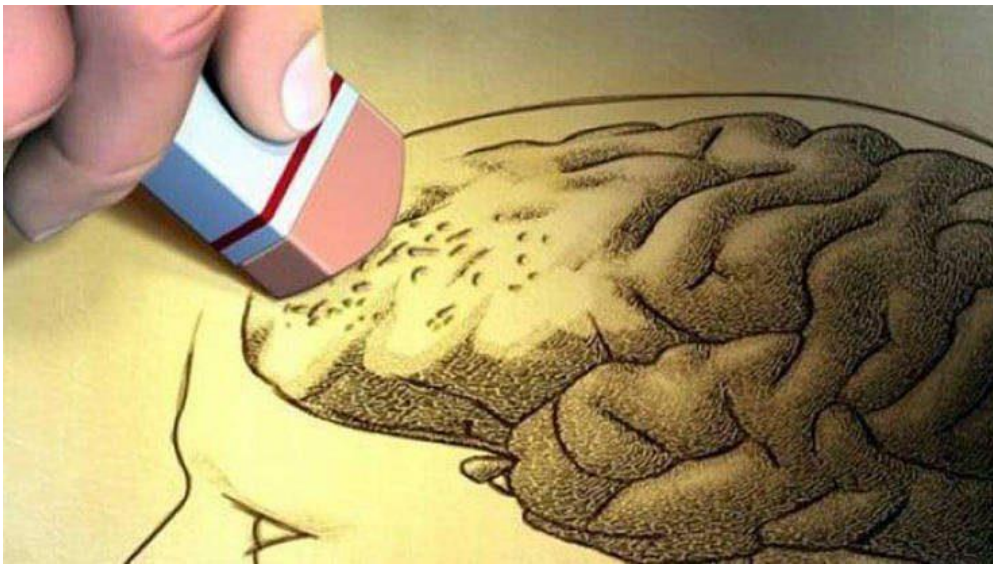




IMPLICACIÓN DE LOS ISOPRENOIDES Y LA
PRENILACIÓN DE LAS PROTEÍNAS EN LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y SU POSIBLE
USO EN LA TERAPIA DE ESTA ENFERMEDAD



Nicolás Palma Flores. Facultad de Farmacia.



Universidad de Sevilla; Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado; Grado de Farmacia

Implicación de los isoprenoides y la prenilación de las proteínas en la enfermedad de Alzheimer y su posible uso en la terapia de esta enfermedad.

Nicolás Palma Flores. Sevilla, 1-5 julio 2019

Departamento de bioquímica y biología molecular

Tutor: Martiniano Santiago Pavón

Trabajo de fin de grado bibliográfico

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) cada día está más presente en nuestra sociedad y conforme vamos estudiando más esta enfermedad, más incógnitas surgen. Hoy día, todavía no existe un tratamiento efectivo para erradicarla y cada vez, la enfermedad, lejos de estancarse, afecta a más y más gente. En este trabajo, vamos a centrarnos en un tipo de compuestos llamados isoprenoides, que también se conocen por el nombre de terpenos, y en las proteínas preniladas, ya que estos dos grupos de compuestos tienen gran importancia en la actualidad debido a su posible papel en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los isoprenoides son compuestos formados por residuos de isopreno de cinco carbonos cada uno y tienen un papel clave en la regulación de numerosos e importantes procesos biológicos como la regulación de la expresión génica o en la formación de colesterol, mientras que la prenilación de proteínas consiste en añadir grupos isoprenoides derivados del farnesilpirofosfato (FPP) o geranilgeranilpirofosfato (GGPP) en residuos específicos de cisteína localizados cerca del extremo C-terminal de diferentes proteínas.

Los diversos estudios han ofrecido resultados muy interesantes acerca del uso de estatinas en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, ya que éstas reducen los niveles de isoprenoides y de proteínas preniladas y por lo tanto se evitan las posibles desregulaciones en la homeostasis de isoprenoides y las sobreexpresiones génicas de proteínas preniladas presentes en la enfermedad de Alzheimer, por lo que se nos abre una nueva vía de estudio en la búsqueda de un tratamiento para esta enfermedad.

Palabras clave: Alzheimer, isoprenoides, prenilación, desregulaciones.

Abreviaturas: EA (enfermedad de Alzheimer), FPP (farnesilpirofosfato), GGPP (geranilgeranilpirofosfato), FPPS (pirofosfato de farnesilo sintasa), GGPPS (pirofosfato de geranilgeranilo sintasa), AIT (Alzheimer de inicio temprano), AITAR (Alzheimer de inicio tardío), FFEA (forma familiar de la enfermedad de Alzheimer), FEEA (forma esporádica de la enfermedad de Alzheimer), A β (péptido beta amiloide), APP (proteína precursora del péptido amiloide), BACE1 (β -secretasa), (APOE)- ϵ 4 (alelo ϵ 4 de la apolipoproteína E), MAM (mitochondria-associated ER membranes).

Índice

1) Introducción.....	1-4
2) Objetivos de la revisión.....	4
3) Metodología.....	4-6
4) Resultados y discusión.....	6-25
4.1) Enfermedad de Alzheimer.....	6-12
4.2) Isoprenoides y prenilación de proteínas.....	13-16
4.3) Implicación de los isoprenoides y la prenilación en la terapia de la enfermedad de Alzheimer y discusión de los diversos resultados 	17-25
5) Conclusiones.....	26
6) Bibliografía.....	27-29

1) Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa y el principal tipo de demencia. Es una enfermedad que, actualmente, engloba el 60-80% de los casos de enfermedades neurodegenerativas y cada día afecta a más personas de diferentes rangos de edad y no solamente al grupo de edad que engloba a los mayores de 65 años como se solía creer. Esta enfermedad se caracteriza principalmente por la presencia de placas seniles compuestas por péptido β -amiloide ($A\beta$) y de ovillos neurofibrilares que se originan debido a la hiperfosforilación de la proteína tau en diversas zonas del córtex cerebral, lo cual hace que la masa cerebral se vea disminuida y que se generen problemas neurológicos como pérdida de memoria o dificultades a la hora de comunicarse.

Estamos en un período de constante evolución y en el que prácticamente todos los días se hacen descubrimientos de importancia, sin embargo, en el campo de las enfermedades neurodegenerativas y en concreto en la EA, la situación se encuentra en *stand by*. La falta de recursos económicos frena la investigación de la enfermedad y ésta, lejos de estancarse, cada año aumentan los afectados por esta enfermedad. Actualmente en PubMed, hay 3000000 de artículos acerca del cáncer y sólo 250000 sobre demencia y enfermedades neurodegenerativas, esto nos da una idea de que no se destinan los fondos suficientes para el estudio de este tipo de enfermedades.

Aun así, estamos hablando de una enfermedad extremadamente compleja y de la que es muy difícil hacer hallazgos significativos. Se están estudiando diversos compuestos e incluso modificaciones post traduccionales de las proteínas de los que se piensa que podrían tener relevancia en el tratamiento de la EA. Nos vamos a centrar en los isoprenoides, un grupo de compuestos de origen orgánico que intervienen de forma relevante en múltiples procesos celulares y en la prenilación de proteínas, la cual es una modificación post traduccional que consiste en la adición de grupos farnesilos o geranilgeranilos a las proteínas; de esta manera, las proteínas cambian su conformación y, por lo tanto, su funcionalidad. Esto origina la desregulación de diversas vías metabólicas y procesos fisiológicos. Para que ocurra la prenilación de proteínas, es

necesaria la presencia de isoprenoides, ya que éstos sirven de sustratos lipídicos para enzimas como la farnesiltransferasa o la geranilgeraniltransferasa, mediadores del proceso de prenilación. En EA, existe una desregulación en la síntesis de isoprenoides, esto favorece que se produzca la prenilación de diversas proteínas, destacando las GTPasas, las cuales intervienen en la regulación de varios procesos fisiológicos y metabólicos.

Tanto los isoprenoides como la prenilación de proteínas son interesantes para el estudio de la EA ya que se ha visto que la presencia de isoprenoides y de proteínas preniladas está relacionada estrechamente con la EA. Se ha demostrado que, en pacientes con la EA, los niveles de pirofosfato de farnesilo y de pirofosfato de geranilgeranilo son elevados, así como una sobreexpresión de ARNm de sus sintasas, la pirofosfato de farnesilo sintasa (FPPS) y la pirofosfato de geranilgeranilo sintasa (GGPPS) respectivamente (Eckert et al., 2009).

Uno de los factores etiopatológicos principales de EA es la formación de placas seniles debido a la acumulación extracelular de A β en diversas zonas del córtex cerebral. A β se forma debido a escisiones en la proteína precursora del péptido amiloide (APP) producidas por BACE1 y γ -secretasa. Se ha visto que una subfamilia de las GTPasas, las proteínas Rho, cuando se encuentran preniladas, activan a sus quinasas, las cuales responden al nombre de ROCK. La vía Rho/ROCK a su vez actúa de forma indirecta sobre la modulación del metabolismo de APP, aumentando su concentración y favoreciendo a su vez la formación de A β 42, principal componente de las placas seniles. Esta vía también actúa sobre la regulación de la morfogénesis de las neuronas, alterando la plasticidad sináptica y las funciones cognitivas como la memoria (Hottman and Li, 2014). Esto es un ejemplo claro de los muchos que han evidenciado la estrecha relación existente entre los isoprenoides y la prenilación de proteínas y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el síndrome de Hutchinson-Gilford o EA, ya que en ambas enfermedades están presentes en niveles anormales respecto a los medidos en personas que no padecen este tipo de enfermedades.

Debido a todo esto, el estudio de este tipo de compuestos y de esta modificación post traduccional abre una nueva vía para el posible descubrimiento de un nuevo tratamiento para la EA.

Actualmente, además de las terapias aceptadas como tratamiento para EA (donepezilo, memantina...), existen varios grupos de fármacos los cuales poseen efectos interesantes debido a sus mecanismos de acción y que podrían ser de utilidad como posibles componentes de la futura terapia contra EA. En este trabajo, destacamos las estatinas, que debido a su acción como inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) actúan en el metabolismo del colesterol impidiendo la síntesis de éste y de otros intermediarios como los isoprenoides FPP y GGPP, lo cual es interesante para EA. Las estatinas poseen a su vez otros mecanismos de acción que hacen que éstas tengan efectos neuroprotectores, ya que, por ejemplo, reducen la neuroinflamación originada por la acumulación de los agregados de A β en la corteza cerebral.

Otro grupo de fármacos prometedor son los bifosfonatos. Estos fármacos, concretamente los que poseen nitrógeno como el alendronato, tienen como mecanismo de acción la inhibición de enzimas que intervienen en la vía de síntesis del mevalonato, principalmente la FPPS, por lo que la síntesis de FPP y GGPP se inhibe, evitando la prenilación. El problema principal de este grupo de fármacos es que su diana celular son los osteoclastos, con lo cual no pueden ejercer su acción a nivel neurológico, lo cual imposibilitaría su uso como tratamiento en EA y que poseen grupos bifosfatos; aun así, se están intentando realizar modificaciones en la estructura de estas moléculas para que puedan ejercer su acción sobre otras dianas, lo cual sería muy interesante en EA debido a su acción sobre FPPS.

Por último, vamos a hablar de un grupo de fármacos que todavía están en desarrollo, los inhibidores de las preniltransferasas. El mecanismo de acción de estos fármacos es evidente, buscan inhibir las enzimas que catalizan la reacción de prenilación como la farnesiltransferasa o la geranilgeraniltransferasa I o II. De esta manera, los niveles de isoprenoides no serían de gran importancia ya que la prenilación estaría inhibida. Dentro de estos fármacos tendríamos los inhibidores de ambas enzimas, ya que existen algunas proteínas que pueden ser preniladas por ambas enzimas. No obstante, debido a que la mayoría de las proteínas son más tendentes a ser preniladas por la geranilgeraniltransferasa, sus inhibidores son los más prometedores dentro de este grupo de fármacos.

Dentro de la futura terapia de EA, también se ha visto que compuestos aromáticos como monoterpenos o norisoprenoides o compuestos derivados de la vitamina E (tocotrienoles) podrían tener un papel más que interesante como tratamiento de EA.

2) Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es demostrar el papel de los isoprenoides y de la prenilación de proteínas en EA y como esto podría ayudarnos a avanzar en la terapia de esta enfermedad a través de una búsqueda bibliográfica, gracias a la cual podremos hacer una recopilación de conocimientos y, de esta manera, llegar a una conclusión aceptable referida al papel de ambos compuestos en la EA.

3) Metodología

Este trabajo es de carácter bibliográfico, por lo tanto, para poder hacerlo es necesario llevar a cabo una búsqueda en las diferentes fuentes de información que están a nuestro alcance. Hay muchas fuentes a las que podemos acudir como, por ejemplo, bases de datos electrónicas como PubMed, Medline, Web of science y otras muchas más; gracias a estas bases de datos es mucho más fácil encontrar artículos científicos acerca de prácticamente cualquier tema.

Para este trabajo, se han utilizado principalmente las bases de datos electrónicas, concretamente PubMed y motores de búsqueda como Google académico; el uso de motores de búsqueda como Google académico es muy intuitivo, ya que simplemente consiste en escribir una palabra o una frase que consideremos clave para poder encontrar la información que buscamos y así encontraremos artículos, libros en formato electrónico y otros recursos a partir de los cuales podemos obtener bibliografía interesante para nuestro trabajo. Ahora nos vamos a centrar en el funcionamiento de PubMed.

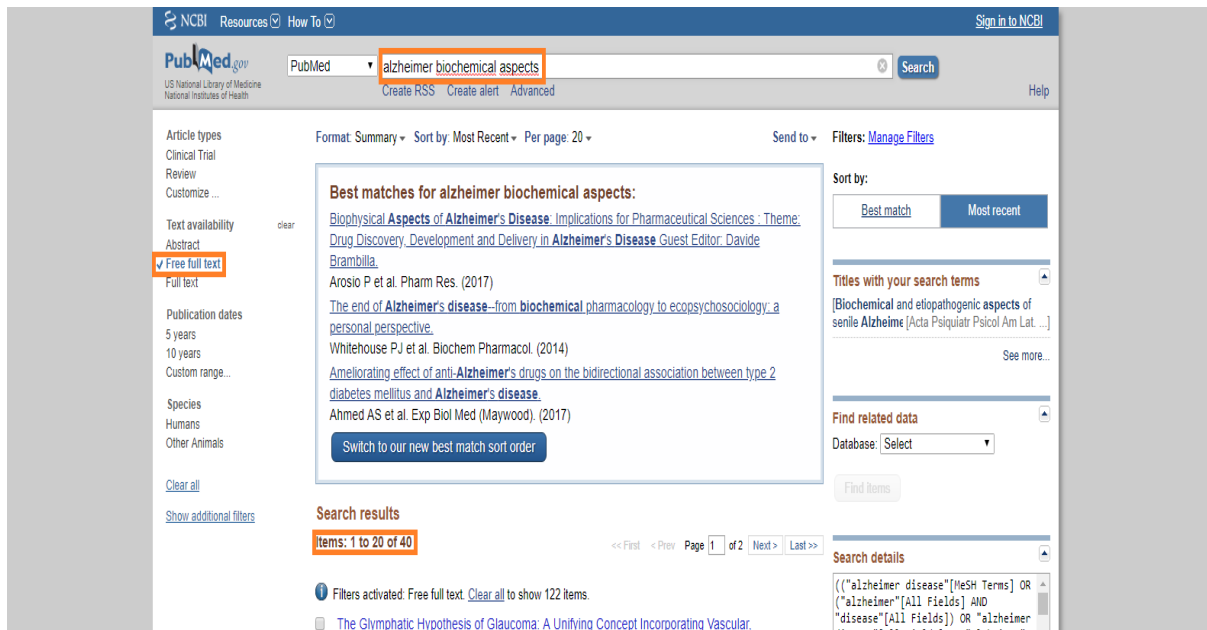


Figura 1. Ejemplo de una búsqueda en PubMed

En la figura 1, podemos ver un ejemplo de una búsqueda en PubMed. Para poder encontrar artículos que nos sean útiles para nuestro trabajo bibliográfico, debemos escoger bien las palabras claves que vamos a utilizar, el número de palabras, etc. ya que de eso depende el número de artículos que podremos encontrar. Es importante destacar que para poder realizar una búsqueda en PubMed es necesario escribir las palabras claves en inglés. Una vez que hayamos escogido las palabras claves, obtendremos una imagen igual a la que podemos ver en la figura 1, debajo de “search results”, vemos el número de artículos que se han encontrado al usar esas palabras. En el menú de la izquierda también podemos seleccionar el intervalo de tiempo que nos interesa para nuestra búsqueda, conviene buscar artículos modernos para así aportar información actualizada. En la primera búsqueda que llevé a cabo, escribí “alzheimer biochemical aspects”, obteniendo 40 resultados y encontré artículos como Mitochondria-associated ER membranes and Alzheimer disease, Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration, Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy y Dementia in the elderly: biochemical aspects. Después, realicé otras búsquedas escribiendo “alzheimer genetic” o “prenylation alzheimer” y obtuve otros artículos como Isoprenoids and related pharmacological interventions: potential application in Alzheimer's disease, Isoprenoids, small GTPases and Alzheimer's disease.

Podemos también realizar estrategias de búsqueda como, por ejemplo, usar operadores booleanos (AND, OR, NOT) o usar comillas para que el buscador encuentre la frase o las palabras que hemos escrito dentro de los artículos.

Una vez he explicado cómo he obtenido la bibliografía necesaria para poder realizar este trabajo, he de decir que no solo he obtenido la bibliografía a través de las bases de datos ya que mi tutor, es decir, la persona responsable de la supervisión de este trabajo también me aportó bibliografía que él consideró interesante para realizar el trabajo.

4) Resultados y discusión

En este punto del trabajo vamos a tratar sus aspectos principales, comenzando por un enfoque general de la EA el cual englobará cuestiones interesantes para este trabajo como son la epidemiología y los factores bioquímicos de esta enfermedad neurodegenerativa; seguido de un apartado en el que explicaremos un poco los conceptos de isoprenoides y prenilación de proteínas y, por último, hablaremos de la relación existente entre los isoprenoides y la prenilación de proteínas con la EA.

4.1) Enfermedad de Alzheimer

La EA es una enfermedad neurodegenerativa la cual está muy presente hoy en día en nuestra sociedad. Es la forma principal de la demencia y representa entre el 60 y el 80% de los casos de enfermedades neurodegenerativas (Morris and Tangney, 2014). Es una enfermedad cuya evolución es lenta y gradual. EA afecta a una gran proporción de la población mundial. Como ejemplo de esto, vamos a citar la situación de varios países como ejemplo de esto; en España, recientemente se ha visto que entre el 8,5% y el 9,4% de la población mayor de 70 años tiene EA y entre el 5,5% y el 5,8% en las personas mayores de 65 años (Garre-Olmo, 2018), en Francia, está presente en un 6% de la población mayor de 65 (INSERM, 2007), en Estados Unidos, durante los años 2000 y 2012, la prevalencia es de un 8,8% (Garre-Olmo, 2018). Actualmente, 50 millones de personas en todo el mundo tienen demencia y, de esos 50 millones, dos tercios sufren EA (Alzheimer's Disease International, 2018). Se prevé que para el año 2050, esta cifra aumente hasta los 152 millones de personas y que el coste de esta enfermedad pase de mil millones de dólares a dos mil millones en el año 2030 (Figura 2).

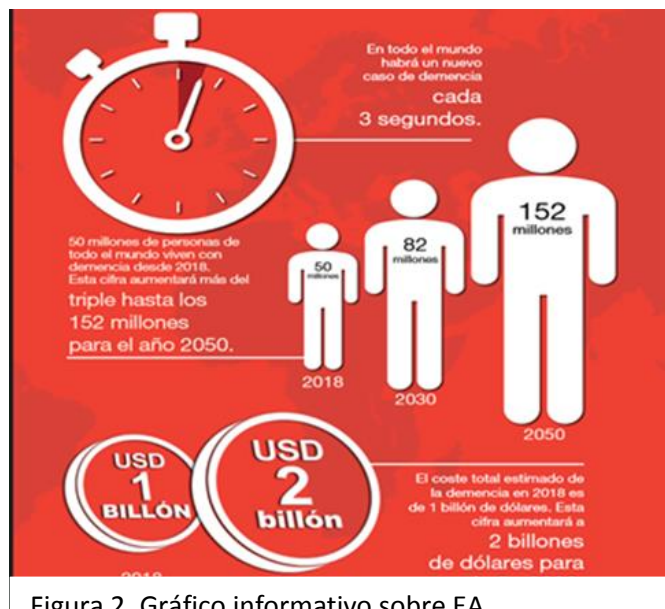


Figura 2. Gráfico informativo sobre EA.

Dentro de esta enfermedad, podemos distinguir entre Alzheimer de inicio temprano (AIT) que se da cuando los síntomas aparecen antes de los 65 años y el Alzheimer de inicio tardío (AITAR) que ocurre cuando los síntomas aparecen tras los 65 años de edad (Alzheimer’s Association, 2019) o también podemos distinguir entre la forma “familiar” de la EA (FFEA), la cual se puede transmitir como herencia genética de padres a hijos o la forma “esporádica” de la EA (FEEA), la cual es la forma más común entre la población y no se transmite por herencia genética.

Esta enfermedad presenta síntomas muy característicos como la pérdida de memoria (estos desórdenes de memoria están asociados, principalmente, con la memoria a corto plazo (Bowen y Davison, 1984)), pérdida de la percepción visual, de la habilidad del lenguaje (afasia), del razonamiento o la pérdida de atención. A parte de estos síntomas, también se da apraxia (incapacidad de llevar a cabo tareas o movimientos) y dificultad en el reconocimiento de objetos, personas y lugares (agnosia).

Toda esta sintomatología se debe, en gran medida, a dos factores etiopatológicos que son la acumulación extracelular del péptido β -amiloide ($A\beta$) en su forma filamentosa en la corteza cerebral, originando las placas neuríticas, las cuales se suelen encontrar en un

gran número de asociaciones corticales y límbicas, y suelen tener una forma estrellada (Selkoe, 2001). El A β se produce debido a escisiones en (APP) causadas por la β -secretasa (BACE1) y por la γ -secretasa (ruta amiloidogénica) (Jeong et al., 2018). Sin embargo, la acción de la α -secretasa cuando produce una escisión en APP no da lugar a que se forme el A β (ruta no amiloidogénica) (Figura 3). Estas placas neuríticas se acumulan entre las neuronas e interrumpen el funcionamiento celular a nivel cerebral, ya que dan lugar a la activación de la microglía (Jeong et al., 2018).

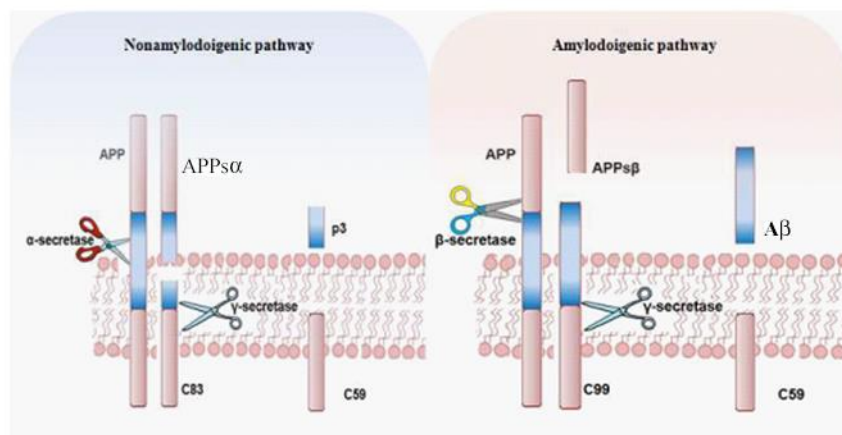


Figura 3. Formación de A β .

El segundo factor etiopatológico que da lugar a la sintomatología característica de la EA es la hiperfosforilación de proteína tau para dar lugar a ovillos neurofibrilares en células neuronales, lo cual da lugar a pérdida neuronal debido a que estos ovillos neurofibrilares bloquean el sistema de transporte de las neuronas, interfiriendo en el metabolismo y el flujo axonal de sustancias procedentes del retículo endoplasmático (RE) (Bowen y Davison, 1984). Esto se debe a su acción en la polimerización de los microtúbulos; de esta forma, la sinapsis se ve afectada y se produce también atrofia neuronal.

Otro factor muy importante en la EA es la neuroinflamación producida por las células activadas de la microglía. La neuroinflamación se produce debido a que los agregados de A β hacen que las células de la microglía se activen gracias a una interacción con receptores Toll-like, concretamente con los receptores TLR2 y TLR4, lo cual da lugar a la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y TNF- α (Jeong et al., 2018). La microglía adquiere importancia en EA debido a mutaciones en el receptor expresado en las células mieloides tipo 2 llamado TREM2; si estas mutaciones están presentes, el

riesgo de contraer EA se incrementa de forma significativa. De todos modos, actualmente se sigue estudiando la implicación de este receptor en EA.

Las lesiones producidas por EA hacen que el peso y el volumen de la masa cerebral se reduzca (Figura 4). De igual manera, los cambios histológicos son mucho más patentes en EA que en el deterioro cerebral producido por la edad; además de un incremento en el número de placas y de ovillos neurofibrilares, lo cual está correlacionado con la reducción de la habilidad intelectual (Bowen and Davison, 1984).

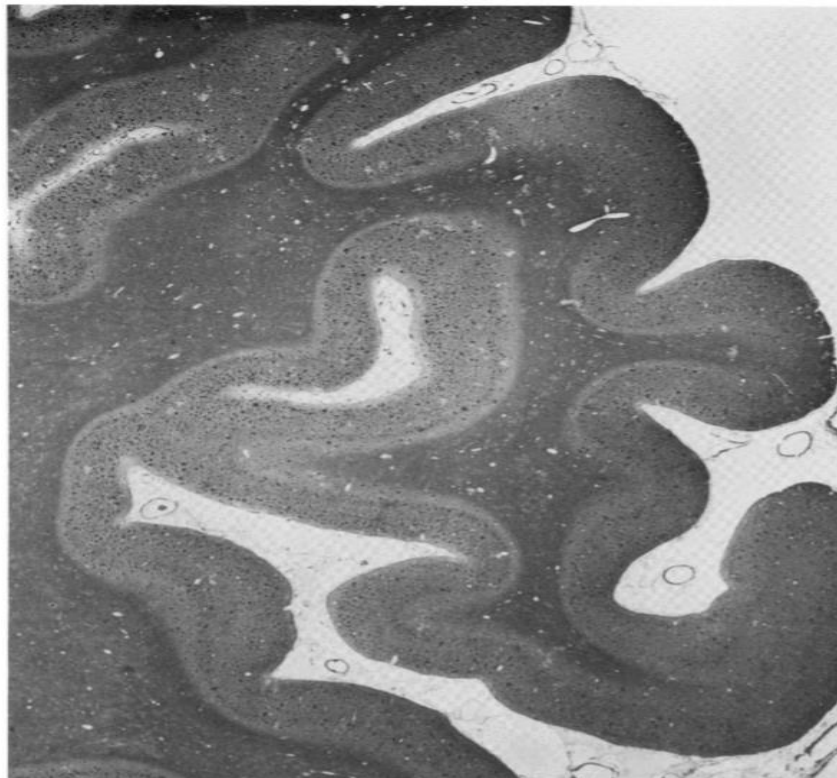


Figura 4. Foto de lóbulo frontal de un enfermo de Alzheimer.

Tanto las placas seniles como los ovillos neurofibrilares tienden a acumularse más en unas zonas que en otras, lo cual hace que EA tenga una sintomatología tan característica. En EA, la pérdida de neuronas ocurre principalmente en zonas como el hipocampo, el locus cerúleo o la amígdala (Rogers and Morrison, 1985)

Se ha comprobado que EA es una enfermedad multifactorial, eso quiere decir que hay muchos factores que afectan al desarrollo de esta enfermedad como por ejemplo los factores genéticos y bioquímicos, factores ambientales, alimenticios...

Uno de los factores que menos influyen en el desarrollo de esta enfermedad es el factor genético. Como ejemplo, una de las enzimas que se ven afectadas por la enfermedad de Alzheimer es la colina acetiltransferasa. La actividad de la colina acetiltransferasa se reduce de manera proporcional al grado de cambio neuropatológico producido por EA (Bowen y Davison, 1984). Debido a la reducción de esta enzima, la síntesis de acetilcolina se ve también reducida, por lo que se dificulta la transmisión de los impulsos nerviosos.

No obstante, hay un factor de riesgo genético que está presente cuando nos referimos a EA, el alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E ((APOE)- $\epsilon 4$) (Selkoe, 2001; Jeong et al., 2018; Area-Gomez y Schon, 2016; Morris y Tangney, 2014). Esta apolipoproteína tiene un papel importante en el transporte del colesterol al cerebro y duplica el riesgo de contraer EA. Se ha observado que los individuos que poseen (APOE)- $\epsilon 4$ tienen mayor riesgo que los que poseen el alelo $\epsilon 3$; actualmente no se conoce porque existe esta diferencia. (APOE)- $\epsilon 4$ es heredable en un 25% de los casos (Jeong et al., 2018). Además de estos genes relacionados con EA, se ha visto que algunos genes relacionados con el colesterol como la apolipoproteína E (apoE) están muy relacionados con la aparición de EA (Cole y Vassar, 2006).

En el punto anterior comentamos que EA se caracteriza por niveles altos de colesterol y fosfolípidos; pero también se han visto desequilibrios en el metabolismo del calcio y en la disfunción mitocondrial. Estos otros síntomas se relacionan con las membranas de RE asociadas a mitocondrias (mitochondria-associated ER membranes, MAM), una asociación física y bioquímica entre RE y la mitocondria, la cual da lugar a un microdominio específico (Pinton, 2018). Este microdominio interviene en el control de las señales de traducción, alterándolas. Cuando se producen alteraciones en la comunicación normal entre RE y la mitocondria, da lugar a defectos metabólicos graves que contribuyen a la progresión de la enfermedad, en nuestro caso, EA (Pinton, 2018).

La forma “familiar” de EA es heredada como una característica autosómica dominante y está causada por mutaciones en uno de los 3 genes siguientes: presenilina-1 (PS1), presenilina-2 (PS2) y la proteína precursora del péptido amiloide (APP) (Area-Gomez y Schon, 2016; Jeong et al, 2018). PS1 y PS2 son aspártico-proteasas que son los componentes enzimáticos activos de la γ -secretasa. La actividad de la γ -secretasa (cataliza la reacción en la cual APP da lugar a $A\beta$) ocurre principalmente en la MAM y,

como acabamos de decir, la función de la MAM se ve aumentada de forma significativa en las células de los pacientes con EA (Area-Gomez y Schon, 2016).

Sin embargo, en FEEA (forma predominante de EA) no está claro por qué se produce el depósito de A β desde el punto de vista genético y bioquímico. La hipótesis más conocida sobre el origen genético y bioquímico es la de la cascada amiloidogénica; la cual nos propone que EA surge cuando se produce la adhesión de APP con BACE1 para producir un fragmento c-terminal de 99 aminoácidos (aa), el cual se adhiere posteriormente a la γ -secretasa para producir un dominio intracelular APP de 50 aa y un rango de fragmentos de beta-amiloides de 42 aa, lo cual es anormal ya que estos fragmentos de beta-amiloides en individuos normales son de 40 aa de longitud. Estos fragmentos de beta-amiloides de 42 aa son fibrinogénicos y se acumulan, formando las placas, a diferencia de los fragmentos de 40 aa, originando un incremento en la relación A β ₄₂:A β ₄₀ (Area-Gomez y Schon, 2016). Esto da lugar a estrés celular, que promueve la hiperfosforilación de la proteína tau y, por consiguiente, la formación de los ovillos neurofibrilares. La patología producida por la proteína tau (ovillos neurofibrilares) aparece de forma secundaria a la patología producida por A β (placas neuríticas) en EA (Mandelkow y Mandelkow, 2012) aunque en algunos casos de la enfermedad de Alzheimer podemos comprobar depósitos de proteína tau independientemente de si hay depósitos de A β (Selkoe, 2001), lo cual hizo pensar que la proteína tau podía ser un factor de riesgo por sí misma y no una consecuencia de A β . Sin embargo, esta hipótesis está siendo cuestionada ya que no explica el origen de los otros síntomas de EA como los niveles altos de colesterol, fosfolípidos...

Hoy día existe una hipótesis que va cogiendo fuerza, la hipótesis MAM. Se cree que EA puede estar relacionada con una sobrerregulación de la MAM, ya que se ha visto que tanto la síntesis como el transporte de sustancias como la fosfatidilserina y la fosfatidiletanolamina están incrementadas en los fibroblastos mutados con presenilina de pacientes con FFEA y células mutantes por presenilina (Area-Gomez y Schon, 2016), lo cual puede explicar los perfiles alterados de fosfolípidos y de colesterol en FFEA, cosa que la hipótesis de la cascada amiloidogénica no podía demostrar. Además, esta hipótesis ayuda a explicar el papel que tiene como factor de riesgo la APOE- ϵ 4 en EA, ya que la APOE- ϵ 4 puede actuar sobre la MAM, produciendo una sobrerregulación de ésta

y dando lugar a los desequilibrios de los niveles de colesterol y fosfolípidos, desequilibrios en el metabolismo del calcio y alteración de la función mitocondrial.

Dentro de los factores alimenticios, existen los “factores de riesgo” como la hipertensión, dieta rica en ácidos grasos saturados y trans y los “factores protectores” como el estilo de vida saludable, actividades físicas e intelectuales, consumo de pescado...

Dentro de los factores de riesgo destacamos el colesterol y los ácidos grasos saturados; el colesterol desempeña un papel importante en EA ya que es el componente principal de los núcleos de las placas neuríticas (Morris y Tangney, 2014), que como ya sabemos se acumulan en diferentes zonas de la corteza cerebral (Bowen y Davison, 1984) e interrumpen el funcionamiento celular (Jeong et al., 2018).

Un alto consumo de ácidos grasos saturados genera una disfunción de la barrera hematoencefálica en ratones alimentados con una dieta rica en colesterol y aumenta la agregación de A β en el cerebro, empeora la función cognitiva en perros alimentados con una dieta rica en colesterol y reduce los niveles de glucosa en zonas claves del cerebro en ratones (Morris y Tangney, 2014). Sin embargo, hay pocos estudios realizados en humanos en los que se demuestre la relación existente entre la ingesta de grasas y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

Los pacientes con hipercolesterolemia tienen un riesgo superior de padecer demencia en comparación a los pacientes que tienen niveles normales de colesterol (Morris y Tangney, 2014). No obstante, a mayor consumo de alimentos ricos en ácidos grasos insaturados, ocurre lo contrario a lo comentado anteriormente debido a que esto entra dentro de lo que llamamos factores protectores. Un estilo de vida saludable, una dieta saludable, ejercicio físico y mental como por ejemplo realizar sudokus o crucigramas son algunos de los consejos que, si se siguen, reducen de forma significativa la probabilidad de contraer EA.

4.2) Isoprenoides y prenilación de proteínas.

Los isoprenoides son un grupo de compuestos químicos orgánicos muy numeroso y diverso que son esenciales para la supervivencia celular, ya que están implicadas en una inmensa variedad de funciones biológicas vitales como, por ejemplo, en el transporte de electrones, estabilizadores de la membrana celular, precursores de ácidos biliares y otras muchas funciones biológicas (Heuston et al., 2012). Los isoprenoides están presentes en tanto en animales como en plantas.

La totalidad de los isoprenoides proceden de una molécula precursora universal llamada isopentenil difosfato (IPP) o su isómero dimetilalil difosfato (DMAPP). Ambos compuestos pueden obtenerse mediante síntesis a partir de la vía del mevalonato o a través de una vía alternativa, la vía MEP (2C-metil-D-eritrol 4-fosfato), exclusiva de las plantas (León y Guevara-García, 2007) (Figura 5).

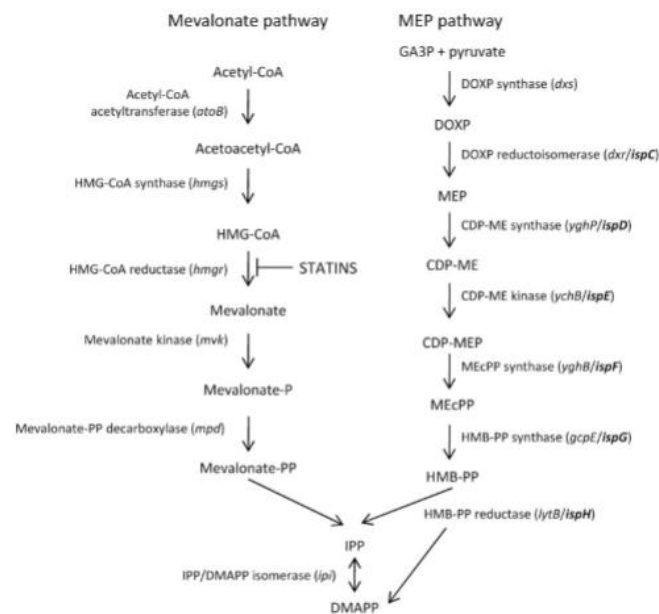


Figura 5. Vías para la síntesis de IPP y DMAPP.

Aunque los isoprenoides están formados solamente por 2 moléculas diferentes, es uno de los grupos de compuestos naturales más diversos que existen ya que estos dos compuestos se pueden unir en diferentes proporciones y además sufren modificaciones

como ciclaciones, oxidaciones e hidroxilaciones, generando de esta manera miles y miles de compuestos dentro de este grupo (León y Guevara-García, 2007).

Dentro de los isoprenoides, destacamos varios grupos como hemiterpenos (formado solamente por una unidad isoprénica), monoterpenos (formados por 2 unidades isoprénicas y engloban a la mayoría de las sustancias volátiles como aceites esenciales), sesquiterpenos (formados por 3 unidades isoprénicas), diterpenos (compuestos por 4 unidades isoprénicas), sesterterpenoides (5 unidades isoprénicas, compuestos raros que se encuentran principalmente en organismos marinos), triterpenos (6 unidades isoprénicas, destacamos el escualeno, compuesto precursor de todos los compuestos esteroides), tetraterpenos (8 unidades isoprénicas, principalmente dentro de este grupo podemos nombrar los carotenoides), politerpenos (conformados por múltiples unidades isoprénicas) y, por último, los meroterpenos, los cuales son una agrupación de isoprenos que se unen a otros compuestos como, por ejemplo, el fitol (León y Guevara-García, 2007).

La prenilación se puede definir como una modificación covalente de los lípidos, concretamente, los isoprenoides (Casey, 1992). Es un mecanismo que promueve las interacciones entre membranas y las actividades biológicas de proteínas celulares. Actualmente, se sabe que la unión entre el carbono 15 del isopreno farnesilo o el carbono 20 del isopreno geranilgeranilo y las proteínas es mediante el grupo pirofosfato del isopreno y el carbono del grupo carboxilo terminal de cisteína de la proteína (Hottman y Li, 2014). Estas reacciones son catalizadas por las enzimas farnesiltransferasa (si en la unión con las proteínas interviene el carbono 15 del isopreno farnesilo) o la enzima geranilgeraniltransferasa (si la unión se da entre el carbono 20 del isopreno geranilgeranilo).

Un factor imprescindible para que ocurra la prenilación es que la proteína posea lo que se ha denominado un grupo "CAAX", que consiste en un residuo de cisteína al cual se une el isoprenoide (C), aminoácidos alifáticos (AA) y un aminoácido indefinido (X) (Jeong et al., 2018). Esto se debe a que las enzimas principales que intervienen en la prenilación, la farnesiltransferasa y la geranilgeraniltransferasa-I, reconocen esta secuencia tetrapeptídica. Sin embargo, otra enzima que interviene en el proceso de la prenilación,

la geranilgeraniltransferasa-II también reconocen otros residuos que incluyen secuencias C-terminal como CC, CXC, CCX... (Kinsella y Maltese, 1992).

El proceso de la prenilación está conformado por tres pasos; el primero de estos tres pasos consiste en el enlace inicial entre de un grupo isoprenoide derivado del pirofosfato de farnesilo o del pirofosfato de geranilgeranilo con una proteína y todo esto catalizado por una preniltransferasa. El siguiente paso consiste en una proteólisis para eliminar los diferentes residuos de la cisteína prenilada que formaba parte de la proteína. Por último, tiene lugar una metilación, catalizada por una enzima metil transferasa dependiente de S-adenosil metionina, de esta manera obtendremos un éster en extremo C-terminal (Jeong et al., 2018) (Figura 6). Este proceso compuesto por tres pasos se da en todos los grupos isoprenoides derivados del FPP y en algunos de los grupos isoprenoides derivados del GGPP, pero no en todos.

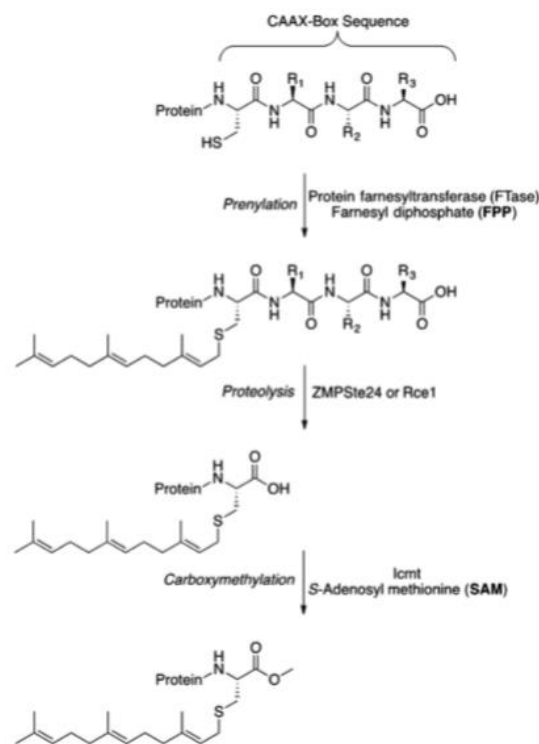


Figura 6. Proceso de prenilación.

La unión de un grupo FPP (farnesilación) o de un grupo GGPP (geranilgeranilación) es una modificación importante que afecta a un gran número de proteínas, concretamente, a las proteínas Ras y a las GTPasas relacionadas con las proteínas Ras. Estas proteínas están implicadas en la regulación de funciones celulares como, por

ejemplo, la plasticidad sináptica. La plasticidad sináptica se define como el aumento o el descenso de la intensidad de la sinapsis que ocurre entre dos neuronas (Hottman y Li, 2014), lo cual hoy en día se piensa que puede influir en el aprendizaje y en la memoria.

Las GTPasas son proteínas G, es decir, moléculas que se unen a nucleótidos de guanina y juegan un papel fundamental en una gran variedad de procesos de transducción de señales intracelulares (crecimiento celular, diferenciación...). Cuando están activas, adquieren la forma trifosfato y cuando están inactivas, la forma difosfato.

Podemos hacer una clasificación dentro de la superfamilia de las GTPasas, normalmente esta clasificación se hace teniendo en cuenta las similitudes funcionales y secuenciales (Hooff et al., 2010) (Tabla 1).

Ras	Rho	Rab	Ran	Sar1/Arf
Las más estudiadas dentro de esta clasificación debido a su conocido papel en la oncogénesis, las más conocidas son la H-Ras, K-Ras y N-Ras. Todas ellas pueden ser farnesiladas todas ellas y solo K y N pueden ser geranilgeranilisadas solo si la farnesilación está inhibida.	Son homólogos de las proteínas Ras (Rho) y están involucradas en la proliferación, apoptosis celular... Ejemplos más conocidos son RhoA, Rac1 y Cdc42.	Representan el grupo más grande dentro de la superfamilia de las GTPasas, son homólogos de las proteínas Ras y se encuentran en el cerebro (Rab), suelen estar involucradas en el transporte intracelular vesicular.	Son proteínas nucleares homólogas a Ras (Ran), intervienen en el transporte núcleo-citoplasmático y en la replicación del ADN.	El factor ADP-ribosilación (Arf) y las proteínas cuya secreción está asociada a Ras (Sar), las cuales están involucradas, principalmente, en la formación de vesículas y en el tráfico intracelular.

Tabla 1. Clasificación de las GTPasas.

4.3) Implicación de los isoprenoides y la prenilación en la terapia de la enfermedad de Alzheimer

Este apartado se va a dividir en dos partes bien diferenciadas; en la primera parte vamos a enumerar diversos ejemplos que demuestran la relación existente entre la presencia de isoprenoides y de proteínas preniladas con la enfermedad de Alzheimer y con enfermedades neurodegenerativas, ya que hasta no hace mucho se dudaba de ésta y, en la segunda parte, vamos a hablar acerca de las acciones que ejercen algunos fármacos como las estatinas sobre los isoprenoides y sobre la prenilación, mejorando así la sintomatología de EA o incluso como posibles tratamientos profilácticos.

Existen evidencias que relacionan la presencia de EA con la existencia de isoprenoides y de proteínas preniladas, por lo que se están buscando formas de reducir los niveles de ambos compuestos con el fin de evitar la aparición de esta enfermedad. Se ha demostrado que, en pacientes con EA, los niveles de FPP y de GGPP en cerebro son elevados (Hottman y Li, 2014) , así como una sobreexpresión de ARNm de sus sintetas (Eckert et al., 2009). Además de esto, hay estudios recientes que evidencian una relación entre los niveles de ARNm de las sintetas (FPPS y GGPPS) con la acumulación de la proteína tau en la corteza frontal en los enfermos de EA; de igual manera, altos niveles de ARNm que expresa las sintetas FPPS y GGPPS desencadenan EA en edades más tempranas de las habituales (Pelleieux et al., 2018). Otro factor es el hecho de haberse encontrado un sitio polimórfico en la región promotora del gen humano que codifica para la FPPS, lo cual está relacionado con el nivel de proteína tau fosforilada en los enfermos de EA (De Schutter et al., 2014).

Las GTPasas intervienen en la regulación de la plasticidad sináptica y en la generación de la memoria. Tanto una hipoactivación como una hiperactivación de éstas tiene efectos negativos en la regulación de la plasticidad sináptica. Un ejemplo de esto es que varias investigaciones evidencian que la hiperactividad de H-Ras ejerce una acción negativa en la regulación de la plasticidad sináptica y de la memoria (Hottman y Li, 2014); en ratones con retraso mental debido a neurofibromatosis tipo 1, el tratamiento con un inhibidor de la farnesiltransferasa o con una estatina elimina los distintos efectos negativos producidos por H-Ras hiperactiva tanto en la plasticidad sináptica como en la memoria (Hottman y Li, 2014), lo cual refuerza que si evitamos la prenilación de las GTPasas, evitaremos la hiperactividad de éstas y sus efectos negativos respectivos.

La adición de grupos GGPP y FPP es necesaria para la activación funcional de GTPasas pequeñas (Pelleieux et al., 2018; Cole y Vassar, 2006). Como ejemplo de esto, las GTPasa Rho isopreniladas intervienen de forma indirecta en la modulación del metabolismo de APP a través de la vía Rho/ROCK, ya que RhoA isoprenilada activa a ROCK, una proteína quinasa que fosforila dianas celulares, principalmente a la proteína tau, favoreciendo la formación de ovillos neurofibrilares (Aguilar et al., 2017), por lo que esta vía juega un papel relevante en la modulación y regulación del metabolismo de APP (Cole y Vassar, 2006). La inhibición de la prenilación de las GTPasas Rho conlleva una atenuación de la

neuroinflamación inducida por A β y reduce los niveles totales de tau y los niveles de tau fosforilada (Hottman y Li, 2014; Jeong et al., 2018). También está demostrado que la estimulación de la vía RhoA/ROCK seguida de una geranilgeranilación aumenta la secreción de A β 42 (Cole y Vassar, 2006), una de las 2 isoformas más comunes de A β junto a A β 40 y la que está más relacionada con EA, ya que son las subunidades del material que conforma las placas neuríticas (Selkoe, 2001). Este aumento en la secreción de A β 42 se debe a una modulación sobre la γ -secretasa (Cole y Vassar, 2006), por lo que usando inhibidores específicos de ROCK podríamos bloquear a RhoA activada, la cual induce la simplificación dendrítica (Hottman y Li, 2014) y, por consiguiente, defectos en la plasticidad sináptica y en la memoria.

Por último, como ejemplos finales, se ha evaluado la actividad inhibidora de algunos monoterpenos sobre la BACE1, una de las enzimas que favorece la formación de A β ; la actividad de estos compuestos era moderada siendo el más activo el geranilacetona (IC₅₀: 51,9 \pm 3,9 μ M) (Habtemariam, 2018). También se ha comprobado una actividad inhibidora de la loganina sobre la BACE1 (Youn et al., 2013). Otros experimentos también se han centrado en los efectos inhibidores de los monoterpenos sobre la citotoxicidad inducida por A β en las células neuronales y en los cuales, se ha visto que un tratamiento de las células con borneol suprimió la citotoxicidad inducida por A β y el estrés oxidativo en las células SH-SY5Y (células del neuroblastoma) (Habtemariam, 2018). También se han realizado experimentos en los que BACE1 es inhibida por 80 tipos de compuestos aromáticos diferentes como monoterpenos, sesquiterpenos y norisoprenoides (C13) todos con una potencia similar menos los sesquiterpenos, cuya actividad inhibidora es más baja que la de los monoterpenos y los norisoprenoides. Los norisoprenoides son los compuestos más potentes en cuanto a inhibición de la BACE1, inhiben la acción de la BACE1 con la dosis eficaz 50 (51,9 hasta 198,4 μ M). Estos resultados indican que los compuestos aromáticos pueden tener aplicación en EA (Marumoto et al., 2017), ya que inhibiendo BACE1, se evitaría la formación de A β .

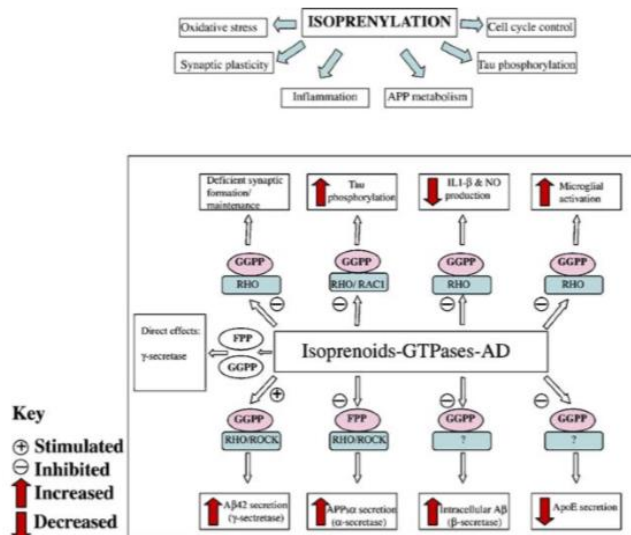


Figura 7. Relación entre isoprenoides, GTPasas y EA.

En definitiva, hoy en día no se tiene ninguna duda respecto a la relación de los isoprenoides con EA debido a la gran cantidad de estudios e investigaciones que hay en relación a esta relación entre los isoprenoides y EA y, cada vez está más aceptada la idea de que en EA existe una desregulación en la homeostasis de los isoprenoides y de la prenilación de proteínas como las GTPasas (Figura 7).

Se ha estudiado el uso de estatinas (inhiben la enzima HMG CoA reductasa, de esta forma bloquean la conversión de HMG-CoA a mevalonato, por lo que actúan impidiendo la síntesis de colesterol y reducen por tanto los niveles de éste y de los isoprenoides (Li et al., 2012)) como tratamiento profiláctico en EA debido al papel de esta familia de fármacos en el metabolismo del colesterol y de otros lípidos como los isoprenoides no esteroideos, por ejemplo, FPP o GGPP. Los efectos positivos de las estatinas se han comprobado tanto en pacientes con EA con hipercolesterolemia y con niveles normales de colesterol. Sin embargo, hay discrepancias con respecto al efecto de las estatinas sobre EA y esto se debe principalmente a las distintas estatinas usadas, a las dosis diferentes, a los tipos de pacientes... (Li et al., 2012). Existen mecanismos independientes del mecanismo de inhibición del colesterol que contribuyen a que las estatinas tengan un efecto neuroprotector. Las estatinas modulan la producción de APP y disminuyen la producción de A β a la vez que reduce el colesterol (Li et al., 2012). Se ha evidenciado que atorvastatina y simvastatina estimulan la actividad de la α -secretasa,

generando s-APP α (fragmento soluble no amiloidogénico) mediante la eliminación de FPP y la inhibición de la farnesilación de Rho y de la quinasa de Rho en células de neuroblastoma murino (Li et al., 2012).

Estudios recientes indican que la inmunidad innata está involucrada en la patogénesis de EA. Muchas proteínas implicadas en el proceso de inflamación como las inmunoglobulinas o los factores de complementos se han localizado en las placas seniles y en los ovillos neurofibrilares (Li et al., 2012). Estas proteínas afectan al transporte, agregación y deposición de A β . A β activa la microglía y los astrocitos, dando lugar a una hiperregulación de la expresión de receptores inmunes innatos y de la secreción de citoquinas pro inflamatorias y otros mediadores inflamatorios, originando la activación del sistema de complemento y el inicio de cascadas inflamatorias (Li et al., 2012). Comentamos esto debido a que las estatinas poseen propiedades antiinflamatorias y propiedades reguladoras del sistema inmune. Las estatinas regulan los niveles de moléculas pro inflamatorias como la óxido nítrico sintasa inducible, interleucina-1 β (IL-6) y TNF- α y además, reducen la expresión citoquinas inflamatorias e interfiere con la migración de los leucocitos al sistema nervioso central (Li et al., 2012). Como prueba de esto, se ha demostrado que un tratamiento con simvastatina previene la producción de A β inducida por interferón- γ y mejora la respuesta inmune a A β (Li et al., 2012). Estas propiedades antiinflamatorias se deben en parte a la inhibición de la prenilación de las GTPasas, como ejemplo de esto, la inhibición de la GTPasa Rho mediada por estatinas detiene la inflamación asociada al depósito de A β . El tratamiento con estatinas causa también la acumulación de GTPasa no funcionales y no preniladas e inhibe la inflamación (Li et al., 2012).

Las estatinas, además, protegen a las neuronas inhibiendo la apoptosis inducida por A β . El uso de simvastatina mejora la expresión de Bcl-2, una molécula que promueve la supervivencia celular, evitando la expresión de la caspasa-3 y la muerte neuronal inducida por A β (Li et al., 2012). Simvastatina también puede inhibir a la quinasa asociada a Rho (ROCK) (Li et al., 2012), esto, junto con todo lo comentado antes nos demuestra que sus efectos neuroprotectores se llevan a cabo a través de varios mecanismos. Otro mecanismo neuroprotector de las estatinas es la activación de vías anti-apoptóticas. Lovastatina aumenta la expresión de la vía de señalización Wnt debido

a una estabilización de la β -catenina a través de la inhibición de la quinasa 3β de la glucógeno sintasa, de esta manera protegen a las neuronas de la neurotoxicidad inducida por $A\beta$ (Li et al., 2012).

Por último, las estatinas estimulan la angiogénesis, la neurogénesis y la sinaptogénesis en animales tratados con ellas; aunque hay estudios que muestran que las estatinas mejoran la función cognitiva en pacientes con EA, otros estudios indican lo contrario, por lo que todavía no está claro el papel de las estatinas en la función cognitiva. Atorvastatina incrementa la plasticidad sináptica en el hipocampo de ratas a las que se les administró $A\beta$ (Li et al., 2012). La mejora del aprendizaje y de la memoria gracias a un tratamiento crónico con simvastatina está asociado con un nivel elevado de la enzima Akt fosforilada en el cerebro de raton, la vía PI3-K/p-Akt está implicada en la plasticidad sináptica y en la consolidación de la memoria (Li et al., 2012). Hay bastantes estudios que relacionan a las estatinas con una mejora de la plasticidad sináptica debido a la depleción de isoprenoides y la consiguiente inhibición de la prenilación de las GTPasas (Figura 8); por ejemplo, en ratones con retraso mental debido a una actividad excesiva de Ras p21, lovastatina normaliza la actividad de Ras p21 y revierte parte de los déficits mentales (Li et al., 2012). Aun así, como los mecanismos moleculares no están elucidados, el papel de las estatinas en la plasticidad sináptica no está del todo claro.

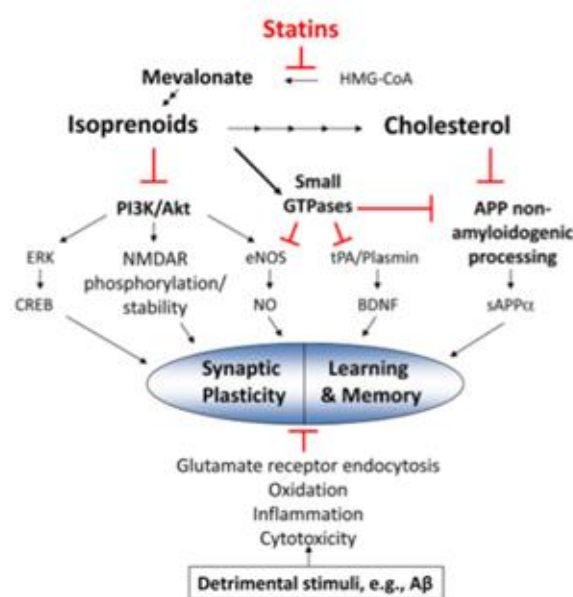


Figura 8. Hipótesis del posible mecanismo de acción de las estatinas en la plasticidad sináptica.

Actualmente, se ha visto que hay otros grupos de fármacos que pueden influir en el metabolismo de los isoprenoides, ya que como hemos comentado antes los isoprenoides tienen un papel muy importante en EA. Uno de estos grupos de fármacos son los bisfosfonatos. Los bifosfonatos se clasifican en dos tipos: los que no contienen nitrógeno y los que contienen nitrógeno. Los bifosfonatos que contienen nitrógeno como alendronato o ibandronato inhiben las enzimas que intervienen en la vía de la síntesis del mevalonato, siendo la FPPS la enzima principal sobre la que actúan (Li et al., 2012; Jeong et al., 2018). De esta forma, originan una depleción de FPP y de GGPP y, por consiguiente, se inhibe la prenilación. En los osteoclastos, principal diana de los bifosfonatos, éstos inhiben, sobre todo, la geranilgeranilación en vez de la farnesilación (Jeong et al., 2018; Li et al., 2012). Los bifosfonatos poseen una gran actividad anti tumoral debido a la inhibición de FPPS en las células tumorales y en enfermedades neurodegenerativas como el síndrome de Hutchinson-Gilford (Li et al., 2012). Los bifosfonatos que contienen nitrógeno previenen el estrés oxidativo inducido por la inactivación de receptores muscarínicos de acetilcolina en extracto de cerebro con EA (Li et al., 2012), por lo que los que contienen nitrógeno pueden tener efectos beneficiosos en EA como inhibidores de AchE. Se piensa que un tratamiento conjunto de bifosfonatos con inhibidores de FPPS puede ser interesante en EA.

Otros fármacos relevantes son los inhibidores de preniltransferasas y otras enzimas relacionadas con el proceso de la prenilación como pueden ser lonafarnib o tipifarnib. Como ya hemos comentado con anterioridad, la prenilación puede estar catalizada por una de estas 3 preniltransferasas: farnesiltransferasa, geranilgeraniltransferasa-I y geranilgeraniltransferasa-II (Li et al., 2012), por lo que se están desarrollando inhibidores selectivos de la actividad de farnesiltransferasa y de geranilgeraniltransferasa -I principalmente para evitar que ocurra la prenilación, la cual es esencial para que se desarrolle EA. Los inhibidores de la farnesiltransferasa se empezaron a estudiar debido a que se halló que aproximadamente el 30% de los cánceres se desarrollan debido a mutaciones oncogénicas en los genes Ras y para que se dé esa actividad maligna de las Ras GTPasas es necesaria una reacción de farnesilación (Li et al., 2012). Aun así, estos

fármacos no están todavía muy desarrollados debido a que los mecanismos de acción no están muy claros (Li et al., 2012) y a que no se obtienen aún resultados positivos en los ensayos clínicos (Jeong et al., 2018). Los inhibidores de la farnesiltransferasa también se usan para revertir déficits sinápticos y cognitivos debidos a la hiperreactivación de proteínas farnesiladas. Todavía no se ha investigado el efecto de estos fármacos en EA, pero son fármacos interesantes para el futuro terapéutico de EA. El hecho que algunas proteínas farnesiladas como K-Ras puedan evitar la inhibición mediada por los inhibidores de la farnesiltransferasa y seguir activas funcionalmente gracias a la geranilgeraniltransferasa fue el detonante para el desarrollo de los inhibidores de esta enzima (Li et al., 2012). Teniendo en cuenta que hay muchas más proteínas que se ven afectadas por la geranilgeranilación que por la farnesilación, los inhibidores de la geranilgeraniltransferasa pueden ser más interesantes que los inhibidores de la farnesiltransferasa en el tratamiento futuro de EA.

Dentro de los isoprenoides, se ha descubierto un grupo de compuestos con gran actividad supresora sobre HMG-CoA reductasa, los tocotrienoles, compuestos formados por una molécula de vitamina E unida a una cadena lateral de farnesilo y presentes principalmente en verduras y frutas como las fresas. La familia de la vitamina E está compuesta por α -, β -, γ - y δ -tocoferoles principalmente y, en total, comprende 8 moléculas diferentes o isoformas de la vitamina E. Concretamente, los tocotrienoles bloquean el desarrollo y maduración de la proteína de unión al elemento regulador de esteroil 2, además de aumentar la degradación de HMG-CoA reductasa (Figura 9), lo cual conlleva una reducción en los niveles de FPP y GGPP (Xia y Mo, 2016). Este grupo de compuestos comparte un gran número de acciones biológicas con las estatinas como los efectos protectores sobre los huesos o los efectos antiinflamatorios. Se ha mostrado que aquellas personas que posean altos niveles de tocotrienoles y tocoferoles tienen menor incidencia a contraer EA o enfermedades neurodegenerativas (Xia y Mo, 2016).

Otros estudios refieren también acerca de los efectos neuroprotectores de las posibles combinaciones de ambos compuestos, ya que también se han visto resultados diferentes entre grupos de pacientes; los efectos protectores son mucho mayores en aquellas personas a las que se les administró diferentes isoformas de vitamina E que a las personas a las que se les administró solamente α -tocoferol, por lo que la

combinación entre tocotrienoles y tocoferoles provoca protección frente a EA principalmente por la presencia de tocotrienoles (Xia y Mo, 2016).

Los efectos neuroprotectores de los tocotrienoles se han evidenciado desde un punto de vista epidemiológico debido a una relación inversamente proporcional entre la presencia de estos compuestos y la incidencia de EA; suplementos ricos en tocotrienoles reducen los síntomas relacionados con la degradación cognitiva como ansiedad o pérdida de memoria e incrementa la actividad antioxidante en ratas adultas (Xia y Mo, 2016).

Hoy día, sin embargo, se desconoce si la acción de los tocotrienoles es debida al aumento de la degradación de la HMG-CoA reductasa o al bloqueo en el desarrollo y la maduración de la proteína de unión al elemento regulador de estero 2.

Los tocotrienoles también poseen actividad antiinflamatoria, la cual ha sido evidenciada en distintos tipos de cánceres como el de mama o de colon debido a su actividad inhibidora sobre el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas y sobre TNF- α inducido por el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (Xia y Mo, 2016). Esta actividad antiinflamatoria es contrarrestada por mevalonato, el cual es producto de la HMG-CoA reductasa, por lo que esto nos sugiere que la actividad supresora de los tocotrienoles sobre HMG-CoA reductasa hace que este tipo de compuesto tenga también actividad antiinflamatoria (Xia y Mo, 2016).

Un gran número de experimentos in vitro, in vivo e incluso en humanos han mostrado que los tocotrienoles son compuestos seguros y a nivel terapéutico, se ha visto que reducen los niveles de triglicéridos y de colesterol y que generan efectos antiinflamatorios y neuroprotectores en humanos (Xia y Mo, 2016); todo esto sumado a lo antes comentado acerca de estos compuestos hace que consideremos a los tocotrienoles un grupo de compuestos dentro de la familia de los isoprenoides más que interesante en el futuro tratamiento y en la prevención de EA.

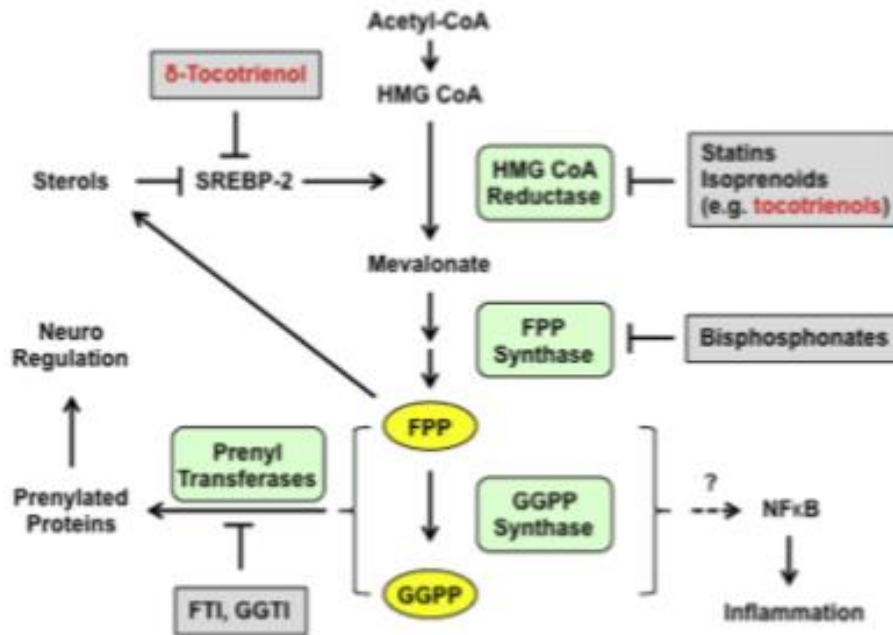


Figura 9. Papel de los tocotrienoles en EA

Aun así, la relación entre los isoprenoides y EA sigue actualmente llena de incógnitas. De momento, solo se ha demostrado esta relación en pacientes que toman estatinas y se ha comprobado que aquellos pacientes que han ingerido otros fármacos que realizan la misma función farmacológica de las estatinas no presentan un menor riesgo a contraer EA (Haag et al., 2009). Se siguen llevando a cabo investigaciones acerca de los fármacos antes comentados como un nuevo tipo de inhibidores con el mismo mecanismo de acción que los bifosfonatos, pero sin los grupos fosfatos y dirigidos a otras dianas celulares en lugar de los osteoclastos (Jeong et al., 2018), lo cual sería muy interesante para EA.

5) Conclusiones.

1. Teniendo en cuenta todo lo comentado a lo largo de este trabajo, todavía queda mucho para poder encontrar un tratamiento totalmente eficaz para poder erradicar EA debido a la complejidad de esta enfermedad y a los pocos fondos que se dedican a esta enfermedad si lo comparamos con los fondos que reciben las investigaciones referidas al cáncer.

2. Sin embargo, se van descubriendo compuestos como los isoprenoides, los cuales tienen un papel clave en esta enfermedad, tanto por su posible utilización como tratamiento como para orientarnos y darnos pistas acerca de la fisiopatología de la enfermedad, la cual todavía no está del todo clara. Dentro de esto último, podemos añadir también la prenilación, ya que hemos visto que influye mucho en EA.

3. Como ideas clave que podemos sacar de esta revisión bibliográfica tenemos que EA es una enfermedad multifactorial en la que influye mucho el estilo de vida, la alimentación y el medio que nos rodea, con lo cual se estudian cada vez más cómo alimentos como las fresas, ricas en tocotrienoles, pueden ser beneficiosas en EA.

4. Otros puntos clave son el papel de fármacos actuales como las estatinas en EA debido a su efecto neuroprotector gracias a su acción inhibidora en la síntesis de isoprenoides o los diferentes estudios e investigaciones que han demostrado que tanto la desregulación en la síntesis de isoprenoides como la prenilación de proteínas como las GTPasas están presentes en EA y en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, por lo que es interesante estudiar ambos en profundidad para el futuro de los tratamientos de los desórdenes neurodegenerativos.

6) Bibliografía.

Alzheimer's Association. Younger/ Early Onset of AD. 2019 [en línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers/younger-early-onset?lang=en-US>

Alzheimer's Disease International. Informe mundial sobre el Alzheimer 2018. La investigación de vanguardia sobre la demencia: Nuevas fronteras. Londres: Alzheimer's Disease International; 2018.

Area-Gomez E., Schon E.A. Mitochondria-associated ER membranes and Alzheimer disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2016; 38: 90–96.

Bowen D.M., Davison A.N. Dementia in the Elderly: Biochemical Aspects. *J R Coll Physicians Lond.* 1984; 18(1): 25–27.

Casey P.J. Biochemistry of protein prenylation. *J Lipid Res.* 1992; 33(12): 1731-40.

Cole S.L., Vassar R. Isoprenoids and Alzheimer's disease: A complex relationship. *Neurobiology of Disease* 2006; 22(2): 209-222.

Eckert G.P., Hooff G.P., Strandjord D.M., Igbavboa U., Volmer D.A., Müller W.E., Wood W.G. Regulation of the brain isoprenoids farnesyl- and geranylgeranylpyrophosphate is altered in male Alzheimer patients. *Neurobiol Dis.* 2009; 35(2): 251-7.

Garre-Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol* 2018; 66: 377-86.

Haag M.D., Hofman A., Koudstaal P.J., Stricker B.H., Breteler M.M. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(1): 13-7.

Habtemariam S. Iridoids and Other Monoterpenes in the Alzheimer's Brain: Recent Development and Future Prospects. *Molecules* 2018; 23(1): 117.

Heuston S., Begley M., Gahan C.G.M., Hill C. Isoprenoid biosynthesis in bacterial pathogens. *Microbiology.* 2012; 158: 1389–1401.

Hooff G.P., Wood W.G., Müller W.E., Eckert G.P. Isoprenoids, Small GTPases and Alzheimer's Disease. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801(8): 896–905.

Hottman D.A., Li L. Protein Prenylation and Synaptic Plasticity: Implications for Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2014; 50(1): 177–185.

INSERM. Alzheimer's Disease Scientific, medical and societal implications. Synthesis and recommendations. Francia: INSERM; 2007.

Jeong A., Suazo K.F., Wood W.G., Distefano M.D., Li L. Isoprenoids and protein prenylation: implications in the pathogenesis and therapeutic intervention of Alzheimer's disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2018; 53(3): 279-310.

Kinsella B.T., Maltese W.A. Rab GTP-binding Proteins with Three Different Carboxyl-terminal Cysteine Motifs Are Modified in Vivo by 20-Carbon Isoprenoids. *J Biol Chem*. 1992; 267(6): 3940-5.

León P., Guevara-García A. La síntesis de isoprenoides a través de la vía MEP; Un nuevo blanco de manipulación para la salud y el beneficio humano. *Mensaje bioquímico*. 2007; 31: 77-90.

Li L., Zhang W., Cheng S., Cao D., Parent M. Isoprenoids and Related Pharmacological Interventions: Potential Application in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2012; 46(1): 64–77.

Mandelkow E.M., Mandelkow E. Biochemistry and Cell Biology of Tau Protein in Neurofibrillary Degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(7): a006247.

Marumoto S., Okuno Y., Miyazawa M. Inhibition of β -Secretase Activity by Monoterpenes, Sesquiterpenes and C₁₃ Norisoprenoids. *J. Oleo Sci*. 2017; 66(8): 851-855.

Morris M.C., Tangney C.C. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging*. 2014; 35(2): 59–64.

Pelleieux S., Picard C., Lamarre-Thérroux L., Dea D., Leduc V., Tsantrizos Y.S., Poirier J. Isoprenoids and tau pathology in sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2018; 65: 132-139.

Pinton P. Mitochondria-associated membranes (MAMs) and pathologies. *Cell Death Dis.* 2018; 9(4): 413.

Rogers J., Morrison J.H. Quantitative Morphology and Regional and Laminar Distributions of Senile Plaques in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience.* 1985; 5(10): 2801-2808.

Selkoe D.J. Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy. *Physiol Rev.* 2001; 81: 741–766.

Xia W., Mo H. Potential of tocotrienols in the prevention and therapy of Alzheimer's disease. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2016; 31: 1-9.

Youn K., Jeong W.S., Jun M. β -Secretase (BACE1) inhibitory property of loganin isolated from *Corni fructus*. *Nat. Prod. Res.* 2013, 27, 1471–1474.

