



¿El Alzheimer lo produce una bacteria?

Autor: Claudia Pérez Ahijón

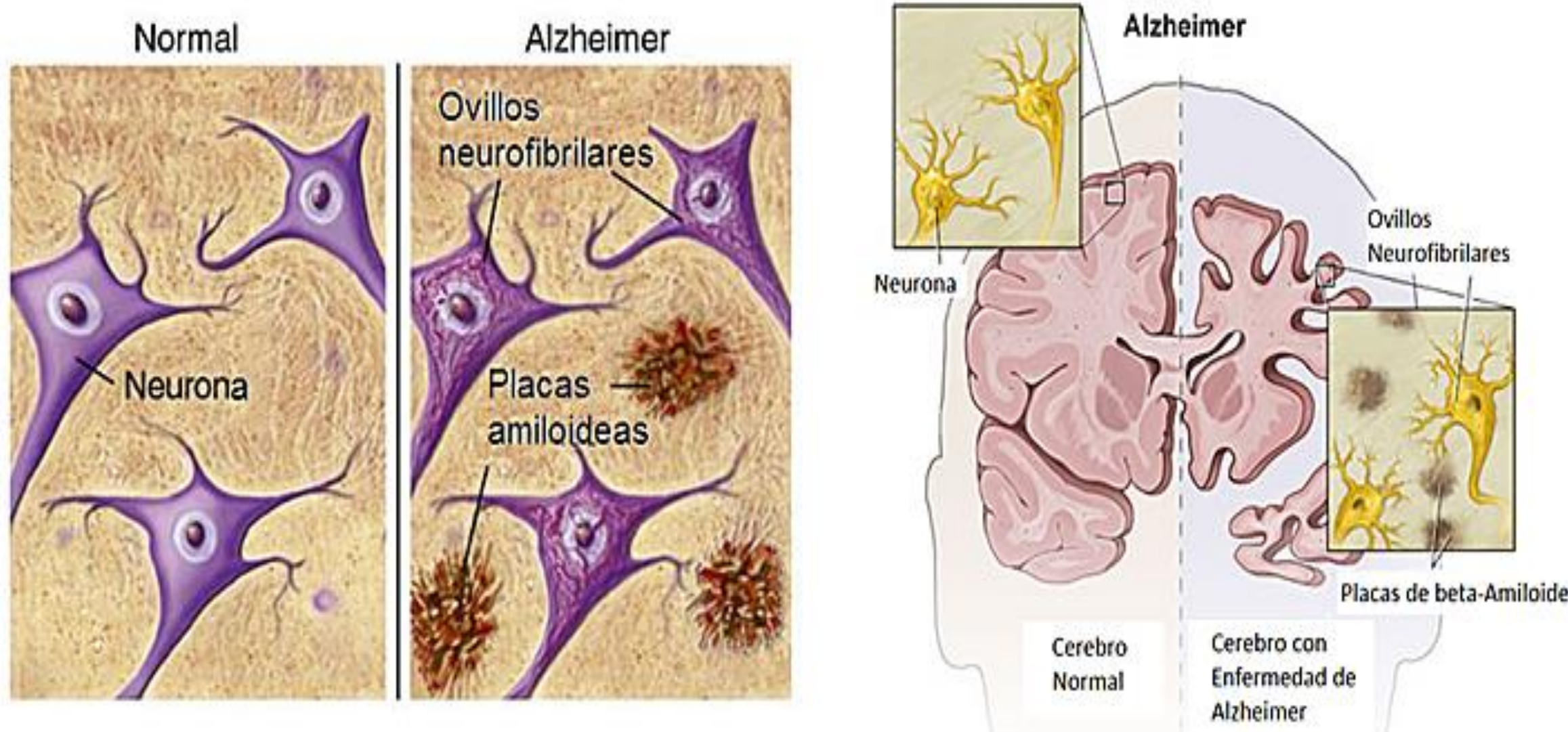
Convocatoria: Junio 2019



Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia degenerativa que se inicia de manera gradual y progresiva. Se trata de una enfermedad multifactorial, heterogénea e irreversible que requiere la conjunción de una serie de factores de riesgo: genéticos (mutaciones en genes de presenilina y PPA, ApoE4, Síndrome de Down, historia de demencia familiar), sociodemográficos (edad, sexo, nivel educativo bajo), otros (tabaco, inactividad física, traumatismo craneal, factores cardiometabólicos) [1].

Unas de las características distintivas de la EA son: las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares [2]. El producto de la degradación de la PPA, el amiloide β , es un componente principal de las placas seniles encontradas en el cerebro de pacientes con EA y, en general, aparece en las paredes de vasos sanguíneos cerebrales. Parece que se dan una serie de alteraciones, genéticas o adquiridas, del procesamiento de la PPA. Probablemente, la alteración afecta a la depuración de los péptidos amiloides β , que son generadores de fibrillas [2].



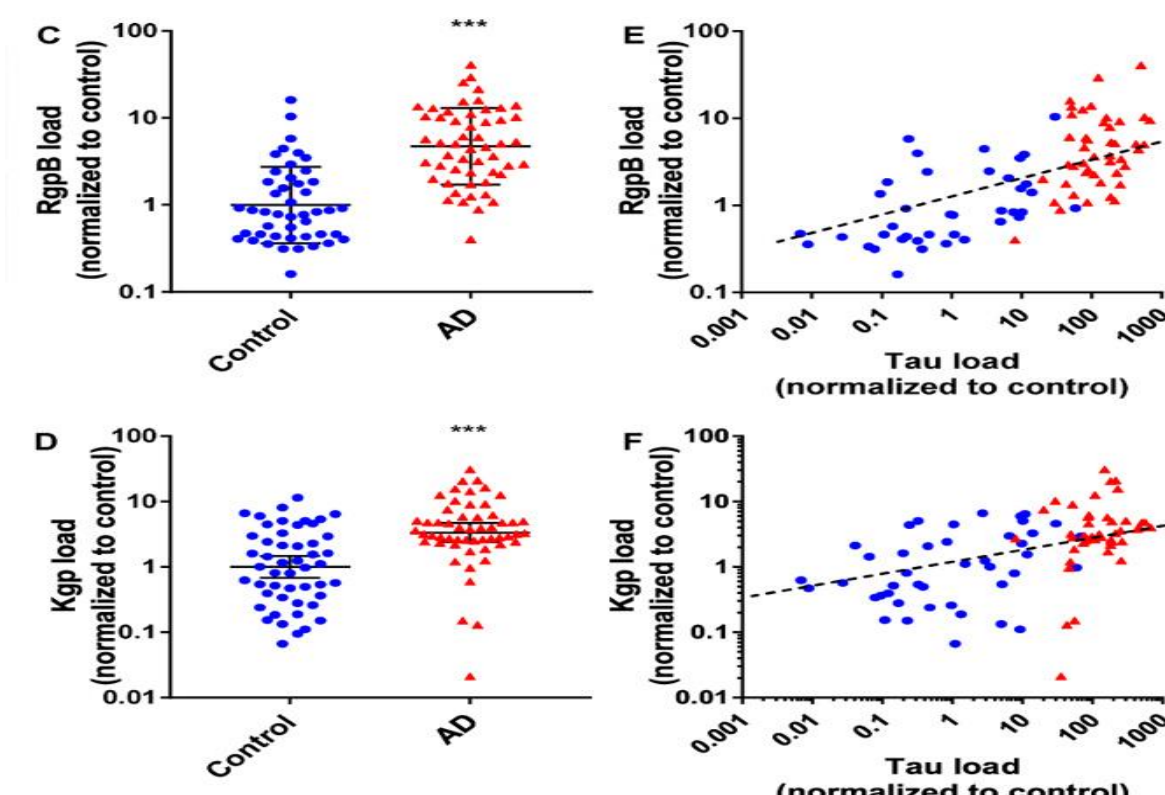
La neuroinflamación tiene gran relevancia en esta enfermedad. Se ha visto que algunos de los componentes que participan en el proceso de inflamación promueven procesos patológicos que conducen a la enfermedad de Alzheimer [3].

Aún no se ha identificado la causa de la enfermedad de Alzheimer pero se ha identificado a un agente infeccioso como patógeno clave en la periodontitis crónica que se ha relacionado con la enfermedad de Alzheimer [4].

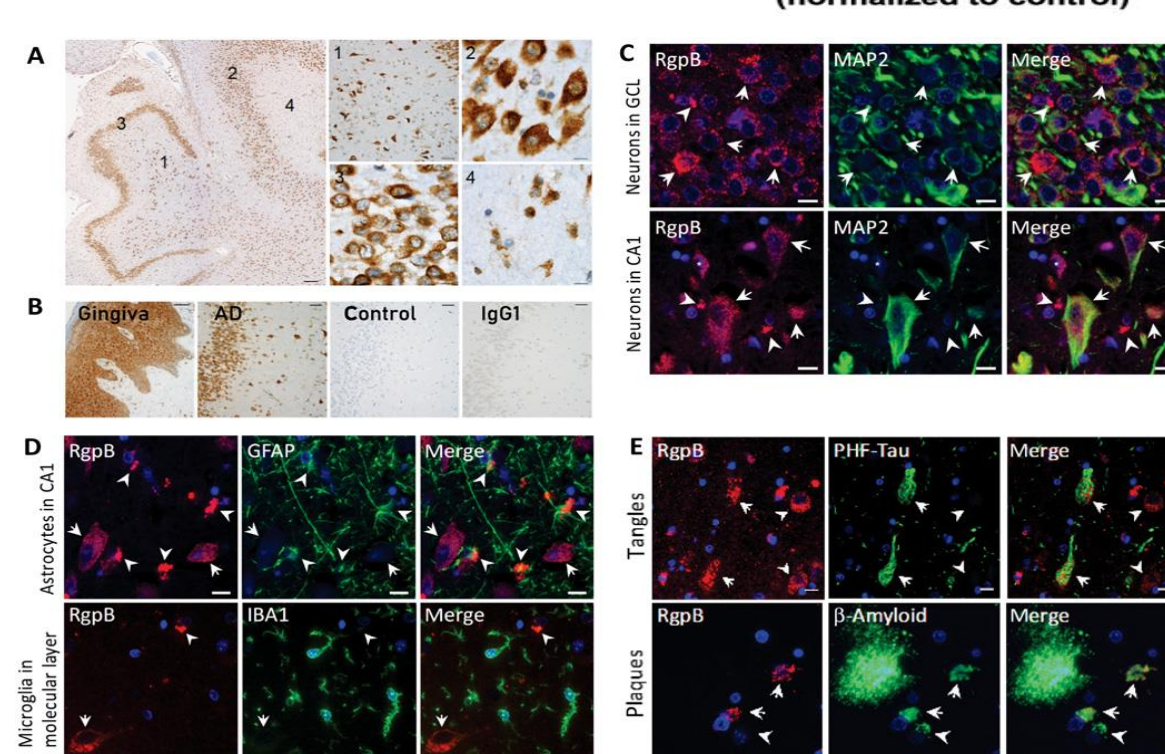
Resultados y discusión

Evidencias experimentales

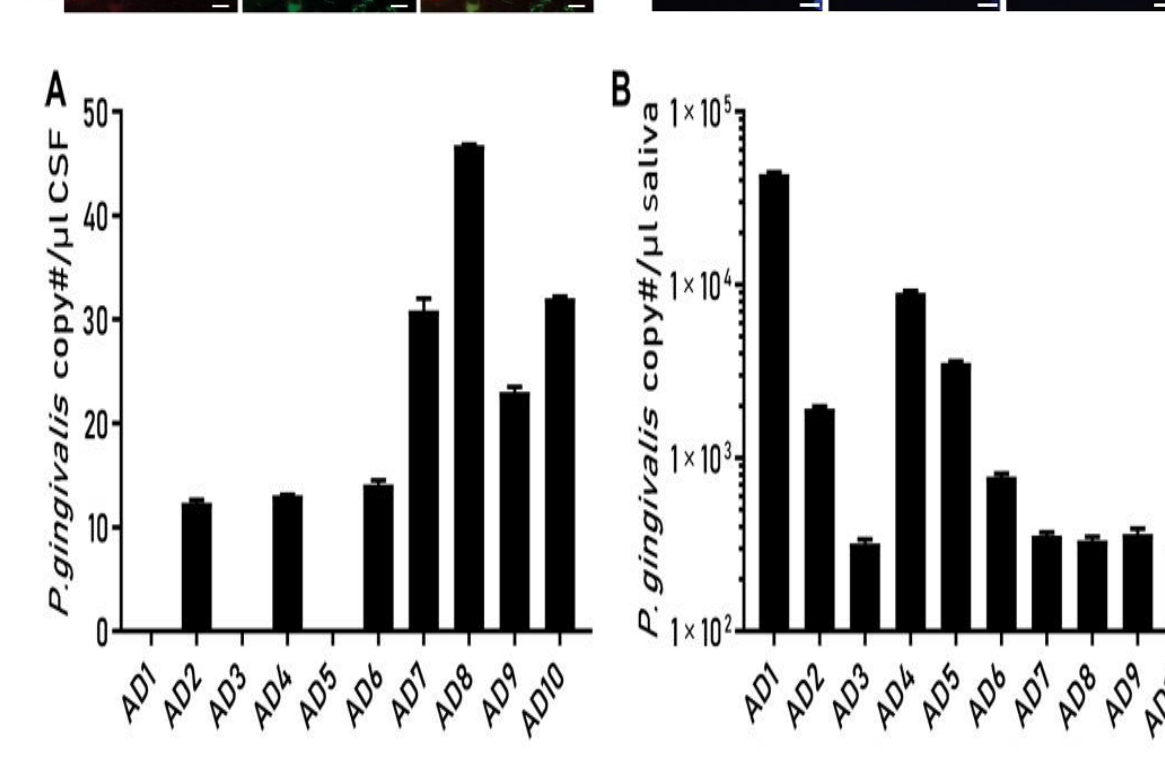
1 El diagnóstico de EA se correlaciona con la carga de gingipainas en el cerebro
Se determinó la carga de gingipainas en tejido cerebral en pacientes con EA e individuos sanos. La carga de RgpB y de Kgp fueron significativamente mayores en los cerebros con EA que en los cerebros control. También se determinó la carga para tau y se ha encontrado una correlación altamente significativa entre la carga de gingipainas y la carga de tau.



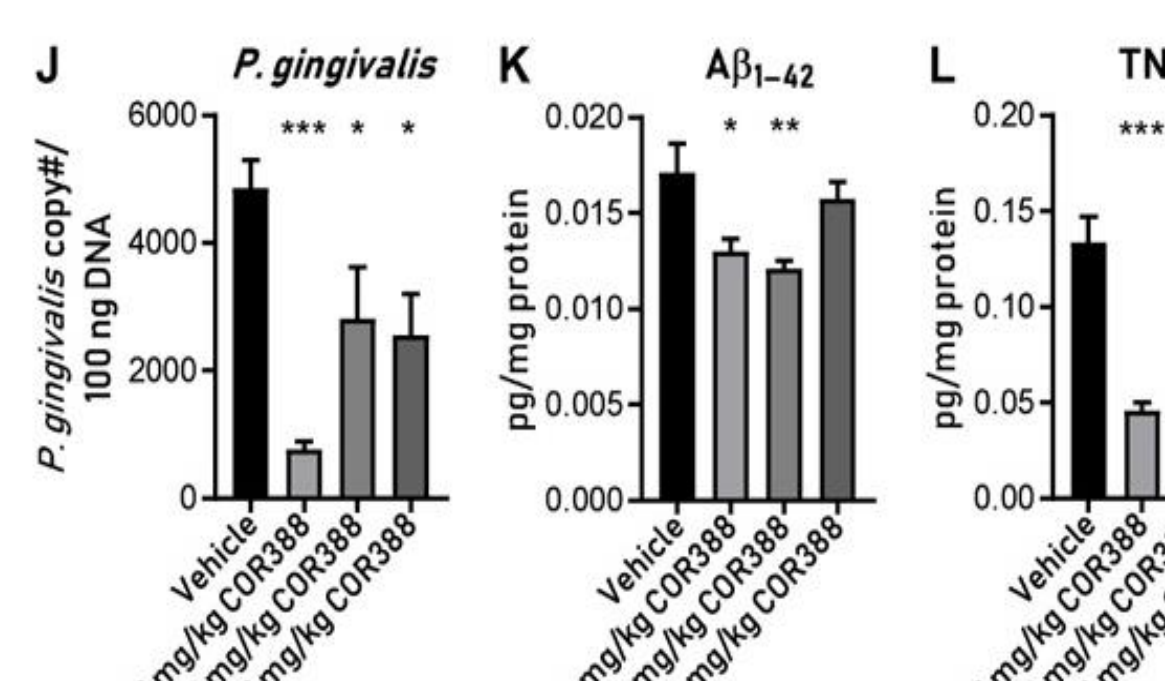
2 RgpB colocaliza con neuronas, astrocitos y patología en hipocampo en EA
Usando inmunofluorescencia se colocalizó RgpB con neuronas [proteína asociada a microtúbulos 2 (MAP2)] así como con astrocitos ocasionales, pero no con microglía. Además, RgpB se colocalizó con patología de tau y depósito amiloide β intraneuronal. También se detectó Kgp en corteza cerebral en pacientes con EA.



3 Identificación de genes de P. gingivalis en la corteza cerebral de pacientes con EA
El análisis de qPCR reveló la presencia del gen rRNA 16S en cerebros con EA y en 5 de 6 cerebros control. Para validar más los resultados se realizó un análisis para el gen hmuY. Se detectaron y cuantificaron copias del gen hmuY por en LCR de 7 de los 10 pacientes con EA. De manera que se confirmó la presencia de P. gingivalis en el ADN cerebral.



4 Inhibidores de gingipainas de molécula pequeña
Se ha observado que los inhibidores de gingipainas bloquean la neurodegeneración con un pretratamiento con (COR271 + COR286). Además, los resultados nos han mostrado que el tratamiento con un inhibidor de Kgp Rgp271, el inhibidor de RgpB COR286 o una combinación de ambos redujo la pérdida de interneuronas Gad67+. Y en el caso de COR388, se redujo la carga de P. gingivalis, péptido A β 1-42 y TNF- α en tejido cerebral.



Objetivos

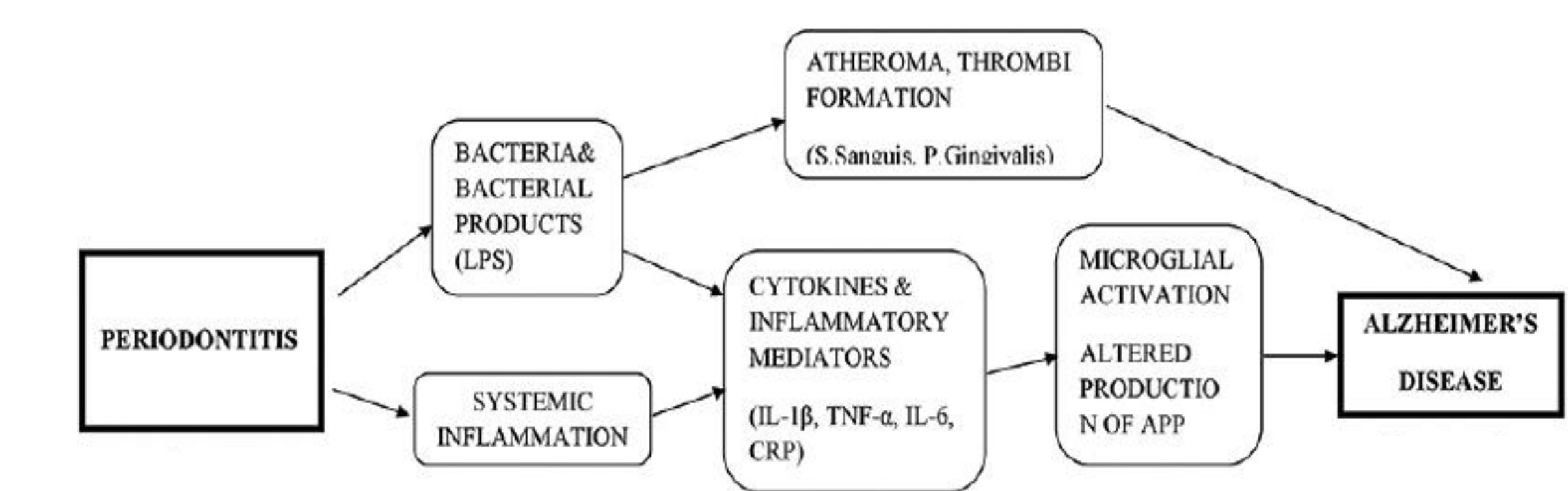
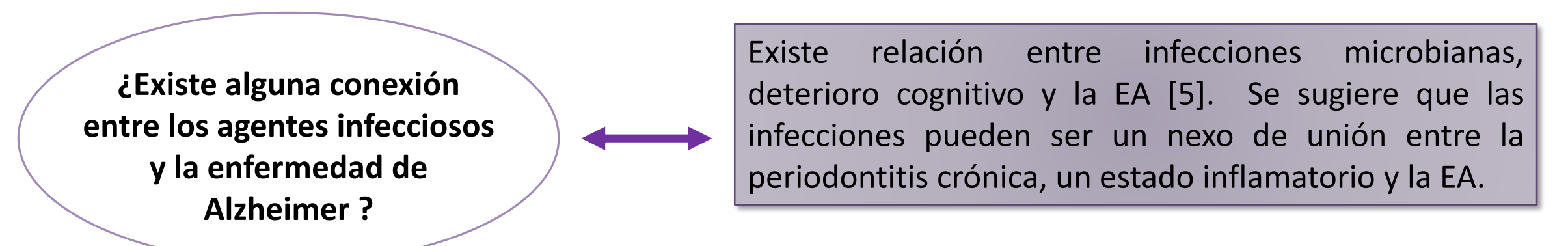
- 1 Conocer la relación entre la EA y posibles agentes infecciosos causales
- 2 Analizar el posible papel de *Porphyromonas gingivalis* como factor de riesgo en el desarrollo de la EA
- 3 Analizar la posible implicación de este hallazgo en estrategias para el tratamiento de la EA

Metodología

Búsqueda bibliográfica en bases de datos como PubMed, Google Scholar, Scielo y Science.



Modelo de patogénesis de la enfermedad de Alzheimer



Hipótesis del origen infeccioso de enfermedad de Alzheimer

Hipótesis 1: las infecciones crónicas (virales, bacterianas y micóticas) pueden ser factores causantes de la vía inflamatoria [5]

Hipótesis 2: Epítomos desencadenan producción de Ac que atacan al cerebro, produciendo deterioro cognitivo y neuronal [6]

Hipótesis 3: la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer se propaga de una manera característica [6]

Hipótesis 4: Las infecciones promoverían la génesis de la EA por efectos de las infecciones sistémicas en el cerebro [6]

El daño al SNC provoca liberación de mediadores inflamatorios y activación de la respuesta inmune innata

La neuroinflamación podría reflejar una respuesta autoinmune

Secuencia específica y gradual dentro del SNC

Pacientes con EA podrían ser más susceptibles a las enfermedades infecciosas (déficits cognitivos y motores)

Exacerbación de otras patologías de la enfermedad de Alzheimer

Desregulación inmunológica

Reflejo de la diseminación de patógenos

Mucho antes del inicio de la patología

Conclusiones

- 1 Se ha identificado a *P. gingivalis* como un posible agente implicado en el desarrollo y/o progresión de la EA.
- 2 Los enfermos de EA acumulan carga significativa de gingipainas y proteína tau. Además, se ha identificado en ellos ADN de *P. gingivalis* en cerebro, LCR y saliva.
- 3 Estos hallazgos podrían servir para el diagnóstico diferencial de EA así como para establecer nuevas estrategias para el tratamiento de la EA que implicarían inhibición de las gingipainas.

Bibliografía

Bibliografía seleccionada de un total de 33 citas. El resto se puede consultar con el código QR.

1. Dubois B, Hampel H, Feldman H, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*.2016;12(3):292-323.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27012484>
2. Kumar Vinay, Cotran Ramzy S, Robbins Stanley. Sistema Nervioso Central. En: Elsevier España S.A. Patología Humana.7a Ed. España: Elsevier; 2004. p.841-843
3. Dominy S, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Kohradi A et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*. 2019;5(1): eaa3333. Disponible en: <https://advances.sciencemag.org/content/5/1/eaau3333>
4. Singhrao S, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. *Porphyromonas gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation*.2015;2015:1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26063967>
5. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*.2017;15(7):996-1009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652018/>
6. Mawanda F, Wallace R. Can Infections Cause Alzheimer's Disease? *Epidemiologic Reviews*.2013;35(1):161-180. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23349428>

