

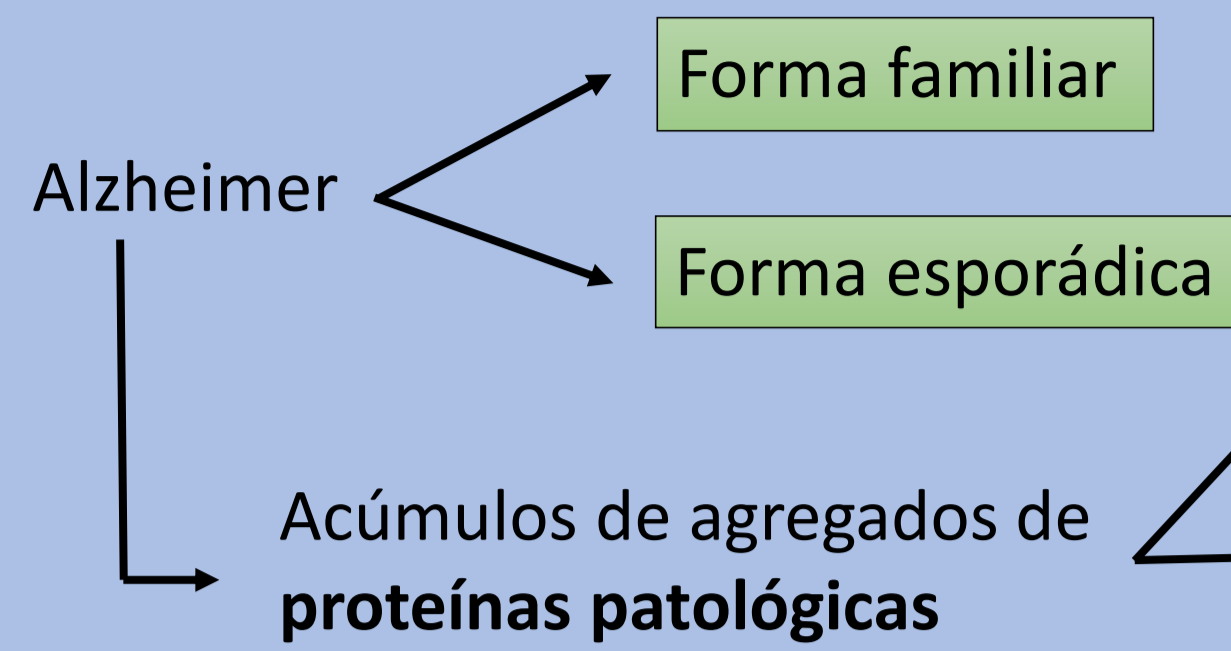


ALZHEIMER COMO ENFERMEDAD PRIÓNICA

Autora: Marta Rolo Téllez

Trabajo Fin de Grado Febrero 2018 – Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia

INTRODUCCIÓN

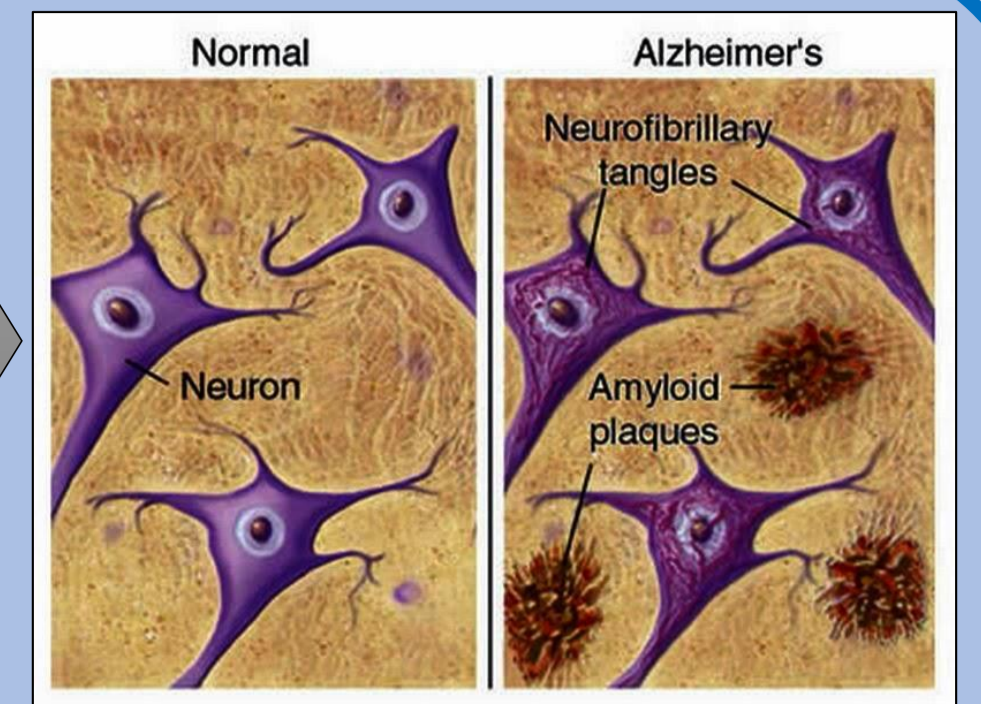


PÉPTIDO β-AMILOIDE (procesamiento de APP por β-secretasa)

PLACAS SENILES (extracelulares)

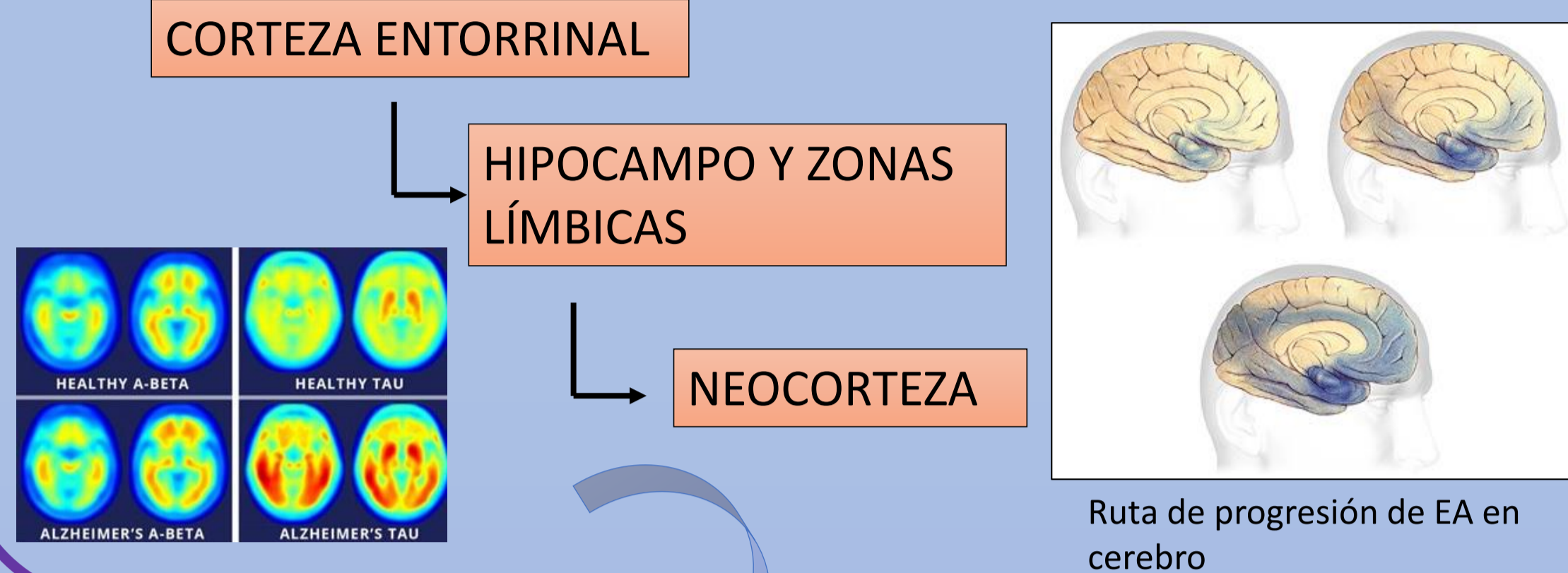
PROTEÍNA TAU hiperfosforilada → Disociación de los microtúbulos

OVILLOS NEUROFIBRILARES (intracelulares)



Placas seniles y ovillos neurofibrilares

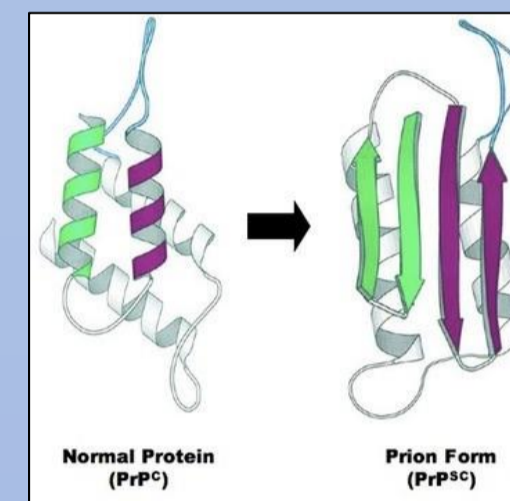
PROGRESIÓN CEREBRAL DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



PROTEÍNAS Y MECANISMOS PRIÓNICOS

Proteína priónica aberrante → **PrP^{Sc}** Induce un **cambio de conformación** sobre la **proteína nativa** mediante un proceso de **polimerización** de carácter infeccioso.

Proteína priónica nativa → **PrP^C** → **PrP^{Sc}** → Actúa como **"semilla"** extendiendo la enfermedad.



Diferencias con EA

- EA **NO** es transmisible
- EA enfermedad de **progresión lenta**

OBJETIVOS

- ➔ Realizar una **revisión bibliográfica** de las evidencias existentes sobre el **carácter priónico** en cuanto a mecanismos de **infección y transmisibilidad** de la Enfermedad de Alzheimer.
- ➔ Relacionar el supuesto comportamiento priónico de la enfermedad con posibles **nuevos enfoques terapéuticos**.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática en diferentes bases de datos como **PubMed, ALZFORUM**; editoriales como **Elsevier** y buscadores especializados como **Google Académico** con las siguientes palabras clave: **"alzheimer's disease" "protein aggregation" "prion-like mechanism" "protein spreading" "exosomes" "astrocytes"**

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CONDICIONES PARA PODER AUTOPROPROPAGARSE DE LAS PROTEÍNAS ABERRANTES

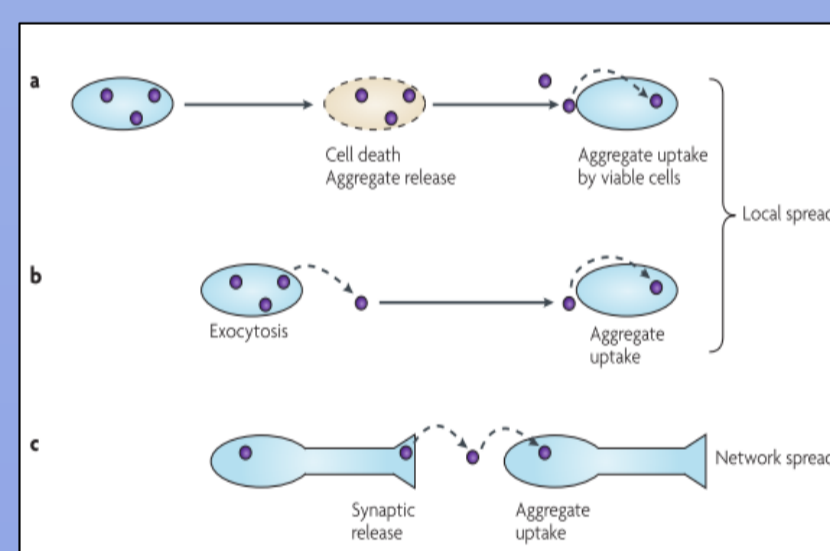
1. La proteína debe estar en su **conformación patológica**
2. Debe ser capaz de **evadir los sistemas de control** de calidad de la célula
3. De encontrarse en los lugares en los que puede ejercer su acción (SNC)
4. Deben ser capaces de producir **cambios fenotípicos** (neurodegeneración)

B-AMILOIDE COMO PROTEÍNA PRIÓNICA

Fibrillas preformadas de β-amiloide

β-amiloide oligomérico

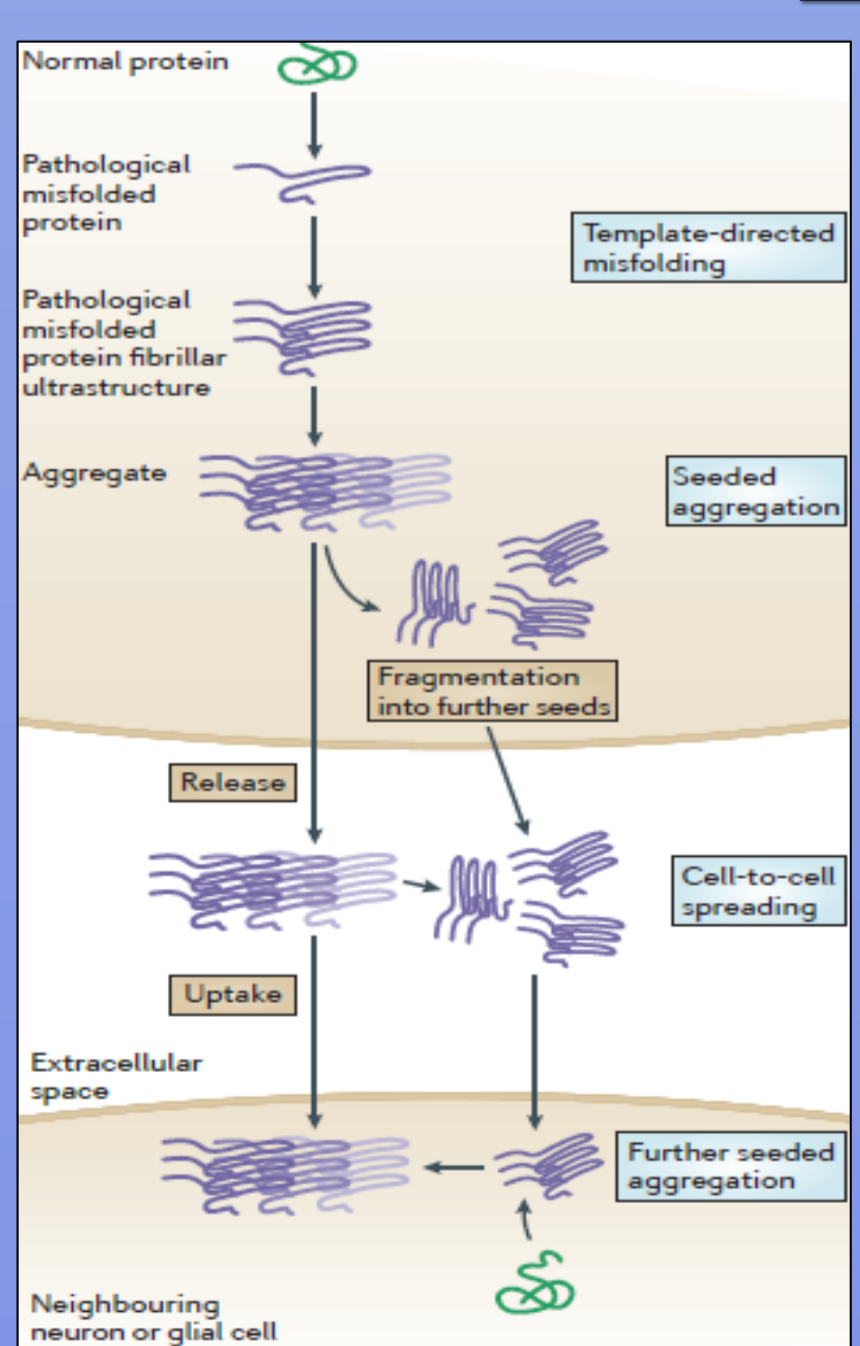
Actúan como **"semillas"** imitando **mecanismos priónicos** ya que al ser añadidos a una solución monomérica de β-amiloide **producen polimerización y agregación** del péptido. En ambos casos los agregados obtenidos son de **igual tamaño e inmunoreactividad** que el añadido como **"semilla"**



Inyecciones de extracto cerebral de pacientes con EA en diferentes líneas de ratones transgénicos

Inicio y propagación de agregados de β-amiloide y formación de placas seniles.

TAU COMO PROTEÍNA PRIÓNICA



La **forma tóxica** no son los ov. neurofibrilares sino las **formas solubles** (oligomérica), que además son las que más fácilmente pueden ser captadas por las células e **inducir agregación** y puede ser excretada vía **exosomas**

Una vez que tau nativa cambia su **conformación a aberrante**, mantendrá esta conformación y **será la que propague mediante reacciones de fibrilación** → **"Semillas"**

Agregados de tau in vitro son **capaces de transferirse a células vecinas** e inducir agregación en ellas de tau nativa.

Cuando **"semillas"** de tau son usadas para provocar agregación de tau nativa, las **fibrillas resultantes** tienen la **conformación aberrante de las semillas** y no la conformación fibrilar de tau nativa.

Tras la inyección de fibrillas de tau mutante en cerebro de ratón se obtienen agregados en **regiones lejanas al lugar de inyección**

MICROGLÍA Y ASTROCITOS

Poblaciones **celulares vecinas de las neuronas** que participan en procesos inflamatorios del sistema nervioso

Los **astrocitos** tienen capacidad de **comunicación astrocito-neurona** y pueden aumentar el nº de sinapsis. Podrían jugar un papel importante en el **transporte de proteínas patológicas** de una neurona a otra

EXOSOMAS

Vesículas de origen endocítico liberadas por distintos tipos celulares. Pueden transportar **moléculas de carga** entre las que se encuentran: **Aβ, β-secretasa, APP** y la proteína tau. La **inhibición de su síntesis reduce considerablemente la propagación de tau in vitro e in vivo**

CONCLUSIONES

- ➔ Existen suficientes **evidencias** como para afirmar que la Enfermedad de Alzheimer presenta **mecanismos** que discurren muy en **paralelo** con los procesos de **transmisión y progresión** de las **proteínas priónicas**. Futuros experimentos *in vivo* aportarán una mayor fiabilidad y claridad sobre el desarrollo exacto de estos mecanismos y sus componentes en el cerebro humano.
- ➔ Para dar un paso más en la línea de tratamientos, los **nuevos enfoques** abren vías encaminadas a **paralizar los mecanismos de progresión** de la enfermedad o bien a **revertir su curso**. Nuevas terapias basadas en la **utilización de anticuerpos** contra las proteínas patológicas o tratamientos dirigidos a **inhibir la expresión** de las mismas podrían encaminar el tratamiento futuro de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

