

18 DE MAYO DE 2000

## Se ha identificado una enzima que desencadena la enfermedad de Alzheimer

Los investigadores han identificado una enzima que responde a las agresiones tóxicas a las células cerebrales y activa una neurodegeneración que está relacionada con la que se observa en personas que tienen la enfermedad de Alzheimer.

El descubrimiento, publicado en el número del 18 de mayo de 2000, de la revista *Nature*, propone una relación de mecanismos comunes entre las lesiones de las células cerebrales asociadas a la enfermedad de Alzheimer y causas conocidas de daño por neurotoxicidad, que incluyen al estrés oxidativo, a químicos excitotóxicos y a la falta de oxígeno.

---

"Aunque se creía que otros insultos neuronales que trastornan la homeostasis del calcio predisponían a las personas a la neurodegeneración, no había un buen mecanismo molecular para explicar tal daño. Creo que la calpaína proporciona al menos una parte de la respuesta."

— Li-Huei Tsai

---

En la publicación en *Nature*, la investigadora Li-Huei Tsai del Instituto Médico Howard Hughes y sus colegas en la Facultad de Medicina de Harvard sugieren que la enzima calpaína podría ser un blanco de ataque para las drogas diseñadas para retardar o para detener la progresión del daño cerebral causado por la enfermedad de Alzheimer. El equipo de Tsai encontró que la calpaína corta a una proteína reguladora llamada p35 que ayuda en el desarrollo del tejido nervioso. La calpaína divide a p35 en dos proteínas, p10 y p25. La presencia de p25 en las células cerebrales acciona la formación de algunas de las marañas mortales de proteínas que pueden dañar o matar a esas células.

El pasado mes de diciembre, Tsai y sus colegas en la Facultad de Medicina de Harvard demostraron que el fragmento de proteína p25 mantiene la actividad de p35 y que puede activar a cdk5-una enzima que normalmente es activada por p35-que cataliza la construcción y el mantenimiento del tejido nervioso durante el desarrollo.

El grupo de Tsai demostró que el problema comienza cuando p25 pierde un segmento diana crítico que se encuentra en p35, de esta forma p25 "activa" a cdk5 y le permite moverse libremente a través del citoplasma celular, hiperfosforilando a otras proteínas, especialmente a una proteína estabilizadora del citoesqueleto, llamada tau. La proteína tau alterada se vuelve menos capaz de asociarse a las proteínas del citoesqueleto y se agrega formando los nudos neurofibrilares letales que se observan en células cerebrales destruidas por la enfermedad de Alzheimer.

Después de encontrar que p35 es cortada en dos proteínas, la siguiente búsqueda del equipo de Tsai fue la de identificar la enzima responsable del clivaje de p35. Una clave sobre la identidad de la enzima surgió cuando Tsai y sus colegas encontraron que los niveles crecientes de calcio desempeñaban una función en el clivaje de p35.

"En cultivos de células cerebrales de ratón, observamos que una droga que aumenta el calcio intracelular también induce el clivaje de p35 en neuronas", dijo. "Luego, usando un sistema *in vitro*, encontramos que el agregado de calcio a lisados frescos de cerebro también inducía el clivaje de p35".

Entonces, los científicos trataron a los lisados de cerebro con varios inhibidores de enzimas dependientes de calcio para ver si un único inhibidor bloqueaba el clivaje de p35. Descubrieron que los inhibidores de calpaína bloqueaban totalmente el clivaje de p35. Otros experimentos verificaron que la calpaína es la enzima clave que corta a p35.

La conexión entre la neurotoxicidad y el clivaje de p35 inducido por calpaína surgió cuando los científicos sometieron a neuronas de cultivo al daño por neurotoxicidad, mientras bloqueaban al calcio.

"Descubrimos que cuando bloqueamos el ingreso de calcio desde afuera de la célula o impedimos la liberación de calcio desde adentro de la célula, evitamos el clivaje de p35", dijo Tsai. "Esta observación indicó firmemente que estos diversos procesos neurotóxicos trastornan los niveles de calcio y, por lo tanto, conducen a la activación de calpaína".

En otro descubrimiento importante, Tsai y sus colegas, utilizando estudios de cultivo de células, demostraron que el clivaje de p35 es inducido por los péptidos A $\beta$ , pequeñas proteínas que forman placas cerebrales obstructivas en la enfermedad de Alzheimer. La formación de tales placas en las células cerebrales se considera uno de los rasgos distintivos de la enfermedad de Alzheimer y se cree que contribuye a la muerte de las células cerebrales. Los científicos también demostraron que la inhibición de cdk5 o de calpaína reducía considerablemente la muerte celular inducida por péptidos A $\beta$ .

"Estas observaciones son muy emocionantes porque hasta este momento únicamente los péptidos A $\beta$  habían sido implicados en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer", dijo Tsai. "Aunque se creía que otros insultos neuronales que trastornan la homeostasis del calcio predisponían a las personas a la neurodegeneración, no había un buen mecanismo molecular para explicar tal daño. Creo que la calpaína proporciona al menos una parte de la respuesta".

Según Tsai, las drogas que inhiben a calpaína o a cdk5 pueden resultar útiles en la reducción de la neurodegeneración relacionada con la enfermedad de Alzheimer.

"La inhibición completa de calpaína o de cdk5 puede no ser deseable", agregó, "porque cdk5 es necesaria para el funcionamiento neuronal normal y la calpaína también puede ser necesaria.

"Por lo tanto, para propósitos terapéuticos, puede ser que sea mejor utilizar drogas que solamente inhiban una cierta actividad enzimática, con el fin de retrasar el inicio de la enfermedad", dijo Tsai.

Ella también especuló que las pruebas de diagnóstico para detectar la presencia de p25 en el fluido cerebroespinal pueden proporcionar un indicador de la presencia de la enfermedad de Alzheimer en las primeras etapas, y permitiría a los médicos comenzar el tratamiento en los primeros estadios de la enfermedad.

Tsai acentuó que aunque la calpaína parece desempeñar un papel central en el daño celular asociado a la enfermedad de Alzheimer, "la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad multifactorial y, probablemente, éste sea tan solo uno de los mecanismos".