

ALZHEIMER

EL MAL DEL OLVIDO

Antonio Calderón Colín

No tener memoria es como no tener historia. La memoria y la conciencia de nuestra propia historia son parte muy importante de lo que nos hace humanos.

La pérdida de la memoria de corto plazo es uno de los síntomas más icónicos de la vejez. Esta pérdida de la memoria, junto con otros trastornos mentales fue denominada *demencia senil* por el psiquiatra francés Phillippe Pinel en 1798. Más tarde, en los inicios del Siglo xx, el neuropsiquiatra alemán Alois Alzheimer reportó que al examinar el cerebro de una paciente víctima de demencia senil encontró el depósito de una sustancia viscosa de tipo proteico, llamada *proteína beta amiloide* (β A), acumulada en forma de lo que nombró *placas seniles*; y también un enmarañamiento de fibrillas de una proteína (*proteína tau*), llamado *ovillos neurofibrilares*. La proteína tau asociada a los microtúbulos de las neuronas forma parte importante en el transporte de sustancias y en el mantenimiento de la estructura dentro de las neuronas.

Actualmente conocemos como *Enfermedad de Alzheimer* (EA) a la condición en la cual, además de la pérdida de la memoria de corto plazo y la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares, se presenta un cuadro clínico caracterizado por la pérdida de la capacidad de la persona para controlar sus emociones, reconocer sus errores, seguir pautas de conducta y coordinar sus movimientos. En la etapa más avanzada de la enfermedad todas las funciones intelectuales están afectadas y se agregan problemas de movilidad, la persona se aísla mentalmente y depende de familiares y cuidadores para subsistir. La postración, la mala alimentación y la falta de higiene hacen que la persona sea vulnerable a infecciones oportunistas. Estos factores son la principal causa de muerte en las personas con EA.

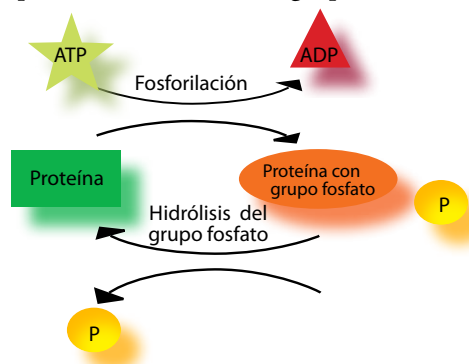
La enfermedad de Alzheimer es un proceso deshumanizante para quienes la padecen y desgastante para las personas cercanas al enfermo. Cualquier progreso en retrasar, detectar oportunamente o prevenir su avance, sería de gran ayuda para todos los involucrados.

En el proyecto “Estudio mecanístico del proceso de defosforilación de pro-

teínas mediante mimética enzimática” pretendemos colaborar en el entendimiento de algunos procesos implicados directamente en la neurodegeneración en etapas avanzadas de la EA. Los últimos estudios sobre su mecanismo molecular demuestran que la unión excesivamente abundante de grupos fosfato en la proteína tau es el detonante de la formación de los ovillos neurofibrilares.

La unión de grupos fosfato (*fosforilación*) a proteínas es uno de los mecanismos de regulación de mayor importancia de las funciones celulares. Por lo general, el grupo fosfato proviene de una molécula de ATP (Adenosín Trifosfato), la cual se transforma en ADP (Adenosín Difosfato) al perder este grupo. A la eliminación de grupos, como el fosfato, se le llama *hidrólisis* cuando ocurre con la ruptura de una molécula de agua, como en este caso. En los organismos vivos, tanto la fosforilación como la hidrólisis del grupo fosfato en proteínas son facilitadas por enzimas, que reciben el nombre de *quinasas* y *fosfatasa*s respectivamente.

En el citoplasma, la proteína tau está normalmente fosforilada en aminoácidos específicos. Los filamentos están compuestos por agregados de proteína que llevan unidos tres grupos fosfato.



La proteína tau anormal contiene un número elevado de éstos, aproximadamente nueve, por lo cual se dice que se halla *hiperfosforilada*.

Creemos importante estudiar los mecanismos de los procesos de fosforilación y defosforilación de proteínas, para evaluar qué factores los promueven, y con esta información impulsar el

diseño de estrategias para la síntesis de fármacos, tratamientos o incluso estrategias que involucren al estilo de vida de las personas.

Una enzima encargada de eliminar por hidrólisis al grupo fosfato está directamente relacionada con la regulación de la fosforilación de la proteína tau es la *proteína fosfatasa 2A* (PP2A). En este proyecto estamos utilizando un modelo para simular al lugar de la enzima en donde se lleva a cabo esta reacción, es decir, al *sitio activo* de PP2A, y estamos haciendo pruebas para determinar cómo depende la velocidad de la reacción de hidrólisis del grupo fosfato de péptidos con respecto a diferentes parámetros: acidez del medio, presencia de distintos cationes metálicos y la concentración de las especies involucradas.

Esta parte del proyecto es experimental y se está realizando entre la UACM y la UNAM. Se trata de poner el modelo del sitio activo de PP2A en diversas condiciones e identificar cómo cambia la concentración del producto de la hidrólisis (*péptido fosforilado*) con el tiempo. Por medio de la técnica analítica llamada *cromatografía de líquidos de alta eficiencia* (HPLC, por sus siglas en inglés) se determina la cantidad de péptido que se ha defosforilado y la cantidad de producto que ha aparecido a diferentes tiempos. Con estos datos se pretende describir qué factores alteran la actividad de PP2A y posteriormente evaluar si es posible que esto suceda en condiciones fisiológicas.

Por otro lado, estamos interesados en analizar los tratamientos, terapias y programas que hay para las personas con EA. Esta parte del proyecto incluye una extensa revisión bibliográfica y el análisis de la información obtenida desde los diferentes modelos de promoción de la salud. Nuestra intención es hacer propuestas no sólo en el aspecto médico-biológico, sino que también impacten en la integración familiar y social del individuo, además de facilitar la interacción pa-

Antonio Calderón Colín. Profesor investigador de la Academia de Química, UACM.



Sobre los participantes en el proyecto

Profesores investigadores:

Dr. Antonio Calderón Colín. Licenciatura y doctorado en la Facultad de Química de la UNAM. Principal línea de investigación: estudio de diseño de nucleasas artificiales. Áreas de interés: Química Inorgánica, Química Bioinorgánica y Cinética Química. Profesor investigador de la Academia de Química de la UACM. tognocc@gmail.com, antonio.calderon@uacm.edu.mx

Dra. Claudia Paola Gómez-Tagle Chávez. Licenciatura en Química en la Universidad de Guanajuato. Maestría y doctorado Facultad de Química de la UNAM. Posdoctorado en la Universidad de Austin, Texas, EUA. Principales líneas de investigación: diseño, estudio y aplicación de modelos de metaloenzimas hidrolíticas; reconocimiento molecular de sustratos potenciales. Profesora de la Facultad de Química, UNAM. pao@unam.mx

Tesistas:

Lizbeth Ruiz Martínez y **Oscar Daniel Prado Vega**, de la carrera Promoción de la Salud de la UACM.

Servicio social:

Adriana Saldívar Saldívar, de la carrera Químico Farmacobiólogo de la Facultad de Química de la UNAM.