

Buscando las bases moleculares de la enfermedad de Alzheimer

Dr. Horacio Vanegas

Academia Nacional de Medicina

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)

eMail: horaciovan@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) destruye el razonamiento, la memoria, la abstracción, el lenguaje y el control emocional. El presente artículo resume hallazgos científicos sobre sus posibles causas. La cascada amiloide ha sido la hipótesis dominante y la fundamentación para ensayos terapéuticos. Ella postula que depósitos extracelulares del amiloide β ($A\beta$) dañan neuronas esenciales para memoria, atención y cognición. Sin embargo, la reducción terapéutica del $A\beta$ no siempre mejora la demencia, y muchas personas carecen de demencia aunque tienen una considerable carga cerebral de $A\beta$. La EA de aparición temprana está relacionada con trastornos genéticos, pero la EA de aparición tardía probablemente se debe a muchos factores relacionados con el envejecimiento, tales como trastornos vasculares o de moléculas transportadoras que podrían alterar el balance entre el $A\beta$ del parénquima cerebral y el de la sangre. La EA podría también ser causada por priones e, inclusive, transmitida por priones.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer. Demencia. Amiloide beta. Proteína tau. Barrera hematoencefálica. Priones.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) destroys reasoning, memory, abstraction, language and emotional control. The present article summarizes scientific findings regarding its causes. The amyloid cascade has been the dominant hypothesis and the ground for therapeutic trials. It postulates that extracellular deposits of β -amyloid ($A\beta$) damage neurons essential for memory, attention and cognition. However, a therapeutic reduction of $A\beta$ not always reduces dementia, and many people show no dementia despite having a considerable cerebral $A\beta$ load. The early-onset AD is related to genetic factors, but the late-onset AD is probably due to several factors related to advanced age, such as disturbances in brain capillaries or transporting molecules that alter the balance of $A\beta$ between the brain parenchyma and the blood. AD might also be caused by prions and even be transmitted by prions.

Key words: Alzheimer's disease. Dementia. Beta amyloid. Tau protein, Blood brain barrier. Prions.

Conflicto de interés: El autor declara que no tiene conflictos de interés en relación al presente manuscrito.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes que padecen la enfermedad descubierta por Alois Alzheimer en 1901 se caracterizan por presentar pérdida de la memoria declarativa y de habilidades cognitivas tales como solución de problemas, lenguaje, cálculo matemático y percepción visuoespacial (1). Más tarde pueden aparecer apatía, depresión o manifestaciones psicóticas tales como alucinaciones. Finalmente puede haber un intenso deterioro de las actividades mentales normales así como trastornos motores y neurovegetativos, hasta que el paciente termina inhábil, enmudecido e incontinente. Hay familias en quienes la enfermedad de Alzheimer (EA) comienza alrededor de los 50 años de edad; esta forma “familiar” o “de comienzo temprano” de EA es menos frecuente que la forma “esporádica” o “de comienzo tardío”, que empieza alrededor de la séptima década de vida. En EE.UU, la EA afecta a una de cada ocho personas mayores de 65 años de edad, y este es el segmento poblacional que más crece en ese país (1).

Ya Alzheimer había descubierto las tres características anatomopatológicas típicas de la EA: a) atrofia cerebral macroscópica, con encogimiento del parénquima y ampliación de las cisuras corticales y de los ventrículos cerebrales; b) placas microscópicas extracelulares, llamadas “seniles” o “neuríticas”, rodeadas de dendritas y axones hinchados (así como, ahora se sabe, de procesos de astrocitos y microglías inflamatorias); y c) ovillos neurofibrilares dentro de las neuronas y sus procesos. Estas anomalías abundan en la corteza entorrinal y el hipocampo, que son regiones corticales críticas para la memoria declarativa; también abundan en el núcleo de Meynert del cerebro basal anterior, que es una fuente de proyecciones colinérgicas que se extienden por amplias áreas del neocórtex y son muy importantes para la atención y la cognición (2).

Posteriormente se descubrió que las placas seniles son acumulaciones de un péptido filamentoso que recibió el nombre de β -amyloid ($A\beta$), el cual proviene de una glicoproteína que recibió el nombre de *amyloid precursor protein* (APP, por sus siglas en inglés). Además, se descubrió que el gen que codifica a la APP está

ubicado en el brazo largo del cromosoma 21. El hallazgo de que las personas que poseen tres (en vez de dos) cromosomas 21 presentan síndrome de Down y padecen EA si llegan a los 40 años de edad, reforzó el vínculo entre la APP y la EA (1).

Sin embargo, la APP no es dañina, sino un componente normal de las neuronas y de una multitud de tejidos tanto neurales como no neurales, y se encuentra hasta en el cerebro del feto. De allí que Selkoe y sus colegas (3) postularan que la EA se debe a que, por razones desconocidas, en el cerebro la cadena de aminoácidos que constituye el $A\beta$ es “sacada” de la molécula de la APP hacia el espacio intercelular y entonces estas cadenas filamentosas se aglomeran allí en exceso y forman las placas seniles que dañan a las neuronas vecinas y así causan la demencia. Esta es la llamada *hipótesis de la cascada amiloide* para explicar el origen de la EA, hipótesis que ha generado importantes hallazgos neurobiológicos e intentos terapéuticos relativos a la EA y cuyos fundamentos y controversias son el objeto del presente artículo.

La APP

Los aminoácidos que constituyen la APP forman una especie de columna extracelular, uno de cuyos extremos atraviesa la membrana de la célula hasta contactar el citoplasma. Una enzima llamada γ -secretasa, ubicada en el espesor de la membrana celular, “corta” a la APP en un sitio dentro de la membrana; otra enzima, la β -secretasa (también llamada BACE1), “corta” a la APP en un sitio que está en su porción extracelular, a unos 40 aminoácidos por encima del primer “corte”. El segmento de la APP limitado por estos dos “cortes” es el $A\beta$, el cual puede ahora desprenderse de la membrana para formar filamentos con otros segmentos de $A\beta$ y constituir los depósitos esféricos extracelulares que, en cortes histológicos, son las placas seniles. Según el sitio exacto donde la γ -secretasa y la β -secretasa hayan “cortado” a la APP, se puede liberar un $A\beta$ de 40 aminoácidos ($A\beta_{40}$) o uno de 42 aminoácidos ($A\beta_{42}$). El $A\beta_{42}$ es menos abundante pero forma placas seniles más tempranamente que el $A\beta_{40}$, y es más tóxico que el $A\beta_{40}$ para neuronas en cultivo (1). El resto extracelular de la APP, ahora separado

del segmento A β y llamado *soluble APP β* , posiblemente tiene funciones fisiológicas en el desarrollo neural (4). Por su parte, la α -secretasa “corta” a la APP cerca del punto medio del segmento A β , liberando así hacia el espacio extracelular un péptido muy largo llamado *soluble APP α* , que parece poseer múltiples funciones fisiológicas y que, por tener incompleto el segmento A β , no forma placas seniles (4).

El A β

El A β es un producto normal del metabolismo en tejidos neurales y no neurales, y circula en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo tanto en personas normales como en pacientes con EA. Es liberado continuamente en cultivos de células endoteliales, neuronas y astrocitos humanos. Es producido y depositado en el cerebro de personas de edad avanzada tanto enfermas como saludables. Posiblemente posea una función fisiológica (5).

Estos hechos tan benignos contrastan con el terrible papel que se atribuye al A β como causa de la EA. A este contraste se agrega la sensación de que la cascada amiloide no es suficiente para explicar la EA. De allí que esta hipótesis haya generado una búsqueda casi frenética por el punto en que el A β comienza a hacer su papel de malvado, y también por la posible existencia de “cómplices” (6).

Los ovillos neurofibrilares

Uno de los “cómplices” está precisamente allí mismo: se trata de los ovillos neurofibrilares (1). Estos consisten de filamentos helicoidales apareados y filamentos rectos que aparecen dentro del cuerpo, las dendritas y los axones de las neuronas. Estas inclusiones patológicas están hechas de isoformas hiperfosforiladas de la llamada *tau*, una proteína normalmente soluble que se liga a los microtúbulos intracelulares y los estabiliza, jugando de esta manera un papel crucial en el transporte de sustancias y organelos en el interior de las neuronas. Cualquier trastorno en este transporte, p.Ej., de moléculas para la síntesis de los neurotransmisores desde el cuerpo neuronal por el axón hasta los terminales sinápticos, o de factores tróficos desde los tejidos inervados

hasta el núcleo neuronal, compromete la salud y la función de la neurona. Eventualmente las neuronas mueren y se desintegran, dejando en el espacio intercelular a los ovillos de tau “como lápidas de sus tumbas” (1).

Es interesante que hoy exista una controversia entre los que piensan que el principal agente causal de la EA es el A β , y los que piensan que es la tau. De hecho, los síntomas de la EA se correlacionan mejor con la aparición inicial, el número y la distribución de ovillos neurofibrilares, que de placas seniles. Esto no quiere decir, sin embargo, que haya que desechar la hipótesis de la cascada amiloide, porque en modelos de EA en ratones se ha demostrado que la presencia de placas de A β promueve la formación de ovillos de tau.

Otros “cómplices”

Una excelente oportunidad de encontrar otros coadyuvantes surgió con el estudio genético de pacientes con la variedad familiar o de comienzo temprano de la EA (7). Hay cuatro tipos de alteraciones genéticas que causan un aumento en la producción, la deposición, o ambas, de A β en el cerebro y una aparición temprana de la EA en las familias que la padecen.

En primer lugar, mutaciones en el gen de la APP conducen a un aumento de la liberación del A β a partir de la APP, sin que haya otras alteraciones en las funciones de la APP. Ratones transgénicos que expresan altos niveles de APP mutante presentan anomalías conductuales parecidas a las de la EA, y además poseen placas “seniles” en hipocampo y neocórtex, baja densidad de terminales sinápticos en el cerebro anterior, decrementos en la transmisión sináptica, y degeneración de neuronas. (1)

Otro gen cuyas alteraciones contribuyen a la deposición temprana de A β es el de la apolipoproteína E (apoE), que se ubica en el cromosoma 19. La apoE es una proteína que se une a los amiloides y es además el principal transportador de colesterol y otros lípidos en la sangre (1). La presencia de la variante apoE4 está relacionada con un aumento en la deposición de A β en el cerebro, y su presencia es un factor de muy alto riesgo para la EA esporádica o de comienzo tardío. Más aun, cuando las neuronas

están sometidas a estrés aumenta su producción de apoE4, el cual se fragmenta en componentes tóxicos que dañan a las mitocondrias (8).

Los otros dos genes son el de la presenilina 1 (*PSEN1*), en el cromosoma 14, y el de la presenilina 2 (*PSEN2*), en el cromosoma 1 (7). Las presenilinas 1 y 2 son proteínas transmembrana que forman parte de la γ -secretasa; sus formas mutantes promueven un aumento en la secreción de A β , principalmente del A β 42. Las placas seniles en pacientes con EA de variedad esporádica o de comienzo tardío, que es con mucho la más frecuente, son ricas en A β 42, así que probablemente las presenilinas mutantes jueguen aquí también un papel significativamente activo (1).

El derrumbe de las sinapsis

Al final, lo que resulta de la acción conjunta del A β y sus adyuvantes es una pérdida de la salud neuronal y de la comunicación interneuronal (9). Uno de los rasgos más tempranos de la EA es el déficit de las enzimas responsables de la síntesis y el metabolismo de la acetilcolina en las regiones cerebrales donde abundan las placas de A β y los ovillos de tau, tales como el origen de las proyecciones colinérgicas hipocampo-septales y de las que parten del cerebro basal anterior y alcanzan vastas áreas neocorticales. Aunque eventualmente aparecen déficits de otros neuromediadores, como el GABA, la serotonina, la somatostatina y el factor liberador de la ACTH, los síntomas tempranos de la EA se correlacionan principalmente con trastornos de las sinapsis colinérgicas y glutamatérgicas.

Ya en etapas tempranas de la EA hay una disminución de 25-35 % en la densidad numérica de sinapsis en la corteza cerebral afectada. De hecho, los déficits cognitivos están más correlacionados con la pérdida de sinapsis que con el número de placas seniles u ovillos neurofibrilares, la pérdida de cuerpos neuronales o el grado de gliosis cortical, y la declinación cognitiva en pacientes con EA y en ratones transgénicos para APP se correlaciona con cambios en la sinaptofisina, una proteína de las vesículas sinápticas, en hipocampo y corteza asociativa (9).

Fallas en abordajes terapéuticos

Ya el propio Selkoe había admitido la posibilidad de que los cúmulos de A β pudiesen inducir reacciones inflamatorias por parte de astrocitos y microglías, y de que estas reacciones, junto con el A β (por supuesto), indujesen cambios metabólicos tales como la hiperfosforilación de tau, trastornos del calcio intraneuronal y daños oxidativos por radicales libres (7). Sobre estas bases, Selkoe hizo la propuesta teórica (7) de tratar tempranamente la EA mediante: a) inhibidores de la γ -secretasa y la β -secretasa, para evitar que el A β se acumule en el espacio extracelular; b) compuestos que se ligen al A β y así impidan que forme placas neuríticas; c) anti-inflamatorios específicos para el cerebro que bloqueen la activación de las neuroglías, la liberación de citocinas y la respuesta inmune en las regiones afectadas; y d) antioxidantes, bloqueadores de canales de calcio y agentes antiapoptóticos que interfieran con la neurotoxicidad.

Con base en la hipótesis de la cascada amiloide han sido realizados múltiples ensayos clínicos con la administración de compuestos tales como (1,8,10): a) agentes químicos o anticuerpos que ligan el A β , para evitar la formación de placas neuríticas; b) inhibidores de la γ -secretasa o la β -secretasa, para evitar la formación de A β ; c) anticuerpos contra el A β , para eliminar las placas; y d) modificadores de la apoE4 para transformarla en apoE3, que es menos dañina. En el primer ensayo clínico, realizado con 1000 pacientes por más de 18 meses, no se obtuvieron cambios en su estado mental. Igual resultado se obtuvo en un ensayo clínico hasta fase III con 1 600 pacientes, y uno hasta fase II con 234 pacientes. En otro ensayo clínico, una vacuna contra el A β eliminó las placas pero no la demencia. De seis medicamentos que estaban en fase II o III en 2012, ya para 2014 habían sido discontinuados tres. Hace algunos meses se abandonó un ensayo clínico de 18 meses en 2 100 pacientes (11).

Estos frustrantes resultados no necesariamente indican que la hipótesis de la cascada amiloide esté errada (11), porque podrían ser consecuencia de circunstancias desfavorables. Por ejemplo, no existían biomarcadores para la EA (como es, por ejemplo, la glucosa sanguínea para la diabetes) y el diagnóstico de EA era puramente clínico, por lo que las cohortes de pacientes reclutados para los

ensayos terapéuticos podrían contener pacientes no sólo con EA sino también con otros tipos de demencia. Además, muchos pacientes ya eran objeto de “polifarmacia”, lo cual podía dificultar la interpretación de los resultados. Pudiese ser, por otra parte, que la EA estuviese tan avanzada que ya era imposible frenarla o revertirla, o que el ensayo clínico no fuese lo suficientemente largo como para producir un efecto tangible (12).

Por estas razones, en años recientes se han ido desarrollando métodos para escoger con más exactitud a los potenciales participantes en los ensayos clínicos, es decir (1,8,13): a) han sido refinados y normalizados los exámenes físicos, neurológicos y neuropsicológicos; b) mediante imaginología por resonancia magnética es posible medir los cambios estructurales del cerebro, tales como el adelgazamiento de la corteza, la ampliación de los ventrículos y la activación de diferentes zonas del cerebro (13,14,15); c) felizmente fue desarrollado un compuesto llamado *Pittsburg compound B (PiB)*, y recientemente también otros, que permiten caracterizar la ubicación y la abundancia de las placas de A β mediante tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) en los pacientes *vivos*; y d) se ha descubierto que en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con EA está disminuida la concentración de una sustancia llamada *amiloid-61-42* y está elevada la concentración de tau y de tau fosforilada. Con recursos como estos pueden hacerse ahora pruebas clínicas con una mayor exactitud en la selección de los participantes y en el seguimiento de los resultados.

Desechar la hipótesis de la cascada amiloide?

Si bien la monohipótesis de Selkoe (7) sobre el A β como origen primario de la EA fue progresivamente admitiendo que el supuesto *primum movens* pudiese también contar con “ayudantes” o, inclusive, precursores (12), la hipótesis no había llegado a asumir un carácter plural (16). Con respecto al origen de la EA de tipo familiar o de aparición temprana, parece haber acuerdo en que su origen está en las alteraciones de genes: el de la APP, el de la apoE4 y los de las dos presenilinas. Pero, con respecto a la variedad esporádica o de comienzo tardío de la

EA, hay quienes piensan que los depósitos de A β no pueden ser la única causa o, ni siquiera, una de las causas. Herrup (16) argumenta que: a) es curioso que la EA esporádica no parece depender de alteraciones de los genes para la APP ni para las presenilinas, que son fuente y mecanismo para producir el A β ; b) ahora se sabe que 25 %-30 % de los individuos pueden tener pocas o ningunas manifestaciones de demencia a pesar de poseer una considerable carga de A β en el cerebro, según revelan imágenes de PET con PiB o material de autopsia; y c) pacientes con tratamiento inmunológico contra las placas de A β presentaron una reducción “substantial” de las placas pero su demencia continuó o quizás ha seguido aumentando. Herrup exclama entonces “así como hay EA sin placas, hay placas sin EA”.

Herrup (16) resume su posición de esta manera: “Si queremos encontrar el origen de la EA no hace falta que abandonemos el papel que juegan los productos de la APP, pero, en vista de que el más importante factor de riesgo para la EA es la avanzada edad, tenemos que ampliar nuestro menú de opciones etiológicas. Hay evidencias de que la EA podría representar una falla de autofagia o función lisosomal, o de la homeostasis del calcio intracelular quizás debida a excitotoxicidad, o un proceso de neuroinflamación, un trastorno genético, un daño oxidativo por radicales libres que se acumulan con la edad, una pérdida de función mitocondrial, o un trastorno metabólico general o sólo de la glucosa. ¿Cuál opción debemos escoger? Todas! El A β es un *contribuyente* frecuente de la EA, pero no es necesario ni suficiente, y el tratamiento de la EA se debe dirigir a la(s) opción(es) más importante(s) en cada caso”.

Empieza todo con un daño microvascular en el cerebro?

Según Zlokovic (17), la EA tiene un origen neurovascular. En el cerebro, la barrera hematoencefálica (BHE) impide que los elementos figurados y algunos componentes del plasma ingresen al parénquima cerebral y a la vez regula el intercambio de iones y moléculas entre este parénquima y la sangre (17,18). El componente más importante de la BHE es el endotelio de los capilares intracerebrales, el

cual es responsable de que entre o salga del parénquima un sinnúmero de elementos tales como: a) mediante difusión, gases como oxígeno y CO_2 ; b) mediante transporte activo, iones como Na^+ y K^+ , nutrientes como glucosa y aminoácidos, hormonas y péptidos como insulina, encefalinas y $\text{A}\beta$; y c) medicinas. Los pericitos son las células que rodean al endotelio, y la interacción entre este y aquellos es un componente fundamental de la BHE. Experimentos con ratones han demostrado que los trastornos de esta interacción producidos por el avance de la edad pueden permitir la extravasación de macromoléculas circulantes, inclusive albúmina, inmunoglobulinas, trombina y fibrina, lo cual genera edema, hipoperfusión e isquemia tisular. La trombina puede dañar a las neuronas directamente, y también indirectamente mediante la activación de astrocitos y microglías. Además, la microvasculatura cerebral en individuos con EA segrega altos niveles de óxido nítrico, interleucina- 1β , interleucina-6, quimiocina CCL2, factor de necrosis tumoral- α y prostaglandinas, lo cual constituye un cuadro de neuroinflamación. Todo esto puede llevar a daños progresivos de la BHE y llegar hasta la extravasación de glóbulos rojos con liberación de hemoglobina y hierro, formación de radicales libres y daño oxidativo, posiblemente antes de la deposición de $\text{A}\beta$ que conduce a la degeneración neuronal en la EA. La isquemia además favorece la acumulación extracelular de $\text{A}\beta$ y de tau hiperfosforilada (17).

En individuos de edad avanzada y con factores de riesgo para EA, la reducción o disregulación del flujo sanguíneo cerebral aparece *antes* del deterioro cognitivo y la acumulación de $\text{A}\beta$. En ratones transgénicos con modelo de EA se ve un cuadro parecido, acompañado por una denervación colinérgica, por aumentos en la actividad de β - y γ -secretasa, y por depósitos cerebrovasculares de $\text{A}\beta$ (17).

En el envejecimiento normal disminuye la función microvascular en las áreas límbicas y asociativas de la corteza cerebral, lo cual podría ser causa del deterioro de la memoria y la cognición. De hecho, en individuos portadores de apoE4 estos daños son más notables y aparecen antes de los trastornos neuropsicológicos de la EA.

Por último, la BHE juega también un papel crucial en lo que podría llamarse la “contabilidad”

del $\text{A}\beta$ (17). Como ya se mencionó, la APP y el $\text{A}\beta$ son componentes normales de los tejidos tanto neurales como no neurales. En la sangre y en el cerebro el $\text{A}\beta$ es transportado por la *low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP1)*. El $\text{A}\beta$ de la sangre puede ser eliminado por los riñones y el hígado, pero también puede atravesar la BHE transportado por el *receptor for advanced glycation end products (RAGE)*, y agregarse así al $\text{A}\beta$ producido por las células cerebrales a partir de la APP. El $\text{A}\beta$ tiende a acumularse en el cerebro, pero la LRP1 y la LRP2 lo pueden transportar hasta la BHE y allí puede ser enviado a la sangre. De manera que normalmente existe un balance entre la entrada y la salida del $\text{A}\beta$ a través de la BHE, pero este balance se puede alterar a favor de una acumulación exagerada de $\text{A}\beta$ en el cerebro. Por ejemplo, en pacientes con EA la LRP1 plasmática está oxidada y no puede transportar el $\text{A}\beta_{40}$ y el $\text{A}\beta_{42}$, los cuales se acumulan entonces en el cerebro. Además, trastornos oxidativos de la LRP1 cerebral impiden que transporte al $\text{A}\beta$ desde el parénquima hasta la BHE y, por otra parte, la apoE4, que es un alto factor de riesgo para EA, lo que hace es inhibir a la LRP1 dentro del cerebro, y así también impide el transporte del $\text{A}\beta$ hacia la BHE. De hecho, en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EA hay cada vez menos $\text{A}\beta_{42}$ y más tau, y en la modalidad familiar de EA esto comienza 25 años antes de que aparezcan los síntomas y la deposición de placas neuríticas en el cerebro (12). El hallazgo de los cambios tempranos experimentados por estos biomarcadores permite ahora comenzar los ensayos clínicos con posibles tratamientos antes de que sea demasiado tarde para revertir el progreso de la enfermedad.

También los priones?

Los priones fueron descubiertos por Prusiner en 1983, y esto le valió el Premio Nobel. Los priones son moléculas proteínicas normales que están ancladas a la membrana celular, y su función se desconoce (19). Una vez que aparecen en la superficie celular son capaces de torcerse de manera espontánea y estocástica hasta adquirir una forma anormal. Esta transformación puede ser debida a una mutación del gen que codifica la proteína precursora (el *PRNP*, ubicado en humanos en el cromosoma 20), o puede ser inducida por

un prion ya transformado (“contagio”?). Tanto la proteína precursora como la alterada pueden desprenderse de la membrana y propagarse por el tejido, donde las proteínas alteradas inducirán la transformación de las normales (“contagio”?), en un proceso autocatalítico que puede llegar a formar fibras de tipo amiloide. Los priones producen enfermedades neurodegenerativas en humanos, como la enfermedad demencial de Creutzfeldt-Jakob y el *kuru*, y también en animales, como la encefalopatía espongiforme bovina y el *scrapie* ovino. En humanos hay casos en que la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob apareció después de trasplantes de duramadre o de córnea, o administración de hormona de crecimiento, obtenidos de cadáveres, o después de la implantación de electrodos intracerebrales contaminados (19,20,21). Los priones parecen ser así los únicos patógenos *infecciosos* que carecen de ácidos nucleicos (ADN o ARN).

Hace más de 20 años Prusiner argumentó que los priones podrían además ser causa de la EA de tipo esporádico. Refiere Prusiner que Ridley y Baker, y luego Jucker, inocularon homogenados de cerebro de personas con EA en animales de laboratorio y estos animales desarrollaron placas de A β (19,20). Luego se demostró que existen priones para A β y para tau, y que estos priones se pueden propagar desde la corteza entorrinal (que es muy importante para mecanismos de memoria) hacia otras áreas de la corteza cerebral (19,22). ¿Existen casos de EA espontánea causada por priones? ¿Existen casos de EA *transmitida* por priones???

En conclusión

La idea de que un exceso de A β y su deposición en forma de conglomerados extracelulares sean la causa de daños neuronales, ha constituido por más de 20 años la manera más difundida de explicar el origen de la EA. Por otra parte, la propia hipótesis de la cascada amiloide ha dado origen a muchos e importantes hallazgos científicos que llevan a preguntarse si esta hipótesis es suficiente para explicar la EA. También hay quienes se preguntan si esta hipótesis es necesaria. Es posible que reacciones inflamatorias de astrocitos y neuroglías, daños oxidativos, déficits en la homeostasis del calcio intraneuronal y

trastornos de las fosfatasa relacionadas con la tau contribuyan con la neurotoxicidad. Se conocen genes cuyos productos promueven la excesiva deposición de A β a edad temprana. Algunos de estos productos, especialmente la apoE4, pueden también contribuir con la deposición de A β en la EA de aparición tardía; sin embargo, en esta variante de la EA el mayor factor de riesgo es la avanzada edad. Es posible que daños cerebrales de los capilares y las moléculas transportadoras, relacionados con la avanzada edad, sean determinantes para la degeneración neuronal en la EA. Por último, se discute activamente si la EA es causada por priones y es, además, transmisible. Da la impresión de que la EA no es una enfermedad unitaria sino que posee un(os) origen(es) variado(s) en un mismo individuo y, por supuesto, en la población humana.

REFERENCIAS

1. Sanes JR, Jessell TM, The aging brain. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, editores. Principles of Neural Science. New York: McGraw Hill Medical; 2013.p.1328 sig.
2. Ballinger E, Ananth M, Talmage D, Role LW. Basal forebrain cholinergic circuits and signaling in cognition and cognitive decline. *Neuron*. 2016;91:1199-1218.
3. Selkoe DJ, Podlisny MB, Joachim CL, Vickers EA, Lee G, Fritz LC, Oltersdorf T. Beta-amyloid precursor protein of Alzheimer disease occurs as 110- to 135-kilodalton membrane-associated proteins in neural and nonneural tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85:7341-7345.
4. Deyts C, Thinakaran G, Parent AT. APP receptor? To be or not to be. *Trends Pharmacol. Sci*. 2016;37:309-411.
5. Selkoe DJ. Physiological production of the β -amyloid protein and the mechanism of Alzheimer’s disease. *Trends Neurosci*. 1993;16:403-409.
6. Howitt J, Hill AF. Exosomes in the pathology of neurodegenerative diseases. *J Biol Chem*. 2016;291:26589-26597.
7. Selkoe DJ. Alzheimer’s disease: Genotypes, phenotype, and treatments. *Science*. 1997;275:630-631.
8. Spinney L. The forgetting gene. *Nature*. 2014;510:26-28.
9. Selkoe DJ. Alzheimer’s disease is a synaptic failure. *Science*. 2002;298:789-791.
10. Abbott A. The plaque plan. *Nature*. 2008;456:161-

- 164.
11. Abbott A, Dolgin E. Leading Alzheimer's theory survives drug failure. *Nature*. 1916;540:15-15.
 12. Selkoe DJ. Preventing Alzheimer's disease. *Science*. 2012;337:1488-1492.
 13. Knight MJ, McCann B, Kauppinen RA, Coulthard EJ. Magnetic resonance imaging to detect early molecular and cellular changes in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:139.
 14. Ma X, Li X, Jing B, Liu H, Li DP, Li H. Identify the atrophy of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal aging using morphometric MRI analysis. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:243.
 15. Zhou Y, Tan C, Wen D, Sun H, Han W, Xu Y. The biomarkers for identifying preclinical Alzheimer's disease via structural and functional magnetic resonance imaging. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:92.
 16. Herrup K. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat Neurosci*. 2015;18:794-799.
 17. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:723-738.
 18. McConnell HL, Kersch CN, Woltjer RL, Neuwelt EA. The translational significance of the neurovascular unit. *J Biol Chem*. 2017;292:762-770.
 19. Prusiner SB. A unifying role for prions in neurodegenerative diseases. *Science*. 2012;336:1511-1513.
 20. Abbott A. The red-hot debate about transmissible Alzheimer's. *Nature*. 2016;531:294-297.
 21. Prusiner SB, Bosque P, Prion diseases. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2001.p.248 sig.
 22. Goedert M. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A-beta, tau and alpha-synuclein. *Science*. 2015;349:601.

Pensamientos del Dr. José María Vargas

“El mundo es del hombre justo; es el hombre de bien y no el valiente, el que siempre ha vivido más y vivirá feliz sobre la tierra y seguro de su conciencia”.

“Está probado hasta la evidencia, que la instrucción popular es el más seguro garante de la paz y del orden interior y que siempre benéfica en sus efectos, aumenta según progresa el bienestar de los pueblos...”

Para Vargas nuestro mejores amigos son:

“Lograr el máximo de conocimientos de la ciencia médica, la dedicación al trabajo, evidenciar lo mejor del profesionalismo, recurrir al permanente entrenamiento como una invaluable cualidad, acumular experiencia con su respectivo cuidado, independencia mental para practicar la medicina con el objeto de evitar nuevos errores y por esencia nuestro mejor amigo es el paciente quien nos proporciona con su confianza y su deseo de ser oído, tocado, examinado y en esa forma que el médico pueda adquirir, percibir y tener así un claro horizonte del sufrimiento para lo cual tenemos la responsabilidad de aliviar las quejas con todos los recursos personales propios de la profesión y hacerlo con humildad como señala la doctrina hipocrática”.

