

P. PÉREZ • MADRID

1 ¿Cuál es el papel de la variedad del gen de la apolipoproteína A4 (APOE4) en la enfermedad de Alzheimer?

El gen de la apolipoproteína en su alelo 4 (APOE4) corresponde al factor genético más importante predictor de la enfermedad de Alzheimer

esporádica. Las personas de entre 60 a 75 años que portan una dotación doble del gen de la apolipoproteína A4 (APOE4 homocigoto) tienen en torno a un 50% de posibilidades de desarrollarla en los siguientes 10 años. Quere-

mos encontrarlas y proponerles participar de forma totalmente gratuita en el primer ensayo clínico a nivel mundial de fármacos para tratar de prevenir la aparición de la demencia (prevención-alzheimer@quironsalud.es).

2 ¿Qué tipo de estudios se realizan para hallarla?

A través de una simple muestra de saliva se puede descubrir si una persona es portadora de esta variación genética. En el estudio Generation, que estamos llevando a cabo en 190 centros de todo el mundo, intentamos hallar individuos con esta expresión genética que les hace susceptibles de padecer alzhéimer. Para lograrlo recogemos una muestra que mandamos a un laboratorio experto en realizar estudios genéticos. En pocos días somos capaces de identificar si es portadora del gen.

4 ¿Qué significa desde un punto de vista clínico este gen?

Este gen interviene en el metabolismo de las lipoproteínas. No conocemos con exactitud si puede ser por la vía de la cognición o de la vía de la inmunología, la presencia de este alelo hace una predisposición a la enfermedad de Alzheimer.

5 ¿Por qué es importante un estudio sobre los rasgos de sus portadores?

Dentro de los genes implicados, APOE4 es el biomarcador más importante del que disponemos. Si una persona sana tiene dentro de su mapa genético el alelo 4 del APOE en su forma homocigota (dos alelos 4), tiene hasta un 50% de desarrollar alzhéimer en los diez años siguientes. Es una probabilidad alta y se da en entre el 2 al 3% de la población. Asimismo, a los que porten esta variedad del gen en su forma heterocigótica (un solo alelo 4) se les realizará un PET cerebral para calcular su riesgo de padecer la enfermedad y observar de forma precoz si existen depósitos de placa beta-amiloide.

6 ¿Y sus implicaciones terapéuticas?
Uno de los motivos más importantes de fracaso es que los tratamientos se ini-**3 ¿QUÉ PAPEL JUEGA LA HERENCIA GENÉTICA?**

Sabemos que la edad es el factor de riesgo principal para el desarrollo de esta enfermedad. A partir de los 70 años hasta el 8% de la población puede tener Alzheimer. Pero sabemos que existe una clara predisposición familiar.



CIPRIANO PASTRANO

«Una muestra de saliva sirve para hallar un gen del alzhéimer»

10

PREGUNTAS NEUROLOGÍA

Dr. Rafael Arroyo

Jefe del Departamento de Neurología del Hospital Universitario Quirónsalud Madrid y Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo

cian de forma tardía. Incluso comenzando las terapias según aparecen los primeros síntomas llegamos tarde. La presencia de biomarcadores precoces antes de que se desarrolle la enfermedad es de una gran importancia. Sabemos que entre 10 a 20 años antes de que comiencen los primeros síntomas existen depósitos de proteína beta-amiloide en el cerebro. Encontrar marcadores que nos puedan anticipar la demencia en un futuro es el camino que hay que seguir. Si detectamos la población de más riesgo a través de un estudio genético de entre las personas entre 60 a 75 años, podremos emplear fármacos en ese momento. Este es el futuro para que los tratamientos sean cada vez más eficaces.

7 Son personas sanas asintomáticas. ¿Cómo se las puede reclutar?

Tenemos muy claro la importancia de la prevención en el caso de enfermedad cardiovascular. En las enfermedades neurodegenerativas, como el alzhéimer, también

hay que tender a la prevención. Existen biomarcadores que nos acercan a las personas con riesgo y estamos reclutando a las que, en muchas ocasiones, han tenido un familiar con esta patología. Este tipo de alistamiento de voluntarios sanos es el futuro en la investigación porque es necesario hallar terapias preventivas. Si actuamos cuando la enfermedad muestra sus primeros síntomas, ya puede ser tarde.

8 ¿Qué implicaciones éticas tiene tomar un fármaco (aunque sea preventivo) cuando uno está sano?

En Medicina comparamos los beneficios de un tratamiento con sus posibles riesgos. En un ensayo clínico como el que vamos a realizar, buscamos personas sanas que tengan un riesgo de al menos un 50% de sufrir la enfermedad en los siguientes 10 años. Se les va a invitar a participar en un protocolo de investigación de dos fármacos que favorecen la eliminación de placa beta-amiloide y que están bien contrastados en su seguridad y los posibles efectos secundarios son muy escasos y conocidos. Vamos a presentar a las personas sanas con riesgo de sufrir Alzheimer de la posibilidad de tratarse en estadios muy iniciales (presintomáticos). Durante todo el periodo del estudio –estimado en siete años– los participantes estarán con las más altas medidas de seguridad clínica para que tengan los posibles beneficios y siempre bien controlados.

9 ¿Qué tipo de moléculas se investigan para frenar el desarrollo de placas amiloide?

Sabemos que las placas de beta-amiloide favorecen el proceso de neurodegeneración y desde hace años buscamos fármacos que eliminen su acumulación. Por un lado, tenemos los inhibidores de la beta-secretasa que es una enzima importante para la formación de esta placa que en este estudio se va a administrar desde estadios muy iniciales y puede provocar que se frene su formación. Una segunda forma de eliminar la acumulación es la inmunoterapia activa con medicamentos que ayudan al organismo a eliminarla. La tercera vía es el uso de anticuerpos monoclonales, una especie de misiles dirigidos sólo contra la placa. En el estudio Generation no se van a emplear esta clase de fármacos, pero en el Hospital Universitario Quirónsalud Madrid realizamos otro ensayo en fases iniciales con anticuerpos monoclonales con esta misión.

10 ¿Y qué otras líneas de investigación existen?

En estos momentos, las dos vías más importantes son la eliminación lo más temprana posible de la placa beta-amiloide en estadios presintomáticos a través de la supresión de la enzima beta-secretasa o bien por una inmunoterapia o anticuerpos monoclonales. La otra que está comenzando, con un futuro esperanzador, son fármacos que van contra la proteína Tau que también puede ser tóxica para el cerebro. Creemos que eliminando esta proteína o disminuyendo su formación en estadios iniciales puede ser otra gran vía para mejorar los tratamientos.