

Nuevos conocimientos sobre el Alzheimer

JANO.es y agencias · 12 Junio 2008 15:44

Dos nuevos estudios profundizan en la formación y degradación de las placas de amiloide en el cerebro, características de esta enfermedad

Científicos de la Clínica Mayo en Jacksonville (Estados Unidos) han descubierto cómo funcionan determinados fármacos con propiedades prometedoras para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El hallazgo, que se publica en "Nature", podría ayudar al desarrollo de nuevos fármacos para este trastorno neurodegenerativo, según los autores.

Una de las características de la enfermedad de Alzheimer es la acumulación de péptidos beta-amiloide, que forman placas en el cerebro. La Abeta42, la forma de residuo 42 del péptido beta-amiloide, se crea cuando la enzima gamma-secretasa corta una proteína precursora más grande, la proteína precursora amiloide (APP).

Los moduladores de la gamma-secretasa (GSM) son posibles fármacos en el tratamiento de la enfermedad pero se sabe muy poco sobre cómo funcionan. Los investigadores, dirigidos por el Dr. Thomas Kukar, muestran ahora que algunos GSM funcionan al dirigirse de forma directa al sustrato APP en vez de a la enzima en sí.

Además de reducir la producción de Abeta42, también descubrieron que los fármacos detenían la agregación de las proteínas. El resultado global es un ataque doblemente eficaz para reducir la formación de placas y la enfermedad.

Según los autores, la investigación supone la confirmación de eficacia de una nueva familia de fármacos dirigidos a sustratos para el Alzheimer y otras enfermedades.

Mecanismo desconocido de la apolipoproteína E

Por otro lado, investigadores de la Case Western Reserve University School of Medicine (Estados Unidos) han descubierto un mecanismo desconocido hasta el momento por el que la apolipoproteína E, una molécula cuya mutación se vincula a la enfermedad de Alzheimer, estimula la degradación de la proteína beta-amiloide en el cerebro. La investigación, que se publica en la edición digital de "Neuron", podría conducir a una nueva terapia para esta enfermedad neurodegenerativa.

Explican que la apolipoproteína E (ApoE), proteína transportadora del colesterol, es conocida por ser un regulador clave de los niveles de beta-amiloide en el cerebro. Los autores creen que es posible que estos procesos que regulan la actividad de la ApoE influyan en la deposición y eliminación de las proteínas beta-amiloides.

Buscaban conocer mejor el vínculo entre la ApoE, la eliminación de la beta-amiloide en el cerebro y un mayor riesgo de Alzheimer. Descubrieron que la ApoE aumentaba en gran medida la degradación de la proteína beta-amiloide dentro y fuera de las células. Esta potenciación variaba según las diferentes formas de ApoE, de modo que la forma ApoE4 no podía promover la degradación de la proteína beta-amiloide en comparación con otras formas de ApoE.

Según los investigadores, el número de moléculas lipídicas asociadas a la ApoE era también crítica en su capacidad para estimular la degradación de la proteína beta-amiloide. La activación de los receptores X del hígado (LXR) para aumentar la expresión de la ApoE con lípidos facilitó de forma significativa la degradación de la proteína beta-amiloide.

Así, el uso de un agonista de los LXR para aumentar las formas con lípidos de ApoE en un modelo de ratón de Alzheimer dio lugar a un nivel reducido de placas de proteína beta-amiloide y una mejora en la memoria contextual.

Los resultados del estudio documentan el importante papel de la ApoE en la estimulación de la degradación de la proteína beta-amiloide en el cerebro y subrayan la importancia de los lípidos en el funcionamiento de la ApoE.

Según los autores, el trabajo también explica la observación previa de la inactivación de un gen que ayuda al cerebro a procesar los lípidos, llamado Abca1, da lugar a menores niveles de la ApoE junto con un aumento en los niveles de proteína beta-amiloide y la formación de placas en ratones.

El Dr. Gary E. Landreth, principal autor del estudio, concluye que "los datos sugieren que los agentes terapéuticos que aumenten los niveles de formas lipidadas de ApoE, incluyendo los agonistas de LXR, representan una posible terapia eficaz para la enfermedad de Alzheimer".

[Nature 2008;doi:10.1038/nature07055](https://doi.org/10.1038/nature07055)