



LOURDES ISPIERTO,
DOCTORA EXPERTA EN
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

“A día de hoy no existe un tratamiento que permita modificar el curso de este tipo de enfermedades”

Lourdes Ispuerto, doctora adjunta de la Unidad de Enfermedades Neurodegenerativas y Trastornos del Movimiento, del Servicio de Neurología del Hospital Germans Trias i Pujol, nos explica con detalle qué ocurre en un cerebro afectado por una patología neurodegenerativa, habla de los factores de riesgo y nos da algunas recetas para reducir nuestra vulnerabilidad al proceso de deterioro que aquellas conllevan.

Veremos también qué tratamientos se están utilizando en la actualidad para mejorar algunos síntomas, así como el destacado papel de las nuevas técnicas de neuroimagen en el diagnóstico y control del curso de la enfermedad. Ispuerto, destaca la importancia de hallar herramientas para un diagnóstico precoz, tiene su propia visión de hacia dónde deberían dirigirse las investigaciones, hoy demasiado centradas, según su criterio, en la eliminación del acúmulo proteico intercelular, que no constituye un desencadenante, siendo solo efecto y no causa: “Creo que es necesario redirigir las estrategias terapéuticas de investigación hacia moléculas con varios mecanismos de acción simultáneos que actúen a diferentes niveles”.

Mónica Daluz

¿Puede explicar cuál es el común denominador de las enfermedades neurodegenerativas?

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo heterogéneo de enfermedades, especialmente a nivel de sintomatología clínica pero también a nivel anatomopatológico y genético. Sin embargo, poseen un denominador común que es la pérdida progresiva e irreversible (hasta la fecha) de neuronas, la cual se desencadena por una serie de factores precipitantes, algunos de ellos factores de riesgo ambientales o genéticos ampliamente descritos pero otros muchos aún desconocidos.

¿Qué se sabe hasta ahora de lo que ocurre en el cerebro a nivel bioquímico?

En la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas juega un papel fundamental el estrés oxidativo. Por una serie de factores en su mayor parte aun desconocidos, se produce un aumento del estrés oxidativo que induce un incremento de la oxidación de proteínas, lípidos, ADN y ARN. Además, existe una disfunción en los mecanismos de traducción de ARN para la síntesis de proteínas y en los mecanismos de reparación de ARN. Todo ello conduce, por diferentes vías, al acúmulo de agregados proteicos intracelulares, a una disfunción mitocondrial y a la apoptosis o muerte celular.

¿Qué porcentaje de ese conjunto de enfermedades se debe a factores genéticos?

El porcentaje de casos con enfermedades neurodegenerativas debido a factores genéticos es muy variable según la enfermedad. Por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Huntington todos los casos tienen un origen genético, mientras que en la enfermedad neurodegenerativa más frecuente, la enfermedad de Alzheimer, el porcentaje se limita a menos de un 1% de casos.

Este grupo ¿es el más fácil de diagnosticar, al disponer de pruebas de ADN que confirmen la mutación?, ¿se aconseja a las familias de estos pacientes que se realicen pruebas para saber si son portadores de la alteración genética?

El proceso para llegar al diagnóstico de la enfermedad es el mismo en los casos que tienen un origen genético y en los que no lo tienen, y suele fundamentarse en datos clínicos, analíticos y de neuroimagen. Una vez establecido el diagnóstico de la enfermedad, existen una serie de factores que hacen sospechar de un posible origen genético, tales como la existencia de otros miembros de la familia afectados o un inicio de la enfermedad a una edad mucho más precoz de lo que es habitual. Es en esos casos donde, además, se plantea la posibilidad de realizar un estudio genético. Exclusivamente en el caso de que un enfermo sea portador de una mutación genética patogénica para la enfermedad estudiada, se plantea a sus familiares la posibilidad de realizarse también un estudio genético.

En estos casos ¿existe un protocolo para iniciar algún tipo de tratamiento dirigido a retrasar la aparición de los síntomas?

Lamentablemente, si alguno de esos familiares es también portador de una mutación genética patogénica pero aún no ha desarrollado la enfermedad, no disponemos a día de hoy de estrategias terapéuticas eficaces para impedir o retrasar el desarrollo de la misma. En cambio, sí existe la posibilidad de ofrecer consejos sobre otros potenciales factores de riesgo, especialmente relacionados con la dieta y el estilo de vida, además de la posible participación en ensayos clínicos con fármacos en fase de investigación.

Aunque las causas de estas patologías son multifactoriales, ¿habría alguna con mayor peso o que resulte determinante?

Efectivamente, en la mayoría de casos no existe una única causa sino un origen multifactorial del que solo conocemos una serie de factores de riesgo implicados. De entre todos ellos, el principal factor de riesgo que se constata en la mayoría de estudios científicos es la edad, factor como sabemos no modificable. Existen otros factores de riesgo implicados que sí podrían ser modificables, tales como los factores de riesgo vascular (principalmente hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia –alteración de los niveles de lípidos–, obesidad, tabaquismo), el sedentarismo, el consumo de tóxicos como el alcohol o la ausencia de una vida activa a nivel intelectual o social.

¿Qué resultados arrojan los estudios epigenéticos sobre las causas de estas enfermedades y la posibilidad de modular la expresión de los genes implicados?

En los últimos años se sospecha de la existencia de una serie de posibles factores epigenéticos implicados en el desarrollo de estas enfermedades. Los estudios epigenéticos van dirigidos al análisis de una serie de “moduladores” que intervienen en el paso del ADN a la síntesis de ARN y en el paso de ARN a la proteína. El fallo en uno de estos “moduladores” puede conducir a una síntesis deficiente de una proteína que pueda ser fundamental para el adecuado funcionamiento del sistema nervioso. Uno de los ejemplos más claros es el del gen DUSP22, cuyo promotor está hipermetilado. Dicha hipermetilación conduce a una reducción de la expresión del ARN mensajero y, por tanto, a una reducción de los niveles de proteína DUSP22, la cual es fundamental para la fosforilación de la proteína tau. Si se reduce la actividad de DUSP22 se produce una hiperfosforilación de tau, una de las lesiones características en la enfermedad de Alzheimer. Por tanto, se cree que una intervención estratégica dirigida a impedir el fallo de estos “moduladores”, o incluso dirigida a modular de manera adecuada la expresión de estos genes, puede ser un paso fundamental a la hora de evitar o retrasar el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas.

El incremento de las demencias es directamente proporcional al envejecimiento de la población, pero hay personas centenarias que mantienen la lucidez hasta el final de su vida, ¿se sabe por qué?, ¿hasta qué punto mantener una la actividad intelectual resulta un factor protector?

Efectivamente, el principal marcador de riesgo implicado en el desarrollo de la mayoría de enfermedades neurodegenerativas es la edad pero existen individuos de edad muy avanzada que no las desarrollan en ningún momento. Sabemos que juega un papel muy importante el estilo de vida, la ausencia de los factores de riesgo anteriormente descritos y la participación de actividades cognitivas estimulantes. Esto último contribuye a aumentar nuestra reserva cognitiva, y diversos estudios de cohortes prospectivos poblacionales coinciden en que puede suponer un factor protector y retrasar la expresión clínica de la enfermedad.

Háblenos de las técnicas que se están utilizando en la actualidad para el diagnóstico y control de la evolución de estas patologías, y hasta qué punto ayudan a afinar el diagnóstico, ya que este conjunto de enfermedades cursa con síntomas comunes, ¿es así?

Para el diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas vistas de una manera global, es fundamental el empleo de datos clínicos recogidos mediante interrogatorio y exploración física, datos analíticos que ayuden a descartar otras causas tratables que puedan presentarse con la misma sintomatología y hallazgos de neuroimagen que descarten de nuevo otras etiologías y aporten, en ocasiones, datos sugestivos de una enfermedad en concreto.

Si lo analizamos de manera específica, en algunas enfermedades neurodegenerativas que cursan con trastornos del movimiento, entre las que destaca la enfermedad de Parkinson por su mayor prevalencia, el diagnóstico se establece fundamentalmente en base a criterios clínicos. Pero este diagnóstico puede verse apoyado por el empleo de algunas técnicas que permitan detectar síntomas prodrómicos (estudios de sueño, olfacción...) o que permitan detectar una posible degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriada (técnicas de Medicina Nuclear). En el caso de las demencias, especialmente en la enfermedad de Alzheimer, además de lo anteriormente descrito, la aparición de técnicas que permiten el estudio de determinados biomarcadores (como la determinación de las proteínas beta-amiloide o tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo o la confirmación de la presencia de depósitos de beta-amiloide cerebrales mediante Tomografía por Emisión de Positrones -PET-) ha supuesto una revolución en el diagnóstico al permitirlo en fases más iniciales de la enfermedad, en fases prodrómicas o, en algunos casos genéticos, incluso en fase presintomática.

¿Qué fármacos se están utilizando en el tratamiento de estas enfermedades y cómo actúan?

En la actualidad solo disponemos de fármacos que permiten realizar un tratamiento sintomático en estas enfermedades, en ninguna de ellas existe un tratamiento que permita modificar el curso de la enfermedad o conseguir su curación.

En el caso de las enfermedades que cursan con trastornos del movimiento, los fármacos disponibles permiten reducir síntomas como el temblor o la rigidez y mejorar de este modo la calidad de vida de los enfermos.

En el caso de las demencias, concretamente en la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, pueden emplearse los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa. Estos fármacos inhiben la degradación de la acetilcolinesterasa, neurotransmisor fundamental para las sinapsis neuronales, con el objetivo de que las neuronas aun preservadas funcionen de una manera más óptima. En la enfermedad de Alzheimer en fase moderada y avanzada, además, puede asociarse tratamiento con memantina, un antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA. Ambos grupos de fármacos han demostrado en estudios científicos mejoría en cognición, actividades de la vida diaria y síntomas psicológicos y conductuales.

La eficacia del Gingko Biloba en las demencias sigue siendo controvertida a día de hoy. Diversos estudios llevados a cabo con poblaciones heterogéneas han mostrado resultados inconsistentes, si bien se ha observado en algún metanálisis reciente que el extracto de Gingko Biloba EGb 761 puede aportar mejoría en funciones cognitivas, actividades de la vida diaria e impresión clínica global, aunque en España solo se ha aprobado su uso en el deterioro cognitivo asociado a la edad. También es posible el empleo de un suplemento nutricional de uso médico (Souvenaid®) en la enfermedad de Alzheimer leve, donde se ha demostrado una mejoría en la memoria.

Por último, en todas las enfermedades neurodegenerativas pueden usarse otros fármacos con intención sintomática para síntomas frecuentes como las alucinaciones, los síntomas conductuales, la ansiedad, depresión, el insomnio o el dolor.

Y con respecto a los medicamentos y sustancias que se encuentran en fase de investigación ¿cuáles destacaría y por qué? ¿Qué opina sobre el aducanumab, pendiente de aprobación por la FDA?

En el ámbito de la enfermedad de Alzheimer, la tasa de



"En mi opinión, una gran parte de los esfuerzos debería ir destinada al desarrollo de biomarcadores fiables que permitan el diagnóstico en fases muy precoces, incluso asintomáticas, pues ello es clave para incidir en los mecanismos iniciales implicados en la génesis de las patologías"



fracaso entre los fármacos de investigación sigue siendo aun muy elevada. A pesar de ello, existen más de 100 moléculas en desarrollo en este campo. Se cree que uno de los motivos de este fracaso (entre otros muchos) se debe al hecho de que la mayoría se basan en estrategias dirigidas a eliminar los depósitos de agregados de proteína beta-amiloide o tau.

Los mecanismo fisiopatogénicos implicados en el desarrollo de la enfermedad son en gran parte aun desconocidos, y probablemente el depósito de estas proteínas no se corresponde con el mecanismo inicial que desencadena todo el proceso patogénico, sino que más bien se trata de una traducción o resultado del mismo.

Por ello, aunque en algunos estudios se ha conseguido demostrar la eficacia de alguna molécula en cuanto a eliminar el depósito de dichas proteínas, el impacto clínico de este resultado ha sido mínimo. La potencial aparición de fármacos como aducanumab, un anticuerpo monoclonal que reduce las placas de amiloide cerebral, sería grata en el sentido de que sería el primer fármaco disponible con cierto efecto modificador de la enfermedad.

Sin embargo, los datos disponibles de los ensayos clínicos realizados no son suficientes para hablar de un impacto clínico significativo, ya que son inconsistentes y solo se

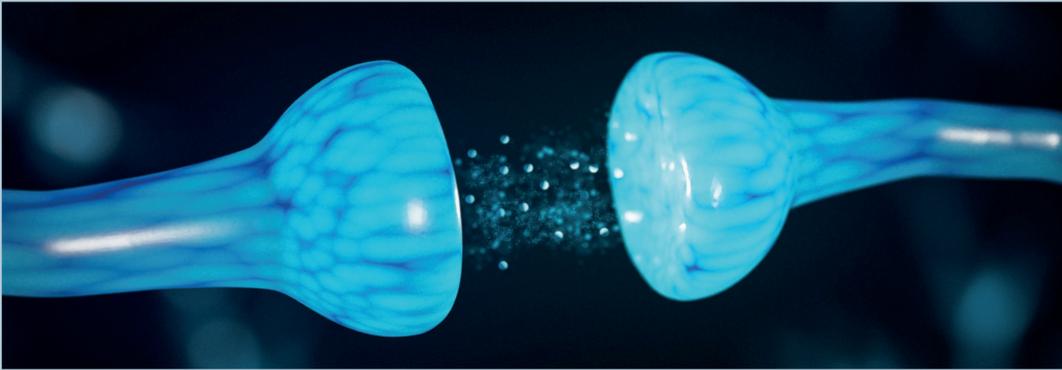
ha demostrado beneficio en un grupo determinado de pacientes con unas características muy concretas. Es por ello precisamente que, tras una primera revisión, la FDA rechazó su aprobación. Sin embargo, las agencias están sometidas a mucha presión por aprobar un fármaco para una enfermedad tan prevalente y tan devastadora, y éste puede ser uno de los motivos por el que la FDA haya vuelto a revisar el producto.

¿Y sobre la vacuna contra el Alzheimer?

El razonamiento con la "vacuna del Alzheimer" sería muy similar al de aducanumab, posiblemente la estrategia de eliminar los agregados proteicos no es la más adecuada al no incidir en el mecanismo inicial que desencadena todo el proceso patológico.

¿Y con respecto a los cannabinoides y sus posibilidades terapéuticas en estas enfermedades?

Varios estudios in vitro y con modelos animales han demostrado el potencial de los cannabinoides como posible neuroprotector y, por tanto, aplicable al ámbito de las enfermedades neurodegenerativas. En efecto, pueden reducir el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la apoptosis, además de estimular la neurogénesis. No obstante, la evidencia científica disponible hasta la fecha es aun escasa y los resultados, especialmente los obtenidos en humanos, son inconsistentes.



La imagen representa el proceso de comunicación entre neuronas (sinapsis).

¿Hacia dónde cree que debería dirigirse la investigación?

Tanto en la enfermedad de Alzheimer como en todas las enfermedades neurodegenerativas en general, creo que es necesario redirigir las estrategias terapéuticas de investigación hacia moléculas con varios mecanismos de acción simultáneos que actúen a diferentes niveles, impidiendo la disfunción de los "moduladores" que controlan el paso de ADN a ARN y de éste a la síntesis de proteínas deficientes y a su vez evitando la fosforilación de dichas proteínas y su posterior agregación. En este campo, una de las líneas más prometedoras actualmente es el empleo de oligonucleótidos antisentido que se unen a proteínas o secuencias específicas de ARN mensajero para bloquear la formación o el funcionamiento de una proteína anómala. En la atrofia muscular espinal ya existe aprobación de la FDA (2016) para el empleo de uno de ellos, Nusinersen, y las líneas de investigación se encuentran ya en una fase muy avanzada para el uso de oligonucleótidos antisentido en la enfermedad de Huntington.

Algunas compañías farmacéuticas han anunciado que abandonan la investigación en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas por los fracasos en los resultados en la realidad clínica, que no se corresponden con resultados esperanzadores en investigación básica. ¿Cuál es su valoración, y cuál sería su mensaje a la industria farmacéutica?

El abandono de la investigación en este campo por parte de la industria farmacéutica tendría un impacto catastrófico, puesto que una de las limitaciones para obtener resultados satisfactorios es el hecho de que son necesarios estudios con tamaños muestrales muy elevados dada la heterogeneidad clínica, anatomopatológica y genética de las enfermedades neurodegenerativas. Además, es imprescindible disponer de adecuados biomarcadores que permitan seleccionar individuos en riesgo de desarrollar una de estas enfermedades y que permitan a su vez una evaluación objetiva de los resultados obtenidos más allá del impacto clínico. Todo ello supone una inversión económica y una infraestructura que es imposible de abordar desde grupos independientes de investigadores, incluso trabajando en colaboración con otros grupos, y que solo es posible desde el ámbito de las grandes compañías farmacéuticas.

Se trata de enfermedades altamente prevalentes y, dado que están claramente relacionadas con el envejecimiento y teniendo en cuenta que la esperanza de vida seguirá incrementándose en los próximos años, la prevalencia de todas ellas crecerá de manera exponencial.

Más allá del increíble potencial beneficio económico que puedan obtener dichas compañías al conseguir un fármaco modificador del curso de una de estas enfermedades, sería lamentable el abandono de este campo por el alto impacto que puede suponer a nivel mundial.

En mi opinión, una gran parte de los esfuerzos debería ir destinada al desarrollo de biomarcadores fiables que permitan el diagnóstico en fases muy precoces, incluso asintomáticas, pues ello es clave para incidir en los mecanismos iniciales implicados en la génesis de las patologías.

Además, las estrategias terapéuticas deberían contemplar el empleo de moléculas que combinen varios mecanismos de acción y que ataquen a diferentes dianas claves en el desarrollo de las enfermedades.

¿Cree que la aplicación de la inteligencia artificial, por su capacidad de realizar complejas y veloces simulaciones, podría ayudar en el avance de la lucha contra estas enfermedades?

Es increíble el impacto que la inteligencia artificial está teniendo en el ámbito de la medicina en general, precisamente por esa capacidad de realizar simulaciones altamente complejas y manejar incontables datos para obtener combinaciones probabilísticas que permitan predecir determinadas situaciones o resultados.

Evidentemente, este impacto también puede ser muy útil en la lucha contra las enfermedades neurodegenerativas. En este sentido, se me ocurre que la inteligencia artificial podría ayudar a identificar diferentes biomarcadores en individuos sanos que confieran un alto riesgo de desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y podría analizar qué mecanismos fisiopatológicos son realmente la clave para el desarrollo de las mismas. ■