

06 DE DICIEMBRE DE 2001

Transporte celular deficiente en la enfermedad de Alzheimer

Durante los últimos años, los científicos han podido identificar algunos genes implicados en la enfermedad de Alzheimer, pero recién han comenzado a reconstruir la función que tienen las proteínas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer en la célula, y cómo causan la enfermedad.

Actualmente, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Lawrence Goldstein, y sus colegas en la Universidad de California, en San Diego, publicaron en el número del 6 de diciembre de 2001, de la revista *Nature*, que varias de estas proteínas están involucradas en el transporte dentro de las células nerviosas. En un informe relacionado que fue publicado en el número del 8 de noviembre de 2001, de la revista *Neuron*, el equipo de investigadores conducido por Goldstein demostró que la interrupción del sistema de transporte causado por defectos en estas proteínas puede provocar la muerte de las células nerviosas.

"Históricamente, la comprensión de la función normal de las proteínas ha dado pistas importantes sobre las anomalías presentes en las enfermedades."

— Lawrence S. B. Goldstein

"Históricamente, la comprensión de la función normal de las proteínas ha dado pistas importantes sobre las anomalías presentes en las enfermedades", dijo Goldstein. "Hasta ahora esto ha sido mucho menos útil para comprender las enfermedades neurodegenerativas. Los neurólogos observan agregaciones de proteínas en los cerebros enfermos, pero todavía hace falta saber si la generación de los agregados de proteínas causan la enfermedad *per se*".

En los cerebros de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, un péptido llamado amiloide beta se acumula en áreas del cerebro donde las células nerviosas mueren masivamente, lo que lleva a la demencia progresiva. Goldstein y sus colegas estudiaron la función de la proteína precursora de amiloide (PPA), que da lugar a los agregados amiloideos anormales.

Usando neuronas de ratón como modelo, los científicos demostraron que la PPA sirve como punto de unión para un motor molecular llamado quinesina, que transporta paquetes de proteínas desde el cuerpo principal al resto de la célula. Este mecanismo de transporte celular es crucial para las células nerviosas, que tienen la característica única de enviar proyecciones, llamadas axones, que se alejan varios centímetros del cuerpo principal de la célula para innervar partes distantes del cuerpo. La comunicación en estas células es como una llamada de larga distancia, explicó Goldstein.

“Si uno piensa en el cuerpo de la célula como en una sala de 15 metros, el axón podría extenderse hasta 300 kilómetros de distancia”, dijo. “La célula tendría que enviar la carga a lo largo de estrechas cañerías de 6 metros y mantenerse al tanto de todo lo que sucede a lo largo de la ruta”.

Cuando algo falla en el proceso de transporte, a menudo la célula no puede hacerle frente y enviar una señal de auxilio que inicie la muerte celular. Goldstein y sus colegas estudiaron este proceso y concluyeron que la PPA podría estar involucrado en un proceso de señalización que lleva a la muerte celular cuando se dañan las células nerviosas.

Además, los científicos descubrieron que otras dos proteínas claves relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, beta secretasa y presenilina-1, se encuentran junto al PPA dentro del paquete. Se piensa que beta-secretasa y presenilina-1 son las enzimas principales que procesan al PPA y crean el péptido amiloide beta. El haberlas encontrado juntas dentro de la célula sugiere que el procesamiento de la PPA puede ser parte de una función normal del transporte celular que, de alguna manera, se interrumpe en la enfermedad de Alzheimer, dijo Goldstein.

Los científicos compararon el transporte celular en las neuronas de ratones normales y mutantes, en los cuales faltaba la proteína PPA. En las células nerviosas de los ratones mutantes, encontraron que la PPA, la beta secretasa y otras cargas celulares, además de la proteína motora quinesina, permanecen principalmente en el cuerpo de la célula, sugiriendo que cuando falta la PPA, se detiene el transporte normal de la célula.

Los científicos también encontraron que el amiloide beta y otra porción de la PPA, llamada C-terminal, se originan en estos compartimientos dentro de las células vivas y dentro de compartimientos aislados de células nerviosas. El C-terminal es la porción de PPA a la que se une la molécula motora quinesina. Goldstein y sus colegas encontraron que cuando las enzimas cortan el C-terminal, se libera la quinesina y se interrumpe el proceso de transporte. Estos resultados son parte de los primeros estudios que demuestran que el amiloide beta se forma en compartimientos dentro de las células nerviosas vivas.

Para complementar los estudios en ratón, los investigadores estudiaron los efectos de varias mutaciones en el gen *PPA* de moscas de la fruta. Según lo publicado en el artículo de *Neuron*, el equipo de Goldstein demostró que el exceso de PPA que contenía la región amiloide beta y el C-terminal causaba muerte celular en las células nerviosas, pero la PPA que sólo contenía

amiloide beta no la causaba. Estos resultados junto a la investigación de otros científicos llevaron al equipo de Goldstein a concluir que el C-terminal puede llevar una señal de muerte celular que puede iniciarse cuando falla el transporte.

“Nuestros resultados sugieren que quizás el clivaje que libera este pedazo de C-terminal, sea el que envía una señal que retorna al cuerpo celular para iniciar la muerte”, dijo Goldstein. “Es ciertamente una pista interesante y tiene sentido en el contexto de que si una célula es dañada, ésta debe poder enviar una señal al núcleo”.

Los resultados también son consistentes con la observación epidemiológica de que las personas que sufren traumas cerebrales son más susceptibles a desarrollar la enfermedad de Alzheimer, agregó Goldstein. Actualmente, los investigadores están intentando aislar la señal de muerte para realizar estudios adicionales.

A pesar de que Goldstein dice que los resultados no son definitivos, sugiere que estudios como éstos debieran ayudar a clasificar cuáles son los productos proteicos llevan a la muerte celular que se observa en la enfermedad de Alzheimer.