



MISCELÁNEA

ALZHEIMER: ¿ES LA VACUNA LA TERAPIA ADECUADA?

*Botella Muñoz, José A.

*Dr. en Biología. Universidad de Ratisbona. Alemania.

Lehrstuhl für Entwicklungsbiologie. Institut für Zoologie. Regensburg.

Palabras clave: Alzheimer, vacuna.

Hace ya casi un siglo que la enfermedad de Alzheimer fue descrita por primera vez. Desde hace aproximadamente veinte años se conoce la naturaleza molecular de los agregados proteicos que se acumulan en los cerebros de los enfermos afectados, pero todavía hoy se desconoce si esos agregados son los causantes de su progresivo declive mental. Una de las teorías, la más aceptada, apuesta por la eliminación de esas placas amiloides mediante inmunización. Lo cierto es que todavía no se sabe si dicho tratamiento es realmente efectivo para bloquear el desarrollo de la enfermedad.

El descubrimiento ocurrió durante la primera década del siglo XX y tuvo como protagonistas al neuropatólogo y psiquiatra alemán Alois Alzheimer y a la paciente de 51 años Augusta D. El 8 de abril de 1906, Augusta falleció en el hospital de Frankfurt después de cinco años del avance progresivo de una enfermedad que mostraba los hoy tan temidos síntomas que revelan la pérdida irreversible de las facultades mentales. Su cerebro fue enviado a Munich, ciudad a la que se había trasladado Alois Alzheimer en 1903 y donde practicó la biopsia *postmortem*. Al examinar el tejido cerebral de la paciente, descubrió las señales de la enfermedad que llevaría su nombre: la pérdida neuronal en ciertas partes de la corteza cerebral, las *placas seniles*: agregados proteicos extracelulares cuya presencia es también frecuente en los cerebros de personas ancianas sanas, y los *ovillos neurofibrilares*: estructuras filamentosas aberrantes que, según sabemos hoy, provienen de una disfunción de la proteína *tau* que, en su origen, tiene un papel estabilizador en la organización del esqueleto filamentososo de las neuronas. Estas anomalías se convertirían en los elementos patológicos utilizados para el diagnóstico certero de la enfermedad. Alzheimer describió sus descubrimientos siete meses después de la muerte de la paciente en la 37ª conferencia de psiquiatras que tuvo lugar en Tubinga y en varias publicaciones durante el año siguiente.

La enfermedad de Alzheimer es hoy la causa de demencia más común en el mundo. Se estima que un 10% de los individuos de 65 años la padece en diversos grados. La

incidencia incrementa con la edad, alcanzando el 50% para la población adulta mundial mayor de 85 años. Con semejantes cifras, no es de extrañar que esta enfermedad se convierta en el futuro en uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. La causa del incremento en su incidencia social se debe paradójicamente al avance de la ciencia: el aumento de la esperanza de vida junto al adelanto en el tratamiento de dolencias incurables y otrora mortales, ha hecho que enfermedades, cuya aparición se encontraba relegada a etapas tardías en la vida, ocupen hoy los primeros puestos en grado de incidencia en la población. Junto con el cáncer y el sida, esta enfermedad se encuentra entre las más temidas por la sociedad moderna y pese a los ímprobos esfuerzos de científicos de todo el mundo, su causa todavía no ha sido totalmente descubierta. Sin el conocimiento cierto de la causa de la enfermedad, parece improbable que se puedan encontrar las bases para el desarrollo de una terapia efectiva.



William Utermohlen, artista británico que sufre el mal de Alzheimer, muestra dificultades para reproducir su propio rostro.

A mediados de los años 80 se descubrió la naturaleza del principal componente de las *placas seniles* descritas por Alzheimer: el péptido beta-amiloide (A β) un derivado natural de la proteína precursora amiloidea (APP). En la actualidad se desconoce la función normal de esta proteína, aunque su presencia es evidente en todos los tejidos y célula del organismo. El péptido A β es normalmente soluble, pero en los cerebros de pacientes afectados con alzheimer su producción se encuentra anormalmente elevada y se acumula, formando agregados insolubles. La aparición de agregados de A β es normal en los cerebros de personas ancianas aunque en éstas, su densidad y número es mucho menor que en el caso de pacientes con alzheimer. Por otro lado, en cerebros de personas afectadas con síndrome de Down, se ha detectado las mismas señales patológicas que en enfermos de alzheimer: niveles elevados de A β y la anormal formación de placas amiloideas. En estos enfermos, la elevación de los niveles de A β podría ser una consecuencia derivada de la posesión de una copia extra del cromosoma 21, cromosoma en el que precisamente se encuentra el gen APP.

Aparte de la forma espontánea de la enfermedad de Alzheimer (el 90% de los casos) existen también variantes genéticas que se manifiestan en edades más tempranas y con mayor severidad. En estas formas hereditarias de la enfermedad, se han identificado mutaciones en el gen que cifra la proteína APP y en otros genes que

directamente regulan el procesamiento de la misma. En los pacientes portadores de estas mutaciones se ha encontrado un incremento en el nivel de producción de A β , y en especial de A β ₁₋₄₂, variante del procesamiento de APP que, aunque se también se da en individuos sanos, se ha identificado como el tipo más común en las placas amiloides.

Con lo expuesto hasta aquí, todo parece indicar que la enfermedad podría estar causada por la descontrolada producción de la proteína APP, el procesamiento erróneo de la misma y la consiguiente acumulación de variantes, presumiblemente tóxicas, del péptido A β que provocaría la progresiva e irreversible muerte neuronal. Esta hipótesis, que es de hecho la de mayor aceptación en la comunidad científica, recibe el nombre de "*hipótesis de la cascada amiloidea*". Como toda hipótesis tiene sus defensores y detractores y para los que la apoyan, el camino lógico en el proceso de búsqueda de una terapia efectiva debería centrarse en la manera de interrumpir la producción anómala de A β , reducir el proceso de formación de las placas amiloides y la eliminación de las ya existentes. En esta lógica se ha basado hasta ahora el esfuerzo de numerosos científicos y empresas que están gastando ingentes cantidades de dinero, no siempre conducidas por puro altruismo, en el empeño de encontrar un fármaco o una vacuna que redujera el nivel de A β y deshiciese su aglomeración en placas. El descubrimiento sería, sin duda, comparable al de la famosa gallina de los huevos de oro.

En esta frenética carrera se encontraban hace un año las compañías farmacéuticas Elan y Wyeth-Ayerst. Los dos laboratorios produjeron en un esfuerzo común la vacuna AN-1792, basándose en investigaciones previas en las que mediante inmunización, se habría logrado reducir el número de placas amiloides y potenciar las capacidades mentales de una cepa de ratón que producía elevadas cantidades de A β . La vacuna constaba de pequeñas dosis del péptido sintético A β ₁₋₄₂ y fue administrada a pacientes con la esperanza de obtener los mismos resultados beneficiosos encontrados en ratones. Desafortunadamente, en enero del año pasado los ensayos clínicos se detuvieron abruptamente en su segunda fase, al constatarse que 15 de los 360 voluntarios desarrollaron una inflamación severa del sistema nervioso central. En el mes de marzo del presente año, apareció publicado el estudio patológico de una de las pacientes participante en el ensayo y fallecida por causas no relacionadas con el mismo. El esperado análisis patológico ha demostrado que la vacuna, aunque con los indeseados efectos secundarios de una reacción inflamatoria auto-inmune, fue capaz de eliminar en gran parte las placas amiloides, aunque no otros elementos, como los ovillos neurofibrilares, que son también característicos de la enfermedad. Hoy, las nuevas investigaciones tienen como objetivo la elaboración y el ensayo clínico de nuevas variantes de la vacuna que no presenten los serios efectos secundarios provocados por la AN-1792.

La satisfactoria eliminación de los depósitos de A β es una noticia bien acogida y celebrada por los seguidores de la hipótesis amiloidea, aunque todavía se ignora si la prevención de la deposición de A β o su eliminación sería suficiente para prevenir o detener la enfermedad. En el peor de los casos el efecto de su eliminación podría ser contraproducente, si se atiende a la hipótesis de algunos que proponen que la acumulación de A β pueda ser una respuesta natural beneficiosa y protectora del organismo a la aparición de determinadas patologías neuronales. Según esta hipótesis, la acumulación de A β sería una consecuencia de la enfermedad y no su causa. En este sentido, la deposición de A β se ha detectado en cerebros de individuos que habían sufrido un traumatismo craneal y en boxeadores profesionales que sufrían traumatismo crónico cerebral como resultado de su actividad deportiva. En ambos

casos la presencia de A β podría ser interpretada como el resultado de una reacción defensiva de las neuronas contra las lesiones.

Lo que si es cierto es que para los detractores de la hipótesis amiloidea todavía no se tienen pruebas suficientes para condenar al acusado. Está claro que A β se encuentra en la escena del crimen, pero quizá no para cometer el delito. Incluso si se le considera responsable, ni siquiera existe un acuerdo común sobre el mecanismo que utiliza para destruir progresivamente el cerebro. Si se analiza la numerosa bibliografía dedicada a la relación entre A β y muerte neuronal, se puede encontrar explicaciones para todos los gustos, pero todavía no ha surgido el experimento o la serie de experimentos que aclare y aúne a la comunidad científica sobre este tema. De hecho, en ratones genéticamente modificados para expresar enormes cantidades de APP, sólo se encontró una disminución en su capacidad de aprendizaje y memoria pero no la dramática y progresiva pérdida neuronal que cabría esperar y que sucede en pacientes afectados con la enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, en los enfermos nunca se ha conseguido una clara correlación entre el número de placas amiloideas y la extensión de la neurodegeneración y/o la disminución de sus capacidades mentales. Algunos individuos, incluso, desarrollan depósitos de A β sin sufrir pérdida de sus capacidades cognitivas ni muerte neuronal. Los defensores de A β advierten de que podría no ser una buena idea el tratar de eliminarlo, a fin de cuentas, si nuestro organismo lo produce por algo tiene que ser.

Aunque todo parece indicar -y es la opinión mayoritaria- que la excesiva producción, o el incorrecto procesamiento de APP, es el factor inicial en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, todavía está por determinar si la efectiva eliminación del péptido A β 1-42 es la terapia adecuada a seguir. De momento no hay porqué pensar lo contrario, ya que como ha dicho alguien: si se ve a un animal que anda como un pato y que grazna como un pato lo más probable es que sea un pato. Pero en este caso podría también ser una gallina, y no precisamente la de los huevos de oro a la que nos referíamos antes. De ser así, toda la teoría acerca de las causas de la enfermedad de Alzheimer debería ser reconsiderada desde sus mismas bases.

Ante esta expectativa, no le queda a la ciencia otro remedio que seguir adelante, aunque para ello tenga que utilizar uno de los métodos menos aceptados socialmente pero que producen resultados seguros: el método de ensayo y error.

BIBLIOGRAFÍA

1. Über eine eigenartigen schweren Krankheitsprozess der Hirnrinde. Neurologisches Zentralblatt. Leipzig (1906), 25: 1134. **A. Alzheimer**
2. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin, Berlin (1907), 64: 146-148. **A. Alzheimer**
3. Über einen eigenartigen schweren Krankheitsprozess der Hirnrinde. Zentralblatt für Nervenkrankheiten, (1907), 30: 177-178. **A. Alzheimer**
4. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. **Glenner GG, Wong CW.** Biochem. Biophys. Res. Commun. (1984), 120:885-90

5. APPSw transgenic mice develop age-related A beta deposits and neuropil abnormalities, but no neuronal loss in CA1. Irizarry MC, McNamara M, Fedorchak K, Hsiao K, Hyman BT. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* (1997), 56:965-73
6. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. Janus C, Pearson J, McLaurin J, Mathews PM, Jiang Y, Schmidt SD, Chishti MA, Horne P, Heslin D, French J, Mount HT, Nixon RA, Mercken M, Bergeron C, Fraser PE, St George-Hyslop P, Westaway D. *Nature* (2000), 408:979-82
7. Chronic traumatic brain injury associated with boxing. Jordan B.D. *Semin. Neurol.* (2000);20(2):179-85
8. Beta-amyloid (Abeta)42(43), abeta42, abeta40 and apoE immunostaining of plaques in fatal head injury. Horsburgh K, Cole GM, Yang F, Savage MJ, Greenberg BD, Gentleman SM, Graham DI, Nicoll JA. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* (2000), 26:124-32
9. Beta-amyloid, neuronal death and Alzheimer's disease. Carter J, Lippa CF. *Curr. Mol. Med.* (2001), 6:733-7
10. Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drug Check E. *Nature* (2002), 415: 462
11. Therapeutically effective antibodies against amyloid-beta peptide target amyloid-beta residues 4-10 and inhibit cytotoxicity and fibrillogenesis. McLaurin J, Cecal R, Kierstead ME, Tian X, Phinney AL, Manea M, French JE, Lambermon MH, Darabie AA, Brown ME, Janus C, Chishti MA, Horne P, Westaway D, Fraser PE, Mount HT, Przybylski M, St George-Hyslop P. *Nature Medicine* (2002), 8: 1263 - 1269
12. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Hardy J, Selkoe DJ. *Science* (2002), 297:353-6
13. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. *Nature Medicine* (2003) Mar 17; [pub ahead of print]

ISSN 1695-6141

© COPYRIGHT Servicio de Publicaciones - Universidad de Murcia