra manera se pierden en el Alzheimer. Los resultados también podrían llevar, en última instancia, a la identificación de marcadores distintivos de la enfermedad de Alzheimer temprana que se podrían utilizar en pruebas de diagnóstico tempranas para el trastorno, dijeron.

El equipo de investigación conducido por Lawrence S. B. Goldstein, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de California, en San Diego (UCSD), publicó sus resultados en el número del 25 de febrero de 2005, de la revista *Science*. Goldstein y sus colegas de UCSD realizaron los estudios en colaboración con un investigador de la Facultad de

Medicina Albert Einstein.

Según Goldstein, existía evidencia de que en las etapas tardías de la enfermedad de Alzheimer ocurría una falla en la maquinaria que transporta proteínas dentro de las neuronas. En estudios con moscas de la fruta, Goldstein y otros habían observado que la sobreexpresión del gen para una proteína clave que subyace a la patología de Alzheimer, llamada proteína precursora de amiloide beta (PPA-beta), activa defectos en el transporte axonal. Una versión defectuosa de PPA-beta se corta y da lugar a una forma aberrante del péptido amiloide beta (A-beta) que compone las placas que rodean a las neuronas de las personas con enfermedad de Alzheimer.

“Utilizando los resultados de las moscas de la fruta como guía, decidimos observar modelos en ratón de la enfermedad de Alzheimer al comienzo de su vida, antes de la formación de placas, para ver si podíamos detectar evidencia temprana de transporte axonal anormal”, dijo Goldstein. Los investigadores utilizaron ratones que habían sido diseñados para tener una producción anormal del péptido A-beta humano que produce placas de tipo Alzheimer y degeneración nerviosa subsiguiente.

Los análisis que los científicos realizaron de las neuronas de esos ratones revelaron defectos claros, dijo Goldstein. “Lo que vimos al comienzo de la vida de esos animales -bastante antes de cualquier deposición de placas- fueron defectos axonales obvios”, dijo Goldstein. “Observamos inflamaciones grandes en sus axones. Y cuando miramos esas inflamaciones utilizando microscopia electrónica y marcadores bioquímicos, se parecían mucho a las obstrucciones en el transporte axonal que observábamos en moscas de la fruta”. Estudios detallados de las neuronas revelaron lo que Goldstein llamó un “embotellamiento” de proteínas relacionadas con el transporte, organelas y vesículas de tipo saco que transporta el contenido de proteínas celulares.

Goldstein y sus colegas también examinaron secciones de cerebro tomadas de autopsias de seres humanos con distintas etapas de la enfermedad de Alzheimer. Detectaron en esas muestras el mismo tipo de hinchazón que habían visto en ratones. “Éste fue un pequeño e inicial estudio neuropatológico, pero creemos que es significativo”, dijo Goldstein. “En los casos tempranos, encontramos una hinchazón muy fuerte y estadísticamente significativa de las neuronas”.

Los investigadores analizaron si podían incrementar la patología que observaron en los ratones y en los seres humanos al reducir los niveles de una proteína de transporte clave, quinesina-1, que es el motor molecular principal que la célula utiliza para transportar proteínas. “Hicimos una reducción modesta en el nivel de una proteína motora llamada quinesina-1 en los ratones, y obtuvimos un aumento considerable en la producción de placas y en la deposición de placas”, dijo Goldstein. “Esto resalta que existe una cierta conexión mecánica entre el déficit de transporte y la deposición de placas”.

“Por lo tanto, nuestra hipótesis es que en la enfermedad de Alzheimer familiar -o en trastornos tales como el síndrome de Down donde la PPA-beta

está sobreexpresada- esos defectos causan una falla temprana en el transporte celular”, dijo. “Y esas fallas, entonces, estimulan una producción adicional de péptido A-beta, que puede envenenar aún más la maquinaria”.

Goldstein teorizó que la enfermedad de Alzheimer podría desarrollarse espontáneamente en las personas carentes de un defecto genético claro, dado que la maquinaria de transporte en sus neuronas se deteriora con la edad. “Una persona podría tener una predisposición a la enfermedad, o simplemente podría ser que a medida que pasa el tiempo, una persona podría acumular por casualidad estas obstrucciones más que otra persona”, dijo Goldstein. “Y aleatoriamente, algunas personas acumularían más obstrucciones que otras, de forma suficiente como para cruzar un umbral crítico e inclinar la balanza hacia la enfermedad”.

Goldstein enfatizó que cualquier aplicación de estos resultados para posibles pruebas de diagnóstico o terapias nuevas continúa siendo especulativa. “Sin embargo, si se pudieran desarrollar indicadores que reflejaran la función de transporte, podrían desarrollarse métodos de procesamiento de imágenes que podrían ser útiles para el diagnóstico”, dijo. “Y, si estos resultados continúan siendo ciertos en seres humanos, la maquinaria de transporte podría ser un blanco de ataque de drogas que preserven esa maquinaria”.

Los investigadores piensan continuar la exploración de la relación de la maquinaria de transporte con la patología de Alzheimer al utilizar células troncales embrionarias humanas para que se diferencien en neuronas de cultivo. Su meta es alterar esas neuronas genéticamente al introducir mutaciones que se saben causan la enfermedad de Alzheimer en las personas, para entonces buscar defectos en el transporte, y después estudiar si esos defectos producen una patología similar a la observada en el Alzheimer. Uno de los interrogantes que también tratarán de resolver es si las placas amiloideas envenenan la maquinaria de transporte. Si los experimentos confirman, en efecto, las predicciones de la hipótesis de transporte, entonces los cultivos neuronales podrían resultar ser valiosos en pruebas de diagnóstico y metodologías terapéuticas, dijo Goldstein.

Los investigadores también están analizando más muestras de tejido cerebral de seres humanos con la enfermedad de Alzheimer, para confirmar sus resultados sobre los defectos de transporte en estadio tempranos y sus efectos sobre la muerte neuronal.