



Editorial

**La enfermedad de Alzheimer desde una perspectiva
cronobiológica**

Alzheimer's Disease from a Chronobiological Perspective

Arturo Chi Maimó ¹  

¹ Miembro del Comité Editorial de la Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana

Recibido: 20/06/2024

Aceptado: 28/06/2024



Desde el punto de vista neuropatológico la enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por el depósito de placas de β -amiloideo ($A\beta$) y de proteínas tau hiperfosforiladas que forman las placas seniles y los ovillos neurofibrilares intraneuronales.¹ Cada vez más las investigaciones se dirigen a explicar los mecanismos implicados en la génesis de estos cambios morfológicos. En tal sentido diferentes enfoques bioquímicos, inmunológicos, etc. han tratado de explicar dichos hallazgos.

En los últimos años se ha prestado interés al estudio celular-molecular de los llamados genes reloj (clock genes) a partir de evidencias de trastornos de la regulación del sistema circadiano en la EA.² Algunos indicadores^{3,4} relacionados con este fenómeno son:

- Regulación de los niveles de $A\beta$ en el líquido cerebroespinal e intersticial por el ciclo sueño/vigilia.
- Retardo de fase en el ritmo circadiano de la temperatura corporal.
- Dependencia entre la hiperfosforilación de la tau y el ritmo de temperatura.
- Fragmentación y cambio de fase del ciclo actividad/reposo (mayor actividad durante la noche).

Los osciladores circadianos celulares son el resultado de asas de retroalimentación positivos y negativos en los que los productos de la expresión de determinados genes inhiben su propia transcripción, y generan una ritmicidad de aproximadamente 24h. Los principales componentes⁴ que se han identificado en el reloj de mamíferos son:

- Los elementos positivos, los genes Clock y Bmal1, y los genes (Per1, Per2 y Per3)
- Los criptocromos (Cry1 y Cry2) como los elementos negativos

Dada esta organización compleja y jerárquica de la biología circadiana, cualquier alteración crónica de los ritmos circadianos constituye un factor de riesgo importante para muchas enfermedades entre ellas los trastornos psiquiátricos⁵ y las enfermedades neurodegenerativas.^{6,7}

Aunque aún se desconoce sobre la relación entre genes reloj y la EA, se sabe que existe alteración en la expresión de algunos genes clave, así como posibles polimorfismos de estos genes que pueden estar asociados con esta entidad.

Algunas investigaciones evidencian:

- Degradación postransduccional de Bmal1 inducida por la $A\beta$.⁸
- Reducción de los niveles de Bmal1,⁹ de Clock y CRY1¹⁰ y un aumento en la fosforilación de tau en la corteza retrosplenial del cíngulo (relacionada con los procesos de memoria espacial y contextual), donde la reducción de los niveles de BMAL1 fue más prominente durante la privación crónica de sueño en un modelo de EA con ratas transgénicas.¹⁰

- La pérdida de Bmal1 y Clock afecta la expresión de varios genes defensivos redox y estimula la producción excesiva de especies reactivas del oxígeno que contribuye a un estrés oxidativo crónico y un daño oxidativo neuronal.^{11,12}
- Incremento de la metilación del Bmal1 en la corteza frontal de pacientes fallecidos.¹³ El grado de metilación se asocia con la cantidad de ovillos neurofibrilares intraneuronales.
- Aumento de Bmal1 y Clock en astrocitos dañados debido a inhibición de la glucólisis aeróbica e incremento de la producción de lactato como consecuencia de la reducción de la proteína hexoquinasa 1 (HK1) y de la lactato deshidrogenasa A (LDHA). Además los cambios de Bmal1 y Clock activan la apoptosis dependiente de caspasa-3 en astrocitos.¹⁴
- Influencia del polimorfismo de los genes reloj sobre la progresión de la enfermedad. Se demostró que los portadores de la variante Clock T3111C presentaron un 47 % más de probabilidad de desarrollar EA unido a que este polimorfismo parece interactuar con factores de riesgo cardiovasculares que se añadirían a la progresión de la enfermedad.¹⁵
- Pérdida de la ritmicidad de Per2 en el hipotálamo y Bmal1 y Per2 en hipocampo en un modelo de rata Tg4510.¹⁶
- La delección de los genes Bmal1 and Clock reprime la expresión de Chi311 en astrocitos e incrementa la acumulación de A β .¹⁷

Este nuevo enfoque de la enfermedad de Alzheimer abre un horizonte de futuras investigaciones en el campo de la cronobiología, específicamente de la cronogenética. Las perspectivas deben dirigirse en lo posible hacia la identificación de marcadores de riesgo y de progresión de la enfermedad así como a su manejo terapéutico.

Referencias bibliográficas

1. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016 Jun 1;8(6):595-608. doi: 10.15252/emmm.201606210.
2. Guisle, I., Gratuze, M., Petry, S., Morin, F., Keraudren, R., Whittington, R. A., Hébert SS, Mongrain V, Planel E. Circadian and sleep/wake-dependent variations in tau phosphorylation are driven by temperature. *Sleep*. 2020; 43, zsz266.
3. Holth JK, Fritsch SK, Wang C, Pedersen NP, Cirrito JR, Mahan TE et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science*. 2019; 363, 880–884. doi:10.1126/science.aav2546.
4. Musiek ES, Bhimasani M, Zangrilli MA, Morris JC, Holtzman DM, Ju Y. Circadian rest-activity pattern changes in aging and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurology*. 2018; 75, 582–590. doi:10.1001/jamaneurol.2017.4719



5. Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Feb;21(2):67-84. doi: 10.1038/s41580-019-0179-2.
6. Dollish HK, Tsyglakova M, McClung CA. Circadian rhythms and mood disorders: Time to see the light. *Neuron.* 2024 Jan 3;112(1):25-40. doi: 10.1016/j.neuron.2023.09.023.
7. Fifel K, Videnovic A. Circadian alterations in patients with neurodegenerative diseases: Neuropathological basis of underlying network mechanisms. *Neurobiol Dis.* 2020 Oct;144:105029. doi: 10.1016/j.nbd.2020.
8. Song H, Moon M, Choe HK, Han DH, Jang C, Kim A, Cho S, Kim K, Mook-Jung I. Abeta-induced degradation of BMAL1 and CBP leads to circadian rhythm disruption in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2015;10:13. <https://doi.org/10.1186/s13024-015-0007-x>.
9. Furtado A, Astaburuaga R, Costa A, Duarte AC, Gonçalves I, Cipolla-Neto J. The rhythmicity of clock genes is disrupted in the choroid plexus of the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2020; 77, 795–806. doi: 10.3233/JAD-200331.
10. Niu L, Zhang F, Xu X, Yang Y, Li S, Liu H, Le W. Chronic sleep deprivation altered the expression of circadian clock genes and aggravated Alzheimer's disease neuropathology. *Brain Pathology.* 2022; 32, e13028. doi: 10.1111/bpa.13028.
11. Kondratova AA, Dubrovsky YV, Antoch MP, Kondratov RV. Circadian clock proteins control adaptation to novel environment and memory formation. *Aging.* 2010;2:285–97. <https://doi.org/10.18632/aging.100142>.
12. Musiek ES, Lim MM, Yang G, Bauer AQ, Qi L, Lee Y, Roh JH, Ortiz-Gonzalez X, Dearborn JT, Culver JP, et al. Circadian clock proteins regulate neuronal redox homeostasis and neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2013;123:5389–400. <https://doi.org/10.1172/JCI70317>.
13. Hulme B, Didikoglu A, Bradburn S, Robinson A, Canal M, Payton A, Pendleton, Murgatroyd C. Epigenetic regulation of BMAL1 with sleep disturbances and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease;* 2020; 77, 1783–1792. doi: 10.3233/JAD-200634.
14. Yoo ID, Park MW, Cha HW, Yoon S, Boonpraman N, Yi SS, Moon JS. Elevated CLOCK and BMAL1 contribute to the impairment of aerobic glycolysis from astrocytes in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21, 7862. doi: 10.3390/ijms21217862.
15. Bessi V, Balestrini J, Bagnoli S, Mazzeo S, Giacomucci G, Padiglioni S. Influence of ApoE Genotype and Clock T3111C Interaction with Cardiovascular Risk Factors on the Progression to Alzheimer's Disease in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment Patients. *J. Pers. Med.* 2020; 10, 45. doi: 10.3390/jpm10020045.
16. Stevanovic K, Yunus A, Joly-Amado A, Gordon M, Morgan D, Gulick D, Gamsby J. Disruption of normal circadian clock function in a mouse model of tauopathy. *Exp Neurol.* 2017;294:58–67. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.04.015>.
17. Lananna BV, McKee CA, King MW, Del-Aguila JL, Dimitry JM, Farias FHG, et al. Chi311/YKL-40 is controlled by the astrocyte circadian clock and regulates neuroinflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. *Sci Transl Med.* 2020;12. doi: 10.1126/scitranslmed.aax3519.



