

El Alzheimer: certidumbres, expectativas y anhelos

por **Rafael Blesa**

*Conferencia pronunciada
el 17 de mayo de 2005*

Forum Deusto

El Alzheimer: certidumbres, expectativas y anhelos

Rafael Blesa*

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa el reto sanitario más relevante del siglo XXI, y consiguientemente, uno de los desafíos más importantes que tiene la investigación biomédica. Cada siete segundos aparece un nuevo caso de EA en el mundo, afectando preferentemente a las personas que están por encima de la franja de edad de los 80 años, con porcentajes que pueden sobrepasar el 50% en dicho segmento de la población y sobre todo en mujeres. Si el impacto máximo de la enfermedad se está produciendo en este momento en los países más desarrollados, en España se calcula la existencia de más de 400.000 pacientes, en los próximos cuarenta años serán los países en vías de desarrollo, fundamentalmente India y China, los que se verán afectados por decenas de millones de enfermos (1).

Podemos resumir en cuatro puntos los grandes avances que se han producido en el campo diagnóstico, etiopatológico, terapéutico y de investigación básica en el campo de las demencias, y que nos permiten ser más optimistas respecto al futuro:

- El establecimiento de los criterios diagnósticos, clínicos y patológicos, de demencia y enfermedad de Alzheimer durante la década de los ochenta y de demencia vascular, demencia frontal, demencia con cuerpos de Lewy en los años noventa, condujeron a mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica, con el consiguiente aldabonazo en el avance de la investigación clínica y farmacológica. La disponibilidad de las nuevas técnicas

* Director del Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

de neuroimagen (TAC, RM, SPECT, PET), capaces de evaluar los cambios estructurales, funcionales y moleculares a nivel cerebral, a la vez que la evaluación neuropsicológica, también han sido elementos fundamentales en este tiempo de desarrollo de este capítulo de las neurociencias. La resonancia magnética (RM) ha pasado de tener un papel esencialmente diagnóstico a ser un elemento principal en la evaluación de los cambios bioquímicos (RM espectroscopia) (2) y volumétricos de regiones cerebrales específicas (área entorrinal, hipocampo, etc) (3), a la vez que un instrumento de medida del efecto de los tratamientos todavía en fase experimental que potencialmente pueden modificar el curso de la enfermedad (4). Esta doble función, ligada al diagnóstico y al tratamiento, también se ha demostrado con la utilización del PET (tomografía por emisión de positrones) con marcadores de amiloide (5). También el SPECT (tomografía computerizada por emisión de fotones individuales) con marcadores de flujo sanguíneo cerebral ha demostrado su eficacia en la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y las demencias frontales, y muy recientemente su capacidad de discriminar con marcadores de actividad dopaminérgica entre enfermedad de Alzheimer y enfermedad con cuerpos de Lewy (6).

- En la actualidad conocemos aproximadamente un 40% de las mutaciones causantes de la forma familiar de la EA. Se ha descrito unas 160 mutaciones de los genes de la APP, PS1 y PS2 que son las principales responsables los casos de EA familiar de inicio temprano y transmisión autosómica dominante (7). Las mutaciones han permitido desarrollar la hipótesis de la cascada del amiloide (8), fundamentalmente a través de la utilización de los ratones transgénicos. Conocemos la función fisiológica de la α -secretasa en el metabolismo de la APP, como también el papel que juegan la β -secretasa y de la γ -secretasa (9) en la aparición de fibrillas formadas por A β 40 y A β 42, que después de un proceso de agregación llegan a formar el amiloide y probablemente, a la muerte neuronal. Aunque el principal factor de riesgo de padecer EA es el envejecimiento, también se han demostrado que el alelo ϵ 4 del gen de la APOE, sobre todo en los homocigotos, juega un papel relevante en la aparición de la EA, además de avanzar entre 5 a 10 años el inicio de la misma en los portadores (10). Otro factor de riesgo de demencia es la presencia de lesiones vasculares cerebrales. El «estudio de las monjas» puso de manifiesto que para una misma carga de patología de EA, so-

lamente manifestaban demencia aquellas personas que además tenían lesiones vasculares (11).

- La aparición de tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la EA a partir de la segunda mitad de la década de los noventa, como los Inhibidores de la Acetilcolinesterasa (IACE) (Tacrina, Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina) (12) y la Memantina en los 3 últimos años (13), ha permitido disponer de tratamientos sintomáticos, tanto para las fases leves y moderadas, como para las más avanzadas de la EA. El grado de mejoría que se obtiene con estos fármacos es modesto, de forma que cuando se prescriben por primera vez, se debe informar a la familia que la expectativa más realista de eficacia es la de poder observar un mantenimiento funcional del paciente por un periodo que oscila entre 6 meses y un año. Los estudios comparativos, doble ciego, contra placebo, han demostrado la eficacia de estos fármacos, incluso después de dos años de tratamiento continuado. Recientemente, los enfermos con demencia en los que se evidencian lesiones vasculares cerebrales (demencia mixta) y los pacientes con Parkinson y Demencia (PyD), se han visto beneficiados por la aprobación de la indicación de la Galantamina en el caso de los enfermos con demencia mixta (14) y de la Rivastigmina para la PyD (15).
- El progresivo descubrimiento de los distintos elementos que contribuyen al depósito de amiloide cerebral, ha dado lugar a la búsqueda de tratamientos que interfieran en las distintas fases del proceso: aumentando la expresión de la α -secretasa, bloqueando las β y γ -secretasas o eliminando el amiloide acumulado en el cerebro (16). El transporte de colesterol intracelular regula el proceso de amiloidogénesis de la APP (17). Estudios retrospectivos han demostrado que el uso de estatinas disminuye la incidencia de EA y en modelos experimentales se ha evidenciado que la inhibición de la biosíntesis del colesterol disminuye la liberación del péptido beta-amiloide. Dados los resultados preliminares de algunos estudios clínicos, en los que se evidencia cómo las estatinas pueden provocar un descenso de la concentración plasmática y cerebral de amiloide beta 42, podemos inferir que la regulación del transporte del colesterol puede ofrecer un nuevo enfoque terapéutico de la EA (18). Entre otros tratamientos «anti-amiloide» potencialmente modificadores de la enfermedad (19), destaca el ensayo clínico en fase III que se está llevando a cabo en la actualidad con un compuesto («Alzemed») que se une al β -amiloide

soluble e inhibe la formación de agregados neurotóxicos. Schenk y col. (1999) demostraron que la inmunización de ratones transgénicos APP con proteína β -amiloide resultaba en una prevención o reducción de los depósitos de amiloide cerebral. Esta inmunización, llamada «vacunación», se llevó a cabo en pacientes (EA) y a pesar de que el estudio no se pudo completar, ya que se suspendió al aparecer casos de meningoencefalitis, en casos de autopsia de enfermos que habían recibido la vacuna se evidenció un menor depósito de amiloide y placas seniles de lo esperado. Además, aquellos enfermos que habían desarrollado títulos de Ac anti β -amiloide más elevados mostraron un declinar más lento en la funciones cognitivas que los que tenían títulos bajos (20). En la actualidad, aunque se están llevando a cabo nuevos ensayos con «vacunas» que no condicionan alteraciones inflamatorias cerebrales, deberemos esperar a los resultados de eficacia clínica antes de volver a levantar el altísimo grado de expectación que se originó con el primer estudio (21). Otro ejemplo de las nuevas alternativas inmunoterapéuticas ha sido la utilización de anticuerpos dirigidos contra regiones específicas del β -Amiloide o contra la β -secretasa en modelos experimentales de ratones transgénicos APP, que también ha dado resultados esperanzadores (22).

- La formación de «Ovillos Neurofibrilares» (ON), uno los pilares patológicos de la EA, está implicada directamente con el desarrollo de la demencia. La hiperfosforilización de la proteína tau asociada a microtúbulo y su consiguiente modificación post-translacional (glicosilación, ubiquitinización) da lugar a la formación de los pares de filamentos helicoidales (PFH), el mayor constituyente de ON. Entre las distintas proteínas kinasas involucradas en el proceso de hiperfosforilización de la tau, destaca una kinasa serina/treonina, la GSK3, que se ha visto juega un papel principal en la fosforilización aberrante de la tau que conduce a la formación de PFH y a la neurodegeneración en la EA. Estudios *in vivo* señalan el papel fundamental de la GSK3 en el inicio de la aparición patológica de los ON, lo que sugiere que la inhibición de la vía GSK3 al condicionar un enlentecimiento en la formación de ON y de la neurodegeneración en la EA puede ser otra alternativa terapéutica en el futuro (23).
- Uno de los cambios patológicos más característico de la EA es la degeneración de las células colinérgicas del núcleo basal de Meynert (NBM). La protección o regeneración de estas células ha

constituido uno de los principales focos de investigación, habiéndose demostrado que estas neuronas son las más sensibles del SNC al factor de crecimiento neuronal (NGF). Se ha postulado que la alteración en el sistema de transporte retrógrado del NGF puede dar lugar a una reducción de la biodisponibilidad de NGF, a la disfunción colinérgica y a la neurodegeneración. Los estudios recientes que muestran un descenso en la expresión de NGF en el NBM, a la vez que un incremento de NGF y de proteína pro-NGF en la corteza cerebral y en el hipocampo de EA, asociado a un descenso de expresión de receptores TrkA, son consistentes con la hipótesis del transporte defectuoso del NGF. Son numerosos los equipos que están investigando el papel terapéutico que podrán jugar el NGF (24) y el pro-NGF, si bien, cabe destacar el estudio en fase I, desarrollado en la Universidad de California, en el que se han implantado fibroblastos autólogos genéticamente modificados para expresar NGF en el NBM de ocho enfermos de Alzheimer. Después de 22 meses y sin que hubiesen habido efectos secundarios destacables, se había producido una reducción de declinar cognitivo en 36 a 51%, un incremento de la actividad cortical medida con PET (25). En todo caso, en poco tiempo se ha avanzado en nuevos métodos de transporte *in vivo*, como los «vectores adenovirus», que esperamos que en el futuro puedan aportar una mayor duración de la expresión del NGF y una mayor especificidad topográfica en su acción.

Referencias

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczuzfca M; «Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study». *Lancet*. 2005. Dec17;366(9503):2112-7.
2. Falini A, Bozzali M, Magnani G, Pero G, Gambini A, Benedetti B, Mossini R, Franceschi M, Comi G, Scotti G, Filippi M. «A whole brain MR spectroscopy study from patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment». *Neuroimage*. 2005 Jul 15;26(4):1159-63.
3. Godbolt AK, Waldman AD, MacManus DG, Schott JM, Frost C, Cipolotti L, Fox NC, Rossor MN. «MRS shows abnormalities before symptoms in familial Alzheimer disease». *Neurology*. 2006 Mar 14;66(5):718-22.

4. Fox NC, Black RS, Gilman S, Rossor MN, Griffith SG, Jenkins L, Koller M; AN1792(QS-21)-201 Study. Effects of Abeta immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology*. 2005 May 10;64(9):1563-72.
5. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, La-Rossa GN, Spinner ML, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC, Holtzman DM. «Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans». *Ann Neurol*. 2006 Mar;59(3):512-9.
6. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, Williams ED, Firbank M, Burn D, Aarsland D, McKeith IG. «Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies». *Arch Neurol*. 2004 Jun;61(6):919-25.
7. Bertram L, Tanzi RE. «The genetic epidemiology of neurodegenerative disease». *J Clin Invest*. 2005 Jun;115(6):1449-57.
8. Hardy J. Has the amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease been proved? *Curr Alzheimer Res*. 2006 Feb;3(1):71-3.
9. Capell A, Behr D, Prokop S, Steiner H, Kaether C, Shearman MS, Haass C. «Gamma-secretase complex assembly within the early secretory pathway». *J Biol Chem*. 2005 Feb 25;280(8):6471-8. Epub 2004 Dec 10.
10. Blesa R, Adroer R, Santacruz P, Ascaso C, Tolosa E, Oliva R. «High apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency in age-related memory decline». *Ann Neurol*. 1996 Apr;39(4):548-51.
11. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Marksbery WR. «Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease». *The Nun Study. JAMA* 1997 Mar 12;277(10):813-7.
12. Birks J. «Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease». *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005593.
13. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. «Memantine for dementia». *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003154.
14. Craig D, Birks J. «Galantamine for vascular cognitive impairment». *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004746.
15. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. «Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease». *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2509-18.
16. Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, Farlow MR, Porsteinsson A, Tariot P, Zoulnouni P, Galvin JE, Holtzman DM, Knopman DS, Satterwhite J, Gonzales C, Dean RA, May PC. «Effects of a gamma-secretase in-

- hibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease». *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):602-4.
17. Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. «Cholesterol in Alzheimer's disease». *Lancet Neurol*. 2005 Dec;4(12):841-52.
 18. Sparks DL, Petanceska S, Sabbagh M, Connor D, Soares H, Adler C, Lopez J, Ziolkowski C, Lochhead J, Browne P. «Cholesterol, copper and Abeta in controls, MCI, AD and the AD cholesterol-lowering treatment trial (ADCLT)». *Curr Alzheimer Res*. 2005 Dec;2(5):527-39.
 19. Walker LC, Rosen RF. «Alzheimer therapeutics - what after the cholinesterase inhibitors?» *Age Ageing*. 2006 Apr 27.
 20. Masliah E, Hansen L, Adame A, Crews L, Bard F, Lee C, Seubert P, Games D, Kirby L, Schenk D. «Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease». *Neurology*. 2005 Jan 11;64(1):129-31.
 21. Schenk D. «Hopes remain for an Alzheimer's vaccine». *Nature*. 2004 Sep 23;431(7007):398.
 22. Arbel M, Yacoby I, Solomon B. «Inhibition of amyloid precursor protein processing by beta-secretase through site-directed antibodies». *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 May 24;102(21):7718-23. Epub 2005 May 13.
 23. Bhat RV, Budd Haeberlein SL, Avila J. «Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies». *J Neurochem*. 2004 Jun;89(6):1313-7.
 24. Bradbury J. «Hope for AD with NGF gene-therapy trial». *Lancet Neurol*. 2005 Jun;4(6):335.
 25. Tuszynski MH, Thal L, Pay M, Salmon DP, U HS, Bakay R, Patel P, Blesch A, Vahlsing HL, Ho G, Tong G, Potkin SG, Fallon J, Hansen L, Mufson EJ, Kordower JH, Gall C, Conner J. «A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease». *Nat Med*. 2005 May;11(5):551-5. Epub 2005 Apr 24.

