



Facultad de Farmacia  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA



---

# AGENTES INFECCIOSOS Y ENFERMEDADES TRANSMISIBLES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

---

ALEJANDRO DE LA ROSA BRITO  
CONVOCATORIA DE SEPTIEMBRE 2021  
Tutor: Ángel Acebes Vindel  
Departamento de Ciencias médicas básicas  
Área de Fisiología  
Sección de Medicina

## ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>2</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>2</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Enfermedad de Alzheimer.....</b>	<b>3</b>
1.1.1 Definición de la enfermedad.....	3
1.1.2 Epidemiología y breve etiopatogenia de la enfermedad.....	4
1.1.3 Síntomas de la enfermedad.....	5
1.1.4 Evolución y pronóstico temporal.....	6
1.1.5 Tratamiento terapéutico.....	7
<b>1.2 Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.....</b>	<b>8</b>
1.2.1 Rasgos característicos.....	8
1.2.2 Definición y formación de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares.....	10
1.2.3 Papel de la genética en la enfermedad de Alzheimer.....	11
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Materiales y métodos.....</b>	<b>12</b>
<b>4. Resultados.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1 Priones y Alzheimer: ¿Es el Alzheimer una enfermedad priónica?.....</b>	<b>13</b>
4.1.1 Definición de prion.....	13
4.1.2 Forma priónica vs forma normal.....	13
4.1.3 Enfermedades priónicas.....	14
4.1.4 Relación de los priones y la enfermedad de Alzheimer.....	15
<b>4.2 ¿Es el virus del herpes una posible causa de Alzheimer?.....</b>	<b>17</b>
4.2.1 Virus del herpes.....	17
4.2.2 Patología del Herpes.....	17
4.2.3 Papel del virus del Herpes en el cerebro.....	18
4.2.4 Alzheimer y el virus del Herpes.....	19
4.2.5 Relación entre la formación de placas de péptido beta amiloide y el virus del herpes.....	20
4.2.6 Proteína Tau y el virus del Herpes.....	20
<b>5. Discusión.....</b>	<b>21</b>
<b>6. Conclusión.....</b>	<b>23</b>
<b>7 Bibliografía consultada.....</b>	<b>24</b>

## **Resumen**

La enfermedad de Alzheimer es considerada en nuestros tiempos como una enfermedad neurodegenerativa agresiva y devastadora que afecta a la calidad de vida de un gran número de pacientes en todo el mundo. A pesar de su prevalencia, se desconocen aspectos que son claves para entenderla y poder combatirla. Entre ellos, su etiología o los mecanismos por los cuales se induce la formación de las placas de péptido beta amiloide y los ovillos neurofibrilares, las principales y clásicas lesiones que aparecen en el tejido cerebral. Los objetivos de este trabajo bibliográfico han consistido en documentar y analizar nuevas vías que podrían estar implicadas en la causa y desarrollo posterior de la enfermedad, incluyendo agentes infecciosos, como el virus del, como los priones. En este trabajo se han explicado las propiedades fisiológicas de todos ellos y su relación con la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. También se discute si estos elementos se podrían tener en cuenta, en un futuro próximo, como factores de riesgo en pacientes, e incluso si pudieran ser empleados para un mejor diagnóstico de esta terrible enfermedad neurológica.

**Palabras clave;** Alzheimer , priones y Herpes

## **Abstract**

Alzheimer's disease is considered nowadays as one of the most aggressive and devastating neurodegenerative diseases that affect the quality of life of a large number of patients. Despite this threat, certain key aspects needed to understanding this pathology are still unknown among them its etiology and the underlying mechanisms by which the formation of beta amyloid plaques and neurofibrillary tangles, the main classical pathological lesions appearing in brain tissues, are induced. The main objectives of this work have addressed new ways suggesting how this disease is able to spread in patient's brain, including infectious agents and transmissible vectors such as prions, herpes viruses. Here, by explaining its physiology and properties in relation with the pathology of Alzheimer's disease, this work points towards whether this elements can be considered in the near future as risk factors in patients, and, in the long run, whether they can be helpful in order to obtain a better diagnosis of this neurological disease.

**Key words:** Alzheimer, prions and herpes

## **1. Introducción**

### **Origen de la enfermedad de Alzheimer**

Auguste Deter (1850-1906) es considerada hoy en día como la primera paciente diagnosticada de la enfermedad de Alzheimer tras su ingreso, en el año 1901, en el hospital de enfermos mentales y epilépticos de Frankfurt. Se descubrió que presentaba síntomas nunca vistos anteriormente en ninguna enfermedad neurodegenerativa, incluyendo pérdida de memoria o incapacidad de ejecutar tareas sencillas, entre otros síntomas. Tras diversas consultas médicas y la realización de pruebas cognitivas se llegó a la conclusión de que se trataba de una nueva patología<sup>1</sup>.

Tras la muerte de Auguste Deter en el año 1906, el doctor Alois Alzheimer (1864-1915) se ocupó de estudiar el caso de esta paciente, descubriendo una serie de lesiones en determinadas áreas del cerebro, particularmente en la corteza cerebral, que más tarde recibirían el nombre de placas seniles y ovillos neurofibrilares, marcadores anatomopatológicos clásicos de esta enfermedad<sup>1</sup>.

### **1.1 Enfermedad de Alzheimer**

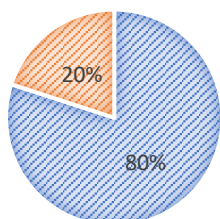
#### **1.1.1 Definición de la enfermedad**

El Alzheimer se define como un tipo de demencia caracterizada por su lenta progresión, afectando en gran medida a los actos cotidianos y a la calidad de vida de los pacientes. El principal rasgo que caracteriza a este tipo de patología es la pérdida de memoria que sufren la totalidad de los pacientes afectados por Alzheimer, acompañado, en muchos casos, de otras limitaciones producidas por este trastorno como la pérdida parcial o total de ciertas habilidades cognitivas, problemas relacionados con la comunicación, alteración del estado de ánimo, cambios en la propia personalidad del paciente o, en casos extremos y fases finales de la enfermedad, problemas musculares que incapacitan totalmente la vida de la persona<sup>3</sup>.

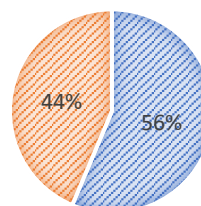
### 1.1.2 Epidemiología y breve etiopatogenia de la enfermedad

No se conocen actualmente cuales son las causas que desencadenan la enfermedad de Alzheimer. En cuanto a su prevalencia, los datos actuales indican que existen hoy en día más de 50 millones de personas diagnosticadas de Alzheimer en el mundo. Además, las estimaciones para el año 2050 oscilan alrededor de los 152 millones de personas afectadas en total, con una persona diagnosticada de Alzheimer cada tres segundos<sup>2</sup>. Cabe destacar que la mayoría de estos nuevos casos ocurren en países que se encuentran actualmente en vías de desarrollo, Además, a pesar de tener una sintomatología de Alzheimer, a muchos de estos pacientes (tres cuartas partes) no se les ha podido aún realizar un diagnóstico certero porque no existe ningún marcador preclínico para esta enfermedad<sup>3</sup>.

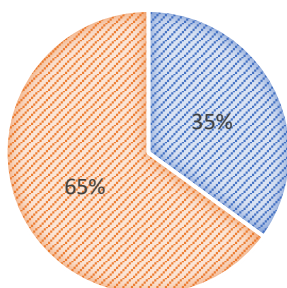
- población con miedo a desarrollar Alzheimer
- resto de la población



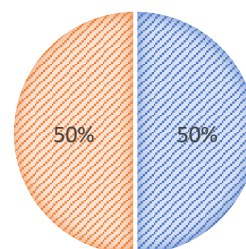
- profesionales sanitarios que piensan que el alzheimer es parte del envejecimiento
- resto de profesionales sanitarios



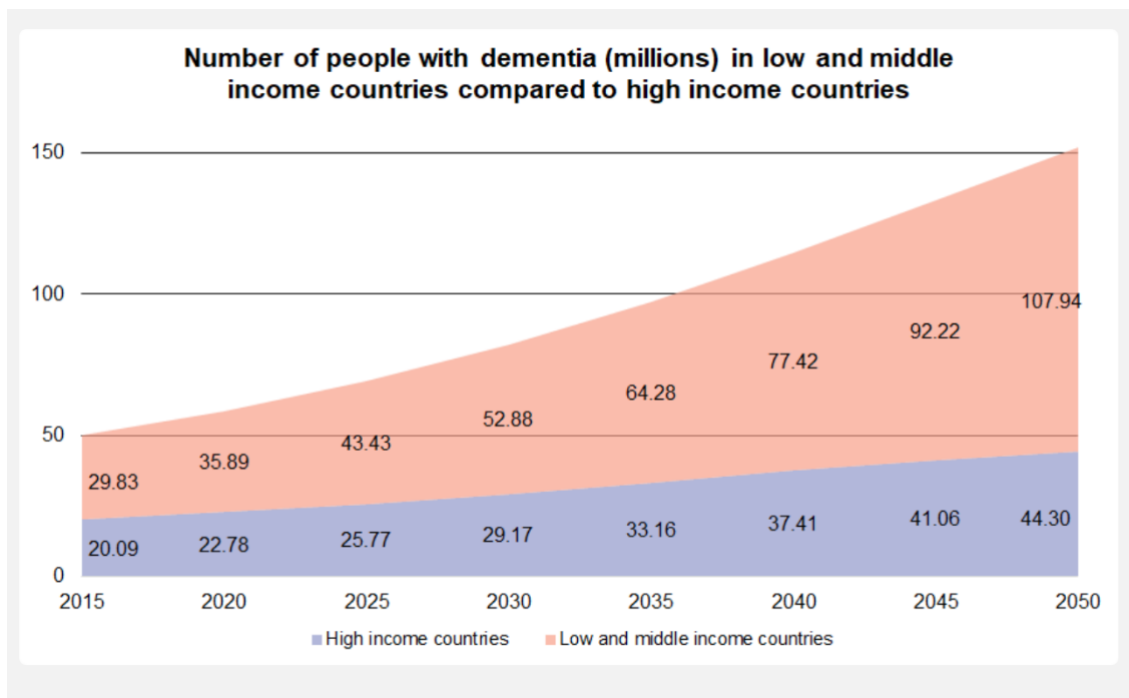
- cuidadores que han ocultado síntomas de demencia de algún familiar
- resto de cuidadores



- cuidadores que han presentado problemas de salud por cuidar a personas con demencia
- resto de cuidadores



**Gráfica 1. Percepción que existe alrededor de la enfermedad de Alzheimer.** La primera gráfica indica el porcentaje de población que comunica su miedo a desarrollar la enfermedad, las otras tres gráficas muestran cómo el Alzheimer afecta a la salud de la población (modificado según la referencia 2).



**Gráfica 2. Evolución de la enfermedad de Alzheimer.** Aumento estimado de casos de la EA en los próximos años, en países desarrollados y en países en vías de desarrollo (modificado de la referencia 2).

### 1.1.3 Síntomas de la enfermedad

El síntoma más característico de esta enfermedad es la pérdida de memoria, pérdida que se acentúa en el paciente a medida que la enfermedad progresa, afectando notablemente su calidad de vida, aunque no es este el único síntoma (ver **Tabla I**). La pérdida de memoria se debe principalmente a las lesiones que afectan a determinadas zonas cerebrales responsables de los procesos de memoria. Dichas lesiones impiden que el paciente recuerde momentos pasados de su vida, sus actos habituales o incluso recuerde a sus allegados más cercanos<sup>3</sup>.

Síntomas de la Enfermedad de Alzheimer
Pérdida de memoria
Alteración del estado de ánimo o de la conducta
Dificultades en la orientación
Problemas relacionados con el lenguaje
Alteraciones cognitivas

**Tabla I. Sintomatología.** Principales síntomas que produce la enfermedad de Alzheimer (modificada a partir de la referencia 3)

#### 1.1.4 Evolución y pronóstico temporal

En cuanto a su desarrollo, se han observado tres fases durante la enfermedad de Alzheimer, las cuales vienen resumidas en la **Tabla 2**<sup>3</sup>:

Fase	Características
<b>Fase inicial</b>	Síntomas leves, el paciente mantiene la autonomía.
<b>Fase intermedia</b>	Aparecen dificultades para realizar tareas simples, el paciente se hace dependiente y aparecen síntomas de la enfermedad.
<b>Fase final</b>	Incapacidad total y absoluta del paciente para realizar tareas. En esta fase se aprecian todos los síntomas de la enfermedad.

**Tabla II. Fases de la enfermedad de Alzheimer.** Elaborada a partir de la referencia 3.

### 1.1.5 Tratamiento terapéutico

Hoy en día no existe cura para el Alzheimer. Los tratamientos de la enfermedad se centran en paliar sus síntomas, manteniendo, en la medida de lo posible, la capacidad individual y la independencia respecto a cuidadores, <sup>3</sup> (Tabla IV).

Nombre (principio activo)	Marca comercial	Recomendaciones	Mecanismo de acción
<b>DONEPEZIL</b>	<b>Aricept</b>	Se puede emplear en todas las fases de la enfermedad	Inhibe la acción de la enzima acetil colinesterasa
<b>GALATAMINA</b>	<b>Razadyne</b>	Solo en casos leves o moderados	Ídem
<b>RIVASTIGMINA</b>	<b>Namenda</b>	Se puede emplear en todas las fases de la enfermedad	Ídem
<b>TACRINA</b>	<b>No comercializado</b>	Suspensión por problemas de seguridad	Ídem
<b>NEMANTINA</b>	<b>Namenda</b>	Solo en casos moderados o graves de la enfermedad	Antagoniza los receptores NMDA

**Tabla III. Medicamentos que se emplean en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.** Elaborada a partir de las referencias 7 y 20.

A continuación, se explicarán los medicamentos mostrados en la **Tabla IV**:



## **1.- Inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa**

Uno de los tratamientos más empleados en la enfermedad de Alzheimer son los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Esto es debido a que las zonas cerebrales mayoritariamente afectadas por esta enfermedad presentan alta transmisión colinérgica, como es el núcleo de Meynet (situado en el *globus pallidus*) en la corteza cerebral y en el hipocampo. Estos fármacos inhiben la degradación de la acetil colina, manteniendo más tiempo este neurotransmisor excitatorio en la hendidura sináptica y paliando los síntomas de la enfermedad<sup>7,8,21</sup>.

## **2.- Bloqueadores de los receptores NMDA**

Estos medicamentos se utilizan por el importante papel que juegan el NMDA en la excitotoxicidad neuronal. Los receptores NMDA (N- metil d-aspartato) son receptores que unen glutamato, un neurotransmisor excitatorio que presenta una elevada toxicidad en el contexto de la enfermedad de Alzheimer. Al bloquear dichos receptores esta toxicidad se ve disminuida<sup>7,20</sup>.

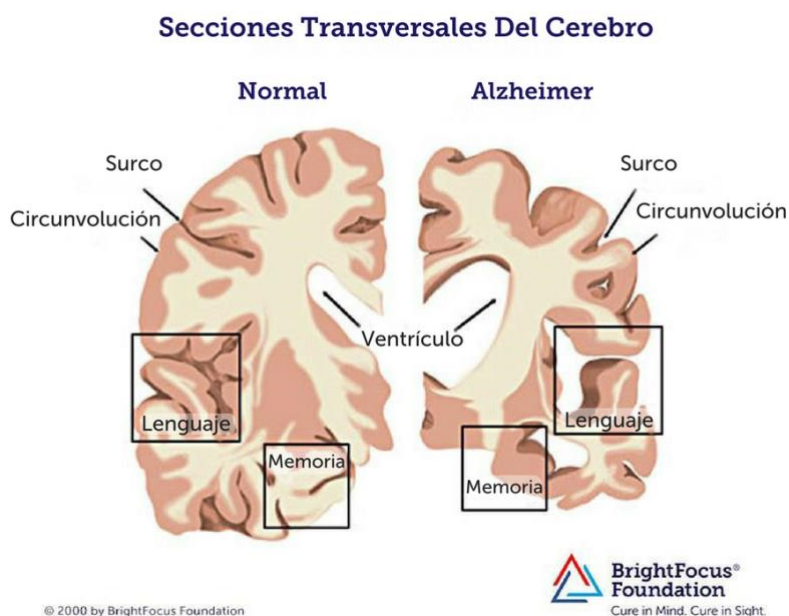
Por último, se sabe que hay determinadas vitaminas del grupo B que pueden ayudar a paliar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer<sup>7</sup>.

## **1.2 Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer**

### **1.2.1 Rasgos característicos**

Esta enfermedad se caracteriza por afectar a zonas específicas del encéfalo entre las que se encuentra la zona cortical. Así, en pacientes de Alzheimer se aprecian cambios importantes en la organización cerebral, como puede ser la alteración en las circunvalaciones cerebrales y en las lagunas subaracnoideas, debida esta última a la mayor separación que sufren los ventrículos. Se observa además una disminución importante del peso de este órgano, pasando de un peso medio de 1,700 kg en el caso de un adulto normal a 800 gramos en

las personas afectadas. Estos datos indican los grandes cambios que sufre el cerebro debido al avance progresivo de la enfermedad de Alzheimer<sup>9</sup>.



**Figura 1. Cambios cerebrales asociados a la enfermedad de Alzheimer.** En las imágenes pueden apreciarse los cambios morfológicos y neurológicos que sufre el cerebro humano por la enfermedad de Alzheimer. A la izquierda, se muestra un corte de un cerebro sano mientras que en la imagen de la derecha se aprecian las diferencias morfológicas que presenta un paciente con EA (imagen obtenida de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer y otras demencias de Galicia).

Zonas cerebrales afectadas y cambios debido a la EA <sup>9</sup>
<b>Lagunas subaracnoideas</b>
<b>Atrofia de circunvalaciones cerebrales</b>
<b>Visibilidad de valles en la zona fronto temporo parietal y en menor medida en las áreas sensoriomotora y en el lóbulo paracentral</b>
<b>Esclerosis en la cara mesial del lóbulo temporal</b>
<b>Aumento en el volumen de los ventrículos</b>
<b>Cambios en la sustancia blanca subcortical</b>

**Tabla IV. Afectación en el cerebro de pacientes.** Las zonas cerebrales que se observan más afectadas durante el avance de la enfermedad se muestran en esta tabla (adaptada de la información de la referencia 3).

### 1.2.2 Definición y formación de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares

Como se citó anteriormente, las lesiones más importantes y conocidas de la EA son la formación de placas seniles y la formación de ovillos neurofibrilares. Ambos tipos de lesiones se caracterizan por ser agregaciones proteicas: la proteína Tau hiperfosforilada se relaciona los ovillos neurofibrilares, mientras que la proteína beta amiloide es la responsable de producir las placas seniles<sup>9</sup>. Aparte de estas dos lesiones, se han descrito otras que se resumen en la siguiente tabla:

<b>Principales lesiones observadas en el tejido nervioso</b>
<b>Hilos de neurópilo ( estructuras filamentosas dispersas que se aprecian entre células)</b>
<b>Pérdida neuronal y de sinapsis</b>
<b>Depósitos de amiloide en vasos sanguíneos cerebrales y meníngeos</b>
<b>Degeneración gránulo-vacuolar en las células piramidales del hipocampo</b>
<b>Presencia de cuerpos de hirano</b>
<b>Gliosis reactiva</b>
<b>Aumento de las células de la microglia</b>
<b>Alteraciones pseudo-espongiformes</b>

Tabla V. Lesiones en el tejido nervioso. Tabla elaborada a partir de la referencia 4.

#### Formación de placas seniles

El péptido beta amiloide es un fragmento proteico que deriva de la proteína precursora del amiloide al ser procesada por una vía llamada amiloidogénica. Esta vía es la responsable de producir los fragmentos de 40 y 42 aminoácidos y se encuentra al origen de la acumulación de este péptido en las placas seniles<sup>29</sup> Las placas se caracterizan por aparecer extracelularmente entre las células nerviosas.

## Formación de los ovillos neurofibrilares

La proteína Tau puede sufrir diversas fosforilaciones (obteniendo grupos fosfato) convirtiéndose por lo tanto en una forma hiperfosforilada que precipita en el citoplasma celular formando los “ovillos” junto a otras proteínas como MAPS2, ubiquitina y péptidos beta amiloide. Estos ovillos interfieren en el transporte axonal normal llegando a producir, en último término, la muerte neuronal<sup>9</sup>.

### 1.2.3 Papel de la genética en la enfermedad de Alzheimer

Aunque se desconocen completamente las causas de la EA, cabe destacar el importante papel jugado por los genes en el desarrollo de la patología, sobre todo en la llamada Enfermedad de Alzheimer de tipo familiar (**Gráfica 3**).



**Gráfica 3. Genética en la enfermedad de Alzheimer.** En la primera gráfica se observa que el 40 % de los pacientes que sufren EA presentan un familiar con la enfermedad, mientras que en la segunda se observa que el 80 % de los casos de EA puede estar influenciado por factores genéticos. Gráficas elaboradas a partir de la referencia 22.

Determinadas mutaciones en ciertos genes (ver **Tabla VII**) pueden aumentar el riesgo de acúmulos de proteína beta amiloide en el cerebro, por lo que pueden ser considerados como factores de riesgo a tener en cuenta para un diagnóstico precoz<sup>4</sup>.

<b>Genes implicados en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer</b>
<b>Gen de la proteína precursora amiloide, localizado en el cromosoma 21</b>
<b>Gen de la presenilina 1 (PS1), localizado en el cromosoma 14</b>
<b>Gen de la presenilina 2 ( PS2), localizado en el cromosoma 1</b>
<b>Gen de la Apolipoproteína E</b>

**Tabla VI. Genes relacionados con la forma genética de la enfermedad de Alzheimer.**  
Obtenido de la referencia 4.

Otro gen clave como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad es el gen que codifica un alelo de la Apolipoproteína E (APOE). En condiciones normales, esta proteína juega un papel importante en el transporte de lípidos a través del torrente sanguíneo. Se han descubierto tres isoformas de esta proteína<sup>11</sup>: la isoforma E3 (más frecuente), la isoforma E4 (menos frecuente) y la isoforma E2 (la de más baja probabilidad de las tres). Los pacientes que expresan la isoforma 4 tienen más probabilidades de presentar Alzheimer<sup>11</sup>.

## **2. Objetivos**

El objetivo fundamental de este Trabajo de Fin de Grado ha sido realizar una búsqueda bibliográfica para entender la posible asociación entre la enfermedad de Alzheimer con diversos agentes infecciosos y enfermedades transmisibles.

## **3. Materiales y métodos**

Para cumplir con los objetivos de esta memoria, se han buscado las referencias bibliográficas que aporten información clara y concisa sobre la temática del TFG y que permitieran la elaboración de este documento.

<b>Recursos empleados para elaborar esta memoria</b>
<b>Punto Q de la biblioteca de la Universidad de la Laguna</b>
<b>Sscopus</b>
<b>PubMed</b>
<b>Google académico</b>
<b>Otras fuentes bibliográficas</b>

**Tabla VII . Recursos empleados para la elaboración de esta memoria**

## **4. Resultados**

### **4.1 Priones y Alzheimer: ¿Es el Alzheimer una enfermedad priónica?**

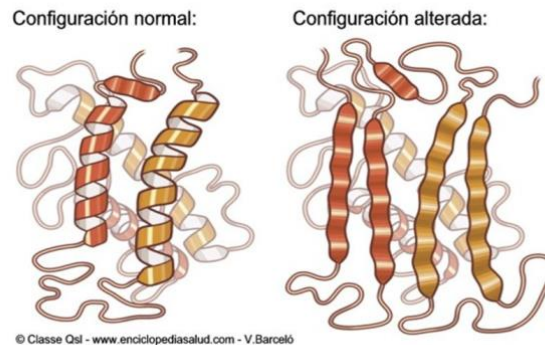
#### **4.1.1 Definición de prion**

Un prion es definido como un agente infeccioso capaz de producir una determinada enfermedad. En muchos casos suelen ser enfermedades neurodegenerativas que afectan por igual tanto a humanos como a algunas especies de animales. Algunos ejemplos de estas enfermedades pueden ser la enfermedad de Creutzfeldt-Jakon o el síndrome de Gerstmann- Sträussler-Scheinker. Ambas enfermedades afectan a los seres humanos y producen degeneración del tejido nervioso produciendo la muerte del paciente<sup>12,13</sup>.

#### **4.1.2 Forma priónica vs forma normal**

En condiciones normales en humanos, el gen PRNR, localizado en el cromosoma 20, codifica la proteína PRPC en su isoforma normal. Dicha PRPC realiza a cabo una función fisiológica aún desconocida en el tejido nervioso<sup>12</sup>. Puede darse el caso que la proteína presente cambios conformacionales en su estructura secundaria o terciaria respecto a la isoforma normal, obteniéndose así una forma priónica<sup>12</sup> (**Figura 2**).

## PRIONES



**Figura 2. Modificación estructural de una proteína priónica.** En esta imagen se puede apreciar la isoforma normal y la isoforma priónica de una misma proteína. Los cambios en la estructura secundaria de la proteína originan el paso de la isoforma normal a la isoforma priónica. Imagen obtenida de la fuente EcuRed

### 4.1.3 Enfermedades priónicas

Las enfermedades priónicas que se encuentran específicamente en el tejido nervioso reciben el nombre de enfermedades espongiformes transmisibles<sup>13</sup> y pueden diferenciarse en tres grupos, recogidas en la tabla IX.

Grupos de enfermedades priónicas	
<b>Enfermedades del primer grupo (enfermedades clásicas)</b>	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica
<b>Enfermedades del segundo grupo (enfermedades adquiridas por el prion exógeno)</b>	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrógena (Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica) Enfermedad de Kuru
<b>Enfermedades del tercer grupo, (enfermedades genéticas producidas por mutaciones)</b>	Insomnio familiar fatal Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar Síndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker

**Tabla VIII Organización de las diferentes enfermedades priónicas.** Información sintetizada a partir de la referencia 13.

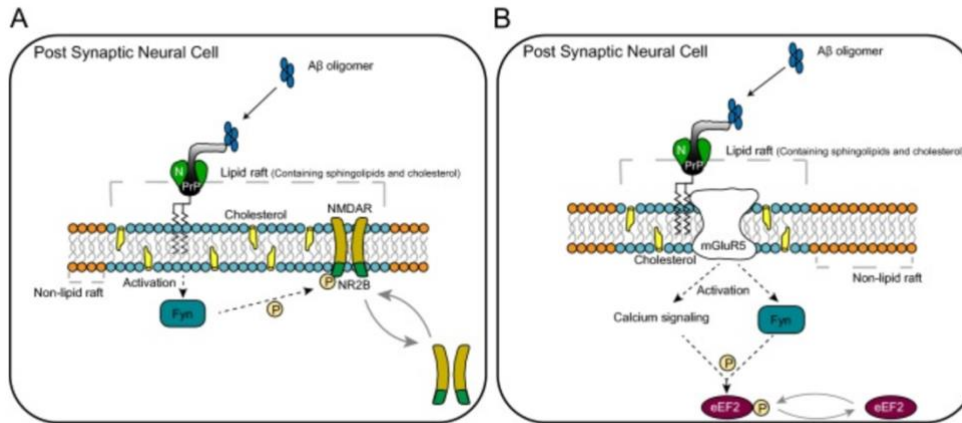
#### **4.1.4 Relación de los priones y la enfermedad de Alzheimer**

A pesar de que son dos grupos distintos de enfermedades, ambas comparten similitudes. Dichas semejanzas se encuentran relacionadas con factores genéticos, las proteínas presentes y la coincidencia que se observa en el estado de degradación del tejido nervioso<sup>14</sup>. En determinadas situaciones, pacientes que sufren enfermedades como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob pueden presentar a la vez placas de beta amiloide. Se ha propuesto la idea de que en cierta medida el prión puede inducir a la formación de dichas placas en el cerebro.<sup>14</sup>

Por un lado, las evidencias científicas indican que la proteína beta amiloide es muy abundante en estructuras en láminas beta u hojas plegada beta (un tipo específico de estructura secundaria proteica). Un cambio conformacional similar al encontrado con las proteínas priónicas podría ser la razón de la conversión de la proteína amiloide normal en su forma patológica y su posterior agregación. Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que estas placas se propagan como una siembra en enfermedades neurológicas<sup>14,27</sup>. Además, evidencias científicas procedentes de estudios en modelos transgénicos murinos en donde se producía la administración de una isoforma amiloide sintetizada en el laboratorio, han documentado que esta proteína es capaz de inducir la conversión de otras isoformas de la proteína beta amiloide en formas mal plegadas, es decir se comporta como un prión generando una siembra que dará lugar a la formación de placas<sup>15</sup>. Otros estudios científicos describen que la proteína prion es capaz de unirse a algunos receptores de la proteína beta amiloide para producir daño neuronal<sup>14,15</sup> y que la unión de la proteína priónica con el oligómero de beta amiloide aumenta su interacción con balsas de lípidos (*lipid rafts* en inglés, microdominios particularmente ricos en colesterol y esfingolípidos que actúan como plataformas para la localización e interacción de las proteínas) produciendo daño en terminaciones neuronales. Además se



inducen cascadas complejas de señalización (**Figura 2**), activando determinadas enzimas celulares, necesarias para poder producir lesiones en el sistema nervioso<sup>15</sup>.



**Figura 2. Relación entre una proteína priónica y Beta Amiloide.** La unión de la proteína priónica y el péptido amiloide, induce a la activación de proteínas entre las que se encuentran la proteína Fyn (proteína tirosina quinasa) y la subunidad (NR2B) del receptor NMDA produciendo su degradación, en la segunda foto la unión de ambas proteínas pueden producir una cascada enzimática dando como resultado la pérdida de plasticidad neuronal (obtenida de la referencia 15).

En humanos, los análisis estadísticos en poblaciones humanas indican que personas con el gen *prnp* codificante de la proteína priónica podrían presentar un factor de riesgo más en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer<sup>13</sup>. Este hecho se debe a que, a pesar de que la molécula beta amiloide es la encargada de producir placas y originar lesiones en el cerebro, se necesitan otras moléculas entre las que destaca la proteína priónica para producir daño en el tejido neuronal en la enfermedad de Alzheimer<sup>14,15</sup>. Es importante también destacar que algunos tipos de enfermedad de Alzheimer en su variante familiar (forma genética) pueden transmitirse como una enfermedad priónica<sup>15</sup>.

En conclusión, a pesar de que es fundamental realizar una mayor investigación en el campo, las evidencias científicas apuntan a que ambas proteínas son necesarias o están relacionadas en la patogenia asociada a la enfermedad de Alzheimer<sup>15</sup>.

## 4.2 ¿Es el virus del herpes una posible causa de Alzheimer?

### 4.2.1 Virus del herpes

Los virus Herpes son una familia de virus que forman parte de la familia *herpesviridae* y se caracterizan por presentar ADN de doble cadena. Estos virus se caracterizan por producir infecciones primarias en determinadas áreas del cuerpo, generalmente en la zona bucal y la zona genital. El virus se mantiene en estado de latencia durante un periodo de tiempo determinado hasta que se reactiva de nuevo.<sup>16,17</sup>



**Figura 3: Imagen en donde se aprecia el virus del Herpes al microscopio electrónico.**  
Tomada de la Agência FASPESP

### 4.2.2 Patología del Herpes

En la mayoría de los casos, los herpes causan infecciones asintomáticas, pero también producen lesiones como úlceras o pápulas si la infección se presenta en la zona bucal o presencia de fiebre, dolor de cabeza, lesiones cervicales y problemas urinarios si se trata de una infección de herpes genital. Además, el virus también puede desencadenar una serie de patologías resumidas en la siguiente tabla:

<b>Afecciones que producen los herpesvirus</b>
<b>Infecciones en el recién nacido (producidas por la variante tipo 2 )</b>
<b>Gingivoestomatitis herpética</b>
<b>Eczema herpético</b>
<b>Herpes genital</b>
<b>Queratoconjuntivitis</b>
<b>Meningoencefalitis</b>

**Tabla IX Principales patologías que producen los virus herpes.** Creada a partir de la referencia 16

#### **4.2.3 Papel del virus del Herpes en el cerebro**

El virus que produce la enfermedad del herpes se ha relacionado con un gran número de enfermedades neurológicas. El virus es capaz de insertar su material genético en el interior de las células infectadas, quedando así en estado latente, principalmente en las neuronas que forman los ganglios trigeminales<sup>23</sup> la principal ruta que emplea para poder llegar al cerebro<sup>23</sup>. Donde se aprecian este tipo de lesiones<sup>18</sup>.

- Hemorragia intracerebral
- Accidente cerebrovascular isquémico
- Trombosis venosa

Se sabe que el primer mecanismo empleado por un tipo específico de virus herpes (herpes tipo 6) es el paso a través de la barrera hematoencefálica en situaciones o patologías que cursan con inflamación. Esto es debido a que se hace más permeable a la entrada de microorganismos y otras sustancias hacia el cerebro<sup>19,30</sup>.

Otra vía que puede emplear el virus del Herpes son las células que forman parte del endotelio de los numerosos vasos sanguíneos que irrigan al encéfalo para llegar al tejido nervioso<sup>19,30</sup>.

Además se ha observado que el material genético del virus del Herpes puede quedar incluido en células de las fosas nasales y en el bulbo olfatorio, pudiendo considerarse como una nueva entrada al cerebro, ya que el virus puede ascender por los axones olfativos para poder acceder al tejido nervioso<sup>19,30</sup>.

Por último, Dealtry y colaboradores demostraron que esta clase de virus se pueden encontrar en diversas zonas del cerebro, entre ellas el lóbulo temporal, el lóbulo frontal, hipocampo y el nervio trigémino<sup>23,27</sup>.

#### **4.2.4 Alzheimer y el virus del Herpes**

Existe desde hace tiempo una clara relación entre el virus del herpes y la enfermedad de Alzheimer<sup>19</sup>. De hecho, hay presencia de material genético de algunas variantes del virus del herpes en tejido nervioso de pacientes que sufren esta enfermedad neurodegenerativa<sup>19, 30</sup>. Específicamente hablando, se ha detectado material genético de las variantes del virus, de tipo 1 y tipo 6 principalmente, en diferentes áreas cerebrales de enfermos de EA, pudiendo estar relacionado la presencia del virus con el desarrollo de la EA. Estos datos hicieron postular la premisa de que la infección por Herpes puede ser considerado un factor de riesgo<sup>19</sup> dado que el virus afecta a las mismas estructuras cerebrales que la enfermedad de EA.

De hecho, el virus del herpes produce una enfermedad en el tejido cerebral conocida como encefalitis por el virus del herpes. Es de instauración rápida, por lo que se baraja la idea de que esta enfermedad podría finalmente desencadenar una enfermedad de Alzheimer. Esta familia de virus puede inducir a la formación de placas beta amiloide y la fosforilación de la proteína Tau por varias rutas enzimáticas<sup>19,31,34</sup>

En relación con este último aspecto, se ha analizado la asociación de estar infectado con el herpes virus y presentar al mismo tiempo el alelo E4. Empleando herramientas estadísticas sobre un gran número de casos se ha podido inferir que la suma de estos dos factores aumenta notablemente las posibilidades de presentar la enfermedad de Alzheimer <sup>24,26,28</sup>.

#### **4.2.5 Relación entre la formación de placas de péptido beta amiloide y el virus del herpes**

En un estudio llevado a cabo por Bourgade y colaboradores se mostró que las proteínas beta amiloide, en sus variantes AB40 y AB42, son capaces de disminuir la multiplicación del virus por medio de acciones de tipo antimicrobiano. Para poder llevar a cabo esta función, la glicoproteína G del virus del Herpes presenta homologías con el dominio carboxilo terminal de la placa beta amiloide, compitiendo con él e impidiendo de este modo que el virus pueda seguir su multiplicación en la célula nerviosa.

Además, el virus Herpes puede inducir a la formación de estructuras semejantes a la placa beta amiloide obteniendo así un aumento en los niveles de esta proteína. Mediante un estudio se ha reportado que un tipo especial de ARN conocido como ARN-155 puede jugar un papel clave en dicha relación ya que el virus del Herpes, una vez en el cuerpo, disminuye la síntesis de dicho ARN, estando dicha disminución relacionada con el aumento de las placas beta amiloide<sup>25</sup>. Como el virus del herpes presenta periodos de reactivación cortos, esta actividad de reactivación podría desembocar en la acumulación de la proteína beta amiloide y en la consiguiente formación de placas<sup>25</sup>.

#### **4.2.6 Proteína Tau y el virus del Herpes**

El virus del herpes es capaz de producir la hiperfosforilación de la proteína microtubular Tau. Para llevar a cabo la hiperfosforilación de esta proteína, el virus del Herpes emplea diversos mecanismos y rutas metabólicas que se resumen en esta tabla<sup>26</sup>:

<b>Quinasas que intervienen en la fosforilación de la proteína Tau</b>
<b>Aumento de la actividad de la enzima quinasa 5 dependiente de ciclina</b>
<b>Aumento de la actividad de las enzimas glucógeno sintetasa quinasa 3B y de la proteína quinasa A</b>
<b>Aumento de la actividad de la enzima quinasa B</b>

**Tabla X: Mecanismos de hiperfosforilación de Tau empleados por el virus Herpes.**  
Información obtenida de las referencia 26

Por último, es también relevante indicar que este virus es capaz de inhibir las enzimas fosfatasas encargadas de eliminar grupos fosfato de diversas proteínas<sup>27</sup>. Esta es una manera por la que el virus del herpes consigue entrar en la célula y, una vez que se encuentra en ella, es capaz de inhibir la división celular por procesos bioquímicos para que el propio virus pueda replicarse.<sup>26</sup>

## **5. Discusión**

A pesar de que, en un primer momento, las enfermedades priónicas, las causadas por el virus del herpes, ciertas afecciones bacterianas y la enfermedad de Alzheimer pudieran ser consideradas patologías muy diferentes entre sí, existen gran cantidad de evidencias científicas que apuntan a sus interrelaciones. En el caso concreto de los priones y del virus del herpes, es fascinante comprender cómo también son capaces de inducir en el tejido nervioso lesiones muy similares a las generadas por la enfermedad de Alzheimer. Además, estas interrelaciones no solo solamente se encuentran al hablar de las zonas cerebrales afectadas sino también existen relaciones entre las proteínas causantes de todas estas enfermedades.

Comenzando con el caso de las enfermedades priónicas, en determinadas circunstancias se ha encontrado que la proteína beta amiloide puede comportarse como un prion y producir siembras para la formación de placas. Esto se ha podido descubrir gracias a ensayos con proteínas beta amiloide sintetizadas en el laboratorio, en donde se observa que esta proteína presenta el mismo comportamiento que una proteína prion, es decir induce a la conversión de otras proteínas priónicas para poder formar las placas en el tejido cerebral tal cual se ha descrito en esta memoria, una relación interesante y que hace pensar que sí están relacionadas.<sup>14,15</sup> Sin embargo, no se han encontrado hasta el momento evidencias científicas relacionando a los priones con la proteína Tau o su forma hiperfosforilada. Es necesario recordar que no se conoce a ciencia exacta la función de las proteínas PRPC ni si pueden llegar

a participar en la fosforilación de sustratos. Se necesitan más estudios para determinar si hay un efecto sobre Tau en comparación con lo que ocurre con la proteína beta amiloide, de la cual se ha obtenido más información al respecto<sup>14,15</sup>.

Además, se ha documentado la presencia conjunta de proteínas priónicas y beta amiloide en balsas de lípidos (*lipid rafts*), microdominios lipídicos dentro de la membrana plasmática que se han relacionado con el mantenimiento de sinapsis, espinas dendríticas y estabilidad de receptores AMPA<sup>32</sup>. Este aspecto podría ser clave en la pérdida incipiente de sinapsis que se observa en fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer. Además estas proteínas inducen cada una diferentes cascadas complejas de señalización que, con pequeñas diferencias, desembocan en un mismo daño neuronal. Si se observa la figura 2, se aprecian las cascadas que se producen tras la interacción de la proteína priónica y la betas amiloide y en ambos casos se observa daño en la neurona, por lo que ambos factores en conjunto podrían producir un empeoramiento de las lesiones cerebrales. Un aspecto sumamente interesante en investigaciones futuras será poder comprender y entender como tanto las proteínas priónicas y amiloides están relacionadas entre sí en estos aspectos de siembra y cómo podrían ambas estar afectando a la sinapsis y generando daño neuronal.

En el caso del virus del Herpes, también se ha podido documentar en esta memoria que los virus son capaces de inducir lesiones cerebrales que son también características de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, aunque se den por diferentes mecanismos. Indudablemente, en un primer momento, que ambos produzcan los mismos efectos no indica que estén relacionados, pero las evidencias científicas han mostrado que este podría ser el caso. En cuanto a las interacciones que se forman entre beta amiloide y el virus del herpes, se sabe que esta proteína es capaz de limitar la infección de este virus y que este a su vez es capaz de aumentar los niveles de beta amiloide por medio de interaccionar con moléculas entre las que se encuentra el mARN 155.<sup>25</sup> En cuanto a la proteína Tau, este virus es capaz de inducir su fosforilación por otros mecanismos<sup>26</sup>. En definitiva es necesario seguir

investigando sobre cómo estos dos factores podrían interactuar para producir las mismas afecciones cerebrales.

Si bien no se puede apuntar cual es el peso específico de los factores mencionados a la hora de entender la patogenia de la enfermedad de Alzheimer, podrían ser en el futuro factores que deberían tenerse en cuenta a la hora de hacer un diagnóstico más preciso de esta enfermedad.

## **6. Conclusión**

A pesar de que no se conoce a ciencia exacta la etiología de la enfermedad de Alzheimer y los factores de riesgo que producen la aparición de este tipo de demencia, se ha documentado por medio de numerosas evidencias científicas y clínicas la existencia de una relación entre los agentes infecciosos y transmisibles con la enfermedad de Alzheimer. Aunque no se haya conseguido desarrollar en su totalidad la amplitud de estas relaciones desde el punto de vista de causa-efecto o de la progresión de la enfermedad de Alzheimer, es absolutamente necesario seguir avanzando en la obtención de datos precisos que permitan conocer en detalle la relación de estos agentes con la patología y el desarrollo temporal de la enfermedad de Alzheimer.



## 7 Bibliografía consultada

1. Hanns Hippus *The Discovery of Alzheimer's disease*; Dialogues in Clinical Neuroscience; año (2003); 5(1); páginas 101-108
- 2 .World Alzheimer Report 2019 from Alzheimer's Disease international (ADI) disponible en <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2019/>
3. Martín Fidel Romano. *Enfermedad de Alzheimer*. Revista de postgrado de la VIa cátedra de medicina (2007), volumen 175, páginas 9-12.
4. Arantxa Guimerá, Xavier Guironés, Félix F. Cruz Sánchez. *Actualización de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer*. Rev. Esp. Patol. (2002), volumen 38(1), páginas 21-48.
7. L. García, R.M. Álvarez, J.M. Hernández-Guijó, J.M. González-Rubio, R. de Pascual, J.Rojo, L. Tapia; *Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer*; Rev Neurol; año (2006); volumen 42(8), páginas 471-477
8. O. López Locanto. *Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Rev Arch. Med Int (2015) volumen 37(2), páginas 61-67.
9. Mario Álvarez Sánchez, Pedroso Ivonne, de la Fe Amado, Amoldo Padrón Sánchez, Marilet Álvarez Sánchez, Lázaro Álvarez "Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer "Revista mexicana de neurociencia" (2008) , 9(3) páginas 196-201
10. Steffen Wolfgruber, José Luis Molinuevo, Michael Wagner, Charlotte E. Teunissen, Lorena Rami, Nina Coll-Adrós, Femke H. Bouwman, Rosalinde E. R. Slot, Linda M. P. Wesselman, Oliver Peters, Katja Luther, Katharina Buerger, Josef Priller, Christoph Laske, Stefan Teipel, Annika Spottke, Michael T. Heneka, Emrah Düzel, Alexander Drzezga, Jens Wiltfang, Sietske A. M.

Sikkes, Wiesje M. van der Flier & Frank Jessen on behalf of the Euro-SCD working group; *Prevalence of abnormal Alzheimer's disease biomarkers in patients with subjective cognitive decline: cross-sectional comparison of three European memory clinic samples*. *Alzheimer's Research & therapy* ; año (2019) 11(8); páginas 1-11

11. Bascones Mat3nez A, Herpes virus, revista Avances en odontoestomatolog3a,; 2011 vol3men 7 , n3mero 11-24

12. Carlos Pac3fico, Jorge Miguel Galotta; *Enfermedades por priones*, Revista de ciencias agrarias y tecnolog3a de los alimentos, (2002), volumen 20, p3ginas 29-40

13 E. Arranz-Mart3nez, G. Trillo-S3nchez-Redondo, A. Ruiz-Garc3a y S.Ares-Blanco; Prionpat3as: *Las Encefalopat3as por Priones*, Revista Semergen, (2010), volumen 36(8) p3ginas 443-448

14 Katherine A.B; Kellett and Nigel M. Hopper. *Prion protein and Alzheimer disease*, Journal Taylor and Francis (2009), vol. 3(4), pag. 190-194.

15. Chang Kong, Hao Xie, Zhenxing Gao, MingShao, Huan Li, Ruan Shi, Lili Cai, Shanshan Gao, Taolei Sun, Chaoyang li. *Blinding between Prion and AB oligomers contributes to the Pathog3nesis of Alzheimer's Disease*, revista virolog3a sinica ( VIROL sin) , a3o 2019, vol3men 34(5) p3ginas 475-488

16. Heberto Reyes Romero, Pedro Navarro Rojas, Leonel Porta Gonz3lez, Kevin Palmero Klein, Mar3a A. de la Parte, Heberto Reyes Barrios. *Actualizaci3n en infecciones producidas por el virus Herpes simplex*, Informe m3dico, (2012), volumen 14(8) , p3ginas 373-383

17. Alex Azwa, *Aspects of herpes simplex virus: a clinical review*; revista J Fam Plann Reprod Health care; (2009) ,35(4),p3ginas 237-242

18. Larissa Hauer , Slaven Pikija, Eva C Schulte, Laszlo k.Sztriha, Raffaele Nardone, and Johann Sellner; *Cerebrovascular manifestations of Herpes simplex virus infection of the central nervous system; a systematic review* 16;19; *Journal of Neuroinflammation* (2019) , p3ginas 1-12

19. Gabriel Santpere. Marco Telford ; Pol Andrés-Benito, Arcardi Navarro and Isidre Ferrer; The presense of Human Herpesvirus 6 in the brain in Health and disease; *Biomolecules*, (2020), páginas 1-24
20. M.E. Flores-Soto; estructura y función de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA; revista *Neurología*, (2012), volumen 27(5) páginas del artículo 301-310
21. E.Orta-Salazar ; *Marcaje colinérgico en la corteza cerebral y el hipocampo en algunas especies animales y su relación con la enfermedad de Alzheimer*; revista *Neurología*, (2014), volumen 29(8), páginas 497-503
22. Núria Setó-Salvia; *Genética en la enfermedad de Alzheimer*; *Revista neurol*, (2010) ; volumen 50(6), páginas 360-364
- 23 Bernal LJ, Ávila LV, Marín LM, Casas JA, Bohórquez S del P, Barrientos S, Castellanos JE. *Detección de la presencia de antígeno y ADN de virus herpes simplex tipo 1 en ganglios trigeminales humanos*. *Univ Odontol*. (2012) 31(66): 117-124
24. Ruth F. Itzhaki; Herpes simplex virus type 1, apolipoteín E, and cholesterol: *A dangerous liaison in Alzheimer's disease and other disorders*; *Progress in Lipid Research*, (2006), volúmen 45, páginas 73-90
25. Isabella Faraoni, Francesca Romana Antonetti, John Cardone , Enzo Bonmassar; *mir – 155 gene; A typical multifunctional microRNA*; *Biochimic et Biophysica Acta*; (2009), páginas 497-505
26. Ahmad Sait, Cristian Angeli , Andrew J.Doig and PhilipJ.R.Day; *Viral involvement in Alzheimer's Disease*, *ACS Chemical Neurosciencie* ; año 2021, volumen 12, páginas 1049-1060
- 27 Mathias Jucker; (Self propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases); revista *Nature*, 2013, volúmen 501(7465) páginas 45-51

28. Morgane Linard; *Interaction between APOE4. And herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's Disease*; *Alzheimer's Dement*; (2020), número 16; páginas 200-208
29. J. Foch; *Una revision de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína B- amiloide*; *Revista Neurología*, 2018; 33(1) páginas 47-58
30. E.L Bearer; *Perspectives on herpes – APP interactions*; *Anging Cell* ( 2004); volume 3; páginas 81-84
31. Ruth F. Itzhaki; *Herpes virus type 1 and Alzheimer 's disease possible mechanisms and signposts*, *The Fsed journal*, volume 31, (2017), páginas 3216-3226
- 32 Heike Hering; *Lipid Rafts in the Maintenance of Synapses, Dendritic Spines, and Surface AMPA Receptor Stability*; *Journal of neurosciencie*, (2003), volúmen, 23(8), páginas 3262-3271