



# NUEVOS VIENTOS PARA **ATAJAR** **LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

*La enfermedad de Alzheimer (EA) es una dolencia neurodegenerativa incapacitante que afecta principalmente a personas de edad avanzada. En la actualidad, 50 millones de personas en todo el mundo están diagnosticadas de Alzheimer, lo que genera un gasto global de más de 700.000 millones de euros, así como terribles efectos psicológicos en los cuidadores de estos pacientes.*



**José María Frade López**, Investigador Científico en el Instituto Cajal CSIC y Director Científico de Tetraneuron

**Estas cifras van en aumento en clara asociación con el envejecimiento progresivo de la población**, previniéndose que su número se incrementa hasta los 150 millones de pacientes en 2050.

Desde un punto de vista neuropatológico, la EA se caracteriza por la alteración inicial de las conexiones sinápticas que unen funcionalmente unas neuronas con otras, así como la subsiguiente neurodegeneración en regiones del cerebro necesarias para la adquisición y consolidación de la memoria (corteza entorrinal e hipocampo). Posteriormente, estas alteraciones se extienden por la corteza cerebral, afectando a funciones básicas del día a día. Estos cambios neuropatológicos se asocian con la presencia de dos tipos de agregaciones proteicas, que hasta hace poco era la evidencia post-mortem que confirmaba el diagnóstico de Alzheimer. Por un lado, las neuronas afectadas contienen depósitos intracelulares de la proteína tau hiperfosforilada, denominados ovillos neurofibrilares. Por otro lado, el péptido b-amiloide (Ab) se deposita en el exterior de las neuronas en forma de placas seniles.

La comunidad científica, así como múltiples empresas farmacéuticas y biotecnológicas llevan varias décadas tratando de desarrollar terapias experimentales efectivas frente a la EA pero, pese al esfuerzo realizado, se carece aún de métodos curativos. Hasta ahora, las terapias disponibles son sintomáticas, pues sólo ralentizan el avance de la enfermedad. Ejemplos de fármacos de este tipo son los inhibidores de la enzima acetilcolina transferasa, que favorecen la presencia de acetilcolina en el cerebro de Alzheimer, un neurotransmisor que se ve reducido debido a la pérdida de neuronas colinérgicas en el Núcleo Basal de Meynert. Otro ejemplo es la memantina, un antagonista no competitivo del receptor NMDA de glutamato que previene el daño excitotóxico producido por el aumento de

Ca<sup>2+</sup> en el interior de las neuronas, también observado en la EA.

Durante la última década también se han desarrollado inmunoterapias experimentales basadas en el uso de anticuerpos humanizados que reconocen diversas formas del péptido Ab o de sus oligómeros y multímeros, con el propósito de reducir la densidad de las placas seniles o de evitar la formación de estas. El resultado ha sido bastante desalentador pues en la mayor parte de los casos, la terapia no ha cumplido sus expectativas cuando se alcanza la fase III en los ensayos clínicos, pese a la eliminación efectiva de las placas seniles. En los pocos casos en los que se han observado mejoras en la capacidad cognitiva de los pacientes, estas se restringen meramente a la ralentización del curso patológico, como en los ejemplos farmacológicos descritos anteriormente.

Estos resultados confirman que la acumulación de péptido Ab no parece ser un factor determinante para el desarrollo de la EA. De hecho, esta acumulación no siempre provoca alteraciones cognitivas. Se sabe que un elevado número de ancianos muestran depósitos de Ab en sus cerebros sin signos evidentes de demencia (es lo que se denomina Alzheimer asintomático). Existen además ejemplos de modulación del proceso patológico pese a la acumulación de placas seniles. Un caso paradigmático descrito recientemente es el de una paciente colombiana portadora de una mutación en la proteína productora del péptido Ab que debería haber desarrollado la EA a los 40-45 años. Sin embargo, esta paciente no dio muestras de demencia hasta bien entrados los 70. El motivo es que era portadora de otra mutación, esta vez en el gen ApoE, conocido por ser factor de riesgo de la EA. Esta mutación beneficiosa retrasó, por tanto, el desarrollo de la EA en dicha paciente.



El fracaso de las terapias frente a la EA desarrolladas hasta el momento deriva probablemente de la compleja etiología de esta enfermedad, que se fundamenta en múltiples procesos que actúan de manera sinérgica. Entre ellos podemos citar la neuroinflamación, conocida por su capacidad para exacerbar la patología asociada con el péptido Ab y las formas hiperfosforiladas de la proteína tau. También cooperan en la etiología de la EA la pérdida de las sinapsis, la alteración del metabolismo de la glucosa, el estrés oxidativo asociado al envejecimiento y la hipoperfusión crónica. La activación del ciclo celular seguido de la tetraploidización neuronal es un proceso también observado en etapas tempranas de la EA, que podría participar en su etiología. Todos estos procesos interactúan entre sí de manera sinérgica. Por ejemplo, se ha descrito en modelos animales que la activación del ciclo celular en las neuronas puede inducir ovillos neurofibrilares, depósitos extracelulares de péptido Ab, gliosis, disfunción sináptica y senescencia, seguida de muerte celular neuronal, cuya combinación puede conducir a déficits cognitivos. Además, el estrés oxidativo puede afectar la actividad sináptica y resulta en un metabolismo celular anormal que, a su vez, puede afectar la producción y acumulación de Ab y proteína tau hiperfosforilada. La activación del ciclo celular puede cooperar también con la alteración del metabolismo de la glucosa en la etiología de la EA y, como se ha comentado anteriormente, la disfunción sináptica es un proceso temprano que participa en etiología de la EA. La interacción mutua de todos estos factores etiológicos dificulta el desarrollo de abordajes terapéuticos adecuados frente a la EA, por lo que no se dispone por el momento de terapias eficaces que bloqueen o incluso reviertan el desarrollo de esta enfermedad. Esto se debe probablemente a la naturaleza mono-específica de la mayoría de los fármacos que se han probado hasta ahora. Por tanto, es necesario un cambio de paradigma, siendo imprescindible diseñar un abordaje multifactorial frente a esta compleja enfermedad.

En este sentido, cada vez son más voces las que apuestan por centrar las terapias en procesos tempranos de la enfermedad con un abordaje multifactorial.

Una opción propuesta es el uso de combinaciones de fármacos dirigidos específicamente a los procesos mencionados, con la esperanza de que este modo de acción consiga finalmente la curación de la EA. No obstante, lo ideal sería el uso de abordajes terapéuticos basados en una única diana terapéutica multifactorial que aborde la etiopatología del alzhéimer de una manera holística. Un ejemplo de este tipo de actuación es el uso del factor de transcripción E2F4 como diana terapéutica, desarrollada por la empresa biotecnológica Tetraneuron. E2F4, además de controlar la expresión de un elevado número de genes involucrados en procesos asociados con la etiología de la EA puede interactuar con múltiples reguladores de procesos básicos en la función celular y sináptica. Se puede decir, por tanto, que E2F4 tiene capacidad reguladora de la homeostasis cerebral. En situaciones de estrés como las que operan en el cerebro de Alzheimer, esta proteína se modifica químicamente, perdiendo dicha función homeostática.

La alteración de la homeostasis cerebral provoca la acumulación en el exterior celular de Ab y en el interior de las neuronas de la proteína tau. Además, la alteración homeostática afecta a otros procesos fisiológicos como, por ejemplo, el metabolismo de la glucosa, la activación del ciclo celular y duplicación del material genético en las neuronas, la eliminación de conexiones sinápticas funcionales entre las neuronas y la oxidación de las moléculas que componen el cerebro.

Según los estudios realizados en ratones modelo de la enfermedad, la presencia en las neuronas de una forma mutante de E2F4 que no responde a la modificación química que previene la función homeostática de E2F4, denominada E2F4DN, es capaz de prevenir el desarrollo de la enfermedad. En la actualidad, se está desarrollando una terapia génica con un vector adeno-asociado portador de E2F4DN, que resulta en la reversión de la patología en un modelo murino de alzhéimer. Esta terapia se encuentra actualmente en fase de preclínica regulatoria.

El carácter multifactorial de esta terapia génica podría aprovecharse en otros procesos neurodegenerativos causados por alteraciones en la homeostasis cerebral, e incluso para tratar los síntomas asociados con el envejecimiento. El uso de E2F4DN ha conseguido resultados muy prometedores en modelos animales, por lo que será la primera terapia multifactorial frente a esta dolencia neurodegenerativa si es efectiva en humanos, representando una cura potencial para esos 50 millones de personas afectadas ●