

Nuevas fronteras terapéuticas: Sirtuinas en la lucha contra el Alzheimer

Mario Morales-Cabello

Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga- IBIMA, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga, España

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa responsable de más de dos tercios de los casos de demencia a nivel mundial. La EA se caracteriza por la acumulación de dos proteínas, en concreto, el péptido β -amiloide ($A\beta$), derivado de la escisión de la proteína precursora amiloide (APP), y la proteína tau hiperfosforilada

Los monómeros de $A\beta$ se agregan extracelularmente en el cerebro formando placas amiloides, mientras que tau se agrega en forma de ovillos intracelulares (**Beckett et al., 2024**). La disposición y agregación anómalas de estas proteínas, junto a la neuroinflamación, alteraciones metabólicas y pérdida sinápticas, son mecanismos claves y responsables del deterioro cognitivo en los pacientes con alzhéimer.

Las terapias actuales para combatir la EA se centran principalmente en el uso de anticuerpos dirigidos contra la proteína amiloide. Estos fármacos consiguen reducir temporalmente el deterioro cognitivo; sin embargo, no son capaces de detener el progreso devastador de la patología y, al poco tiempo, dejan de resultar efectivos (**Heneka et al., 2024**). Por este motivo, es de suma importancia la investigación de terapias que detengan de forma directa la progresión de la enfermedad. En este contexto, el estudio de las sirtuinas como posible diana terapéutica está mostrando resultados prometedores, tanto en modelos animales como en humanos (**Fernandez et al., 2024**).

Las sirtuinas (SIRT) constituyen una familia de enzimas implicadas en importantes funciones

celulares, tales como el control metabólico, la señalización y la supervivencia celular. Una de las proteínas más estudiadas de esta familia es la sirtuina 1 (SIRT1), que, mediante su actividad deacetilasa, inhibe la apoptosis en las células nerviosas, reduce la inflamación y el estrés oxidativo, y mantiene la estabilidad genómica (**Fernando & Wijayasinghe, 2021; Wu et al., 2022**). En el contexto de la EA, estas funciones se han vinculado con una disminución de la neuroinflamación y el daño neuronal. Asimismo, se ha demostrado que, a través de diversas vías, son capaces de reducir de forma directa tanto la patología amiloide como la taupatía (**Julien et al., 2009; Mishra et al., 2021**) (**Figura 1A**).

Otra proteína de esta familia con un efecto positivo en la EA es la sirtuina 3 (SIRT3). Esta proteína mitocondrial reduce el estrés oxidativo en dicho orgánulo, lo que se asocia con un aumento de la mitofagia y un correcto funcionamiento mitocondrial (**Tyagi & Pugazhenti, 2023**) (**Figura 1B**). No obstante, los niveles de esta proteína tienden a reducirse con el avance de la EA, lo que ocasiona la alteración metabólica en las células nerviosas y la pérdida de su función. De manera similar, en la EA se reduce la sirtuina 6 (SIRT6),

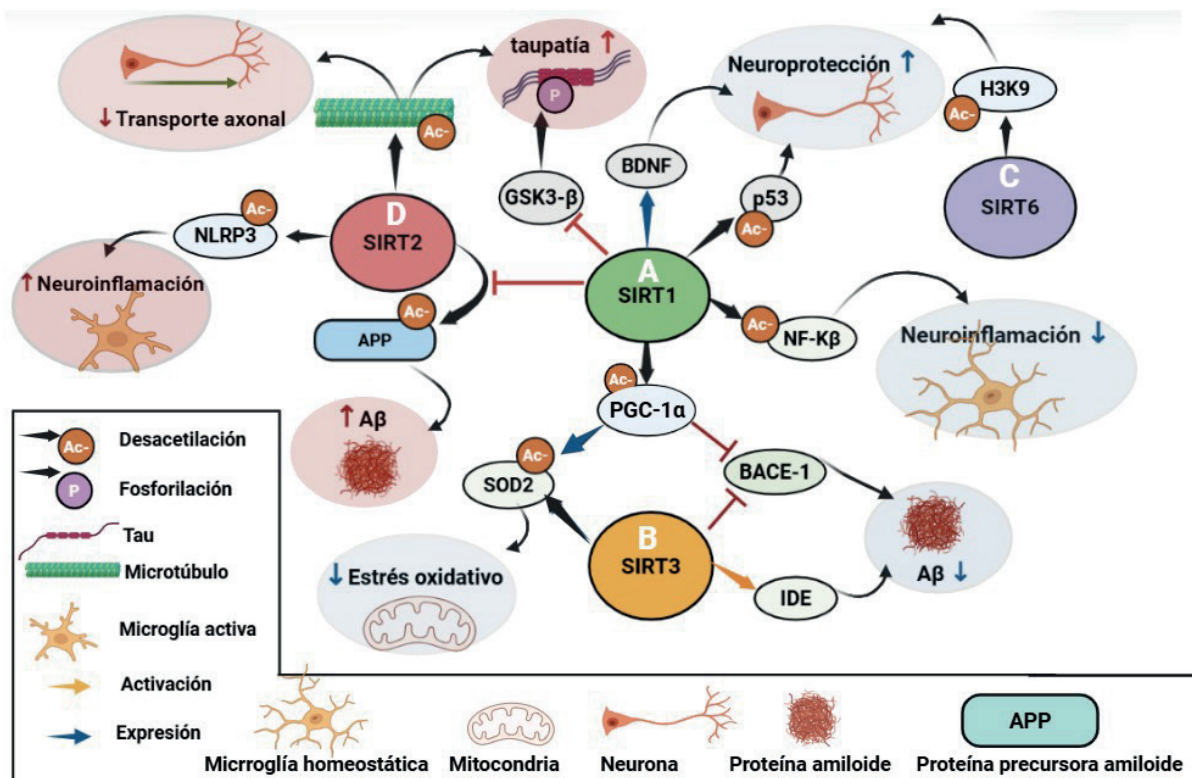


Figura 1. Impacto de las sirtuinas sobre la patología del Alzheimer. (1A) La sirtuina 1 (SIRT1) acetila al factor p53 y aumenta la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), lo que inhibe la apoptosis neuronal; y también acetila al factor nuclear Kβ (NF-kβ), lo que reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias en las células microgliales. Además, mediante la acetilación del coactivador transcripcional del receptor activado por el proliferador del peroxisoma del receptor 1α (PGC-1α), activa la expresión de enzimas antioxidantes tales como la superóxido dismutasa 2 (SOD2). Asimismo, reduce la patología amiloide y tau, al inhibir la actividad de la β-secretasa BACE-1 y de la glucógeno sintasa quinasa 3β (GSK-3β). También inhibe la producción amiloide al acetilar a la proteína precursora amiloide (APP) e inhibir su acetilación por la sirtuina 2 (SIRT2). **(1B)** La sirtuina 3 (SIRT3) mitocondrial acetila y activa a la enzima SOD2, e inhibe a la enzima BACE-1 mientras que activa a la enzima degradadora de insulina (IDE), fomentando la reducción de proteína amiloide. **(1C)** La sirtuina 6 (SIRT6), de localización nuclear, acetila a la histona 3 lisina 9 (H3K9), involucrada en la reparación del genoma y la supervivencia neuronal. **(1D)** La sirtuina 2 (SIRT2) acetila a la y-tubulina de los microtúbulos, lo que impide la unión de tau y propicia la inestabilidad del transporte axonal. Asimismo, acetila a la proteína precursora amiloide en la lisina 132, lo que favorece la acción de BACE-1 y la consecuente acumulación de Aβ. Por último, acetila al receptor tipo NOD 3 (NLRP3), lo que lleva a la activación del inflamosoma y a la secreción de citoquinas proinflamatorias por parte de la microglía.

reconocida por su papel en la preservación de la estabilidad genómica de las neuronas mediante la modulación de las histonas (Guo et al., 2022) (Figura 1C).

Con el objetivo de potenciar la actividad de estas isoformas, se ha investigado el efecto de diferentes compuestos activadores, tanto naturales como sintéticos, sobre la patología de la EA. Entre estas sustancias destacan el resveratrol, la reina y la quercetina, que han demostrado reducir la patología en modelos animales de EA, al inducir la expresión y activación de SIRT1 (Yin et al., 2021; Zhang & Tang, 2023). La eficacia de los activadores

de SIRT1 no se limita únicamente a modelos animales, sino que otros compuestos como el sésamo o las procianidinas han reducido tanto la patología como la sintomatología en pacientes con deterioro cognitivo medio (Manjula et al., 2021). Asimismo, los activadores de SIRT3 y SIRT6 también han mostrado una notable eficacia, entre los que se destacan la curcumina y la fisetina (Liu et al., 2021; Wang et al., 2019).

Aunque las sirtuinas mencionadas previamente ejercen efectos beneficiosos en el contexto de la EA, existe una proteína de esta familia cuya actividad es mayormente perjudicial y

se encuentra sobreexpresada en pacientes de EA. Esta enzima es la sirtuina 2 (SIRT2), que en modelos animales se asocia con un aumento de la producción de la proteína amiloide y de la respuesta neuroinmunitaria (Díaz-Perdigón et al., 2020). Además, la α -tubulina es un sustrato de esta enzima, y su deacetilación inhibe su unión a la proteína tau, lo que favorece la acumulación de esta última en el organismo y la inestabilidad de los microtúbulos (Figura 1D). Dado lo anterior, la administración de inhibidores de su actividad ha demostrado ser la estrategia terapéutica más efectiva para contrarrestar sus efectos nocivos. Entre los inhibidores ensayados en animales destacan moléculas pequeñas y sintéticas como la AK-7 (Bai et al., 2022). Por lo que, estos ensayos preclínicos adquieren una relevancia significativa como posibles tratamientos para la EA y, en combinación con los fármacos ya aprobados, podrían actuar como posibles terapias complementarias para tratar a los pacientes con Alzheimer.

Referencias

- Bai, N., Li, N., Cheng, R., Guan, Y., Zhao, X., Song, Z.-Y., Xu, H., Yi, F., Jiang, B., Li, X., Wu, X., Jiang, C., Zhou, T., Guo, Q., Guo, W., Feng, Y., Wang, Z., Ma, M., Yu, Y., ... Cao, L. (2022). Inhibition of SIRT2 promotes APP acetylation and ameliorates cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice. *Cell Reports*, 40 2(2), 111062. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111062>
- Beckett, L., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W. J., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R. A., Teunissen, C. E., & Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers & Dementia*. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>
- Díaz-Perdigón, T., Belloch, F. B., Ricobaraza, A., Elboray, E. E., Elboray, E. E., Suzuki, T., Suzuki, T., Tordera, R. M., & Puerta, E. (2020). Early sirtuin 2 inhibition prevents age-related cognitive decline in a senescence-accelerated mouse model. *Neuropsychopharmacology*, 45(2), 347–357. <https://doi.org/10.1038/S41386-019-0503-8>
- Fernandez, F., Griffiths, L. R., Sutherland, H. G., Cole, M. H., Fitton, J. H., Winberg, P. C., Schweitzer, D., Hopkins, L. N., & Meyer, B. J. (2024). Sirtuin Proteins and Memory: A Promising Target in Alzheimer's Disease Therapy? *Nutrients*, 16(23), 4088. <https://doi.org/10.3390/nu1623408>
- Fernando, K. K. M., & Wijayasinghe, Y. S. (2021). Sirtuins as Potential Therapeutic Targets for Mitigating Neuroinflammation Associated With Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, 746631. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2021.746631>
- Guo, Z., Li, P., Ge, J., & Li, H. (2022). SIRT6 in Aging, Metabolism, Inflammation and Cardiovascular Diseases. *Aging and Disease*, 13, 1787–1822. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.0413>
- Heneka, M. T., Morgan, D., & Jessen, F. (2024). Passive anti-amyloid β immunotherapy in Alzheimer's disease—opportunities and challenges. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01883-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01883-x)
- Julien, C., Tremblay, C., Emond, V., Lebbadi, M., Salem, N., Bennett, D. A., & Calon, F. (2009). Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 68(1), 48–58. <https://doi.org/10.1097/NEN.0B013E3181922348>
- Liu, M., Zhang, X., & Wang, Y. (2021). Curcumin Alleviates A β 42-Induced Neuronal Metabolic Dysfunction via the Thrb/SIRT3 Axis and Improves Cognition in APPTG Mice. *Neurochemical Research*, 46(12), 3166–3178. <https://doi.org/10.1007/S11064-021-03414-X>
- Manjula, R., Anuja, K., & Alcaín, F. J. (2021). SIRT1 and SIRT2 Activity Control in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 585821. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.585821>
- Mishra, P., Mittal, A. K., Kalonia, H., Madan, S., Ghosh, S., Sinha, J. K., & Rajput, S. K. (2021). SIRT1 Promotes Neuronal Fortification in Neurodegenerative Diseases through Attenuation of Pathological Hallmarks and Enhancement of Cellular Lifespan. *Current Neuropharmacology*, 19(7), 1019–1037. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200729111744>
- Tyagi, A., & Pugazhenth, S. (2023). A Promising Strategy to Treat Neurodegenerative Diseases by SIRT3 Activation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1615. <https://doi.org/10.3390/ijms24021615>
- Wang, Y., He, J., Liao, M., Hu, M., Li, W., Ouyang, H., Wang, X., Ye, T., Zhang, Y., & Ouyang, L. (2019). An overview of Sirtuins potential therapeutic target: Structure, function and modulators. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 161, 48–77. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2018.10.028>
- Wu, Q., Zhang, T.-N., Chen, H., Yu, X.-F., Lv, J., Liu, Y.-Y., Liu, Y., Zheng, G., Zhao, J., Wei, Y. F., Guo, J.-Y., Liu, F.-H., Chang, Q., Zhang, Y.-X., Liu, C., & Zhao, Y. (2022). The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01257-8>
- Yin, Z., Geng, X., Zhang, Z., Wang, Y., & Gao, X. (2021). Rhein Relieves Oxidative Stress in an A β 1-42 Oligomer-Burdened Neuron Model by Activating the SIRT1/PGC-1 α -Regulated Mitochondrial Biogenesis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 746711. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.746711>
- Zhang, M., & Tang, Z. (2023). Therapeutic potential of natural molecules against Alzheimer's disease via SIRT1 modulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 161, 114474. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114474>