

Lesiones cerebrales

Las lesiones propias del Alzheimer se denominan PLACAS Y OVILLOS NEUROFRIBILARES.

ESTRUCTURA, COMPOSICIÓN E IMPORTANCIA EN LA EA

1.- Placas seniles

Las placas seniles consisten en depósitos extracelulares proteicos en los que el componente mayoritario es una proteína denominada b-amiloide (Ab) cuya secuenciación del gen demostró que era un fragmento de la proteína precursora amiloide (APP), una de las proteínas cuya mutación en su gen da lugar a la EA de tipo familiar. Otros componentes de las placas son: factores de complemento, proteoglicanos, apolipoproteína ·4, citoquinas, etc.

La APP es una proteína transmembranosa, donde la secuencia del Ab está situado casi dentro del dominio de membrana de la proteína. Esta proteína puede seguir dos procesamientos proteolíticos alternativos, la vía denominada "no amiloidogénica", donde la acción de una enzima (a-secretasa) rompe la proteína por medio de la secuencia del Ab, liberando extracelularmente una fracción APPa. Una segunda enzima (g-secretasa) rompe por el final de la secuencia Ab, produciendo un fragmento denominado p3 que se degrada. Esta vía prevalece en condiciones normales de la neurona.

La segunda vía, denominada "amiloidogénica" parece iniciarse con la acción de otra enzima distinta, la b-secretasa, que rompe por un extremo del péptido que contiene la secuencia entera del Ab, donde la actuación de nuevo de la g-secretasa produce el monómero bA (46, 47). El punto de corte de esta secretasa varía, dando lugar a un Ab de 39 a 42 aminoácidos, con una conducta de agregación distinta dependiendo de su longitud (48). El incremento del Ab1-42 parece ser un proceso esencial y relativamente temprano en el tiempo que conduce a la deposición de Ab y a la degeneración neuronal (61). Las mutaciones en el gen de APP tienen lugar en las zonas adyacentes a los sitios de corte de las distintas enzimas. En unos casos inhiben el corte del APP por la secretasa a, mientras que en otros facilitan el corte de la proteína APP por la b y g-secretasa.

La función de la APP es aún desconocida aunque se la ha relacionado con la adhesión celular, el metabolismo de proteínas, la homeostasis del Ca²⁺, y la supervivencia neuronal.

Según la composición y su morfología de los depósitos de Ab han sido clasificados en diferentes tipos, según los diferentes autores (66, 67). Podemos considerar que existen dos formas básicas de depósitos:

Las placas son muy abundantes en la corteza, hipocampo y tálamo, y se distribuyen más densamente en la base de los giros.

La disponibilidad de anticuerpos que reconocen regiones específicas del Ab demostraron que los depósitos de amiloide son idénticos a los que se producen en ancianos normales y pacientes con el síndrome de Down. Además, se pueden producir en otros mamíferos de edad avanzada, no solo en el hombre.

2.- Ovillos neurofibrilares o "Tangles"

Los ovillos neurofibrilares son acumulaciones neurofibrilares intracelulares formados por filamentos helicoidales pareados (PHF) cuya unidad básica es la proteína tau (Figura). Esta proteína que en condiciones normales funciona ensamblando y estabilizando los microtúbulos, en estos casos está alterada por la acción de la tau protein quinasa I y II hiperfosforilándola (28), impidiendo la asociación con los microtúbulos y provocando una acumulación anómala insoluble lo cual da lugar a un bloqueo del transporte de organelas y proteínas en el citoplasma neuronal.

Aunque la proteína tau es el constituyente básico de los PHF, hay otras proteínas adicionales que también intervienen en su formación, como la ubiquitina (69, 70), la 1-anti-quimiotripsina, el factor de crecimiento fibroblástico y la apolipoproteína E (el alelo E3 se unía a la proteína tau impidiendo su hiperfosforilación; el E4 al no unirse lo facilita- 57- como ya hemos visto). Otros elementos, como el aluminio, que aumenta la hiperfosforilación de tau, facilitando cambios conformacionales e induciendo el plegamiento en b de los PHF (71).

Se localizan principalmente en el hipocampo, núcleo de Meynert, corteza cerebral y amígdala. Al igual que los depósitos de amiloide se encuentran también en las personas de edad avanzada y en numerosos trastornos neurodegenerativos, como el parkinsonismo, encefalitis de cuerpos de inclusión, demencia pugilística, parálisis supranuclear progresiva (PSA), etc. Son considerados un signo de degeneración citoesquelética debido a la edad y una lesión inespecífica de la EA (70).

Mientras que la distribución del b-amiloide es aleatoria y no sigue aparentemente ningún patrón, los ovillos neurofibrilares o "tangles", por el contrario, sigue un patrón de afectación regional totalmente predecible con mínimas diferencias entre individuos lo que ha llevado a determinar varias etapas histopatológicas tempranas y tardías de la misma. Esta determinación de los estadios de la enfermedad fue realizada por Braak and Braak (78, 79), y se ha dividido en 6 estadios durante el curso de la EA (Esquema):

Estadios I y II o estados preclínicos o también llamados transentorrinos. Se caracterizan por la escasa y moderada presencia de ovillos neurofibrilares en la región transentorrinal y en región entorrinal e hipocampo respectivamente. Ambos estadios no están asociados a ninguna sintomatología clínica.

Estadios III y IV. Se caracterizan por una severa afectación de la capa superficial entorrinal (estadio III), y de la capa profunda de la región entorrinal (estadio IV), la cual recibe información desde el hipocampo y transfiere los datos de regreso al isocortex. Las alteraciones en estas dos capas de la región entorrinal destruyen la transmisión de la información desde el isocortex al hipocampo y viceversa, así como una interrupción de los circuitos límbicos. Estos dos estadios se asocian con una sintomatología clínica de Alzheimer moderado y son conocidos también por estadios límbicos.

Por último, los Estadios V y VI o también llamados estadios isocorticales. Se caracterizan por el progresivo deterioro del hipocampo y de las áreas de asociación, llevando a la alteración de la memoria y de las funciones cognoscitivas, e incluso funciones del lenguaje, motoras, visuales etc. Estos estadios actúan como criterios neuropatológicos para confirmar la EA.