

EL ALZHEIMER COMO ENFERMEDAD DE TRANSMISIÓN PRIÓNICA



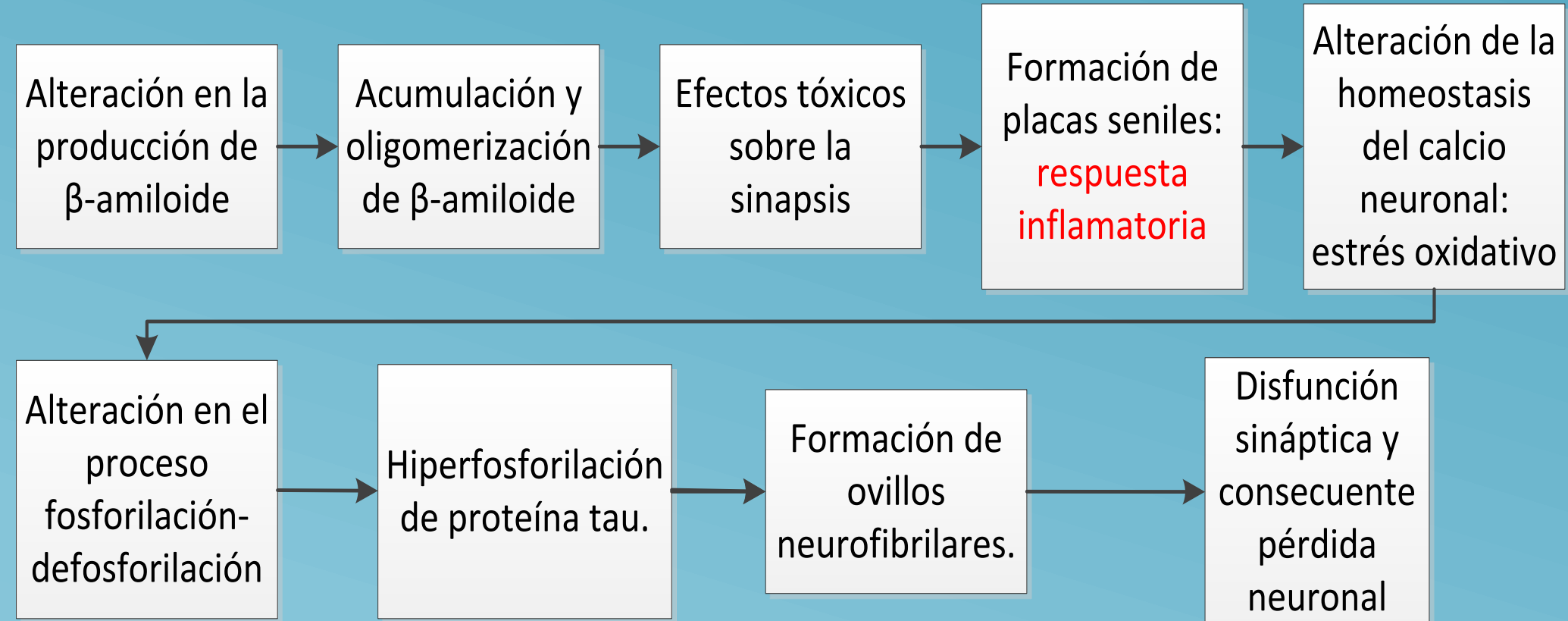
M^a del Rocío Barrio Hermida. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Junio, 2019.

INTRODUCCIÓN y ANTECEDENTES.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Síntomas principales: pérdida de memoria, dificultad para retener información, dificultad de comprensión y del lenguaje¹

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD²



ENFERMEDADES PRIÓNICAS

Etiología:
 • Alimentaria.
 • Iatrogénica (menos frecuente)
 • Hereditaria (menos frecuente)³

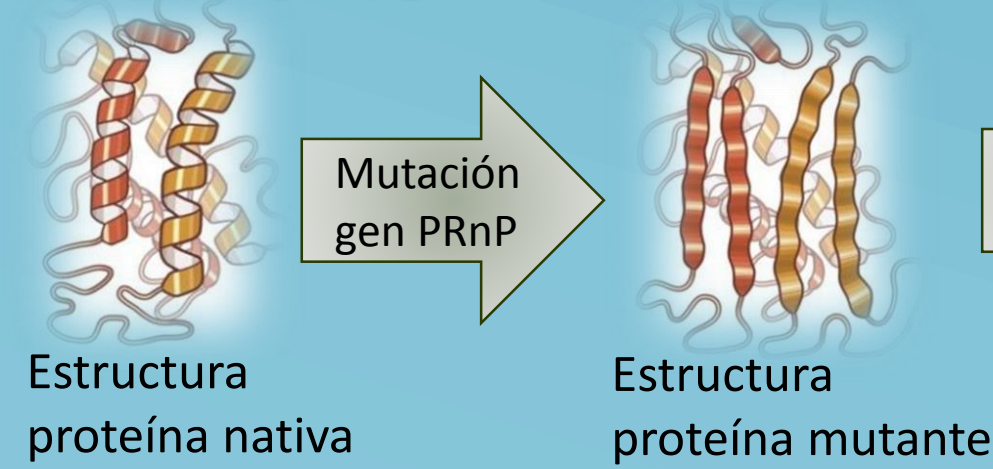


Fig 1: β- amiloide: acumulación y formación de placas seniles.

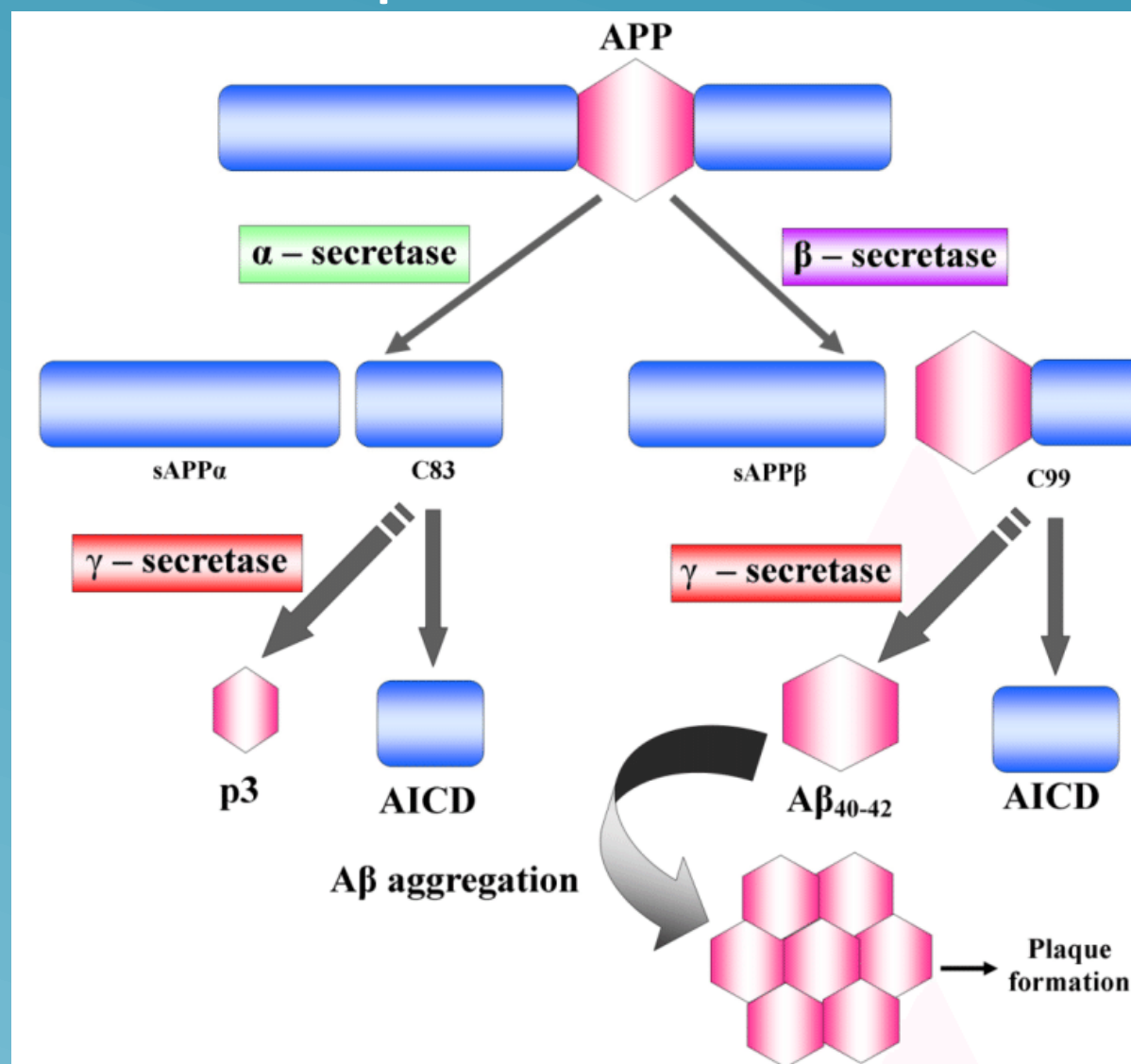
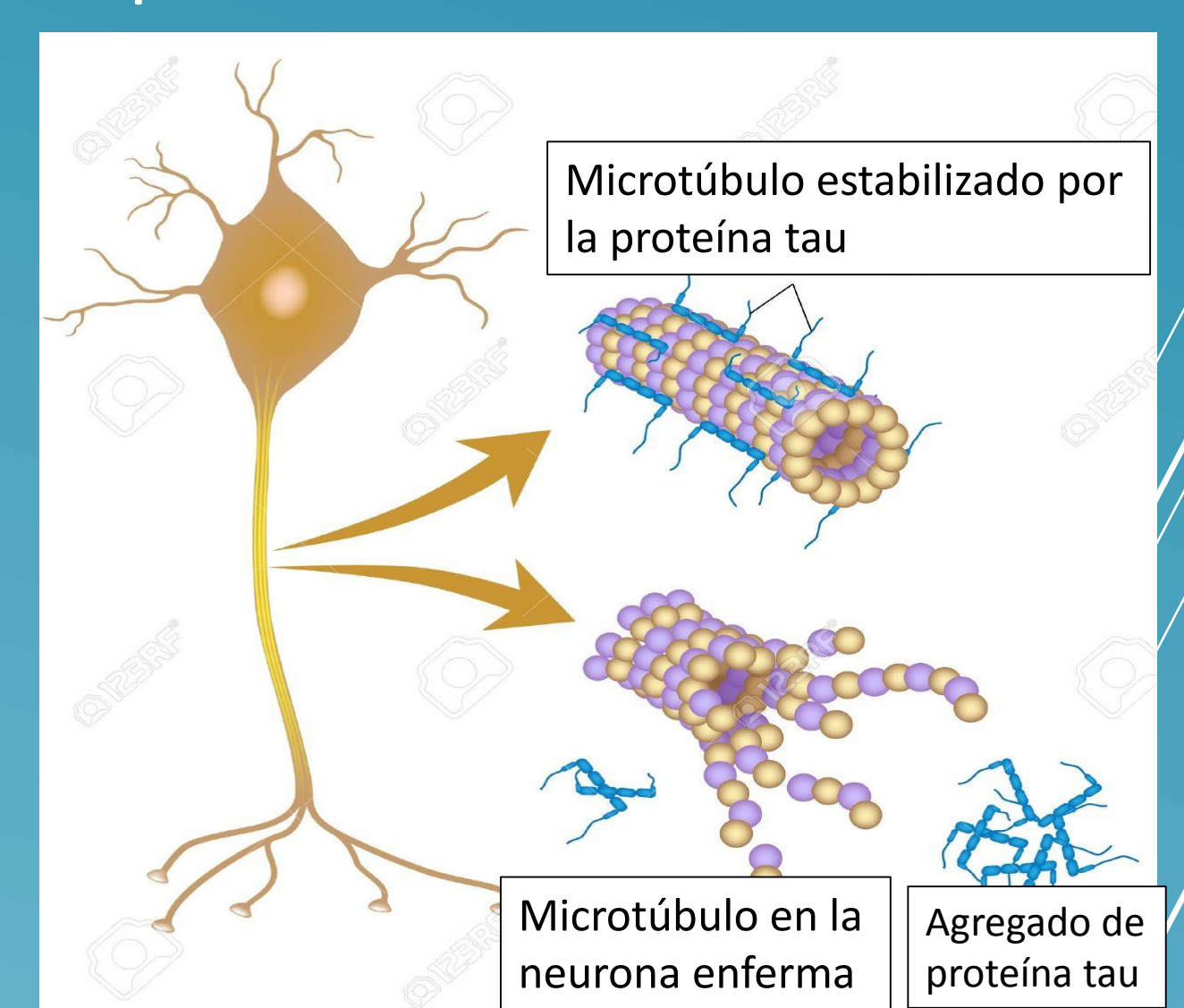


Fig 2: disfunción de los microtúbulos por hiperfosforilación de tau.



Desórdenes neurológicos relacionados con alteraciones del plegamiento de PrP^C³

Formación de oligómeros inestables → formación de agregados solubles.⁴
 Atrofia y neurodegeneración del tejido cerebral.
 Transmisibilidad a otras regiones cerebrales.⁴

Similitud con las principales enfermedades neurodegenerativas: ¿mecanismo común?⁴

TEORÍA PRIÓNICA

OBJETIVOS.

- ✓ Recoger información sobre las actuales hipótesis relacionadas con el mecanismo por el cual se distribuyen las proteínas implicadas y relacionarlo con el mecanismo de propagación priónica.
- ✓ Determinar alternativas terapéuticas basadas en la propagación de las proteínas tau y β-amiloide.

MÉTODOS.

Revisión bibliográfica usando páginas web (OMS, CEAFA) y bases de datos (PubMed) utilizando como palabras clave: Alzheimer, demencia, proteína β-amiloide, prión y enfermedad priónica.

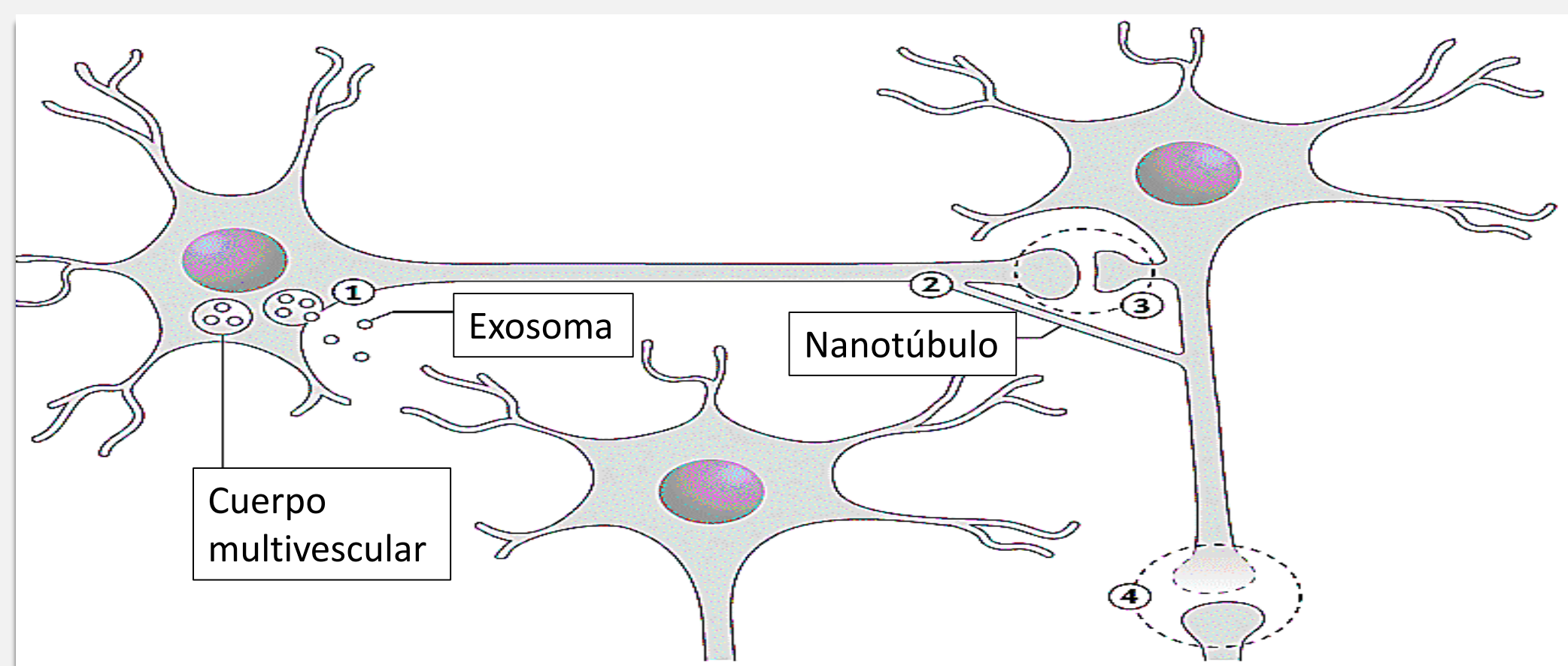
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

TEORÍA PRIÓNICA

Las principales enfermedades neurodegenerativas presentan el mismo mecanismo que los priones para propagarse por todo el tejido cerebral⁵

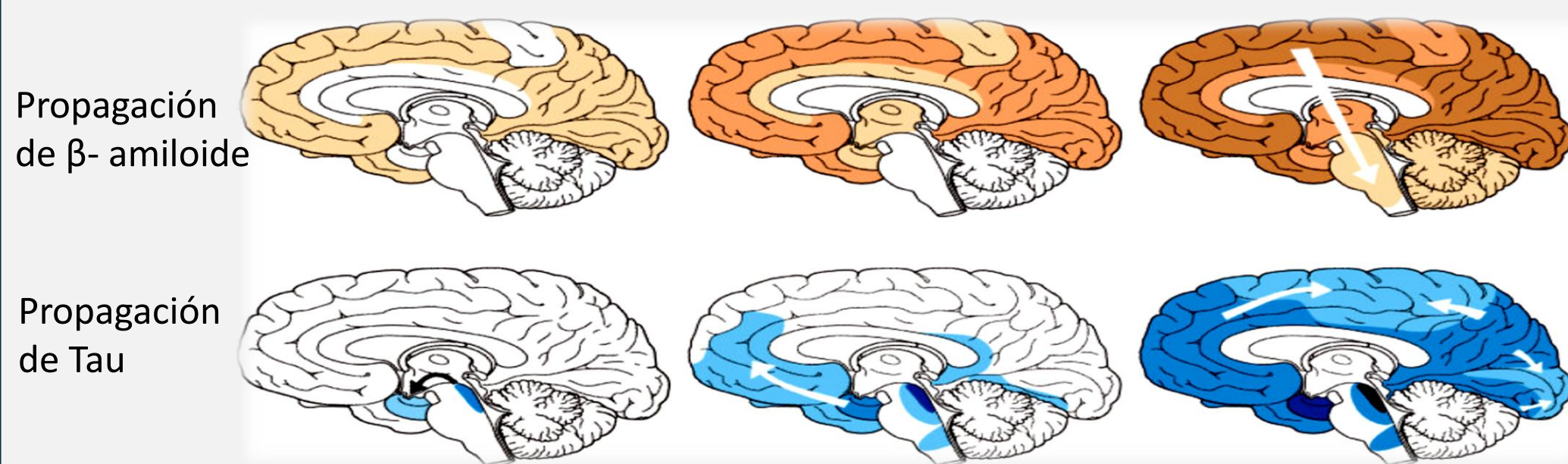
- Formación de agregados que disminuyen la viabilidad neuronal → muerte celular.⁵
- Propagación espaciotemporal de las proteínas involucradas (β- amiloide en la enfermedad de Alzheimer.⁵
 - Regiones conectadas anatómicamente y transmisión de las proteínas por conexiones neurona-neurona.⁵

Fig. 3: tipos de conexiones interneuronales propuestos: Liberación de proteínas por exosomas (1), formación de nanotúbulos (2), Conexión entre elementos post-sinápticos y presinápticos (3), sinapsis (4).



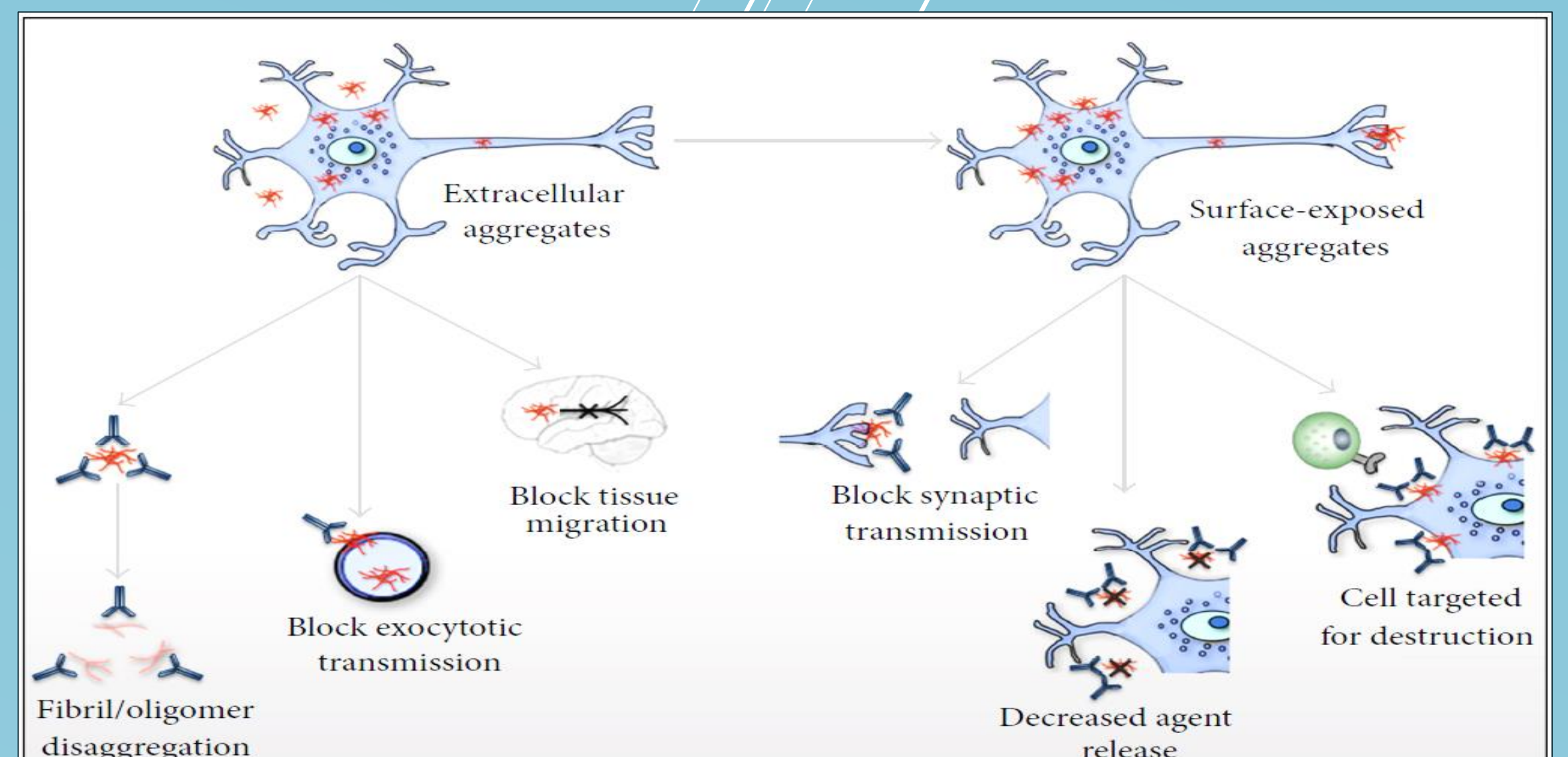
➢ **Hipótesis de vulnerabilidad selectiva** (complementaria a la teoría priónica).⁵

Fig. 4: propagación espaciotemporal de β- amiloide y tau.



Desarrollo de terapias inmunológicas (inmunización activa y pasiva) dirigidas a epítomos específicos de las proteínas involucradas en el desarrollo de la enfermedad.^{5,6}

Fig 5: principales dianas empleadas en el desarrollo de terapias inmunológicas.



Terapias dirigidas a β-amiloide (en desarrollo)⁶

- **Anticuerpos dirigidos a Aβ-42:** mejora del aprendizaje y memoria, sin efecto frente a la formación de placas seniles⁶.
 - **IMPORTANTE:** reacciones cruzadas con isoformas no tóxicas → reacciones adversas graves⁶.
- **Anticuerpos dirigidos a N-terminal de Aβ-42:** reducción del avance de la enfermedad en modelos animales transgénicos.⁶
- **Anticuerpos intracitoplasmáticos con actividad enzimática⁶:**
 - C23.5 (actividad serina proteasa).
 - HK14 (actividad carboxipeptidasa).⁶
- Vacuna conjugada con residuos N-terminal de β-amiloide.⁶

Terapias dirigidas a tau (en desarrollo)⁶

- Inmunización activa con epítomos específicos hiperfosforilados de tau⁶.
 - Anticuerpos específicos de epítomos hiperfosforilados de tau⁶.
- Reducción del deterioro cognitivo y agregación de tau en modelos animales⁶.

CONCLUSIONES.

1. Las hipótesis más actuales establecen que tau y β-amiloide tienen potencial para propagarse por mecanismos no convencionales o por transmisión sináptica al igual que los priones.
2. La distribución sigue una ruta espaciotemporal común que puede deberse a la vulnerabilidad de distintos núcleos neuronales o presencia de rutas neuroanatómicamente conectadas.
3. El desarrollo de estas hipótesis han sido de vital importancia para el desarrollo de terapias de inmunización activa y pasiva que frena el avance de la enfermedad, usando como diana puntos clave de la propagación de los principales biomarcadores.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Organización mundial de la salud. OMS. Demencia. [Internet]. [Consultado 1 mar 2019] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Zhong-Yue Lv et al. Spreading of Pathology in Alzheimer's Disease. Neurotoxicity Research. 2017. 36(4):707-722.
3. Das, A.S, Zou W. Prions. Beyond a single protein. Clinical Microbiology Reviews. 29(3): 633-658.
4. Budka, H, Kovacs, G. Molecular Pathology of Human Prion Diseases. Int. J. Mol Sci. 2009. 10: 976-999.
5. Jucker, M, Walker. L. Pathogenic Protein Seeding in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders, Ann Neurol. 2011. 70(4): 532-540.
6. Rovis, T, Legname, G. Prion protein-specific antibodies-development, modes of action and therapeutics application. Viruses. 2014. 6: 3719-3737.