



Acta Médica Costarricense

ISSN: 0001-6002

ISSN: 0001-6012

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica

De Céspedes Montealegre, Carlos
Camino al Alzheimer a la luz de la evolución #-amiloide: ¿villano o héroe abatido?
Acta Médica Costarricense, vol. 63, núm. 2, 2021, Abril-Junio, pp. 75-77
Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43469902001>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Camino al Alzheimer a la luz de la evolución β -amiloide: ¿villano o héroe abatido?

La edad de 65 años se usa generalmente para clasificar la enfermedad de Alzheimer (AD) como de inicio temprano o de inicio avanzado, lo que corresponde a un 10% de formas raras de inicio a edades menores, con clara agregación familiar, herencia autosómica dominante y mutaciones identificadas que codifican para enzimas las cuales catalizan la producción del péptido β -amiloide ($A\beta$) a partir de la proteína precursora del amiloide (APP).

Este ensayo se refiere a la forma esporádica, sin entrar en detalle (no se trata de una revisión) a los intensos y extensos estudios moleculares relacionados con la AD. Asimismo, y sin la menor intención de ignorarlas, tampoco nos referimos a otras hipótesis marginales que surgen acerca de la causa de la AD.

En principio, el hallazgo histopatológico central para ambas formas, aunque presente con mayor intensidad en la de inicio temprano, es la acumulación del péptido β -amiloide ($A\beta$) en el cerebro, lo que ha dado origen a la hipótesis conocida como de la “cascada amiloide” (HCA). El proceso se inicia con la agregación del $A\beta$ en placas, lo que conduce a una cascada neurodegenerativa que a su vez activa la agregación de una maraña de neurofibrillas compuestas fundamentalmente de la proteína tau hiperfosforilada, lo que resulta en muerte neuronal diseminada, todo lo cual apunta a su contribución a la patología cerebral y demencia resultante.

Así, a lo largo de varias décadas, el enfoque experimental se ha centrado en esta HCA, con estrategias farmacológicas que promuevan la disolución, la detención, e idealmente la prevención del proceso. Sin embargo, la adherencia prácticamente exclusiva a esta hipótesis ha sido cuestionada por las siguientes razones: estudios *post mortem* muestran que la cuarta a tercera parte de adultos mayores sin AD muestran placas de $A\beta$ con variable densidad; a este respecto, los proponentes de la HCA señalan que la densidad de las marañas de la proteína tau, cuya formación es disparada por las placas de $A\beta$, correlaciona estrechamente con la severidad de la enfermedad.

Por el otro lado, cerca de una tercera parte de los casos de AD clínicamente diagnosticados no presentan acúmulo de $A\beta$ al buscarse por PET scan. Lo verdaderamente relevante de señalar, sin embargo, es el fracaso continuado a lo largo de tres lustros, de estudios centrados en el $A\beta$; en más de 400 ensayos clínicos controlados y, aunque algunos fármacos han reducido los niveles de $A\beta$, en ningún caso se ha observado una mejoría clínica.

El proceso proteolítico que involucra a la APP, y que da origen al $A\beta$, se ha visto como normal y no como una vía patológica exclusiva de la AD. $A\beta$, lejos de ser una exclusividad de la AD, se ha encontrado ampliamente distribuido en el mundo viviente y su estructura se ha conservado con muy pocos cambios a lo largo de más de 400 millones de años de tiempo evolutivo; está presente en la mayoría de los vertebrados, lo que apoya aun más la idea de que, lejos de ser un subproducto catabólico de desecho,



más bien debe tener una función fisiológica adaptativa importante. De hecho, es significativa la evidencia convincente de que A β definitivamente tiene propiedades antibióticas importantes, de tal manera que ha llegado a clasificarse como un miembro más de la familia de los péptidos antimicrobianos (AMPs). Es conocido que, la inmunidad innata y los AMPs tienen una función primordial como defensas en órganos “inmunológicamente privilegiados” como el cerebro donde, ante el riesgo de respuestas inmunopatológicas en un tejido con casi nula capacidad de regeneración, la inmunidad adquirida está fuertemente restringida.

Estas observaciones motivan a considerar un cambio de paradigma en la investigación de la causa y posibilidades de tratamiento y prevención de la AD. De hecho, existe fuerte evidencia de que la actividad antimicrobiana se ejerce precisamente por medio de la generación y acúmulo del A β ; los patógenos microbianos se enredan en la maraña de neurofibrillas y quedan permanentemente atrapados dentro de los depósitos de A β . Todo esto ha llevado a considerar una etiología infecciosa para la AD, de tal forma que se ha planteado una “*Pathogen hypothesis*” (de aquí en adelante “hipótesis del patógeno”), lo que podría interpretarse como una hipótesis alterna a la de la cascada amiloide. No obstante, en cierto modo se ha pasado de manera inconveniente de una hipótesis simplista a otra, en que diferentes grupos de investigadores tiene cada uno su microorganismo favorito, tratando de identificar al “culpable” causante específico de la AD, con el anhelo apresurado de contar con antimicrobianos o vacunas. Sin embargo, “no hay que tirar al niño junto con el agua de la bañera”; la cascada amiloide puede ser un intermediario clave en el Camino al Alzheimer. Las dos hipótesis deben entonces combinarse. Es importante destacar que la hipótesis del patógeno no se refiere necesariamente a un microorganismo específico, es más, existe evidencia de que la acumulación de A β puede ser provocada por lesiones cerebrales que se acompañan de una inflamación “estéril” o bien, por estrés oxidativo.

La edad es un claro factor de riesgo para la AD, lo cual desde el punto de vista evolutivo tiene una explicación lógica. Nuestro genoma no ha tenido tiempo para adaptarse a la mayor esperanza de vida lograda por medidas de la medicina y la salud pública. La sobrevida alcanzada no está acompañada de mejores condiciones de salud, por el contrario, transiciones nutricionales y estilos de vida diferentes

a los cuales se conformó nuestro genoma en el período paleolítico hace unos 15 000 años y mucho más atrás, han dejado a la especie humana vulnerable a la enfermedad. La esperanza de vida promedio en esa época de cazadores-recolectores, era de unos 35 años. Así, la acumulación del A β pudo haber evolucionado como una adaptación, producto de un proceso que llega a conferir valor adaptativo (*Darwinian fitness*), o sea la capacidad de supervivencia y reproducción de los individuos. La selección natural no diseña a los organismos para ser saludables; sólo en el tanto en que la salud contribuye al éxito reproductivo; en otras palabras, a la selección natural “no le interesa” la conservación de la salud después del pico reproductivo (alrededor de los 25 años). Por otro lado, las adaptaciones en general tienen un costo, y de hecho, como complemento de los mecanismos de defensa, se han desarrollado –evolutivamente– procesos de mantenimiento que tratan de prevenir o reparar los daños inherentes a las defensas los cuales, como otros mecanismos de mantenimiento y reparación, tienden a debilitarse progresivamente con la edad. En otros términos, las adaptaciones se acompañan generalmente de compromisos o *trade-offs*, llegando a ser más bien maladaptativas en ciertas condiciones; en este caso la condición fundamental sería la edad, en que el valor adaptativo conferido por la protección antimicrobiana del A β se logra a edades menores al precio de la AD a edades avanzadas.

Las hipótesis y hechos que surgen de la intensa investigación para tratar de explicar la patogénesis de la AD, se pueden integrar de forma coherente dentro de principios razonablemente establecidos de la medicina evolutiva. El enfoque evolutivo permite mejor orientar la investigación sobre aspectos moleculares (proximales), y ampliar la visión en la interpretación de los resultados y, más importante minimizar riesgos para la salud humana. Se debe tener presente que el cuerpo humano no es una máquina que simplemente puede repararse, sino que es el producto de 3.5 billones de años de evolución. De hecho, dentro del nuevo paradigma del Origen de la Salud y la Enfermedad en el Desarrollo (DOHaD), basado en principios evolutivos y del desarrollo, se han encontrado cambios epigenéticos relacionados con el envejecimiento, inducidos por el ambiente o estocásticamente. Esto ofrecería oportunidades potenciales de intervención, ya que estos cambios epigenéticos inducen, sobre todo en etapas tempranas del desarrollo, una plasticidad que hasta

cierto punto permitiría revertir efectos deletéreos, actuando inclusive desde el ambiente nutricional intrauterino, lo que podría condicionar una mayor susceptibilidad a enfermedades asociadas con el envejecimiento, incluido el Alzheimer.

La necesidad de marcadores que alerten de la formación en marcha del A β , ha sido en principio satisfecha por la medición de concentraciones de tau fosforilado en el líquido cefalorraquídeo, así como métodos no invasivos como el PET scan. Es interesante el hallazgo de una proteína llamada IFITM3, la cual -significativamente en sugestiva relación con la hipótesis del patógeno- es activada por virus que tratan de entrar al cerebro, proteína que a su vez activa enzimas formadoras de A β .

No obstante la falta de evidencia convincente de que la reducción del A β resulta en mejoría clínica, y no obstante aceptar inclusive que el A β no sea el agente causal, sino un marcador sustituto (*surrogate; proxy*) la FDA, con base en estudios que muestran disminución del acúmulo de A β medida por PET scan, aprobó en junio del presente año 2021 -por primera vez en la historia de la enajenación provocada por la HCA- el uso clínico del Aducanumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al acúmulo del A β , decisión basada en que, de acuerdo con los estudios realizados por la farmacéutica Biogen, es “razonablemente probable predecir un beneficio clínico”. Así, de manera sorprendente la FDA deja de lado su ruta regulatoria habitual de requerir evidencia de eficacia clínica, aunque cautelosamente advierte a Biogen que debe realizar un estudio fase 4 para “verificar el beneficio clínico”, y si los resultados no son concluyentes, la aprobación podría cancelarse.

Este extraño proceder de la FDA, ha despertado, desde luego, una acalorada controversia. En vista de que el Aducanumab no se aplicará a casos “muy avanzados” de AD, en que el supuesto beneficio en relación al costo (¡\$ 56 000 al año!) no es esperable, y ante la observación de que los estudios previos sobre reducción del A β se han realizado tardíamente cuando el daño provocado por el acúmulo del amiloide sería irreversible, el requisito es que el Aducanumab en la clínica se aplique a casos “moderados” (¿criterios?) que muestren la existencia del acúmulo de A β por PET scan o por marcadores en el líquido cefalorraquídeo. Supuestamente se le indica al paciente que existe ambigüedad acerca del beneficio. La exclusión de casos avanzados de AD en los ensayos clínicos,

significa que el reclutamiento de participantes se hace en etapas relativamente tempranas de la enfermedad ante una supuesta mayor efectividad de la reducción del A β . Si el acúmulo, como propone la hipótesis del patógeno, estuviera actuando como una defensa, podría desencadenarse una infección potencialmente peligrosa. Aparentemente, la hipótesis del patógeno ha sido totalmente ignorada en todo este proceso que ha llevado a la aprobación del Aducanumab para uso clínico. Entre los efectos secundarios probables de la reducción del acúmulo del A β , debería haberse incluido la incidencia de infecciones virales y otras. Ahora, es imperativo la inclusión de enfermedades infecciosas del sistema nervioso central como probable efecto adverso en el protocolo del estudio fase 4 acordado el cual, aunque llegó a darse por una vía extraña, ofrece una oportunidad única, de valor incalculable para obtener evidencia a favor o en contra de la hipótesis del patógeno.

Lecturas recomendadas

- Dominguez R, Pereira C, Cruz MT, Silva A. Therapies for Alzheimer's disease: a metabolic perspective. *Mol.Genet.Metab.* 2021;132:162-172
- Bellenguez C, Grenier-Boley B, Lambert J-C. Genetics of Alzheimer's disease: where we are, and where we are going. *Curr Opin Neurobiol* 2020;61:40-48
- Abbott A. Could an infection trigger Alzheimer's disease? *Nature* 2020;587:22:25
- Eimer WA, Kumar DKV, Kumar NN, Rodriguez AS, Mitchell T, Washicosky KJ et al. Alzheimer's disease-associated β -Amyloid is rapidly seeded by herpesviridae to protect against brain infection. *Neuron* 2018; 99:56-63.e3
- Rabinovici GD. Controversy and Progress in Alzheimer's Disease - FDA Approval of Aducanumab. *N Engl J Med.* 2021 Jul 28. doi: 10.1056/NEJMp2111320. Epub ahead of print. PMID: 34320284
- Lillicrop KA, Hoile SP, Grenfell L, Burdge GC. DNA methylation, ageing and the influence of early life nutrition. *Proc Nutr Soc* 2014;73:413-421

Carlos de Céspedes Montealegre
Editor, Acta Médica Costarricense