

Actualización sobre el mal de Alzheimer

Para el médico, el demente en ningún caso es alguien que desvaría o se volvió loco. La demencia se define en medicina como pérdida de autonomía.

Bruno Dubois

–En 2018, el gerontólogo Olivier Saint-Jean publicó en la editorial Michalon, con Éric Favereau, *Alzheimer, el gran señuelo*. ¿Fue la aparición de ese libro lo que lo decidió a escribir el suyo, *Alzheimer, la verdad sobre la enfermedad del siglo*?

–No, el punto de partida fue un pedido de la editorial Grasset. Yo había ya comenzado a escribir mi libro varias semanas antes de que saliera el de Saint-Jean, pero su publicación me dio una razón adicional para dirigirme a los enfermos, a sus allegados y al gran público. El Alzheimer no es un espejismo: es una enfermedad que no afecta solo a los ancianos. Hoy en Francia la sufren veinte mil personas de menos de sesenta y cinco años que estaban en plena actividad profesional y tienen una familia. De-

cirles que la enfermedad no existe carece de sentido. Es una dolencia que causa lesiones cerebrales específicas y problemas particulares de la memoria, diferentes de los asociados con el envejecimiento. Le corresponde un cuadro patológico preciso, el que podemos caracterizar, de la misma forma que caracterizamos la diabetes por determinada tasa de glucemia en la sangre.

–¿Cuáles son las diferencias entre los problemas de memoria debidos al Alzheimer y los ligados con el envejecimiento?

–Los problemas de la memoria que presentan los enfermos de Alzheimer y los que se observan a lo largo del envejecimiento normal o del declive cognitivo en la per-

¿DE QUÉ SE TRATA?

Conversación con Bruno Dubois, profesor de neurología de la Universidad de París y director de un área especializada en la enfermedad del hospital parisino de La Pitié-Salpêtrière.



Bruno Dubois.

sona anciana constituyen dos procesos cerebrales distintos. El envejecimiento torna frágil la recuperación de la información memorizada, la que depende del lóbulo frontal del cerebro. En el Alzheimer, inicialmente se destruye el proceso de archivar información, que depende del hipocampo: hablamos así de *síndrome amnésico de tipo hipocámpico*. Mientras que un anciano puede memorizar nueva información, pero le puede resultar difícil recuperarla, un paciente de Alzheimer no puede guardar nuevos datos en su memoria. Hemos diseñado tests que permiten distinguir un proceso del otro. Además de lo anterior, el Alzheimer se caracteriza por causar lesiones biológicas específicas.

—¿Cuáles?

—Hay dos tipos de lesiones: las *placas amiloides*, que se forman en el cerebro fuera de las células nerviosas o neuronas, y las *degeneraciones neurofibrilares*, que aparecen dentro de las neuronas y forman marañas u ovillos. Ambas lesiones resultan de la acumulación patológica de dos tipos de proteínas mal conformadas: un *péptido amiloide*, responsable de las placas, y una *proteína tau*, principal componente de los ovillos neurofibrilares. Tanto el péptido como la proteína existen naturalmente en las células cerebrales con determinada configuración y en proporción baja, en la que resultan solubles y pueden ser degradadas. Pero en algunos casos esa configuración toma rasgos anormales

(eso indica el término ‘amiloide’), su proporción sufre un aumento y ambos se pueden agregar o unirse a otras proteínas, lo que los vuelve insolubles e impide su degradación. Se acumulan así en el cerebro.

—¿Cómo son los procesos de modificación del péptido amiloide y de la proteína tau?

—El péptido amiloide en cuestión, llamado *péptido amiloide beta*, está formado por una cadena de 42 aminoácidos y es un fragmento de una proteína más grande, capaz de atravesar la membrana celular. Ese fragmento es producto de la acción de dos enzimas que seccionan la proteína. Una vez liberado, el péptido sufre un cambio de configuración espacial: se repliega en forma de una estructura capaz de atraer otras similares con las que va formando agregados fuera de las neuronas. Esos son las placas amiloides (también llamadas *placas seniles*).

En situaciones normales, la proteína tau contribuye al buen funcionamiento de las neuronas. Ayuda a encaminar proteínas fabricadas por estas —como los neurotransmisores— hasta el final de las terminaciones o axones de la célula nerviosa. Con el Alzheimer se acumulan fosfatos en la proteína tau, que resulta así *hiperfosforilada* y da lugar a marañas u ovillos de neurofibrillas en lugar de los neurofilamentos normales, lo cual a su vez modifica la función de la proteína. Se habla entonces de *proteína tau beta*. En tales condiciones, deja de poder dirigir el desplazamiento de compuestos como los neurotransmisores dentro de las neuronas, estas se desestructuran, cambian de aspecto, se van atrofiando, y van dejando de cumplir sus funciones de conductoras y transmisoras de la información en el sistema nervioso. El proceso lleva a la muerte de las neuronas.

—¿En qué parte del cerebro se produce lo anterior?

—Tiene lugar primero en una parte de la corteza cerebral, la corteza entorrinal, y en el hipocampo. Al parecer, durante un período bastante largo —muchos años—, se limita a estas regiones. Allí, es principalmente responsable del mencionado síndrome amnésico de tipo hipocámpico. Luego se propaga a otras áreas de la corteza cerebral, como las que rigen el reconocimiento de objetos o rostros, el lenguaje y el razonamiento. Poco a poco se van desestructurando las funciones cerebrales relacionadas con el conocimiento del mundo y la interacción con este, lo que conduce a la pérdida de autonomía o dependencia, es decir, a la demencia.

—¿Por cuáles de las lesiones que explicó comienza la enfermedad: las placas amiloides o las degeneraciones neurofibrilares?

—Eso es materia de debate, pero la hipótesis que prevalece hoy es que habría una interacción entre ambos

fenómenos. Hemos aprendido que, durante el envejecimiento, las degeneraciones neurofibrilares están presentes en la región interna del lóbulo temporal del cerebro. Autopsias de muertos en accidentes mostraron que a los cincuenta años cerca de la mitad de las personas tienen algunas degeneraciones en la corteza cerebral. Se trataría de un fenómeno común, relacionado con la edad, que permanece restringido a la parte mencionada del cerebro. Para algunos autores, la aparición de placas amiloides en la corteza sería el factor que desencadenaría la enfermedad. Esto, sin embargo, ha sido cuestionado, porque los problemas de memoria y comportamiento aparecerían mucho antes que las placas. Por razones aún desconocidas, estas provocan la propagación de las degeneraciones neurofibrilares fuera de las regiones temporales internas. Esa propagación estaría en el origen de la aparición de los síntomas de Alzheimer. Las investigaciones han mostrado que el sitio de acumulación de las degeneraciones neurofibrilares determinaría los síntomas de la enfermedad, mientras que no habría correspondencia de los síntomas con la localización de las placas amiloides.

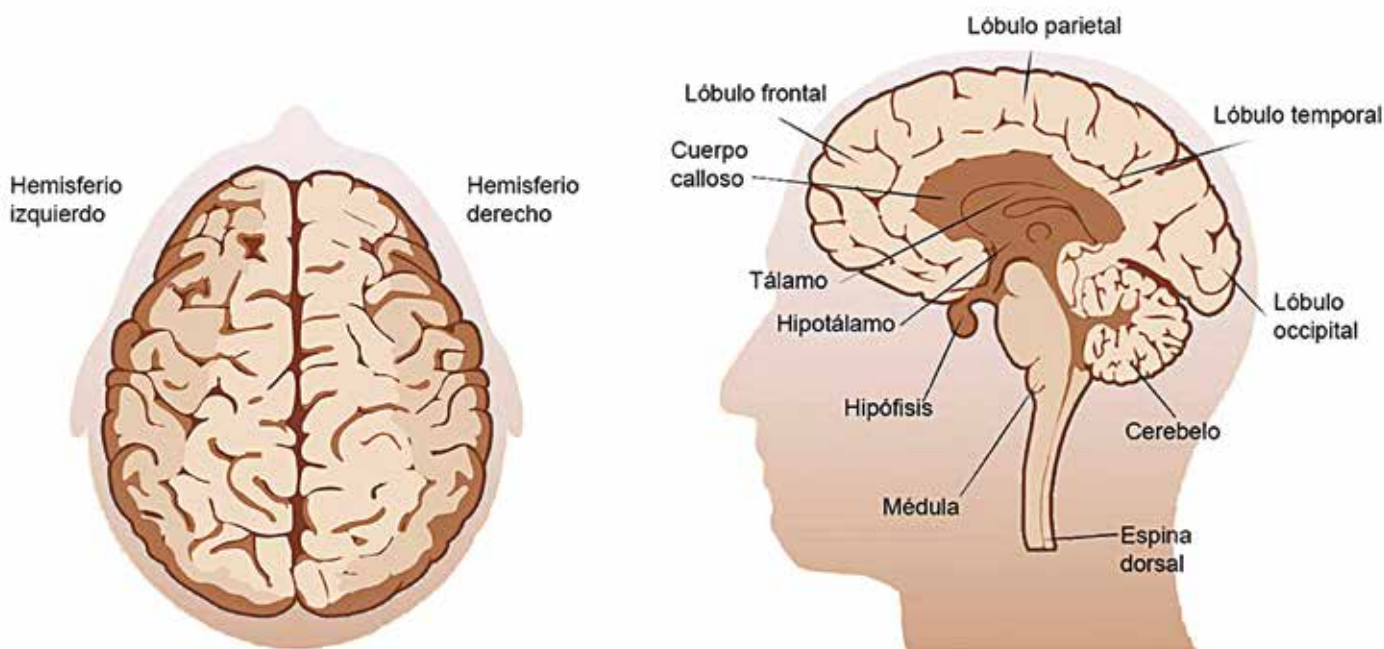
—¿Cómo se detecta la presencia de estas lesiones en personas vivas?

—Existen biomarcadores moleculares naturales que indican la presencia del péptido amiloide, de la proteína tau y de la proteína tau hiperfosforilada. Podemos encon-

trarlos en el líquido cefalorraquídeo, un fluido biológico transparente que baña el cerebro y la médula espinal y tiene, entre otras funciones, la de evacuar desechos provenientes del sistema nervioso central. Se lo obtiene por punción lumbar. Además, recurriendo a dos técnicas de diagnóstico por imágenes, la tomografía de emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética nuclear, es posible poner en evidencia la atrofia del cerebro y la pérdida de su actividad, sobre todo en el hipocampo, lo que revela degeneración y muerte de células nerviosas. Con estos instrumentos, inyectando marcadores que se fijan sobre las proteínas, es posible detectar más específicamente los agregados de amiloides y las acumulaciones neurofibrilares con proteína tau hiperfosforilada. Los marcadores se usan en muchos países, incluidos los Estados Unidos (en Francia se emplean para investigación, pero están excluidos de la práctica clínica).

—Si las placas amiloides son las desencadenantes de la enfermedad, ¿por qué no se ha obtenido ningún resultado terapéutico positivo a pesar de los numerosos ensayos realizados tomándolas como blanco?

—Se ha logrado reducir con medicamentos el número de placas amiloides de los enfermos, pero no los síntomas de la enfermedad. Los fracasos pueden haberse debido a diversas razones. En primer lugar, porque quizá el blanco terapéutico no haya sido el adecuado. Ahora están en curso pruebas con moléculas que apuntan a la



Esquema de las caras externas superior e izquierda del cerebro humano, en cuyas circunvalaciones se encuentran muchos de los centros que rigen las funciones del organismo y las facultades de la mente. La corteza entorrinal y el hipocampo no están en la superficie sino en el interior cerebral (en el dibujo, aproximadamente detrás del tálamo).

NEURONA SANA	ETAPA INICIAL	LESIÓN CEREBRAL
Proteína precursora + enzimas + péptidos diversos	Péptido amiloide beta y oligómeros de péptidos amiloides + proteína tau	Agregados de péptidos amiloides que forman placas amiloides
Proteínas tau + fosfatos + neurofilamentos + proteínas transformadoras	Proteína tau fosforilada e hiperfosforilada	Degeneraciones neurofibrilares que forman marañas u ovillos

Esquema de los procesos neurodegenerativos del mal de Alzheimer. En la neurona sana, la acción de las enzimas sobre las proteínas genera péptidos diversos, y la interacción de proteínas tau y fosfatos da lugar a neurofilamentos y proteínas transformadoras.

proteína tau; ya veremos sus resultados. También puede suponerse que los pacientes incluidos en los ensayos no eran los adecuados: hasta 2012 eran reclutados por exhibir demencia, pero no había prueba biológica de que se tratara de Alzheimer.

Otra explicación es que los enfermos tuviesen edad o estado de la enfermedad demasiado avanzados. Los ancianos padecen a menudo otras patologías que contribuyen también a la existencia de deterioro cognitivo, como trastornos vasculares. En mi opinión, esta sería la razón más probable, pues los pacientes estaban en una etapa demasiado avanzada de demencia. En estos momentos se están haciendo pruebas en enfermos reclutados con claros síntomas de Alzheimer, pero que aún no llegaron al estado de demencia –técnicamente, en estado prodrómico–; veremos qué resulta de ellas. Incluso sería mejor estudiar a las personas aún antes, en el estado preclínico, es decir, antes de la aparición de síntomas.

–¿Pero cómo detectarlos? ¿Alcanzaría la presencia de lesiones para predecir que una persona enfermará?

–Es justamente lo que quisiéramos saber. Por eso en 2013 lanzamos el estudio Insight sobre 318 personas de entre 75 y 85 años que se quejaban de su mala memoria. Para incluirlos en la investigación les hicimos una serie de exámenes, entre ellos tests de memoria, obtención de imágenes del cerebro, como tomografía por emisión de positrones para detectar los mencionados biomarcadores naturales, y encefalogramas. Solo 88 de estas personas tenían placas amiloides y ninguna de ellas presentaba deterioro cognitivo; al cabo de tres años, apenas cuatro de las 88 mostraron síntomas en la enfermedad. En otras palabras, la presencia de lesiones amiloides no está necesariamente acompañada de alteraciones cognitivas. El análisis de los electroencefalogramas, por otra parte, reveló sobreactividad en la corteza prefrontal, lo cual sugiere la existencia de mecanismos de compensación activos en quienes sufrieron lesiones. Sería preciso, entonces, detectar a personas con lesiones cerebrales que ya no puedan compensar, y cuyo estado podría degradarse hasta caer en la enfermedad.

–¿Cómo llegar a eso?

–Hay que aplicar un enfoque estadístico. Procuramos al presente evaluar un algoritmo predictivo fundado sobre datos demográficos, clínicos, genéticos, sanguíneos y de imágenes cerebrales. Una vez que esté listo y haya sido validado, podremos identificar a las personas en riesgo de caer en breve plazo en la enfermedad e incluirlas en ensayos terapéuticos para comprobar los efectos de futuras drogas. Además, en materia ética, es más razonable pedir a una persona que se preste a probar un medicamento si se sabe que padecerá la enfermedad.

–¿Se conoce la incidencia de la genética en la aparición del Alzheimer?

–Sabemos que hay mutaciones genéticas causantes de una forma de la enfermedad llamada *Alzheimer familiar*, entre ellas las de dos de los genes que regulan las enzimas responsables de cortar la proteína precursora del péptido amiloide, lo cual aumenta la producción de este. La transmisión de cualquiera de dichas mutaciones por uno de los padres significa que el hijo que la reciba indefectiblemente padecerá la dolencia. Por eso se lo denomina Alzheimer familiar. Esta correlación refuerza la hipótesis de que las placas amiloides podrían ser un factor causal de la enfermedad. Pero el Alzheimer familiar es raro, pues constituye menos del 1% de todos los casos (porcentaje que algunos autores llevan hasta el 5%), y suele aparecer de forma precoz, antes de los cincuenta y cinco años.

–Y en los otros casos, que son la gran mayoría, ¿a qué se debe la aparición de la enfermedad?

–A múltiples factores, lo que crea una situación compleja. Algunos están bien identificados, entre ellos, la edad –hacia los noventa años, el Alzheimer puede alcanzar a casi el 40% de las personas– y el sexo –las mujeres son más propensas–. Otros definen predisposiciones. Los portadores de cierta mutación (denominada ApoE4) de un gen del cromosoma 19 (llamado ApoE) tienen más probabilidades de adquirir la dolencia que el resto de la población: el 10% de quienes la hereden de uno de sus dos progenitores enfermarán cuando lleguen a los seten-

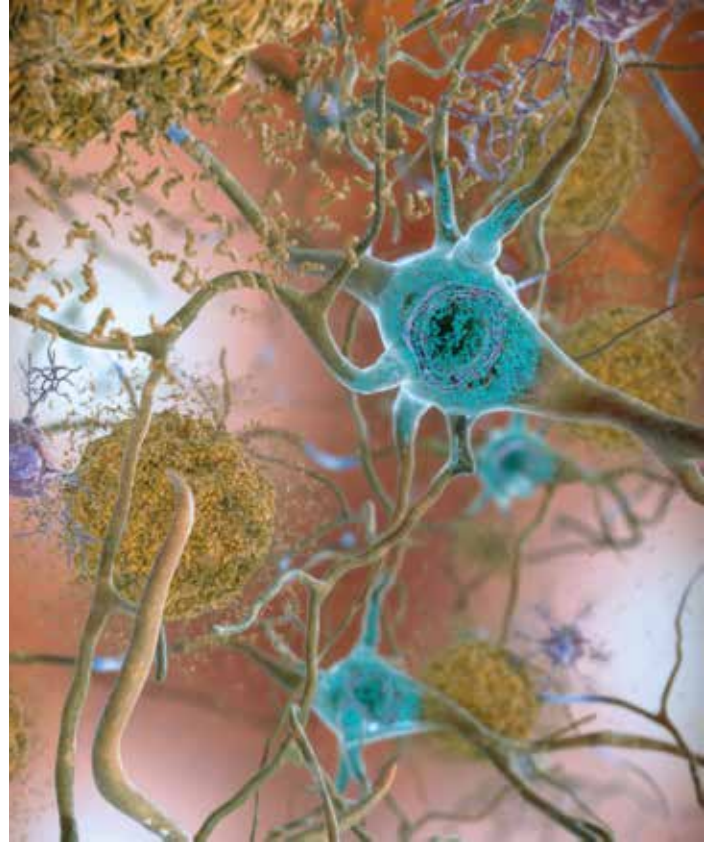
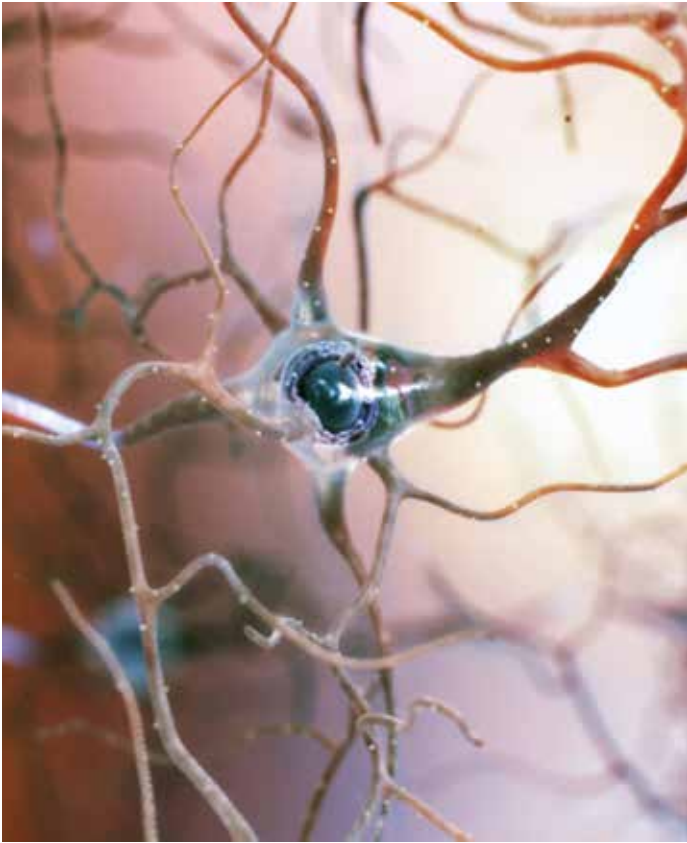


Imagen obtenida mediante simulación por computadora de neuronas cerebrales sanas (izquierda) y afectadas por Alzheimer. En la imagen del tejido cerebral de un enfermo, en amarillo verdoso se representan, fuera de las neuronas, los péptidos amiloides beta dispersos y aglomerados formando placas amiloides; en celeste, como una maraña de líneas dentro del cuerpo de las neuronas, las degeneraciones neurofibrilares. NIA/NIH

ta y cinco años, mientras que lo hará el 33% de quienes hereden la mutación de ambos padres.

—¿Por qué las mujeres son más propensas?

—Las mujeres viven más, por lo que están naturalmente más expuestas a desarrollar la enfermedad. Pero esto no explica todo porque, a la misma edad, son más propensas a sufrirla que los hombres. Se especula sobre la influencia hormonal y sobre el déficit de estrógenos durante la menopausia. Sin embargo, restan por elucidar los mecanismos subyacentes.

—Sea para hombres o para mujeres, ¿es cierto que no se han descubierto todos los factores de riesgo?

—Así es: no tenemos aún todas las piezas del rompecabezas. Quedamos desconcertados cuando personas de unos cincuenta años sin antecedentes familiares vienen a consultarnos por un Alzheimer ya avanzado. ¿Por qué apareció la enfermedad? ¿Qué otros factores entraron en juego para desencadenarla? Posiblemente exista en su origen una combinación de factores, sobre todo genéticos y epigenéticos. Se ha descubierto que ciertos

factores de riesgo, tomados en forma individual, aumentan en muy pequeña medida la probabilidad de contraer la enfermedad, pero que una conjunción de ellos podría hacerlo en grado muy significativo. Sobre esto debemos trabajar hoy.

—Hay hipótesis que llegan a la primera plana de los diarios sobre la influencia del virus del herpes o de las bacterias bucales. ¿Son pertinentes?

—No se ha demostrado la pertinencia de ninguno como factor desencadenante aislado. Esos factores exógenos requieren también una predisposición endógena, de modo que la pertinencia podría deberse a una combinación de genes de susceptibilidad. La enfermedad se desencadenaría por la interacción entre un factor externo, como una infección, con un perfil genético particular. Pero no se ha identificado aún ese perfil.

—¿Cómo lograr que la medicina sea eficaz para tratar la enfermedad?

—La inteligencia artificial aplicada a la medicina podría ayudar a identificar las mencionadas combinaciones

ALZHEIMER ESPORÁDICO

A mi juicio es útil considerar aquí, a modo de complemento de la entrevista al profesor Bruno Dubois, el tipo de Alzheimer padecido por la enorme mayoría de los pacientes, y que, para distinguirlo del familiar, llamamos esporádico. A diferencia del Alzheimer familiar, que el entrevistado menciona en forma explícita, el esporádico se debe a una compleja combinación de factores aún no totalmente identificados, como incluso sugiere Dubois.

Dado que los trastornos cerebrales comienzan mucho antes de que se hayan formado las placas amiloides, los especialistas han centrado su atención en el proceso y las consecuencias de que aparezca, tanto dentro como fuera de las neuronas cerebrales, una concentración mayor de la normal del péptido amiloide beta, que luego se agrega y forma dichas placas fuera de las neuronas.

Ese proceso incluye la formación de oligómeros solubles de dicho péptido amiloide beta, que son un ensamble de varias unidades de este. En los comienzos de la enfermedad, en etapas preclínicas, se forman los oligómeros de tal péptido que, entre

otras acciones, son capaces de incrementar la fosforilación de la proteína tau, inducir la formación de ovillos neurofibrilares dentro de la neurona y unirse desde afuera de la neurona a algunas proteínas receptoras de la superficie de esta. Ello redundará en un aumento excesivo de la entrada de calcio y, como el calcio constituye una señal crucial para el funcionamiento normal de las células, su exceso altera muchas funciones de la neurona.

Entre esas funciones se cuenta su capacidad de transportar diferentes compuestos, así como de conducir y transmitir señales químicas y eléctricas –por ejemplo, el impulso nervioso–, mucho antes de que se formen las placas amiloides extracelulares o placas seniles. Varios estudios, incluyendo algunos en estado muy avanzado, buscan hoy formas de impedir la formación de esos oligómeros o de neutralizarlos, y así retrasar o morigerar los trastornos cerebrales y las alteraciones cognitivas resultantes.


Diana Jerusalinsky

Instituto de Biología Celular y Neurociencias, UBA-Conicet

de factores. Para aplicarla se requiere tener importantes bases de datos proporcionados por la genómica y por el estudio de los factores ambientales. Por ese camino quizá se llegue a comprender qué conduce a la aparición del Alzheimer.

–En su libro, usted aboga por una actividad preventiva y habla de construir una clínica del riesgo. ¿En qué consistiría?

–En afinar los instrumentos que nos permitan realizar el mencionado diagnóstico preclínico, entre ellos los algoritmos informáticos con los que determinar la capacidad predictiva de cada factor de riesgo. Para esto necesitamos datos de cada cohorte de enfermos y de personas en buena salud. Pienso que se debe concebir un sistema fundado sobre datos accesibles, simples y que puedan obtenerse en forma regular de un gran número de per-

sonas, tanto enfermas como sanas. Sería deseable valerse de marcadores biológicos sanguíneos y no del líquido cefalorraquídeo, porque la punción lumbar es un acto invasivo que tiene riesgos y contraindicaciones. También sería preferible apoyarse en información proporcionada por los diversos métodos de obtención de imágenes cerebrales no solo sobre el hipocampo, sino acerca de muchas regiones cerebrales que forman redes funcionales. E igualmente se necesita tomar en cuenta los resultados de tests cognitivos. Biomarcadores sanguíneos, imágenes cerebrales y tests forman el trípode sobre el cual apoyar la clínica del riesgo por la que abogo. 

La entrevista publicada en La Recherche que sirvió de base para redactar este artículo fue realizada y transcrita por Mathias Germain. Su traducción y adaptación estuvieron a cargo de Santiago Francisco Peña, y la revisión técnica, de Diana Jerusalinsky.

LECTURAS SUGERIDAS

Publicado en CIENCIA HOY

CARIOU G, 2019, 'Alzheimer: la pista epigenética', 28, 164: 11.

CASTAÑO E y MORELLI L, 1997, 'Proteínas anormales en la enfermedad de Alzheimer', 4, 41: 32-43.

GARRAHAN P, 2007, '¿En vísperas de tratamientos eficaces para la enfermedad de Alzheimer?', 17, 97: 60-64.

JERUSALINKY D *et al.*, 2016, 'Búsqueda de nuevas terapias para el mal de Alzheimer', 26, 151: 25-29.

OTRAS LECTURAS

ARNOUYE P, 2018, *Le Guide anti-Alzheimer*, Cherche-Midi, París.

CRESPO M y LÓPEZ J, 2003, *El estrés en cuidadores de mayores dependientes: cuidarse para cuidar*, Pirámide, Madrid.

Bibliografía en <https://knowalzheimer.com/wp-content/uploads/2017/01/05-Curso-Cuidadores-Alzheimer-Bibliografia.pdf>.