¿Dónde he perdido mi memoria?

La enfermedad de Alzheimer es un viejo conocido de médicos y pacientes. Más de cien años después de la descripción del primer caso el pronóstico sigue sin ser esperanzador. ¿Dónde está la ciencia en todo esto? ¿Qué dificultades encuentra la investigación en Alzheimer?

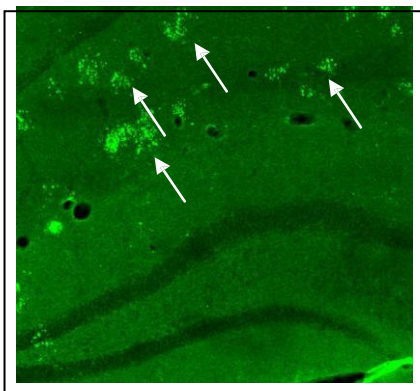

***Imagen 1**. Hipocampo de ratón con placas de proteína β-amiloide (Algunas señaladas con flechas). (Medina Alonso, V).*

Escribía Oliver Sacks que una vez un hombre confundió a su mujer con un sombrero. También cuenta la historia de otro hombre que olvidaba inmediatamente cualquier cosa que le decían. Son casos extremos, relatos peculiares de un neurólogo con años de experiencia a sus espaldas. Sin embargo, todos conocemos la historia de ese abuelo con pérdidas de memoria. Siempre comienzan igual: "se olvida la comida en el fuego", "no sabe dónde ha dejado la cartera". Pequeños despistes que poco a poco progresan; "se ha perdido en el supermercado", "le han encontrado desorientado en la calle, no sabía volver a casa". Hasta que finalmente no son capaces de valerse por sí mismos y ni siquiera recuerdan a sus familiares. ¿El diagnóstico? Demencia; en el mayor de los casos, Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es ese fantasma al que todos tememos enfrentarnos. Algunos incluso más que a cualquier otra enfermedad. La enfermedad del olvido, esa cuyo curso es imparable y que va a hacer que no recuerdes siquiera quién eres. En 1901 un psiquiatra alemán, Alois Alzheimer, describió el primer caso, una paciente de 52 años cuya evolución documentó durante todo el transcurso de la enfermedad, hasta su muerte.

La incidencia del Alzheimer está en aumento a nivel mundial (46.8 millones de personas en 2015, cifra que se prevé que se duplique cada 20 años) y las caras de médicos y pacientes en el momento del diagnóstico reflejan lo que ambos saben: no hay tratamiento. Al menos no uno que consiga detener la enfermedad. Y detrás de todo esto, la ciencia, intentando llevar algo de luz.

¿Pero quién es el enemigo? ¿Por qué resulta tan difícil luchar contra el Alzheimer?

El reto consiste en evitar lo antes posible la devastadora muerte neuronal que se observa en los pacientes. El hipocampo y la corteza cerebral son las principales regiones afectadas. El hipocampo es una pequeña zona directamente relacionada con

la memoria; el daño en la corteza provoca trastornos en la conducta. Las neuronas afectadas son las colinérgicas, es decir, aquellas cuyo neurotransmisor es la acetil-colina. Los fármacos actuales intentan revertir el déficit de acetil-colina que la muerte de estas neuronas provoca, pero esto es una solución temporal y sintomática. A medida que la enfermedad progresa el número de neuronas afectadas es demasiado grande y los fármacos dejan de tener efecto. Debemos atajar la causa de la muerte, no sus efectos.

A nivel celular se trata de una enfermedad compleja, sin una causa única clara. Al observar los cerebros de pacientes hay algo que llama la atención: la acumulación de dos pequeñas proteínas, β-amiloide y tau (Imagen 1). Aunque la idea parece sencilla: "Hay que evitar la acumulación de dichas proteínas", no lo es tanto. Por un lado porque cualquier fármaco que actúe a nivel cerebral debe superar el reto de atravesar la barrera hematoencefálica, una estructura que sirve para proteger el cerebro, limitando los compuestos que pueden llegar a él. Y por otro, porque son muchos los factores implicados en la acumulación de estas proteínas. La investigación se centra en encontrar algo específico, una diana que nos permita atajar el problema sin perjudicar otros procesos generando efectos secundarios. Existen numerosos fármacos en ensayos clínicos actualmente en esta línea: Verubecestat, un inhibidor de la enzima que genera la proteína β-amiloide, se encuentra en fase III, por lo que podría ser aprobado; Solanezumab, un anticuerpo que se une a la proteína β-amiloide impidiendo que se acumule, también inicia actualmente una nueva fase III, tras demostrarse capaz de reducir el deterioro cognitivo de los pacientes en un 30%.

Este deterioro cognitivo generalmente aparece tarde. Cuando los síntomas son evidentes la patología a nivel celular está ya muy avanzada. Esto complica aún más el desarrollo de tratamientos a la vez que pone de manifiesto la necesidad de encontrar métodos de diagnóstico más precoz. Se intenta detectar la formación de placas proteicas antes de la aparición de los síntomas. Pero aquí surge la controversia: hay casos de pacientes con una gran cantidad de placas que no presentan síntoma alguno. ¿Qué significa esto? ¿Deberíamos tratar a estos pacientes? ¿Estamos dando demasiada importancia a la acumulación de proteínas? Nuevos horizontes apuntan a un origen vascular de la enfermedad de Alzheimer, así como al papel que juega la inflamación. Y la más importante de las preguntas: ¿cómo se trasmite de una neurona afectada a una sana?

El debate está en el aire. Se trata de una enfermedad compleja, difícil de modelizar, con muchos factores implicados que no terminan de comprenderse, pero el esfuerzo es grande. Por tanto, aunque la enfermedad de Alzheimer juegue con el olvido, no hay que perder la esperanza, la ciencia no les olvida.

«««««««««««««««««««««

» Asociación mundial de Alzheimer: http://www.alz.org

Autora: Violeta Medina Alonso. Contrada FPU. violetme@ucm.es
Unidad de Investigación Neurovascular. Profesores Mª Ángeles Moro e Ignacio Lizasoain. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina.

© Unidad de Cultura Científica y de Divulgación – Universidad Complutense de Madrid
Emal: uccucm@ucm.es 913946369. Facultad de Medicina. Edificio Entrepabellones 7 y 8. C/Doctor Severo Ochoa 7. 28040 Madrid.
http://www.ucm.es/otri-1