

Las amiloidosis cerebrales y las demencias

J. García de Yébenes^a e I. Rubio^b

^a Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^b Banco de Tejidos para Investigaciones Neurológicas. Madrid. España.

El depósito de amiloide en el cerebro produce enfermedades neurológicas caracterizadas por demencia. Esos depósitos están constituidos por proteínas fibrilares con conformación β -planar cuyo origen es debido a mutaciones, infecciones o alteraciones exógenas. El tratamiento de las amiloidosis cerebrales depende de la causa, y en el momento actual se investiga la manipulación de la síntesis de los péptidos responsables, su solubilización química o su extracción fuera del sistema nervioso.

Cerebral amyloid angiopathy and dementias. Amyloid deposit in the brain causes neurological diseases characterized by dementia. These deposits are constituted by fibrillar proteins with β -planar shape whose origin is due to mutations, infections or exogenous alterations. Treatment of cerebral amyloid angiopathy depends on the cause and at present, the manipulation of the synthesis of the responsible peptides, their chemical solubilization or extraction outside of the nervous system, are being investigated.

García de Yébenes J, Rubio I. Las amiloidosis cerebrales y las demencias. *Rev Clin Esp.* 2006;206(11):573-5.

Las amiloidosis, o β -fibrilosis, constituyen un grupo de enfermedades que comparten una base patológica común, el depósito de una serie de proteínas que, como describió Virchow hace siglo y medio¹, se tiñen con yodo con características similares al almidón. La ultraestructura común a las proteínas del amiloide consiste en unas fibrillas rígidas, no ramificadas, de unos 7,5 a 10 nm de anchura y longitud variable² que se disponen en láminas planas antiparalelas de estructura β ³. El fenómeno patológico de la amiloidosis puede aparecer en muchas enfermedades, pero también se observa en personas seniles asintomáticas en las que suele afectar de forma prioritaria a la llamada «tríada amiloidótica senil», cerebro, corazón y páncreas⁴. La amiloidosis también ocurre en animales domésticos⁵. Las amiloidosis se clasifican de muchas maneras, y en los últimos años se ha impuesto un complejo sistema de denominación basado en una secuencia de letras de las que la primera significa el tipo de amiloide, y las siguientes el tipo de proteínas⁶. Revisiones más recientes de este sistema de la terminología y del sistema de clasificación han establecido que el término de amiloidosis incluye 25 proteínas fibrilares humanas y otras 8 animales⁷. Para ser incluida en la lista la proteína debe formar depósitos extracelulares de proteína fibrilar, con las características del amiloide, tales como afinidad por el rojo Congo con birrefringencia

verde. Según la terminología actual la amiloidosis AL indicaría amiloide procedente de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. Esta clasificación es poco útil desde el punto de vista clínico. Aquí utilizaremos una división entre amiloidosis sistémicas y viscerales, según afecten de forma generalizada a la mayoría de los órganos o de forma selectiva a algunos de ellos. Esta clasificación puede verse en la tabla 1.

Aunque en las amiloidosis sistémicas secundarias la afectación preferente es la mencionada de la tríada amiloidótica senil, en las primarias se produce afectación de otros órganos, como el hígado, el bazo, el riñón y el tiroides. La afectación histológica del cerebro en las amiloidosis sistémicas es variable en función de la expresión cerebral de la proteína responsable. Por ejemplo, en las amiloidosis primarias la afectación del cerebro es poco importante debido a la escasa síntesis intracerebral de inmunoglobulinas y a la pobre penetración de estas proteínas a través de la barrera hematoencefálica. Las amiloidosis por mutaciones de la transtirretina producen neuropatías periféricas sensitivas y autosómicas, pero su involucramiento del sistema nervioso se limita a hipodensidad de sustancia blanca en algunos casos⁸.

Las amiloidosis asociadas a demencia pertenecen a la categoría de amiloidosis oligoviscerales, y son atribuibles a depósito de proteínas que se expresan de manera preferente en el cerebro. Una relación de las más importantes se muestra en la tabla 2.

El modelo de las amiloidosis cerebrales es la enfermedad de Alzheimer, en realidad un conjunto de cuadros patológicos atribuibles a múltiples causas en los que se produce un deterioro cognitivo consistente en amnesia, afasia, apraxia y agnosia y que se asocia a pérdida de neuronas en la corteza cerebral, de predo-

Correspondencia: J. García de Yébenes.
Servicio de Neurología.

Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar, km. 9,1.
28040 Madrid.

Correo electrónico: jgyebenes@yahoo.com

Aceptado para su publicación el 7 de julio de 2006.

TABLA 1
Clasificación clínica de las amiloidosis

Amiloidosis sistémicas	
Hereditarias, autosómicas dominantes	Mutaciones de los genes de la transtirretina, cadena A α del fibrinógeno, apolipoproteínas I y II, gelsolina
Esporádicas, primarias	Cúmulo de cadenas ligeras de inmunoglobulinas en procesos neoplásicos de las células plasmáticas
Esporádicas, secundarias	Las que tienen lugar durante el envejecimiento o en procesos crónicos infecciosos o inflamatorios
Amiloidosis oligoviscerales	
Formas hereditarias y esporádicas, a veces ambas incluso con la misma proteína	Se producen por cúmulo de distintas proteínas que se depositan de forma selectiva o preferente en determinados órganos, en función de su expresión génica o de su metabolismo

minio en las zonas asociativas multimodales y en el hipocampo y córtex entorrinal, regiones en las que se produce un depósito extracelular de β -amiloide, las placas seniles, y unas inclusiones de ovillos neurofibrilares intraneuronales compuestos de proteína tau, una molécula que asociada a las proteínas de los microtúbulos desempeña un papel fundamental en el transporte axonal.

Son múltiples los mecanismos que pueden mediar el depósito del péptido β -amiloide. Este péptido, en realidad un fragmento de longitud variable entre 39 y 43 aminoácidos, situado en la porción aminoterminal y extramembranosa de la proteína precursora del amiloide, se produce por corte enzimático de la proteína precursora del amiloide (APP), corte mediado por unas enzimas denominadas la β y γ -secretasas, de cuyo complejo enzimático forman parte las presenilinas. Los niveles de β -amiloide están elevados en el plasma de pacientes con demencias tipo Alzheimer (Rubio et al, resultados no publicados), altos en el cerebro de pacientes y de ratones transgénicos con mutaciones de las presenilinas, que sirven de modelo de esta enfermedad, y pueden suponer un factor de riesgo para el desarrollo de la misma.

Los niveles de β -amiloide dependen de la actividad de las enzimas que intervienen en el procesamiento del APP. La α -secretasa disminuye la producción de β -amiloide, pero el aumento de la actividad de las β y γ -secretasas, como ocurre con las mutaciones de las presenilinas 1 y 2, aumenta la producción de β -amiloide y se asocia a demencia familiar. También se produce demencia familiar con las mutaciones de la pro-

teína APP que interfieren con la proteólisis de ese péptido. La mayoría de los pacientes con demencias tipo Alzheimer padece una enfermedad esporádica sin trastorno genético que explique el depósito de amiloide. En estos casos se piensa que puede producirse un exceso de amiloide, que se libera al espacio extracelular donde se agrega por mecanismos exógenos. Algunos acontecimientos que se asocian a demencia y a aumento de liberación de amiloide son el traumatismo craneal y los infartos cerebrales. Por último, es posible, aunque la información disponible es preliminar, que en algunos casos de demencia tipo Alzheimer el depósito de amiloide se deba a un trastorno de eliminación del péptido, bien a nivel de su extrusión del sistema nervioso, bien a nivel de ubiquitinización y ulterior procesamiento en el proteosoma. En el caso de otras enfermedades neurodegenerativas pueden producirse depósitos de proteínas con las características de estructuras β planares y con los patrones de tinción del amiloide según se detalla en la tabla 2.

El tratamiento de las amiloidosis depende del mecanismo de producción de las mismas. Cuando el depósito se produce por una proliferación tumoral de células plasmáticas el tratamiento es la quimioterapia antitumoral. En los casos de exceso de producción de proteína por mutaciones de proteínas que intervienen en la formación del amiloide, el tratamiento ideal sería la modificación de esos procesos enzimáticos. En este sentido se investiga de forma muy activa el efecto de inhibidores de las secretasas en la enfermedad de Alzheimer. Otros intentos terapéuticos pretenden aumentar

TABLA 2
Amiloidosis cerebrales que pueden cursar con enfermedades neurológicas

Enfermedades	Proteína patógena	Mecanismo patógeno
Demencias tipo Alzheimer	Péptido β -amiloide	Exceso de péptido debido a mutaciones de proteínas que lo procesan, a liberación excesiva o a problemas de transporte
Encefalopatías espongiiformes	Proteína priónica	Mutaciones del péptido, modelado en estructuras β planas del péptido endógeno según el modelo del agente infeccioso ⁹
Angiopatía amiloidea familiar	Péptido β -amiloide	Mutaciones de la cistatina C ¹⁰ , un inhibidor de las proteasas que metabolizan el péptido β -amiloide
Demencias amiloidóticas familiares inglesa y danesa	Péptidos derivados del BriPP (cromosoma 13)	Péptido de 34 aminoácidos en la porción C terminal de la proteína ABriPP, que se deposita en vasos y parénquima cerebral en familias con estas mutaciones ¹¹
Taupatías	Proteína tau fibrilar	La tau cambia de conformación y adopta estructura fibrilar en caso de alteraciones de amiloide, sinucleína y parkina ¹²⁻¹⁴
Sinucleinopatías	Sinucleína normal y mutada, más la E46K	Agregación espontánea de la sinucleína normal, mutada o alterada por nitración o fosforilación ¹²
Enfermedad de Huntington	Huntingtina mutada	Aumento de resistencia a la ubiquitinización ¹⁵

la extracción de amiloide desde el cerebro, en la mayoría de los casos aumentando el transporte del péptido a través del plexo coroide¹⁶. Por último, se investiga el efecto disolvente de determinados compuestos que se fijan al amiloide, lo solubilizan, impiden la formación de láminas β e interfieren con su depósito¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Virchow R. Ueber eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaction der Cellulose. *Virchow Arch Path Anat Klin Med.* 1854;6:135-8.
2. Cohen AS. Preliminary chemical analysis of partially purified amyloid amyloid fibers. *Lab Invest.* 1966;15:66-83.
3. Glenner GG, Eanes ED, Bladen HA, Linke RP, Termine JD. β -pleated sheet fibrils. A comparison of native amyloid with synthetic protein fibrils. *J Histochem Cytochem.* 1974;22:1141-58.
4. Schwartz P. Amyloidosis as a manifestation and origin of presenile and senile degeneration. *Fortschr Med.* 1976;94:890-6.
5. Gruys E. Protein folding pathology in domestic animals. *J Zhejiang Univ Sci.* 2004;5:1226-38.
6. WHO-IUIS. Nomenclature sub-committee. Nomenclature of amyloid and amyloidosis. *Bull World Health Org.* 1993;71:105-8.
7. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid.* 2005;12(1):1-4.
8. Lossos A, Soffer D, Steiner-Birmanns B, Hassin-Baer S, Sadeh M, Sagi M, et al. Extended phenotype in the transthyretin Tyr77 familial amyloid polyneuropathy. *Eur Neurol.* 2005;53:55-9.
9. Gajdusek DC. Spontaneous generation of infectious nucleating amyloids in the transmissible and nontransmissible amyloidosis. *Mol Neurobiol.* 1994; 8(1):1-13.
10. Levy E, Jaskolski M, Grubb A. The role of cystatin C in cerebral amyloid angiopathy and stroke: cell biology and animal models. *Brain Pathol.* 2006;16(1):60-70.
11. Ghiso J, Rostagno A, Tomidokoro Y, Lashley T, Bojsen-Moller M, Braendgaard H, et al. Genetic alterations of the BRI2 gene: familial British and Danish dementias. *Brain Pathol.* 2006;16(1):71-9.
12. Giasson BI, Lee VM, Trojanowski JQ. Interactions of amyloidogenic proteins. *Neuromolecular Med.* 2003;4(1-2):49-58.
13. Samura E, Shoji M, Kawarabayashi T, Sasaki A, Matsubara E, Murakami T, et al. Enhanced accumulation of tau in doubly transgenic mice expressing mutant betaAPP and presenilin-1. *Brain Res.* 2006;18:
14. Menéndez J, Rodríguez-Navarro JA, Solano RM, Casarejos MJ, Rodal I, Guerrero R, et al. Suppression of Parkin enhances nigrostriatal and motor neuron lesion in mice over-expressing human-mutated tau protein. *Hum Mol Genet.* 2006;15(13):2045-58. Epub 2006 May 12.
15. Zanuy D, Gunasekaran K, Lesk AM, Nussinov R. Computational study of the fibril organization of polyglutamine repeats reveals a common motif identified in beta-helices. *J Mol Biol.* 2006 Apr 21;358(1):330-45. Epub 2006 Feb 9.
16. Carro E, Trejo JL, Spuch C, Bohl D, Heard JM, Torres-Aleman I. Blockade of the insulin-like growth factor I receptor in the choroid plexus originates Alzheimer's-like neuropathology in rodents: New cues into the human disease? *Neurobiol Aging.* 2006;27(11):1618-31. Epub 2005 Nov 7.
17. Cruz L, Urbanc B, Borreguero JM, Lazo ND, Teplow DB, Stanley HE. Solvent and mutation effects on the nucleation of amyloid beta-protein folding. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(51):18258-63. Epub 2005 Dec 9.