

GEN NRF2 Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un **desorden neurodegenerativo crónico**.

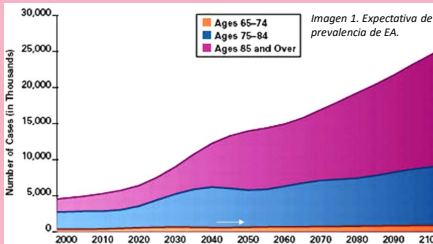
Forma más común de demencia.

Pérdida progresiva de memoria y dominio cognitivo.

Cuarta causa de muerte en países desarrollados.

Envejecimiento población mundial → problema económico-social creciente (Img. 1)

Terapias disponibles para EA → sólo alivian los síntomas. Con el tiempo la terapia farmacológica no es útil.



↓ Nrf2 → ↑ estrés oxidativo → ↑ formas patológicas de proteínas **Tau** y **Beta-Amiloide (βA)**. Son biomarcadores básicos de EA, responsables de la **neurodegeneración**.

NRF2

El factor de transcripción **NRF2** regula la **respuesta celular frente al estrés oxidativo**.

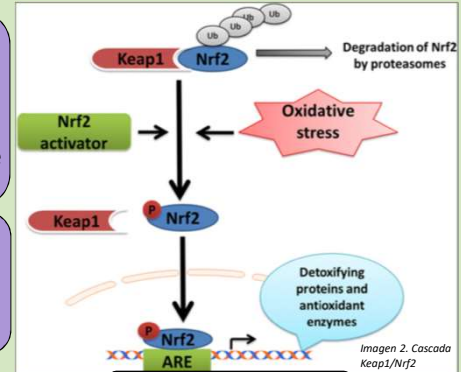
Inhibe genes pro-inflamatorios
Activa genes de respuesta antioxidante (ARE's)

Keap1 mide el estrés oxidativo

No estrés → Nrf2-Ub → Degradación
Estrés → Nrf2 libre → Llega al núcleo (Img. 2)

Sobreexpresión NRF2

↑↑ vías antioxidantes
No apoptosis
↑↑ proliferación y **metabolismo celular**
↓
Células tumorales altamente resistentes a quimioterapia



Deficiencia NRF2

↓↓ vías antioxidantes
↑↑ procesos **inflamatorios**
↓
Desarrollo de enfermedades:
EA → ↓ antioxidación → ↑ fallos procesos celulares → ↑ muerte neuronal

ALZHEIMER

TAU

Proteína **asociada a microtúbulos**

Mantiene estructura neuronal

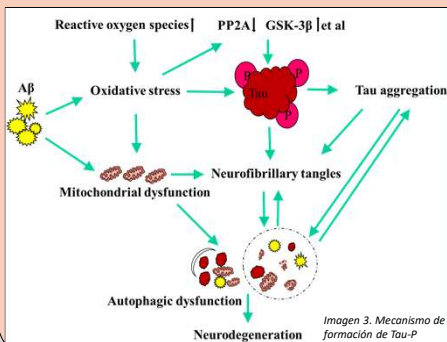
Regula función sináptica

Forma **ovillos neurofibrilares (NFT's)**, generan:

Pérdida de sinapsis

Impedimento transporte axonal

Disfunción del citoesqueleto (Img. 3)



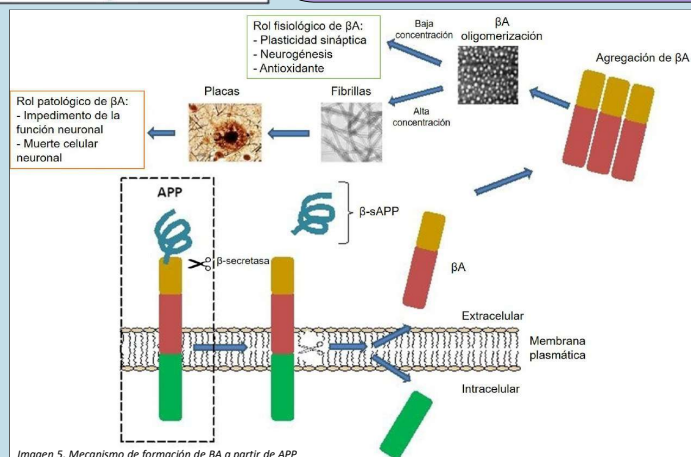
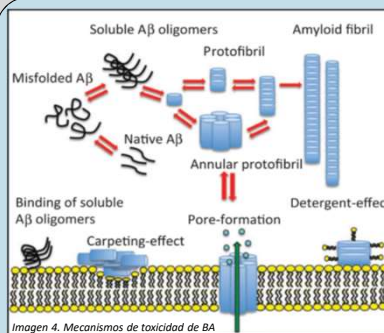
BETA-AMILOIDE

Fraccionamiento proteína precursora amiloide (APP) (Img. 5)

βA → alta **afinidad de unión con las membranas** fosfolipídicas, mecanismo de toxicidad (Img. 4)

Interrumpen funcionamiento celular

Formación de poros en las membranas → Entrada Ca^{2+} → apoptosis
Elevado volumen



DISCUSIÓN

Estudios indican **relación directa** entre ↓[Nrf2] y:

↑ estrés oxidativo
↑ inflamación neuronal
↑ [Tau] y [βA]

↓ niveles de Nrf2 se relacionan con los síntomas de EA y un **peor pronóstico**

Se sabe que una **modulación positiva de Nrf2 disminuye [Tau]**
Esta relación no está tan clara respecto a βA.

[Tau] y [βA] **aumentan en neuronas** con ↓ [Nrf2]

CONCLUSIONES

Se está trabajando en **nuevas opciones terapéuticas para enfermedades** actualmente **incurables**, como EA, a través de la **posibilidad de modular** los niveles intracelulares de Nrf2.



Bibliografía