

Guía de Trabajos Prácticos de Aula

# ESTRÉS OXIDATIVO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia-UNSL



mde

MATERIAL DIDÁCTICO  
PARA ESTUDIANTES

2025

# **SERIE DIDÁCTICA: MATERIAL DIDÁCTICO PARA ESTUDIANTES**

Guía de Trabajos Prácticos de Aula

## **ESTRÉS OXIDATIVO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

**Curso Optativo de Grado**

**Autores:**

Profesor Responsable:

Dra. Lorena NAVIGATORE FONZO

Profesores Colaboradores:

Dr. Darío RAMÍREZ

Dra. Cinthia CORIA LUCERO

Dra. Carina LEDEZMA



**FACULTAD DE QUÍMICA, BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN LUIS**

2025

## RESPONSABLES DE LA PUBLICACIÓN

Decano

*Dra. Sebastián ANDUJAR*

Secretaria Académica

*Dra. Mónica OLIVELLA*

*Comisión de la Serie Didáctica:  
Material Didáctico para Estudiantes*

Coordinadora

*Dra. Yamina DÁVILA*

Integrantes

Departamento de Biología

Mg. Karina Ethel MARCHEVSKY

Dra. María Beatriz NÚÑEZ

Departamento de Bioquímica

*Dra. Verónica FILIPPA Dra. Ethelina CARNELUTTI*

Departamento de Farmacia

*Dra. Cecilia PERALTA Dra. Ana VICARIO*

Departamento de Química

*Dr. José A. BOMBASARO*

*Dra. Cinthya A. MAGALLANES NOGUERA*

Edición

*Secretaría de Investigación, Vinculación y Extensión*

## SUMARIO

La publicación periódica Serie Didáctica ha sido creada en el ámbito de la Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional de San Luis (Ordenanza N° 008/07-CD) con el fin de proporcionar material de estudio a los estudiantes de las Carreras de grado impartidas en la Facultad.

Actualmente, la SERIE DIDÁCTICA: MATERIAL DIDÁCTICO PARA ESTUDIANTES (Resolución N°269/16) ofrece guías de Trabajos Prácticos de Laboratorio y de campo, guías de resolución de problemas, material teórico, propuestas de estudio dirigidos y comprensión de textos, entre otros materiales, elaborados por el cuerpo docente de las diferentes Áreas de Integración Curricular de la Facultad. Estas producciones didácticas significan un aporte para cubrir necesidades académicas acordes al enfoque de cada asignatura o que no se encuentran habitualmente en bibliografía específica. Las mismas están disponibles en la página de la UNSL (<http://www.fqbf.unsl.edu.ar/mde.html>) lo que facilita la accesibilidad por parte de los estudiantes, docentes y comunidad educativa en general, garantizando la calidad de la visualización y la amplia difusión del material publicado en este sitio. De igual modo, la Serie Didáctica realiza una extensión invitando a docentes y alumnos de diferentes niveles educativos a participar, crear, producir y utilizar este espacio fomentando así el vínculo entre esta Institución y la comunidad.

En nuestra opinión, es de vital importancia producir y compartir el conocimiento con los estudiantes y la sociedad. De este modo, se tiende a facilitar los procesos de enseñanza y de aprendizaje y la transmisión de una idea directriz de conducta humana y científica, fortaleciendo los vínculos entre docentes-alumnos-conocimientos y sociedad.

Dado que la presente SERIE DIDÁCTICA resulta de la participación de numerosos actores, ante los posibles errores humanos y cambios en la ciencia, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación del material didáctico garantizan íntegramente que la información sea precisa o completa.

**INDICE**

Presentación de curso	3
PRÁCTICO DE AULA N° 1: Rol del estrés oxidativo en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer	4
PRÁCTICO DE AULA N° 2: Biomarcadores en la Enfermedad de Alzheimer	6
PRÁCTICO DE AULA N° 3: Modelos Experimentales de la Enfermedad de Alzheimer	8
PRÁCTICO DE AULA N° 4: Exposición de Seminarios	10
Bibliografía	11

## Presentación de Curso

**Nombre del Curso Optativo:** Estrés oxidativo en la enfermedad de Alzheimer

Este curso comprende el estudio de la participación del estrés oxidativo en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Su contenido incluye la naturaleza de los radicales libres, el mecanismo de acción de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos. La relación entre el estrés oxidativo y el deterioro cognitivo. La fisiopatología, genética, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Participación del estrés oxidativo en los mecanismos de daño en modelos experimentales de la enfermedad de Alzheimer.

**Tipo de Asignatura:** Este curso es de carácter optativo para los alumnos de Carrera Licenciatura en Bioquímica y Licenciatura en Biología Molecular. Forma parte del Área Temática Optativa dentro de la malla curricular. Posee un crédito horario total de 50 h y semanal de 10 h, distribuidos en 4 horas de Prácticos Aula, y 6 horas de clases teóricas y seminarios.

**Fundamentación del Curso:** El estrés oxidativo se origina cuando existe una producción incontrolada de radicales libres que interrumpe el equilibrio entre la producción de pro-oxidantes que se generan como resultado del metabolismo celular y los sistemas de defensa antioxidantes. El cerebro es particularmente vulnerable al estrés oxidativo ya que presenta una elevada tasa metabólica derivada de la glucosa, posee niveles muy bajos de defensas antioxidantes y contiene altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados, que son posible blanco de peroxidación lipídica. Se ha asociado al estrés oxidativo con la patogenia del envejecimiento cerebral, el deterioro cognitivo y algunas enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer. Particularmente, el objetivo de este curso es ampliar los conocimientos sobre el estrés oxidativo y su implicancia en el desarrollo del deterioro cognitivo y en la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

## Práctico de Aula N° 1

### Rol del estrés oxidativo en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer

#### Objetivos:

1. Comprender la relación entre el estrés oxidativo y la hipótesis de la cascada amiloidea.
2. Establecer la relación entre el péptido A $\beta$  y la hiperfosforilación de la proteína Tau
3. Entender la participación de la respuesta inflamatoria y los iones metálicos en la fisiopatología de la EA

#### Introducción:

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) manifiestan clínicamente disfunción cognitiva y pérdida de memoria. Las actuales hipótesis sobre la enfermedad de Alzheimer incluyen la hipótesis de la cascada amiloide, la hipótesis de la proteína tau, la hipótesis de la inflamación, la hipótesis de los iones metálicos y la hipótesis del estrés oxidativo, entre las cuales existe una conexión con el estrés oxidativo.

El estrés oxidativo es el resultado del desequilibrio entre prooxidantes y antioxidantes. El aumento del estrés oxidativo en el cerebro de los pacientes con EA está estrechamente relacionado con un desequilibrio de la homeostasis de los metales de transición (Fe y Cu) en el cerebro y el aumento de su combinación con el péptido A $\beta$  para formar especies reactivas, la activación y sobreexpresión de oxidasas relacionadas (enzimas NADPH; MAO-B) y la disfunción mitocondrial. Varias investigaciones in vitro e in vivo han demostrado que el propio péptido A $\beta$  puede promover el aumento de especies reactivas de oxígeno e inducir la aparición de estrés oxidativo.

#### Actividades

##### Guía de preguntas:

#### 1-El estrés oxidativo en la hipótesis de la cascada amiloide

- Explique de qué manera el péptido A $\beta$  induce a un aumento en las especies reactivas de oxígeno y la disfunción mitocondrial
- ¿El estrés oxidativo puede conducir a un aumento en la expresión cómo relaciona este evento con la fisiopatología de la EA?.
- ¿Puede el estrés oxidativo conducir a un aumento en la expresión de la proteína precursora amiloide? ¿Cómo relaciona este evento con la fisiopatología?

## GUIA DE TRABAJO PRACTICO DE AULA

- Cuándo las células de neuroblastoma humano fueron expuestas a condiciones pro-oxidantes, la expresión de  $\beta$ -secretasa y presenilina aumentó, ¿este evento favoreció la vía amiloidogénica o no-amiloidogénica?
- Investigue de qué manera el estrés oxidativo puede aumentar la actividad de  $\beta$ -secretasa

### 2-El estrés oxidativo en la hipótesis tau

- ¿Explique de qué manera el estrés oxidativo puede inducir la fosforilación de Tau?
- ¿Cuál es la relación entre el péptido  $A\beta$  y la proteína tau hiperfosforilada?
- Realice un esquema que relacione la participación del péptido  $A\beta$  en la hiperfosforilación de Tau

### 3-El estrés oxidativo en la hipótesis inflamatoria

- El péptido  $A\beta$  activa la microglia, ¿cuáles son las consecuencias y cómo lo relaciona con la fisiopatología de la EA?
- Mencione otros factores que pueden activar la microglia en un ambiente pro-oxidante
- Realice un esquema que relacione el péptido  $A\beta$  y la neuroinflamación

### 4-El estrés oxidativo en la hipótesis de los iones metálicos

- Explique cómo se relaciona el  $Zn^{2+}$  con la fisiopatología de la EA
- ¿Cuál es la relación entre  $Fe(II)$ ,  $Cu(II)$  y el estrés oxidativo presente en la EA?
- Realice un esquema que relacione el péptido  $A\beta$  y los iones metálicos en la patología de la EA

**Práctico de Aula N° 2**  
**Biomarcadores en la Enfermedad de Alzheimer**

**Objetivos:**

1. Describir las principales características de las diferentes clases de biomarcadores en la Enfermedad de Alzheimer.
2. Analizar las ventajas y limitaciones del empleo de los diferentes biomarcadores.
3. Conocer las nuevas tecnologías empleadas para optimizar el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer basada en marcadores biológicos.

**Introducción:**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa y la principal causa de demencia en el mundo, siendo el envejecimiento el principal factor de riesgo. Se estima que actualmente hay en todo el mundo 46,8 millones de personas con demencia y se prevé que esta cifra irá aumentando con el envejecimiento de la población mundial, alcanzando los 74,7 millones de personas. Clínicamente, la EA se caracteriza por el deterioro de la memoria y las funciones cognitivas.

Las características histológicas de la EA son las placas seniles, compuestas por depósitos del péptido beta amiloide ( $A\beta$ ) y por ovillos neurofibrilares, que son depósitos fibrilares de la proteína Tau hiperfosforilada (p-Tau). Otros eventos patológicos que parecen jugar un papel esencial en la enfermedad son la disfunción sináptica, la inflamación o la alteración vascular.

Los criterios diagnósticos de la EA suelen basarse en información clínica. No obstante, es necesario establecer una definición biológica de la EA basada en biomarcadores que reflejen la neuropatología subyacente. En un síndrome tan complejo como la EA, los biomarcadores serían de utilidad para el diagnóstico temprano, la estadificación de la enfermedad, el establecimiento de un pronóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento. Además, los biomarcadores ayudarían a comprender los mecanismos de la enfermedad y a desarrollar nuevas estrategias de tratamiento.

**Actividades:**

**Guía de preguntas:**

### **1-Biomarcadores en fluidos biológicos: el líquido cefalorraquídeo**

- ¿Por qué los biomarcadores determinados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tienen más utilidad que los biomarcadores en plasma?
- ¿Por qué los pacientes con Alzheimer muestran menores niveles de A $\beta$ 42 en el LCR que los sujetos sanos?
- Enuncie las limitaciones de emplear el LCR para el diagnóstico de la EA.
- Mencione los biomarcadores que se pueden determinar en el LCR, e indique cuál de ellos es específico de la EA.
- En relación a los nuevos biomarcadores, indique cuál de ellos está asociado a la degeneración de sinapsis

### **2-Biomarcadores en fluidos biológicos: la sangre**

- ¿Cuáles son las limitaciones que se presentan en la determinación de biomarcadores a nivel plasmático?
- ¿Cuáles son las ventajas en la medición de los biomarcadores en el plasma?
- Mencione los biomarcadores que se determinan a nivel plasmático
- Explique las razones por las cuales los niveles de A $\beta$  plasmático son variables
- ¿El biomarcador NFL (neurofilament light) es específico de la EA?

### **3-Biomarcadores de imagen**

- ¿En qué consiste la técnica PET amiloide y PET-tau?
- ¿Qué aspectos de la EA pueden evaluarse mediante PET-FDG?
- ¿Cuáles son los principales hallazgos obtenidos con la técnica de IRM estructural?

### **4- Perspectivas futuras: nuevos biomarcadores y fluidos**

- ¿Qué nuevos enfoques o tecnologías se están desarrollando para mejorar la determinación de estos marcadores y superar las limitaciones?
- ¿Los microRNA en sangre ha surgido como un prometedor biomarcador en que consiste?
- ¿Considerando el primer caso descrito de Alzheimer (Agusta D) que biomarcadores determinaría?

**Práctico de Aula N° 3**  
**Modelos Experimentales de la Enfermedad de Alzheimer**

**Objetivos:**

1. Comprender los modelos experimentales de la EA utilizados en la investigación biomédica y su importancia en el estudio de la enfermedad.
2. Describir las principales características de los diferentes tipos de modelos (transgénicos, inducidos, celulares, etc.) y sus aplicaciones en la investigación de la EA.
3. Analizar las ventajas y limitaciones de cada modelo experimental en el contexto de la investigación de la EA.
4. Evaluar el impacto de los modelos en el desarrollo de terapias y en la comprensión de los mecanismos patológicos subyacentes a la EA.
5. Desarrollar habilidades críticas para analizar la literatura científica y formular preguntas relevantes en el contexto de la investigación.

**Introducción**

La EA es la causa más común de demencia, afectando a millones de personas en todo el mundo. Caracterizada por la acumulación de placas de amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ) y ovillos neurofibrilares formados por proteína Tau hiperfosforilada, pérdida neuronal progresiva y deterioro cognitivo. Debido a la complejidad de la enfermedad y su largo curso de desarrollo, la investigación experimental es crucial para desentrañar los mecanismos moleculares y celulares subyacentes.

Diversos modelos experimentales han sido desarrollados para estudiar la EA, con el objetivo de replicar sus principales características patológicas y proporcionar plataformas para probar nuevas terapias. Estos modelos incluyen desde animales transgénicos modificados genéticamente hasta sistemas celulares avanzados. Sin embargo, cada modelo tiene sus limitaciones, y entenderlas es fundamental para interpretar correctamente los hallazgos experimentales.

**Actividades:**

**Guía de preguntas:**

**1-Modelos transgénicos de la EA:**

- ¿Por qué es necesario utilizar modelos experimentales para estudiar esta enfermedad?
- ¿Qué son los modelos transgénicos y cómo se generan?
- ¿Cuáles son las principales mutaciones genéticas asociadas a la EA que se introducen en los modelos transgénicos (APP, PS1, PS2, Tau)?

- ¿Qué tipo de patología desarrollan los ratones transgénicos APP/PS1 y 3xTg-AD?
- ¿Cuáles son las ventajas de usar modelos transgénicos en la investigación de la EA?
- ¿Qué limitaciones presentan estos modelos respecto a la neurodegeneración observada en humanos?

## **2- Modelos inducidos por toxicidad de A $\beta$ :**

- ¿En qué consisten los modelos inducidos por inyección de amiloide- $\beta$  en el cerebro?
- ¿Qué aspectos de la EA pueden reproducirse usando estos modelos?
- ¿Qué diferencias claves existen entre los modelos transgénicos y los modelos inducidos por A $\beta$  en términos de resultados patológicos?

## **3- Modelos basados en daño neurotóxico:**

- ¿Cómo se generan los modelos de daño neurotóxico en áreas cerebrales específicas?
- ¿Qué similitudes y diferencias presentan estos modelos respecto a la EA esporádica?
- ¿Qué ventajas ofrecen estos modelos para estudiar los mecanismos de daño neuronal?

## **4- Conclusiones y futuro de los modelos experimentales:**

- ¿Qué nuevos enfoques o tecnologías se están desarrollando para mejorar los modelos experimentales de la EA?
- ¿Cuáles son los principales desafíos a superar en la creación de modelos experimentales que representen mejor la EA humana?
- ¿Cómo pueden los avances en modelos experimentales acelerar el desarrollo de nuevas terapias?

**Práctico de Aula N° 4**  
**Exposición de Seminarios**

**Objetivos:**

1. Interpretar trabajos científicos relacionados con el estrés oxidativo y la patología de la EA
2. Exponer los aspectos más relevantes del trabajo de investigación

**RECOMENDACIÓN PARA LA PREPARACIÓN DE SEMINARIOS**

- Cada seminario se preparará en grupos de 2 o 3 estudiantes.
- Tiempo de exposición oral: 20 min.
- Tiempo de debate tras la exposición: 5 min.
- Secciones de la presentación:

-Título del trabajo, autores, datos de filiación, revista y año de publicación

-Introducción, Objetivos y/o hipótesis.

-Materiales y métodos.

-Resultados.

-Conclusiones.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Ashe K, Zahs K, (2010). Probing the biology of Alzheimer's disease in mice. *Neuron*, 66(5), 631–645.
- Busche M, Hyman B, (2020). Synergy between amyloid- $\beta$  and tau in Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience*, 23(10), 1183–1193.
- Eisele Y, Duyckaerts c, (2016). Propagation of A $\beta$  pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathologica*, 131(1), 5–25.
- Gerakis Y, Hetz C, (2018). Emerging roles of ER stress in the etiology and pathogenesis of Alzheimer's disease. *FEBS Journal*, 285(6), 995–1011.
- Gotz J, Bodea , Goedert M, (2018). Rodent models for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(10), 583–598.
- Jack C, Wiste H, Weigand S, Therneau T, Lowe V, Knopman DS, (2017) Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia* 13:205–16.
- Jankowsky J, Zheng H, (2017). Practical considerations for choosing a mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 12, 89.
- LaFerla F, Oddo S, (2007). Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(7), 499–509.
- Nabers A, Perna L, Lange J, Mons U, Schartner J, Gldenhaupt J, (2018). Amyloid blood biomarker detects Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*10:e8763.
- Oddo S, Caccamo A, Shepherd J, Murphy M, Golde T, Kaye R., LaFerla F, (2003). Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron*, 39(3), 409–421.
- Selkoe D, Hardy J, (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, 8(6), 595–608.