Un nuevo tratamiento contra el alzhéimer podría aminorar la pérdida de memoria

Científicos de EE UU y Reino Unido han revelado el modo en que los agregados de beta amiloides flotan por el líquido tisular cerebral, llegan a muchas regiones y pueden alterar el funcionamiento de las neuronas. Además, encontraron evidencias de que el fármaco lecanemab, recientemente aprobado por la FDA como tratamiento de esta enfermedad neurodegenerativa, podría contribuir a neutralizarlos.

Analía Iglesias 10/5/2023 17:00 CEST

Las posibilidades de mejoría del alzhéimer se limitan a retardar el deterioro cognitivo en los pacientes, en su mayoría, personas mayores de 65 años. / Pixabay.

La enfermedad de Alzheimer, una de las formas más comunes de demencia, afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo, entre ellas, a 800.000 en España. Por el momento, las posibilidades de mejoría se limitan a mitigar el deterioro cognitivo que la patología trae aparejado en los pacientes, en su mayoría, mayores de 65 años.

Hasta ahora, las investigaciones en torno al alzhéimer han logrado dar

con algunos de los mecanismos cerebrales subyacentes a esta compleja enfermedad, como la acumulación de una sustancia natural que puede alterar la actividad de los neurotransmisores. En efecto, se sabe que formaciones de péptidos beta amiloides (Aß, por su sigla en inglés) están asociadas a la progresión de la enfermedad.

Ahora, científicos liderados por un equipo del Brigham and Women's Hospital de Boston, en EE UU, han publicado en la revista *Neuron* los resultados de un **estudio experimental** en el que se describe la estructura de un tipo especial de proteína de la placa Aß. Allí reseñan de qué manera los pequeños **agregados** de esa proteína pueden flotar por el líquido tisular cerebral, llegar a muchas regiones del cerebro y alterar el funcionamiento de las neuronas.

Los investigadores sugieren que el efecto positivo del fármaco puede estar asociado a su capacidad para adherirse a esos agregados solubles de Aß que contribuyen a la disfunción neuronal

Además, los autores del trabajo han obtenido evidencia de que un tratamiento contra el alzhéimer, recientemente autorizado en EE UU, podría neutralizar la actividad expansiva de esa sustancia, que forma pequeños grumos que se desplazan libremente.

El pasado mes de enero la Administración de Alimentos y Medicamento de EE UU (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el lecanemab, una **terapia de anticuerpos** para tratar el alzhéimer, desarrollado por las farmacéuticas Biogen (EE UU) y Eisai (Japón). En un **ensayo de fase III** con este enfoque clínico se había ralentizado el deterioro cognitivo en pacientes con EA incipiente.

Los investigadores sugieren que el efecto positivo del fármaco puede estar asociado a su capacidad para adherirse a esos agregados solubles de Aß que contribuyen a la disfunción neuronal en formas oligoméricas o

como protofibrillas de la proteína.

En declaraciones a SINC, **Dennis Selkoe**, del Brigham and Women's Hospital y coautor del artículo, señala que este tratamiento consiguió "ralentizar la pérdida de memoria" en los pacientes.

En la presentación de sus conclusiones, Selkoe asegura que se trata de un estudio "muy oportuno" porque, "por primera vez en la historia de la humanidad, disponemos de un producto capaz de tratar a los enfermos de alzhéimer para ralentizar su deterioro cognitivo".

El investigador reconoce que no habían podido "decir estas palabras, hasta los últimos meses", y se confiesa "optimista" con las investigaciones que se abren paso a partir de este trabajo.

La acumulación de péptidos Aß y la modificación de la proteína Tau constituyen los fenómenos patológicos cerebrales conocidos y relacionados con el alzheimer. Sin embargo, es importante saber también que, antes de convertirse en grandes placas amiloides, estos pequeños grumos pueden desprenderse y dispersarse lejos de las placas ya presentes.

De ahí la importancia de "definir con rigor estructural qué es una protofibrilla o un oligómero al que se une lecanemab", explica Andrew Stern, neurólogo del Brigham and Women's Hospital y primer autor del estudio.

Mecanismos de la enfermedad

Según expone el investigador, "nuestro trabajo identifica esa estructura tras aislarla del cerebro humano y esto es importante porque los pacientes y los fabricantes de fármacos querrán saber a qué se ensambla exactamente el lecanemab". Los expertos se preguntan, asimismo, si este tratamiento inmunitario podría ayudar a descubrir algo sobre los mecanismos de la enfermedad.

> El equipo consiguió aislar los agregados de Aß flotantes sumergiendo tejidos cerebrales post mortem de pacientes con alzhéimer en

soluciones salinas, y estos fueron luego centrifugados a gran velocidad

Esta investigación aúna "la identidad del malo y algo que puede neutralizarlo", en palabras del investigador del hospital de Boston.

De hecho, Selkoe, Stern y su equipo consiguieron aislar los agregados de Aß flotantes sumergiendo **tejidos cerebrales *post mortem*** de pacientes típicos de EA en soluciones salinas, y estos fueron luego centrifugados a gran velocidad.

Lo que han hallado es que los diminutos agregados de proteína Aß acceden a importantes estructuras cerebrales como el **hipocampo**, que desempeña un papel fundamental en la memoria.

En colaboración con colegas del Laboratorio de Biología Molecular de Cambridge (Reino Unido), los neurólogos determinaron la estructura atómica de estos minúsculos compuestos, hasta el átomo individual.

"Si no conoces a tus enemigos, es difícil vencerlos", sostiene Selkoe. "Fue una coincidencia muy satisfactoria que todo este trabajo que estábamos haciendo coincidiera con el momento en que el lecanemab se hizo ampliamente conocido y estuvo disponible", añade.

Cabe señalar que la aprobación del fármaco lecanemab por la FDA se llevó a cabo no sin polémica, tal como indicaron algunas publicaciones científicas internacionales, entre ellas Nature, por la vía de la autorización acelerada, que se reserva a patologías que disponen de pocos tratamientos.

Los próximos pasos

A continuación, el equipo planea observar cómo estos pequeños grumos de Aß se dispersan en los **cerebros de animales vivos** y estudiar cómo responde el sistema inmunitario a estas sustancias tóxicas, tal como confirma Selkoe.

Investigaciones recientes se fundan en la reacción del sistema inmunitario del cerebro a los beta amiloides ya que estos parecen un

componente clave del alzhéimer.

“Si podemos averiguar exactamente cómo ejercen su toxicidad estas fibrillas que se esparcen, quizá los próximos fármacos contra la EA puedan ser mejores”, indica el científico del hospital Brigham.

Por ultimo, Selkoe adelanta que seguirán trabajando en otros “anticuerpos ‘antifibrillas’ Aß que también se ligarán y neutralizarán las diminutas fibrillas amiloides” que describen en este artículo.

Referencia:

Stern, A. *et al.* “Abundant Aβ fibrils in ultracentrifugal supernatants of aqueous extracts from Alzheimer’s disease brains”. *Neuron* (2023)

Derechos: **Creative Commons.**

TAGS | ALZHÉIMER | ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA | TERAPIA | TRATAMIENTO | ANTICUERPOS | BETA AMILOIDE |

Creative Commons 4.0
Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. Lee las condiciones de nuestra licencia