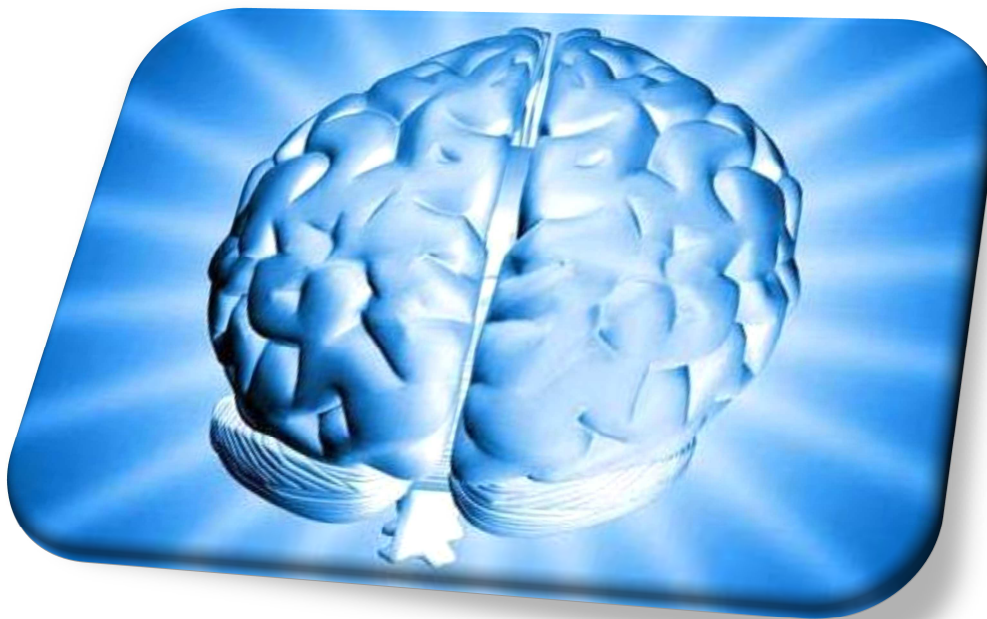


¿CÓMO PROGRESA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?



La enfermedad de *Alzheimer* parece expandirse de una neurona a otra como si se tratase de un germen infeccioso. Pero, a diferencia de un microorganismo, lo que “infecta” a las neuronas es una proteína defectuosa, denominada **proteína- τ** .

Este hallazgo responde a una cuestión irresoluta durante largo tiempo; y es deseable que sirva para guiar la investigación de tratamientos eficaces. Por otra parte, se sospecha que otras enfermedades degenerativas, como la [enfermedad de Parkinson](#), se expandan de un modo semejante.

La investigación sobre la enfermedad de *Alzheimer* ya había descubierto hace tiempo que las neuronas con elevadas concentraciones de **proteína- τ** , terminaban muriendo, comenzando en una pequeña región del cerebro relacionada con la memoria. La degeneración se extiende lentamente hacia otras áreas cerebrales involucradas con la capacidad de recordar (recuperar hechos almacenados en la memoria) y razonar (integrar recuerdos de manera prospectiva).

Durante más de un cuarto de siglo los investigadores han sido incapaces de decidir entre dos explicaciones: una primera teoría según la cual la enfermedad se transmite entre neuronas contiguas a través de los axones que las interconectan; y una segunda teoría en

¿Cómo progresa la enfermedad de Alzheimer?

base a la cual determinadas áreas cerebrales son más resilientes* que otras y oponen resistencia a la enfermedad durante más tiempo.

*: Resilientes (o resilientes) es un término no aceptado en la Real Academia de la Lengua española, pero cuyo uso se ha expandido desde la ingeniería de materiales, primero a la psicología y, desde allí, a otras áreas científicas. Significa “la capacidad de asumir situaciones adversas (sobrecargas en el ámbito de la ingeniería) sin modificación de su estructura y función”. En cierto sentido se puede considerar un sinónimo de resistente, pero tiene sus matices.

Dos nuevos estudios publicados a comienzos del año 2012 parecen señalar cuál puede ser la respuesta. Y ésta parece más próxima al primer postulado, esto es, la transmisión de la degeneración entre neuronas contiguas mediante sus conexiones. Se infiere que el proceso degenerativo podría frenarse en sus estadios iniciales mediante un anticuerpo frente a la **proteína- τ** .

Los dos estudios se han llevado a cabo de modo independiente por investigadores de *Columbia* y *Harvard* (Estados Unidos) usando ratones manipulados genéticamente para lograr que sintetizasen **proteína- τ** , sobre todo en el córtex entorrinal, un trozo de tejido cerebral ubicado en el lóbulo temporal, justo detrás de las orejas. Las neuronas de la corteza entorrinal son las primeras que mueren en la enfermedad de *Alzheimer*, tras llenarse de hebras filamentosas de **proteína- τ** .

Desde esta afectación inicial en el córtex entorrinal del lóbulo temporal, la **proteína- τ** difunde a otras neuronas próximas interconectadas. De este modo, la **proteína- τ** , y con ella la muerte neuronal, se transmite por medio de los axones que interconectan las células cerebrales.

Aunque estos resultados se han obtenido en experimentos en ratones, los investigadores afirman que son extrapolables a los humanos, debido a que el gen que codifica la **proteína- τ** , y la onda progresiva de muerte celular son similares a la de las personas con demencia de *Alzheimer*.

El estudio de la [Columbia University Medical Center](#), fue publicado en la revista médica [PLoS One](#) por el equipo dirigido por [Karen Duff](#) y [Scott A. Small](#), del [Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain](#).

El segundo estudio, llevado a cabo independientemente, fue realizado por el grupo de trabajo de [Bradley T. Hyman](#), director del [Alzheimer Disease Research Center](#), en el [Massachusetts General Hospital](#), siendo publicado en la revista [The Journal of Neuroscience](#).



¿Cómo progresa la enfermedad de Alzheimer?

El factor que desencadena la enfermedad de Alzheimer es, muy probablemente, la proteína **β -amiloide**, que tiende a acumularse en el cerebro de los enfermos, formando placas duras que semejan a los percebes. Sin embargo, la proteína **β -amiloide** es muy distinta de la **proteína τ** . La proteína **β -amiloide** se segrega y arracima en el exterior de las neuronas; y no existe evidencia de que pueda pasar de una a otra neurona.

Las placas amiloides crean el ambiente propio para que la **proteína- τ** se apile en el interior de la neurona, destruyéndola. La acumulación de proteína **β -amiloide** en el medio extracelular varía de unas a otras regiones cerebrales a lo que cabe achacar la particular sintomatología en cada paciente, así como su distinto grado de progresión.

La teoría de la transmisión de la **proteína- τ** no será fácil de demostrar en humanos debido a que los estudios solo pueden realizarse *post-mortem*; y las técnicas de imagen no invasivas tienen importantes limitaciones.

En palabras de *Karen Duff*, autora de uno de los estudios, “buscar en el cerebro de personas que han fallecido de la enfermedad (de *Alzheimer*) es como desentrañar en un coche convertido en chatarra cuál fue el fallo que causó el accidente”. Tarea muy difícil, casi siempre incierta; y, muchas veces, imposible.

La cuestión de qué hipótesis es correcta (difusión de la **proteína- τ** entre neuronas, *vs*, acumulación de placas de proteína **β -amiloide** en el medio extracelular que rodea a las neuronas), continúa irresoluta.

Al objeto de responder a esta cuestión, se está tratando de modificar ratones genéticamente para lograr una estirpe que exprese **proteína- τ** , pero solo en el córtex entorrinal. De esta opinión es [John Hardy](#), investigador del *Alzheimer* en la Universidad de Londres, no implicado en los estudios comentados. Además, si se lograra una tal estirpe de ratones, representarían un excelente modelo farmacodinámico para el estudio de potenciales sustancias con capacidad de bloquear las **proteínas- τ** .

Sin embargo, no solo habría que bloquear la **proteína- τ** , sino también la proteína **β -amiloides** (cuya acumulación da lugar a las placas amiloides), para un control adecuado de la demencia de *Alöis Alzheimer*.

Una tentadora pregunta, ya citada al comienzo del artículo, es si otras enfermedades neurodegenerativas progresan mediante la transmisión de proteínas entre neuronas.

Algunos estudios *post-mortem* en pacientes con enfermedad de *Parkinson* a los que se implantó, en vida, células fetales para restaurar las neuronas dopaminérgicas perdidas,

¿Cómo progresa la enfermedad de Alzheimer?

observaron que una proteína vinculada con la enfermedad de *Parkinson*, la [sinucleína](#), se había acumulado en las células fetales implantadas. ¿Se había transmitido esta proteína desde las neuronas dañadas o muertas a las células sanas?.

No sabemos si esta línea de investigación progresará hasta el desarrollo de fármacos clínicamente útiles, o será una vía muerta. No importa. Solo de la investigación deriva el progreso.

Zaragoza, 24 de septiembre de 2012

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Zaragoza

