

Marzo 2013

Puede ser un abuelo, un pariente mayor, un amigo..., casi todo el mundo conoce a alguien con Alzheimer. El cerebro de los enfermos de Alzheimer degenera a medida que las células cerebrales que transmiten la información van desapareciendo. Como consecuencia, las personas afectadas, habitualmente ancianos, van perdiendo la memoria y sufren deterioro cognitivo. Aunque esta enfermedad ya es un problema importante en todo el mundo, el aumento de la población y de la esperanza de vida puede hacer que el número de casos de Alzheimer se dispare. No obstante, las últimas investigaciones están contribuyendo a identificar sus causas, y comienzan a vislumbrarse posibles tratamientos que podrían ayudar a retrasar el inicio de este devastador trastorno neurológico

Desentrañando la enfermedad de Alzheimer

Imaginen qué pasaría si a uno se le olvidase el nombre de sus padres. O si de repente se diese cuenta de que no tiene ni idea de dónde está ni en qué año vive. Aunque la pérdida de memoria es algo que en mayor o menor medida afecta a todo el mundo con la edad, cuando esta alteración presenta un grado tal que perturba la vida cotidiana, se convierte en un motivo de preocupación y puede ser un síntoma de la enfermedad de Alzheimer.

Las enfermedades que como el Alzheimer producen pérdida de memoria y trastornos cognitivos importantes suelen afectar principalmente a los ancianos. Entre los síntomas de esta enfermedad están la falta de memoria, la desorientación temporal y espacial, y el deterioro de la capacidad para concentrarse, hacer cálculos, hablar y razonar.

Según los datos de la Asociación de Alzheimer, una de cada ocho personas de más de 65 años acabará padeciendo Alzheimer. Afecta a más del 40% de los mayores de 85 años y a casi el 20% de las personas de entre 75 y 84 años de edad. Teniendo en cuenta el aumento de la esperanza de vida y el crecimiento de la población mundial, es de esperar que se produzca un aumento importante del número de casos de la enfermedad. Con unas previsiones para el año 2040 de unos 14 millones de personas afectadas tan solo en los Estados Unidos, desentrañar la biología de este trastorno adquiere una importancia crucial.

Cada día se sabe más sobre las causas del Alzheimer, y se están explorando nuevas formas de tratar la enfermedad y de retrasar su aparición. La investigación en este campo está consiguiendo:

- Avances en el conocimiento de las causas biológicas del Alzheimer explorando nuevas claves procedentes de la Genética y de la Biología Celular.
- Identificar factores relacionados con el estado de salud y los hábitos de vida susceptibles de aumentar o disminuir

el riesgo de padecer Alzheimer.

Muchos investigadores buscan indicios sobre la posible causa de la enfermedad examinando los depósitos de proteínas que se forman en el cerebro de los enfermos de Alzheimer. El cerebro de las personas con Alzheimer contiene placas compactas e insolubles formadas por grandes depósitos de una pequeña proteína o péptido denominado beta-amiloide. Antaño se creía que eran las propias placas las que alteraban la comunicación entre las neuronas, pero diversos estudios recientes sugieren que el responsable puede ser el péptido beta-amiloide en sus distintas formas y en pequeñas cantidades. Las últimas investigaciones con modelos experimentales de Alzheimer en animales han alimentado ciertas esperanzas de que los tratamientos dirigidos contra el péptido beta-amiloide puedan prevenir o retrasar la evolución de la enfermedad.

En el cerebro de los enfermos de Alzheimer también se observan depósitos de proteína tau, conocidos como ovillos por su aspecto fibroso. Al igual que las placas de amiloide, estos acúmulos de proteína pueden ser fundamentales en la patología de la enfermedad, y los científicos están intentando ahora encontrar nuevas formas de impedir la acumulación de las proteínas y la formación de ovillos.

Los avances en el campo de la genética han permitido identificar a aquellas personas con un mayor riesgo de sufrir Alzheimer, así como las moléculas y procesos celulares implicados en la etiología de la enfermedad. Así, se han identificado tres genes (*APP*, *PSEN1* y *PSEN2*) responsables del Alzheimer precoz, una variante que se manifiesta antes de los 65 años. Aunque los científicos coinciden en que es probable que sean varios los genes que contribuyen a aumentar el riesgo de la forma más tardía y habitual de la enfermedad, hasta ahora solo se ha descubierto uno de ellos enfermedad, hasta ahora solo se ha descubierto uno de ellos, el gen *APOE*, cuyo papel en la



PARA SABER MÁS:

Bertram L, Tanzi RE (2008) Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nature Reviews Neuroscience* 9: 768-778.

Ballatore C, Lee VMY, Trojanowski JQ (2007) Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 8: 663-672.

Zhao WQ, De Felice FG, Fernandez S, Chen H; Lambert MP, Quon MJ, Krafft GA, Klein WL (2008) Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. *The FASEB Journal* 22: 246-260.

De Felice FG, Vieira MNN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP, Viola KL, Zhao WQ, Ferreira ST, Klein WL (2009) Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: Insulin signaling prevents the pathogenic binding of Aβ oligomers. *PNAS* 106(6): 1971-1976.

Nikolaev A, McLaughlin T, O'Leary DDM, Tessier-Lavigne M (2009) APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. *Nature* 457: 981-990.

enfermedad de Alzheimer está siendo actualmente investigado.

También se han conseguido identificar diversos factores relacionados con el estado de salud y los hábitos de vida que afectan al riesgo de padecer Alzheimer, así como actividades que pueden ralentizar su evolución. La diabetes de tipo 2, por ejemplo, parece aumentar las probabilidades de que una persona sufra Alzheimer, al igual que ocurre con las lesiones de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro. Globalmente considerados, estos hallazgos indican que el riesgo de Alzheimer se puede reducir manteniendo un peso, una tensión arterial y unos niveles de colesterol saludables.

Otros estudios apuntan a que el Alzheimer podría causar la muerte de las neuronas apropiándose de un proceso relacionado con el desarrollo normal del cerebro. Durante el desarrollo cerebral se generan muchas más conexiones entre las neuronas de las necesarias. Estas conexiones sobrantes se "podan" después cual si fueran árboles demasiado crecidos. Recientemente se ha descubierto que la proteína "madre" del péptido beta-amiloide –la proteína precursora de amiloide– produce también otro fragmento que activa el proceso de poda. Desprovistas de sus conexiones celulares, muchas células cerebrales maduras acaban muriendo. Este nuevo hallazgo parece indicar que la enfermedad de Alzheimer elimina las células cerebrales porque reactiva

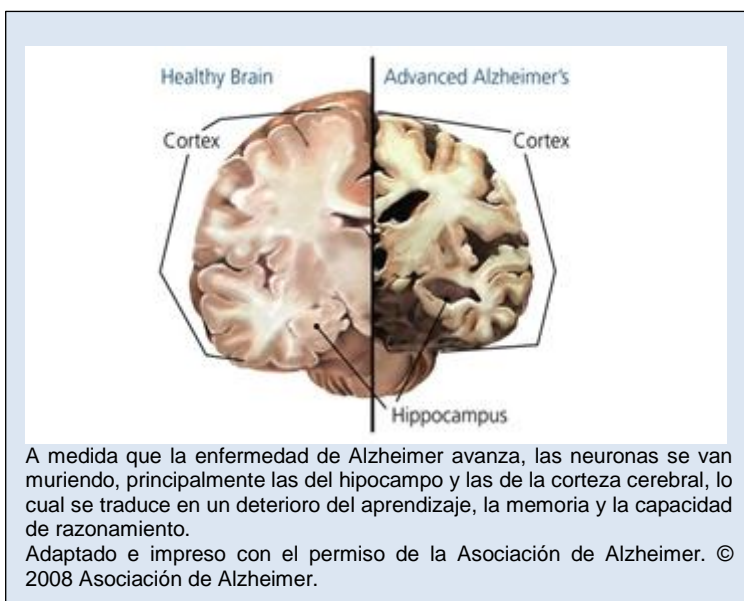
erróneamente el proceso de poda en un momento tardío de la vida. Por lo tanto, impedir dicha poda podría ser beneficioso para los adultos en riesgo de padecer Alzheimer.

A largo plazo, los científicos comparten el objetivo de intentar reducir las repercusiones del Alzheimer en todo el mundo y, en este sentido, son conscientes de que la comunidad internacional ofrece una oportunidad excepcional para la investigación en este campo. El estudio de poblaciones con una rica diversidad genética y cultural puede arrojar nueva luz sobre las causas de la enfermedad, en particular sobre los factores genéticos y los hábitos de vida que protegen de la misma o bien aumentan el riesgo de padecerla.

Puesto que la enfermedad de Alzheimer produce cambios permanentes en el cerebro, hoy en día se considera irreversible. ¿Pero acaso se puede prevenir? Los investigadores esperan que sus descubrimientos permitan encontrar algún día la forma de prevenirla. Por el momento, sin embargo, el objetivo es retrasar todo lo posible el inicio del Alzheimer para así reducir sus repercusiones, puesto que se trata de una enfermedad que se manifiesta en la vejez. Para conseguir estos objetivos son necesarios los esfuerzos combinados de la comunidad científica y médica, y también que la financiación de este campo de investigación comience a considerarse una prioridad en todo el mundo.

© **Sociedad Española de Neurociencia** Traducido de la original al español por el Dr Imanol Martínez-Padrón para la Sociedad Española de Neurociencia. El traductor asume la responsabilidad por la exactitud de la traducción. La Society for Neuroscience no se hace responsable de errores de traducción. Se recomienda a los lectores acceder a la publicación original en <http://www.sfn.org>.

© **Society for Neuroscience**. Translated from the original into Spanish by Dr. Imanol Martínez-Padrón on behalf of Spanish Society for Neuroscience. The translator assumes responsibility for the accuracy of



A medida que la enfermedad de Alzheimer avanza, las neuronas se van muriendo, principalmente las del hipocampo y las de la corteza cerebral, lo cual se traduce en un deterioro del aprendizaje, la memoria y la capacidad de razonamiento.

Adaptado e impreso con el permiso de la Asociación de Alzheimer. © 2008 Asociación de Alzheimer.