

## Prevención del Alzheimer: efecto neuroprotector del ácido docosahexaenoico (DHA) en membranas plasmáticas neuronales

### Alzheimer prevention: neuroprotective effect of docosahexaenoic acid (DHA) in neuronal plasma membranes

Canedo Gutiérrez Alejandra Denis\* Moscoso Zeballos Pablo Alejandro\*

\*Estudiante de la Carrera de Nutrición y Dietética en la Universidad mayor de San Andrés

#### RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia progresiva que se manifiesta tempranamente con la pérdida de funciones sinápticas y de la capacidad de memorización del individuo. Estudios estadísticos muestran que el 5% de las personas que bordean los 65 años ya presentan síntomas de la EA al igual que el 50% de personas que bordean los 85 años. Las bases moleculares de la EA aún son desconocidas pero conocemos al precursor del desarrollo, el péptido  $\beta$ - amiloide (BA); este se produce durante proteólisis específica que ocurre luego de la síntesis y procesamiento de la proteína precursora amiloide (PPA), originando tres productos: el BA 1-40, el BA 1-42 y el P-3 de los cuales el único tóxico es el BA 1-42. La acumulación de este BA se produce por producción aumentada o por depuración disminuida formando placas seniles, una de las características neuropatológicas de la EA. El DHA (ácido docosahexaenoico) es un ácido graso omega 3 poli insaturado, de cadena larga (22:6n-3), que está presente en todos los tejidos del organismo y que se presenta de forma natural líquida y se mantiene de esta forma incluso a bajas temperaturas. El DHA es un importante elemento estructural y funcional de todas las membranas de las células que componen la materia gris del cerebro, por lo que juega un destacado papel en el desarrollo neuronal. Por eso en esta revisión se analiza el posible efecto del DHA sobre las membranas plasmáticas neuronales como una manera de prevención nutricional hacia la EA.

**Palabras clave:** DHA, neuroprotección, nutrición, Alzheimer, péptido  $\beta$ -amiloide

#### ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive dementia that manifests itself early with the loss of synaptic functions and capacity of storage of the individual. Statistical studies show that 5% of people bordering 65 already have symptoms of the EA as well as 50% of people who skirt the 85 years. The molecular basis of the EA are still unknown but we know the forerunner of development, the peptide  $\beta$ - amyloid (BA); this occurs during proteolysis specifies that it occurs after the synthesis and processing of the precursor protein amyloid (PPA), causing three products: 1-40, 1-42 BA BA and the P-3 of which the only toxic is the BA 1-42. The accumulation of this BA is produced by increased production or debugging decreased forming senile plaques, one of the characteristic neuropatologicas of the EA. DHA (Docosahexaenoic acid) is an omega 3 unsaturated poly, long-chain fatty acid (22:6n - 3), which is present in all tissues of the body and which arises naturally liquid and is maintained in this way even at low temperatures. DHA is an important structural and functional element of all the membranes of the cells that make up the gray matter of the brain, so it plays a prominent role in neural development. That's why in this review analyzed the possible effect of DHA on

neuronal plasma membranes as a way of nutritional prevention for the AD.

**Key words:** DHA, neuroprotection, nutrition, Alzheimer's disease, amyloid- $\beta$  peptide.

#### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia progresiva que se manifiesta con la pérdida de funciones sinápticas y de la capacidad de memorización del individuo. El número de pacientes a los cuales se les diagnostica este desorden neuropatológico ha aumentado considerablemente en todos aquellos países donde se ha producido un aumento de la expectativa de vida. Se ha estimado que un 5% de la población que bordea los 65 años es afectada por la EA. La prevalencia de esta enfermedad aumenta al doble cada 5 años sobre los 65 años, y muchos estudios sugieren que casi la mitad de la población de 85 años presenta síntomas relacionados con la enfermedad. Muchas preguntas acerca de la patogénesis de esta devastadora enfermedad siguen sin respuesta y los resultados de las opciones terapéuticas son escasos. Actualmente, sólo dos tipos de medicamentos disponibles en el mercado han obtenido la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) de EEUU para el tratamiento de la EA. Todos estos medicamentos parecen producir

mejoras sintomáticas modestas, pero ninguno es capaz de curar la demencia y/o detener su progresión. Dado los enormes costos sociales y económicos de esta enfermedad, es actualmente fundamental aclarar mejor los mecanismos moleculares que conducen a la demencia en la EA para intentar desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. (2,3)

Numerosos estudios sugieren que la EA comienza con un daño sutil en la actividad sináptica del hipocampo y con un aumento de la apoptosis neuronas. Las bases moleculares específicas que describen este mecanismo aún son desconocidas, sin embargo recientes reportes establecen un importante rol del péptido  $\beta$ -amiloide en el desarrollo de la EA. El péptido  $\beta$ -amiloide corresponde a un grupo de péptidos que presentan entre 39 a 42 aminoácidos, y dentro de este grupo existen dos importantes tipos, el  $\beta$ -amiloide 1-40 y  $\beta$ -amiloide 1-42, cuyo nombre está determinado según el número de residuos de aminoácidos que presenta cada uno de ellos. El péptido  $\beta$ -amiloide se produce durante una proteólisis específica que ocurre después de la síntesis y procesamiento de la PPA. La degradación proteolítica parcial de  $\alpha$  PPA produce la acumulación de este péptido, originando la agregación de las placas seniles, una de las características neuropatológicas de la EA. La hipótesis que asocia una cascada de modificaciones de las estructuras amiloides y la posterior muerte neuronal, lesiones histopatológicas, y el proceso clínico patológico característico de la EA, se sustenta en evidencias clínicas y en un fuerte apoyo experimental. Sin embargo, aún no es posible establecer un valor predictivo consistente para esta hipótesis con observaciones clínicas claves, aunque existe una correlación entre la demencia y la carga de placas seniles. De hecho, estudios de diversos grupos de investigadores han demostrado que la exposición de células al BA podría conducir a la apoptosis neuronal, la que es causada principalmente por estrés oxidativo, señales proinflamatorias, y por perturbaciones en el citoesqueleto. Esta neurotoxicidad sugiere que oligómeros del BA podrían participar en las etapas primarias del proceso que conduce a la degeneración y muerte neuronal, y que ocurre en las primeras etapas de la EA.

La edad, el género, nivel de educación, las actividades sociales, y la nutrición, constituyen los principales factores de riesgo epigenético para la EA. Pruebas consistentes de importantes estudios epidemiológicos han establecido que varios parámetros nutricionales representan factores de riesgo en común con las enfermedades cardiovasculares y el deterioro cognitivo en las enfermedades neurodegenerativas, como ocurre en

la EA. En cerebro de ratones se ha demostrado que una ingesta deficiente de AGPICL conduce a la pérdida de memoria, dificultades de aprendizaje, alteraciones cognitivas y de la agudeza visual. Sin embargo, todos estos problemas pueden revertirse al complementar la dieta con aceite de pescado, especialmente rico en ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6; omega-3). En pacientes con EA frecuentemente se pueden observar menores niveles de ácidos grasos omega-3, tanto en plasma como en cerebro; mientras que, individuos que presentan un importante consumo de pescados grasos y/o de suplementos nutricionales con ácidos grasos omega-3, presentan un menor riesgo de presentar la enfermedad. En este artículo se expone una visión general sobre los beneficios del DHA en el tejido cerebral, y en el contexto particular de la EA. Junto con ello, se intenta fomentar que el consumo de alimentos y/o suplementos nutricionales ricos en DHA, podría ser una eficaz estrategia para retrasar, o prevenir, las enfermedades neurodegenerativas y la EA en particular. (2,3)

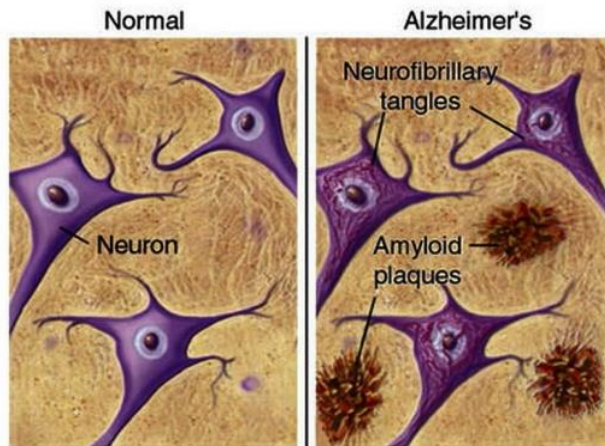
#### **HIPÓTESIS AMILOIDEA DE LA E. DE ALZHEIMER**

El depósito de Amiloide es uno de los procesos que disparan los eventos moleculares y celulares que llevan al desarrollo de la E. de Alzheimer. Esta afirmación se basa en el hecho de que los depósitos de BA en forma de placas seniles, se encuentra en proximidad con neuronas en degeneración y en la demostración de los efectos tóxicos del BA sobre neuronas en cultivo.

BA afecta la membrana plasmática: El péptido BA puede interactuar directamente sobre los lípidos y proteínas de la membrana. Por otro lado el aumento de radicales libres inducidos a su vez por el péptido BA, afectan los lípidos y las proteínas de la membrana plasmática, lo que explica en parte el aumento en la permeabilidad en las neuronas. Sin embargo, se ha descrito que el BA puede formar directamente canales catiónicos en las membranas lipídicas y de esta manera producir neurotoxicidad. BA induce disfunción mitocondrial: Además de los efectos del BA sobre la membrana plasmática, se ha descrito recientemente que este péptido puede afectar la función mitocondrial. El péptido BA es capaz de producir poros de permeabilidad mitocondrial, el cual a su turno afecta el gradiente de protones entre la membrana interna y la matriz, 6 además induce la liberación del citocromo c al citoplasma. Esto trae como consecuencia la activación de la apoptosis y alteración en la producción de ATP. (2,3)

El péptido  $\beta$ - amiloide (BA) se produce durante proteólisis específica que ocurre luego de la

síntesis y procesamiento de la proteína precursora amiloide (PPA), originando tres productos: el BA 1-40, el BA 1-42 y el P-3 de los cuales el único tóxico es el BA 1-42. La acumulación del BA se produce por producción aumentada o por depuración disminuida formando placas seniles, una de las características neuropatológicas de la EA. (4)



**Figura 1:** Comparación de ambas situaciones de las neuronas (normal-alzheimer)  
Fuente: <http://www.carlosvilcheznavamuel.com/hacia-la-cura-del-alzheimer/> [Leído el 6 de septiembre de 2012]

Se hizo un estudio donde se tenían 2 tipos de Cultivos: una con neuronas tratadas con DHA y otro con neuronas sin tratar y se expusieron ambos cultivos a placas seniles del péptido  $\beta$ - amiloide. En el cultivo con neuronas tratadas se observó que se pudo depurar de manera correcta las placas seniles; en cambio en las neuronas sin ser tratadas el BA indujo a: a) hiperfosforilación de la proteína TAU, b) estrés oxidativo, c) disfunción mitocondrial y d) daño de la membrana plasmática neuronal. El BA pudo también pudo formar canales catiónicos aumentando así el efecto neurotóxico.



**Figura 2:** Estructura molecular del DHA (22:6, omega-3).  
Fuente: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872001001000015](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001001000015) [Leído el 7 de septiembre de 2012]

### ÁCIDO DOCOSAHEXAENÓICO (DHA)

El DHA (ácido docosahexanoico) es un ácido graso omega 3 poli insaturado, de cadena larga (22:6n-3), que está presente en todos los tejidos del organismo y que se presenta de forma natural líquida y se mantiene de esta forma incluso a bajas temperaturas. El DHA es un importante elemento estructural y funcional de todas las membranas de las células que componen la materia gris del cerebro, por lo que juega un destacado papel en el desarrollo neuronal.

El organismo puede sintetizar DHA a partir de su precursor el LNA, pero es un proceso poco eficiente. El DHA está presente en alimentos como la leche materna (es el ácido graso omega 3 más abundante en la leche materna), pescados grasos y vísceras.

El DHA es un componente principal de los aceites de pescado. En los animales acuáticos se produce una biosíntesis de ácidos grasos omega 3 a partir del ácido linolénico presente en el plancton que les sirve de base alimentaria. Este ácido graso permite que la grasa de estos peces de mares fríos no se solidifique a la temperatura del medio acuático en la que viven.

También es posible obtener DHA de fuentes vegetales naturales a partir de dos algas: *Cryptocodinium cohnii* y *Schizochytrium*. (3,4)

### INGESTA RECOMENDADA DE DHA

Adulto:	0.15 g/día
Mujer embarazada y lactancia	0,2 g/día
Infante (6-12 meses edad)	10-12 mg/kg peso

### CARÁCTER ESTRUCTURAL DEL DHA EN LAS MEMBRANAS NEURONALES

El DHA se utiliza en la construcción de la bicapa lipídica de las membranas de las neuronas. La membrana neuronal juega un papel importante en el cerebro al contribuir en la fluidez de la membrana y son precisamente estos ácidos grasos esenciales los que promueven esta fluidez, permitiendo que la membrana se adapte de mejor forma a los cambios en el medio que la rodea.

El DHA disminuye el espesor de las membranas, lo cual modula diversas funciones como la actividad de las proteínas asociadas a membrana, así como de la formación y fusión de vesículas. Las propiedades estructurales únicas del DHA podrían permitir que éste modifique la arquitectura y propiedades físico químicas de la membrana, en especial la distribución y la abundancia de microdominios de membrana, los que contienen altas concentraciones de colesterol y de esfingomielina, constituyendo regiones con una alta ordenación. (1,5,10,11)



**Figura 3:** Posibles lugares donde el DHA podría prevenir la apoptosis neuronal inducida por el péptido  $\beta$ -amiloide.

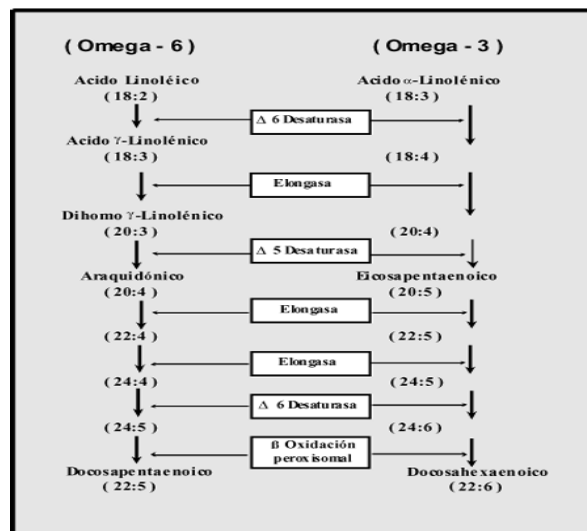
Fuente: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182008000400001&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182008000400001&script=sci_arttext) [Leído el 09 de septiembre de 2012]

### SÍNTESIS ENDÓGENA DEL DHA

El hombre y los mamíferos en general, con la excepción de los felinos, tienen la capacidad de sintetizar DHA a partir del precursor LNA. Esto ocurre gracias a un sistema constituido por enzimas elongasas y desaturasas, que aumentan el tamaño de la cadena de carbonos y que introducen nuevos dobles enlaces, respectivamente, a los ácidos grasos precursores. Estos procesos ocurren en el retículo endoplasmático celular. De esta forma, el LNA tras sucesivas desaturaciones y elongaciones se transforma en EPA y posteriormente en DHA.

Sin embargo, recientemente se ha observado que el sistema de síntesis no es un proceso directo ya que el EPA se transforma primero en un ácido graso de 24 carbonos y 6 dobles enlaces (C24:6, omega-3). Este ácido graso es transferido desde el retículo endoplasmático a los peroxisomas donde sufre un proceso denominado retroconversión. De esta forma el C24:6 es beta-oxidado parcialmente a DHA, el que queda disponible para su utilización metabólica, por ejemplo, para incorporarse a los fosfolípidos que forman las membranas celulares.

Se ha propuesto que el DHA podría sufrir una nueva beta-oxidación para convertirse en EPA. Este proceso sería muy bien regulado y posiblemente constituiría la fuente endógena de EPA para sus funciones reguladoras.(5,7,9)



**Figura 4:** Etapas metabólicas de la biosíntesis de ácidos grasos omega-6 y omega-3 a partir de sus precursores.

Fuente: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872001001000015](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001001000015) [Leído el 16 de septiembre de 2012]

### DISCUSIÓN

Actualmente, existe mucha información que evidencia y nos permite afirmar que la dieta influye de manera decisiva en la expresión de muchos genes y en la incidencia y evolución de ciertas patologías relacionadas con la edad, tal es el caso de las enfermedades neurodegenerativas como la EA. Varios estudios epidemiológicos y experimentales sugieren que la ingesta de DHA y su posterior localización en las membranas neuronales podrían proporcionar un efecto protector frente al péptido BA. Esto representa, sin duda, uno de los más prometedores enfoques preventivos para desarrollar estrategias que tengan como objetivo prevenir o retrasar la aparición y posterior evolución de la EA. Diferentes vías de acción podrían contribuir a la actividad neuroprotectora del DHA. Sin embargo, aún son necesarios otros estudios para identificar el o los mecanismos más importantes en la actividad neuroprotectora del DHA, con el fin de optimizar el enfoque nutricional, para dar paso al tratamiento nutricional de la EA, el cual aún se sustenta en consideraciones empíricas o sospechas clínicas. Asimismo, probablemente puedan existir una mayor variedad de efectos neuroprotectores del DHA. Al respecto, se realizan estudios asociados a compuestos con actividad anti-inflamatoria y/o antioxidante, como es el caso de los flavonoides, dado que muchos estudios han asociado el consumo de frutas y verduras con un menor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas y en especial la EA. A nivel nacional, y considerando el bajo consumo de alimentos ricos en DHA o su precursor directo el LNA, es fundamental desarrollar estrategias que

fomenten el consumo de estos alimentos, como es el caso de los pescados grasos (salmón, atún, entre otras). El gran desafío será el conseguir que nuestra población aumente el consumo de pescado y productos del mar. Los beneficios de este consumo están comprobados en muchas patologías. Probablemente, en el futuro, también lo será la EA si se demuestra el rol protector del DHA en esta martirizante y dolorosa patología, que afecta más al entorno del afectado que al mismo afectado.

### AGRADECIMIENTOS

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como el desarrollo de un trabajo de investigación es inevitable que nos asalte un muy humano egocentrismo que nos lleva a concentrar la mayor parte del mérito en el aporte que hemos hecho. Sin embargo, el análisis objetivo nos muestra inmediatamente que la magnitud de ese aporte hubiese sido imposible sin la participación de personas e institución que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término. Por ello, es para nosotros un verdadero placer utilizar este espacio para ser justos y consecuentes con ellas, expresándoles nuestros agradecimientos.

Debemos agradecer de manera especial y sincera al Dr. José Carreón M. por despertar en nosotros el interés hacia la asignatura y por guiarnos en el trayecto de esta investigación. De la misma manera a la Dr. Miriam Balcázar por su disponibilidad y amabilidad al atendernos cuando lo necesitábamos. Darle gracias también a la Dra. María del Carmen Sandi S. por su amable atención hacia todos los grupos y correcto trato que la caracteriza. Como también a todos los auxiliares docentes de la asignatura, por su gran responsabilidad y respectiva atención con todos los estudiantes.

El agradecimiento personal de cada uno de nosotros a cada una de nuestras familias por el apoyo en todos los aspectos, irremplazable y sincero que necesitamos en la elaboración de esta revisión.

Y por último, agradecer a la carrera de Nutrición y Dietética a su directora y trabajadores como también a la institución de la Universidad Mayor de San Andrés (UMSA) por darnos la libertad y oportunidad de realizar esta investigación que nos llena de conocimientos nuevos, despertando en nosotros ansias por continuar con la investigación.

### BIBLIOGRAFÍA

- Jarrín, S. "Ácidos Grasos Esenciales de Cadena Larga como Alternativa al Tratamiento del trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad" Blog Salud y Nutrición [Artículo on-line]. Abril, 2011. URL Disponible en: [http://blogs.funiber.org/salud-y-nutricion/files/2011/08/PEM\\_Sandra\\_Jarrin.pdf](http://blogs.funiber.org/salud-y-nutricion/files/2011/08/PEM_Sandra_Jarrin.pdf)
  - Nava, M. "Efectos del Peptido  $\beta$ -amiloide sobre la respuesta glutamatergica en las células cultivadas y rodajas de hipocampo", 2009. URL Disponible en: [http://qredos.usal.es/jspui/bitstream/10366/74552/1/TFM\\_Neuroc\\_iecnias\\_Nava.pdf](http://qredos.usal.es/jspui/bitstream/10366/74552/1/TFM_Neuroc_iecnias_Nava.pdf)
  - Rodríguez-Cruz, M., Tovar, A., Del Prado, M., Torres, N. "Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud" Revista de Investigación clínica, México, Mayo/Junio 2005, v.57 n.3; URL Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0034-83762005000300010&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0034-83762005000300010&script=sci_arttext&tlng=en)
  - Sanhueza, J., Nieto, S., Valenzuela, A., "Ácido docosahexaenoico (DHA), desarrollo cerebral, memoria y aprendizaje: la importancia de la suplementación perinatal", Revista Chilena de Nutrición. [Revista on-line]. Chile. Agosto 2004. Vol.31, No.2, URL Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182004000200002&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182004000200002&script=sci_arttext)
  - Sanhueza, J., Valenzuela, A., "Receptores nucleares y regulación de la expresión génica por ácidos grasos poliinsaturados: algo más que reproducción de energía y esencialidad", Revista Chilena de Nutrición. [Revista on-line]. Chile. Agosto 2006, págs: 150-161. URL Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182006000200004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182006000200004&script=sci_arttext)
  - Sanhueza, J., Valenzuela, A., "Nutrigenómica: revelando los aspectos moleculares de una nutrición personalizada" Revista Chilena de Nutrición. [Revista on-line]. Chile. Marzo 2012, Vol. 39, N°1, págs.: 71-85. URL Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182012000100008&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182012000100008&script=sci_arttext&tlng=en)
  - Tapia, A., "La suplementación con ácidos grasos Omega-3 disminuye la agresividad, hostilidad y el comportamiento antisocial" Revista Chilena de Nutrición. [Revista on-line]. Chile. Agosto 2005, Vol. 32, N°2. URL Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182005000200003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182005000200003&script=sci_arttext)
  - Valenzuela, R., Bascuñan, K., Valenzuela, A., "Una perspectiva nutricional para la prevención del Alzheimer", Revista Chilena de Nutrición. [Revista on-line]. Chile. Noviembre 2008, Vol. 35, Suplemento N°1, págs: 250-260. URL Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182008000400001&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182008000400001&script=sci_arttext)
  - Valenzuela, A., Nieto, S., "Ácido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil", Revista médica de Chile. [Revista on-line]. Chile. Octubre 2001, v.129, n.10. URL Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872001001000015](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001001000015)
- Valenzuela, R., Tapia, G., González, M., Valenzuela, G., "Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas" Revista Chilena de Nutrición. [Revista on-line]. Chile, Septiembre 2011 Vol. 38, N°3, págs.: 356-367. URL Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182011000300011](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182011000300011)**