

Actividad o muerte: la pentraxina neuronal y el proceso neurodegenerativo en la enfermedad de Alzheimer. Ramon Trullas

El término neurodegeneración indica el proceso de deterioro progresivo de las células nerviosas. Se consideran enfermedades neurodegenerativas aquellos trastornos que se producen como resultado de cualquier condición patológica que afecta de forma primaria la estructura y la función de las neuronas. Las enfermedades neurodegenerativas representan un grupo muy heterogéneo de trastornos con manifestaciones clínicas y patológicas diversas. Se estima que hay varios cientos de enfermedades neurodegenerativas diferentes. Las causas de la mayoría de estas enfermedades son desconocidas y los mecanismos por los cuales se produce el proceso neurodegenerativo no han sido aún establecidos. En trastornos como la enfermedad de Huntington, existe una clara etiología genética. Por el contrario, en otros, como la enfermedad de Alzheimer, la mayoría de los casos son esporádicos y las mutaciones genéticas explican sólo un 3-5% de todos los casos. Por otro lado, incluso en aquellos trastornos en los que se ha establecido con precisión su etiología, como la mutación en el gen de la Huntingtina que provoca la enfermedad de Huntington, no se conoce el mecanismo mediante el cual la proteína mutada produce la neurodegeneración. Nuestra hipótesis es que el proceso de neurodegeneración empieza cuando en determinada población neuronal ocurre una reducción de la actividad que altera el balance entre los trayectos de señalización de supervivencia y de muerte celular.

Las dos características generales más destacables en los trastornos neurodegenerativos son:

- 1) Un curso crónico y progresivo durante un período de tiempo relativamente largo que se caracteriza por una pérdida inicial de contactos sinápticos seguida de alteraciones neuríticas.
- 2) Muerte selectiva de poblaciones específicas de neuronas.

Los resultados obtenidos en nuestro laboratorio indican que la reducción de actividad neuronal, que puede producirse por diversos estímulos patológicos, activa el programa de muerte celular y la expresión de proteínas que alteran la plasticidad sináptica. Los resultados obtenidos hasta ahora indican que en neuronas adultas y diferenciadas, la activación patológica del programa de muerte neuronal se produce de forma distinta a como se produce en las neuronas en desarrollo. Mientras que en las neuronas en desarrollo el programa de muerte se activa preferencialmente por reducción de factor trófico, en las neuronas maduras diferenciadas, el programa de muerte se activa preferencialmente cuando se reduce la actividad neuronal. Una de las proteínas que se sobre-expresa como resultado de la activación del programa de muerte por reducción de actividad es la Pentraxina Neuronal 1 (NP1). Los resultados obtenidos

recientemente en nuestro laboratorio indican que la NP1 es la responsable de la pérdida de sinapsis y del daño neurítico que se produce cuando hay una acumulación del péptido beta-amiloide. Asimismo, en cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer existe un incremento de NP1 en las neuritas distróficas rodean las placas de beta-amiloide. Estos resultados indican que la NP1 contribuye a la patología de la enfermedad de Alzheimer y proporcionan evidencia a favor de la hipótesis de que proteínas del programa de muerte celular que se induce por reducción de actividad contribuyen al proceso neurodegenerativo.

DeGregorio-Rocasolano N, Gasull T, Trullas R. Overexpression of neuronal pentraxin 1 is involved in neuronal death evoked by low K(+) in cerebellar granule cells. J Biol Chem. 2001 Jan 5;276(1):796-803.

Abad A, Enguita M, DeGregorio-Rocasolano N, Trullas R (2006) Neuronal Pentraxin 1 is over-expressed by dystrophic neurites in Alzheimer's brain tissue and mediates the neuronal damage evoked by Amyloid beta. Journal of Neuroscience. En prensa.