

ALTERACIONES EN LA CREATINA QUINASA CEREBRAL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

ALTERATIONS IN CEREBRAL CREATINE KINASE IN ALZHEIMER'S DISEASE

JHAN SEBASTIÁN SAAVEDRA TORRES, MD- M. Sc.

Estimada Revista de SMIBA:

El artículo publicado en la revista *Glia*, disponible en la base de datos Wiley, es de gran relevancia, debido a que proporciona información clave para abordar una de las preguntas fundamentales que tanto neurólogos como médicos internistas se plantean en relación con la enfermedad de Alzheimer: ¿Cómo se relaciona la reducción de la actividad de la creatina quinasa cerebral (CKB) con la enfermedad de Alzheimer y su progresión?

INTRODUCCIÓN

El cerebro es un tejido que consume mucha energía, por lo que necesita un suministro constante de nutrientes energéticos desde la circulación sanguínea para funcionar de manera óptima. Los astrocitos, un tipo de células del sistema nervioso central, son fundamentales para regular la relación entre el consumo de energía y la actividad neuronal dinámica en el cerebro. Estos astrocitos participan principalmente en procesos que permiten transferir eficientemente los nutrientes energéticos a las neuronas (1).

Cualquier alteración en el metabolismo energético de los astrocitos podría interrumpir

los procesos neuronales esenciales, y se ha observado que, en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, los astrocitos experimentan cambios tanto estructurales como bioquímicos. En este estudio, se investigaron los niveles celulares de una enzima clave en el metabolismo energético cerebral, llamada creatina quinasa cerebral (CKB), en muestras cerebrales de personas con Alzheimer, con el objetivo de identificar posibles alteraciones asociadas con los procesos neurodegenerativos (1).

DATOS CLÍNICOS

La CKB es una enzima del cerebro que forma parte de un sistema conocido como el “circuito de creatina fosfato”, el cual ayuda a equilibrar la disponibilidad de energía y mantiene la relación entre la producción y el consumo de ATP (trifosfato de adenosina). En investigaciones previas se ha observado que la actividad de esta enzima disminuye en el cerebro de personas con Alzheimer. Sin embargo, es necesario profundizar en los mecanismos, tipos celulares y procesos biológicos relacionados con esta pérdida de actividad para entender cómo los astrocitos y sus funciones se ven afectados en las enfermedades neurodegenerativas (1).

Integrante de la Corporación Del Laboratorio al Campo, Grupo de Investigación en Salud (GIS), Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. <https://orcid.org/0009-0002-3643-1737>

e-mail: jhansaavedra2020@gmail.com

Fecha de recepción: 6 de enero de 2025

RESULTADOS

Los resultados de este estudio indican que la reducción de la actividad de la CKB en los astrocitos corticales podría estar asociada con la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Las alteraciones postraduccionales de la CKB podrían interrumpir el equilibrio energético en el cerebro, lo que lleva al daño neuronal. Estos hallazgos sugieren que la CKB y sus modificaciones podrían ser biomarcadores útiles para identificar déficits energéticos tempranos en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas (1).

Para visualizar la distribución de la CKB en el córtex cerebral humano y determinar su expresión celular y ubicación subcelular, se realizaron varias tinciones de inmunofluorescencia multiplex. En este experimento se utilizaron secciones de cerebros de individuos sin características neuropatológicas asociadas a Alzheimer o demencia por cuerpos de Lewy. Se observó un gradiente de intensidad en la tinción para la CKB, que se extendía desde la materia blanca hasta las capas superficiales del córtex, siendo más fuerte en las capas corticales II a V y ausente en la materia blanca (1).

La CKB fue detectada principalmente dentro de los somas y procesos celulares de los astrocitos en las capas II a V, con una cantidad relativamente pequeña de procesos en las capas I y V, y una completa ausencia en los somas de la capa VI del córtex. Al coetiquetar la CKB con marcadores específicos de diferentes tipos celulares del córtex cerebral, se observó que la CKB coexiste principalmente con marcadores de astrocitos, como ALDH1L1, GFAP y S100 β , lo que sugiere que los astrocitos son las principales células en las que se expresa esta enzima (1).

Para validar la especificidad de la tinción obtenida para la CKB, se utilizaron tres estrategias de validación de anticuerpos, que confirmaron la presencia de CKB en el cerebro cortical humano y demostraron que la CKB se encuentra en los astrocitos de la sustancia gris cortical. Además, se realizó un experimento de

Western blot que reveló una banda única correspondiente a la CKB, corroborando así que la CKB se encuentra específicamente en los astrocitos corticales (1).

Posteriormente, se evaluó la inmunoreactividad de la CKB en muestras de cerebros de pacientes con demencia, incluyendo Alzheimer y demencia por cuerpos de Lewy. Se encontró una disminución significativa de la CKB en los casos de Alzheimer en comparación con los controles sin demencia. Esta disminución fue más pronunciada en los casos con placas de amiloide, lo que sugiere una relación entre la reducción de CKB y las características patológicas de la enfermedad. Además, se observó que la disminución de la CKB estaba correlacionada con la carga de placas amiloides y con el estadio de la patología tau, lo que indica que la pérdida de actividad de la CKB podría estar asociada con el progreso de la enfermedad de Alzheimer. No se observó una relación significativa con la presencia de cuerpos de Lewy (1).

Los resultados de espectrometría de masas y secuenciación de RNA indicaron que la reducción de CKB no se debe a una disminución en la expresión genética o en la traducción de la enzima. Por lo tanto, se propuso que las modificaciones postraduccionales podrían ser responsables de la disminución de la inmunoreactividad de la CKB observada en las muestras de los pacientes con Alzheimer. El análisis de los niveles de fragmentos peptídicos de CKB en los cerebros de pacientes con Alzheimer y control mostró que los patrones de concentración de CKB eran diferentes entre los grupos, lo que sugiere que las modificaciones que afectan la detección de los fragmentos de CKB podrían estar presentes en los pacientes con Alzheimer (1).

CONCLUSIÓN

En este estudio, se evaluaron los niveles de CKB en diferentes tipos de células del cerebro, como neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y microglía, en muestras de córtex cerebral de personas con Alzheimer y de individuos sin demencia. Los resultados mostraron una aso-

ciación entre los niveles reducidos de CKB y la progresión de la enfermedad de Alzheimer, sin que esta reducción se deba a la muerte de los astrocitos, la disminución de la expresión de la enzima o cambios en la interacción entre proteínas (1).

Los datos de espectrometría de masas sugieren que la disminución de la CKB en el cerebro de los pacientes con Alzheimer es consecuencia de modificaciones postraducciona-

les (PTMs) en la enzima, lo que afecta tanto la interacción con los anticuerpos como la interacción con la tripsina. Estas modificaciones podrían alterar el “circuito de creatina fosfato”, romper el equilibrio energético y, como resultado, causar daño neuronal. Por lo tanto, la CKB y su actividad podrían ser biomarcadores interesantes para monitorear déficits energéticos en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer (1).

REFERENCIA

1. Zheng T, Kotol D, Sjöberg R, Mitsios N, Uhlén M, Zhong W, Edfors F, Mulder J. Characterization of reduced astrocyte creatine kinase levels in Alzheimer's disease. *Glia*. 2024 Sep;72(9):1590-1603. doi: 10.1002/glia.24569. Epub 2024 Jun 10. PMID: 38856187.