

08 DE DICIEMBRE DE 2005

Uno de los culpables de la enfermedad de Alzheimer podría tener un lado bueno

Unos investigadores han encontrado evidencia que podría exonerar parcialmente a una proteína que se sabe es culpable de la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Sus nuevos estudios muestran que la proteína p25, que hace estragos en los cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, también tiene un lado bueno ya que promueve la plasticidad del cerebro.

En estudios con ratones, los científicos han mostrado que la enzima promueve cambios estructurales en el cerebro que están asociados con el aprendizaje y la memoria. Los estudios indican que cuando la concentración de la proteína alcanza niveles excesivos, contribuye a la muerte de células cerebrales relacionada con la enfermedad de Alzheimer (EA). El descubrimiento de la naturaleza dual de p25 sugiere que drogas que inhiban parcialmente la enzima diana de p25 podrían proteger a las neuronas de pacientes con EA.

"Pensamos que hay una posibilidad muy interesante de que p25 sea producida normalmente en un nivel bajo en el cerebro, quizás para mantener la plasticidad sináptica."

— Li-Huei Tsai

El equipo de investigación, que fue conducido por la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes Li-Huei Tsai, publicó sus resultados en el número del 8 de diciembre de 2005, de la revista *Neuron*. Tsai y sus colegas de la Facultad de Medicina de Harvard realizaron los estudios en colaboración con investigadores del Instituto Nacional de Salud Mental.

En estudios anteriores, Tsai y sus colegas habían descubierto que una enzima llamada quinasa 5 dependiente de ciclina (Cdk5) desempeñaba una función central en la patología de la EA. Al igual que otras quinasas, Cdk5 activa las enzimas al unir un grupo fosfato a ellas. Mediante la regulación estricta de una proteína llamada p35, Cdk5 controla la construcción y el mantenimiento

de las conexiones neuronales del cerebro.

Tsai y sus colegas mostraron que en las neuronas de personas con la EA, sin embargo, p35 se corta anormalmente, lo que deja una proteína reguladora distinta llamada p25. El aumento resultante en el nivel de p25 en el cerebro hiperactiva a Cdk5. Los ratones con expresión prolongada de p25 presentan características patológicas de la EA, como atrofia cerebral, pérdida neuronal y nudos neurofibrilares.

En sus estudios más recientes, los investigadores analizaron lo que sucedía cuando se exponía los cerebros de ratones a un pulso transitorio de p25. Utilizaron ratones que habían sido diseñados genéticamente para que al agregar el antibiótico doxiciclina en su alimento se suprimiera la producción de p25. Si se quitaba la doxiciclina del alimento, p25 sería sobreproducida en las neuronas de los ratones.

“En nuestros estudios anteriores con estos ratones, habíamos encontrado que la inducción de la expresión de p25 por ocho y doce semanas producía una neurodegeneración severa”, dijo Tsai. “Así que con este nuevo estudio, queríamos rastrear las etapas tempranas de la patología. Cuando observamos los efectos de seis semanas de exposición, vimos la primera muestra de neurodegeneración. Pero cuando indujimos a p25 por sólo dos semanas, no observamos ningún signo de neurodegeneración”.

De hecho, dijo Tsai, cuando estudiaron el aprendizaje y la memoria de los ratones que producían altos niveles de p25 por sólo dos semanas, vieron que la función nerviosa mejoraba. “Observamos una capacidad de aprendizaje significativamente mayor en estos animales y eso fue muy sorprendente”, dijo. “Nos llevó bastante acostumbrarnos a esas observaciones”.

Los investigadores estudiaron a los ratones utilizando dos medidas de aprendizaje y de memoria aplicadas extensamente. En uno de esos análisis, midieron qué tan bien los ratones recordaban la asociación entre un tono o una cámara de la jaula en particular con un golpe eléctrico desagradable pero inofensivo aplicado en sus patas. En el otro análisis, los investigadores midieron qué tan bien los ratones recordaban la ubicación de una plataforma sumergida en un tanque de agua turbia. Estos análisis revelaron que p25 mejoraba el aprendizaje y la memoria durante el pulso de dos semanas y por muchas semanas después -incluso cuando p25 ya no era producida por los ratones transgénicos-.

Los investigadores también estudiaron los efectos de p25 en el circuito y la fisiología del hipocampo -centro del aprendizaje y de la memoria del cerebro-. Las mediciones electrofisiológicas revelaron que el pulso de dos semanas de p25 aumentaba la potenciación a largo plazo, que es la base del aprendizaje y de la memoria. Los hipocampos de estos ratones también tenían una densidad más alta de espinas dendríticas y más sinapsis. “Estos resultados nos mostraron la razón por la que los efectos del pulso de p25 duraban tanto”, dijo Tsai. “Mostraron cambios estructurales reales en los cerebros de los ratones”.

En general, dijo Tsai, los resultados hacen que no se vea a la función de p25 tan negativa en la EA. “Siempre asociamos a p25 con condiciones patológicas, especialmente dado que los estudios anteriores la habían encontrado bastante tóxica”, dijo. “Ahora, pensamos que hay una posibilidad muy interesante de que p25 sea producida normalmente en un nivel bajo en el cerebro, quizás para mantener la plasticidad sináptica. Pero si existiera una neurotoxicidad sistémica o crónica, entonces se podría producir p25 en grandes cantidades, quizás a medida que el cerebro intenta compensar la función sináptica deteriorada”. Lo que es más, dijo Tsai, la producción p25 también podría aumentar naturalmente con el envejecimiento normal, para compensar una pérdida neuronal normal.

Tsai dijo que los nuevos resultados sugieren que una droga que compense la hiperactivación de p25 causada por Cdk5, inhibiendo parcialmente a Cdk5, también podría proteger a pacientes con la EA contra la pérdida neuronal. “Sin embargo, obviamente no se puede inhibir totalmente a Cdk5, porque eso deterioraría la plasticidad sináptica”, dijo. “Al igual que lo que sucede con muchas drogas, tendría que haber un equilibrio delicado en tal tratamiento con drogas para lograr beneficios sin causar daño”.

En estudios adicionales, Tsai y sus colegas planean rastrear la maquinaria que utiliza Cdk5 para regular la plasticidad sináptica, por ejemplo al aumentar la densidad de espinas dendríticas. Además, dijo que su laboratorio está intentando contestar el interrogante crítico de la forma en la que p25 hiperactivada por Cdk5 mata a las neuronas.