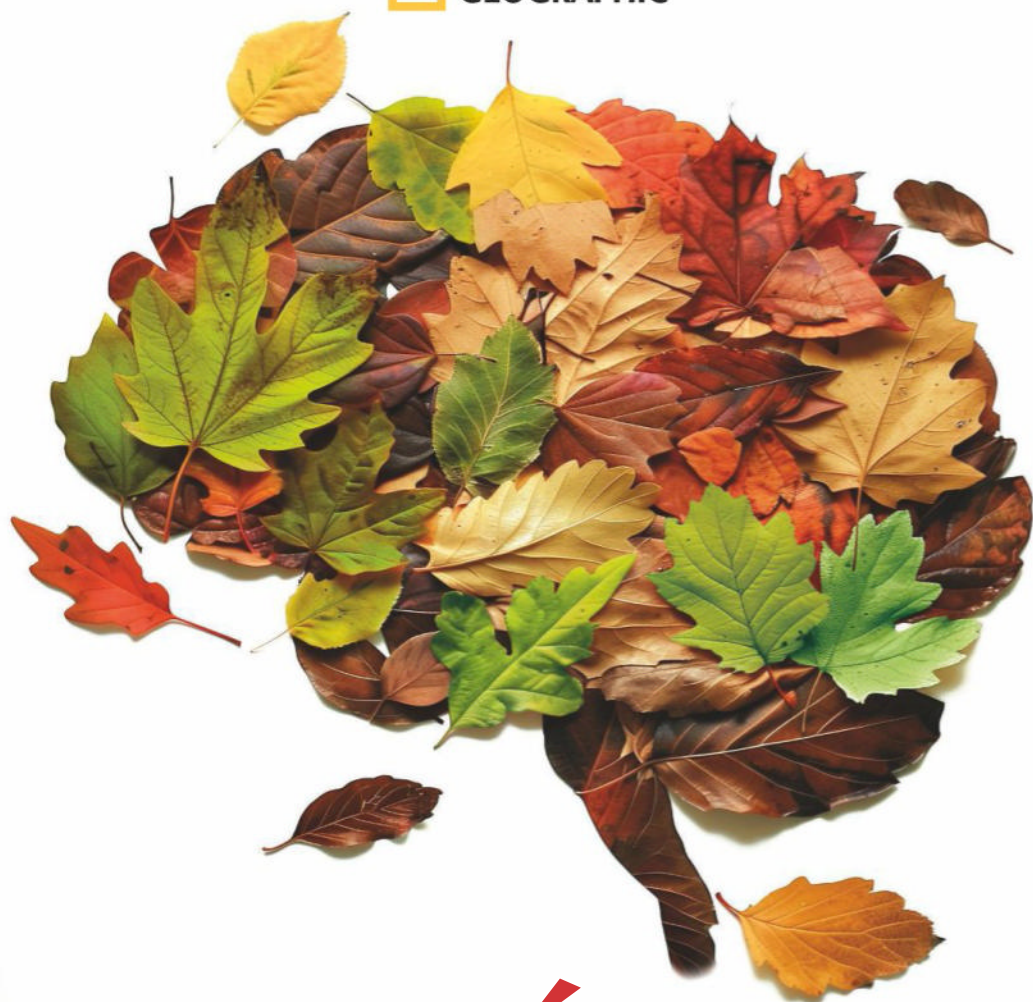


SECRETOS DEL **CEREBRO**



ALZHÉIMER

LOS AVANCES DE LA CIENCIA CONTRA
LA ENFERMEDAD DEL OLVIDO

EL FUTURO DEL ALZHEÍMER



EL FUTURO DEL ALZHEIMER

Vencer el olvido

SUMARIO

01	Un siglo de alzhéimer	9
02	Tipos de alzhéimer	29
03	Factores de riesgo en el alzhéimer esporádico	49
04	Avances recientes en investigación	69
05	Tratamientos y nuevas estrategias terapéuticas	89
06	Una mirada al futuro	105

01

UN SIGLO DE ALZHÉIMER

El alzhéimer es hoy la demencia senil más prevalente. Dado que el envejecimiento de la población va en aumento, el principal reto científico se centra en desentrañar los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad con el objetivo de desarrollar estrategias que la prevengan, la curen o la retrasen, para lo que ya existen datos preliminares prometedores.

Aunque hace algo más de un siglo desde que el psiquiatra alemán Alois Alzheimer describió la enfermedad que luego llevaría su nombre, la mayor parte de lo que sabemos hoy en día acerca de su etiopatogenia (es decir, de su origen y mecanismos) se ha descubierto en los últimos veinticinco años. La enfermedad de Alzheimer (EA), que permaneció la mayor parte del siglo XX en la oscuridad de los textos académicos y los tratados médicos, ha pasado en las últimas décadas a convertirse en un problema de enormes proporciones médicas y sociales.

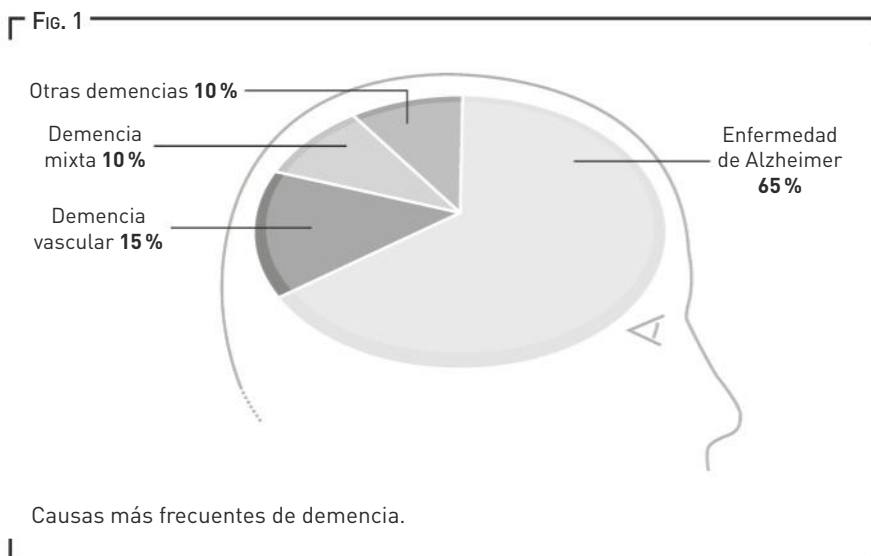
Hoy en día la mayoría de nosotros tiene un familiar más o menos cercano (o conoce a alguien) que padece o ha padecido esta enfermedad y, desde luego, casi todo el mundo al menos ha oído hablar de ella. La sustancial mejora de los métodos de diagnóstico y el progresivo envejecimiento de la población, con el consiguiente aumento del número de personas mayores, en edad de riesgo, han hecho que esta patología esté cada vez más presente en nuestras vidas.

Se define como demencia la pérdida de capacidad intelectual que impide llevar a cabo las actividades sociales y ocupacionales de

la vida diaria. Se trata de un síndrome, generalmente de naturaleza crónica o progresiva, caracterizado por el deterioro de la función cognitiva (es decir, la capacidad para procesar el pensamiento) más allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal. La demencia afecta a la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio. El deterioro de la función cognitiva suele ir acompañado, y en ocasiones precedido, por el deterioro del control emocional, el comportamiento social o la motivación.

La demencia puede estar causada por diversas enfermedades y lesiones que afectan al cerebro. Las formas más prevalentes son el alzhéimer, la más común con diferencia ya que representa aproximadamente dos tercios de los casos, y la demencia vascular (alrededor del 15%). Otros tipos de demencias menos frecuentes son, por ejemplo, la demencia por cuerpos de Lewy (agregados anormales de proteínas en el interior de las células nerviosas), la demencia frontotemporal (degeneración del lóbulo frontal del cerebro) y la demencia asociada a las enfermedades de Parkinson o de Huntington, al ictus, a los traumatismos craneoencefálicos y a algunos tumores cerebrales, que en su totalidad constituyen aproximadamente el 10% de las demencias observadas en personas mayores. Los límites entre las distintas formas de demencia son a menudo difusos y frecuentemente coexisten formas mixtas de demencia, que pueden llegar a ser hasta un 10% de los casos (fig. 1).

El alzhéimer y otros tipos de demencia constituyen una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores de sesenta y cinco años en todo el mundo. Pueden resultar abrumadoras no solo para quienes las padecen, sino también para sus cuidadores y familiares. Además, a menudo hay una falta de concienciación y comprensión sobre estas patologías, lo que puede dar origen a una estigmatización de los pacientes y suponer un obstáculo para que las personas acudan a los oportunos servi-



cios de diagnóstico y asistencia sanitaria. Por otra parte, la demencia puede tener un fuerte impacto en los cuidadores, la familia y la sociedad y acarrear importantes consecuencias de carácter físico, psicológico, social y económico.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

A comienzos del siglo XX, la vida media de un ser humano estaba muy por debajo de los sesenta y cinco años (cuarenta-cinco años en los países más desarrollados) y aunque existían enfermedades mentales y problemas de demencia, no se conocían sus causas. En aquella época, el número de pacientes con enfermedades mentales estaba creciendo en Alemania y otros países. Las enfermedades de transmisión sexual eran generalizadas y el número de pacientes con complicaciones neuropsiquiátricas de parálisis progresiva iba en aumento. A finales del siglo XIX ya se había comenzado a desvelar

algunos de los secretos del sistema nervioso central, en gran parte por el desarrollo de la histología y la neuropatología. En 1906 se otorgó el premio Nobel de Medicina conjuntamente a Camilo Golgi, que

El jardín de la neurología brinda al investigador espectáculos cautivadores y emociones artísticas incomparables.

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

desarrolló el método de la *reazione nera* (reacción negra, conocido como método de Golgi) –una de las principales técnicas de tinción histológica del sistema nervioso–, y a Santiago Ramón y Cajal, que describió la neurona como unidad funcional básica del sistema nervioso, entre otras muchas contribuciones al estudio del cerebro.

Alemania era uno de los países más desarrollados en la investigación biomédica. En el Hospital Psiquiátrico de Fráncfort, donde trabajaba el psiquiatra alemán Alois Alzheimer, se investigaban causas de demencia distintas a la que entonces era una de las más prevalentes, la parálisis general progresiva. La relación entre esta enfermedad y la sífilis era aún muy controvertida en esa época, pero pocos años después se observó un tipo de demencia (llamada luego neurosífilis) que tenía un origen infeccioso y estaba provocado por una bacteria espiroqueta denominada *Treponema pallidum*.

La amistad de Alzheimer con el neuropatólogo Franz Nissl, que había desarrollado una técnica histológica para observar el tejido cerebral al microscopio (conocida como tinción de Nissl, todavía utilizada hoy), le ayudó a desarrollar una importante actividad investigadora en el estudio histológico del cerebro en paralelo a su intensa carrera como psiquiatra clínico. Alzheimer «quería ayudar a la psiquiatría con el microscopio» y Nissl lo puso en contacto con el eminente psiquiatra Emil Kraepelin, quien finalmente lo incorporó en 1902 a su laboratorio del Hospital de Heidelberg como adjunto de investigación para estudiar las causas de demencia en edades más avanzadas.

Kraepelin, uno de los psiquiatras más destacados e influyentes de la época y para muchos el padre de la psiquiatría científica moderna, había descrito lo que hoy conocemos como esquizofrenia como un tipo de demencia precoz, pero se conocía poco acerca de la demencia senil. Alois Alzheimer fue jefe del laboratorio de histopatología hasta 1912, año en que consiguió una cátedra de Psiquiatría en la Universidad de Breslavia. Moriría en diciembre de 1915 a la edad de cincuenta y un años de un ataque al corazón como consecuencia de unas fiebres reumáticas de origen infeccioso.

Gracias al desarrollo de los antibióticos, prácticamente ha desaparecido la neurosífilis y ha aumentado considerablemente nuestra esperanza de vida (que en los países más desarrollados se encuentra en alrededor de los ochenta años). Sin embargo, las demencias seniles y el alzhéimer son cada vez más prevalentes en nuestra sociedad y constituyen un problema de enormes dimensiones médicas y sociales, además de uno de los grandes retos científicos de nuestros días.

Los casos de Auguste D. y Johann F.

Durante su estancia en el Hospital Psiquiátrico de Fráncfort, Alois Alzheimer se había interesado por el caso de una mujer de cincuenta y un años que presentaba un cuadro paranoide, documentando con precisión la sintomatología y el curso de la enfermedad. En noviembre de 1901, Alzheimer realizó su primer examen a Auguste D. (así se llamaba la mujer), que había llegado al hospital de la mano de su marido. En palabras del propio Alzheimer, «el primer síntoma destacable de la enfermedad de esta mujer de cincuenta y un años era la desconfianza hacia su esposo. Pronto, se hizo evidente un deterioro de la memoria rápidamente creciente. Ya no podía orientarse en su propia vivienda, acarreaba objetos aquí y allá y los escondía, y a veces, creyendo que la gente quería asesinarla, comenzaba a gritar en voz alta». Estos síntomas coincidían con la definición de

lo que entonces se llamaba demencia, pero ella era muy joven para mostrarlos, por lo que le diagnosticó una «demencia presenil».

Auguste D. permaneció ingresada, su estado se fue deteriorando de manera progresiva y finalmente falleció el 8 de abril de 1906. Como Alzheimer ya se había trasladado a Múnich, Emil Sioli, que había sido su jefe en Fráncfort y conocía su interés por el caso, le informó del fallecimiento y obtuvieron el permiso de su familia para realizar una autopsia y enviar material de su cerebro para que fuera analizado por aquel. Cuando Alzheimer lo examinó, observó una atrofia extensa, especialmente en la corteza, la delgada capa exterior de materia gris que está involucrada en la memoria, el lenguaje, el juicio y el pensamiento en general.

Alzheimer tomó muestras de finas láminas de este tejido cerebral, las tiñó con sales de plata (el método de tinción desarrollado por su amigo y colega Nissl) y las examinó bajo el microscopio. Observó, dentro y entre las células nerviosas, dos tipos de depósitos anormales no descritos anteriormente (más tarde conocidos como placas seniles y ovillos neurofibrilares), así como una gran degeneración neuronal. Presentó sus resultados a Kraepelin y los demás colegas en Múnich y les convenció de que esta combinación de sintomatología clínica, curso de la enfermedad y hallazgos histológicos no se había descrito con anterioridad.

Después de que Kraepelin le animara a comunicar sus resultados cuanto antes, Alois Alzheimer presentó su trabajo «Sobre una peculiar enfermedad grave de la corteza cerebral» el 4 de noviembre de 1906 en la 37.^a Reunión de Psiquiatras del Sudoeste de Alemania en Tubinga. Allí describió el caso de Auguste D. a la que él había seguido desde su ingreso por paranoia, progresivos trastornos del sueño y de la memoria, agresividad y confusión, hasta su muerte cinco años más tarde. Su informe de la histología cerebral describía placas distintivas y ovillos neurofibrilares. La comunicación fue recibida con escaso interés por la audiencia a pesar de un entusiasta apoyo de Kraepelin, que no estuvo presente en la presentación.

> LA EXTRAÑA ENFERMEDAD DE AUGUSTE D.

Cuando un día de finales de noviembre de 1901 el doctor Alois Alzheimer llegó a su consulta del Hospital de Fráncfort para examinar a su nueva paciente, Auguste Deter, de cincuenta y un años, estaba sentada en la cama con una expresión de impotencia. Alzheimer le preguntó:

- ¿Cuál es su nombre?
- Auguste, respondió la mujer.
- ¿Apellido?
- Auguste.
- ¿Cómo se llama su esposo?

La mujer parecía confundida y a continuación respondió:

- Auguste.... creo.
- ¿Su esposo?
- Oh, mi esposo.
- ¿Está usted casada?
- Con Auguste.

En aquella época, los médicos no tenían un término para describir la situación de la paciente. Sus síntomas eran muy parecidos a los observados en la senilidad que afectaba a las personas muy mayores. En ese momento, se creía que el cerebro se desgastaba con el tiempo tanto como las articulaciones, dejando a las personas mayores olvidadizas y confundidas. Sin embargo, si esto era cierto, ¿cómo era posible que una mujer de mediana edad sufriera de «vejez»? Alzheimer estaba realmente fascinado.



— Auguste Deter (izquierda) fue la primera paciente diagnosticada por Alois Alzheimer (derecha) con la enfermedad que lleva su nombre. Debajo, una muestra de ovillos neurofibrilares en las células nerviosas del cerebro.

Aunque decepcionado por la indiferente acogida de su trabajo, Alzheimer continuó investigando y publicó tres casos más en 1909 y una variante de «solo placas» en 1911. Este último caso de

Se trata de un
proceso de
enfermedad peculiar
y severo de la corteza
cerebral.

ALOIS ALZHEIMER

un paciente llamado Johann F. era especialmente interesante, porque sus síntomas, incluidos los principales problemas de memoria, lenguaje, movimiento y otros déficits, aparecieron cuando solo tenía cincuenta y cuatro años. Curiosamente, mientras que la autopsia del cerebro de Auguste D. ha-

bía mostrado dos tipos de depósitos, uno fuera de las células nerviosas (en la terminología moderna, «placas seniles o amiloides») y el otro dentro de ellas («ovillos neurofibrilares»), la autopsia del cerebro de Johann F. reveló que solo tenía depósitos externos. Esta observación se confirmó cuando a mediados de la década de 1990 un equipo de investigación encontró el historial clínico y algunas secciones intactas del tejido cerebral de Johann F. en los archivos del Instituto de Neuropatología de la Universidad de Múnich, lo que permitió analizarlo con técnicas neurohistoquímicas modernas. Es interesante que el caso de Johann F. corresponde a un tipo de demencia similar, pero diferente a lo que hoy se conoce como enfermedad de Alzheimer, que requiere necesariamente la presencia en el cerebro de los dos tipos de estructuras anormales: las placas seniles y los ovillos neurofibrilares.

Dado que para describir una nueva enfermedad se necesitaban al menos los casos de dos pacientes, se incluyó a este último. Poco tiempo después, su mentor Kraepelin propuso por primera vez el nombre de «enfermedad de Alzheimer» en la 8.^a edición de su libro de texto *Manual de Psiquiatría* publicada en 1910 y en la que incorporó una descripción del caso de Auguste D. En los años siguientes, se fueron conociendo cada vez más casos como los de Auguste D. y Johann F. asociados con el nombre de Alzheimer. Así, casi inme-

diatamente después de que se descubrieron dos de los principales signos físicos del alzhéimer, los científicos comenzaron a observar casos menos típicos que revelaron cuán complejo es en realidad este fenómeno.

En los siguientes cincuenta años desde la descripción original de la enfermedad de Alzheimer en 1906 se produjeron pocas novedades y avances, excepto la mejora de los análisis neuropatológicos de las autopsias realizadas a algunos pacientes para identificar la patología. Más tarde, coincidiendo con el desarrollo de la biología molecular, ha ido aumentando exponencialmente el conocimiento de la enfermedad (que no su cura) y en los últimos cuarenta años se ha descrito la composición molecular de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Hoy sabemos que las primeras están compuestas por un péptido (fragmento de una proteína) conocido como péptido amiloide, mientras que los ovillos están formados por una proteína del citoesqueleto o armazón celular conocida como «tau». El péptido amiloide puede encontrarse no solo en el cerebro sino también en otros órganos o tejidos, prácticamente en todas las células del cuerpo humano, mientras la proteína tau es fundamentalmente neuronal.

Los avances en el conocimiento de esta enfermedad durante las últimas décadas se han debido en gran parte al aumento exponencial del número de pacientes, provocado por el incremento de la esperanza de vida y el consiguiente envejecimiento de la población.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Esta enfermedad afecta a cada persona de manera diferente, dependiendo de sus efectos y de la personalidad del sujeto antes de empezar a padecerla. Los signos y los síntomas en la fase inicial a menudo pasan desapercibidos, ya que el inicio es paulatino y el

proceso permanece silencioso durante un largo período de tiempo. Los más comunes en las primeras etapas de la enfermedad consisten generalmente en tendencia al olvido, pérdida de la noción del tiempo o desorientación espacial, incluso en lugares conocidos.

A medida que la demencia evoluciona, los síntomas se vuelven más evidentes y limitantes. En esta etapa, las personas afectadas empiezan a olvidar acontecimientos recientes, así como nombres de personas; se encuentran desubicadas en su propio hogar; pierden fluidez en el lenguaje y tienen cada vez más dificultades para comunicarse; empiezan a necesitar ayuda constante para realizar actividades cotidianas, así como con el aseo y cuidado personal; sufren cambios de comportamiento, por ejemplo, dan vueltas por la casa o repiten las mismas preguntas.

En las fases más avanzadas de la enfermedad, la incapacidad es ya profunda y el paciente no se puede valer por sí solo, dando lugar a una dependencia e inactividad casi totales. Las alteraciones de la memoria son graves y los síntomas físicos se hacen más evidentes: una creciente desubicación en el tiempo y en el espacio; dificultades para reconocer a familiares y amigos; pérdida del habla; dependencia cada vez mayor para el cuidado personal; dificultades para caminar; y alteraciones del comportamiento que pueden recrudecerse y desembocar, incluso, en comportamientos agresivos. Asimismo, aumenta la rigidez muscular, de manera que el paciente se va quedando progresivamente recluido en una silla de ruedas y después en la cama.

Los síntomas aparecen de forma lenta y sutil, de manera que al principio resultan difíciles de diferenciar de los trastornos mentales propios del envejecimiento. Sin embargo, cuando estos trastornos, principalmente de memoria, aumentan de forma progresiva y/o comienzan a aparecer defectos sutiles en otras capacidades mentales como el lenguaje, la orientación temporal o el razonamiento, es el momento de consultar con el médico especialista para que establezca el diagnóstico correcto y, en su caso, determine las

pautas de tratamiento a seguir. El curso general de la enfermedad es lento y variable en función de múltiples factores, incluyendo el estado general de salud del paciente, su personalidad, su situación social y, sobre todo, los cuidados a los que es sometido. Aunque la enfermedad tiende a seguir un patrón general común, afecta a cada paciente de manera diferente. Puede durar generalmente entre tres y veinte años, dependiendo de la edad y otras condiciones de salud, pero el promedio de duración se estima en aproximadamente ocho o diez años desde el momento del diagnóstico. Hoy el alzhéimer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre las personas mayores en todo el mundo.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Los criterios para diagnosticar el alzhéimer utilizados desde mediados de la década de 1980 se han basado principalmente en el juicio clínico del médico sobre la causa de los síntomas, teniendo en cuenta los informes del propio afectado, los miembros de la familia y los amigos cercanos, así como la evaluación neuropsicológica y la evaluación neurológica general.

La evaluación neuropsicológica es el procedimiento que permite explorar de manera holística los diferentes dominios cognitivos: atención, memoria, gnosis (capacidad del cerebro para reconocer información previamente aprendida como pueden ser objetos, personas o lugares a través de los sentidos), lenguaje, praxias (actividades motoras adquiridas) y funciones ejecutivas (conjunto de capacidades cognitivas necesarias que nos permiten establecer, mantener, supervisar, corregir y alcanzar un plan de acción dirigido a un objetivo), afectivas y conductuales de un individuo, así como su nivel de autonomía en la vida cotidiana. Para ello, el neuropsicólogo puede emplear distintos instrumentos de evaluación, entre los que se incluyen la entrevista clínica, la observación con-

ductual, los test cognitivos y diferentes cuestionarios que permiten recabar información tanto del propio afectado como de un informador fiable. Como ya se ha indicado, uno de los primeros síntomas del alzhéimer es la pérdida de memoria episódica a corto plazo relacionada con experiencias personales que han ocurrido en un lugar determinado y un momento concreto.

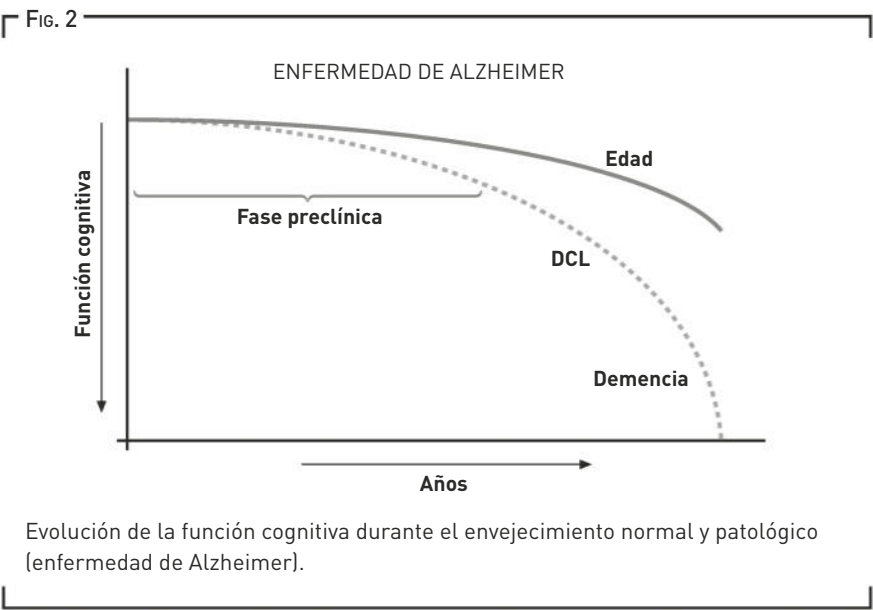
La evaluación neurológica general estandarizada generalmente incluye el estudio de los pares craneales (un grupo de doce pares de nervios que salen del cerebro hacia áreas periféricas y tienen funciones sensoriales y motoras), el balance muscular, la coordinación, el sistema extrapiramidal, la marcha, los reflejos osteotendinosos, los reflejos de liberación de línea media, etc. Se suele prestar especial atención a los siguientes parámetros: alteraciones de la marcha, escritura manual y actividades instrumentales de la vida diaria.

El diagnóstico del alzhéimer es complejo y en gran medida está basado inicialmente en descartar cuanto antes otras afecciones que podrían estar causando o contribuyendo al progreso de los síntomas, como signos de accidentes cerebrovasculares pasados, depresión y otros tipos de demencias. Esto es importante especialmente si se considera que hablamos de una población que con frecuencia presenta otras patologías, relacionadas o no con la edad, y además está sujeta en muchas ocasiones a varios tratamientos farmacológicos simultáneos.

Desde 2011, estos criterios diagnósticos han sido revisados por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer de Estados Unidos para actualizarlos e incorporar el uso de biomarcadores. Un biomarcador es un factor biológico que puede medirse para indicar la presencia o ausencia de una enfermedad o el riesgo de desarrollarla. Por ejemplo, el nivel de glucosa en sangre es un biomarcador de diabetes, y el nivel de colesterol es un biomarcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. Entre los factores que se estudian como posibles biomarcadores del alzhéimer se encuentran los niveles del péptido beta-amiloide en

el cerebro detectados con la tomografía por emisión de positrones (PET) y los niveles de ciertas proteínas en el líquido cefalorraquídeo (por ejemplo, de péptido amiloide y tau en el líquido cefalorraquídeo). Lo ideal para pacientes, médicos y científicos sería hallar una prueba simple y económica, como un análisis de sangre, para diagnosticar el alzhéimer. Se están realizando investigaciones para desarrollar este tipo de test, pero hasta la fecha ninguno ha demostrado la precisión y la fiabilidad necesarias para diagnosticar la enfermedad.

Las directrices diagnósticas revisadas identifican dos etapas de la enfermedad de Alzheimer: el deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia, debidos a esta patología (fig. 2). Así, las personas con DCL debido a la enfermedad de Alzheimer muestran un deterioro cognitivo mayor de lo esperado para su edad y nivel de educación, pero esta disminución no interfiere significativamente con las actividades cotidianas. Hay que tener en cuenta que aproximadamen-



te entre el 15 y el 20% de las personas mayores de sesenta y cinco años presentan DCL. La demencia debida a la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por unos síntomas evidentes de alteraciones de la memoria, el pensamiento y la conducta que afectan la capacidad del individuo para desarrollar las actividades de la vida diaria.

Por otro lado, las directrices revisadas plantean, solo con fines de investigación, la existencia de una fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer que se desarrolla antes de que aparezcan síntomas como la pérdida de memoria. En esta fase, los individuos pueden presentar cambios medibles (biomarcadores) en el cerebro, el líquido cefalorraquídeo y/o la sangre que constituyen los primeros signos de la enfermedad, pero aún no han desarrollado síntomas perceptibles, como por ejemplo pérdida de memoria. Esta etapa preclínica o presintomática muestra que los cambios cerebrales relacionados con la enfermedad de Alzheimer pueden comenzar veinte años o más antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos detectables. En la actualidad, los investigadores continúan explorando de manera muy activa esta etapa de la enfermedad.

En conclusión, las investigaciones de los últimos años han permitido diagnosticar el alzhéimer con mayor precisión y en etapas cada vez más precoces, algo fundamental para la toma de decisiones médicas y personales. No obstante, el diagnóstico definitivo con una certeza absoluta solo se consigue todavía hoy a través del análisis neuropatológico del cerebro *post mortem* tras autopsia para determinar la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares.

DIAGNÓSTICO NEUROPATOLÓGICO

La neuropatología de las enfermedades neurodegenerativas en general y del alzhéimer en particular es una disciplina en continuo avance y constituye una pieza fundamental para contrastar los cri-

terios clínicos de diagnóstico y el rendimiento de cualquier prueba diagnóstica con el pronóstico definitivo de la enfermedad. En el ámbito de la investigación su labor va más allá, ya que proporciona información imprescindible acerca de los componentes moleculares de las lesiones características, los mecanismos patogénicos y los potenciales biomarcadores.

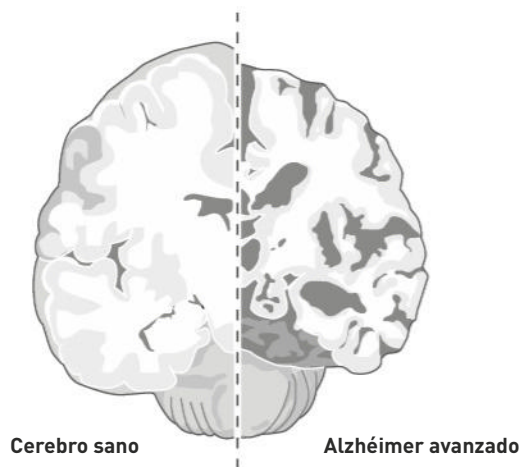
Desde el punto de vista técnico, el panorama neuropatológico de las demencias ha cambiado radicalmente en los últimos años con la incorporación de nuevos anticuerpos para inmunotinción y nuevas técnicas moleculares para el diagnóstico neuropatológico. Además, la definición de criterios diagnósticos a partir de series amplias de cerebros (en biobancos o bancos de tejidos) ha permitido abordar el problema de la patología combinada y mixta, específicamente en relación con el alzhéimer. La revisión de los propios criterios diagnósticos y las técnicas moleculares están convirtiendo el diagnóstico histológico en un elemento fundamental en el proceso de clasificación de las demencias, definitivo o casi definitivo en algunos casos, pero parcial o probabilista en muchos otros. Como se demuestra reiteradamente en sesiones clinicopatológicas, posibles en la mayoría de los casos gracias a la donación del tejido cerebral, la clasificación definitiva de un caso requiere la integración de toda la información clínica, neurorradiológica, neuropatológica y molecular disponible.

Algunos cambios neuropatológicos característicos del alzhéimer como los ovillos neurofibrilares y las placas seniles (ya descritos por Alois Alzheimer hace algo más de un siglo) se consideran esenciales para el diagnóstico neuropatológico de la enfermedad. Los ovillos neurofibrilares se pueden visualizar con una variedad de tinciones histoquímicas o con inmunohistoquímica dirigida contra epítomos de la proteína tau o fosfo-tau. Generalmente se observan en regiones límbicas al comienzo de la enfermedad pero, dependiendo de la etapa de esta, también aparecen en otras regiones del cerebro, incluida la corteza asociativa y algunos núcleos subcorticales. La clasificación

por estadios descrita por el matrimonio alemán de neuroanatomistas Eva Braak y Heiko Braak propone seis estadios, que pueden reducirse a cuatro con una fiabilidad interevaluadora mejorada: sin ovillos; estadio I/II, con ovillos predominantemente en la corteza entorrinal y áreas estrechamente relacionadas; estadios III/IV, con ovillos más abundantes en el hipocampo y la amígdala mientras se extienden ligeramente en la corteza asociativa; y los estadios V/VI, con ovillos ampliamente distribuidos a lo largo de la neocorteza y finalmente afectando áreas motoras y sensoriales primarias. Las neuritas distróficas y los hilos de neuropilo, lesiones frecuentemente asociadas con los ovillos neurofibrilares, probablemente representan dendritas y axones de neuronas que contienen ovillos que podrían usarse para detectar enfermedades adicionales, pero no son parte de la clasificación de patología neurofibrilar.

Por otra parte, las placas seniles son depósitos extracelulares del péptido amiloide (también llamado péptido A β), pero su nomenclatura y características morfológicas son complejas. El neuropatólogo alemán y discípulo de Braak, Dietmar Thal desarrolló a su vez una clasificación que utiliza cinco estadios (de A0 a A4) para reflejar la cantidad de péptido depositado y la región cerebral en la que aparece. Los depósitos de A β pueden estar en el centro de un grupo de neuritas distróficas que frecuentemente (pero no siempre) presentan también inmunorreactividad para tau y se denominan placas neuríticas. Los depósitos de A β son morfológicamente diversos y también incluyen estructuras no neuríticas llamadas placas difusas, placas con núcleo, lagos de amiloide y bandas subpiales. La situación se complica aún más debido a que diferentes tipos de placas tienden a desarrollarse en distintas regiones cerebrales, y aunque todas las causas genéticas del alzhéimer tienen depósitos de A β , invariablemente no presentan abundantes placas neuríticas. Además, los péptidos A β son moléculas con longitud variable y su estado de agregación abarca desde pequeños oligómeros y protofibrillas hasta fibrillas.

Fig. 3



Comparación entre un cerebro sano y otro de un enfermo de alzhéimer.

Otra característica observable en la autopsia de un paciente de alzhéimer es la muerte neuronal que suele dar lugar a una disminución del volumen y el peso de su cerebro (fig. 3). El alzhéimer produce la muerte de células nerviosas y la pérdida de tejido en todo el cerebro. Con el tiempo, el tamaño de este se reduce de manera drástica, afectando a casi todas sus funciones. En una persona sana, el cerebro comienza a disminuir lentamente hacia los cuarenta y cinco-cincuenta años de edad. La reducción del volumen cerebral no es la misma en todas las áreas. Sin embargo, el cerebro de un paciente con alzhéimer avanzado muestra una pérdida significativa de masa debido a que la corteza se va encogiendo por la pérdida de neuronas, dañando las áreas involucradas en el pensamiento, la planificación y la memoria. La contracción es especialmente importante en el hipocampo, que desempeña un papel clave en la formación de nuevos recuerdos. Los ventrículos (espacios dentro del cerebro llenos de líquido) se hacen a su vez

más grandes. Mientras que el cerebro sano de una persona de sesenta y cinco años pesa entre 1 300 y 1 400 g, el de un paciente de alzhéimer puede reducirse hasta 1 000 g, o incluso algo menos, en los estadios más avanzados.

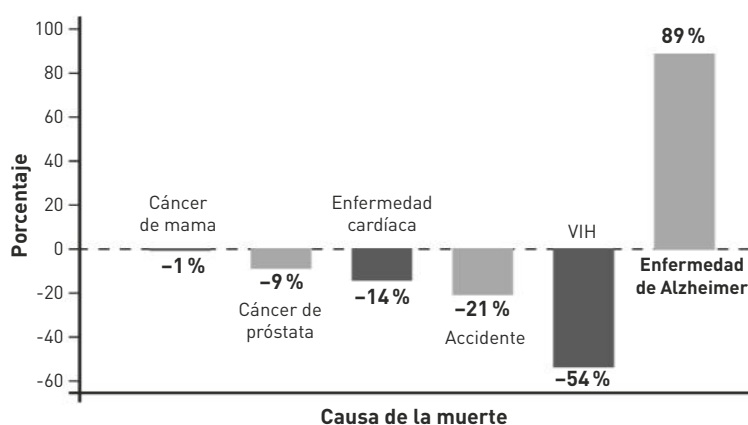
En el transcurso de este proceso de muerte neuronal, también hay un cambio en otras células no neuronales presentes en el cerebro, las células de glía, entre las que destacan dos tipos: microglía y astrocitos, cuyas características pueden cambiar (pueden activarse secretando diferentes componentes y modificando su morfología) durante el desarrollo de la enfermedad. La secreción de alguno de estos componentes gliales (citoquinas) puede producir procesos inflamatorios, tóxicos, que pueden facilitar la neurodegeneración observada en las autopsias de los pacientes. Por ello, en el alzhéimer no solo es importante realizar un análisis neuronal sino también un análisis de las células de glía, fundamentalmente de las células de microglía y de astrocitos.

CAMBIOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DURANTE EL ENVEJECIMIENTO

En la vida de un ser humano existen diferentes etapas. Todo empieza con una sola célula, el cigoto, que, tras diferentes tipos de divisiones celulares, prolifera para dar origen a las 10^{13} - 10^{14} células que tiene un organismo humano adulto. Así, después de un proceso de proliferación y diferenciación celular, se llega a la estructura final del organismo, pero muchas células como las de la piel, el intestino, los huesos u otros tejidos y órganos periféricos se van recambiando en el individuo adulto por eliminación de células viejas y su sustitución por nuevas células. Cuando este recambio no se produce, las células comienzan a envejecer y se convierten en senescentes, y cuando el número de células senescentes en un tejido es considerable, es el propio tejido el que envejece.

> UNA EPIDEMIA SILENCIOSA

El incremento de la esperanza de vida y el período de jubilación está aumentando y las personas mayores esperan ser capaces de llevar vidas activas, saludables y fructíferas durante el mayor tiempo posible. Sin embargo, la edad avanzada es también uno de los mayores factores de riesgo para algunas de las patologías más prevalentes tales como el cáncer, los trastornos cardiovasculares o las enfermedades neurodegenerativas, pero mientras el número de casos de las dos primeras tiende a estabilizarse, el número de pacientes con alzhéimer sigue creciendo exponencialmente debido al envejecimiento de la población. De hecho, en Estados Unidos el alzhéimer es la sexta causa principal de muerte, por encima del cáncer de mama y de próstata juntos. Es, además, la única de las diez primeras causas de muerte que aún no se puede curar o prevenir. Aunque las muertes por otras causas han disminuido de manera significativa en los últimos años, las muertes por alzhéimer han aumentado un 89 % en el período 2000-2014. Así pues, el alzhéimer constituye uno de los mayores retos sociosanitarios para los sistemas de salud, y las tendencias demográficas lo convierten en la epidemia del siglo XXI.



— Evolución de las causas de muerte (todas las edades) entre 2000 y 2014.

En el sistema nervioso también se producen cambios a lo largo de la vida. Hasta la tercera semana de gestación no existe un primordio, de lo que conocemos como neurogénesis. La formación del cerebro por capas se inicia en la semana 14 de gestación, la barrera hematoencefálica se forma a partir de la semana 24 y algunas estructuras relacionadas con el alzhéimer, como el giro dentado, terminan de madurar alrededor de los cuatro años de edad. En la pubertad, con los cambios hormonales, se comienza a reducir el número de sinapsis. También se producen cambios en la menopausia que pueden influir con el desarrollo de procesos neurodegenerativos, aunque también ocurren durante el envejecimiento normal no patológico.

En este sentido, algunas hipótesis sugieren que la neurodegeneración observada en algunas demencias es una aceleración de un proceso que podría afectar a toda la población si viviera suficiente tiempo. Sin embargo, no existe ninguna prueba que pueda confirmar esto. Lo que sí existen son procesos comunes al envejecimiento y la neurodegeneración como los procesos inflamatorios, aunque los niveles de estos cambios sean muy diferentes en cada caso. De cualquier modo, se ha propuesto buscar estrategias terapéuticas para retrasar el envejecimiento que puedan facilitar a su vez el retraso de la aparición del alzhéimer.

El envejecimiento sigue siendo uno de los mayores desafíos para las sociedades modernas. Para asegurar una vida activa y fructífera de las personas mayores necesitamos estrategias efectivas que ayuden a proporcionar la mejor salud y bienestar posibles en las etapas más avanzadas de la vida. La pregunta que hay que plantearse es qué significa envejecer en nuestro mundo y en nuestro tiempo; qué significa el envejecimiento para el sujeto que envejece, y para una sociedad cada vez más envejecida. Existe una tendencia a circunscribir el fenómeno del envejecimiento al ámbito de la medicina, pero no deja de ser un reduccionismo, pues envejecer no es una enfermedad, aunque suele ir acompañada de enfermedades y dolencias.

02

TIPOS DE ALZHEÍMER

Para encontrar una manera efectiva de prevenir cualquier tipo de enfermedad o corregir sus efectos es fundamental conocer las causas que la originan (etiología) y los mecanismos de su desarrollo (patogénesis). El alzhéimer tiene un origen heterogéneo y multifactorial, y probablemente involucra varios mecanismos etiopatogénicos diferentes.

Seguramente muchas personas se habrán preguntado si el alzhéimer es hereditario, es decir, si se transmite de padres a hijos. Desde el punto de vista genético, esta patología se clasifica en dos tipos. Mientras que la inmensa mayoría de los pacientes no tiene antecedentes familiares de la enfermedad, alrededor de un 1% sufre de una variante hereditaria conocida como alzhéimer familiar, que se manifiesta en personas de menos de sesenta-sesenta y cinco años, generalmente alrededor de los cincuenta años. De hecho, una buena parte de lo que la ciencia ha aprendido en las últimas dos o tres décadas acerca de las causas del alzhéimer proviene de los descubrimientos en el ámbito de la genética de la enfermedad.

Un fenotipo es cualquier característica o rasgo observable (o medible) de un organismo, como su morfología, su desarrollo, sus propiedades bioquímicas, su fisiología y su comportamiento. Los fenotipos resultan de la expresión de los genes de un organismo, así como de la influencia de los factores ambientales y de las posibles interacciones entre ambos. Los genes son el medio a través del cual las características fenotípicas se transmiten a la descendencia.

Pueden desempeñar un papel en el desarrollo de enfermedades como la de alzhéimer, pero sus efectos son complejos y los «patrones de herencia» (es decir, el modo cómo se transmite la enfermedad, si lo hace) varían considerablemente.

Es muy importante tener en cuenta que los genes no son los únicos elementos que influyen en el desarrollo de una enfermedad. Independientemente de la herencia, la mayoría de las personas puede reducir (o retrasar) significativamente las posibilidades de padecer una enfermedad implementando cambios sencillos en su estilo de vida (por ejemplo, realizando ejercicio físico con regularidad o siguiendo una dieta saludable).

GENES Y HERENCIA

Los genes proporcionan las instrucciones necesarias para construir y mantener nuestras células, tejidos, órganos y, en definitiva, nuestros cuerpos. Si bien la mayor parte del ADN es el mismo para todos, muchos genes difieren ligeramente entre una y otra persona. Estos cambios en la secuencia del ADN de unos individuos a otros explican en parte las diferencias físicas que hacen que cada uno de nosotros sea único. También pueden afectar a las posibilidades de desarrollar muchas enfermedades comunes.

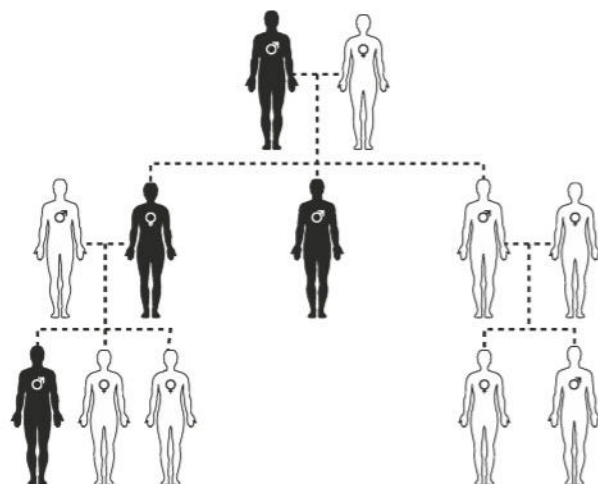
En la secuencia de los genes se pueden producir dos tipos de cambios: las variantes genéticas comunes, también llamadas polimorfismos genéticos, y las mutaciones. Las variantes genéticas no son genes defectuosos o anormales, sino las diferentes formas de presentarse algunos genes en la población. De esta manera, cada uno de nosotros puede tener una determinada variante de un gen distinta de la que presenta otra persona. Algunas de estas diferencias son más o menos frecuentes, pero cualquiera de estos genes presentará diversas variantes en toda la población.

El papel que desempeña cada variante genética en la determinación de cualquiera de las características de un individuo es generalmente bastante escaso. La mayoría de las cualidades individuales (por ejemplo, altura o riesgo de diabetes) reflejan los efectos combinados de muchas variantes de diversos genes, así como otros factores relacionados con el estilo de vida o con el medio ambiente. La transmisión de una determinada característica fenotípica influenciada por una variante genética no es sencilla, sino que sigue un patrón complejo. En el caso del alzhéimer existe un número significativo de variantes genéticas que actúan como factores de riesgo y afectan a la predisposición de una persona a padecer la enfermedad en el futuro.

A diferencia de las variantes genéticas, el segundo tipo de cambios que se pueden producir en los genes, las mutaciones, es muy poco frecuente. El efecto de una mutación en la función de una proteína tiende a ser mucho mayor que el de una variante genética y puede ser dañino: un gen con una mutación es un gen defectuoso que no funciona correctamente. A veces, una característica particular puede deberse a una mutación en un solo gen. Un ejemplo de ello es el gen de la enfermedad de Huntington, un trastorno neurodegenerativo con alteraciones psiquiátricas y del movimiento: si un individuo hereda una copia defectuosa del gen de la proteína llamada *huntingtina*, indefectiblemente desarrollará la enfermedad. En estos casos, el gen y las características fenotípicas generalmente se heredan de una manera relativamente simple. Como se ha dicho anteriormente, alrededor de un 1 % de los enfermos de alzhéimer padece una variante hereditaria con un patrón de herencia simple debido a mutaciones de un solo gen.

De entre todas las demencias, la genética del alzhéimer es la que se conoce con mayor profundidad. Los estudios sobre su aparición frecuente en determinadas familias muestran la existencia de patrones de herencia simples (mutaciones monogénicas) y complejos (múltiples variantes genéticas), que involucran a diferentes tipos de genes (fig. 1).

Fig. 1



Este árbol genealógico describe cómo se hereda una mutación a lo largo de tres generaciones de hombres y mujeres. Las figuras oscuras corresponden a individuos afectados por ella.

EL ALZHEÍMER DE ORIGEN FAMILIAR

Se han identificado en todo el mundo varios cientos de familias en las que numerosos familiares cercanos se ven afectados por el alzhéimer durante generaciones sucesivas. Este patrón de «agrupamiento familiar» sugiere la existencia de una mutación causante de la enfermedad dentro de un solo gen. En estos casos, la mutación, muy poco frecuente, se transmite en el ADN de padres a hijos a través de varias generaciones.

Los individuos que llevan en su ADN una de estas mutaciones tienden a desarrollar la patología a edades muy tempranas, antes de los sesenta, cincuenta o incluso cuarenta años de edad, por lo que se la denomina enfermedad de Alzheimer de inicio temprano o enfermedad de Alzheimer familiar.

En las últimas décadas, los científicos han identificado tres genes causantes de la enfermedad de Alzheimer familiar. En algunos casos excepcionales no se ha encontrado ninguna mutación, probablemente porque se trate de una mutación diferente aún desconocida, incluso menos frecuente aún. La mayoría de las mutaciones conocidas se encuentran en el cromosoma 14, concretamente en el gen de la presenilina (PSEN1). También existen mutaciones en el de la proteína precursora del amiloide (APP), localizado en el cromosoma 21, y en el de la presenilina 2 (PSEN2), en el cromosoma 1, aunque son mucho menos frecuentes.

En todo el mundo existen más de 450 familias conocidas que presentan en su genoma alguna de las aproximadamente 200 mutaciones descritas en el gen PSEN1 localizado en el cromosoma 14 y que codifica una proteína denominada presenilina 1. Estas mutaciones son causantes de casi el 80 % de los casos de alzhéimer familiar, y los síntomas pueden aparecer muy pronto, hasta en la tercera década de vida.

Por otra parte, se conocen más de 100 familias en todo el mundo que llevan en su ADN una de las aproximadamente treinta mutaciones descritas en el gen APP del cromosoma 21, que afecta a la producción del péptido amiloide. Estas mutaciones dan cuenta de alrededor del 15 % de los casos de alzhéimer familiar.

Mucho menos frecuentes (algo más de treinta familias descritas en todo el mundo) son las mutaciones (unas cuarenta) en el gen PSEN2 del cromosoma 1, que codifica una proteína denominada presenilina 2. Los afectados por la enfermedad familiar causada por mutaciones en este gen (alrededor del 5 %) pueden presentar un inicio de los síntomas más tardío que aquellos con mutaciones en el gen PSEN1.

Las mutaciones en estos tres genes (APP, PSEN1 y PSEN2) se heredan siguiendo un patrón mendeliano del tipo autosómico dominante. Se dice autosómico porque los genes mutados se encuentran en cromosomas no sexuales (llamados autotomas o cromosomas

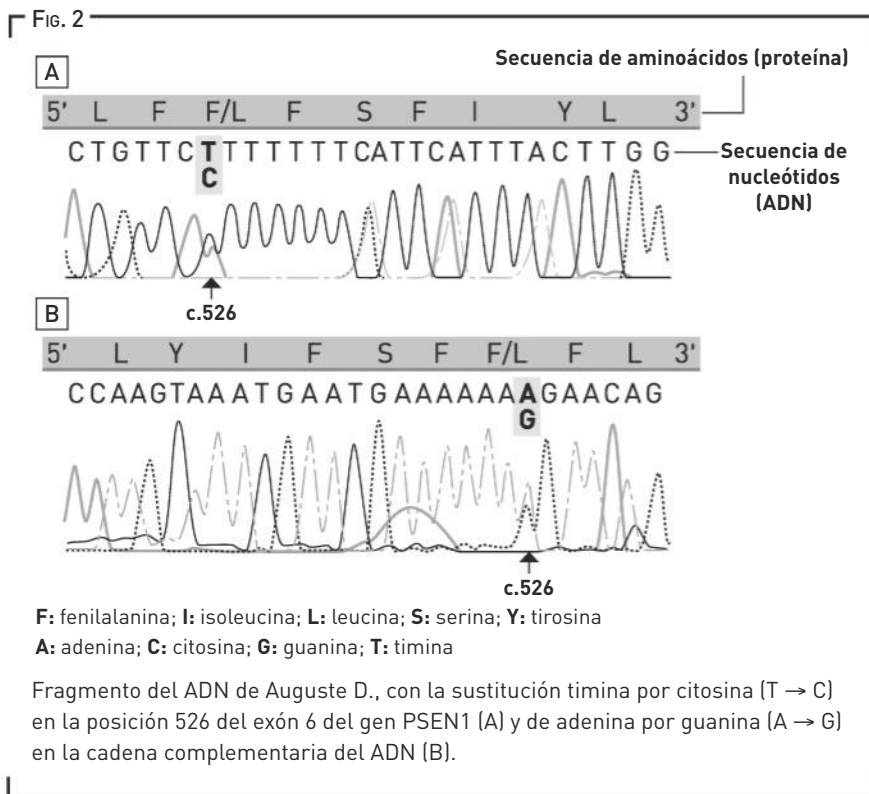
somáticos), que en el caso de los seres humanos son los pares de cromosomas (uno paterno y otro materno) del 1 al 22, mientras que los cromosomas X e Y son los sexuales. Y es dominante porque basta una copia de la mutación en cualquiera de los dos cromosomas para que tenga efecto, ya que domina sobre la función de la copia no mutada o la anula. Así, un hijo de un padre o madre con una de estas mutaciones tendrá un 50 % de probabilidad de heredarla. Las personas que no heredan la mutación no pueden transmitirla a sus hijos.

Es importante insistir en el hecho de que estas mutaciones son extremadamente raras. Solo una parte (se estima que entre un tercio y la mitad) de los casos de alzhéimer de aparición temprana, que como ya se ha dicho anteriormente es muy excepcional (1 % de todos los casos de alzhéimer a cualquier edad), se deben a una herencia monogénica.

Por otra parte, la recuperación de las preparaciones histológicas y el material biológico del primer caso estudiado por Alois Alzheimer hace algo más de un siglo ha permitido extraer ADN de las muestras cerebrales y realizar un análisis genético, y se ha llegado a la conclusión de que Auguste D. portaba una mutación en el gen PSEN1, consistente con lo que hoy conocemos como enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano. La secuenciación del ADN detectó una sustitución de timina (T) → citosina (C) en la posición 526 del exón 6 del gen PSEN1, que a su vez daba lugar a un cambio de aminoácido, de fenilalanina (F) a leucina (L) en la posición 176 de la proteína PS1 (fig. 2).

LA PROTEÍNA PRECURSORA DE AMILOIDE (APP)

A mediados de la década de 1980 se aisló e identificó por primera vez el componente principal de las placas seniles características de los cerebros de pacientes con alzhéimer, el péptido amiloide (también denominado beta-amiloide, β A4 o simplemente A β). En



realidad, se trata de una mezcla de péptidos de longitud variable, aunque los más abundantes tienen 40 (A β 40) o 42 aminoácidos (A β 42). Posteriormente se descubrió que eran resultantes del procesamiento proteolítico de una proteína hasta ese momento desconocida, por lo que recibió el nombre de proteína precursora de amiloide (APP o β APP).

El gen de la APP, que se encuentra en el cromosoma 21, codifica una proteína integral de membrana que tiene una parte de la molécula localizada en el exterior de la célula, otra parte que atraviesa la membrana celular y una tercera parte situada en el interior (citoplasma o citosol). Las mutaciones que se producen en este gen

interfieren en la codificación de la APP que se acumula anormalmente en el cerebro de los enfermos de alzhéimer.

En condiciones normales, el gen único que expresa la APP se transcribe a ARN nuclear y luego, por un mecanismo molecular de-

La enfermedad de Alzheimer comienza cuando una proteína que debe plegarse correctamente se convierte en una especie de origami demente.

GREGORY PESTKO

nominado procesamiento alternativo o *splicing*, puede dar lugar a tres ARN mensajeros diferentes y, finalmente, a tres diferentes formas proteicas de APP (llamadas isoformas) de distinta longitud (APP695, APP751 y APP770). La proporción relativa de estas isoformas varía en los diferentes tejidos, siendo la más corta (695 aminoácidos) la más abundante en células neuronales. La proteína APP es una proteína ubicua

presente en los diferentes tipos de células y tejidos. Existen proteínas homólogas en diferentes organismos desde invertebrados (mosca o gusano) a mamíferos.

Sin embargo, su función en condiciones fisiológicas normales no es del todo conocida. Ratones a los que se ha eliminado el gen APP son viables y no presentan graves anomalías físicas al nacer, aunque posteriormente desarrollan un peso corporal inferior y alguna leve alteración motora cuando se comparan con los ratones normales. Curiosamente, la APP es parte de una familia de proteínas de similar estructura (y quizá función), presente en mamíferos y a la que pertenecen otras dos proteínas homólogas llamadas APLP1 o APLP2 (del inglés, *amyloid-like protein* 1 y 2, respectivamente) que podrían complementar (o reemplazar) funcionalmente la ausencia de aquella y explicar así el hecho de que no sea imprescindible para la supervivencia.

A pesar de sus similitudes bioquímicas y funcionales, solo la proteína APP presenta en su secuencia de aminoácidos el dominio correspondiente al péptido A β , por lo que es el único miembro de

esta familia de proteínas que puede desencadenar la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, se han sugerido diferentes implicaciones de la APP en procesos celulares relacionados con el crecimiento de las neuritas, la adhesión neuronal, la regulación de la transmisión sináptica o la exportación del hierro intracelular, que favorece la regulación de los niveles de hierro en la célula facilitando su salida de ella. Sin embargo, algunas de estas funciones, como la de exportar hierro intracelular, siguen siendo materia de discusión.

Una vez sintetizada la APP, su estructura puede ser alterada mediante modificaciones postraduccionales tales como fosforilación, glicosilación, etc., pero la modificación más relevante es su procesamiento proteolítico por enzimas proteolíticas (proteasas). El péptido amiloide se produce por la acción concertada y secuencial de estas proteasas sobre la molécula de APP. Como este proceso lleva a la secreción del péptido generado, a estas proteasas se las ha denominado *secretasas*.

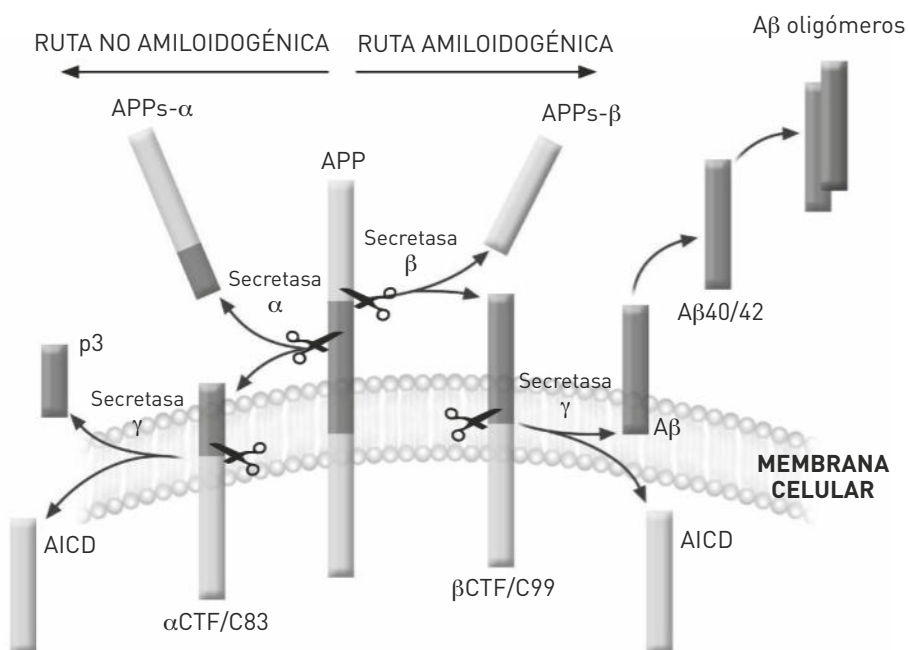
Las secretasas

Se han descrito tres diferentes enzimas proteolíticas denominadas α , β y γ , que pueden actuar como secretasas, dando lugar a productos alternativos, patológicos o no, en las denominadas rutas amiloidogénica y no amiloidogénica, respectivamente, denominadas así por generar o no el péptido amiloide, componente de las placas seniles presentes en el cerebro de los enfermos de alzhéimer. En la ruta amiloidogénica se genera el péptido amiloide tras dos cortes sucesivos por parte de las secretasas β y γ . En la ruta no amiloidogénica, la APP es escindida por la secretasa α impidiendo la formación del péptido A β .

Se han descrito diferentes tipos de secretasas α , todas ellas pertenecientes a la familia ADAM (del inglés, *a disintegrin and metalloprotease domain*). La más relevante para la enfermedad de Al-

> CÓMO SE GENERA EL PÉPTIDO AMILOIDE DEL ALZHEÍMER A PARTIR DE LA APP

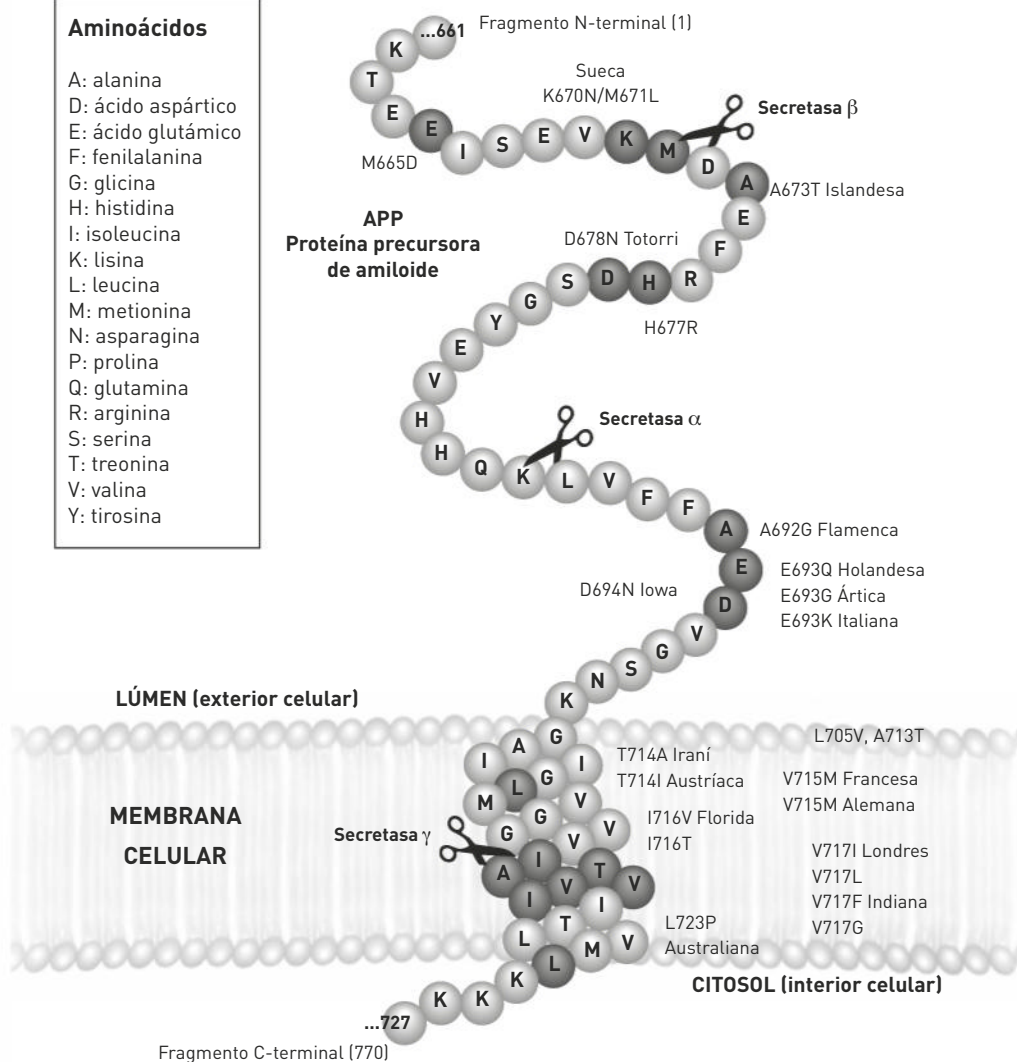
En la ruta amiloidogénica, donde se genera el péptido amiloide, las placas seniles del cerebro de los enfermos de alzhéimer, la secretasa β escinde la molécula de APP en la posición 1 relativa al péptido $A\beta$, generando un fragmento soluble (APPs- β) y un fragmento C-terminal (llamado β CTF o C99). Este último es escindido por la secretasa γ , originando así el péptido amiloide $A\beta$ (mayoritariamente de 40 o 42 aminoácidos), con gran tendencia a formar oligómeros y agregados. En la ruta no amiloidogénica, la secretasa α escinde la APP impidiendo la formación del péptido $A\beta$ y generando el fragmento soluble APPs- α , que se libera al medio extracelular, y un fragmento C-terminal (llamado α CTF o C83) que permanece unido a la membrana y es escindido por la secretasa γ .



Aminoácidos

A: alanina
D: ácido aspártico
E: ácido glutámico
F: fenilalanina
G: glicina
H: histidina
I: isoleucina
K: lisina
L: leucina
M: metionina
N: asparagina
P: prolina
Q: glutamina
R: arginina
S: serina
T: treonina
V: valina
Y: tirosina

AMINOÁCIDOS



Mutaciones en el gen de la proteína APP

Casi todas las mutaciones descritas hasta ahora en el gen APP que originan el Alzheimer familiar dan lugar a un cambio de aminoácido en una región cercana a los sitios de escisión o corte por parte de las secretasas, y algunas se conocen por el origen geográfico de la familia en la que se identificó por primera vez. Así, la mutación sueca es un cambio de K por N en el aminoácido 670 de la APP y de M por L en el 671, cerca del corte por la secretasa β .

zheimer es ADAM 10, la más activa en las neuronas y que ejerce su actividad en la membrana plasmática. Es importante resaltar que esta secretasa actúa también sobre otros sustratos con otras funciones, como por ejemplo, el receptor celular Notch.

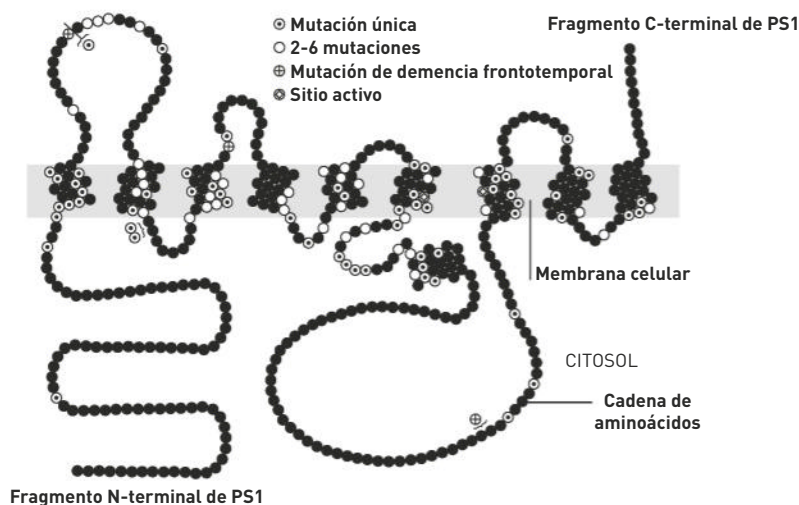
Se han descrito dos tipos de secretasas β , conocidas como BACE1 y BACE2 (del inglés, *β -site APP-cleaving enzyme 1 y 2*). Las dos son homólogas, pero la más implicada en la formación del péptido amiloide es BACE1. Aparte de esta función, BACE1 está implicada en la formación de placas de mielina por un tipo neuronal específico llamado célula de Schwann.

Finalmente, la secretasa γ es en realidad un complejo proteico formado por cuatro proteínas transmembrana: presenilina 1 (PS1) o presenilina 2 (PS2) (una u otra pueden estar presentes en el complejo); nicaína (Nct); APH1 (del inglés, *anterior pharynx-defective protein 1*) y PEN2 (del inglés, *presenilin enhancer 2*). La actividad catalítica se encuentra en PS1 y/o PS2 y, como se ha indicado, mutaciones en los genes PSEN1 y PSEN2 dan lugar a la aparición del alzhéimer de origen familiar. Muy posiblemente, una ganancia de función de la actividad secretasa γ podría favorecer la escisión de APP y dar lugar a una mayor producción de péptido A β . Los ratones carentes de PSEN1 no son viables, pero sí lo son los carentes de PSEN2. Ello puede deberse a la implicación de PSEN1 en otros procesos biológicos relacionados con la piel. Como curiosidad histórica, se ha sugerido que Karl Marx sufrió un problema dermatológico por ser portador de una mutación en el gen PSEN1.

El correcto procesamiento de la proteína APP por ambas rutas, amiloidogénica y no amiloidogénica, está controlado por diversos mecanismos de regulación. Se ha sugerido que la escisión por una u otra secretasa puede depender de la región de la membrana neuronal en la que está anclada la APP. En regiones de membrana ricas en lípidos se encuentran predominantemente las secretasas β y γ , por lo que la acción de estas es más probable en aquellas regiones

> ALZHEIMER FAMILIAR: MUTACIONES EN LA PRESENILINA 1

La presenilina 1 (PS1) es la subunidad catalítica (es decir, causante de la actividad enzimática) de la secretasa γ , un complejo de cuatro proteínas anclado a la membrana celular. La PS1 tiene una estructura compleja que incluye nueve fragmentos que atraviesan la membrana celular, en dos de los cuales (concretamente el sexto y el séptimo) se encuentra el centro catalítico. Aproximadamente, cuatro de cada cinco de las mutaciones autosómicas dominantes que dan lugar al alzhéimer familiar de inicio temprano se encuentran en el gen de la presenilina (PSEN1). La mayoría provocan cambios de aminoácido, pero también hay inserciones o deleciones. El mecanismo patogénico primario de las mutaciones de presenilina implica cambios sutiles en el proceso de escisión de manera que desplazan la generación de $A\beta$ hacia péptidos más largos, más propensos a la agregación (por ejemplo, más $A\beta_{42}$, menos $A\beta_{40}$ y $A\beta_{38}$). Es importante resaltar que la secretasa γ escinde otras muchas proteínas integrales de membrana de tipo I, como el receptor celular Notch, entre otras.



— Mutaciones en la presenilina 1 que causan el alzhéimer familiar.

que en otras de menor contenido lipídico, donde se encontraría preferentemente la secretasa α .

La toxicidad del péptido beta-amiloide

El péptido beta-amiloide está directamente relacionado con la neurotoxicidad en el alzhéimer. En condiciones fisiológicas normales, las dos formas más abundantes del péptido coexisten en el cerebro en una relación $A\beta_{42}:A\beta_{40}$ de $\sim 1:9$. Muy a menudo esta relación se desplaza a una mayor proporción de $A\beta_{42}$ en cerebros de pacientes con alzhéimer familiar y en los últimos años se ha demostrado que esto conduce a una mayor toxicidad sináptica, alterando la comunicación entre neuronas.

A pesar de que la naturaleza química de ambos péptidos es muy similar, parecen tener propiedades estructurales y biofísicas bastante diferentes. Se sabe que $A\beta_{42}$ es más propenso que $A\beta_{40}$ para formar agregados neurotóxicos (dímeros, oligómeros o polímeros, hasta llegar a la formación de las placas seniles). La acumulación de agregados de péptido amiloide puede detectarse hasta veinte años antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos de la enfermedad.

Durante muchos años se pensó que las placas seniles formadas por agregados insolubles de péptido amiloide eran las causantes de la toxicidad neuronal observada en los cerebros de los pacientes con alzhéimer. Sin embargo, aunque estas placas pueden tener propiedades nocivas, existen abundantes evidencias que sugieren que los principales agentes nocivos son los oligómeros solubles de $A\beta$, que se pueden generar tanto extracelularmente como intracelularmente. Estos son tóxicos para las neuronas y dan lugar al proceso neurodegenerativo de múltiples formas. Pueden causar la formación de poros en la membrana celular produciendo la fuga de iones, la interrupción del equilibrio de calcio celular y la pérdida de potencial de membrana. También pueden provocar fenómenos como la apoptosis (muerte

celular programada), causar pérdida de sinapsis e interferir con las funciones del citoesqueleto que forma el armazón celular. Asimismo, pueden interaccionar con diferentes receptores neuronales dando lugar a un proceso de señalización intracelular que puede resultar tóxico a la neurona. Entre estos receptores neuronales figuran algunos de neurotransmisores como el glutamato o la acetilcolina.

Como se ha indicado, la proteína APP se expresa ubicuamente en el cuerpo humano, por lo que el péptido amiloide se puede formar en diferentes células y tejidos. Como el efecto tóxico del péptido tiene lugar fundamentalmente en las neuronas, se ha propuesto que el péptido amiloide podría requerir de un componente (proteína) neuronal que, al modificarse, fuese realmente el ejecutor del proceso neurodegenerativo. Esa proteína es tau. De hecho, su eliminación mediante técnicas de biología molecular en modelos celulares y animales previene la toxicidad por el péptido amiloide.

La proteína tau

La morfología de las neuronas es mucho más compleja que otros tipos de células de nuestro organismo debido a la presencia de un sofisticado armazón (citoesqueleto). Un componente esencial de este son los microtúbulos, polímeros de una proteína conocida como tubulina. Casi el 20 % de la proteína total de un cerebro de mamífero está constituido por tubulina, lo que muestra su importancia (y la de los microtúbulos) en las células del cerebro, fundamentalmente en las neuronas y su morfología.

Pues bien, analizando la proteína microtubular de cerebros de mamíferos, se descubrió que, además de tubulina, los microtúbulos contenían otras proteínas que se denominaron proteínas asociadas a los microtúbulos o MAP, una de las cuales es la proteína tau.

El gen de la proteína tau (MAPT) se localiza en el cromosoma 17 y se transcribe a un RNA nuclear que puede procesarse (*splicing*) para

dar lugar a diferentes tipos de ARN mensajeros que expresan diferentes isoformas de tau, las cuales pueden tener tres o cuatro regiones de unión a tubulina (se les conoce como isoformas tau 3R y tau 4R). En el cerebro humano adulto se pueden encontrar seis isoformas de tau. Estas isoformas pueden modificarse de varias maneras. Desde el punto de vista de la patología del alzhéimer, quizá las modificaciones más relevantes sean la fosforilación (adición de grupos fosfato a la molécula) y la formación de agregados. En un cerebro humano sano, tau contiene 2-3 moles de fosfato por mol de proteína, mientras que en el de un paciente con alzhéimer esta proporción pasa a ser de 10-12 moles por mol de proteína tau, por lo que se dice que la proteína tau en el alzhéimer está «hiperfosforilada».

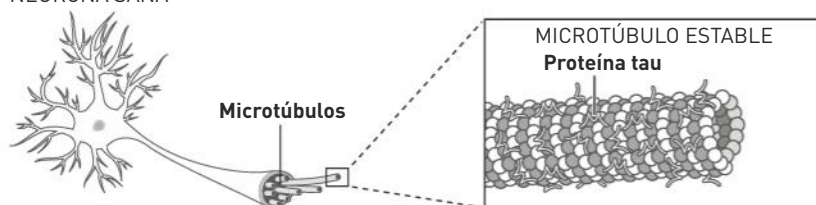
El péptido amiloide puede facilitar la modificación por fosforilación de la proteína tau, de manera que sea tóxica para la neurona, dando lugar en último término a la muerte neuronal. Durante este proceso neurodegenerativo, tau puede agregarse de manera anormal dando lugar a polímeros filamentosos que se conocen, por su morfología, como filamentos apareados helicoidales (PHF) o como filamentos rectos. Mezclas de estos filamentos ensamblados entre sí constituyen los ovillos neurofibrilares. El mecanismo del ensamblaje patológico de la proteína tau se produce a través de una interacción entre las regiones de unión a tubulina y tanto las isoformas tau 3R como tau 4R están presentes en los ovillos neurofibrilares.

Existen otras enfermedades en las que aparecen depósitos fibrilares anormales de la proteína tau en el cerebro, pero en ausencia de agregados de péptido amiloide o placas seniles, por lo que se les conocen colectivamente como taupatías. Entre ellas se encuentran la demencia frontotemporal, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y la enfermedad de Pick. En algunas taupatías, los polímeros de tau están formados preferentemente por isoformas de tau 3R y/o de tau 4R, lo que constituye una diferencia importante con el alzhéimer, en el que ambos tipos de isoformas están igualmente representadas en los ovillos

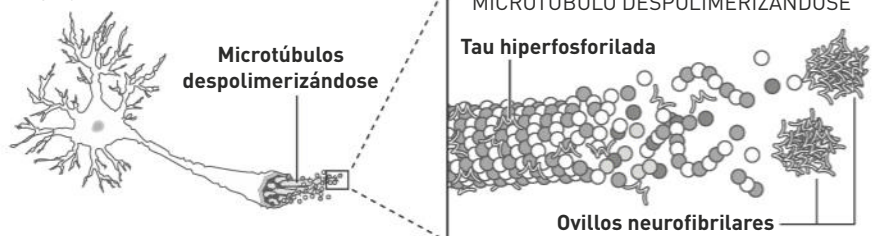
> OVILLOS NEUROFIBRILARES Y TAU

Una de las principales características del alzhéimer consiste en agregados neurofibrilares que contienen la proteína tau. En condiciones normales, esta proteína estabiliza los microtúbulos axonales, que forman las «autopistas» para el tráfico intracelular de moléculas, nutrientes y organelas. En el alzhéimer, la proteína tau se fosforila de forma anómala, excesiva (decimos que se hiperfosforila), se agrega en filamentos helicoidales apareados (PHF) y pierde su capacidad de mantener los microtúbulos en buen estado. Es importante resaltar que la patología de tau en el cerebro correlaciona de forma mucho más estrecha con la sintomatología clínica de la demencia que la patología de amiloide. Muchos investigadores consideran al péptido amiloide el «gatillo» y a la proteína tau la «bala» en el proceso neurodegenerativo que conduce al alzhéimer: el primero actúa como instigador y la segunda como el ejecutor del proceso que conduce finalmente a la muerte neuronal.

NEURONA SANA



NEURONA ENFERMA



— Relación entre el transporte axonal, los microtúbulos y la proteína tau en el alzhéimer.

neurofibrilares. Sin embargo, existe una taupatía que puede confundirse con el alzhéimer porque presenta una degeneración neurofibrilar muy similar a esta pero restringida a la zona del hipocampo y carente de placas seniles. Esta degeneración, con solo ovillos, se conoce como PART (del inglés, *primary age related tauopathy*).

Como ya se ha indicado, no existen mutaciones en el gen MAPT que den lugar al alzhéimer familiar. Sin embargo, a finales de la década de 1990 se produjo un descubrimiento clave que involucra directamente a la proteína tau con la neurodegeneración y el desarrollo de demencia cuando se identificaron mutaciones dominantes altamente penetrantes en el gen MAPT que causan una forma hereditaria de demencia frontotemporal y parkinsonismo. A partir de ese momento, tras el reconocimiento de tau como un elemento clave en la patofisiología de las enfermedades neurodegenerativas humanas, se han realizado grandes esfuerzos para comprender sus funciones biológicas y patológicas.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ESPORÁDICA

Histopatológicamente, las formas esporádica y familiar de la enfermedad de Alzheimer son indistinguibles entre sí. Ambas presentan abundantes placas seniles extracelulares y ovillos neurofibrilares intraneuronales en el cerebro, particularmente en regiones como el hipocampo y el resto de la neocorteza, y ambas causan muerte neuronal.

Sin embargo, el 99 % de los pacientes no heredan la enfermedad de sus padres a través de una mutación en un único gen, sino que padecen lo que se conoce como enfermedad de Alzheimer esporádica, que se manifiesta generalmente a partir de los sesenta y cinco años, por lo que se denomina de inicio tardío, cuya prevalencia en la población aumenta a partir de los setenta-setenta y cinco años.

Esto no quiere decir necesariamente que no exista un componente genético en la enfermedad de Alzheimer esporádica, sino que la herencia sigue un patrón más complejo.

Se han identificado alrededor de treinta variantes genéticas (o regiones dentro del ADN) que afectan, en diferentes grados, a las posibilidades de que una persona desarrolle la enfermedad de Alzheimer. Los efectos de estos genes son sutiles, de modo que las diferentes variantes actúan para aumentar o disminuir ligeramente el riesgo de que una persona desarrolle la enfermedad, pero no la causan directamente. Estos «genes de riesgo» interactúan entre sí y con otros factores, como la edad y el estilo de vida, para influir en el riesgo general de que una persona contraiga esta de-

mencia. Si una persona ha sido diagnosticada con la enfermedad de Alzheimer, es natural que un familiar biológico se pregunte si corre un riesgo mayor. Ciertamente, si alguien tiene un pariente cercano (padre o hermano) con enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, las probabilidades de desarrollarla aumentan ligeramente. Sin embargo, eso no significa que la demencia sea inevitable y que no podamos reducir nuestro riesgo general adoptando un estilo de vida saludable.

Tenemos mucha evidencia genética de que el desequilibrio del péptido beta-amiloide desencadena el alzhéimer, pero contestar a la pregunta de qué desequilibra beta-amiloide, es bastante más complicado.

DENNIS SELKOE

ALZHEIMER Y SÍNDROME DE DOWN

El síndrome de Down es un trastorno genético que se produce por la existencia de una copia extra del cromosoma 21 completo (trisomía 21), en lugar del par habitual. La esperanza de vida de las personas con síndrome de Down se ha duplicado en las últimas décadas hasta

los cincuenta y cinco-sesenta años de edad. Sin embargo, una de las consecuencias del envejecimiento de esta población es la creciente aparición de los síntomas del alzhéimer, generalmente hacia los cuarenta-cincuenta años de edad, por lo que en los últimos tiempos se ha comenzado a considerar el síndrome de Down como un tipo de enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano.

Este hecho no se observa en personas con discapacidad intelectual provocada por otras causas y, por lo tanto, es poco probable que se deba a efectos inespecíficos causados por el trastorno durante el desarrollo, sino que sería más bien una consecuencia directa de la genética del síndrome de Down. El gen de la proteína precursora de amiloide (APP) está situado en el cromosoma 21, por lo que los afectados por síndrome de Down producen 1,5 veces más proteína APP que otras personas, lo que parece dar como resultado una tendencia mayor a que se acumule el producto anormal de degradación del APP, que es el péptido beta-amiloide, y a que aparezcan más pronto los cambios cerebrales típicos de la enfermedad de Alzheimer.

Sin embargo, algunas personas con síndrome de Down no muestran signos clínicos del alzhéimer hasta bien pasados los sesenta años de edad. En este sentido, no debemos olvidar que el síndrome de Down es un trastorno de la dosificación génica no solo del gen APP, sino también de los ~300 genes restantes que existen en el cromosoma 21, por lo que algunas de las diferencias en la edad de inicio o la tasa de progresión de la enfermedad de Alzheimer entre individuos pueden estar causadas o al menos moduladas por alguno o algunos de estos genes diferentes de proteína APP.

No obstante, la investigación en el síndrome de Down ha llegado recientemente a la mayoría de edad con el desarrollo de sofisticados modelos celulares y animales, nuevos descubrimientos biológicos y ensayos clínicos terapéuticos. Estos avances están contribuyendo de manera significativa a clarificar los mecanismos moleculares que subyacen a los fenotipos y las enfermedades asociadas con el síndrome de Down.

03

FACTORES DE RIESGO EN EL ALZHEÍMER ESPORÁDICO

Todos podemos estar de alguna manera en riesgo de padecer alzhéimer o demencia en un futuro más o menos próximo, pero algunos tienen una predisposición mayor o menor que otros de desarrollarla antes. Ese diferente grado de susceptibilidad viene determinado por la existencia de lo que se denominan factores de riesgo.

Un factor de riesgo es todo aquello que aumente la probabilidad de que una persona desarrolle una determinada enfermedad. Sin embargo, el hecho de que un individuo tenga cualquiera de los factores de riesgo no significa que vaya a desarrollar necesariamente alzhéimer en el futuro. Del mismo modo, evitar los factores de riesgo no garantiza mantenerse cognitivamente sano, pero lo hace más probable al disminuir la predisposición a padecer la enfermedad.

El riesgo es un término estadístico que describe, en el caso que nos ocupa, la posibilidad de sufrir alzhéimer. Por poner un ejemplo sencillo, un habitante de Londres tiene un mayor riesgo de encontrarse un día lluvioso que otra persona que vive en Madrid. Sin embargo, independientemente del nivel de riesgo actual, se pueden reducir las posibilidades de sufrir los síntomas del alzhéimer, de la misma manera que una persona que vive en Londres puede reducir el riesgo de mojarse utilizando un paraguas cuando sale de casa. A diferencia de lo que sucede en el alzhéimer de tipo familiar, se desconocen las causas genéticas de la de tipo esporádico, que

comprende la gran mayoría de los casos, aunque el desarrollo de la enfermedad sea muy similar en ambas. Sin embargo, en los últimos años se han identificado una serie de factores de riesgo que

La situación del alzhéimer es hoy día como la del cáncer hace 25 años: la palabra cura no se mencionaba.

RONALD PETERSEN

contribuyen a que una determinada persona tenga una mayor predisposición a padecerla. Algunos de estos factores no se pueden controlar y, por lo tanto, no son modificables, pero otros pueden evitarse, por lo que es posible retrasar la aparición de la enfermedad modificándolos.

La mayor parte de la información que conocemos acerca de los factores de riesgo para el alzhéimer proviene de estudios realizados con grandes grupos de personas (estudios poblacionales) en los que se analiza lo que tienen en común los afectados por la enfermedad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el hecho de que algo esté relacionado con el alzhéimer no significa necesariamente que cause la enfermedad, por muy fuerte que sea esa correlación. Por lo tanto, no conviene confundir correlación con causalidad.

Resulta más probable que algo constituya un auténtico factor de riesgo si existe una interpretación plausible que lo corrobore, en función de nuestros conocimientos acerca del desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo, dado que la presión arterial alta puede causar ictus y que los accidentes cerebrovasculares pueden provocar demencia vascular, la presión arterial alta es un factor de riesgo para la demencia vascular. No obstante, es muy frecuente encontrar vínculos complejos entre factores o variables, como por ejemplo que la propia enfermedad pueda aumentar las posibilidades de que una persona presente el factor de riesgo aparente o incluso comparta una causa subyacente. Así, la depresión en etapas avanzadas de la vida puede incrementar el riesgo de padecer alzhéimer, pero también puede aparecer como consecuencia de la enfermedad.

FACTORES QUE AUMENTAN LA SUSCEPTIBILIDAD AL ALZHEÍMER

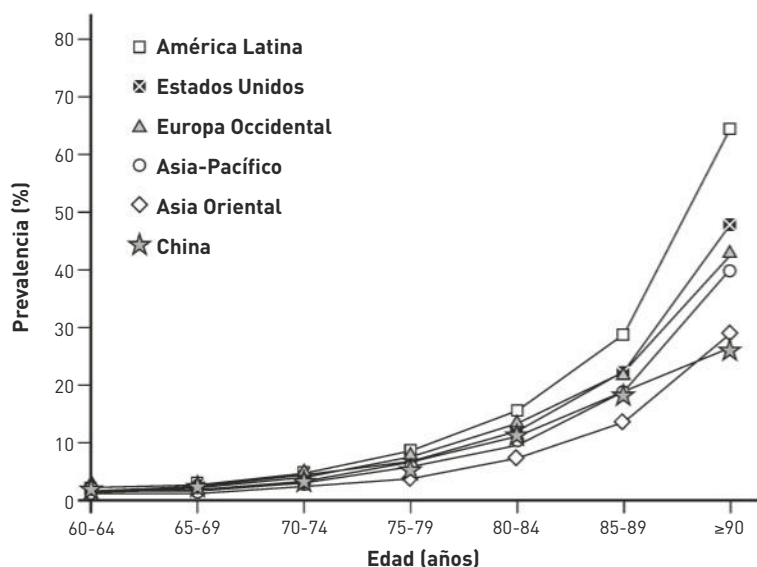
Así pues, un factor de riesgo es aquel que hace a un individuo más predispuesto a desarrollar una enfermedad y que, por lo tanto, incrementa la probabilidad de que la padezca en un futuro. En el caso del alzhéimer, como se ha indicado, existen dos tipos de factores de riesgo que afectan a la predisposición a desarrollarla: los no modificables y los modificables. Entre los primeros figuran la edad y los factores genéticos. Entre los segundos están el estilo de vida (actividad física, dieta y educación), el perfil cardiovascular (colesterol y metabolismo lipídico), el síndrome metabólico (hipertensión, diabetes, obesidad), la depresión, el ictus y los traumatismos.

El principal factor de riesgo de desarrollar alzhéimer es, con gran diferencia, la edad (fig. 1). Como ya se dijo, la inmensa mayoría de los pacientes sufren alzhéimer esporádico (no hereditario) de inicio tardío. Entre los factores de riesgo no modificables se encuentran también aquellas variantes genéticas o polimorfismos que no causan necesariamente la enfermedad, pero que pueden favorecer su aparición y tener también influencia en otro tipo de patologías.

Algunos factores de riesgo modificables de padecer alzhéimer pueden favorecer también los problemas cardiovasculares, como la hipertensión, la obesidad, los niveles altos de colesterol o la diabetes, así como un menor nivel educativo (o una menor reserva cognitiva), el sedentarismo, los estados depresivos, una dieta poco saludable, etc. Además de los factores modificables que implican un riesgo de padecer la enfermedad, se ha sugerido también la existencia de posibles factores de protección, entre los que se encuentran una mayor actividad física o mental y una dieta adecuada y saludable.

Existen factores de riesgo de alzhéimer en distintas etapas de la vida. Por ejemplo, numerosos estudios han demostrado que una

Fig. 1



Prevalencia de la demencia en función de la edad en distintas regiones del mundo.

mayor permanencia en el sistema educativo podría contribuir a reducir el riesgo de padecer demencia en etapas avanzadas de la vida. Del mismo modo, abandonar el hábito del tabaco, aunque sea a los sesenta años, probablemente ayude a reducir el riesgo posterior de demencia. Dicho esto, muchos de los factores de riesgo más importantes para la demencia (por ejemplo, la hipertensión o la diabetes) tienden a aparecer en la mitad de la vida, entre los cuarenta y los sesenta años de edad, probablemente porque los cambios en el cerebro que llevan a la enfermedad parecen desencadenarse en esa fase de la vida, mucho antes de que aparezcan los síntomas clínicos.

En definitiva, la predisposición de una persona a desarrollar el alzhéimer depende de una combinación de factores de riesgo. La

buena noticia es que podemos actuar sobre algunos de ellos para reducir el riesgo individual. Nunca es tarde para empezar a adoptar hábitos saludables, sobre todo en la etapa de la vida que discurre entre los cuarenta y los sesenta años de edad.

FACTORES NO MODIFICABLES

Aunque envejecer es ley de vida, realmente no se sabe con exactitud qué hace a nuestro cerebro más vulnerable al proceso del alzhéimer a medida que envejecemos, pero se conocen algunos procesos bioquímicos y celulares que se desarrollan en este órgano tanto durante el envejecimiento normal como en el proceso neurodegenerativo que conduce a esta demencia y que pueden ayudar a entender en profundidad lo que ocurre en ambas situaciones.

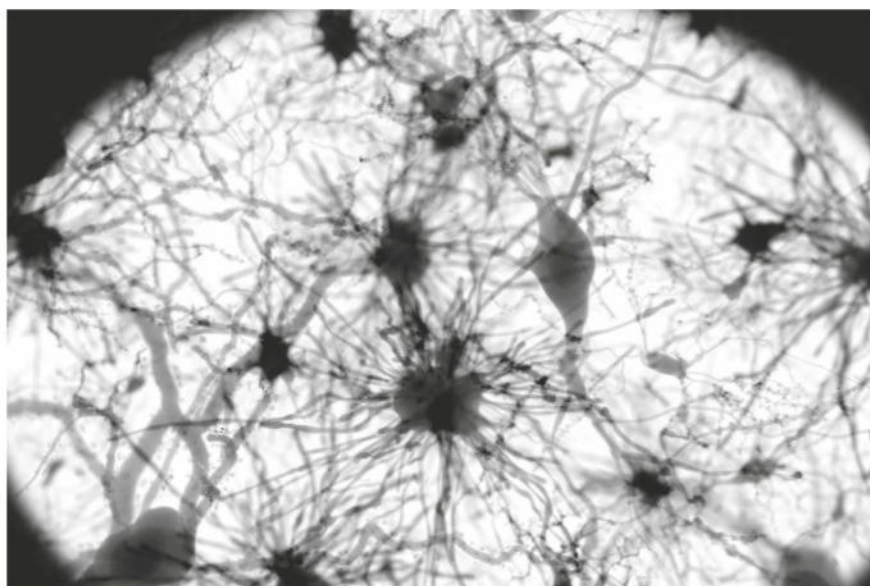
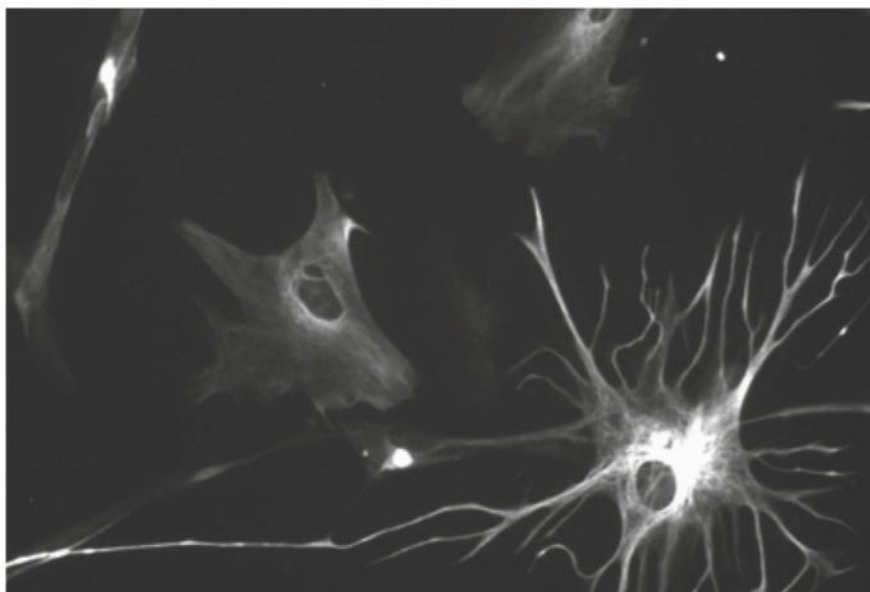
Parecen especialmente importantes los procesos relacionados con la inflamación. Un cierto grado de inflamación puede considerarse normal, pero cuando esta se convierte en crónica se produce una aceleración del envejecimiento en todo el cuerpo, incluido el cerebro. Aunque existen aún muchas preguntas sin contestar, hay sólidas evidencias que implican a la neuroinflamación en el alzhéimer a través de las células de glía, y en particular la microglía, un tipo celular considerado como el macrófago del cerebro. Sin embargo, no existe aún un consenso definitivo entre los investigadores acerca de las relaciones de causa y efecto entre la inflamación y el alzhéimer. Hay evidencias de que algunos componentes de esta compleja maquinaria molecular y celular probablemente están promoviendo procesos patológicos que conducen a la enfermedad, mientras que otros componentes actúan en dirección contraria. Aunque algunos estudios relacionan el uso continuado de fármacos antiinflamatorios durante largos períodos de tiempo con una reducción del riesgo de desarrollar alzhéimer, hasta ahora todos los ensayos clínicos controlados ba-

sados en terapias antiinflamatorias frente a esta demencia han resultado ineficaces.

Otro proceso que parece jugar un papel importante en el cerebro durante el envejecimiento es el fenómeno conocido como estrés oxidativo. Las células obtienen energía metabólica a partir del oxígeno y durante el proceso se producen además subproductos con alta capacidad oxidante (denominados especies reactivas de oxígeno). La célula tiene mecanismos enzimáticos para neutralizar la reactividad y el potencial citotóxico de estas moléculas, de manera que en condiciones normales la situación se mantiene bajo control. Sin embargo, un desequilibrio entre la generación de especies reactivas y los mecanismos antioxidantes puede conducir a una situación de estrés oxidativo. El cerebro, y particularmente las células neuronales, son particularmente vulnerables debido a su alto consumo de oxígeno.

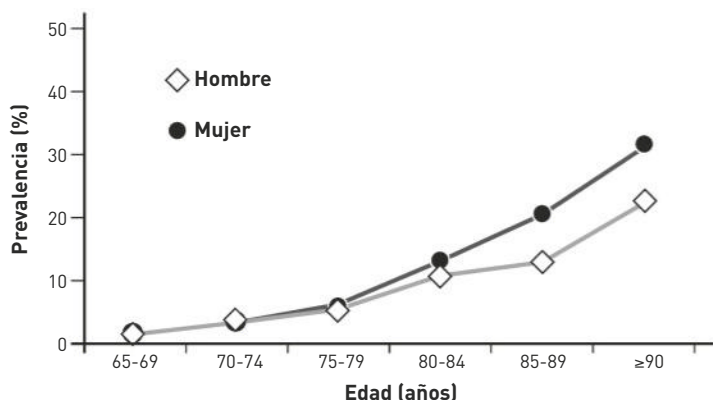
El uso continuado de la función neuronal a lo largo de los años produce envejecimiento cerebral, de manera que las sinapsis se van deteriorando con el tiempo, lo que a su vez hace que las conexiones entre las neuronas se vayan ralentizando y volviéndose más arduas, debilitando los impulsos nerviosos y afectando a funciones cerebrales como la memoria. Durante este proceso se comienzan a perder lentamente algunas neuronas y masa cerebral (se estima que una persona sana pierde alrededor del 0,2% del peso de su cerebro cada año a partir de los cuarenta años de edad).

Las mujeres son más propensas a desarrollar alzhéimer que los hombres (fig. 2), incluso teniendo en cuenta que, como término medio, viven más tiempo que ellos. Las razones de este fenómeno aún no están del todo claras. Se ha sugerido que esta demencia está relacionada en las mujeres con la falta de estrógenos después de la menopausia. Los estrógenos tienen efectos beneficiosos sobre el sistema nervioso a distintos niveles y ejercen acciones neuroprotectoras ante el daño neuronal provocado por factores como el estrés oxidativo, la excitotoxicidad o la hipoxia. Sin embargo, los



— La neuroinflamación está implicada en el alzhéimer a través de las células de glía (astrocitos y microglía). Arriba, un astrocito. Abajo, tres tipos de células cerebrales: neuronas, astrocitos y microglía.

Fig. 2



Prevalencia de la demencia en función del sexo.

ensayos clínicos controlados con terapia hormonal sustitutiva no han demostrado hasta ahora ninguna eficacia a la hora de reducir el riesgo de desarrollar alzhéimer.

Dado que parece haber una asociación entre el bajo nivel educativo y el riesgo de alzhéimer, en las diferencias de sexo también hay que tener en cuenta que las posibilidades de acceso de las mujeres al sistema educativo eran muy inferiores hace sesenta-setenta años a las que han existido en etapas posteriores. Como este aspecto se ha ido corrigiendo en las últimas décadas, al menos en los países más desarrollados, es posible que en un futuro estas diferencias de prevalencia de la enfermedad según el sexo se vayan acortando.

En cambio, los hombres y las mujeres parecen tener el mismo riesgo de padecer otros tipos de demencias distintas del alzhéimer. No obstante, excepcionalmente, los hombres presentan un riesgo ligeramente mayor de demencia vascular, seguramente debido a que son más propensos a los accidentes cerebrovasculares como el ictus y a las enfermedades cardíacas, que pueden causar demencia vascular y mixta.

Factores de riesgo genéticos

Aunque el principal factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer esporádica no hereditaria es la edad, se detectan familias que presentan una mayor incidencia de esta demencia entre sus miembros, lo que sugiera la existencia de factores genéticos que afectan a la susceptibilidad (o riesgo) de padecer la enfermedad. De hecho, se cree que los genes desempeñan algún papel (en mayor o menor medida) en la mayoría de los casos de demencia. De la misma manera, las variantes genéticas de cada individuo determinan la salud en otros campos, como, por ejemplo, en el cardiovascular.

El principal factor de riesgo genético que contribuye a la patogénesis del alzhéimer esporádico no familiar de inicio tardío es el gen APOE que codifica la apolipoproteína E (ApoE), la cual actúa como transportadora en el metabolismo de los lípidos, incluido el colesterol. Inicialmente, el análisis mediante la técnica conocida como electroforesis permitió identificar cuatro formas diferentes de la proteína (isoformas), que se denominaron ApoE1, ApoE2, ApoE3 y ApoE4. Posteriormente, se observó que ApoE1 no era en realidad producto de la expresión de una variante génica, sino que su presencia se debía a una modificación por fosforilación de la proteína.

Así pues, el gen APOE se puede presentar en tres variantes o alelos, que se denominan con la letra griega épsilon (ϵ): APOE ϵ 2, APOE ϵ 3 y APOE ϵ 4 y que dan origen a las tres isoformas de la ApoE mencionadas (E2, E3 y E4). Cada uno de nosotros posee dos copias del gen APOE (una de origen paterno y otra de origen materno), que pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por lo tanto, todos nacemos con una de las seis combinaciones posibles: ϵ 2/ ϵ 2, ϵ 2/ ϵ 3, ϵ 3/ ϵ 3, ϵ 2/ ϵ 4, ϵ 3/ ϵ 4 o ϵ 4/ ϵ 4. La combinación existente en cada individuo afecta al riesgo de padecer alzhéimer.

Así, la variante APOE ϵ 4 se asocia con un mayor riesgo de desarrollar alzhéimer. Se estima que casi un 15 % de la población ge-

neral hereda al menos una copia de APOE ϵ 4 (se dice que está en heterocigosis), lo que aumenta de por vida su riesgo de desarrollar alzhéimer en casi tres veces de promedio. Las personas con APOE ϵ 4 también tienden a desarrollar alzhéimer a una edad algo más temprana. Alrededor del 2 % de la población recibe una «dosis doble» (homocigosis) del gen APOE ϵ 4, uno de cada padre, lo que incrementa su riesgo de desarrollar alzhéimer hasta diez veces. Sin embargo, hay que insistir en que no es seguro que lo terminen padeciendo. El alelo ϵ 4 también tiene un efecto dependiente de la dosis sobre la edad de inicio de la enfermedad, que es más temprana en aquellas personas que portan dos copias del mismo. Por el contrario, el alelo ϵ 2 parece disminuir el riesgo y retrasar la edad de inicio de esta patología. Por último, se considera que el alelo ϵ 3, el más abundante en la población, no afecta de manera significativa al riesgo de desarrollar alzhéimer.

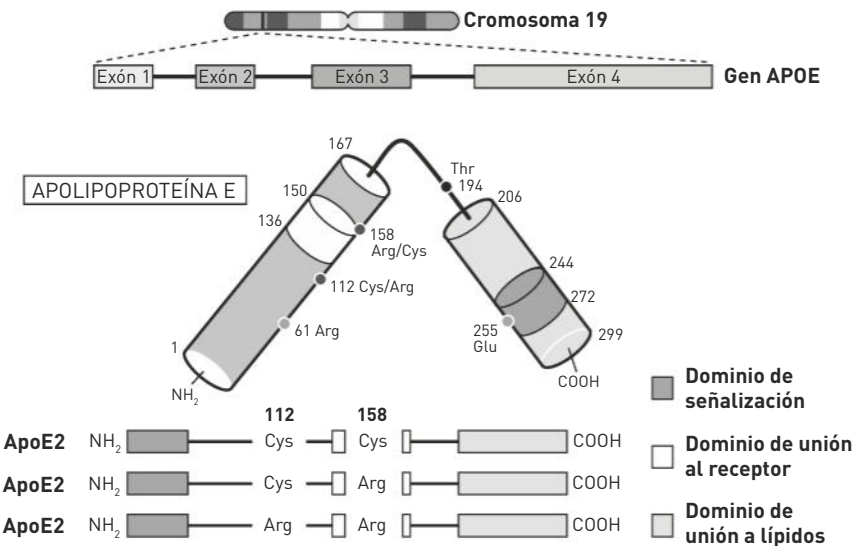
Aproximadamente, dos tercios de la población tiene una «dosis doble» del gen APOE ϵ 3 y se les considera con un riesgo neutro. Hasta una cuarta parte de este grupo desarrolla alzhéimer cuando superan los ochenta y cinco años de edad.

La variante APOE ϵ 2 del gen se asocia con un menor riesgo de alzhéimer, lo que significa que las personas que lo llevan son un poco menos propensas a desarrollar la enfermedad. En la población general, el 10 % tiene una copia de APOE ϵ 2 y una copia de APOE ϵ 3, mientras que el 0,5 % (1 de cada 200) tiene dos copias de APOE ϵ 2.

La proteína ApoE es un transportador del colesterol, que (como los triglicéridos) se transporta a través de vesículas membranosas, compuestas por proteínas y lípidos. Las proteínas de estos complejos se conocen como apolipoproteínas (ApoA, B, C, E, etc.). Por otra parte, dependiendo de la proporción proteína/lípido en las vesículas transportadoras, estas lipoproteínas tienen una mayor o menor densidad (a mayor proporción de lípidos, menor densidad). Fuera del sistema nervioso, vesículas de diferente densidad

> EL GEN APOE, PRINCIPAL FACTOR DE RIESGO

El gen APOE se localiza en el cromosoma 19 (concretamente en la región 19q13.2) y está compuesto por cuatro exones y tres intrones. Codifica la apolipoproteína E (ApoE), una cadena polipeptídica con 299 aminoácidos que consiste en dos dominios funcionales en las regiones amino- y carboxi-terminal conectadas entre sí por una región «bisagra» sensible a proteasas. Existe un dominio de unión al receptor (residuos 136-150) en el extremo amino (-NH₂) y un dominio de unión a lípidos (residuos 244-272) en el extremo carboxilo (-COOH). Hay tres isoformas de la apolipoproteína E, que difieren entre sí en los aminoácidos 112 y 158. La ApoE2 tiene residuos cisteína (Cys) en ambas posiciones, la ApoE3 presenta una cisteína en la posición 112 y una arginina (Arg) en la posición 158, mientras que la ApoE4 contiene arginina en ambas posiciones. Estas diferencias, aunque pueden parecer mínimas, alteran la estructura y la función de la ApoE, afectando al riesgo de desarrollar alzhéimer.



— Esquema de las regiones estructurales y funcionales de la apolipoproteína E.

están implicadas en el transporte del colesterol desde el hígado a otros tejidos o viceversa.

En el sistema nervioso, la proteína ApoE se expresa en células de glía (astrocitos) y desempeña un papel particularmente importante, transportando el colesterol desde dichas células hasta las neuronas, donde constituye un componente principal de los dominios lipídicos de la membrana.

Aunque la función primaria de la proteína ApoE es el transporte de colesterol, también interviene en los procesos de metabolismo y agregación del péptido A β . Además, la proteína ApoE se une directamente al péptido amiloide de una manera que es dependiente de la isoforma, de modo que ApoE3 forma complejos más estables con A β que ApoE4. Aparte de formar un complejo estable con A β , la ApoE compite con A β en la unión con algunos receptores de la superficie celular. No obstante, existe amplia evidencia de que ApoE4 también contribuye a la patogénesis del alzhéimer de manera independiente de su unión a A β .

Estudios recientes han demostrado que la proteína ApoE también afecta a la patología de la proteína tau, así como a la neuroinflamación y la neurodegeneración mediada por tau independientemente de la patología beta-amiloide. Según estos estudios, la presencia de esta proteína provoca una mayor toxicidad, mientras que su ausencia es protectora respecto a la neuroinflamación y al daño neuronal observado en un modelo animal de taupatía.

Durante el envejecimiento también se producen alteraciones en la llamada barrera hematoencefálica (BHE), una estructura de baja permeabilidad (o muy selectiva) que rodea y aísla el sistema nervioso central de la circulación sanguínea. Está formada por células endoteliales localizadas alrededor de las paredes de los capilares sanguíneos, y estrechamente conectadas entre sí a través de proteínas ancladas a la membrana celular. Algunos autores consideran que la pérdida de integridad de la BHE y el consiguiente aumento de su permeabilidad pueden favorecer la cascada patológica en el

alzhéimer a través de un mecanismo que podría implicar a la proteína ApoE4 y a una enzima importante en varias vías de señalización intracelular llamada mTOR.

Durante mucho tiempo, APOE fue el único gen que se relacionó de manera consistente con el riesgo de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. Sin embargo, como se ha dicho antes, los recientes avances científicos, especialmente los estudios de asociación a gran escala del genoma, han permitido identificar hasta una treintena de genes que tienen variantes relacionadas, en mayor o menor grado, con un ligero aumento o disminución del riesgo de desarrollar alzhéimer esporádico, pero no lo causan directamente. Entre estos factores de riesgo se encuentran algunos polimorfismos en genes de función conocida, pero también en otros cuya función de momento se desconoce. En cualquier caso, los efectos de estos genes son sutiles y las diversas variantes afectan al riesgo de una persona de desarrollar alzhéimer en un grado mucho menor que el gen APOE. Aunque cada uno de ellos tenga individualmente un efecto modesto sobre el riesgo de alzhéimer, la combinación de varios puede aumentarlo.

Por otra parte, la identificación de estos genes ha permitido conocer algunos de los procesos celulares implicados en la enfermedad, como el sistema inmune y la inflamación, el metabolismo de lípidos o el transporte de vesículas membranosas dentro de las células. Estos factores de riesgo genético interactúan entre sí y con otros factores que sí son modificables, como los relacionados con el estilo de vida, para influir en el riesgo general de una persona de padecer la enfermedad.

Es probable que existan más genes de riesgo que todavía no se han descubierto, pero que aun tomados en conjunto solo dan cuenta de una parte del riesgo atribuible a factores genéticos. Tanto la existencia de variantes raras (muy poco frecuentes en la población) como las interacciones entre los distintos genes completan el cuadro de los riesgos genéticos asociados con la enfermedad de Alzheimer.

mer. En conjunto, todos estos estudios muestran la importancia de definir rutas moleculares y redes genéticas más allá de la contribución de genes específicos.

FACTORES MODIFICABLES

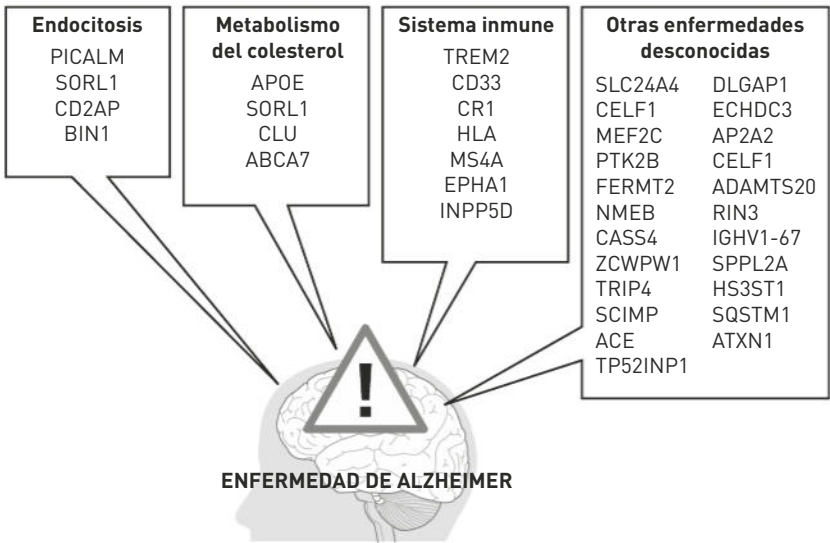
Los genes son muy importantes en la construcción y el mantenimiento de las células, los tejidos y los órganos de nuestro cuerpo, pero la mayoría de las características físicas de una persona y sus posibilidades de sufrir enfermedades también dependen mucho de su entorno y su modo de vida, es decir, de si hace ejercicio, sigue una dieta saludable, etc. En realidad, la aparición o no de una determinada enfermedad puede depender de una combinación entre la genética y nuestro modo de vida.

Existe abundante y sólida evidencia científica que apunta a que los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, obesidad, altos niveles de colesterol) afectan al riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, como también lo hacen el sedentarismo, el tabaquismo, una dieta poco saludable o la depresión. Muchos de estos factores de riesgo están de alguna manera relacionados entre sí y en ocasiones van de la mano (fig. 3).

El aumento de la presión de la sangre sobre las paredes de las arterias, conocida como hipertensión arterial, se mide con dos parámetros: la presión (arterial) sistólica, que indica la presión de la sangre expulsada del corazón (al contraerse) hacia las arterias, y la presión (arterial) diastólica, que se mide cuando se produce la relajación del corazón después de una contracción. La hipertensión arterial crónica favorece la aparición de trastornos cardiovasculares y puede ser también un factor de riesgo de neurodegeneración. Estos trastornos cardiovasculares están todavía más fuertemente relacionadas con la demencia vascular, causada por alteraciones en el suministro de sangre al cerebro.

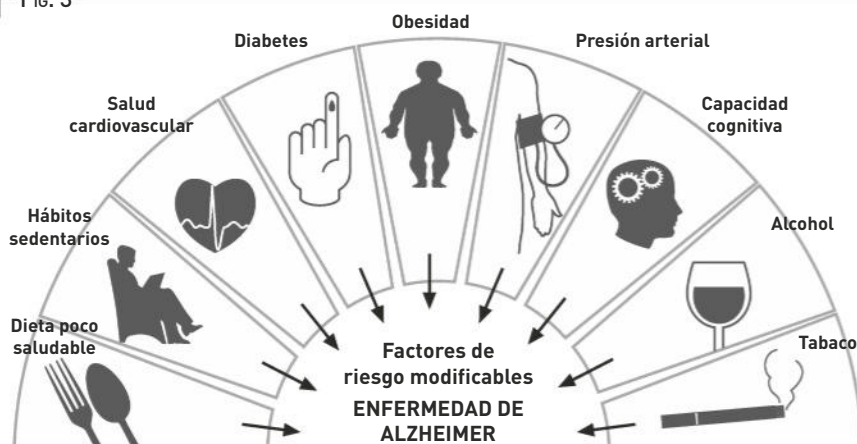
> GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ESPORÁDICA

En los últimos años, la identificación de una treintena de genes que no causan directamente la enfermedad de Alzheimer esporádica pero que afectan al riesgo de desarrollarla ha permitido confirmar la implicación de algunos procesos bioquímicos y celulares en la patofisiología de esta demencia. Así, por ejemplo, al igual que APOE, algunos de estos genes desempeñan un papel en el metabolismo del colesterol y otros lípidos. Otros factores genéticos de riesgo están implicados en la función del sistema inmune. Por ejemplo, se ha asociado una mutación poco frecuente en el gen TREM2 con un incremento del riesgo de alzhéimer. Un grupo diferente de genes parece estar implicado en procesos celulares tales como la endocitosis. Finalmente, existen otros genes cuya función no se conoce en detalle todavía, pero que eventualmente podrán arrojar luz sobre estos u otros mecanismos moleculares implicados en el proceso neurodegenerativo.



— Genes implicados en el riesgo a desarrollar la enfermedad de Alzheimer y procesos celulares en los que están involucrados.

FIG. 3



Muchos factores de riesgo modificables del alzhéimer están relacionados con el modo de vida.

La diabetes se produce por la falta de la hormona insulina (diabetes de tipo 1) o porque las células no responden de forma adecuada al proceso de señalización promovido por dicha hormona (diabetes de tipo 2). En ambos casos tiene lugar un incremento de los niveles de glucosa (azúcar) en la sangre. Como se ha indicado, la diabetes de tipo 2 se considera un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. El ejercicio físico controlado puede ayudar, toda vez que facilita la señalización por insulina.

Otro factor de riesgo cardiovascular a tomar en consideración es la obesidad. El exceso de los niveles de grasa (aumento del tejido adiposo) en el organismo facilita la predisposición a padecer diabetes de tipo 2 y otros problemas cardiovasculares, por lo que también aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

Las personas que han tenido períodos de depresión, ya sea en la mitad de su vida o con posterioridad, también parecen presentar mayores tasas de demencia. No obstante, el efecto de la depresión como un factor de riesgo probablemente varía con la edad. Existe cierta

evidencia de que la depresión a mediana edad (cuarenta-sesenta años) supone un mayor riesgo de demencia en la vejez. Por el contrario, la depresión en etapas posteriores de la vida, es decir, cuando una persona tiene más de sesenta-sesenta y cinco años, puede ser un síntoma inicial de demencia en lugar de ser un factor de riesgo.

En los estudios poblacionales han aparecido con mayor o menor frecuencia otros elementos relacionados con el estilo de vida, asociados a un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, muchos con efectos bien conocidos sobre la salud cardiovascular o el metabolismo. Entre ellos cabe destacar el sedentarismo o la escasa actividad física, que también parece tener efectos directos sobre la estructura y la función del cerebro. El tabaco o el consumo excesivo de alcohol de manera regular también aumentan la predisposición a desarrollar alzhéimer en el futuro. Una dieta poco saludable puede favorecer el desarrollo de muchas enfermedades, entre ellas el alzhéimer, los problemas cardiovasculares o la diabetes de tipo 2. Una dieta que contenga demasiada grasa saturada aumenta el colesterol, estrecha las arterias y favorece el aumento de peso. También es poco sana una dieta que incluya demasiada sal (que contribuye al aumento de la presión arterial y favorece los accidentes cerebrovasculares) y azúcar (un factor adicional en el aumento de peso y la diabetes de tipo 2).

Las lesiones por traumatismos craneoencefálicos como las conmociones cerebrales, especialmente si se repiten varias veces, aumentan el riesgo de demencias posteriores, como la enfermedad de Alzheimer. Según algunos estudios, alrededor de una quinta parte de los boxeadores profesionales desarrollan una forma diferente de demencia denominada antes demencia pugilística que hoy día se conoce como encefalopatía traumática crónica. Existen evidencias recientes que sugieren que los jugadores profesionales de fútbol americano, que a menudo sufren lesiones por fuertes golpes en la cabeza, también pueden estar en riesgo de padecer encefalopatía traumática crónica y quizás enfermedad de Alzheimer.

Finalmente se sabe que algunas comunidades étnicas presentan un mayor riesgo de alzhéimer que otras. Por ejemplo, los individuos del sur de Asia (de países como India y Pakistán) parecen desarrollar demencia, sobre todo la vascular, con mayor frecuencia que los europeos blancos de origen caucásico. Es conocido que los surasiáticos tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca y diabetes, lo que les llevaría a estar más expuestos al alzhéimer. También las personas de origen africano o afrocaribeño, que son más propensos a la diabetes y los accidentes cerebrovasculares, parecen desarrollar la enfermedad con mayor frecuencia. No obstante, todos estos efectos se deben probablemente a una combinación de diferencias en la dieta, el tabaquismo, el ejercicio y los genes.

CÓMO REDUCIR EL RIESGO DE DESARROLLAR EL ALZHÉIMER

Existe una evidencia abrumadora de que el estilo de vida afecta al riesgo de desarrollar alzhéimer. Esto es especialmente cierto en las actividades relacionadas con la salud cardiovascular, por lo que se suele decir que «lo que es bueno para el corazón es bueno para el cerebro».

Mantener hábitos saludables para el corazón tales como una adecuada presión arterial, niveles correctos de colesterol y azúcar en la sangre y un peso saludable no solo reduce las probabilidades de sufrir un derrame cerebral o un ataque al corazón, sino que también es beneficioso para la salud del cerebro y puede ayudar a disminuir el riesgo de desarrollar el alzhéimer en el futuro. Esto se debe en parte a que tanto el corazón como el cerebro dependen de unos vasos sanguíneos sanos para obtener oxígeno y nutrientes. Aunque el cerebro solo supone aproximadamente un 2% del peso corporal de un adulto normal, consume el 20% de la energía que

necesita el cuerpo. En pocas palabras, el cerebro necesita un corazón saludable y vasos sanguíneos sanos que le suministren adecuadamente sangre para que sus células funcionen correctamente. Si el corazón no bombea adecuadamente

o si los vasos sanguíneos del cerebro están dañados, este no recibirá el flujo sanguíneo que necesita y las células cerebrales tendrán dificultades para obtener todos los nutrientes y el oxígeno que necesitan para realizar sus

funciones. Como sucede con las enfermedades del corazón, es importante adoptar hábitos saludables cuanto antes e intentar mantenerlos durante toda la vida.

Lo que está matando a la mayoría de las células nerviosas es la neuroinflamación.

RUDOLPH TANZI

Otro concepto importante para la salud cognitiva es el conocido como reserva cognitiva, que se puede conceptualizar como la habilidad del cerebro para improvisar y encontrar formas alternativas de hacer una tarea. De la misma manera que en un automóvil potente se puede cambiar de marcha y acelerar de repente para evitar un obstáculo, el cerebro puede cambiar la forma en que opera y, por lo tanto, disponer de recursos adicionales para hacer frente a los desafíos. La reserva cognitiva se desarrolla a través de la educación y la curiosidad para ayudar al cerebro a gestionar mejor cualquier dificultad o declive a la que se enfrente.

El concepto de reserva cognitiva se originó a finales de la década de 1980, cuando los investigadores describieron individuos sin síntomas aparentes de demencia que, sin embargo, presentaron en la autopsia cambios cerebrales coincidentes con una enfermedad de Alzheimer avanzada. Estas personas no mostraron síntomas de la enfermedad mientras estaban vivos porque tenían una reserva cognitiva lo suficientemente grande como para compensar el daño y continuar funcionando más o menos como de costumbre.

Desde entonces, la investigación ha demostrado que las personas con mayor reserva cognitiva son más capaces de evitar los cambios

cerebrales degenerativos asociados a la demencia u otras enfermedades cerebrales, como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple o un derrame cerebral. Una mayor reserva cognitiva también puede ayudar al individuo a funcionar mejor durante más tiempo si está expuesto a eventos inesperados de la vida, como el estrés, una intervención quirúrgica o la exposición a toxinas medioambientales. Cualquiera de esas circunstancias exige un esfuerzo extra por parte de su cerebro. Cuando el cerebro no puede hacer frente a ellas, puede confundirse, desarrollar delirio o mostrar signos de enfermedad. Por lo tanto, un objetivo importante sería construir y mantener la reserva cognitiva individual. La educación, el trabajo y otras actividades intelectuales desafían a lo largo de nuestra vida las capacidades de nuestro cerebro y ayudan a construir nuestra reserva cognitiva.

04

AVANCES RECIENTES EN INVESTIGACIÓN

En la actualidad, los estudios sobre el alzhéimer están a la vanguardia de la investigación biomédica. La enfermedad se diagnostica cada vez en etapas más tempranas y de manera más precisa, al tiempo que las nuevas tecnologías, como la neuroimagen, comienzan a permitirnos analizar de forma directa lo que ocurre en el cerebro.

Hoy miles de investigadores de todo el mundo trabajan para descubrir tantos aspectos de la enfermedad de Alzheimer y las demencias relacionadas como sea posible. Gracias a ello se han conseguido notables avances que han arrojado luz sobre cómo el alzhéimer afecta al cerebro, a los circuitos neuronales y a las conexiones sinápticas.

La actividad investigadora abarca muchas áreas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer: desde la identificación de nuevos biomarcadores al reconocimiento de la existencia de una fase asintomática que se puede prolongar décadas antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos, pasando por la identificación de genes implicados en la enfermedad familiar o de los factores de riesgo en la esporádica. Gracias a ello, nuestro conocimiento de las bases moleculares de esta demencia es cada vez mayor. Asimismo, el desarrollo de nuevas tecnologías nos permite observar el cerebro a través de técnicas poco invasivas y realizar estudios longitudinales para observar la aparición y la progresión de la enfermedad. También hay que destacar la labor de los grandes consorcios cooperati-

vos internacionales que en los últimos años ha permitido analizar grandes cantidades de datos de un número muy extenso de pacientes para de esta manera validar muchos resultados con mayores garantías. Sin ánimo de ser exhaustivos, vamos a revisar aquí algunos de los avances más relevantes y novedosos que se están realizando hoy en diversas áreas de investigación sobre el alzhéimer y otras demencias relacionadas.

EL ALZHÉIMER ES UN PROCESO SILENCIOSO

Aunque el alzhéimer se caracteriza por la presencia en el cerebro de placas seniles y ovillos neurofibrilares, la aparición de estas estructuras aberrantes no es simultánea durante el proceso patológico. Estudios con individuos portadores de una de las mutaciones que dan lugar al desarrollo inequívoco del alzhéimer de tipo familiar han puesto de manifiesto que los depósitos de beta-amiloide aparecen antes que los de la proteína tau, y que ambos se detectan incluso antes de los primeros síntomas clínicos de deterioro cognitivo.

La enfermedad presenta, por lo tanto, una fase inicial silenciosa o asintomática (previa al deterioro cognitivo leve y la demencia) que puede durar varios años, quizá décadas. En el caso del alzhéimer de tipo familiar, se ha comprobado que los depósitos de beta-amiloide pueden aparecer alrededor de veinte años antes de que se diagnostique la enfermedad. Por su parte, los ovillos suelen aparecer entre cinco y diez años antes de los primeros signos de deterioro cognitivo. En el caso de la enfermedad de tipo esporádico se especula con un proceso similar, aunque la fase asintomática y la fase clínica de demencia suelen tener una duración variable en cada paciente. Se ha sugerido que una fase asintomática larga podría corresponderse con una fase final más breve y se ha relacionado la mayor duración de la fase asintomática con

algunas características como un mayor nivel educativo o cultural (reserva cognitiva).

En esta fase, los individuos pueden presentar cambios medibles en el cerebro y fluidos biológicos como el líquido cefalorraquídeo y/o la sangre que constituyen los primeros signos de la enfermedad, pero aún no han desarrollado síntomas clínicos perceptibles, como puede ser la característica pérdida de memoria. El reconocimiento de esta fase asintomática de la enfermedad y la posibilidad de que se pueda identificar a través de biomarcadores específicos como los que se detallarán a continuación son objeto hoy de una intensa investigación que abre nuevas posibilidades para el tratamiento y la prevención. Las investigaciones permiten clasificar o estratificar a los individuos en función de su riesgo de sufrir la enfermedad, incluso en etapas en las que no han aparecido aún los síntomas clínicos.

La biología de la mente une las ciencias relacionadas con la naturaleza y las humanidades, preocupadas por el significado de la experiencia humana.

ERIC KANDEL

LOS BIOMARCADORES

Como ya se ha dicho anteriormente, el biomarcador es un factor biológico medible e idealmente cuantificable que indica la presencia o ausencia de una enfermedad (por ejemplo, los altos niveles de glucosa en sangre como marcador de diabetes) o el riesgo de desarrollarla (por ejemplo, los altos niveles plasmáticos de colesterol como factor de riesgo en trastornos cardiovasculares).

Los nuevos criterios de investigación establecidos desde el año 2011 que proporcionan directrices para el diagnóstico del Alzheimer asintomático y sintomático ofrecen un nuevo marco conceptual que permitiría diagnosticar la enfermedad antes de la fase clí-

nica de demencia, combinando un fenotipo clínico de alteraciones de la memoria episódica y la presencia de biomarcadores anormales de tres tipos: líquido cefalorraquídeo, resonancia magnética estructural (o volumétrica) y tomografía por emisión de positrones (PET).

Además, los citados criterios permiten llevar a cabo una subclasificación de los individuos dentro de cada categoría diagnóstica en base a los resultados de los biomarcadores, aunque se necesitan más estudios de investigación clínica para validarlos. Es muy probable que los criterios se vean modificados antes de que se puedan utilizar en la práctica clínica rutinaria, por lo que sigue siendo un área intensa de investigación. En cualquier caso, estos criterios permitirán hacer un diagnóstico muy específico de la enfermedad de Alzheimer y ayudarán a elegir a los pacientes que participarán en los ensayos clínicos de tratamientos relacionados con esta demencia y otros tipos de investigación.

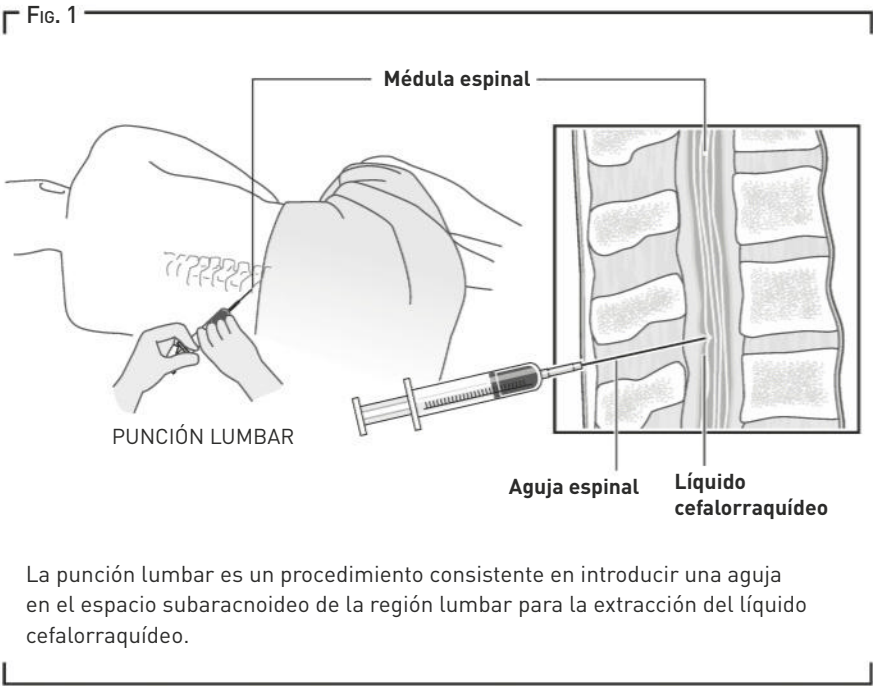
Por otra parte, aunque se han utilizado técnicas de neuroimagen y se han descrito algunos marcadores tempranos para detectar la enfermedad de Alzheimer esporádica en fluidos biológicos como el líquido cefalorraquídeo o la sangre, posiblemente se requieren marcadores más precoces para llevar a una correcta prevención de la enfermedad. Aquí indicaremos los marcadores que se vienen utilizando más recientemente.

Marcadores en el líquido cefalorraquídeo

Dado que las proteínas y los péptidos cerebrales se eliminan a través del líquido cefalorraquídeo, este se puede extraer mediante una punción lumbar para analizar aquellas moléculas. Se trata de un procedimiento que se utiliza rutinariamente en la práctica clínica para el estudio diagnóstico de algunos trastornos neurológicos como las enfermedades infecciosas, la esclerosis múltiple o el sín-

drome de Guillain-Barré, por poner algunos ejemplos. Sin embargo, la punción lumbar y el uso de biomarcadores de líquido cefalorraquídeo para la evaluación diagnóstica rutinaria de pacientes con síntomas cognitivos varían significativamente de unos países a otros, siendo más común en el norte de Europa que en Estados Unidos y Japón (fig. 1).

Una vez extraído el líquido cefalorraquídeo, se pueden determinar los niveles de beta-amiloide, proteína tau total o tau fosforilada (los biomarcadores más aceptados hoy en día) presentes en él haciéndolo interaccionar con anticuerpos específicos ante una u otra molécula mediante una técnica inmunoquímica denominada ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay* o ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) muy común en los laboratorios de bioquímica.



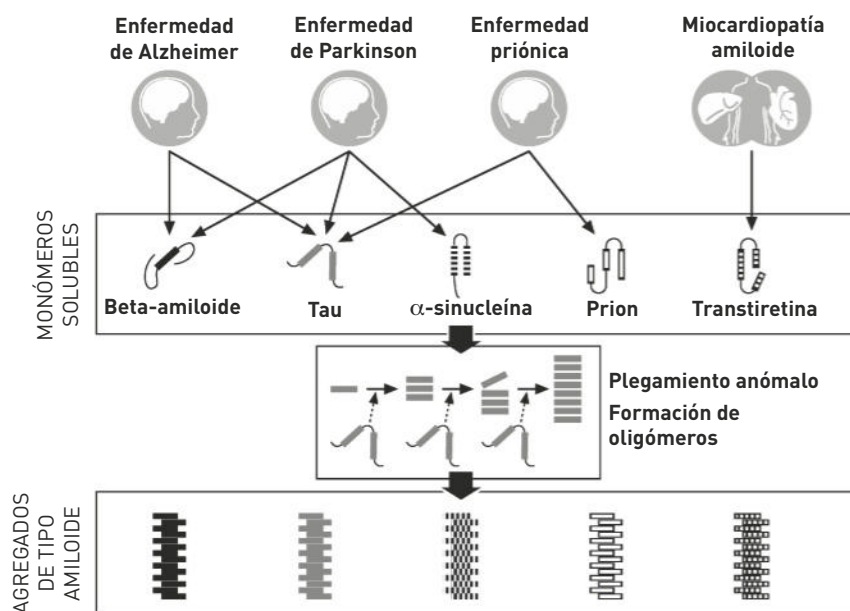
El péptido beta-amiloide es una molécula extracelular que se puede detectar en el líquido cefalorraquídeo de personas sanas. Sin embargo, cuando se produce el proceso de agregación de dicho péptido que desembocará eventualmente en la formación de las placas seniles, los agregados del péptido se van depositando en el cerebro y van atrapando el péptido soluble. Como consecuencia de ello se produce una disminución de dicho péptido beta-amiloide soluble en el líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto, se considera que una disminución de beta-amiloide (especialmente el péptido A β -42) en el líquido cefalorraquídeo es un biomarcador de la aparición de placas seniles en el cerebro.

Por otra parte, aunque la mayor proporción de la proteína tau se localiza intracelularmente, también pueden aparecer pequeñas cantidades extracelulares en el líquido cefalorraquídeo. En condiciones patológicas, la cantidad de la proteína tau intracelular puede aumentar provocando un efecto tóxico que facilitaría su secreción hasta convertirla en extracelular e, incluso, dar lugar a la muerte neuronal, proceso que incrementaría todavía más su presencia fuera de las células y, como consecuencia de ello, en el líquido cefalorraquídeo. Dado que el efecto tóxico de esta proteína puede deberse a un aumento de su nivel de fosforilación, suele medirse también el aumento de la cantidad de proteína tau fosforilada. De este modo, se utiliza la cuantificación del aumento de tau y fosfo-tau en el líquido cefalorraquídeo como un marcador para determinar el inicio de la patología en el cerebro.

El desarrollo de los primeros métodos para medir estos biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo hace unos veinte años supuso un gran impulso para la investigación científica en este campo. Hoy se acepta que estas pruebas bioquímicas reflejan algunas características fisiopatológicas claves en el proceso de la enfermedad de Alzheimer y proporcionan información diagnóstica relevante, incluso en la fase presintomática. Ha sido preciso recorrer un largo camino hasta conseguir la estandarización y el

> PROTEINOPATÍAS NEURODEGENERATIVAS

En el interior de las células existen rutas biológicas que controlan la biogénesis, el plegamiento, el tráfico y la degradación de proteínas. Existen diversas enfermedades asociadas con el mal plegamiento y la degradación de proteínas, así como con la acumulación anómala de proteínas en los tejidos. Las enfermedades neurodegenerativas que se caracterizan por la acumulación de proteínas específicas dentro de las neuronas o en el parénquima cerebral reciben el nombre de proteinopatías. Los ejemplos más frecuentes son el alzhéimer, el párkinson, la enfermedad priónica (o «de las vacas locas») y la miocardiopatía amiloide. Estas proteínas suelen encontrarse en el cerebro como monómeros solubles, pero en condiciones patológicas forman pequeños oligómeros y luego agregados de tipo amiloide.



Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la presencia de agregados anormales de proteínas en el cerebro. La identidad de la proteína acumulada es diferente en las distintas enfermedades, pero el proceso de agregación sigue un esquema general común.

desarrollo de ensayos automatizados, pero hoy ya se dispone de ensayos estables y muy precisos que servirán como base para la introducción de estas pruebas de diagnóstico en la práctica clínica rutinaria.

Por último, existen otras moléculas en el líquido cefalorraquídeo que se están investigando como posibles biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer, aunque este estudio se encuentra todavía en fases iniciales y pendiente de posterior validación y estandarización. Entre ellas destacan proteínas sinápticas como la neurogranina, que parece ser específica del alzhéimer y puede predecir la tasa de deterioro cognitivo futuro.

Biomarcadores en sangre

El uso de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo o de técnicas de neuroimagen se ve limitado por el carácter relativamente invasivo de la recogida de muestras mediante punción lumbar o por el alto coste y el acceso limitado a los estudios de neuroimagen. Debido en parte a estas limitaciones, un número creciente de estudios ha intentado encontrar biomarcadores en la sangre, un tejido de fácil acceso y adecuado para mediciones repetidas a lo largo del curso de la enfermedad o durante un estudio clínico terapéutico.

No obstante, hay que tener en cuenta que, mientras que el uso de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo está homologado en diferentes laboratorios y en distintos países, el empleo de un protocolo reproducible de buenos marcadores en muestras de sangre o plasma se encuentra todavía en sus fases iniciales. Se han publicado algunos posibles marcadores, pero los datos no siempre han sido reproducidos y validados en otros laboratorios. Actualmente se está tratando de detectar el péptido beta-amiloide en muestras de sangre mediante una inmunoprecipitación del péptido y complementando los análisis con espectrometría de masas. En este

sentido, recientemente se han descrito resultados muy prometedores, que pueden confirmar la importancia de una gota de sangre para el diagnóstico de enfermedades.

No solo se han desarrollado métodos sensibles para detectar el péptido beta-amiloide en muestras de sangre, sino que también empieza a ser posible la detección de la proteína tau. Otras moléculas, como la cadena ligera del neurofilamento, están también en fase de estudio como posibles biomarcadores. En cualquier caso, la determinación de biomarcadores en sangre es un área muy prometedora, pero todavía de escasa aplicabilidad práctica.

TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN

La introducción de técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones (PET) para el análisis del cerebro ha contribuido significativamente a comprender mejor la enfermedad de Alzheimer. En los últimos veinte años estas técnicas de imagen se han utilizado cada vez más para la caracterización clínica y el diagnóstico diferencial, así como para proporcionar información de los efectos de esta enfermedad sobre la capacidad funcional del cerebro, los patrones de distribución espacial de diferentes síndromes de demencia y su evolución a lo largo del tiempo.

Actualmente, las técnicas de neuroimagen en cualquiera de sus modalidades y de forma combinada proporcionan los mayores avances en el conocimiento de diferentes aspectos de la enfermedad de Alzheimer y otras patologías neurodegenerativas. Se utilizan en el diagnóstico etiológico, precoz y diferencial para conocer el funcionamiento de diferentes áreas cerebrales, el metabolismo, la neurotransmisión, etc. La neuroimagen también se emplea cada vez más en ensayos clínicos, como parte de los criterios de inclusión y/o como una medida indirecta del resultado.

Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear, que proporciona imágenes detalladas del interior del cuerpo, se ha convertido hoy en una técnica imprescindible para el diagnóstico neurológico y neuroquirúrgico. No utiliza radiación ionizante como los rayos X, sino campos magnéticos y de radiofrecuencias para obtener imágenes de alta calidad y precisión del interior del cerebro. Se trata de una técnica no invasiva que permite estudiar el cerebro tanto durante el envejecimiento normal en diferentes momentos de la vida como durante la enfermedad de Alzheimer.

En los últimos años se ha producido un rápido desarrollo tecnológico en relación con el campo magnético de estas máquinas, que ha aumentado desde 1,5 hasta 3 teslas (aunque ya existen algunos equipos de 7 T disponibles), lo que ha permitido mejorar la calidad y precisión de las imágenes obtenidas. A pesar de su elevado coste, se han convertido en una herramienta muy importante para medir los nuevos marcadores de neurodegeneración.

La resonancia magnética estructural estándar permite identificar anomalías anatómicas de la morfología cerebral en la sustancia gris (generalmente atrofas, una característica de la neurodegeneración) y en la sustancia blanca (edema, pérdida de mielina en axones neuronales o gliosis reactiva), y observar la existencia de daño vascular (infartos lacunares, microhemorragias y lesiones de pequeño vaso), así como excluir otras posibles causas responsables del deterioro cognitivo (como la presencia de tumores). Resulta, por lo tanto, muy útil para identificar cambios dinámicos estructurales, funcionales y de conectividad cerebral, y se emplea para estudiar la prevalencia de transición a patología en sujetos de alto riesgo.

Sin embargo, las técnicas de resonancia magnética convencional no pueden detectar y cuantificar cambios microestructurales dependientes de la edad que han sido descritos en estudios del tejido cerebral *post mortem*, por lo que se están desarrollando nuevas téc-

nicas que puedan proporcionar índices cuantitativos volumétricos para los cambios morfológicos.

El poder discriminatorio de la volumetría en patologías como el alzhéimer (disminución del volumen de regiones específicas como la amígdala, el hipocampo, la corteza entorrinal, etc.) se reduce si los cambios morfológicos dependientes de la edad no están bien establecidos en los sujetos control, por lo que resulta imprescindible disponer de un alto número de muestras para analizar y realizar una cuantificación rigurosa. Por lo tanto, el conocimiento de las variaciones morfológicas que se producen en la estructura cerebral a lo largo de la vida mediante estudios de resonancia magnética estructural es imprescindible para valorar los correspondientes cambios patológicos que tienen lugar en las enfermedades neurodegenerativas.

A pesar del papel central del péptido beta-amiloide y sus efectos tóxicos cuando se inicia la cascada patológica que produce la enfermedad de Alzheimer, la progresión clínica y neuropatológica parece correlacionarse significativamente mejor con el número y la diseminación de los ovillos neurofibrilares. Estos ovillos comienzan a depositarse en la corteza entorrinal, luego se expanden al hipocampo y a la amígdala y finalmente a la corteza asociativa. Esta secuencia de progresión se refleja en los estudios de resonancia, que muestran que las áreas más afectadas por la atrofia son el lóbulo temporal medial, que se encuentra entre los primeros sitios de afectación patológica, seguido de la región parietal medial (cingulado posterior y precúneo) y las áreas de asociación del lóbulo temporal frontal y lateral en las etapas más avanzadas de la enfermedad.

Además, con la resonancia magnética estructural se detecta una atrofia focal temprana en pacientes con deterioro cognitivo leve cuando se comparan con sujetos cognitivamente sanos, especialmente en el lóbulo temporal medial (hipocampo y corteza entorrinal) y en otras regiones como el lóbulo temporal lateral, el lóbulo

parietal medial y el área parietal lateral asociativa. Algunos estudios longitudinales recientes parecen apuntar a la posibilidad de utilizar esta técnica para diferenciar a pacientes con deterioro cog-

No puedo decir cuándo tendremos una cura, pero gracias a la investigación más reciente ahora sabemos cómo hacernos la pregunta de qué funciona mal en la etapa más temprana del alzhéimer.

JOHN O'KEEFE

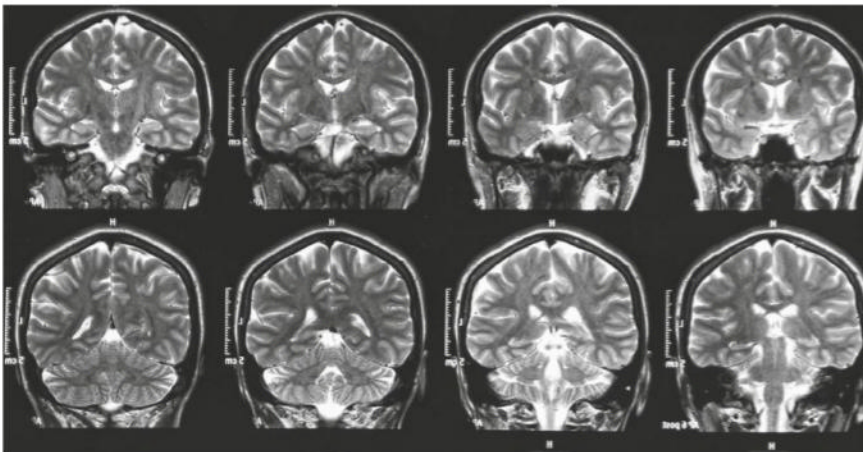
nitivo leve que progresarán a alzhéimer en un futuro próximo (convertidores) de aquellos otros que se mantendrán estables. Los convertidores presentan mayores tasas de atrofia en la región del hipocampo que los no convertidores.

Por otra parte, la resonancia magnética funcional proporciona información sobre el estado funcional del cerebro. Más concretamente, la resonancia funcional dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD) permite obtener mapas de activación funcional que muestran las partes del cerebro activas, ya sea en reposo o

mientras se realiza una tarea específica, como escuchar música o visualizar imágenes. Se ha demostrado que algunas redes neuronales pueden verse afectadas específicamente por diferentes síndromes de demencia, lo que ha abierto la posibilidad de usar esta técnica para el diagnóstico diferencial de las demencias. Sin embargo, la resonancia magnética funcional hoy solo se usa en investigación para comparar grupos de pacientes con controles sanos, y no se puede utilizar todavía para obtener información clínica de pacientes individuales dada la alta variabilidad de la respuesta entre sujetos. Por lo tanto, necesita una mayor validación antes de convertirse en una herramienta de uso clínico rutinario. No obstante, se están llevando a cabo numerosos estudios para determinar posibles cambios en las regiones cerebrales relacionadas con la patología amiloide o de tau que pudieran anteceder al diagnóstico clínico.

> UNA VENTANA AL CEREBRO

El cerebro es un ejemplo paradigmático de un sistema complejo: su funcionalidad surge como una propiedad global de las interacciones a diferentes niveles (moléculas, células, conexiones sinápticas, circuitos o redes). La neurociencia ha tratado de desarrollar numerosos procedimientos de estudio de la arquitectura cerebral, tanto a nivel estructural como funcional. En este sentido, las nuevas técnicas de imagen cerebral (especialmente, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, entre otras) suponen una revolución en el campo de la neurociencia, ya que permiten estudiar *in vivo* los procesos cognitivos y, por lo tanto, abren una ventana potencialmente ilimitada al estudio de la complejidad cerebral. Estas técnicas mínimamente invasivas permiten observar directamente el funcionamiento del cerebro en tiempo real. Pueden utilizarse para investigar muchos aspectos de la estructura y fisiología cerebral, incluida la oxigenación de la sangre y el metabolismo cerebral, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, y han revolucionado la investigación de enfermedades como la de alzhéimer.



— Imagen por resonancia magnética (IRM) de un cerebro humano.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Otros tipos de imágenes funcionales son la tomografía por emisión de positrones (PET) y la técnica por emisión de fotón único (SPECT), que permiten estudiar el metabolismo y la perfusión del cerebro, respectivamente, ya sea en reposo o durante la ejecución de una tarea. Se basan en el uso de compuestos marcados radiactivamente (llamados trazadores) y proporcionan información específica del paciente que puede ayudar en el diagnóstico diferencial en entornos clínicos. Además, en el ámbito de la investigación permiten comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad. Se considera que la técnica PET tiene mayor especificidad y sensibilidad que la SPECT en el diagnóstico de diferentes síndromes de demencia. Permite cuantificar biomarcadores funcionales de neurodegeneración (por ejemplo, el metabolismo cerebral de la glucosa), agregados neuropatológicos específicos (amiloide y tau) y otros factores potenciales involucrados en la patogénesis de diferentes trastornos de demencia (por ejemplo, neuroinflamación o sistemas de neurotransmisores).

La PET que utiliza fluorodesoxiglucosa (FDG) marcada mide la capacidad metabólica cerebral. En pacientes con Alzheimer muestra un patrón característico de captación cortical reducida en las regiones temporales posterior y lateral, así como en las regiones parietales medial, particularmente en el cíngulo posterior y precúneo y en los lóbulos temporales mediales, incluido el hipocampo. Cuando avanza la enfermedad, el déficit metabólico se extiende también al área prefrontal asociativa. Se ha demostrado que el hipometabolismo determinado con FDG va en paralelo a la pérdida de función cognitiva y al diagnóstico histopatológico de la enfermedad tras la autopsia y puede predecir la conversión a demencia en personas mayores. Sin embargo, aunque la PET que utiliza FDG se correlaciona bien con la severidad del deterioro cognitivo, no es un biomarcador específico para la enfermedad de Alzheimer.

Entre los marcadores de PET específicos de agregados insolubles de péptido beta-amiloide se encuentran el llamado compuesto B de Pittsburgh y múltiples trazadores marcados con el isótopo flúor-18 desarrollados más recientemente (florbetaben, florbetapir y flutemetamol). En pacientes con alzhéimer muestra una alta captación (que indica acumulación de péptido beta-amiloide) en la corteza prefrontal, el precúneo, el cíngulo posterior, la corteza parietal y temporal y el estriado, y una captación relativamente inferior en la corteza occipital, el globo pálido y el tálamo.

De hecho, se cree que la PET de amiloide, al ser un biomarcador directo de la patología beta-amiloide, podría detectar los inicios de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer incluso en la fase asintomática. Sin embargo, mientras que la PET con FDG y la resonancia magnética estructural se correlacionan significativamente con la severidad del deterioro cognitivo, la señal de la PET de amiloide no aumenta con el progreso de la enfermedad, lo que sugiere que la agregación de péptido beta-amiloide es un evento temprano que desencadena otros cambios patológicos que luego son los causantes de la progresión clínica.

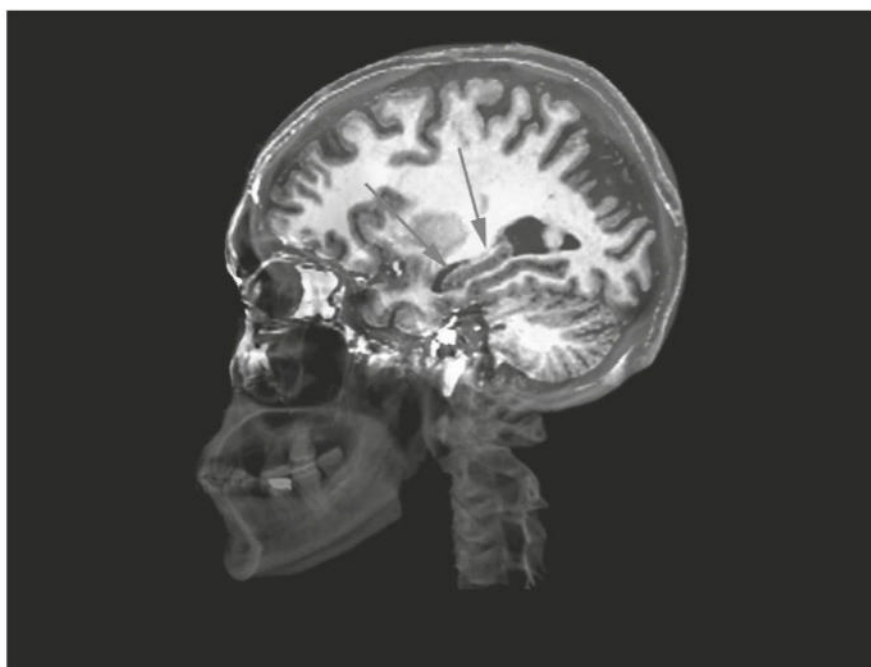
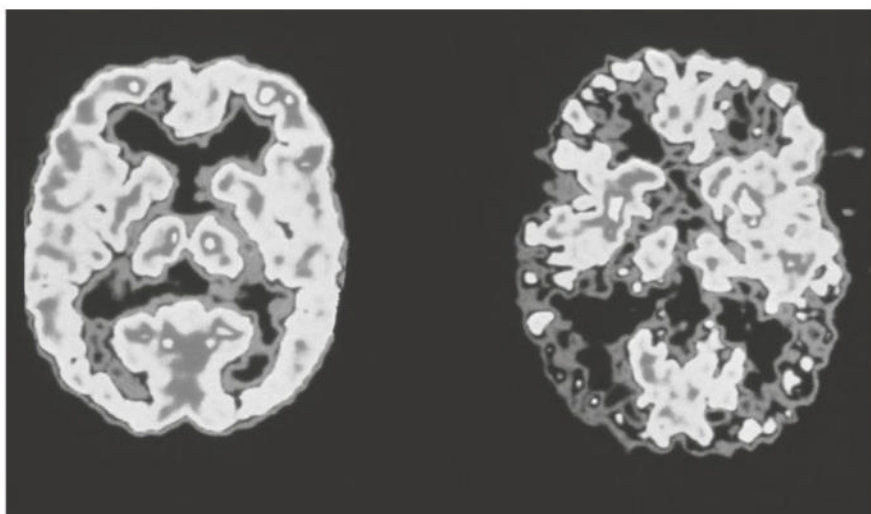
Así, la PET de amiloide también puede ser una herramienta especialmente útil para la detección temprana de la enfermedad. De hecho, se ha observado que la acumulación de beta-amiloide en la fase de deterioro cognitivo leve ya ha alcanzado los niveles de la fase clínica de la enfermedad. Niveles elevados de beta-amiloide observados mediante PET sugieren un mayor riesgo de que el deterioro cognitivo leve se convierta en la enfermedad de Alzheimer. Algunos estudios han demostrado también que los pacientes con deterioro cognitivo leve y una PET de amiloide positivo presentan un peor rendimiento en las tareas de memoria que los individuos con deterioro cognitivo leve pero con una PET de amiloide negativo. Sin embargo, los estudios sobre el papel de la deposición de amiloide como una característica de la progresión a demencia o como una parte del envejecimiento normal son contradictorios. Se

estima que aproximadamente entre el 10 y el 30 % de los individuos cognitivamente sanos (que tienen un envejecimiento normal, no patológico) presentan una PET de amiloide positivo. En cualquier caso, algunos estudios longitudinales han demostrado que los individuos cognitivamente sanos al inicio del estudio y con PET de amiloide positivo tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer u otra demencia que aquellos con una PET de amiloide negativo.

A medida que los pacientes desarrollan el alzhéimer, los cambios clínicos e histológicos se aceleran y proceden independientemente de la acumulación de péptido beta-amiloide. Por ello, equipos de investigación de todo el mundo se están centrando en el desarrollo de trazadores específicos de la proteína tau para PET, un área en la que se esperan grandes avances en un futuro muy próximo. En los últimos años se han desarrollado los primeros trazadores de tau que permiten cuantificar *in vivo* la patología tau en las distintas regiones del cerebro y que pueden convertirse en un biomarcador útil para el diagnóstico clínico y el seguimiento de la progresión de la enfermedad. No obstante, esta área de investigación se encuentra aún en sus inicios y todavía no se ha establecido el consenso necesario acerca de cómo cuantificar mejor la señal de PET para tau.

A diferencia de la distribución difusa del péptido beta-amiloide, la acumulación tau muestra un patrón jerárquico de diseminación a través de distintas regiones cerebrales. Por lo tanto, la cuestión de cómo definir la acumulación tau requiere un examen tanto de la cantidad de retención del marcador como de su ubicación. En cualquier caso, los resultados con uno de estos trazadores (¹⁸F-AV-1451) han permitido identificar las regiones clave de la acumulación de tau. De manera que la memoria y el volumen o el grosor del hipocampo y de la corteza entorrinal se asocian con la retención del marcador en el lóbulo temporal medial.

Gracias al desarrollo de nuevos radiofármacos trazadores específicos, las técnicas de PET cada vez se están utilizando más para



— Arriba, tomografía por emisión de positrones (PET) del cerebro de un individuo normal (izquierda) y otro con alzhéimer (derecha). Abajo, imagen por resonancia magnética (IRM) del cerebro de un enfermo de alzhéimer.

estudiar el alzhéimer. Sin embargo, su desarrollo se ve limitado por su elevado coste, la disponibilidad de radiofármacos y las regulaciones sobre su uso en seres humanos.

LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA FUNCIÓN CEREBRAL

Más allá de la evidente relación entre la presencia de las dos estructuras aberrantes (placas seniles y ovillos neurofibrilares) y la neurodegeneración (muerte neuronal) descrita inicialmente por Alois Alzheimer con el posible mecanismo de iniciación y desarrollo de la enfermedad que lleva su nombre, se han descrito recientemente otras características o factores que pueden tener alguna implicación en el desarrollo de esta demencia. Entre estos factores se encuentran la microbiota (fundamentalmente intestinal), la neuroinflamación y los cambios en el ritmo circadiano que regula los tiempos de vigilia y sueño.

En nuestros intestinos existe un mundo microscópico viviente que recibe el nombre de microbiota (o flora) intestinal. Prácticamente, el número de células bacterianas asociadas a nuestro organismo es igual que el número de células totales del mismo. Los billones de bacterias (de unos mil tipos diferentes) que componen esta comunidad desempeñan funciones clave en el mantenimiento de la salud, la regulación del suministro de energía y la protección frente a las infecciones. Su composición está muy influenciada por factores externos como las condiciones de nacimiento, la dieta, el entorno o el uso de antibióticos. Las bacterias pueden secretar diferentes compuestos y, algunos de ellos, como los ácidos grasos de cadena corta o los lipopolisacáridos, pueden cruzar la barrera hematoencefálica e interactuar con las neuronas o las células de glía, en particular la microglía, en el sistema nervioso central. La microbiota intestinal humana, cuya investigación está en auge, afecta a la salud del cerebro humano de múltiples maneras. Por

ejemplo, moléculas como los liposacáridos producidos por bacterias como *E. coli* presentes en la microbiota pueden producir neuroinflamación a través de las aproximadamente 100 millones de neuronas conectadas con el cerebro que habitan en nuestro intestino o mediante activación de las células de microglía en el cerebro. Estos procesos neuroinflamatorios pueden ser tóxicos y favorecer la neurodegeneración.

Activación de la microglía y neuroinflamación

Tradicionalmente, se consideraba el cerebro como un órgano no protegido por las células inmunitarias de la sangre que no pueden acceder al sistema nervioso central. Sin embargo, hoy sabemos que estímulos endógenos como la presencia de proteínas plegadas de manera incorrecta o agregadas y eventos inflamatorios sistémicos pueden provocar la activación de las células microgliales y, eventualmente, el proceso de neuroinflamación, que se considera un factor importante en la patogénesis del alzhéimer.

Las células de microglía constituyen el sistema inmune innato del cerebro. Son un tipo de células gliales de pequeño tamaño que llevan a cabo una amplia respuesta inmune frente a las infecciones por microorganismos y tienen una elevada capacidad para fagocitar («devorar») y eliminar sustancias de desecho y restos de células dañadas. Actúan como los macrófagos del sistema nervioso central y desempeñan un papel esencial en los procesos inflamatorios del cerebro como células presentadoras de antígeno y secretoras de moléculas pro- y antiinflamatorias, algunas de las cuales pueden afectar a la función y la estructura del cerebro.

En los últimos años ha aumentado significativamente el interés por la microglía. En particular se está investigando cómo interactúa con el péptido beta-amiloide y qué papel desempeña la proteína TREM2 (uno de los factores de riesgo genético) en ese proceso.

En ausencia de TREM2, la microglía pierde capacidad de fagocitar los complejos de A β -anticuerpo en modelos animales, lo que puede explicar por qué las mutaciones en este receptor de superficie celular aumentan el riesgo de desarrollar alzhéimer. Otros estudios parecen apuntar a que la microglía podría estar limitando la difusión de A β una vez agregado. Las investigaciones sobre el papel de la microglía se están intensificando en la actualidad. Además, la modulación de la activación microglial en la enfermedad de Alzheimer podría abrir nuevas oportunidades terapéuticas.

05

TRATAMIENTOS Y NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El alzhéimer es uno de los desafíos más importantes en el área de la salud, ya que constituye una causa importante de morbilidad y deterioro funcional en las personas mayores. Actualmente, de momento, no existe una cura para ella aunque se investigue y prueben tratamientos que puedan modificar su progresión.

La necesidad de desarrollar farmacoterapias efectivas y bien toleradas para el tratamiento y la prevención del alzhéimer es cada vez más importante a medida que su incidencia y prevalencia mundial aumenta rápidamente con el envejecimiento de la población.

Las estrategias terapéuticas para el alzhéimer se pueden clasificar en general en dos grandes categorías. Los tratamientos sintomáticos son medicamentos dirigidos a la mejora cognitiva o al control de los síntomas neuropsiquiátricos asociados a la enfermedad y, por lo general, funcionan normalizando los mecanismos neurotransmisores. Por su parte, los tratamientos o terapias modificadoras son agentes que previenen, retrasan o ralentizan la progresión de la enfermedad y van dirigidos a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

La primera categoría comprende los fármacos que afectan a la transmisión colinérgica y glutamatérgica, mientras que los tratamientos neuropsiquiátricos incluyen anticonvulsivos, antidepresivos y algunos antipsicóticos atípicos.

En la segunda categoría, más variada, se podrían incluir desde productos naturales como la vitamina E, los extractos de *Gingko biloba* o los ácidos grasos de tipo omega 3, hasta los inhibidores de las secretasas β y γ , así como de la agregación de tau y del péptido beta-amiloide y, por último, las inmunoterapias anti-amiloide y anti-tau.

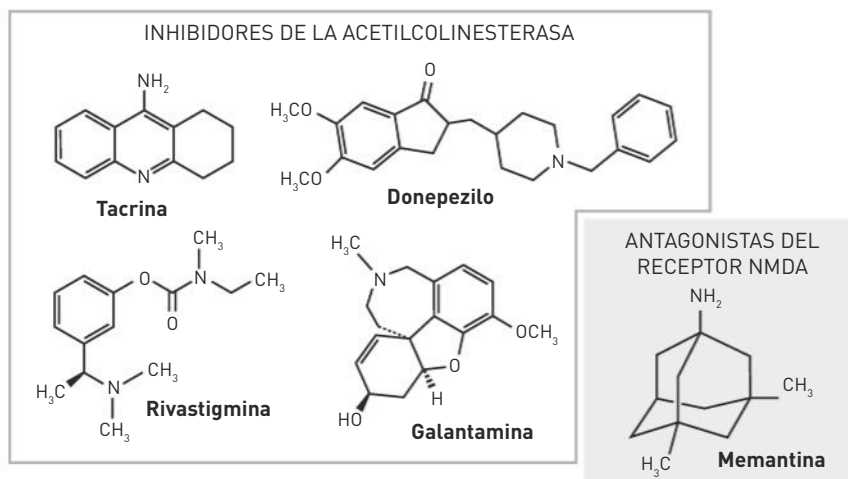
TERAPIAS ACTUALES

A mediados de la década de 1970 se hizo evidente la existencia de alteraciones de los sistemas de transmisión del impulso nervioso en la enfermedad de Alzheimer, entre ellos los sistemas colinérgico y glutamatérgico, bien conocidos por su importancia en los procesos de aprendizaje y memoria.

Durante años se han explorado varias estrategias para normalizar la neurotransmisión colinérgica, pero la que ha producido efectos beneficiosos significativos en pacientes con alzhéimer leve a moderado ha sido la inhibición de la acetilcolinesterasa, la enzima causante de la degradación del neurotransmisor acetilcolina en el espacio sináptico. En 1993 se aprobó el primer fármaco, la tacrina, inhibidor de la acetilcolinesterasa. No obstante, una década después se prescindió de ella debido a su alta toxicidad y a la disponibilidad de nuevos fármacos con el mismo mecanismo de acción y mejor perfil de seguridad.

Actualmente, solo está aprobada la comercialización de cuatro medicamentos para el tratamiento de la demencia asociada al alzhéimer (fig. 1), con una eficacia significativa, pero modesta. Tres de ellos actúan sobre las vías colinérgicas del sistema nervioso central: donepezilo, galantamina y rivastigmina. Los tres funcionan como anticolinesterásicos, es decir, inhiben la enzima acetilcolinesterasa antes mencionada y contribuyen a mantener los niveles de acetilcolina y la transmisión colinérgica.

Fig. 1



Fármacos aprobados para el tratamiento del alzhéimer.

El más ampliamente utilizado es el donepezilo, un inhibidor selectivo de la acetilcolinesterasa. Aplicado originalmente para el tratamiento de las fases leves y moderadas de la enfermedad, recientemente ha sido aprobado también para las severas. La rivastigmina inhibe tanto la acetilcolinesterasa como la butirilcolinesterasa (una enzima inespecífica abundante en hígado y plasma). Para paliar sus efectos secundarios gastrointestinales, recientemente se ha desarrollado un parche transdérmico. Por último, además de actuar como un inhibidor de la acetilcolinesterasa, la galantamina (un alcaloide de origen natural) es activa también como modulador alostérico de los receptores de acetilcolina de tipo nicotínico, dado que aumenta la respuesta de estos a la acetilcolina.

Cada uno de estos medicamentos está ya disponible en formulaciones genéricas. Han sido aprobados para casos de demencia que van desde el estadio leve al severo o avanzado, aunque a menudo

se usan también para etapas de predemencia anteriores asociadas con una importante deficiencia progresiva de la memoria, tales como el deterioro cognitivo ligero.

El cuarto medicamento, la memantina, está también aprobado para el tratamiento del alzhéimer en fase avanzada o severa y tiene un mecanismo de acción diferente, ya que actúa sobre las vías glutamatérgicas a través del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más abundante en el sistema nervioso central de los vertebrados. Sus efectos, que están mediados por varios tipos de receptores, incluyen cambios neuronales duraderos que se cree que constituyen una base molecular para los procesos de aprendizaje y memoria. Sin embargo, un exceso en la activación del receptor glutamatérgico de NMDA puede dar como resultado la muerte neuronal a través de un proceso denominado *excitotoxicidad*. Existe abundante evidencia que indica que la patología de la enfermedad de Alzheimer incluye un componente excitotóxico. La memantina es un antagonista no competitivo del receptor NMDA de afinidad moderada que se cree que modula la activación excitotóxica de dicho receptor a la vez que permite la actividad del receptor fisiológico.

El tratamiento estándar en muchos países del mundo consiste en combinar un inhibidor de acetilcolinesterasa (generalmente donepezilo) y un antagonista del receptor NMDA (memantina). Generalmente, los inhibidores de la acetilcolinesterasa se administran en las primeras fases leves o moderadas de la enfermedad, mientras que la memantina se aplica más tarde en la fase severa. Esta terapia combinada parece aportar mayores beneficios clínicos que la individual.

No existen evidencias claras de que alguno de los medicamentos actualmente disponibles modifique los procesos patológicos primarios de la enfermedad, pero proporcionan un alivio sintomático y generalmente se administran como terapia paliativa con el objetivo de frenar el deterioro en la calidad de vida.

La dirección que tome el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en los próximos años dependerá en gran medida de la efectividad de las nuevas terapias que se vayan desarrollando. Sin embargo, es muy posible que los tratamientos sintomáticos actuales sigan siendo la base terapéutica para muchos pacientes con alzhéimer, incluidos aquellos diagnosticados demasiado tarde como para beneficiarse de cualquier opción de modificar la enfermedad.

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Aunque hoy no existe una terapia eficaz para curar la enfermedad de Alzheimer o para inhibir significativamente la progresión de sus síntomas, en los últimos años se han probado numerosos agentes modificadores.

Esta dificultad para encontrar nuevos tratamientos efectivos se debe en buena parte a que se están administrando demasiado tarde a los pacientes, en fases avanzadas del proceso neurodegenerativo, cuando algunos procesos quizá sean muy difíciles de revertir o incluso irreversibles, como la muerte neuronal. Como consecuencia de ello, en los últimos años ha habido un cambio significativo en la manera de abordar el estudio de la enfermedad y de identificar y evaluar los fármacos para el alzhéimer. Los científicos han llegado a la conclusión de que el mejor momento para tratar la enfermedad es antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos, por lo que se han centrado en la prevención, llevando a cabo ensayos clínicos en poblaciones en riesgo (fig. 2).

Otro aspecto importante a considerar ha sido la falta de criterios de diagnóstico validados y también de potentes marcadores biológicos de la enfermedad que puedan ser útiles como criterios de valoración clínica y estándares de eficacia. Esta limitación, junto con la extremadamente larga fase prodrómica y asintomática que caracteriza a la enfermedad de Alzheimer, explica que los ensayos clínicos

se hagan en pacientes con signos fisiopatológicos ya avanzados. Por lo tanto, la tasa de éxito de estos fármacos dependerá del momento del tratamiento, lo que evidencia la necesidad de contar con mejores herramientas de diagnóstico.

Es mejor prevenir que curar. ¡También para la enfermedad de Alzheimer!

DENNIS SELKOE

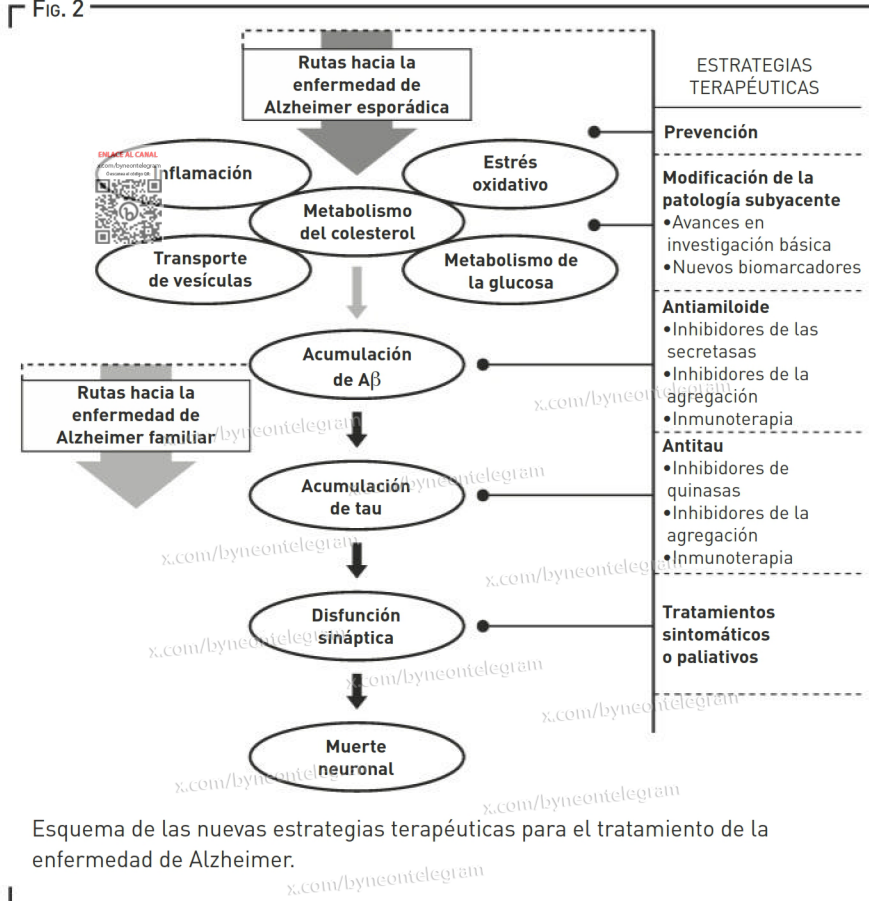
Como hemos visto, los recientes avances en el desarrollo de nuevos biomarcadores (bioquímicos o de neuroimagen) con alto valor predictivo en las etapas asintomáticas y en el análisis de factores de riesgo genéticos, han

mejorado las perspectivas de conseguir fármacos modificadores de la enfermedad más eficaces en los próximos años. No obstante, si bien nuestra comprensión de la patología subyacente a la enfermedad de Alzheimer ha mejorado considerablemente, todavía restan por dilucidar por completo los mecanismos que conducen a la pérdida neuronal durante la enfermedad. La identificación de estos mecanismos patológicos a través de la investigación biomédica es imprescindible para desarrollar cualquier tratamiento modificador de la enfermedad.

Terapias antiamiloide

Después de que Alois Alzheimer describiera hace más de un siglo las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, se postuló que los componentes de ambas estructuras anómalas (el péptido beta-amiloide y la proteína tau, respectivamente) podrían ser las causas de la neurodegeneración. La hipótesis de la implicación del péptido beta-amiloide en el proceso patológico se vio reforzada cuando a principios de la década de 1990 se comenzaron a descubrir mutaciones causantes de la enfermedad de origen familiar, que daban lugar a una mayor producción de péptido beta-amiloide. Este hecho dio origen en parte a lo que se ha denominado la hipótesis de la

Fig. 2



cascada de amiloide, que postula que la agregación patológica del péptido beta-amiloide es la causa primaria de la enfermedad.

Así pues, las primeras estrategias terapéuticas anti-amiloide perseguían la inhibición de la producción del péptido beta-amiloide. Por lo tanto, las secretasas β y γ , causantes de la escisión del péptido $A\beta$ a partir de la molécula de APP, han suscitado un gran interés como posibles dianas terapéuticas para fármacos que podrían reducir la producción de $A\beta$.

En particular, las dificultades para desarrollar inhibidores de la secretasa γ se han debido en gran medida a la complejidad estructural de la enzima. La secretasa γ está formada por un complejo de cuatro proteínas de membrana, incluyendo las presenilinas 1 y 2, además de otras proteínas como nicastrina o APH-1, cada una de las cuales se considera un objetivo terapéutico potencial. Hoy sabemos que este complejo de secretasa γ no tiene a la molécula de APP como único sustrato, sino que escinde hasta otras 50 proteínas transmembrana diferentes, por lo que la identificación de un inhibidor selectivo y específico, que solo afecte el procesamiento de APP sin afectar a otros sustratos representa un gran desafío para el desarrollo de fármacos. Así, la secretasa γ desempeña un papel clave en el control de la proteólisis del dominio transmembrana de un grupo de receptores denominados Notch, que participan en distintos procesos de diferenciación celular y de modulación de la expresión de genes que controlan el destino celular. Los inhibidores de la secretasa γ en la proteólisis de Notch pueden dar lugar a efectos tóxicos no deseados. No obstante, se siguen realizando esfuerzos para encontrar inhibidores selectivos de nueva generación que afecten al procesamiento de APP pero no al resto de sustratos.

Por su parte, la primera generación de inhibidores de la secretasa β fracasó debido a su baja biodisponibilidad oral y escasa penetración de la barrera hematoencefálica, una estructura formada por células endoteliales alrededor de los capilares sanguíneos del cerebro que protege al sistema nervioso central. Aunque los inhibidores de segunda generación eran más lipofílicos y atravesaban mejor las membranas plasmáticas, muchos compuestos fallaron en ensayos clínicos avanzados debido a sus efectos tóxicos. Otros inhibidores simplemente no han demostrado eficacia clínica.

Otros abordajes terapéuticos se han centrado en detener, no ya la producción, sino la agregación patológica de las distintas formas del péptido beta-amiloide al dirigirse a intermediarios moleculares específicos en la ruta de los monómeros hacia los agregados maduros

que forman las placas seniles. Los agregados de A β se forman por el autoensamblaje en macroestructuras organizadas en las que los monómeros del péptido muestran características estructurales especiales. Estas estructuras transitorias (llamadas protofibrillas) dañan las neuronas y posteriormente forman filamentos lineales y fibrillas que se depositan en regiones específicas del cerebro como placas, que se tiñen con colorantes tales como el rojo Congo.

El péptido A β se metaboliza constantemente, y su cantidad neta en el cerebro resulta del equilibrio entre las tasas globales de producción y de eliminación (o aclaramiento). Existen numerosas enzimas proteolíticas capaces de degradar el péptido beta-amiloide. El descubri-

miento de que los pacientes con la enfermedad de Alzheimer esporádica tienden a tener un aclaramiento defectuoso de A β en el líquido cefalorraquídeo respalda la hipótesis de que el aumento de los niveles de A β puede ser causado no solo por una producción elevada, sino también por una disminución de la capacidad de eliminarlo. El efecto de degradación de estas enzimas proteolíticas sobre los monómeros, y en algunos casos las formas fibrilares, de A β ha allanado el camino para nuevas estrategias farmacológicas y de terapia génica.

La estrategia más activa en los últimos años ha sido la eliminación del péptido β -amiloide mediante inmunoterapias (mal llamadas en muchos casos vacunas anti-amiloide), que pueden ser activas o pasivas. En la activa se inyecta el antígeno para desencadenar una respuesta inmune específica frente al mismo, que en el caso que nos ocupa sería el péptido beta-amiloide o un fragmento del mismo. La pasiva consiste en la inoculación de un anticuerpo, generalmente monoclonal, que reconoce el péptido beta-amiloide y ayuda a que sea eliminado por los astrocitos y las células de microglía.

Es probable que haya nuevos fármacos disponibles hacia el año 2025 que retrasen radicalmente la edad a la que las personas desarrollan demencia.

JOHN HARDY

Sin embargo las diferentes inmunoterapias antiamiloides ensayadas hasta el momento han dado resultados negativos en los ensayos clínicos. Esto puede deberse a que la patología amiloide, sus oligómeros y agregados se inician mucho antes que los tratamientos llevados a cabo para evitar dicha presencia. Por ello, se están buscando biomarcadores muy tempranos que permitan que la terapia contra el péptido amiloide se inicie en el tiempo adecuado, antes de tener un diagnóstico clínico.

De hecho, se han puesto en marcha ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales antiamiloides en fases asintomáticas en poblaciones de riesgo (individuos que portan mutaciones en algunos de los tres genes que causan enfermedad de Alzheimer familiar, pero que todavía no han desarrollado sintomatología clínica de demencia), con la esperanza de que el tratamiento sea lo suficientemente temprano para observar los beneficios clínicos.

Terapias antitau

Los últimos años nos han aportado avances en nuestra comprensión de las funciones biológicas de la proteína tau más allá de su bien establecido papel como proteína asociada a los microtúbulos, revelando nuevas funciones fisiológicas que podrían estar involucradas también en la patogénesis.

Los agregados intracelulares de tau se encuentran comúnmente en una serie de trastornos neurodegenerativos, denominados taupatías, generalmente asociados con pérdida sináptica y muerte neuronal, que incluyen la enfermedad de Alzheimer, la degeneración lobar frontotemporal (FTLD), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la degeneración corticobasal (CBD) o la enfermedad de Pick, entre otras. Además, la identificación de algunas familias portadoras de mutaciones dominantes altamente penetrantes dentro del gen MAPT y causantes de demencia frontotemporal demostró

➤ TRES ENSAYOS DE FÁRMACOS ANTIAMILOIDES

Entre 2012 y 2014 se iniciaron tres ensayos clínicos de prevención que evalúan la eficacia de los fármacos antiamiloides modificadores de la enfermedad: la «Iniciativa de prevención del alzhéimer-Ensayo de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer autosómico dominante» (API-ADAD, por sus siglas en inglés), impulsada por el Banner Alzheimer's Institute, la «Red de Alzhéimer Hereditario» (DIAN), dirigida por la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington en St. Louis, y el «Tratamiento antiamiloiide en enfermedad de Alzheimer asintomática» (ADCS-A4), promovido por la Facultad de Medicina de la Universidad de California en San Diego. Todos los ensayos incluyen evaluaciones cognitivas extensas, estudios de neuroimagen y determinaciones de biomarcadores para rastrear la aparición/progresión de la enfermedad. Estas iniciativas en curso son independientes, pero están interconectadas por entidades como el consorcio Colaboración para la Prevención del Alzhéimer (CAP).



— Facultad de Medicina de la Universidad de California en San Diego, promotora del «Tratamiento antiamiloiide en enfermedad de Alzheimer asintomática» (ADCS-A4).

que la disfunción de tau es suficiente para causar neurodegeneración y demencia por sí sola, en ausencia de patología amiloide.

Hoy se están investigando activamente diversas estrategias terapéuticas dirigidas a varios aspectos de la patogénesis dependiente de la proteína tau, algunas de ellas ya en desarrollo clínico avanzado, lo que permitiría ampliar la gama de herramientas terapéuticas potencialmente útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer.

Se han buscado inhibidores terapéuticos del proceso de fosforilación de la proteína tau relacionado con la patología. El nivel de fosforilación de una proteína es siempre el resultado del balance entre las enzimas que actúan añadiéndole grupos fosfato (quinasas) y las que los eliminan (se denominan fosfatasas). Por consiguiente, la inhibición de una o varias quinasas que fosforilan la proteína tau o la activación de las fosfatasas darían como resultado una disminución neta del nivel de fosforilación de la proteína. Se han investigado algunos inhibidores de la glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) en ensayos clínicos con pacientes de alzhéimer, pero los resultados hasta ahora han sido negativos. La amplia especificidad de sustrato y la implicación de la mayoría de las quinasas y fosfatasas que actúan sobre la proteína tau hacen esta estrategia especialmente compleja para evitar efectos adversos no deseados.

También están siendo investigadas como posibles dianas terapéuticas otras modificaciones postraduccionales de la proteína tau tales como la acetilación o la glicosilación. La agregación de la proteína tau y las diversas especies de tau formadas (monómeros, oligómeros, prefilamentos, gránulos, fibrillas, agregados insolubles) a lo largo del proceso de agregación también siguen siendo un foco de interés para una posible intervención terapéutica.

Recientemente, varias estrategias de inmunoterapia antitau también se han probado con éxito en modelos animales y han llegado a fases clínicas. Se basan en obtener respuestas de anticuerpos específicos capaces de eliminar especies patológicas tau que

eventualmente podrían dar como resultado la mejora de la función neuronal. Por lo tanto, elegir el epítipo (es decir, la región de la molécula que va a ser reconocida por el anticuerpo) correcto es crucial para abordar con éxito un tratamiento inmunoterapéutico. Dado que se ha considerado que la hiperfosforilación puede inducir la agregación de tau y la patología neurofibrilar, se han probado varios fosfoepítopos en modelos animales con resultados positivos. Para complementar estos enfoques de inmunoterapia activa, también se están aplicando estrategias de inmunoterapia pasiva usando diversos anticuerpos antitau.

Terapias dirigidas a la neuroinflamación

Cada vez está más aceptado que la neuroinflamación desempeña un papel crítico en el alzhéimer. Las estrategias terapéuticas más novedosas contra la neuroinflamación se dirigen a mejorar la fagocitosis microglial del péptido A β , por ejemplo, a través de las proteínas TREM2 y CD33, pero limitando las respuestas microgliales potencialmente nocivas.

El cerebro de un paciente con alzhéimer presenta una clara evidencia de astrogliosis y otros signos relacionados con la inflamación que rodean a las placas amiloides. La microglía constituye un grupo heterogéneo de células en constante movimiento en el sistema nervioso central, donde regulan muchas funciones homeostáticas y median en la respuesta inmunitaria. Barre constantemente el cerebro sano en busca de signos de daño y está listo para proporcionar soporte trófico (nutrientes) a las neuronas. En el caso de lesiones cerebrales, las células de microglía representan la principal forma activa de defensa inmune; migran para rodear el área dañada y limpiar los desechos celulares.

Por otra parte, tanto la patología debida a la presencia del péptido amiloide como la causada por la proteína tau pueden provocar

la activación de las células de microglía que pueden segregar compuestos proinflamatorios como las citoquinas, que actúan agresivamente sobre las células neuronales, facilitando su degeneración. Las células de microglía suelen encontrarse en un estado de reposo, pero su morfología y su metabolismo pueden verse alterados por procesos patológicos dando lugar al proceso inflamatorio antes indicado. Todo ello ha llevado a buscar estrategias terapéuticas alternativas, centradas en reducir este proceso inflamatorio, evitando la transformación (activación) de las células de microglía.

Terapias relacionadas con el envejecimiento

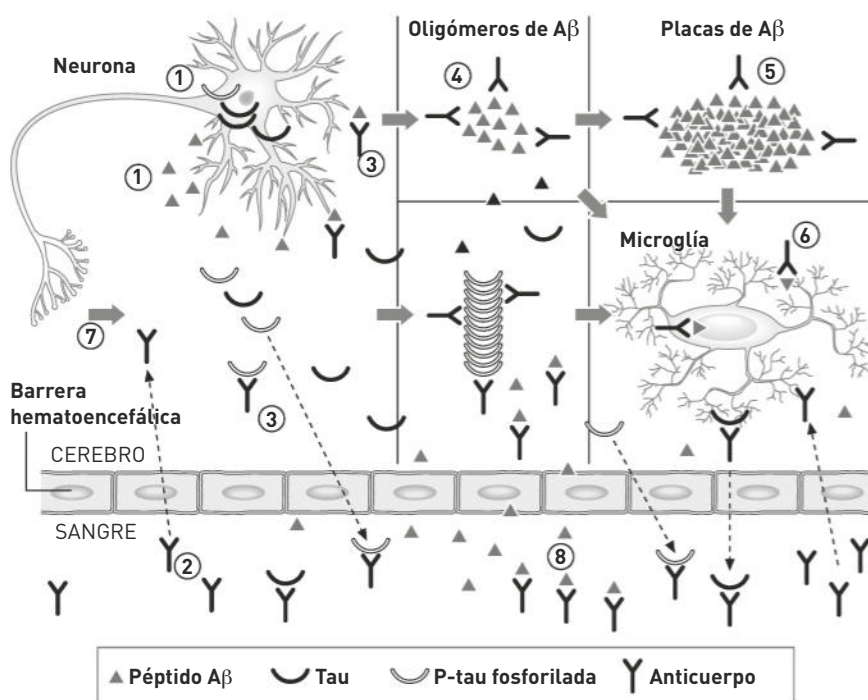
Existe la hipótesis de que retrasar el envejecimiento puede ayudar a retrasar la aparición del alzhéimer. En los tejidos periféricos, el envejecimiento es un enlentecimiento de su regeneración, la cual se puede producir por una sustitución celular. Las células madre o troncales (precursoras) pueden proliferar, diferenciarse y reemplazar a las envejecidas. Durante el envejecimiento, la capacidad de reemplazar las células envejecidas por las troncales se va reduciendo, de manera que aquellas perduran más tiempo y el proceso regenerativo es cada vez más ineficaz. Además, con el tiempo las células troncales pueden sufrir modificaciones.

Se ha sugerido que un proceso similar puede llevarse a cabo en aquellas zonas del cerebro en las que tiene lugar la neurogénesis adulta. Durante este proceso, las células troncales reemplazan a las neuronas de mayor edad facilitando así la eficiencia de los procesos relacionados con la memoria y el aprendizaje. De este modo, facilitar la neurogénesis adulta puede ser una buena estrategia para evitar la pérdida de memoria o de aprendizaje.

También las células de la microglía están sujetas al envejecimiento. Durante el envejecimiento fisiológico, los cambios cerebrales estructurales y funcionales se acompañan de un estado de in-

> INMUNOTERAPIA FRENTE AL ALZHÉIMER

El objetivo principal de las estrategias de inmunoterapia es la prevención de la formación de agregados del péptido beta-amiloide (1) y de la proteína tau, así como su eliminación del cerebro. Los anticuerpos anti-amiloide (2) cruzan la barrera hematoencefálica y se unen al péptido A β soluble, en forma oligomérica (4) o agregado en placas seniles (5), ayudan a disolver las placas y la toxicidad neuronal, a la vez que activan a las células de la microglía para fagocitar el péptido A β y la proteína tau (7). La disminución mediada por anticuerpos de los niveles de A β en la sangre provoca un flujo del péptido desde el cerebro hacia la sangre (8). Por su parte, los anticuerpos anti-tau en el cerebro (2) se unen a la proteína tau secretada (3 y 6) y previenen su capacidad para propagar la patología a las neuronas vecinas.



— Inmunoterapia frente al Alzheimer basada en la inoculación de anticuerpos.

inflamación leve crónica. Se han formulado diferentes hipótesis para explicar el papel de la microglía. Por ejemplo, se considera que esta es progresivamente más sensible al estrés oxidativo y al daño del ADN, mostrando motilidad reducida y expresión genética alterada.

La neurodegeneración puede deberse también a la rotura parcial de la BHE. Daños en la estructura y/o permeabilidad de la BHE dan lugar a daños neuronales. Dado que está formada por células endoteliales, se ha sugerido trasplantar células precursoras de células endoteliales a las zonas donde está dañada como una posible estrategia terapéutica.

Además, se ha identificado una relación más directa entre la rotura de la BHE y el alzhéimer a través de una posible activación de la coagulación sanguínea. En este proceso, la proteína conocida como fibrinógeno puede convertirse en un polímero de fibrina tras ser modificada por la proteasa trombina, lo que facilita la formación del coágulo. También se ha observado que dichos polímeros colocalizan con las placas de péptido amiloide en el cerebro. Ello puede dar lugar a la degradación de los agregados de fibrina y el mantenimiento de la rotura de la BHE que puede acabar en neurodegeneración y neuroinflamación. Además, las células de microglía tienen un papel relevante en los procesos de neuroinflamación, por lo que se han desarrollado estrategias terapéuticas relacionadas con la regulación de la activación de la microglía.

Podemos, pues, concluir que no existe todavía una terapia definitiva y eficaz para curarla. Aún queda mucho por descubrir sobre los mecanismos biológicos subyacentes a la enfermedad, sus causas y los posibles abordajes para prevenir, retrasar o detener el proceso patológico. Sin embargo, se están dando pasos muy importantes en la investigación sin los cuales no será imposible conseguir su curación. La esperanza es que esta mejor comprensión de la enfermedad permita desarrollar nuevos tratamientos más eficaces para prevenir, retrasar o detener el proceso patológico.

06

UNA MIRADA AL FUTURO

Aunque no existe todavía una cura para esta devastadora enfermedad, en los últimos años se ha progresado tanto en el conocimiento de sus aspectos moleculares fundamentales que existe la fundada esperanza de que no pasará mucho tiempo sin que se disponga de un tratamiento eficaz, aunque no sea estrictamente para curar la enfermedad, pero sí para prevenirla o al menos para retrasar su aparición.

En la lucha contra el alzhéimer se plantean hoy tres posibilidades: prevenirlo, retrasarlo y (si es posible) curarlo. Respecto a la primera, ya se ha comentado que se puede retrasar notablemente la aparición de los síntomas actuando sobre los factores de riesgo modificables. De hecho, algunos estudios recientes en países desarrollados sugieren que la incidencia de la enfermedad podría estar disminuyendo en los últimos años gracias a la modificación de algunos factores de riesgo relacionados con el modo de vida, en particular controlando el riesgo cardiovascular. No obstante, existe aún un amplio debate sobre este asunto y se requieren más estudios poblacionales de larga duración para validar (o no) esta hipótesis.

Curiosamente, algunos estudios epidemiológicos han sugerido conexiones (o desconexiones) entre el alzhéimer y algunas patologías crónicas, como el cáncer, los trastornos cardiovasculares y las infecciones por virus como el de la inmunodeficiencia humana (VIH). Así, parece existir una relación inversa entre el cáncer y el alzhéimer, en la que pueden estar implicados factores de riesgo vinculados con el estilo de vida, como la obesidad. Las células de

la grasa (adipocitos) pueden producir diferentes sustancias, entre ellas las adipoquinas leptina y adiponectina. Sin embargo, mientras que la leptina favorece la aparición de tumores pero previene el alzhéimer, la adiponectina genera unos efectos inversos. Por lo tanto, modificar la relación leptina/adiponectina podría ser importante para el tratamiento del cáncer o del alzhéimer.

En cambio, se ha sugerido la existencia de factores de riesgo similares para las dolencias cardiovasculares y el alzhéimer. Por ejemplo, se cree que un aumento de la presión sanguínea puede ser un factor de riesgo común en los accidentes cardiovasculares y el alzhéimer. De hecho, se postula que una presión sanguínea alta podría contribuir a que se redujera el volumen del hipocampo y a que se produjera un deterioro cognitivo, dos características que se relacionan con el alzhéimer.

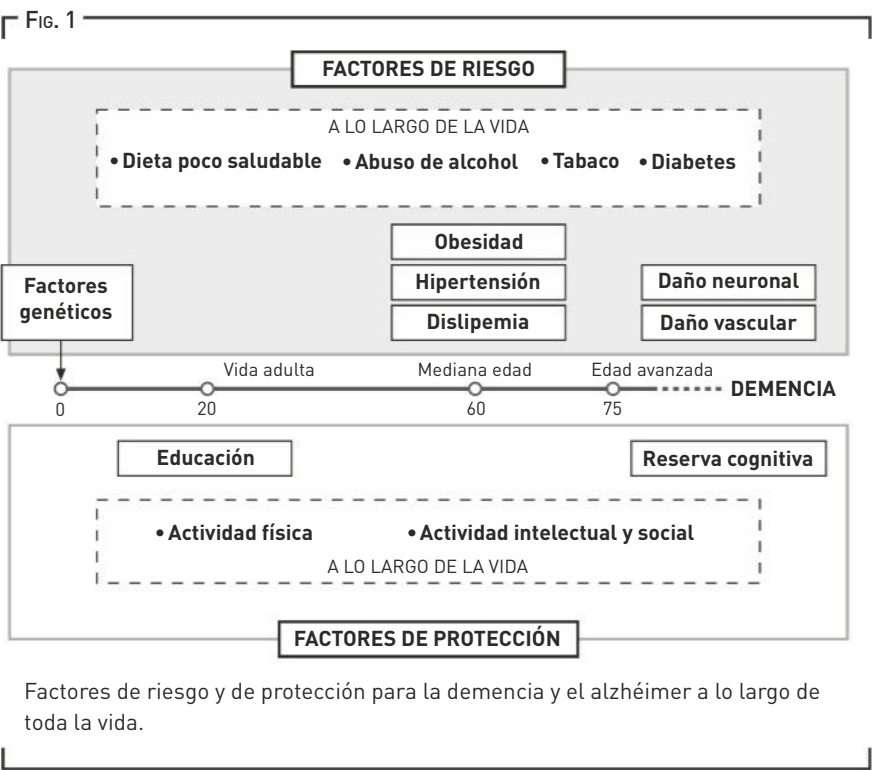
Por otra parte, casi la mitad de los pacientes infectados con el VIH padecen deterioro cognitivo y demencia. Recientemente se han descrito casos de personas con demencia debida al VIH que muestran una patología amiloide similar a la que se encuentra en pacientes de alzhéimer. Curiosamente, la patología amiloide en personas infectadas con el VIH se localiza en el interior de las neuronas, a diferencia de las placas seniles características de pacientes de alzhéimer que aparecen en el espacio extracelular. Además, se ha sugerido que la infección por el VIH puede afectar a las células de microglía alterando su función fagocítica encargada de la eliminación de los agregados de beta-amiloide, por lo que los cerebros de enfermos con el VIH presentan más depósitos de beta-amiloide.

Ante la falta de tratamientos curativos, tanto la Organización Mundial de la Salud como la Cumbre sobre la Demencia del G8 celebrada el 11 de diciembre de 2013 han establecido la prevención de la demencia y el alzhéimer como una prioridad de salud pública a nivel global.

Como hemos visto, existe una amplia gama de factores de riesgo (genéticos, vasculares, metabólicos y relacionados con el estilo

de vida), que a menudo ocurren simultáneamente y, por lo tanto, interactúan entre sí a lo largo de la vida para determinar el riesgo de desarrollar la enfermedad en edades más avanzadas. Por ejemplo, el hecho de que aparezcan frecuentemente de manera simultánea el alzhéimer y enfermedad cerebrovascular es consistente con la evidencia de que ambos trastornos comparten varios factores de riesgo y de protección (fig. 1).

Hasta ahora, los esfuerzos preventivos se han centrado en el tratamiento de factores de riesgo únicos, con resultados relativamente modestos. Además, el efecto de los factores de riesgo depende de la edad, lo que muestra que debe elegirse cuidadosamente el momento de las intervenciones preventivas. En vista de



la compleja naturaleza multifactorial del alzhéimer, así como su larga fase preclínica (asintomática), las intervenciones dirigidas simultáneamente a múltiples factores de riesgo y mecanismos de enfermedad en una etapa temprana de la enfermedad tienen más probabilidades de ser eficaces y van a centrar muchas iniciativas de los próximos años.

Se han puesto en marcha algunos ensayos clínicos internacionales que tienen el objetivo de prevenir el deterioro cognitivo, la demencia y el alzhéimer en adultos mayores con diferentes perfiles de riesgo. Los ensayos farmacológicos también se están orientando hacia la prevención de la enfermedad en las personas en mayor riesgo antes de que aparezcan los síntomas cognitivos. Otros estudios se centran simultáneamente (abordaje multidominio) en varios factores de riesgo modificables relacionados con el estilo de vida para prevenir el deterioro cognitivo y el alzhéimer.

Teniendo en cuenta lo anteriormente dicho, los principales objetivos de investigación en el futuro pasan por la neuroinflamación, la neurodegeneración, la inmunoterapia, la apolipoproteína ApoE, los factores epigenéticos, las transfusiones de sangre y las nuevas tecnologías.

EL PAPEL DE LA NEUROINFLAMACIÓN EN LA NEURODEGENERACIÓN

Numerosos datos científicos respaldan la naturaleza dual de la neuroinflamación en las fases temprana y tardía del alzhéimer. Los resultados disponibles, aunque no son totalmente consistentes, plantean que la microglía podría movilizarse para favorecer la eliminación de beta-amiloide y reducir su deposición a través de múltiples mecanismos. Por otra parte, los distintos fenotipos de microglía activada (M1 o M2) podrían ser beneficiosos o perjudiciales en función del contexto de la enfermedad, por lo que se requiere

un análisis más detallado de estos procesos. Dado que la edad tiene un impacto dramático en la inmunidad innata y representa un factor de riesgo clave para el alzhéimer, en un futuro próximo se deben realizar más estudios longitudinales y probarse el resultado general de la modulación inmune también en modelos animales de edad avanzada. Además, los ensayos clínicos ayudarán a caracterizar mejor el papel de la activación de la microglía en las etapas dinámicas de la enfermedad.

Curiosamente, la microglía parece estar íntimamente involucrada en la propagación de la patología de tau, pero no está claro si contribuye a ella porque no fagocita la proteína tau patológica o porque libera factores que

exacerban la patología de tau. Desde una perspectiva terapéutica, será interesante identificar el papel de los fenotipos microgliales específicos durante la progresión del alzhéimer para diseñar inmunoterapias que aumenten o atemperen la inflamación según la etapa concreta de la enfermedad. Los modelos animales utilizados hasta ahora son limitados porque no presentan una neurodegeneración clara y una patología de tau similar a la humana. Es muy posible que la combinación de la tecnología de células madres pluripotentes inducidas (iPSC) humanas con los recientes avances en la edición de genes (como las técnicas de CRISPR-Cas) proporcione nuevas oportunidades para obtener modelos de enfermedad más cercanos a la patología humana.

Por otra parte, dado que durante las etapas más tempranas del desarrollo posnatal del cerebro se producen numerosas conexiones sinápticas, se ha planteado que las células de microglía degradarían las conexiones sobrantes para dejar el número adecuado, un proce-

Solo en los últimos cinco años hemos descubierto los genes que controlan la neuroinflamación en el alzhéimer y también estamos intentando descubrir fármacos basado en ellos.

RUDOLPH TANZI

so que se conoce como «poda de espinas dendríticas». Se especula con la posibilidad de que este mecanismo puede activarse en personas jóvenes, dando lugar a patologías como la esquizofrenia, o en personas de edad más avanzada, produciendo sinaptopatías (patologías de las sinapsis), como la enfermedad de Alzheimer.

En este proceso de poda de sinapsis por la microglía se han involucrado proteínas como la fractalquina, que se expresa en neuronas y activa la microglía, o algunos componentes del complemento (mecanismo de defensa cuya misión principal es eliminar patógenos de la circulación, pero que también se encuentra en las células de microglía) como la proteína C1. También se ha postulado que en las neuronas dañadas o envejecidas estarían presentes moléculas como la fosfatidilserina o la calreticulina, que facilitan el proceso de fagocitosis; o que en las membranas de las neuronas faltaría ácido sálico, que puede evitar dicha fagocitosis. Actualmente, se discuten posibles alternativas para evitar este mecanismo de sinaptopatía que podría tener lugar en la enfermedad de Alzheimer, pero esta posibilidad tiene que ser validada y demostrarse con más datos.

Por otro lado, las respuestas inmunes que se observan en diversas etapas de las enfermedades neurodegenerativas no solo pueden desembocar en procesos patológicos sino que también pueden proporcionar nuevas dianas terapéuticas. Algunas estrategias terapéuticas se dirigen a los propios mecanismos inmunes del sistema nervioso central, mientras que otras aprovechan el sistema inmune para eliminar productos tóxicos y restos celulares.

En líneas generales, las terapias basadas en el sistema inmune se dividen en dos categorías: terapias dirigidas a componentes o células del sistema inmune que causan una determinada enfermedad, como las células T en la esclerosis múltiple y la microglía en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA); y terapias que utilizan el sistema inmune para eliminar o atacar proteínas aberrantes, entre ellas las inmunoterapias activa y pasiva ya mencionadas para la enfermedad de Alzheimer y más recientemente la de Parkinson.

SANGRE JOVEN PARA RETRASAR EL ENVEJECIMIENTO

Otras vías de investigación están relacionadas con la sangre. Se sabe que la transfusión de sangre de ratones jóvenes a viejos (parabiosis) favorece la regeneración muscular y mejora el funcionamiento de órganos como el corazón o el hígado. En base a estas observaciones y al hecho de que en el cerebro existe una comunicación entre los vasos sanguíneos, las células de glía y las neuronas, científicos de la Universidad de Stanford han estudiado si la transfusión de sangre de ratones jóvenes a viejos podría facilitar la neurogénesis adulta y la función cognitiva de estos últimos. Estos estudios han demostrado el impacto positivo de la exposición a productos sanguíneos jóvenes sobre la neurogénesis y la plasticidad sináptica en un cerebro envejecido.

Los resultados obtenidos en animales han inspirado estudios clínicos en humanos, donde se ha descrito que la administración de plasma de personas jóvenes sanas a pacientes con Alzheimer es segura y presenta escasos efectos adversos. Aunque no se conoce en profundidad el mecanismo de acción, se especula con que la modificación de la vasculatura del cerebro, la reactivación de células madre neurales adultas y la remodelación de su plasticidad sináptica pueden producir una mejora cognitiva y un aumento de la neurogénesis. Sin embargo, estos estudios clínicos se encuentran aún en una fase muy preliminar y de momento no han alcanzado los prometedores resultados observados en animales. En los próximos años se llevarán a cabo seguramente estudios clínicos adicionales controlados con placebo en muestras más grandes de pacientes.

Por otra parte, factores como el péptido beta-amiloide pueden cruzar la barrera hematoencefálica desde el cerebro hacia la sangre a través de mecanismos que implican la presencia de receptores celulares para el péptido y el posterior paso de la barrera. En este sentido, se ha especulado con la posibilidad de que la disminución del péptido beta-amiloide en tejidos periféricos como la sangre pueda

conllevar una reducción a su vez de la cantidad de péptido en el cerebro, lo que ha llevado a proponer la llamada hipótesis del «sumidero» periférico, ya mencionada anteriormente.

Basándose en dichos criterios, algunas compañías farmacéuticas están realizando estudios clínicos para disminuir los niveles de péptido beta-amiloide en la sangre de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, mediante técnicas de diálisis o plasmaféresis, con objeto de determinar si esta estrategia puede facilitar una mejora cognitiva. Estos estudios se encuentran todavía en una fase preliminar y se requieren más ensayos clínicos para establecer su utilidad.

OTRAS DIANAS DE INVESTIGACIÓN

Aparte del péptido beta-amiloide y de la proteína tau, otra diana posible en la búsqueda de terapias es la apolipoproteína ApoE. La isoforma ApoE4, que se asocia con un mayor riesgo de desarrollar el alzhéimer, podría ser también una diana terapéutica.

La presencia de ApoE4, proteína que se expresa fundamentalmente en los astrocitos, puede favorecer la modificación (activación) de este tipo de células de glía y la eliminación de las sinapsis. Facilitaría la presencia de la proteína del complemento (como C1) en las zonas sinápticas y la destrucción de las sinapsis mediante fagocitosis llevadas a cabo por las células de microglía.

En los estudios que se están llevando a cabo existen varias aproximaciones posibles: la eliminación de la isoforma ApoE4, su transformación mediante técnicas de «edición génica» o la utilización de compuestos que interaccionen específicamente con ApoE4, modificando su estructura para hacerla más similar a la de las otras isoformas de ApoE, como por ejemplo, ApoE3.

Otro objetivo de investigación son los factores epigenéticos. Existe un código por encima de la secuencia de nuestro ADN formado por un conjunto de modificaciones químicas que determina qué ge-

> LA FECUNDACIÓN *IN VITRO* CONTRA EL ALZHEÍMER

El alzhéimer familiar, hereditario, se desarrolla como consecuencia de las mutaciones en los genes que codifican las proteínas APP, PS1 o PS2. Estas mutaciones son dominantes, por lo que su presencia en uno solo de los pares de cromosomas es suficiente para dar lugar a la aparición de la enfermedad. Sin embargo, si la mutación se encuentra solo en uno de los dos cromosomas, únicamente podrán transmitirla a los descendientes el 50% de los gametos. La fecundación *in vitro*, una técnica que permite que los espermatozoides fecunden los ovocitos fuera del cuerpo de la madre, no solo se puede utilizar para tratar la esterilidad, sino también como terapia génica, para impedir la transmisión de enfermedades hereditarias. De este modo, si durante el proceso de fertilización *in vitro* se identifican los embriones que son portadores de la mutación y se seleccionan solamente aquellos que no la llevan, se elimina la herencia de esta patología en los hijos de los pacientes portadores.



— Selección de embriones en la fecundación *in vitro*.

nes funcionan en cada momento de nuestra vida y en cada lugar de nuestro cuerpo. Este proceso de regulación de la actividad génica se conoce como epigenética y ha cambiado en los últimos años nuestra manera de entender el funcionamiento de nuestro genoma. Los mecanismos epigenéticos añaden una pieza más al rompecabezas de las relaciones entre los genes y los condicionantes externos (el ambiente) y ayudan a explicar algunas características finales del individuo (el fenotipo) en función del conjunto de sus genes (el genotipo).

Los mecanismos epigenéticos se pueden ver afectados por procesos tales como el desarrollo, la presencia de sustancias tóxicas en el medio ambiente, la dieta, los fármacos o el envejecimiento. Durante los últimos treinta años se han descrito de forma recurrente cambios en los niveles de metilación del ADN con la edad, dando lugar a la definición del fenómeno conocido como *deriva epigenética*. Los avances tecnológicos permiten hoy en día analizar con exactitud la metilación de más de 850.000 sitios CpG distribuidos a lo largo del genoma humano. Algunas investigaciones recientes tienen como objetivo el estudio de una posible «firma epigenética» asociada no solo al envejecimiento, sino específicamente al deterioro cognitivo o a la enfermedad de Alzheimer.

NUEVAS TECNOLOGÍAS

Se han desarrollado algunas neurotecnologías que en los próximos años desempeñarán seguramente un papel importante para la salud y el tratamiento de enfermedades neurológicas como el alzhéimer.

Se ha especulado con el uso de técnicas de estimulación eléctrica para tratar enfermedades neurológicas a través de electrodos implantados en el cerebro que podrían activar determinados grupos de neuronas, reparando así la disfunción neuronal. Así, la estimulación cerebral profunda (DBS), que produce un efecto estimulador (o inhibidor) en un punto concreto y es utilizada hoy

para tratar varias enfermedades neurológicas como la de Parkinson o la epilepsia, se está explorando para otras indicaciones, entre ellas el alzhéimer.

Se están desarrollando también nuevos sistemas de magnetoencefalografía (MEG), con mejor sensibilidad, que ofrecerán nuevas oportunidades para estudiar la función cerebral en el futuro. La MEG mejora significativamente las prestaciones de la electroencefalografía (EEG) clásica y permite registrar los campos electromagnéticos generados por la actividad cerebral espontánea.

En cualquier caso, es muy posible que en los próximos años se intensifique la investigación sobre la aplicación de técnicas adicionales como la estimulación magnética transcraneal repetida (rTMS) o la estimulación de corriente transcraneal continua (tDCS), ambas aún en etapas iniciales de desarrollo, a los pacientes con alzhéimer. Recientemente se ha realizado un ensayo clínico combinando la rTMS con el entrenamiento cognitivo para el tratamiento del alzhéimer, con resultados prometedores.

Otra área de expansión tecnológica son las técnicas basadas en ultrasonidos enfocados transcraneales guiados por resonancia magnética, ya utilizadas para tratar la enfermedad de Parkinson y el dolor neuropático. Existe también mucho interés en explorar el uso de las técnicas de ultrasonidos de baja frecuencia para aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y favorecer la llegada de fármacos al sistema nervioso central. Hay ya un estudio piloto en marcha para la aplicación de esta técnica en el alzhéimer.

Dado que el alzhéimer, al igual que la mayoría de las enfermedades neurológicas, tiene un origen multifactorial, con frecuencia no podemos confiar en un único biomarcador para predecir esta patología o la eficacia de un determinado tratamiento. Asimismo, la complejidad de la enfermedad y la necesidad de caracterizar grandes cohortes de pacientes o personas en riesgo ha obligado a formar consorcios nacionales e internacionales que trabajan juntos para recopilar datos relevantes sobre ella.

NUEVOS MODELOS CONCEPTUALES

La hipótesis de una etiología heterogénea de la enfermedad de Alzheimer de tipo esporádico está ganando aceptación en la comunidad científica. La identificación de subtipos de pacientes, con una etiología y un pronóstico homogéneos, dará lugar a tratamientos más precisos en el futuro. Es probable que diferentes subtipos, resultantes de diferentes vías causantes, se deban tratar de manera diferente. Además, la identificación de nuevos biomarcadores para identificar distintos subtipos de la enfermedad abrirá posibilidades para la medicina de precisión (personalizada).

De hecho, después de años de investigación hacia un diagnóstico biológico del alzhéimer basado en biomarcadores, en 2018 un comité de expertos creado por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA) de Estados Unidos y la Asociación de Alzheimer definió la enfermedad como la acumulación patológica de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el cerebro.

Esta nueva visión difiere del enfoque clínico que se ha venido aplicando durante décadas, que se basaba en cambios cognitivos como pérdida de memoria, confusión o demencia para llegar a un diagnóstico tentativo. Tradicionalmente, la patología cerebral subyacente se ha confirmado solo después del análisis del tejido cerebral *post mortem*. Con las nuevas directrices, la acumulación de proteínas aberrantes, identificadas mediante técnicas de neuroimagen y ensayos bioquímicos en personas vivas, permitirá determinar la enfermedad incluso antes de que aparezcan los síntomas. Estas directrices, publicadas en la revista *Alzheimer & Dementia*, podrían suponer un cambio drástico en la forma en que los investigadores consideran la enfermedad. Las nuevas pautas ponen al alzhéimer a la par con otras patologías como la enfermedad cardíaca, la diabetes o el cáncer que se desarrollan lentamente durante años, y se detectan rutinariamente mediante pruebas bioquímicas antes de que aparezcan los síntomas.

➤ LAS GRANDES BASES DE DATOS

Los estudios longitudinales sobre miles de pacientes con alzhéimer dan como resultado una inmensa cantidad de datos. Las grandes bases de datos son claves para impulsar la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos. Sin embargo, los datos en sí mismos, aunque necesarios, no son suficientes y se deben combinar con métodos de análisis que vayan más allá de las meras correlaciones retrospectivas basadas en datos con diversos fenotipos clínicos. Aunque estas correlaciones empíricas pueden dar lugar a la generación de hipótesis nuevas y útiles, hay que integrarlas en una comprensión profunda de los mecanismos patológicos que nos permita desarrollar nuevos fármacos más eficaces. Es también necesario recoger datos de la mejor calidad posible y también con una finalidad específica. Según muchos investigadores, lo que se ha dado en llamar la revolución del *big data* evolucionará en un futuro próximo hacia una revolución del *smart big data* (grandes cantidades de datos de muy alta calidad y con una finalidad definida *a priori*).



— Supercomputador Magerit utilizado en el proyecto Cajal Blue Brain de la Universidad Politécnica de Madrid, que trata de analizar el comportamiento del cerebro en situaciones disfuncionales, como la enfermedad de Alzheimer.

> INVESTIGACIONES EPIGENÉTICAS: NO SOMOS SOLO NUESTRO ADN

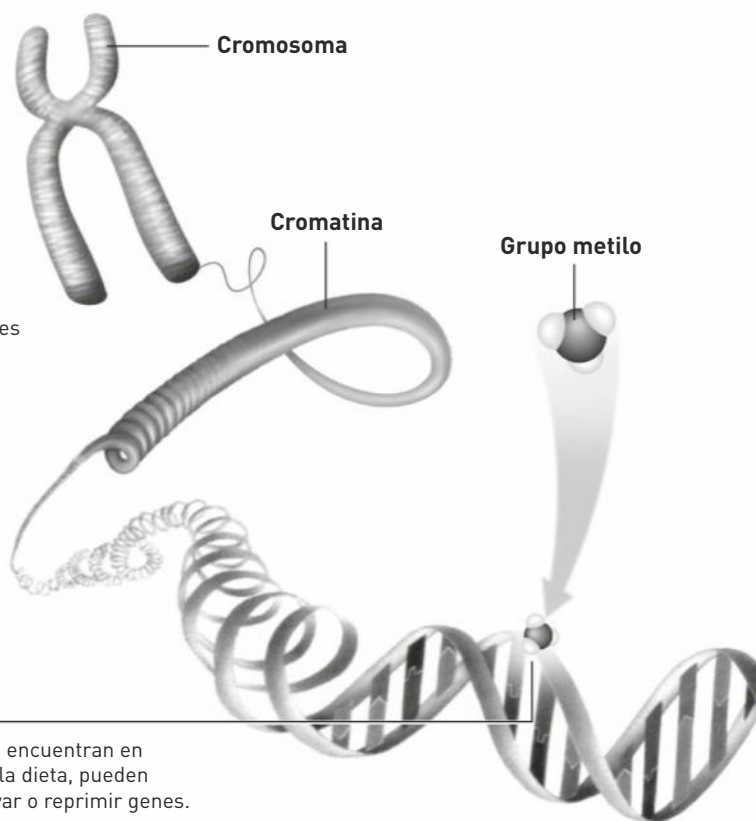
Durante el envejecimiento se producen cambios en la expresión génica como consecuencia de los mecanismos epigenéticos (interacción entre los genes y el ambiente). Gran parte de la investigación sobre los efectos de la epigenética en el alzhéimer se ha centrado en la metilación del ADN que se encuentra enrollado alrededor de unas proteínas llamadas histonas. En el alzhéimer de tipo esporádico, los procesos

FACTORES EPIGENÉTICOS

- Desarrollo
- Fármacos
- Dieta
- Envejecimiento
- Tóxicos medioambientales

Metilación del ADN

Los grupos metilo, que se encuentran en algunos componentes de la dieta, pueden «etiquetar» el ADN y activar o reprimir genes.



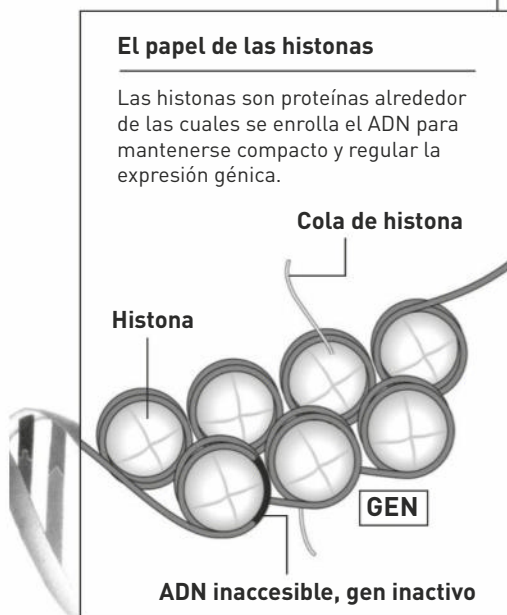
epigenéticos podrían facilitar la neurodegeneración mediante cambios en la metilación del ADN o modificaciones en algunas histonas, que no se observan en sujetos sanos. Estas diferencias en los patrones epigenéticos han abierto una línea de investigación para estudiar posibles causas que facilitan la aparición del alzhéimer de tipo esporádico.

TRASTORNOS CLÍNICOS

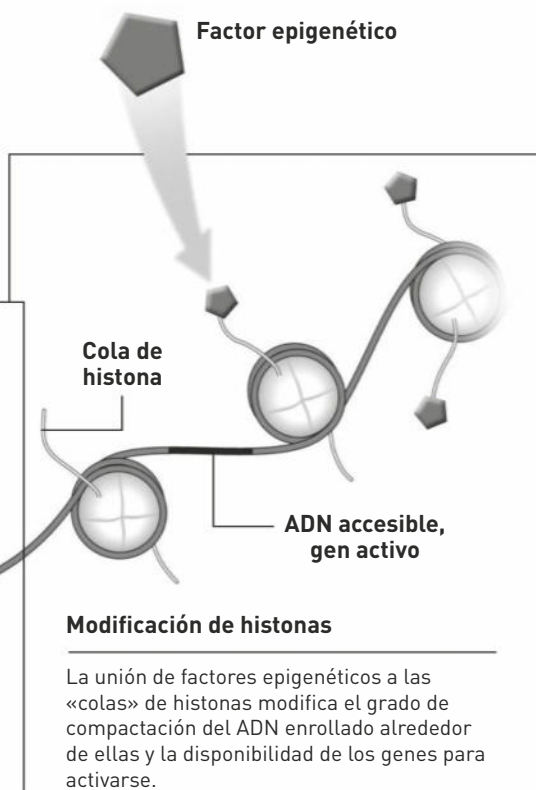
- Enfermedades neurológicas
- Enfermedad autoinmune
- Cáncer
- Diabetes

El papel de las histonas

Las histonas son proteínas alrededor de las cuales se enrolla el ADN para mantenerse compacto y regular la expresión génica.



Factor epigenético



Modificación de histonas

La unión de factores epigenéticos a las «colas» de histonas modifica el grado de compactación del ADN enrollado alrededor de ellas y la disponibilidad de los genes para activarse.

Sin embargo, de momento estas directrices se utilizan exclusivamente en entornos de investigación y no están listas aún para aplicarse en la clínica rutinaria. En el futuro facilitarán el diagnóstico temprano y el descubrimiento de nuevos tratamientos.

RETOS PENDIENTES Y PREGUNTAS SIN RESPUESTA

Para avanzar a medio plazo en el objetivo global de retrasar o prevenir el alzhéimer, debemos abordar varios desafíos. Actualmente, no existe una única teoría unificadora que explique los descubrimientos consolidados acerca de la neurobiología de la demencia y el alzhéimer. Por lo tanto, se necesita reevaluar de manera crítica las principales ideas e hipótesis para desarrollar nuevos modelos conceptuales y crear un marco sólido que permita diversificar y perfeccionar el desarrollo de fármacos más eficaces.

Aunque están apareciendo posibles vínculos entre algunas de las principales hipótesis sobre los orígenes de la demencia, estas supuestas relaciones no han sido validadas todavía. Por lo tanto, para desentrañar las complejas interacciones entre estos eventos moleculares, debemos desarrollar nuevos modelos o sistemas (por ejemplo, simulaciones computacionales) que permitan llevar a cabo exploraciones sistemáticas y confirmar las posibles asociaciones entre los distintos sistemas o rutas de señalización bioquímicas.

No se conocen todavía las relaciones que existen entre los mecanismos de acción moleculares y celulares de los diversos factores de riesgo, y las hipótesis que se han propuesto sobre estos mecanismos comunes no están validadas. La explicación de los vínculos temporales y causales (mecanísticos) entre las principales hipótesis sobre supuestos factores etiológicos y de riesgo para la enfermedad constituye uno de los desafíos científicos más importantes para la investigación de las terapias preventivas en los próximos años.

En este sentido, uno de los retos críticos para la investigación sobre factores de riesgo modificables y no modificables es descubrir y validar (mediante estudios prospectivos longitudinales) un factor de riesgo o una combinación de ellos que permita detectar con precisión la «enfermedad» en sus etapas iniciales, idealmente en su fase asintomática o preclínica. Esto constituye un requisito previo para llevar a cabo ensayos clínicos con terapias de prevención.

Los ensayos clínicos de prevención actualmente en curso no están diseñados específicamente para validar el potencial pronóstico o la precisión predictiva de un grupo de biomarcadores o factores de riesgo. Los requisitos particulares para tales estudios (gran número de sujetos bien caracterizados, varios años de duración, la coordinación entre múltiples centros y países, un coste elevado, etc.) hacen que la ejecución de un proyecto de esta magnitud sea extremadamente compleja y difícil.

Por otra parte, aunque no se conoce la naturaleza de las relaciones entre las distintas enfermedades neurodegenerativas a nivel molecular, existen algunas hipótesis de trabajo que se han de validar con estudios adicionales, como la noción de un «camino común final» mediado por una pérdida gradual de la conectividad sináptica que conduce a la muerte neuronal. Los esfuerzos en marcha para reevaluar las principales teorías con el objetivo de desarrollar un marco conceptual común que permita comparar las distintas hipótesis sobre el origen del proceso neurodegenerativo se centran en establecer vías patogénicas comunes a las diferentes enfermedades neurodegenerativas.

A pesar de los avances alcanzados durante las últimas décadas en la comprensión de las bases moleculares del alzhéimer, los numerosísimos intentos de desarrollar terapias efectivas modificadoras de la enfermedad no han demostrado eficacia clínica. Se está comenzando a reconocer que existen grandes lagunas en la comprensión del proceso neurodegenerativo del alzhéimer. Un importante factor que contribuye a ello podría ser la dependencia

(casi) exclusiva de una presunción única (o limitada) acerca de la patogénesis de la enfermedad. Ahora está claro que se trata de una entidad compleja que incluye una firma genética variable que potencialmente representa una parte importante del riesgo de enfermedad. Los fracasos en los ensayos clínicos podrían deberse a que no se han tenido en cuenta estas complejas relaciones entre las características clínicas y los fenotipos biológicos de la enfermedad.

Las relaciones complejas entre múltiples vías patogénicas para el alzhéimer obligan a reevaluar los paradigmas que se aplican hoy para desarrollar los fármacos, basados en un enfoque reduccionista del proceso biológico subyacente al neurodegenerativo. Este enfoque ha llevado a aceptar una vía patogénica lineal o única para todas las formas de alzhéimer. La suposición de una ruta patogénica única, sin la debida consideración de las interacciones complejas entre los múltiples mecanismos moleculares implicados en el camino hacia la demencia, puede explicar la selección de dianas terapéuticas inapropiadas en los ensayos clínicos fallidos.

Hace veinticinco o treinta años muchos científicos creían que la pérdida significativa de funciones mentales observadas en el alzhéimer u otras demencias era una consecuencia natural e inevitable del envejecimiento. Sin embargo, hoy ya no se confunde el envejecimiento como factor de riesgo con el envejecimiento como una fase de la enfermedad. Gracias al desarrollo de los biomarcadores como la neuroimagen, somos capaces de mirar dentro del cerebro humano cuando las personas están aún vivas y estudiar su actividad en tiempo real. Estas nuevas herramientas han cambiado nuestra comprensión del cerebro envejecido y también del alzhéimer (que presentan algunos parámetros muy diferentes, aunque comparten algunas características), hasta el punto que los científicos nunca han sido más optimistas que ahora sobre la capacidad para afrontar esta enfermedad.

LECTURAS RECOMENDADAS

RAMÓN Y CAJAL, SANTIAGO, *Los tónicos de la voluntad: reglas y consejos sobre investigación científica*, Madrid, Gadir, 2016.

MAURER, K., MAURER, U., *Alzheimer: la vida de un médico y la historia de una enfermedad*, Madrid, Ediciones Díaz Santos, 2006.

SACKS, OLIVER, *El hombre que confundió a su mujer con un sombrero*, Barcelona, Anagrama, 2016.

BERMEJO PAREJA, FÉLIX, *Alzheimer. Prevención desde la niñez*, Madrid, ACCI ediciones, 2017.

PEÑA-CASANOVA, JORDI, *Enfermedad de Alzheimer: del diagnóstico a la terapia. Conceptos básicos*, Barcelona, Fundación La Caixa, 1999.

REY PÉREZ, A., LLEÓ, A., *Enfermedad de Alzheimer. Neurología caso a caso*, Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2010.

MARTÍNEZ LAGE, JOSÉ MANUEL, *Universo Alzheimer*, Madrid, Quindici editores, 2005.

SECRETOS DEL CEREBRO

EL FUTURO DEL ALZHEÍMER:
VENCER EL OLVIDO

NATIONAL GEOGRAPHIC ESPAÑA

Gonçalo Pereira Rosa, *Director*

Ana Lluch, *Subdirectora*

Joan Carles Magrià, *Dirección de Arte*

Bárbara Alibés, Sergi Alcalde, *Redacción*

Víctor Álvarez, *Maquetación*

Mireia Planelles, *Coordinación Editorial*

José Luis Rodríguez, *Tratamiento de Imagen*

Mònica Artigas, *Subdirectora Área NG*

y Ediciones Internacionales

Oliver Tapia, *Director Digital*

EDICIÓN ESPECIAL LOS SECRETOS DEL CEREBRO

Texto: Jesús Ávila de Grado y Miguel Medina
Padilla

Ilustraciones: Joan Pejoan i Duran

Dirección científica: Javier DeFelipe

Realización editorial: EDITEC

Fotografías: Ilustración generada con
Midjourney: cubierta; Age Fotostock/NYPL/
Jessica Wilson: 15; Wikimedia Commons/Bruno
Pascal: 55a; Age Fotostock/Juan Gaertner/
SPL: 55b; Age Fotostock/Bunynos: 81; Age
Fotostock/Dr. Robert Friedland: 85a; Age
Fotostock/ZEPHYR: 85b; Wikimedia Commons/
TritonsRising: 99; Age Fotostock/Science Photo
Library: 113; Wikimedia Commons/Cesvina: 117.

RBA REVISTAS

LICENCIATARIA DE NATIONAL GEOGRAPHIC PARTNERS, LLC.

Ricardo Rodrigo, *Presidente*

Ana Rodrigo, *Editora*

Joan Borrell, *Director General Corporativo*

Aurea Diaz, *Directora General*

Berta Castellet, *Directora de Marketing*

Jordina Salvany, *Directora Creativa*

Susana Gómez Marculeta, *Directora Editorial*

Josep Oya, *Director de Operaciones*

Ramon Fortuny, *Director de Producción*

© 2017, RBA Coleccionables, S.A.U.

© 2024, RBA REVISTAS SL

Todos los derechos reservados.

ISSN 2938-2181

Depósito legal B-20129-2022

Impreso por Rotimpres

Impreso en España. *Printed in Spain*

NATIONAL GEOGRAPHIC y Yellow Border Design
son marcas registradas de National Geographic
Society, utilizadas bajo licencia.

NATIONAL GEOGRAPHIC CONTENT

PRESIDENT Courteney Monroe.

EVP & GENERAL MANAGER David Miller.

EDITOR IN CHIEF Nathan Lump.

MANAGING EDITOR: David Brindley.

HEAD OF VISUALS: Soo-Jeong Kang.

HEAD OF CREATIVE: Paul Martinez.

HEAD OF DIGITAL: Alissa Swango.

HEAD OF MULTIPLATFORM CONTENT: Michael
Tribble



10 € / PVP CANARIA SS 10,15€

