

Presenilina:

**Una ventana al
cerebro del Alzheimer**



Expertos de la UMH persiguen el diagnóstico precoz de la enfermedad a través de la caracterización de una proteína en el líquido cefalorraquídeo

· Belén Pardos

El diagnóstico clínico actual de la enfermedad de Alzheimer se basa en la sintomatología. Los investigadores subrayan la necesidad de trabajar con biomarcadores moleculares que permitan una detección temprana. Un equipo del Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha conseguido caracterizar una proteína cerebral, la presenilina, en el líquido cefalorraquídeo. Los resultados iniciales apuntan que esta proteína podría funcionar como marcador diagnóstico para la patología. En el grupo dirigido por Javier Sáez Valero trabajan, también, las investigadoras María Salud García Ayllón y María Letizia Campanari.

Según el responsable del proyecto, la determinación de marcadores tempranos puede servir de apoyo al neurólogo para elaborar un diagnóstico precoz y establecer una terapia. A través de estudios previos se sabe que la presenilina tiene estrecha relación con la patología de Alzheimer. Uno de los mayores problemas relacionados con la enfermedad es el metabolismo anormal de una proteína llamada amiloide, responsable de la mayor parte del cuadro patológico, cuya producción está relacionada con la presenilina. Hasta ahora, no se había determinado si la presenilina aparecía soluble en el líquido cefalorraquídeo, ya que es una proteína íntimamente ligada a la membrana celular, y se presuponía que no sería estable fuera de la mis-

ma. Pero el equipo dirigido por Javier Sáez Valero ha podido caracterizarla en este medio y, por lo tanto, estudiar su comportamiento. Los científicos han estudiado la presenilina en el líquido obtenido durante análisis postmortem, donde se confirmó la enfermedad de Alzheimer, así como en líquidos cefalorraquídeos de fases tempranas de la demencia, mediante una punción lumbar.

El carácter de membrana de la presenilina la lleva a formar agregados porque no se encuentra “cómoda” de forma soluble en el líquido. El investigador explica que la enfermedad se relaciona no tanto con la cantidad de proteína sino con la naturaleza de estos agregados: “Creemos que son anormales porque se forman en condiciones patológicas donde el amiloide está elevado”. La esperanza de los investigadores, según explica Sáez Valero, es diseñar herramientas de laboratorio para determinar esos agregados de una manera sencilla y convertirlos en un marcador. Además, otra ventaja adicional de medir presenilina es que existen terapias en desarrollo que actúan sobre esta proteína. Por tanto, medirla puede servir para seguir la evolución de los pacientes en esos ensayos clínicos. “Y, si esto se trasladara al tratamiento de enfermos de Alzheimer, podríamos tener un marcador no sólo diagnóstico sino pronóstico de la evolución de la enfermedad con ese tratamiento”, señala el investigador.

En el trabajo ha participado, además, el responsable de Neurología del Hospital

General Universitario de Elche, Jordi Alom; el investigador del Instituto de Neurociencias de la Universitat Autònoma de Barcelona Carlos A. Saura y el responsable del Banco de Tejidos de la Fundación CIEN, Alberto Rábano. Asimismo, han colaborado los doctores del Departamento de Psiquiatría y Neuroquímica de la Universidad de Gotemburgo Gunnar Brinkmalm y Kaj Blennow y el doctor Niels Andreasen del Disease Research Center del Instituto Karolinska de Estocolmo, centros suecos líderes en la investigación en Alzheimer.



Javier Sáez Valero:

"Acometer el tratamiento en fases tempranas puede mejorar la respuesta a la terapia"

Los investigadores María Letizia Campanari, Javier Sáez Valero y María Salud García Ayllón // O. Comunicación

¿La presenilina está presente en líquido cefalorraquídeo de una persona sana?

Cualquier persona produce presenilina y amiloide. El amiloide se genera por procesamiento de la proteína amiloide (APP). El APP y sus fragmentos participan de gran número de funciones celulares. Se puede procesar por dos vías normales: amiloidogénica y no amiloidogénica. Imaginemos que una neurona realiza cualquier actividad celular y tenemos un molde para construir un acelerador o un freno. A medida que procesamos ese APP, hacia un lado o hacia otro, aceleramos o frenamos esa actividad celular. Ahora mismo, creemos que ese APP nos sirve para tener una respuesta muy temprana y rápida a cambios finos de actividad neuronal. Lo que ocurre en los enfermos de Alzheimer es que, por mecanismos que todavía no comprendemos, el control del proceso falla y se desequilibra hacia la vía amiloidogénica. Esto no sólo supone un trastorno en cuanto al control preciso sino que, además, cantidades excesivas de ese amiloide son tóxicas. La presenilina participa del procesamiento del APP y, en condiciones normales, trabaja de forma muy regulada. El problema de una persona

con la enfermedad es que ya no existe un equilibrio, sino un desplazamiento hacia la vía amiloidogénica.

¿No es que se produzca en mayor cantidad?

No está claro si existe una mayor cantidad de APP o de presenilina en el cerebro enfermo. Lo que puede tener un valor diagnóstico no es la cantidad sino la "calidad" de la proteína. Es decir, no es cuánta hay sino en qué condiciones se encuentra. En el caso de los enfermos, hemos caracterizado que la presenilina que se encuentra en el líquido cefalorraquídeo forma agregados más estables de lo normal. Creemos que el amiloide puede participar de esa ganancia de estabilidad, como si se tratara de un pegamento, y es lo que estamos intentando demostrar.

¿Y se puede conseguir que la presenilina trabaje de forma adecuada?

Todavía no sabemos la base del mal funcionamiento de la presenilina en el cerebro de Alzheimer. El reto en la terapia es controlar el procesamiento anómalo del APP. Se trata de encontrar un mecanismo capaz de regular las tijeras que cortan la producción de

amiloide: la beta y la gamma secretasa. Es muy complejo diseñar unas tijeras tan maravillosas que corten sólo en el momento adecuado, en el sitio preciso y a la proteína concreta. Probablemente, esto implica el desarrollo de un fármaco que vaya sólo contra la presenilina y en un ambiente determinado. Para eso, hace falta un grado de conocimiento de cómo y cuándo se produce el amiloide de manera anormal que todavía no tenemos.

¿Cuál sería el procedimiento ideal para un buen diagnóstico?

Extraer el líquido en fases muy tempranas de deterioro cognitivo, cuando ni siquiera se pudiera llamar Alzheimer. Hoy en día, para la confirmación diagnóstica tendríamos que esperar al análisis del cerebro tras fallecer el paciente y realizar la autopsia. El periodo medio de padecimiento de la enfermedad es de 7 a 10 años. Por lo tanto, concluir si una molécula es un buen marcador diagnóstico temprano del Alzheimer es complejo. Es la pescadilla que se muerde la cola. Al no existir marcadores tempranos consensuados, hay poca justificación para tratar a los enfermos en etapas tempranas que

avalen extraer el líquido cefalorraquídeo y es muy complicado que el mismo equipo médico siga al paciente durante 10 años. Pero si no se extrae el líquido cefalorraquídeo en fases tempranas y se sigue a los pacientes no se puede determinar si es un buen marcador. Nosotros intentamos salvar esto yéndonos primero a analizar el líquido en condiciones que tenemos confirmación diagnóstica, durante el examen postmortem y, si los resultados son alentadores, confirmar si los cambios ocurren en las etapas tempranas.

¿Cómo funcionan los fármacos actuales?

Se aplican en etapas ya avanzadas, porque el médico tiene que tener convencimiento de que la demencia es realmente tipo Alzheimer. Cualquier fármaco interfiere potencialmente en procesos normales cerebrales. Por ejemplo, no se pueden emplear con una persona que sufra pérdida de memoria. Si las causas de la patología son otras, el medicamento podría ocasionar problemas mayores. El diagnóstico temprano posiblemente mejore la expectativa de respuesta a la terapia que existe hoy. Si el neurólogo contara con un ensayo de un laboratorio, un biomarcador diagnóstico, podría acometer el tratamiento de los enfermos en fases más tempranas que en la actualidad. Eso es lo que se está intentando conseguir.

Y mientras tanto...

Los neurólogos tratan a los enfermos de Alzheimer con una amplia batería de medicación. Ese tratamiento va desde los síntomas de depresión que aparecen ligados a padecer esta enfermedad hasta intentar ralentizar el deterioro del cerebro. La mejor barrera que hay ahora para frenar la aparición de esta patología es el desarrollo natural de un envejecimiento saludable. Es importante que los pacientes mantengan actividad tanto física como intelectual, que no se encierren en sí mismos, sigan hablando con la gente y realicen las mismas actividades que antes. No es necesario utilizar aplicaciones sofisticadas para entrenar el cerebro, basta con jugar al dominó o las cartas, hacer ejercicio físico y seguir una dieta controlada. Con todo esto se consigue ralentizar su aparición.



Es importante que el paciente mantenga una vida activa y social // B. Pardos

La sinapsis colinérgica

La información se transmite entre neuronas mediante impulsos eléctricos. La distancia física entre ellas se salva con la secreción de un neurotransmisor específico para cada neurona, que excita a la siguiente y permite que continúe la transmisión. Los fármacos actuales para el Alzheimer inhiben una enzima que hidroliza al neurotransmisor acetilcolina en la sinapsis colinérgica, para proporcionar el control temporal preciso. El sistema que más afectado está en el Alzheimer es el colinérgico, el que utiliza la acetilcolina. La acetilcolinesterasa es la enzima que, en condiciones normales, cuando la neurona post sináptica es excitada y se transmite el impulso nervioso, termina con la señal cortando al neurotransmisor y así la deja preparada para recibir uno nuevo. Es decir, es una proteína beneficiosa para un funcionamiento correcto.

Pero la acetilcolina es, además, un factor que estabiliza a los circuitos neuronales para la memoria. “Porque aprender no es otra cosa que construir nueva memoria”, explica el investigador de la UMH Javier Sáez Valero. En el sistema colinérgico de enfermos de Alzheimer hay un déficit de todas las proteínas colinérgicas, incluida la acetilcolinesterasa. No obstante, la terapia actual basada en inhibidores de acetilcolinesterasa bloquea a la enzima para mantener los niveles del neurotransmisor lo más altos posible y permitir que continúe su efecto fortalecedor de los circuitos de memoria. Javier Sáez Valero señala que se desconoce “por qué lamentablemente esta terapia sólo funciona en la mitad de los pacientes durante algún tiempo”. Pero, el investigador apunta que “se espera que un diagnóstico temprano mejore la respuesta de los enfermos”.