

Lo que nos falta: "Prevenir y curar el Alzheimer"

Francisco Lopera, Médico Grupo de Neurociencias de Antioquia, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Correspondencia: Calle 62 No. 52-59, Torre 2 Piso 4

Laboratorios 411-412. Sede de Investigación Universitaria SIU. Medellín, Colombia.

Email: francisco.lopera@gna.org.co

DOI: <https://doi.org/10.61340/RCNI4859>

Sometido: 19 Junio 2023

Aceptado después de peer review y revisiones: 15 Julio 2023

Publicado online: 29 Enero 2024

Open access

Resumen

Para controlar la epidemia mundial de demencia, se deben dirigir pautas multidisciplinarias a la población general saludable. La estrategia de PREVENCIÓN debe ir acompañada de una fuerte estrategia de PROMOCIÓN para un envejecimiento saludable y exitoso que prevenga el desarrollo de deterioro cognitivo leve y demencia. Lo que debemos promover son políticas y métodos que apunten a: primero, mantener una buena salud cerebral y mental. Segundo, control de los 12 factores de riesgo modificables ya conocidos (el bajo nivel educativo, la hipertensión arterial, la hipoacusia, el tabaquismo, la obesidad, la depresión, la inactividad física, la diabetes, el aislamiento social, el consumo excesivo de alcohol, el trauma encéfalo-craneano, y la contaminación del aire). Tercero, promover la identificación de factores de riesgo genéticos aparentemente no modificables en sujetos con resistencia y resiliencia para conectar a sus familias con programas de prevención primaria y secundaria. Cuarto, identificar familias con longevidad para buscar variantes de resiliencia o resistencia a enfermedades neurodegenerativas. Quinto, desarrollar un modelo para la evaluación de los factores genéticos teniendo en cuenta la presencia o ausencia de variables de causalidad de susceptibilidad y protección que permitan identificar las poblaciones con mayor riesgo. Sexto, desarrollar biomarcadores periféricos de bajo costo que sean indicadores de diagnóstico temprano y la evolución de la enfermedad. Y por último, debemos promover la autoevaluación cognitiva longitudinal basada en programas disponibles en línea que serán supervisados y evaluados por una unidad de tele-educación, tele-orientación y tele-medicina para identificar la población en riesgo que podría beneficiarse de programas de prevención primaria, secundaria y terciaria y tratamientos paliativos o curativos. La suma del factor edad, la presencia de factores de riesgo modificables, un puntaje de susceptibilidad genética, un puntaje de alteración de biomarcadores y un puntaje en el funcionamiento cognitivo longitudinal hará posible identificar las poblaciones con mayor riesgo en las que deben centrarse las políticas de promoción, prevención y seguimiento longitudinal.

Inventar la cura del Alzheimer es como imitar la naturaleza sin leerla. Pero hay un método más simple: Leerla para imitarla. Esta es una posible vía para prevenir y curar el Alzheimer y otras Enfermedades Neurodegenerativas.

La demencia que afecta hoy en día a 50 millones de personas en el mundo se incrementará a cerca de 150 millones en el 2050 y su costo aumentará a 3 trillones de dólares al año. La mayoría de las demencias son causadas por la Enfermedad de Alzheimer (EA) y son progresivas e incurables y se han llamado también demencias primarias, que significa de causa desconocida. Menos del 15% de todas las demencias son reversibles o demencias secundarias de causa conocida y tratable (OMS, 2017).

La mejor estrategia para resolver este grave problema de salud pública mundial que afecta en mayor proporción a los países de ingresos medios y bajos es la prevención. El plan 5/50 postula que retrasando 5 años el inicio de los síntomas de la EA, podríamos reducir la prevalencia y costo de la enfermedad en un 50% (Brookmeyer R et al, 1998). Para ello, se están impulsando políticas de salud pública para controlar los 12 principales factores de riesgo de demencia modificables, que son: el bajo nivel educativo, la hipertensión arterial, la hipoacusia, el tabaquismo, la obesidad, la depresión, la inactividad física, la diabetes, el aislamiento social, el consumo excesivo de alcohol, el trauma encéfalo-craneano, y la contaminación del aire (Livingston G et al, 2020). Controlando estos 12 factores de riesgo podríamos prevenir el 40% de las demencias ya que el 60% restante se consideran demencias no prevenibles porque son producidas por factores genéticos o desconocidos, aparentemente no modificables. Sin embargo, lo que se quiere proponer en este editorial es que es posible prevenir también ese 60% de demencias aparentemente no modificables causadas probablemente por factores genéticos. Si retrasamos en más de dos décadas el inicio de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer esporádico que normalmente se inicia después de los 65 años de edad, podríamos reducir su prevalencia y costo casi en un 100%, lo que equivaldría en términos prácticos a la cura de la enfermedad.

Ahora bien: para lograr esto tenemos que imitar a la naturaleza misma. Esa es la conclusión a la que hemos llegado con el estudio de dos casos de resistencia y resiliencia al Alzheimer autosómico dominante publicados en Nature Medicine 2019 y 2023 (Arboleda-Velasquez JF et al, 2019; Lopera F et al, 2023). En otras palabras, es leer la naturaleza y aplicar sus dictados. La lectura que hemos hecho nos ha revelado que la enfermedad y la cura del Alzheimer habitan en ella; es decir, en la naturaleza podemos leer el problema y la solución. La naturaleza hizo un experimento excepcional con estos dos sujetos: Los dotó a ambos de un gen de causalidad del Alzheimer y al mismo tiempo de otra variante genética que los protegió de los síntomas de la enfermedad por más de dos décadas. Por lo tanto, una posible solución es COPIAR la naturaleza desarrollando terapias génicas o farmacológicas que imiten el mecanismo de acción de las variantes genéticas protectoras en sujetos en riesgo de sufrir la enfermedad.

Pero lo más apasionante es que si la naturaleza nos revela que en ella habita la enfermedad y la cura para el Alzheimer no vemos razón lógica para no creer que en ella habitan también la enfermedad y la cura para el resto de las enfermedades neurodegenerativas. Esta concepción abre una inmensa puerta para la prevención y tratamiento de enfermedades incurables.

Los tratamientos paliativos y eventualmente curativos para las personas con demencia deben reservarse como última alternativa para cuando fracase la prevención que debería focalizarse en las poblaciones en riesgo. La población con mayor riesgo es aquella con deterioro cognitivo leve (DCL). Entre la normalidad y la demencia hay un estado intermedio que se conoce como DCL en el cual no hay pérdida de la autonomía ni de la independencia como ocurre en la demencia, pese a padecer de trastornos cognitivos o comportamentales con impacto en la vida cotidiana.

La prevalencia del DCL en la comunidad es muy variable pero puede llegar al 16% en adultos mayores de 70 años (Petersen RC et al, 2010). En América Latina estos estudios son escasos. Pero un estudio puerta a puerta en la ciudad de Córdoba en Argentina ha encontrado una prevalencia de DCL del 13,6% en mayores de 50 años (Mías C et al 2007) y otro estudio poblacional en la ciudad de Medellín en Colombia halló una prevalencia de DCL tipo amnésico de 9,7% (Henao-Arboleda E et al, 2008). Los tratamientos para la población con DCL caen en el campo de la prevención terciaria, que consiste en evitar que se avance a la demencia. Pero esta población es ya de por sí una población sintomática con un problema que afecta su calidad de vida. Mejor sería enfocarse además en la prevención secundaria, orientada a detectar de manera precoz la enfermedad, en personas sanas con alto riesgo de demencia por tener hallazgos cerebrales neuropatológicos silenciosos de la enfermedad para evitar que evolucionen al DCL y luego a la demencia, y esta acción habría que dirigirla a grupos mucho más amplios de la población sana. Pero lo ideal sería hacer además prevención primaria que actúa sobre las causas de la enfermedad y pretende evitar su aparición en personas sanas en riesgo sin cambios neuropatológicos de la enfermedad.

La década del 2021-2030 ha sido declarada en diciembre del 2020 por la asamblea general de las Naciones Unidas como la década del envejecimiento saludable con el fin de concentrar la atención mundial en más de 1.000 millones de personas mayores de 60 años que habitan el planeta y que corresponden a la porción de la población con mayor susceptibilidad de desarrollar demencia dado que el principal y único factor de riesgo no modificable para la demencia es la edad. En América Latina y el Caribe en el año 2020 más del 8% de la población tenía 65 años o más, y se estima que ese porcentaje se duplicará para el 2050 y superará el 30% para finales de siglo.

Siguiendo esas recomendaciones se proponen algunas estrategias que podrían ser muy efectivas para acelerar la solución al problema de la prevención y la cura del Alzheimer y enfermedades relacionadas.

1. Identificar sujetos protegidos en familias con formas autosómicas dominantes de Alzheimer de inicio precoz o enfermedad neurodegenerativa: Son individuos que

portando una variante de causalidad no desarrollan los síntomas de la enfermedad o los desarrollan mucho más tarde con respecto al promedio de la edad de inicio de su grupo familiar. A mayor desviación de la edad de inicio mayor efecto protector de la variante en cuestión.

2. Identificar y estudiar familias con sujetos afectados de enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y tardío: son familias que pueden o no tener un patrón de herencia autosómico dominante pero que tienen varios miembros afectados con Alzheimer de inicio precoz mientras otros tienen Alzheimer de inicio tardío. En estos grupos se debe evaluar si aquellos que tienen inicio tardío portan alguna variante protectora.
3. Identificar y estudiar homocigotos de variantes de causalidad: Durante varias décadas creímos que la homocigosidad de variantes genéticas de causalidad del Alzheimer era incompatible con la vida. Pero con el descubrimiento de casos homocigotos de la mutación E280A en el gen Presenilina 1 (PSEN1) (Kosik et al, 2014) surge una nueva pregunta que se debe resolver: ¿La existencia de homocigotos de variantes de causalidad es un indicador de que la homocigosidad es compatible con la vida o es un indicador de que los homocigotos son portadores de variantes protectoras que los hace compatibles con la vida? Por esta razón debemos buscar más casos de homocigotos en todas las poblaciones con variantes genéticas de causalidad y estudiar en todos ellos la presencia de variantes genéticas protectoras.
4. Identificar y estudiar casos de progeria: La progeria es un trastorno que se manifiesta por envejecimiento prematuro. Corresponde a la otra cara de la moneda del envejecimiento exitoso. Por lo tanto, el estudio de la población con progeria podría brindarnos claves sobre el fracaso y el éxito del envejecimiento. Podrían existir casos de sujetos con progeria con envejecimiento más exitoso en relación con el promedio de vida de su grupo poblacional. La razón de dicho éxito relativo podría deberse a la presencia simultánea de variantes protectoras que hacen contrapeso a los determinantes genéticos del envejecimiento prematuro en la progeria.
5. Identificar factores aceleradores de la progeria, el Alzheimer y trastornos relacionados con herencia autosómica dominante: La heterogeneidad en la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante sugiere que en la misma población afectada confluyen factores ambientales y/o genéticos protectores y aceleradores de la enfermedad. Identificarlos y contrastarlos podría brindar claves sobre envejecimientos más exitosos de lo esperado dentro del contexto del envejecimiento patológico.
6. Identificar sujetos protegidos portando un alto score poligénico de susceptibilidad: son individuos añosos que llevan consigo un alto menú de genes de susceptibilidad sin desarrollar o presentando síntomas de enfermedad de Alzheimer o enfermedad neurodegenerativa de inicio muy tardío.

7. Trabajar en el desarrollo de score poligénico de resiliencia para la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas: Así como ha sido posible calcular un score poligénico de susceptibilidad para el Alzheimer debe ser posible calcular un score poligénico de resiliencia para la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.
8. Identificar sujetos medianamente protegidos: son sujetos con variantes genéticas de causalidad o alto score poligénico de susceptibilidad que desarrollan una forma clínicamente benigna de la enfermedad neurodegenerativa o que escapan medianamente a la edad de inicio promedio de los síntomas, de acuerdo a su grupo familiar.
9. Estudiar y copiar el estilo de vida de poblaciones con envejecimiento exitoso: Creemos que estudiar el envejecimiento exitoso podría ser un buen método para ayudar a encontrar la solución preventiva y curativa de las demencias. Se ha reconocido que las zonas azules, lugares especiales del mundo con alta longevidad tienen un estilo de vida saludable que controla la mayoría de los factores de riesgo de la demencia logrando mayor longevidad que otros lugares del mundo al controlar factores modificables.
10. Buscar variantes genéticas relacionadas con el envejecimiento exitoso: Es muy probable que existan variantes genéticas relacionadas con el envejecimiento exitoso y que esas variantes sean al mismo tiempo protectoras del Alzheimer y/o de otras enfermedades neurodegenerativas. Por esta razón se deben buscar:
 - a) Familias longevas en las que se pueda demostrar un patrón de herencia autosómico dominante del envejecimiento exitoso que sugeriría la existencia de un gen mayor relacionado con la longevidad.
 - b) Sujetos con envejecimiento exitoso portadores de genes de causalidad de enfermedad de Alzheimer o de enfermedades neurodegenerativas. En estos casos no se requiere demostrar longevidad; el equivalente de envejecimiento exitoso en ellos es haber retrasado significativamente la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad en comparación con el promedio de edad de inicio de los síntomas en su grupo familiar, tal como se demostró en sujetos mencionados con resistencia o resiliencia a la enfermedad de Alzheimer portadores de variantes genéticas protectoras de la enfermedad.
 - c) Sujetos con envejecimiento exitoso portadores de variantes genéticas de susceptibilidad para la enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo sujetos longevos y homocigotos para la variante ApoE4 podrían estar doblemente protegidos y tener alguna variante protectora que les haya permitido superar el reto del envejecimiento exitoso y el alto riesgo de demencia por ser portadores del factor de riesgo genético ApoE4.

d) Evaluar si las variantes genéticas relacionadas con envejecimiento exitoso producen resistencia o resiliencia al inicio de los síntomas de enfermedad de Alzheimer o trastornos relacionados, lo cual demostraría que además de ser factores de longevidad serían variantes protectoras de enfermedades neurodegenerativas.

11. Estudiar en modelos celulares y animales el mecanismo de acción de las variantes protectoras candidatas identificadas: esa es una buena manera de demostrar que la variante candidata es protectora y de descubrir la forma como ejerce su efecto protector.
12. Copiar la Naturaleza: Todos los pasos anteriores son métodos para leer bien la naturaleza y descubrir en ella tanto los factores causales y de susceptibilidad del Alzheimer y enfermedades neurodegenerativas relacionadas como para descubrir en ella los factores de resiliencia y resistencia que orientan la prevención y la cura. El último paso es desarrollar terapias génicas o farmacológicas que imiten el mecanismo de acción de las variantes protectoras y probarlas en modelos celulares, animales y por último en poblaciones humanas en riesgo.
13. Desarrollar biomarcadores periféricos: Uno de los objetivos del desarrollo de biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer es poderlos usar en grandes poblaciones a bajo costo y aplicables en comunidades con bajo desarrollo tecnológico. Por lo tanto desde el punto de vista de salud pública interesa mucho estudiar su aplicabilidad en sangre periférica, en orina, materia fecal, saliva y cabello. Se debe buscar que estos biomarcadores periféricos se correlacionen con el riesgo de enfermedad de Alzheimer o neurodegenerativa para tomar medidas de prevención primaria o secundaria a tiempo en los sujetos con mayor riesgo.
14. Seguimiento longitudinal por métodos de auto-evaluación y telemedicina: Una vez identificadas las poblaciones en riesgo y el grado de riesgo en la población sana hacerle seguimiento longitudinal para decidir las mejores intervenciones requeridas en el momento más oportuno del desarrollo prolongado de la enfermedad. Es fundamental tener en cuenta que la etapa pre-clínica, asintomática del Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas puede durar entre dos y tres décadas.
15. Las variantes genéticas protectoras que se deben buscar en todas estas poblaciones de interés son: la variante E2 del gen APOE (Corder EH et al, 1994; Vélez JI, Lopera F, et al, 2016; Reiman E et al, 2020), la variante A673T en el gen de la PPA (Jonsson et al, 2012), la variante Christchurch (R136S) en ApoE3 (Arboleda-Velasquez JF et al, 2019), la variante R251G en ApoE4 y la variante V236E en ApoE3 (Liu CC et al, 2021; Le Guen Yan et al, 2022) y la variante Reelin-COLBOS (H3447R) (Lopera F et al, 2023). Las candidatas a variantes genéticas protectoras aún son motivo de estudio y habrá que investigar todas las variantes protectoras que se descubran o se confirmen en el futuro próximo.

Todas las estrategias anteriores son críticas en el diseño de ensayos clínicos farmacológicos y no farmacológicos para el Alzheimer o para otras enfermedades neurodegenerativas ya que son múltiples los factores que pueden modificar la acción de las moléculas experimentales influyendo en el nivel de eficacia de los medicamentos en estudio.

En conclusión, la acción principal para controlar la epidemia mundial de la demencia debería estar dirigida a la población general sana por lo que la estrategia de PREVENCIÓN debería acompañarse de una fuerte estrategia de PROMOCIÓN de un envejecimiento saludable y exitoso que permita prevenir el desarrollo de DCL y demencia.

Lo que debemos promover son políticas y métodos dirigidos a:

- Mantener una buena salud cerebral y mental.
- Controlar los 12 factores de riesgo modificables.
- Promover la identificación de factores genéticos de riesgo aparentemente no modificables en sujetos con resistencia y resiliencia para vincular sus familias a programas de prevención primaria y secundaria.
- Identificar familias con longevidad familiar para buscar variantes de resiliencia o resistencia a las enfermedades neurodegenerativas.
- Desarrollar un modelo de evaluación de susceptibilidad genética teniendo en cuenta la presencia o no de variables de causalidad de susceptibilidad y de protección que permitan identificar las poblaciones con mayor riesgo.
- Desarrollar biomarcadores periféricos de bajo costo indicadores del diagnóstico temprano y de la evolución de la enfermedad.
- Promover la auto evaluación cognitiva longitudinal en programas disponibles en línea que serán supervisadas y evaluadas por una unidad de tele-educación, tele-orientación y tele-medicina para identificar la población en riesgo que se podría beneficiar de programas de prevención primaria, secundaria, terciaria y de tratamientos paliativos o curativos.

La sumatoria del factor edad, la presencia de factores de riesgo modificables, un puntaje de susceptibilidad genética, un puntaje de alteración de biomarcadores y un puntaje en el funcionamiento cognitivo longitudinal permitirán identificar las poblaciones de mayor riesgo en quienes se deben centrar las políticas de promoción, prevención y seguimiento longitudinal. La mayoría de estas recomendaciones hacen parte de la estrategia para los próximos 10 años de nuestro proyecto de Resistencia al Alzheimer. Pero si otros investigadores adoptan estas estrategias, juntos podremos acelerar la era de las soluciones preventivas y curativas no sólo para el Alzheimer sino para todas las enfermedades neurodegenerativas.

Referencias

- Arboleda-Velasquez JF, Lopera F, O'Hare M, et al. Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. *Nat Med.* 2019;25(11):1680-1683. doi:10.1038/s41591-019-0611-3
- Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health.* 1998;88(9):1337-1342. doi:10.2105/ajph.88.9.1337
- Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Rimmler JB, Locke PA, Conneally PM, Schmechel KE et al.: Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer's disease. *Nature Genet* 1994, 7:180-184.
- Henao-Arboleda E, Aguirre-Acevedo DC, Muñoz C, Pineda DA, Lopera F. Prevalencia de deterioro cognitivo leve de tipo amnésico en una población colombiana [Prevalence of mild cognitive impairment, amnesic-type, in a Colombian population]. *Rev Neurol.* 2008;46(12):709-713.
- Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature.* 2012;488(7409):96-99. doi:10.1038/nature11283
- Kosik KS, Muñoz C, Lopez L, et al. Homozygosity of the autosomal dominant Alzheimer disease presenilin 1 E280A mutation. *Neurology.* 2015;84(2):206-208. doi:10.1212/WNL.0000000000001130
- Le Guen Y, Belloy ME, Grenier-Boley B, et al. Association of Rare APOE Missense Variants V236E and R251G With Risk of Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2022;79(7):652-663. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1166
- Liu CC, Murray ME, Li X, et al. APOE3-Jacksonville (V236E) variant reduces self-aggregation and risk of dementia. *Sci Transl Med.* 2021 Sep 29;13(613):eabc9375. doi: 10.1126/scitranslmed.abc9375. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc9375
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6
- Lopera F, Marino C, Chandrabhas AS, et al. Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS heterozygous man. *Nat Med.* 2023;29(5):1243-1252. doi:10.1038/s41591-023-02318-3

- Mías CD, Sassi M, Masih ME, Querejeta A, Krawchik R. Deterioro cognitivo leve: estudio de prevalencia y factores sociodemográficos en la ciudad de Córdoba, Argentina [Mild cognitive impairment: a prevalence and sociodemographic factors study in the city of Córdoba, Argentina]. *Rev Neurol*. 2007;44(12):733-738.
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology*. 2010;75(10):889-897. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f11d85
- Reiman EM, Arboleda-Velasquez JF, Quiroz YT, et al. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nat Commun*. 2020;11(1):667. Published 2020 Feb 3. doi:10.1038/s41467-019-14279-8
- Vélez JI, Lopera F, Sepulveda-Falla D, et al. APOE*E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2016;21(7):916-924. doi:10.1038/mp.2015.17772737475767778798081828384858687

Enlaces a la bibliografía

<https://www.who.int/es/initiatives/decade-of-healthy-ageing>

WHO: Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025. <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017---20258990>

Declaraciones

Lopera F es co-inventor en una solicitud de patente presentada por Mass General Brigham para el desarrollo de fármacos basados en ApoE Christchurch.