

2011 AÑO DE LA INVESTIGACIÓN EN EL ALZHEIMER

Antonia Gutiérrez Pérez

Catedrática de Biología Celular.

Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología. Facultad de Ciencias. Universidad de Málaga y Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

agutierrez@uma.es

47

El 21 de septiembre de cada año se celebra el *Día Mundial de la enfermedad de Alzheimer*, la causa más frecuente de demencia neurodegenerativa en las personas mayores de 65 años. El Alzheimer produce un deterioro progresivo y total de las funciones cognitivas (pérdida de memoria, alteración del lenguaje, pérdida del sentido de la orientación y de las funciones ejecutivas), frecuentemente acompañada de cambios en la personalidad y en el comportamiento, y que conlleva una dramática reducción de la capacidad del individuo para llevar a cabo las actividades de su vida diaria. Actualmente no se conocen las causas que originan esta devastadora enfermedad, motivo principal por el que aún no existe prevención ni cura. Gracias a la iniciativa promovida por la Fundación Pasqual Maragall (www.alzheimerinternacional.org) y la Fundación Reina Sofía (www.fundacionreinasofia.es) el año 2011 en España es considerado "Año de la Investigación en el Alzheimer" a través de la plataforma Alzheimer Internacional 2011 (www.alzheimerinternacional2011.org). El principal objetivo de esta iniciativa ha sido promover la investigación en el Alzheimer para avanzar en el conocimiento de sus causas, mejorar el diagnóstico precoz y hallar fármacos efectivos que permitan reducir el número de personas afectadas. Una de las principales actividades ha consistido en la organización del Congreso Internacional *Global Alzheimer's Research Summit*, celebrado en Madrid los días 22 y 23 de septiembre, y donde se han presentado por parte de los principales expertos y científicos mundiales los últimos avances tanto en el área de investigación básica y clínica como en el área sociosanitaria. Este proyecto, que cuenta con la colaboración de los ministerios de Ciencia e Innovación, de Sanidad, Política Social e Igualdad, de Economía y Hacienda y la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas (CIEN), pretende además, concienciar a la sociedad sobre la importancia de fomentar la investigación científica en el Alzheimer y que España se sitúe entre los países líderes en este campo, apoyar a las asociaciones de familiares y enfermos (ver www.ceafa.es/asociaciones; www.afal.es) y ampliar esfuerzos en la formación de cuidadores para la mejora de la calidad de vida de enfermos y familiares.

El progresivo envejecimiento de la población, debido a los avances en el mundo sanitario a lo largo del siglo pasado, ha propiciado un impacto creciente en nuestra sociedad de las enfermedades neurodegenerativas asociadas con la edad, y en particular de la enfermedad de Alzheimer, tanto a nivel social y económico como sanitario. La demencia afecta a **más de 35 millones de personas** en el mundo según el *World Alzheimer Report 2009* publicado por la *Alzheimer's Disease International* (www.alz.co.uk/research/world-report), la organización coordinadora de las asociaciones del Alzheimer en todo el mundo. Se calcula que, en ausencia de una terapia efectiva, esta cifra se duplicará aproximadamente cada

20 años, de manera que en 2030 habrá en nuestro planeta más de 65 millones de afectados, y se alcanzará la espectacular cifra de 115 millones en 2050, fecha en la que el 35% de la población mundial tendrá más de 60 años. Estas cifras reflejan sin duda el carácter epidémico que el Alzheimer, como principal causa de las demencias, alcanzará para el siglo XXI y por tanto debe considerarse una prioridad sanitaria mundial. En Europa se estima que actualmente hay más de 7 millones de afectados, de ellos 600.000 en España, aunque no todos están diagnosticados, de tal forma que el 10% de la población mayor de 65 años, y el 50% de los mayores de 85 años, padecen Alzheimer. En Andalucía se calculan unos 60.000 afectados, de los cuales unos 12.000 pertenecen a la provincia de Málaga. La investigación es la única vía para frenar el avance vertiginoso de esta enfermedad y reducir el número de afectados en un futuro próximo. De hecho, las enfermedades neurodegenerativas, y en especial el Alzheimer, es uno de los grandes focos de la investigación biomédica actual, y numerosos investigadores básicos y clínicos están trabajando para entender mejor esta enfermedad y encontrar soluciones para su curación. En España se ha realizado un gran esfuerzo en la última década mediante la creación del CIBERNED, el Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (www.ciberned.es) dependiente del Instituto de Salud Carlos III. El Programa 1 de este centro de excelencia está dedicado a la investigación sobre enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas, y engloba a 24 grupos de investigadores clínicos y básicos que unen su experiencia y esfuerzo para trabajar de forma coordinada en la búsqueda de nuevos factores genéticos, biomarcadores de enfermedad y nuevas estrategias terapéuticas.

La enfermedad de Alzheimer no es nueva, fue descrita por primera vez en 1906 por el psiquiatra y neuropatólogo alemán Alois Alzheimer. En aquella época la esperanza de vida no superaba los 50 años, y era por tanto muy difícil de imaginar que es tipo de demencia se convertiría en uno de los grandes problemas de salud pública del siguiente milenio. Esta primera descripción clinicopatológica de la enfermedad se realizó en una paciente de 55 años de edad llamada Auguste Deter, que falleció tras un llamativo cuadro clínico de 5 años de evolución. Tras comenzar con un delirio de celos, la paciente sufrió una rápida y progresiva pérdida de memoria acompañada de alucinaciones, desorientación en tiempo y espacio, paranoia, trastornos de la conducta y un grave trastorno del lenguaje. Finalmente, la muerte sobrevino por una septicemia, secundaria a úlceras de presión y neumonía. Los resultados de las investigaciones del Dr. Alois Alzheimer en esta paciente fueron publicados en 1907 bajo el título "Acerca de una enfermedad peculiar de la corteza cerebral" (*Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*). Fue Emil Kraepelin, colaborador y compa-

ñero de Alois Alzheimer, quien en su honor la denominó con su nombre en su Manual de Psiquiatría de 1910.

Tal y como ya describió hace poco más de un siglo Alois Alzheimer, esta enfermedad produce una marcada atrofia cerebral y se caracteriza a nivel histopatológico por la presencia de depósitos extracelulares (placas seniles) e intracelulares (ovillos neurofibrilares). Los mayores avances científicos sobre la patofisiología de esta enfermedad se han realizado en los últimos 30 años. Hoy sabemos que los depósitos están formados por agregados proteicos, de la proteína beta-amiloide (Abeta) en el caso de las placas seniles y de la proteína tau hiperfosforilada en el caso de los ovillos intraneuronales (ver Figura 1A y B). Aunque aún no se conoce bien la relación entre ambas proteinopatías, una de las hipótesis más aceptada actualmente (la hipótesis de la cascada amiloide) establece que la acumulación de péptidos de Abeta (en especial de las formas oligoméricas) juega un papel central en la patogénesis de esta enfermedad. El deterioro cognitivo en el Alzheimer es debido principalmente a la pérdida de sinapsis y a la muerte neuronal selectiva en regiones altamente vulnerables como son áreas límbicas (hipocampo y corteza entorri-

nal) y neocorticales, sin embargo aún desconocemos las causas que originan esta degeneración. Solo el 1% de los casos de Alzheimer tienen un origen genético (Alzheimer familiar) debido a mutaciones en genes relacionados con el procesamiento del Abeta (aquellos que codifican para la proteína precursora amiloide o APP, presenilina-1 o PS1 y presenilina-2 o PS2). En este caso la enfermedad es de aparición temprana, alrededor de los 50 años de edad, e incluso antes. La mayoría de los casos (Alzheimer esporádico) es de origen multifactorial, y acontece de forma más tardía, después de los 65 años. En ambos casos, sin embargo, el curso de la enfermedad y las lesiones cerebrales son las mismas.

En la actualidad, el desarrollo de modelos animales transgénicos que reproduzcan las lesiones neuropatológicas de los pacientes es clave para avanzar en la lucha contra esta enfermedad. Estos modelos son herramientas de gran valor para investigar la evolución temporal de esta patología desde su inicio hasta sus fases más avanzadas, así como para identificar biomarcadores tempranos de utilidad diagnóstica y probar in vivo los posibles efectos terapéuticos de fármacos potenciales. Se han generado numerosos modelos anima-

48

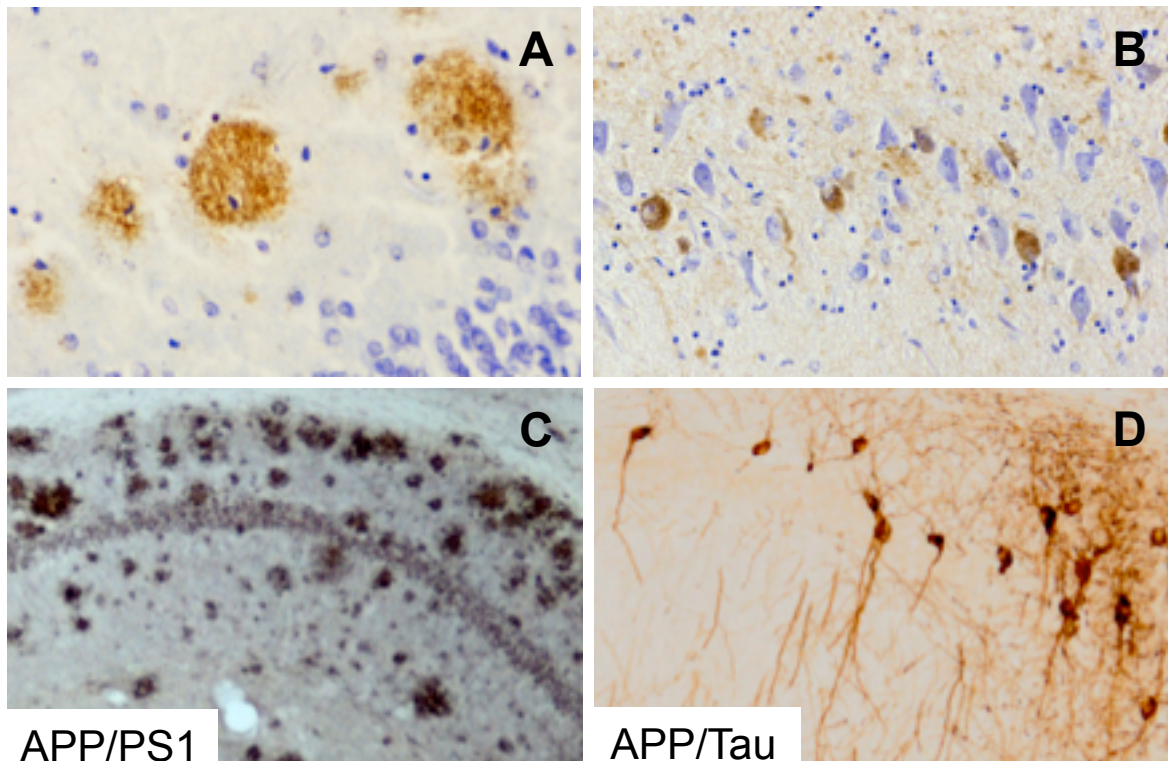


Figura 1: Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. Presencia de depósitos de beta-amiloide (A y C; inmunohistoquímica con el anticuerpo 4G8) y de ovillos neurofibrilares (B y D; inmunohistoquímica con el anticuerpo para fosfo-tau AT8) en el hipocampo de cerebro humano (A y B) y de ratones transgénicos APP/PS1 (C) y APP/Tau (D). En las muestras humanas se ha realizado una contratiñición con violeta de cresilo. Imágenes obtenidas en el laboratorio de Antonia Gutiérrez.

les que portan una o varias de las mutaciones del Alzheimer familiar y que producen placas amiloides junto con neuritis distróficas y un proceso neuroinflamatorio (e incluso algunos de ellos ovillos neurofibrilares) en las regiones cerebrales encargadas de los procesos de memoria y aprendizaje (ver Figura 1C y D). Sin embargo, una de las grandes limitaciones de la mayoría de estos modelos animales es la escasa o tardía muerte neuronal. A pesar de las limitaciones de estos modelos, hoy por hoy están aportando datos muy relevantes en nuestro conocimiento actual de la enfermedad así como en los ensayos preclínicos de nuevas terapias.

El diagnóstico del Alzheimer se basa en la actualidad en una descripción detallada del comportamiento del paciente, junto con la realización de un examen del estado físico y neurológico, así como de distintas pruebas complementarias que permiten descartar la existencia de tumores cerebrales así como otras causas potencialmente tratables. La *Alzheimer's Association* de Estados Unidos (www.alz.org) ha publicado una lista de las 10 señales de advertencia de la enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia, que puede consultarse en:

www.alz.org/espanol/signs_and_symptoms/las_10_senales.asp. En un sentido estricto, el Alzheimer sólo puede ser confirmado mediante el análisis *post-mortem* del tejido cerebral. El desarrollo y validación de técnicas de diagnóstico precoz es otro de los grandes retos de la investigación actual, ya que actualmente el diagnóstico del Alzheimer se realiza cuando la enfermedad ha causado un extenso e irreparable daño cerebral. Hoy se

sabe que las lesiones cerebrales ocurren de 10 a 20 años antes de que se manifiesten los primeros síntomas clínicos, por lo que es prioritario encontrar biomarcadores de la evolución de la enfermedad que permitan detectarla en fases tempranas asintomáticas, antes de que se haya producido una importante pérdida de sinapsis y neuronas, cuando las estrategias terapéuticas en desarrollo tendrían mayores posibilidades de éxito.

Los escasos tratamientos farmacológicos actualmente aprobados para esta enfermedad (inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA) son sólo de carácter sintomáticos e incapaces de frenar o retrasar su evolución. Aunque en la actualidad existe un elevado número de nuevos fármacos en fases preclínicas o clínicas de experimentación, hasta el momento ninguno de ellos ha demostrado ser eficaz. Teniendo en cuenta que esta enfermedad es el resultado de una compleja combinación de eventos patológicos, las futuras terapias para modificar el curso de la enfermedad seguramente estarán dirigidas a múltiples dianas.

La única vía posible para vencer al Alzheimer es la investigación, y aunque son muchos los avances realizados en los últimos años, son necesarios nuevos conceptos, aproximaciones y enfoques multidisciplinares que aporten un sustancial impulso a la visión actual. Sólo con el esfuerzo conjunto de los diversos sectores implicados, se podrán conseguir avances destacables en el diagnóstico precoz y tratamiento de esta compleja enfermedad.

49

Referencias en la red Internet	Webs citadas
<i>Alzheimer's Association</i> (USA)	www.alz.org
Asociaciones de familiares y enfermos	www.ceafa.es/asociaciones ; www.afal.es
CIBERNED	www.ciberned.es
Fundación Pascual Maragall	www.alzheimerinternacional.org
Fundación Reina Sofía	www.fundacionreinasofia.es
Las 10 señales de advertencia	www.alz.org/espanol/signs_and_symptoms/las_10_senales.asp
Plataforma Alzheimer Internacional 2011	www.alzheimerinternacional2011.org
<i>World Alzheimer Report 2009</i>	www.alz.co.uk/research/world-report

