

## NEUROCIENCIA

# Enfermedad de Alzheimer

Lennart Mucke

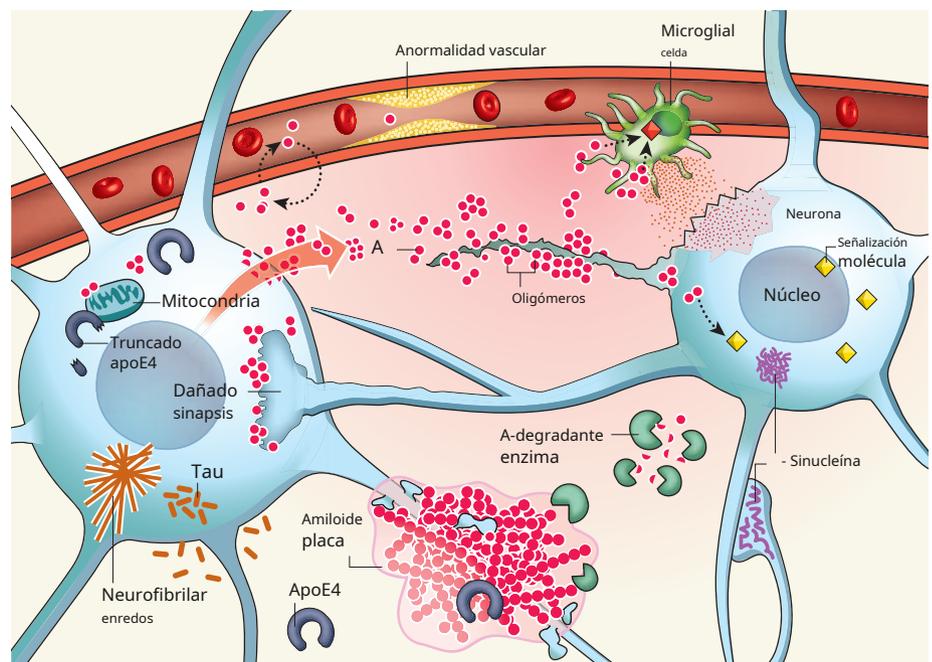
**El trastorno neurodegenerativo de la enfermedad de Alzheimer se está volviendo más frecuente en las poblaciones que envejecen en todo el mundo. La identificación de tratamientos efectivos requerirá una mejor comprensión de los mecanismos fisiológicos involucrados y enfoques innovadores para el desarrollo y la evaluación de fármacos.**

## Mucha gente es olvidadiza. ¿Hay alguna señal de advertencia particular de la enfermedad de Alzheimer?

La memoria de la mayoría de las personas disminuye un poco con la edad, por lo que la línea entre el olvido normal relacionado con la edad y los primeros signos de la enfermedad de Alzheimer (EA) puede estar bien, tan fina que se ha creado una categoría de 'deterioro cognitivo leve' o DCL, en parte para evitar el diagnóstico de EA en personas con problemas de memoria más benignos. Sin embargo, muchas personas con DCL progresan a EA. Por lo general, la EA se muestra como una pérdida gradual de la memoria episódica (por ejemplo, olvidar que una conversación tuvo lugar el día anterior). Esto suele ser más evidente para los demás que para el paciente. Pero la EA también puede presentarse como dificultades para encontrar palabras, perderse en vecindarios familiares o cambios de comportamiento más complejos, a veces provocados repentinamente por un cambio en el entorno (como la hospitalización).

## ¿Cómo se diagnostica la EA?

El diagnóstico de la EA con una certeza del 100% requiere un examen microscópico post-mortem detallado del cerebro. Pero hoy en día, la EA se puede diagnosticar con más del 95% de precisión en pacientes vivos mediante el uso de una combinación de herramientas. Estos incluyen tomar una historia cuidadosa de los pacientes y sus familias y evaluar la función cognitiva mediante pruebas neuropsicológicas. Deben descartarse otras causas de demencia, como baja función tiroidea, deficiencias vitamínicas, infecciones, cáncer y depresión. También es fundamental diferenciar la EA de otras demencias neurodegenerativas, como la demencia frontotemporal, la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las imágenes del cerebro y las pruebas de líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden ayudar a distinguir la EA de estas afecciones. Los pacientes con EA suelen mostrar una reducción de las regiones cerebrales implicadas en el aprendizaje y la memoria en las imágenes de resonancia magnética, así como una disminución del metabolismo de la glucosa y una mayor captación de radioligandos que detectan depósitos de proteínas anormales (amiloide) en las tomografías por emisión de positrones. Las anomalías en el LCR incluyen niveles bajos de péptidos  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) y niveles elevados de la proteína tau.



**Figura 1 | Algunos actores clave en la patogenia de la EA.** La agregación y acumulación de amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ) en el cerebro puede deberse a una mayor producción neuronal de  $A\beta$ , menor actividad de las enzimas que degradan  $A\beta$  o alteraciones en los procesos de transporte que transportan  $A\beta$  a través de la barrera hematoencefálica. Los oligómeros  $A\beta$  alteran las funciones sinápticas, mientras que las placas amiloides fibrilares desplazan y distorsionan los procesos neuronales. Los oligómeros  $A\beta$  interactúan con las membranas y los receptores de la superficie celular, alterando las cascadas de transducción de señales, cambiando las actividades neuronales y provocando la liberación de mediadores neurotóxicos por microglia (células inmunes residentes). Las anomalías vasculares perjudican el suministro de nutrientes y la eliminación de subproductos metabólicos, provocan microinfartos y promueven la activación de astrocitos (no mostrados) y microglia. La proteína transportadora de lípidos apoE4 aumenta la producción de  $A\beta$  y altera el aclaramiento de  $A\beta$ . Cuando se produce dentro de neuronas estresadas, la apoE4 se escinde en fragmentos neurotóxicos que desestabilizan el citoesqueleto y, como el  $A\beta$  intracelular, deterioran las funciones mitocondriales. Las proteínas tau y  $\alpha$ -sinucleína también pueden autoensamblarse en oligómeros patógenos y pueden formar agregados intraneuronales más grandes, desplazando orgánulos intracelulares vitales. (Modificado de ED Roberson y L. Mucke *Ciencias* 314, 781-784; 2006.)

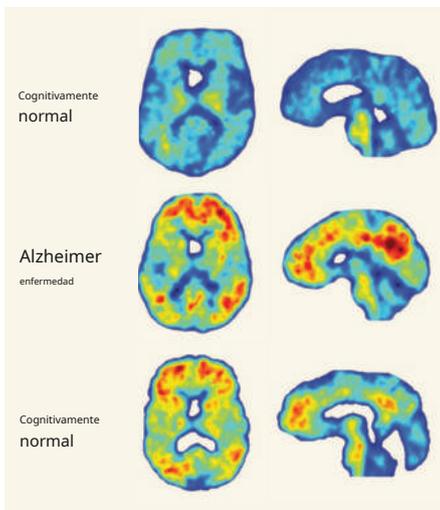
## ¿Qué tan grande es el problema de la enfermedad?

Muy grande, en gran parte porque las personas viven más tiempo y el envejecimiento es un factor de riesgo importante. La Asociación de Alzheimer estima que, sin mejores formas de prevenir la enfermedad, la cantidad de personas con EA podría aumentar de alrededor de 5 millones en los Estados Unidos hoy a entre 11 millones y 16 millones, y de alrededor de 26 millones a más de 100 millones en todo el mundo, para 2050. Esto podría afectar gravemente a los sistemas de atención de la salud porque

la enfermedad es tan persistente, invalidante y costosa.

## ¿Cuáles son las causas de la EA?

Hay muchos. Mucha evidencia sugiere que las enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA, se derivan de la acumulación anormal de proteínas dañinas en el sistema nervioso (Fig. 1). En la EA, estos incluyen péptidos  $A\beta$ , la proteína transportadora de lípidos apolipoproteína E (apoE), la proteína tau asociada a microtúbulos y la proteína presináptica  $\alpha$ -sinucleína, que también está involucrada en



**Figura 2 | El desafío de encontrar biomarcadores de EA.** A dos controles normales (filas superior e inferior) y un paciente con EA de la misma edad (fila central) se les administró una inyección intravenosa del radioligando PIB, que se une a los depósitos fibrilares de A $\beta$ . La retención de PIB en el cerebro se detecta mediante tomografía por emisión de positrones. Se observan niveles bajos de unión de PIB (colores más fríos) en la mayoría de las personas cognitivamente normales (arriba) y niveles altos de unión de PIB (colores más cálidos) en personas con EA (medio). Pero algunas personas cognitivamente normales también tienen altos niveles de unión a PIB (abajo), lo que sugiere que la presencia de placas amiloides no es suficiente para causar déficits cognitivos. Se desconoce si las personas cognitivamente normales con altos niveles de unión a PIB desarrollarán EA más adelante. Imágenes cortesía de Gil Rabinovici (Universidad de California, San Francisco) y William Jagust (Laboratorio Nacional Lawrence Berkeley).

Enfermedad de Parkinson. Todos producimos el péptido A $\beta$  en el cerebro y otros órganos; se libera de la proteína precursora amiloide (APP) después de la escisión por las enzimas  $\beta$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa. Pero el A $\beta$  generalmente se elimina rápidamente de nuestro cerebro mediante mecanismos de depuración. Cuando su concentración aumenta por sobreproducción o aclaramiento defectuoso, el A $\beta$  se autoagrega en conjuntos que van desde oligómeros hasta protofibrillas, fibrillas y placas amiloides. Tau y  $\alpha$ -sinucleína también pueden autoagregarse en oligómeros y en inclusiones más grandes en neuronas, conocidas como ovillos neurofibrilares y cuerpos de Lewy, respectivamente. Por definición, todos los pacientes con EA tienen muchas placas y ovillos; la mayoría de los pacientes también tienen cuerpos de Lewy.

### ¿Cómo provocan estos cambios el deterioro cognitivo?

Este es un tema muy debatido. Lo más probable es que A $\beta$  y tau causen una actividad defectuosa de la red neuronal y deterioren las sinapsis entre las neuronas que forman y mantienen microcircuitos que apoyan el aprendizaje, la memoria y otras funciones cognitivas. En última instancia, los grupos vulnerables de neuronas se atrofian y mueren en un proceso que puede implicar excitotoxicidad (sobreestimulación de los receptores de neurotransmisores en las membranas de la superficie neuronal), colapso de la homeostasis del calcio, inflamación y agotamiento de la energía y

factores de crecimiento. Una forma de apolipoproteína E, apoE4, contribuye a la acumulación anormal de A $\beta$  y tau, pero probablemente también daña las mitocondrias y el citoesqueleto celular. A $\beta$ , tau, apoE y  $\alpha$ -sinucleína interactúan con muchas otras moléculas y modulan diversas cascadas de señalización que regulan la actividad neuronal y la supervivencia. Se están utilizando roedores genéticamente modificados y otros modelos experimentales para desentrañar esta complejidad y determinar qué cascadas bioquímicas tienen el mayor impacto en el inicio y progresión de la enfermedad.

### ¿Se puede heredar la EA?

Si. Un pequeño número de pacientes (probablemente menos del 1%) tienen EA de inicio temprano porque han heredado mutaciones autosómicas dominantes en genes cuyos productos proteicos (APP, presenilina 1 (PS1) o PS2) están involucrados en la producción de péptidos A $\beta$ . La presenilina es el centro enzimático del complejo  $\gamma$ -secretasa. El factor de riesgo genético más poderoso para las formas más comunes de EA es el *APOE*  $\epsilon$ 4 gen, que codifica el portador lipídico apoE4. La apoE3 más común y las formas raras de apoE2 de apoE son relativamente protectoras contra la EA. Más del 60% de los pacientes caucásicos con EA llevan al menos una *APOE*  $\epsilon$ 4 gen. Ciertas variantes de genes que codifican otro portador de lípidos, la clusterina (apoJ), la proteína de tráfico intracelular PICALM o el receptor 1 del componente del complemento (3b / 4b) también modulan el riesgo de EA, posiblemente al afectar los niveles de A $\beta$ , las funciones sinápticas o la inflamación.

### ¿Qué pasa con las causas no genéticas?

El riesgo de enfermedad de Alzheimer puede aumentar por un bajo nivel de educación, traumatismo craneoencefálico grave, enfermedad cerebrovascular, diabetes y obesidad. Pero sigue siendo incierto si evitar estos factores de riesgo puede reducir significativamente las posibilidades de contraer la enfermedad, especialmente en personas con riesgos genéticos de EA. Es probable que los genes que predisponen a la EA interactúen con otros genes de enfermedades y factores ambientales. Una persona por lo demás sana puede contraer EA temprano en la vida simplemente porque ha heredado un agresivo *PS1* mutación. Otro puede tener EA porque ha heredado dos *APOE*  $\epsilon$ 4 genes, y otro más porque ha heredado uno o más genes de riesgo menor, pero también tienen sobrepeso y son diabéticos.

### ¿Qué tiene que ver el envejecimiento con esto?

El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la EA. Incluso las mutaciones agresivas de la EA autosómica dominante no suelen producir déficits evidentes hasta la cuarta o quinta década de la vida. Varios mecanismos pueden proteger al cerebro joven contra la EA, incluidos niveles más altos de factores de crecimiento, mejor metabolismo energético y mecanismos más eficientes para eliminar proteínas mal plegadas y reparar células. La falla de estos mecanismos de protección puede contribuir al desarrollo de la EA. El envejecimiento también aumenta la prevalencia de obesidad, diabetes y aterosclerosis, que pueden promover la EA a través de

Mecanismos metabólicos o vasculares. La inflamación podría ser el denominador común aquí, ya que la actividad inflamatoria de las células inmunes, en particular los macrófagos y la microglía, y de los astrocitos, aumenta con el envejecimiento. Algunas de estas actividades son probablemente beneficiosas, mientras que otras pueden promover o permitir el desarrollo de trastornos relacionados con el envejecimiento, como la EA.

### ¿Hay tratamientos disponibles?

Los medicamentos que se recetan actualmente para la EA se dividen en tres grupos: inhibidores de la acetilcolinesterasa; un antagonista de un receptor del neurotransmisor glutamato; y medicamentos de la caja de herramientas psiquiátricas para controlar la depresión y las anomalías del comportamiento. El neurotransmisor acetilcolina se agota en los cerebros con EA y la inhibición de la acetilcolinesterasa, su enzima degradante, tiene como objetivo mejorar la neurotransmisión colinérgica. La excitotoxicidad resultante de la estimulación excesiva de los receptores de glutamato de tipo NMDA puede contribuir a la EA, lo que proporciona una justificación para bloquear estos receptores. Varios ensayos clínicos han demostrado efectos beneficiosos para los inhibidores de la acetilcolinesterasa o los receptores NMDA, aunque los beneficios fueron típicamente pequeños y estos medicamentos no parecen detener o revertir la EA.

### ¿Qué hay de los cambios en la dieta y el estilo de vida?

A menudo se sugiere que adoptar una dieta y un estilo de vida saludables para evitar el colesterol alto y la presión arterial alta puede ayudar debido a la posible contribución de la enfermedad vascular a la EA. El ejercicio físico regular también aumenta los factores de crecimiento en los centros de memoria del cerebro. El compromiso social y la actividad mental también se han relacionado con un menor riesgo de EA en estudios epidemiológicos. En modelos de ratón, el aumento de la actividad y el enriquecimiento ambiental previenen o retrasan el desarrollo de signos similares a la EA. Pero los grupos de control en muchos de estos estudios con ratones se mantuvieron en condiciones bastante empobrecidas, lo que puede haber exagerado los beneficios de las condiciones "enriquecidas".

### ¿Existen otras opciones de tratamiento?

En mi opinión, una de las cosas más productivas que se pueden hacer es que los pacientes y sus familiares se inscriban en ensayos clínicos prospectivos cuidadosamente controlados. Existe una necesidad urgente de aumentar la proporción de pacientes con EA y de ancianos sanos que participan en estos ensayos. Por el contrario, se deben desalentar las modas dietéticas y los medicamentos y hierbas de venta libre no probados. Las afirmaciones de la fama de estos compuestos son notoriamente transitorias. También han agregado una carga problemática de variables de confusión ("ruido") entre los sujetos del ensayo y complican la tarea de diseñar ensayos clínicos informativos.

### ¿Por qué han fallado tantos ensayos de medicamentos?

Por varias razones. En algunos casos, el ensayo puede revelar que el objetivo del fármaco no tiene un papel patógeno crucial. En otros casos, el fármaco puede bloquear una vía verdaderamente patógena, pero el impacto general puede ser insignificante porque otros

las ramas de la cascada patógena multifactorial están intactas. Por ejemplo, en un ensayo reciente de un agente anti-A $\beta$ , *APOE*  $\epsilon$ 4 portadores de genes tuvieron más efectos secundarios y pueden haberse beneficiado menos que los no portadores. También puede resultar complicado evaluar si el fármaco afecta al objetivo más relevante. Una evidencia considerable sugiere que los oligómeros A $\beta$  pequeños causan más daño a las funciones sinápticas y cognitivas que las placas amiloides más grandes. Las cargas de placa se pueden estimar mediante imágenes radiológicas, pero los niveles cerebrales de oligómeros A $\beta$  no se pueden medir de manera confiable en pacientes vivos, por lo que no está claro si los tratamientos anti-A $\beta$  en los ensayos clínicos en realidad reducen los niveles de los oligómeros A $\beta$  dañinos. El fracaso del tratamiento también puede ser el resultado de "muy poco, demasiado tarde". La EA probablemente se desarrolla de manera insidiosa durante muchos años, si no décadas. Algunos de mis colegas creen que incluso las llamadas etapas clínicas tempranas de la EA reflejan una insuficiencia cerebral en etapa avanzada que puede ser imposible de revertir.

**¿Existe alguna posibilidad de reversión de la enfermedad?**

Esto depende, en parte, de la "plasticidad" del cerebro, que es mucho mayor que la de otros órganos, aunque los factores asociados a la EA, como A $\beta$  y apoE4, pueden alterar estos mecanismos de adaptación, lo que agrava la lesión. La otra cara de esta moneda es que la eliminación de estos factores podría desencadenar poderosos mecanismos de reparación que podrían reparar o ayudar a eludir los circuitos neuronales rotos para que la recuperación funcional sea posible. Muchas personas han mostrado una recuperación impresionante de las funciones neurológicas después de una gran pérdida de células nerviosas por otras causas. La prueba consistiría en ver si el cerebro dañado por la EA es capaz de realizar hazañas similares cuando se hayan eliminado todos los inhibidores de la regeneración efectiva.

**¿Es la terapia con células madre una opción?**

La idea detrás del uso de células madre es que estas células podrían usarse para reemplazar neuronas destruidas. Pero la EA plantea desafíos particulares a este respecto, ya que afecta a diversos tipos de neuronas en diferentes regiones del cerebro. Por ahora, no está claro si se puede inducir a las células madre a diferenciarse en todos estos tipos de células y si las neuronas resultantes se integrarían efectivamente en circuitos rotos, particularmente en un ambiente hostil lleno de proteínas dañinas y mediadores inflamatorios. Una vez más, la regeneración y la reparación podrían verse favorecidas eliminando estos factores hostiles. Donde las células madre podrían producir recompensas más inmediatas es como modelos para estudiar la heterogeneidad de la EA. Ahora es posible establecer líneas de células madre pluripotentes a partir de células de la piel de pacientes individuales y diferenciarlas en neuronas u otras células cerebrales.

**Y la prevención, ¿es esto factible?**

Los tratamientos preventivos probablemente tendrían que iniciarse años, si no décadas, antes de que aparezcan los primeros síntomas de la EA. Tratar a las personas durante períodos tan prolongados requeriría medicamentos con efectos secundarios mínimos y la capacidad de identificar

Enfoque o droga	Mecanismo de acción propuesto	Fase
Inhibición de la $\beta$ -secretasa	Disminuye la formación de A $\beta$ a partir de la proteína precursora de amiloide	II
Inhibición de la $\gamma$ -secretasa	Disminuye la formación de A $\beta$ a partir de la proteína precursora de amiloide	II / III
Inmunización activa con péptidos A $\beta$	Genera anticuerpos anti-A $\beta$ que interactúan con A $\beta$ y lo eliminan del cerebro mediante mecanismos posteriores inciertos	II
Inmunización pasiva con anticuerpos anti-A $\beta$	Los anticuerpos interactúan con A $\beta$ y lo eliminan del cerebro mediante mecanismos inciertos posteriores.	III
Combinado intravenoso inmunoglobulinas	Puede mejorar la eliminación de A $\beta$ y otras proteínas dañinas del cerebro; puede disminuir los procesos inflamatorios dañinos	III
Escilo-inositol	Disminuye la formación y estabilidad de los ensamblajes de A $\beta$ patógenos	II
Latrepiridina	Previene la disfunción mitocondrial	III
Inhibición del receptor para glicación avanzada productos finales (RAGE)	Bloquea la estimulación del receptor de superficie celular RAGE, que se une a A $\beta$ , disminuyendo los niveles de A $\beta$ en el cerebro y evitando que A $\beta$ active las vías patógenas.	II
Estimulación de la señalización de la insulina.	Previene la hiperglucemia; puede superar la resistencia a la insulina en el cerebro	II
Modulador selectivo del receptor de estrógenos	Promueve los efectos neuroprotectores de los estrógenos sin provocar sus efectos nocivos.	II
Neurotrófico y agentes neuroprotectores	Estimular las vías neurotróficas y antioxidantes o las vías que protegen contra la excitotoxicidad.	II

La selección anterior se centra en estrategias potencialmente modificadoras de la enfermedad y se basa en una revisión de sitios web, informes orales en reuniones científicas y discusiones con Paul Aisen (Universidad de California, San Diego) y Laurie Ryan (Instituto Nacional sobre el Envejecimiento).  
 Los ensayos de fase II y fase III evalúan la seguridad y eficacia de nuevos tratamientos; Los ensayos de fase III involucran a muchos más sujetos, se llevan a cabo en múltiples centros y son necesarios para la aprobación de medicamentos por parte de las agencias reguladoras.

personas con factores de riesgo importantes desde el principio. Aún no disponemos de biomarcadores precoces fiables de la EA, aunque se han realizado avances (fig. 2). Se está llevando a cabo una iniciativa de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer para determinar si la medición de los cambios en el volumen cerebral a lo largo del tiempo, el metabolismo de la glucosa y la deposición de amiloide en el cerebro, y los niveles de A $\beta$  y tau en el LCR, pueden identificar a las personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. El perfil proteómico del plasma sanguíneo ha producido "huellas dactilares" de proteínas que podrían ser diagnósticas y posiblemente incluso predictivas de la EA. Aunque la secuenciación del genoma completo como método de detección de rutina aún está bastante lejos, es relativamente sencillo detectar las mutaciones de AD autosómicas dominantes conocidas en el *APLICACIÓN*, *PS1* y *PS2* genes, y para el *APOE*  $\epsilon$ 4 gen.

**Entonces, ¿todos deberían hacerse pruebas genéticas?**

Esto depende de muchos factores, incluidos los antecedentes familiares, la perspectiva de la vida y el deseo de obtener ciertos tipos de seguro. Si la EA de inicio temprano es hereditaria y uno está pensando en tener hijos, las pruebas genéticas para las mutaciones de EA autosómicas dominantes pueden ser apropiadas. En general, las pruebas genéticas para la EA deben realizarse solo con el consejo de un médico y un asesor genético con experiencia en ayudar a las personas a sopesar todos los riesgos y beneficios. Muchos médicos desaconsejan la genotipificación de *APOE*  $\epsilon$ 4 y otros genes de susceptibilidad porque estos genes son principalmente factores de riesgo y algunos portadores nunca desarrollan EA. La falta de tratamientos preventivos establecidos también disminuye el valor de conocer los propios riesgos, aunque una mayor conciencia pública sobre los riesgos de la EA podría ayudar a intensificar la lucha contra esta devastadora condición.

**¿Hay motivos para tener esperanza?**

De hecho lo hay. A medida que adquirimos una mayor comprensión de los mecanismos de la EA, los fármacos pueden dirigirse a sus causas fundamentales (no solo a sus síntomas). Varios medicamentos con potencial modificador de la enfermedad ya se encuentran en ensayos clínicos avanzados (Tabla 1), y hay más en desarrollo. La elaboración de perfiles de factores de riesgo a gran escala mediante el uso de cribados genómicos y proteómicos puede permitir identificar subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse de determinados fármacos o combinaciones de fármacos. Centrarse en las poblaciones de pacientes más receptivas podría hacer que los ensayos clínicos sean más efectivos y guiar las estrategias de prevención a largo plazo. Lennart Mucke está en el Instituto Gladstone de Enfermedades Neurológicas y en el Departamento de Neurología de la Universidad de California, San Francisco, California 94158, Estados Unidos. correo electrónico: lmucke@gladstone.ucsf.edu

**OTRAS LECTURAS**

Asociación de Alzheimer *Datos y cifras de la enfermedad de Alzheimer de 2009* (2009).  
 Chin, J., Roberson, ED y Mucke, L. en *Aprendizaje y memoria: una referencia completa* Vol. 4 (ed. Byrne, JH) Cap. 15 (académico, 2008).  
 Mahley, RW, Weisgraber, KH & Huang, Y. Apolipoproteína E4: factor causal y diana terapéutica en neuropatología, incluida la enfermedad de Alzheimer. *Proc. Natl Acad. Sci. Estados Unidos* **103**, 5644-5651 (2006). Roberson, ED & Mucke, L. 100 años y contando: perspectivas para vencer la enfermedad de Alzheimer. *Ciencias* **314**, 781-784 (2006).  
[www.alzforum.org](http://www.alzforum.org)  
[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

El autor declara intereses económicos contrapuestos. Consulte el artículo en línea para obtener más detalles.

Consulte en línea en [go.nature.com/phyLwm](http://go.nature.com/phyLwm) para obtener más información sobre neurociencia.