

Relación del virus herpes simple con la enfermedad de Alzheimer

Relation of the herpes simplex virus with the alzheimer's disease

Oliver Arancibia V.¹, Dayana Bustamante M.¹, Silvana Omonte G.¹, Dra. Adriana Santa Cruz²

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer ha sido investigada durante muchos años y aún se desconocen sus causas. Según investigaciones se reconoció al virus herpes simple tipo 1, que actúa en combinación con el factor genético ApoE- ϵ 4, como factor de riesgo que incrementa la susceptibilidad de la enfermedad. Existen diversas formas posibles en el que el HSV1 (virus herpes simple tipo 1) podría conducir al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer; tales como su regulación por diversas enzimas y, en particular ciertas quinasas; su efecto sobre el ciclo celular; en la autofagia, y sus efectos inflamatorios, oxidativos relacionados con la neuroglobina. Actualmente se están desarrollando posibles tratamientos, experimentales en animales, para fortificar el sistema inmunológico contra el virus herpes simple tipo 1, simultáneamente llegan a ser una forma de prevención para la enfermedad de Alzheimer. También se probó que algunos antivirales reducen la formación de las placas seniles. La relación Herpes-Alzheimer requiere muchos factores para su desarrollo, muchos de ellos son factores genéticos y enzimas o proteínas defectuosas.

ABSTRACT

Alzheimer's disease has been investigated for many years and its causes are unknown. According to research recognized simplex type 1 virus, which acts in combination with the ApoE- ϵ 4 genetic factor, as a risk factor that increases the susceptibility of the disease. There are several possible ways in which HSV1 (herpes simplex virus type 1) could lead to Alzheimer's disease, such as regulation by different enzymes and in particular specific kinases, their effect on cell cycle, autophagy, and their oxidative, inflammatory effects and related neuroglobin. Currently there developing possible experimental treatments in animals, in order to fortify the immune system against herpes simplex virus type 1, to simultaneously become a form of disease prevention. It was also proved that some antiviral medication, reduce the formation of senile plaques. In conclusion, herpes-Alzheimer relationship requires many factors to their development, many of them are genetic factors or defective proteins and enzymes.

INTRODUCCIÓN

Son ocho o más virus de la familia Herpesviridae que causan enfermedad en humanos entre las más comunes están los ataques recurrentes de vesículas febriles producida por virus herpes simple de tipo 1, varicela, causada por Varicela zoster, otros herpes virus que ocasiona lesiones orales en forma de vesículas efímeras que se rompen dejando úlceras; son comunes también las infecciones cutáneas que suelen ser graves cuando se presentan en individuos con trastornos de la piel como eccema o quemaduras¹. Una característica que distingue a los herpes virus, es su capacidad para establecer infecciones persistentes latentes en el hospedero infectado, bajo ciertas condiciones se puede interrumpir el estado de latencia, induciendo una reactivación del genoma viral, con la consecuente producción de nuevas partículas virales infecciosas que inician la recurrencia del cuadro clínico². El virus herpes simple tipo 1 reside en el cerebro de una alta proporción de adultos mayores teniendo una frecuencia anual estimada de un caso por

250.000 a 500.000 habitantes³, un dato que refleja la cantidad de personas que también podrían adquirir la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad del Alzheimer es un desorden progresivo, degenerativo, irreversible, incurable y terminal producido en el cerebro que causa debilitación, desorientación y una eventual muerte intelectual a medida que las células nerviosas mueren y diferentes zonas del cerebro se atrofian, como ser: porciones del lóbulo frontal que controla la inteligencia, el juicio y el comportamiento social. También se encuentran ilustradas las áreas afectadas de los lóbulos temporal y parietal que controlan la memoria y el lenguaje. La repercusión de la enfermedad de Alzheimer que se calcula entre 18 y 22 000 000 de personas afectadas a nivel mundial, tiene una prevalencia media de un 3 y el 15 % y una incidencia anual entre 0,3 y 0,7 % constituye la tercera enfermedad con altos costos sociales y económicos superada sólo por la cardiopatía isquémica y el cáncer, además de ser la cuarta causa de muerte en los países industrializados⁴. Está presente

¹Estudiantes de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

²Asesora: Master en Microbiología, Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba - Bolivia.

Correspondencia a:

Oliver Arancibia V.
oli_852@hotmail.com

Palabras claves: Enfermedad Alzheimer, Virus herpes simple, Apolipoproteína E, Placa amiloide.

Keywords: Alzheimer disease, Herpes simplex virus, apolipoprotein E, Amyloid plaque.

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación:

28 de septiembre de 2012

Aceptado para publicación:

26 de noviembre de 2012

Citar como:

Rev Cient Cienc Med
2012; 15(2): 41-44

Abreviaturas utilizadas en este artículo:

HSV1= Virus Herpes Simple Tipo 1

ApoE= Apoproteína E

TAP= Transporte asociado al Procesamiento de antígenos humanos

siARN= ARN Interferon Corto

CR= Cefalea Racimo

en el 8 % de la población mayor de 65 años y el 30 % de la población mayor de 80 años⁵.

La causa del alzhéimer permanece desconocida, sin embargo actualmente se refiere a herpes virus simple tipo 1 como un factor de riesgo asociado con la enfermedad. Los tratamientos actuales ofrecen moderados beneficios sintomáticos, pero no hay tratamiento que retarde o detenga el progreso de la enfermedad, sin embargo, los científicos planean ahora probar si los medicamentos antivirales que se usan para tratar las erupciones labiales, que bloquean la acción del HSV1, podrían evitar el daño celular que conduce al Alzheimer^{3,6}.

Para la prevención del alzhéimer se han sugerido un número variado de hábitos conductuales, pero no hay evidencias publicadas que destaquen los beneficios de esas recomendaciones, incluyendo estimulación mental y dieta balanceada⁷.

Un hipotético factor de riesgo de la enfermedad del Alzheimer refiere a la portación del virus y su posterior manifestación coincidente en el sitio de alteración del sistema nervioso.

El herpes virus en Bolivia es una enfermedad de la cual no se posee datos sobre prevalencia e incidencia. En una investigación realizada en La Paz-Bolivia⁸, vemos que la mayor parte de casos de lesiones genitales tratadas en el centro de salud Piloto fueron diagnosticadas clínicamente como herpes simple tipo 2 si extrapolamos estos datos a la población boliviana en general, al carecer de mas investigaciones, podemos decir que la enfermedad tendría una relativamente alta incidencia y esta al ser un posible predisponente a la enfermedad del Alzheimer podría aumentar la incidencia también de la enfermedad en nuestro país. Otro factor de riesgo importante para esta enfermedad neurodegenerativa es la edad superior a los 65 años, esto contrarrestaría a la incidencia del herpes ya que en Bolivia, según el Instituto Nacional de Estadística de Bolivia, la esperanza de vida en el país es de 65 años, por lo tanto la población de 65 años o más sería muy pequeña.

Las primeras evidencias de que el HSV-1 podía ser trasportado hasta el sistema nervioso central desde el sistema nervioso periférico, fueron obtenidas a partir de estudios de encefalitis causada por herpes simple. Se ha encontrado la presencia de antígenos virales del virus herpes simple en cerebros de pacientes fallecidos por la enfermedad de Alzheimer concentrados principalmente en los lóbulos temporal inferior y medio, hipocampo, amígdala, ínsula y giro cingulado. Un hallazgo interesante fue el que se estableció que las estructuras límbicas afectadas por el virus herpes simple son las mismas afectadas en la enfermedad del alzhéimer, lo cual condujo a la hipótesis propuesta

en los primeros años de la década 1980 a 1989 que planteaba que el HSV-1 podría estar involucrado en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer³.

DESARROLLO

Debido a la normal alteración de las funciones del sistema inmunológico (producto del envejecimiento), la vulnerabilidad del sistema nervioso central a la invasión por diferentes tipos de agentes infecciosos se ve aumentada con la edad, un hallazgo interesante fue el que estableció que las estructuras límbicas afectadas por el virus herpes simple son las mismas afectadas en la enfermedad de Alzheimer³.

La apoproteína E (apoE) en una proteína proteolítica sintetizada principalmente por el hígado, tejidos extrahepáticos, células gliales del cerebro y macrófagos expresando relativamente altas cantidades, con menores cantidades producidas por los riñones, su función se relaciona con el transporte sistémico y la absorción de las lipoproteínas, siendo la proteína de transporte primaria de los lípidos que o bien entra en el cerebro, a través de la barrera hematoencefálica o es sintetizado de manera endógena. Además la apoE se une a los glicosaminoglicanos situados en la superficie celular, el virus compite con la ApoE por su receptor y con ello aumenta la posibilidad de HSV establezca latencia^{7,9}.

En el herpes simple, la apoE4 (gen de apoproteína 4) intensifica la latencia del virus y está asociado con el daño oxidativo del sistema nervioso central, existen algunas pruebas de que la infección por herpes simplex virus en combinación con el genotipo apoE4 puede estar asociada con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer⁷.

Los factores celulares del hospedador también afectan el estado de latencia, la presencia de la isoforma épsilon 4 del gen de la lipoproteína E, afecta los niveles de HSV-1 detectadas en la infección primaria y proporcionalmente en los niveles en la fase de latencia. El estado inmunológico del hospedador (linfocitos TCD8) ejerce un papel fundamental en el mantenimiento de la latencia^{3,9}.

El gen que codifica para la ApoE presenta cinco alelos, el que se relaciona con la enfermedad es el alelo épsilon 4 cuya proteína es la Apo E4 y su dosis reduce con la edad, simultáneamente las células CD4 y linfocitos CD8 se suprimen, teniendo un impacto en la patología de las enfermedades infecciosas como el HSV-1, infección que por sí sola no muestra ningún efecto, pero en combinación con el genotipo apoE4 aumenta el riesgo de enfermedad de Alzheimer^{5,7,8}.

La presencia de la ApoE- ϵ 4 (gen codificante de la variante mala de la ApoE) permite una colonización más eficiente del virus al cerebro^{9,11}.

La ApoE4 facilita la migración de HSV-1 a partir de

la glándula suprarrenal y este compete con apoE para unión al receptor³.

Como otro factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer se considera el gen de la proteína Transportador Asociado al Procesamiento de antígenos humanos (TAP2), esta transporta péptidos virales que los une al complejo mayor de histocompatibilidad I, este último es transportado a la superficie celular donde es reconocida por los linfocitos CD8 citotóxicos que, si reconocen al antígeno viral procederán a eliminar a la célula infectada. El locus que codifica la TAP está en el gen del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 2. La TAP representa una excelente diana para estudiar la asociación con la enfermedad del Alzheimer, puesto que su inhibición es uno de los principales mecanismos del HSV-1 para la evasión del sistema inmune¹¹.

Las placas amiloides (beta amiloide) son características de la enfermedad de Alzheimer y se forman a partir de el precursor de proteínas amiloides (APP). El reciente desarrollo ARN de interferencia corto (siARN) y su aplicación exitosa en un número de sistemas experimentales sugiere que el enfoque mARN y APP podría representar una estrategia viable para la regulación negativa de la síntesis de APP. El ARN de cadena larga se escinde por la ARNasa III, dando lugar a la ARN de cadena corta, que a diferencia del anterior no induce una respuesta de interferón por lo tanto no se produce una reacción inflamatoria. Con la terapia genica se creó vectores artificiales del HSV, de dos variedades, uno que expresa el ARN de cadena corta y otro que expresa secreción de neprilisina¹².

Otro factor para la acumulación de las placas seniles, además del beta amiloide, es la proteína Tau, que normalmente forma parte del citoesqueleto neuronal participando en el ensamble de monómeros de tubulina para la formación de microtúbulos. Esta proteína puede fosforilarse y convertirse en su forma anómala (P-Tau o tau fosforilada) y empezar a acumularse como parte de las placas, se fosforila por la acción de cinasas o fosfatasa. Durante el desarrollo de la enfermedad del Alzheimer, la Tau se fosforila en múltiples sitios y pierde su función fisiológica^{8,13}.

Un posible factor predisponente para la enfermedad de Alzheimer es la neuroglobina, esta proteína es análoga a la mioglobina que de la misma manera almacena oxígeno para su posterior uso. Recientemente se ha reportado que los individuos con variaciones genéticas que implican menor producción de Neuroglobina tienen un mayor riesgo de Alzheimer¹⁴.

El herpes virus simple 2 induce a la formación de células T CD8 de memoria, las cuales pueden reconocer por reacción cruzada al herpes virus simple 1, a diferencia de las células T CD4 que pueden formar

células de memoria para ambas clonas. La amplitud y la especificidad de las células T ante los antígenos del herpes virus simple 1-específicos en los seres humanos es en gran parte desconocida. El virus tiene un gran genoma que codifica unos 77 polipéptidos (epitopos). Un número limitado de epitopos del HSV-2 que activan a las células T CD8 producen reacción cruzada con herpes virus simple 1. Una eficaz vacuna para HSV necesitará inducir una respuesta coordinada de células T CD8 y CD4, sin embargo, no se ha logrado encontrar un epitopo que logre esta respuesta. Las vacunas deben tener todo el formato del virus herpes virus simple 1 para que se expresen la mayoría de las proteínas del virión de entrada solo así se logra estimular amplias respuestas de células T CD8, las cuales, reducen la población de virus en los ganglios, mejorando la infección crónica¹⁵.

Las proteínas presenilina 1 y presenilina 2 que se heredan en forma dominante, no ligada al sexo, son causa suficiente para provocar la enfermedad de Alzheimer a edad temprana en familias de diverso origen étnico¹¹. Así también se demostró que la enfermedad de alzheimer de inicio temprano es causada por alteraciones génicas que afectan a la formación de las proteínas mencionadas. Y estas mismas alteraciones genéticas son las causantes de la acumulación de la forma larga del Ab (beta amiloide, aumentada en el tejido cerebral de los pacientes con Alzheimer) al interferir en el tránsito intracelular del precursor amiloide (bPP) alterando así su procesamiento enzimático, especialmente en el sitio de acción de la g secretasa. Si bien no se conoce la relación entre el bPP y las presenilinas; se ha demostrado recientemente que ambas moléculas jugarían un papel importante en la reacción de las neuronas sometidas a situaciones de estrés, como lo son la privación de factores neurotróficos, el daño oxidativo o el depósito de amiloide¹⁶.

Las células de los individuos portadores de una mutación (en la que el gen de bPP muta cerca del extremo carboxilo terminal correspondiente al Ab), alteraría la función de la enzima secretasa gama originando mayor producción de la forma larga del Ab (forma en la que se acumula) que en las células normales y en proporción a una mayor cantidad de esta última también aumenta el riesgo de la enfermedad de alzheimer¹⁶.

Otro factor importante vinculado con la enfermedad de alzheimer es la autofagia, esta es una vía implicada en la degradación de agregados proteicos; como un centro para la eliminación intracelular de los péptidos a β perjudiciales y tau agregados que son las causantes de diversas enfermedades neurodegenerativas; además de haberse implicado a la autofagia en la producción de proteínas amiloide- β (a β) promoviendo su depósito extracelular de las placas neuríticas como

el sello patológico de la enfermedad de Alzheimer, con estos se considera que la autofagia es un proceso con dos características distintas en la homeostasis de la enfermedad de Alzheimer¹⁷.

Si en la autofagia hay alguna aberración en cuanto a su activación o ruptura de la unión autofagosoma-lisosoma, característico de la autofagia, o inhibición de la acidificación lisosómica aumenta la acumulación de autofagosomas con cual incrementa la producción de las proteínas de la placa beta-amiloideas (aβ), creando así un círculo vicioso donde hay incremento en cuanto a oligómeros de aβ a nivel intracelular y por último este mismo sería el causante de la neurodegeneración¹⁷.

El hecho de que se encuentre ADN del HSV1 específicamente dentro de las placas seniles en la corteza frontal y temporal en enfermos con Alzheimer, gracias a la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa podría indicar que este virus está implicado en la acumulación de las placas seniles al infectar la zona y que no es simple casualidad que se encuentre en el lugar, esto diría que el HSV actúa como factor causal, por tanto si en un paciente la acumulación de beta amiloide y Tau fosforilada depende de la replicación del ADN viral, agentes antivirales podrían retardar la progresión de la enfermedad del Alzheimer. Experimentalmente se vio que aciclovir, penciclovir y foscarnet (menos efectivo), redujeron la acumulación de placas anómalas pero no detuvieron totalmente su formación, lo que indicaría que esta acumulación no depende totalmente de la replicación viral, también tiene otros factores que estimulen su producción, aun así la administración de estos antivirales por su gran reducción de formación de placas resulta ventajosa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer¹⁸.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Alzheimer tiene más prevalencia en personas mayores de 65 años y empieza por causas desconocidas, pero existe relación entre la infección del herpes simple y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, es necesario que el paciente portador para que establezca la enfermedad, además del virus, tiene que tener muchos otros factores que gatillen esta patología, como se menciono antes, por ejemplo, la presencia del gen que codifica la ApoE4, la sobre función de cinasas y fosfatasa que insertaran fosforo a las proteínas Tau o una autofagia deficiente, ante todos estos factores presentes, y tal vez otros más aun no descubiertos, el virus del herpes simple actuaría como una semilla para el crecimiento de esta enfermedad neurodegenerativa tan difícil de afrontar.

REFERENCIAS

1. Brooks G.F., Carrol K.C., Butel J. S., Morse S. A. **Herpesvirus**. Microbiología medica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 19a Ed, Colombia, Manual Moderno, 2008: 454-463
2. Martinez B. A., Castro P. X. **Herpesvirus**. Scielo 2011. 27: 11-24
3. Martin C., Solis L., Concha M.I., Otth C. **Herpes simplex virus tipo 1 como factor de riesgo asociado con la enfermedad de Alzheimer**. 2011.Rev Med Chile. 139: 779-786.
4. Llibre R.J.J., Guerra H.M.A. **Enfermedad de Alzheimer. Situación actual y estrategias terapéuticas**. Scielo. 1999. 38: 2
5. Llibre R.J.J., Guerra H.M.A. **Actualización sobre la enfermedad de Alzheimer**. Scielo. 2002. 18: 4
6. Itabashi S., Arai H., Matsui T., Higuchi S., Sasaki H. **Herpes simplex virus and risk of Alzheimer's disease**. The lancet. 1997. 349: 1102
7. Kuhlmann I., Minihane A.M., Huebbe P., Nebel A., Rimbach G. **Apolipoprotein E genotype and hepatitis C, HIV and herpes simplex disease risk: a literature review**. Lipids in health and disease 2010. 1-14.
8. Monzón H. N. C. **Caracterización viral y epidemiología de virus herpes simplex aislados de pacientes con infección genital que acuden al centro piloto-La Paz. 2005**. Repositorio institucional de documentos digitales, Universidad mayor de San Andrés.
9. Burgos S. J., Ramirez C., Sastre I., Valdivieso F. **Effect of apolipoprotein E on the cerebral load of latent herpes simplex virus type 1 DNA**. Journal Of Virology 2006, p. 5383-5387.
10. Itzhaki R.F., Wozniak M.A.. **Herpes simplex virus type 1 en Alzheimer's Disease: The Enemy Within**. Journal of Alzheimers Dis. 2008. 393-405.
11. Serrano Saiz E.. **Efecto de la proteína presentadora de antígenos TAP en la infección in vivo del virus herpes simplex tipo 1 y generación de modelos transgénicos para su estudio**. Tesis doctoral inédita de la universidad Autónoma de Madrid. 2007.
12. Hong C.S., Goins W.F., Goss J.R., Burton E.A., Glorioso J.C. **Herpes simplex virus RNAi and neprilysin gene transfer vectors reduce accumulation of Alzheimer's disease-related amyloid-β peptide in vivo**. Gene Therapy. 2006. 13: 1068- 1079.
13. Garcia T., Jay D. **Fosforilación de tau y enfermedad de Alzheimer**. Gaceta medica de México. 2002. 140 :329-333.
14. Forrellat Barrios M., Hernandez Ramirez P. **Neuroglobina: Nuevo miembro de la familia de las globinas**. Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia. 2011. 27: 291-296.
15. Jing L., Haas J., Chong T.M., Bruckner J.J., Dann G.C., Dong L., et al. **Cross-presentation and genome-wide screening reveal candidate T cells antigens for a herpes simplex virus type 1 vaccine**. 2012. 122: 654-673.
16. Morelli L., Castaño E.M. **Proteínas Anormales en la Enfermedad de Alzheimer**. Ciencia Hoy. 1997. Vol 7.
17. Tung Y. T., Wang B. J., Hu M. K., Hsu W. M. Lee H., Huang W. P., Liao Y. F. **Autophagy: A double-edged sword in Alzheimer's disease**. Journal Biosci. 2012. 37: 1-9.
18. Wozniack M.A., Frost A.L., Preston C.N., Itzhaki R.F. **Antivirals reduce the formation of key Alzheimer's disease molecules in cellcultures acutely infected with herpes simplex type 1**. PlosOne. 2011. 6: 1-15.