

Nuevos mecanismos fisiopatológicos en la enfermedad de Alzheimer y en el síndrome de Down

Fabio Salamanca-Gómez*

Los avances en el desarrollo del Proyecto del Genoma Humano tienen notables aplicaciones en la biomedicina pues permiten conocer no sólo la localización de los genes en los distintos cromosomas humanos, sino también conocer su funcionamiento y regulación, establecer el tipo y la frecuencia de sus mutaciones y dilucidar nuevos mecanismos responsables de patología.

Como se sabe, la enfermedad de Alzheimer es un padecimiento terriblemente limitante que se caracteriza por demencia y pérdida de la memoria, que puede presentarse en forma esporádica o en forma familiar. Por otra parte, el síndrome de Down, con hallazgos fenotípicos característicos, corresponde a la trisomía del cromosoma 21, la cual puede presentarse como trisomía regular (cariotipo 47,XX ó XY, +21), o como resultado de una translocación cromosómica no balanceada, que con frecuencia involucra los cromosomas 14 y 21.

Los pacientes con trisomía 21 presentan signos de envejecimiento prematuro, y no fue un hallazgo, del todo sorprendente, encontrar que uno de los genes relacionados con la enfermedad de Alzheimer se localiza justo en el cromosoma 21.¹ Sin embar-

go, en los casos familiares de la enfermedad de Alzheimer se ha encontrado notable heterogeneidad genética, pues se han descubierto otros genes relacionados con este trastorno localizados en el cromosoma 19, que codifican para las apolipoproteínas,² y aquellas que rigen la síntesis de las presenilinas ubicadas en el cromosoma 14³ y en el cromosoma 1?

Se conocen las principales mutaciones en las presenilinas y el tipo de apolipoproteínas (las E2) que predisponen a la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, hay que señalar que la mayoría de los casos son esporádicos, sin historia familiar de la enfermedad, por lo que debe existir un mecanismo común subyacente que explique la degeneración neuronal tanto en esta entidad como en el síndrome de Down.

Una muy interesante investigación reciente⁵ ha descubierto este posible mecanismo. Antes de referir estos hallazgos debemos mencionar que la información codificada en el DNA debe ser transcrita a RNA mensajero, el cual sufre un procesamiento que permite la eliminación de los intrones y el empalme de los exones, y finalmente la información es traducida a proteína.

* Académico titular

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Coordinación de Investigación Médica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06725 México, D.F.

Para que opere la síntesis de proteína, la información contenida en el RNA está codificada de tal manera que la secuencia de tres bases nitrogenadas (una tripleta o codón) es traducida o significa un aminoácido. Pueden presentarse pérdidas de bases nitrogenadas en la secuencia del RNA mensajero, lo que altera el ordenamiento del código genético.

Consideremos la secuencia:

CAC CGA GAG **AGA** AUG UCC

si se pierden las bases GA (subrayadas) del cuarto codón, ahora la secuencia quedará de la siguiente manera:

CAC CGA GAG **AAU** GUC CC

con lo cual el cuarto codón es diferente al original y codifica para otro aminoácido, lo que implica que cambie la secuencia de aminoácidos de la proteína.

Este mecanismo de mutación se denomina corrimiento del marco de lectura o desfasamiento, y constituye el novedoso hallazgo descrito en todos los pacientes con enfermedad de Alzheimer o con síndrome de Down, 21 y 7 pacientes, respectivamente, cuyas cortezas cerebrales fueron analizadas.⁵

Los autores estudiaron la proteína precursora del beta amiloide y la ubiquitina que se encuentran en las placas que anormalmente presentan las cortezas cerebrales de estos pacientes.

El grupo holandés que informó sobre estos resultados ya había obtenido evidencia experimental previa en ratas sobre el hecho de que la secuencia "GAGAG" del RNA mensajero tiene propensión a la pérdida de bases AG, a medida que los animales envejecen.

Es posible, entonces, que este mecanismo no sólo explique los devastadores hallazgos de la enfermedad de Alzheimer y del síndrome de Down, sino que proporcione una explicación más general para el proceso del envejecimiento.

Referencias

1. **Tanzey RE y cols.** Amyloid protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987;235:880-884.
2. **Pericuk-Vance MA y cols.** Linkage studies in familial-Alzheimer disease Evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 1991;48:1034-1050.
3. **Schellenberg GD y cols.** Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer disease locus on chromosome 14. *Science* 1992;258:668-671.
4. **Levy-Lahad E y cols.** Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269:973-977
5. **Van Leeuwen FW y cols.** Frameshift mutants of beta amyloid precursor protein and ubiquitin B in Alzheimer's and Down patients. *Science* 1998;279:242-247.