

Nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer

Fabio Salamanca-Gómez*

No es infrecuente que se considere que todas las enfermedades genéticas están presentes al nacimiento, es decir son congénitas. Lo cierto, sin embargo, es que existen padecimientos genéticamente determinados que se manifiestan en la edad adulta. En ellos resaltan por sus devastadoras manifestaciones clínicas las enfermedades neurodegenerativas, como la corea de Huntington y la enfermedad de Alzheimer.

Esta última se caracteriza por una pérdida progresiva de la memoria que en cerca del diez por ciento de todos los casos, se origina por mutaciones que se transmiten con un patrón de herencia autosómico dominante.

Ha transcurrido ya más de una década desde la propuesta inicial de que la enfermedad de Alzheimer se presenta por el depósito de la proteína beta-amiloide en las neuronas.¹

Desde entonces la investigación sobre esta enfermedad ha sido fructífera ya que se han descubierto nuevos mecanismos etiopatogénicos, y por lo mismo, se han abierto nuevas y alentadoras perspectivas terapéuticas.²

Progresos notables se obtuvieron cuando se clonaron y se reconocieron las principales mutaciones en los genes que codifican para la presenilina-1³ y para la presenilina-2,⁴ así como el descubrimiento de un nuevo gen de susceptibilidad para este trastorno, localizado en el brazo largo del cromosoma 10.⁵

Una de las principales estrategias terapéuticas ha estado encaminada a bloquear las dos proteasas, la beta y la gama secretasas, que permiten la generación del beta amiloide de su polipéptido precursor. Sin embargo, su aplicación en humanos se ha visto limitada porque estos compuestos bloquean numerosos receptores de la superficie celular.

Otra interesante aproximación terapéutica ha sido despertar una inmunización activa o pasiva contra el

beta amiloide y así facilitar su eliminación por la microglia. Aunque se obtuvieron resultados alentadores, se puede presentar reacción inflamatoria del sistema nervioso central.

Otra vía de exploración terapéutica ha sido el estudio de la degradación del beta amiloide, mediante el empleo de una peptidasa, la nepriliasina.

Se han administrado también compuestos antiinflamatorios que bloquean las ciclooxigenasa y otros mediadores, pero algunos incrementan la acción de la gama secretasa y favorecen la producción del beta amiloide.

También se han ensayado las drogas que disminuyen los niveles de colesterol como las estatinas, lo que se ha asociado con una menor incidencia de enfermedad de Alzheimer.

Como la agregación del beta amiloide depende en parte de los iones Cu y Zn, se han empleado agentes quelantes como el antibiótico clioquinol, que ha dado buenos resultados en ratones transgénicos.

Nuevas expectativas se han despertado con la publicación de dos recientes informes en la revista Nature. En el primero de estos trabajos, Bucciantini y cols.⁶ demuestran que cuando dos proteínas que no son tóxicas, el dominio SH3 de la fosfatidil-inositol-3-quinasa bovina y el dominio amino terminal de la proteína HypF de *E. coli*, se dejan agregar *in vitro*, las estructuras que se forman temprano en esta agregación son altamente tóxicas para las células, mientras que las fibrillas mismas no lo son.

Estos hallazgos subrayan la importancia de la prevención de la formación de agregados y hacen énfasis en el uso potencial de las chaperonas, las ubiquitinas y los proteasomas en la preservación funcional de las células nerviosas.

* Académico Titular. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI-IMSS. Apartado Postal 12-951 México, D.F. 03020.

En el segundo trabajo, Walsh y cols.⁷ demuestran que oligómeros pero no las fibrillas de amiloide, tomadas de células de un paciente con una mutación familiar para la enfermedad de Alzheimer, comprometen la función cerebral en ratas *in vivo* cuando son microinyectadas en el cerebro de estos animales.

Los autores probaron, además, que al utilizar la enzima que degrada insulina, la cual degrada también los monómeros pero no los oligómeros del beta amiloide, no se prevenía la inhibición sobre las células cerebrales.

Con estos hallazgos, los autores⁷ probaron dos compuestos, el ácido carbámico y el difluorofenacetil-alanil-fenilglicina-metil éster, que son inhibidores de la gama secretasa, y por lo tanto impiden la formación de oligómeros, así se mantuvieron indemnes las funciones cerebrales de las ratas experimentales. Estos resultados también prometen nuevos tratamientos en la enfermedad de Alzheimer.

Referencias

1. **Selkoe DJ.** Alzheimer's disease: genes, proteins and therapies. *Physiol Rev* 2001;81:742-761.
2. **Hardy J, Selkoe DJ.** The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-356.
3. **Sherrington R, et al.** Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995;375:754-760.
4. **Levy Lahad E, et al.** Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269:973-977.
5. **Bertram L, et al.** Evidence for genetic linkage for Alzheimer's disease to chromosome 10q. *Science* 2000;290:2302-2303.
6. **Bucciantini M, et al.** Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. *Nature* 2002;416:507-511.
7. **Walsh DM, et al.** Naturally secreted oligomers of amyloid Beta protein potently inhibited hippocampal long-term potentiation *in vivo*. *Nature* 2002;416:535-539.