

## 11 Papel de las mutaciones en el gen de la presenilina 1 en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer

Andrés Villegas L.<sup>1</sup>, Gabriel Bedoya B<sup>2</sup>  
Francisco Lopera<sup>3</sup>.

### INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurológico con devastadores efectos físicos, económicos, familiares y sociales. En la actualidad es considerada como un problema de salud pública y las perspectivas para los próximos años son poco alentadoras, teniendo en cuenta que aún no se cuenta con un tratamiento efectivo contra ella. Aproximadamente el 15% de los afectados con EA presentan agregación familiar, de los cuales la gran mayoría son heterocigóticos para una mutación en el gen de la Presenilina 1 (PS1) (1).

### PALABRAS CLAVE

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
PRESENILINA  
MUTACIÓN  
EXPRESIÓN

### OBJETIVOS

Profundizar en el conocimiento del papel que las mutaciones en el gen de la PS1 tienen en la fisiopatología de la EA.

Dilucidar el efecto de dominancia de las mutaciones en PS1.

### METODOLOGÍA

1) Se transfectaron células CHO-7W (líneas celulares que expresan PPA humana), por la técnica de lipofectamina, con los vectores de DNA: pZeoPS1, pZeoM146L, pZeoE280A, pZeoL392V,

pZeoDE9 y pZeo, los cuales portan el cDNA del gen de la PS1 en las formas: silvestre, con la mutación M146L, E280A, L392V y Delección del exón 9.

2) Se evaluó la expresión de la PS1 y la PPA, por medio de inmunofluorescencia con microscopía confocal y Western blot.

### RESULTADOS PRELIMINARES

- 1) Se observó que mutaciones en PS1 no alteran la localización de la proteína PS1 en células CHO-7W.
- 2) La expresión de PS1 en las células CHO-7W, incrementó la expresión de PPA (Proteína Precursora de Amiloide), efecto no observado en las células no transfectadas o transfectadas con el vector.
- 3) No se determinó el efecto de las mutaciones en PS1 sobre la sobreexpresión de PPA.

### DISCUSIÓN

La interacción entre las proteínas PPA y PS1 juega un papel fundamental en el desarrollo de la EA (2). Puesto que como resultado de esta interacción se genera el fragmento  $\beta$  Amiloide (componente principal en los marcadores histopatológicos de la enfermedad) como un producto de la proteólisis de PPA (3); Por lo tanto, nuestros hallazgos conducen a pensar que PS1 está haciendo un efecto regulador en la expresión de PPA, lo cual puede dar luces sobre el mecanismo molecular para el desarrollo de la EA.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Rogava E, Fafel K, Song Y, Medeiros H, Sato C, Liang Y, et al. Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases. 21 novel mutations. *Neurology*. 2001; 57: 621-625.
2. Fraser P, Yang D, Yu G, Lévesque L, Nishimura M, Arawaka S, et al. Presenilin structure, function and role in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000; 1502: 1-15.
3. Steiner H, Haass C. Intramembrane proteolysis by presenilins. *Nature Reviews* 2000; 1: 217-224.

.....  
Grupo de Neurociencias de Antioquia, Universidad de Antioquia. Colciencias

1 Estudiante de Doctorado, Posgrado en Ciencias Básicas Biomédicas

2 Profesor, Instituto de Biología, Universidad de Antioquia

3 Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

andres.villegas@paeces.udea.edu.co