

La enfermedad de Alzheimer: ¿Modelo de alfa-sinucleopatía?

Alzheimer's disease: A model of alpha-synucleinopathy?

Amilkar Suárez Pupo ^{1*}



Sonia Navarro Arrieta ²



Miguel Antonio Delgado Fernandez ²



¹ Universidad Técnica de Babahoyo: Babahoyo, Los Ríos, Ecuador.

² Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.

*Autor para correspondencia. Correo electrónico: aspcir@gmail.com

Recibido: 07/12/2022

Aprobado:12/01/2023

Sr. Editor:

Hemos leído el artículo: Disbiosis intestinal en la enfermedad de Alzheimer, publicado en el número 27(1) de la revista Correo Científico Médico, de Feria Díaz GE, Valdés Cabodevilla RC, donde se analiza como características neuropatológicas principales de dicha enfermedad la presencia de placas seniles extracelulares compuestas por depósitos de péptidos A β y de ovillos neurofibrilares intraneuronales compuestos por la proteína tau hiperfosforilada.⁽¹⁾

También se señala el papel del eje microbiota-intestino-cerebro, que se ha convertido en objetivo terapéutico potencial para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades que afectan el sistema nervioso central (SNC).⁽¹⁾

La conexión entre el intestino y la médula espinal se establece mediante el nervio vago, por lo cual el sistema nervioso entérico puede intercambiar señales con el sistema nervioso central, en que intervienen moléculas secretadas por bacterias intestinales. A través de este mecanismo, también los núcleos del tronco encefálico pueden controlar funciones intestinales y enviar señales a otras regiones del cerebro, como la corteza.⁽¹⁾

La mucosa intestinal y las barreras hematoencefálicas permiten el paso de moléculas que intervienen en los mecanismos inmunitarios y endocrinos, como citocinas y hormonas, lo que produce modificaciones en las funciones intestinales y cerebrales. La secreción de grandes cantidades de amiloides y lipopolisacáridos por la flora intestinal contribuye al control de la síntesis de citocinas proinflamatorias asociadas con la EA.⁽¹⁾

Sin embargo, se debe añadir la participación de la alfa – sinucleína (α -syn), en la estructura de los depósitos A β . También se ha encontrado dicha proteína en los ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada.⁽²⁾

La característica principal de las tauopatías es la presencia de los ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, que se asocia a la atrofia cortical frontotemporal y la degeneración estriato-nigral.⁽³⁾

Las sinucleopatías comprenden un grupo de enfermedades en que la característica patológica principal es la presencia de agregados fibrilares insolubles de α – sinucleína, llamados cuerpos de Lewy en poblaciones celulares cerebrales específicas, como son: la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y la atrofia multisistémica (AMS), que es un trastorno neurodegenerativo poco frecuente que causa disfunción autonómica, temblores, movimientos lentos, rigidez muscular e inestabilidad postural y ataxia.⁽³⁾

Las tauopatías y las α -sinucleopatías comparten características comunes, como constituir componentes estructurales de las mismas inclusiones intracelulares. Además, la α – sinucleína se ha reportado como iniciadora de la fosforilación y la agregación de la proteína tau.⁽³⁾

La α -sinucleína es una proteína pequeña de 140 residuos de aminoácidos, que se expresa a partir de cinco exones del gen SNCA, localizado en el brazo largo del cromosoma 21. Su estructura primaria tiene tres regiones: la porción N-terminal, anfipática (1-60), una región central hidrofóbica (61-95), y una porción C-terminal que no presenta estructura definida (96-140). Hay consenso en que la porción N-terminal y la central, tienden a

formar una α -hélice cuando se encuentran en membranas de baja curvatura, o dos α -hélices antiparalelas en membranas de mayor curvatura.⁽⁴⁾

Sin embargo, la α -sinucleína tiene la capacidad de formar hojas plegadas en su región central hidrofóbica debido a mutaciones puntuales que afectan esa región. Esta capacidad de cambiar su estructura secundaria le confiere comportamiento similar al de las chaperonas, lo que implica que puede provocar la agregación de la proteína tau mediante un mecanismo similar al de los priones.⁽⁴⁾

La α -sinucleína es abundante en el cerebro, también en hematíes y plaquetas. En el cerebro se encuentra en las neuronas, mayormente en la terminal presináptica, unida a las vesículas sinápticas. Se plantea que participa en el reciclado de las vesículas sinápticas, mediante la disrupción del complejo SNARE (Soluble NSF Attachment Protein REceptor—o receptores de proteínas de fijación soluble de NSF), fundamental para la fusión de las vesículas de secreción.⁽⁵⁾

Un reciente estudio relaciona el aumento de agregación a la presencia de determinadas bacterias en la flora intestinal, entre las cuales se encuentra el desulfovibrio, que presenta la capacidad de secretar lipopolisacáridos y sulfuro de hidrógeno; algunas cepas incluso secretan magnetita, que inducen la agregación de la α -sinucleína, lo que estimula la agregación de tau.⁽⁶⁾

Se ha propuesto como mecanismo patogénico, que la bacteria desulfovibrio coloniza el intestino, produce sulfuro de hidrógeno en cantidades superiores a la capacidad de detoxificación de la mucosa intestinal, y secreta lipopolisacáridos y magnetita en la periferia de las células neuroendocrinas.⁽⁶⁾

Esto induce la oligomerización y agregación de la α -sinucleína en las células neuroendocrinas del intestino. Los oligómeros de esta proteína se trasladan en forma similar a los priones a través del nervio vago, desde la célula neuroendocrina hasta el cerebro, donde causan daño al sistema dopaminérgico. Además, las nanopartículas de magnetita secretadas por el desulfovibrio circulan a través de la sangre, atraviesan la

barrera hematoencefálica y aceleran la agregación de la α -sinucleína en el cerebro, lo que su vez acelera la polimerización de tau.⁽⁶⁾

Se ha encontrado mayor severidad de la enfermedad de Alzheimer en relación con la colonización intestinal por la bacteria desulfovibrio.⁽⁶⁾

De esta forma, la α -sinucleína participa en los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, lo que constituye un posible recurso terapéutico que ya está en estudio y rebasa los límites de esta modesta contribución.

Independiente de estas precisiones, consideramos que el artículo en cuestión es de gran interés y los elementos de la presente carta solo tratan de enriquecer dicha investigación.

Referencias bibliográficas

1. Díaz GEF, Cabodevilla RCV. Disbiosis intestinal en la enfermedad de Alzheimer. Correo Científico Médico 2023 [citado 11/05/2023];27(1). Disponible en:

<https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/4680>

2. Shim KH, Kang MJ, Youn YC, An SSA, Kim S. Alpha-synuclein: a pathological factor with A β and tau and biomarker in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2022 [citado 20/05/2023];14(1):201. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36587215>

3. Ciaccioli G, Martins A, Rodrigues C, Vieira H, Calado P. A powerful yeast model to investigate the synergistic interaction of α -synuclein and tau in neurodegeneration. PLoS One. 2013 [citado 12/05/2023];8(2):e55848. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23339603>

4. Twohig D, Nielsen HM. α -synuclein in the pathophysiology of Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 2019 [citado 23/05/2023];14(1):23. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31186026>

5.Brás IC, Outeiro TF. Alpha-Synuclein: Mechanisms of Release and Pathology Progression in Synucleinopathies. Cells. 2021 [citado 15/04/2023];10(2):375. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33673034>

6.Murros KE, Huynh VA, Takala TM, Saris PEJ. Desulfovibrio Bacteria Are Associated With Parkinson's Disease. Front Cell Infect Microbiol. 2021 [citado 14/05/2023];11:652617.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34012926>



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).